



(12) PATENT

(19) NO

(11) 333647

(13) B1

NORGE

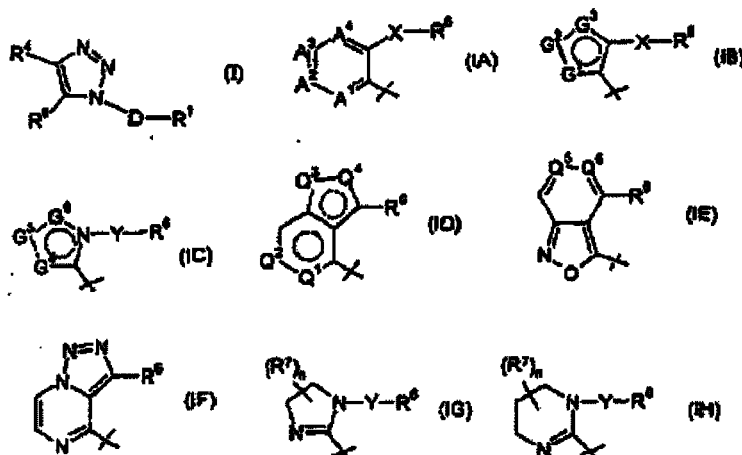
(51) Int Cl.

C07D 249/06 (2006.01)	A61K 31/541 (2006.01)	A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)	A61P 1/04 (2006.01)	C07D 249/08 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)	A61P 1/08 (2006.01)	C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)	A61P 11/06 (2006.01)	C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)	A61P 17/00 (2006.01)	C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)	C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)	A61P 25/04 (2006.01)	C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)	A61P 25/18 (2006.01)	C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)	A61P 25/22 (2006.01)	C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)	A61P 25/24 (2006.01)	C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)	C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)		

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20045120	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.04.22 PCT/US2003/10681
(22)	Inng.dag	2004.11.24	(85)	Videreføringsdag	2004.11.24
(24)	Løpedag	2003.04.22	(30)	Prioritet	2002.04.26, US, 376121
(41)	Alm.tilgj	2004.12.07			
(45)	Meddelt	2013.07.29			
(73)	Innehaver	Eli Lilly and Co, Lilly Corporate Center, US-IN46285 INDIANAPOLIS, USA Louis Nickolaus Jungheim, 8218 Meadowbrook Drive, US-IN46240 INDIANAPOLIS, USA David Michael Remick, 12261 Quarry Court, US-IN46037 FISHERS, USA Brian Stephen Muehl, 530 Leisure Lane, US-IN46142 GREENWOOD, USA Albert Kudzovi Amegadzie, 10569 Camille Court, US-IN46236 INDIANAPOLIS, USA Kevin Matthew Gardinier, 7278 North Hawthorne Lane, US-IN46250 INDIANAPOLIS, USA Erik James Hembre, 1332 North New Jersey Street, US-IN46202 INDIANAPOLIS, USA Jian Eric Hong, 13583 Flintridge Pass, US-IN46033 CARMEL, USA Michael Alan Robertson, 4 Philip Court, US-IN46222 INDIANAPOLIS, USA Kenneth Allen Savin, 4925 Katelyn Drive, US-IN46228 INDIANAPOLIS, USA			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Triazolderivater, farmasøytiske sammensetninger som innbefatter nevnte derivater, samt anvendelse av derivatene til fremstilling av medikament			
(56)	Anførte publikasjoner	L'ABBÉ ET AL: "Synthesis and Thermolysis of 4-substituted 5-Azido-1-Phenyl-1,2,3-Triazoles" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 44, no. 12, 1988, side 3617-3626, EP 0699665 A1			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende søknad angår en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, farmasøytiske sammensetninger derav og anvendelse derav som en inhibitor av NK-1-undertypen av takykininreseptorer, så vel som en fremgangsmåte for dens fremstilling og intermediater derfor. (1) hvori: D er C₁-C₃ alkandiyli; R¹ er fenyl, som eventuelt er substituert med 1 til 3 substituenten uavhengig utvalgt fra gruppen som består av halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoksy, cyano, difluormetyl, trifluormetyl, og trifluormetoksy; R⁴ er et radikal utvalgt fra gruppen som består av (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (EF), (IG), (IH).



Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser med formel (I), farmasøytiske sammensetninger som innbefatter slike forbindelser, forbindelser med formel (I) for bruk som medikament, og anvendelse av slike forbindelser til fremstilling av et medikament.

5

Det er videre beskrevet en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene med formel (I) og intermediater derav.

Takykininer er en familie av peptider som er omfattende spredt både i sentral- og perifer-
 10 ralnervesystemene. Disse peptidene fremviser et antall biologiske effekter gjennom virkninger ved takykininreseptorer. Pr. i dag har tre slike reseptorer blitt karakterisert, som inkluderer NK-1-, NK-2- og NK-3-undertypene av takykininreseptor.

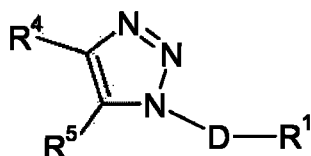
Rollen til NK-1-reseptorundertypen i et antall forstyrrelser i sentralnervesystemet og det
 15 periferiske har blitt omfattende demonstrert i litteraturen. For eksempel antas NK-1-reseptorer å spille en rolle ved depressjon, angst og sentralregulering av forskjellige autonome, så vel som kardiovaskulære og respirasjonsfunksjoner. NK-1-reseptorer i ryggraden antas å spille en rolle ved smertetransmisjon, særlig smerte assosiert med migrene og artritt. I det periferiske nervesystemet har NK-1-reseptoraktivering blitt im-
 20 plisert ved forskjellige forstyrrelser, som inkluderer forskjellige inflammasjonsforstyrrelser, astma, og forstyrrelser i gastrointestinal- og genitourintrakten.

Det er en økende erkjennelse om at selektive NK-1-reseptorantagonister vil vise seg
 25 anvendelige ved behandling av mange sykdommer i sentralnervesystemet og det periferiske nervesystemet. Mens mange av disse forstyrrelsene blir behandlet med nye medisiner, er fremdeles ikke eksisterende behandlinger tilfredsstillende. For eksempel, blir den nyeste klassen av antidepressive midler, selektive serotoningjenopptagningsinhibitorer (SSRI'er), i økende grad foreskrevet for behandling av depressjon; imidlertid har SSRI'er et antall bivirkninger, som inkluderer kvalme, insomni, angst og seksuell dys-
 30 funksjon. Dette kan i betydelig grad påvirke pasientens akseptanser. Som et annet eksempel, er dagens behandlinger for kjemoterapiindusert kvalme og emesi, slike som 5-HT₃-reseptorantagonister, ueffektive når det gjelder å mestre forsinket emesi. Utviklingen av NK-1-reseptorantagonister vil derfor i stor grad øke muligheten for å behandle slike forstyrrelser mer effektivt. Således tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en klas-
 35 se potente ikke-peptid-NK-1-reseptorantagonister, sammensetninger som innbefatter slike forbindelser og fremgangsmåter som innbefatter forbindelsene.

L'ABBÉ, m.fl. (Gerrit L'ABBÉ, m.fl., "Synthesis and Thermolysis of 4-substituted 5-Azido-1-Phenyl-1,2,3-Triazoles", TETRAHEDRON, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, NL, Vol. 44, nr. 12, s. 3617-3626 (1988)) beskriver at visse 5-azido-1-fenyltriazoler kan isomeres termisk til diazo-substituerte tetrazoler eller dekomponeres
 5 til alkylidentriazener avhengig av naturen til substituenten i 4-posisjon. L'ABBÉ, m.fl. beskriver videre tilveiebringelse av 5-(1-benzyl-1,2,3-triazol-4-yl)-1-fenyltetrazol.

EP 0 699 665 A1 beskriver substituerte 2-imidazoliner som er nyttige ved behandling eller forebyggelse av en fysiologisk forstyrrelse forbundet med overskudd av
 10 takykinner.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser med formel I:



15

(I)

hvor:

D er et C₁-C₃ alkandiyl;

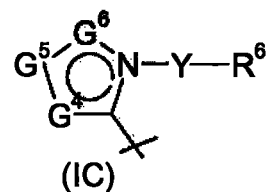
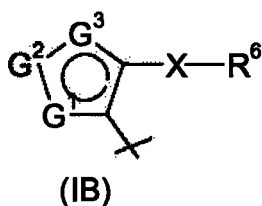
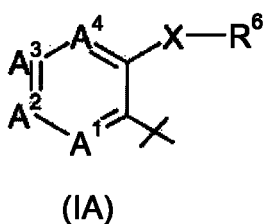
20

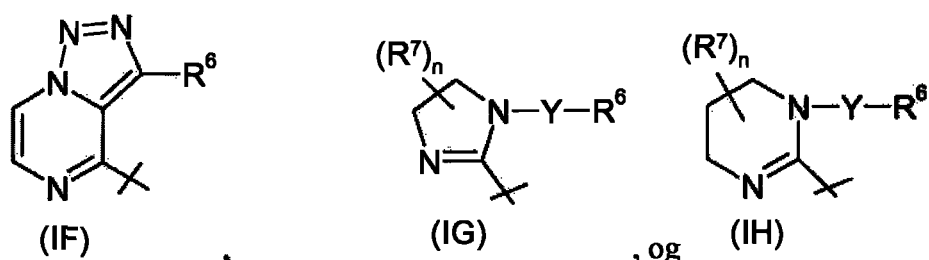
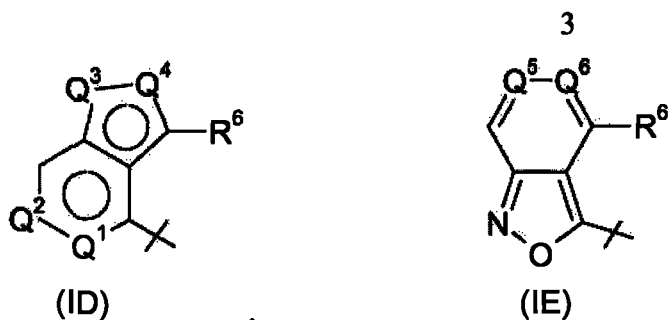
R¹ is fenyl,

som eventuelt er substituert med en til tre substituenten uavhengig utvalgt fra gruppen som består av halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoksy, cyano, difluorometyl, trifluorometyl, og trifluorometoksy;

25

R⁴ er et radikal utvalgt fra gruppen som består av:





5

hvor

-A¹-A²-A³-A⁴-, sammen med atomene til hvilket de er bundet, danner en aromatisk kar-
bocyklisk eller heterocyklisk ring hvori hver av A¹, A², A³, og A⁴ er uavhengig -CR⁸-
10 eller nitrogen, hvori minst en av A¹, A², A³, og A⁴ må være -CR⁸-;

-G¹-G²-G³-, sammen med atomene til hvilke de er bundet, danner en aromatisk eller
cyklisk ring hvori hver av G¹, G², og G³ er uavhengig -CR⁸-, nitrogen, oksygen eller
svovel, hvori kun en av G¹, G², og G³ kan være oksygen eller svovel;

15

-G⁴-G⁵-G⁶-, sammen med atomene til hvilke de er bundet, danner en aromatisk hetero-
cyklisk ring hvori hver av G⁴, G⁵, og G⁶ er uavhengig -CR⁸-, eller nitrogen;

hver R⁸ er uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, C₁-C₄
20 alkyl, substituert C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆ cykloalkyl, -NR¹²R¹³, trifluorometyl, og
trifluormetoksy;

R¹² og R¹³ er hver uavhengig hydrogen, C₁-C₄ alkyl, eller -C(O)-CH₃,
eller R¹² og R¹³, sammen med nitrogenet til hvilke de er bundet danner
25 en 4-7 leddet ring;

Q^1 , Q^2 , Q^5 , og Q^6 er hver uafhængig $-CH-$, eller nitrogen;

Q^3 og Q^4 er hver uafhængig oxygen eller nitrogen, hvori minst en af Q^3 og Q^4 må være
5 nitrogen;

R^6 er C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, feny, eller pyridyl,
hvilke feny eller pyridyl er eventuelt substitueret med en til tre substituerter
uafhængig utvalgt fra gruppen som består af halo, cyano, C_1 - C_4 alkyl,
10 C_1 - C_4 alkoksy, trifluorometyl, trifluorometoksy, morfolino, og $-NR^{14}R^{15}$;

R^{14} and R^{15} er hver uafhængig hydrogen eller C_1 - C_4 alkyl, eller R^{14} og
 R^{15} , sammen med nitrogenet til hvilke de er bundet, danner en 4-7 leddet
ring;

15

X er en binding, C_1 - C_3 alkandiyl, $-CH(OH)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S(O)_p$, eller $-C=N-OR^9$;

p er 0, 1, eller 2;

20 R^9 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, eller benzyl;

Y er en binding, C_1 - C_3 alkandiyl, eller $-C(O)-$;

n er 0, 1, eller 2;

25

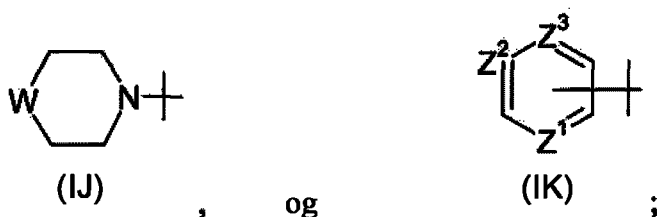
hver R^7 er uafhængig C_1 - C_4 alkyl;

R^5 er hydrogen, halo, trifluorometyl, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, furyl, tienyl, pyrro-
lyl, imidazolyl, $-NR^{16}R^{17}$, pyridyloksy, feny, fenoksy, fenylio, anilino,

30

hvilket fenyl, fenoksy, fenyltio, eller anilinogruppe eventuelt kan være substituert på fenylingen med en eller to substituenten uavhengig utvalgt fra gruppen som består av halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoksy, og -S(O)_q(C₁-C₄ alkyl),

5 eller et radikal utvalgt fra gruppen som består av:



hvor

10

W er en binding, -CH₂-, -O-, -NR¹¹-, eller -S(O)_q-;

q er 0, 1, eller 2;

15 R¹¹ er utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, C₁-C₄ alkyl, acetyl, fenyl, benzyl, og -S(O)₂CH₃;

Z¹, Z², og Z³ er hver uavhengig -CH- eller nitrogen;

20 R¹⁶ og R¹⁷ er hver uavhengig hydrogen eller C₁-C₄ alkyl; forutsatt at både R¹⁶ og R¹⁷ kan ikke være hydrogen;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

25 forutsatt at forbindelsen ikke er 5-(1-benzyl-1,2,3-triazol-4-yl)-1-fenyltetrazol.

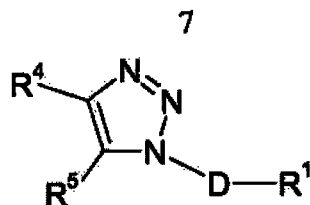
Forbindelsene med formel I er antagonister av takykkininreseptorer. Spesifikt er forbindelsene med formel I antagonister av NK-1-undertypen av takykkininreseptor. På grunn av at disse forbindelsene inhiberer fysiologiske effekter assosiert med overskudd av takykkininer, er forbindelsene anvendelige ved behandling av et antall forstyrrelser relatert til takykkininreseptoraktivering. Disse forstyrrelsene inkluderer: angst, depresjon,

30

psykose, og schizofreni og andre psykotiske forstyrrelser; neurodegenerative forstyrrelser slike som dements, som inkluderer senil dements av Alzheimer's type, Alzheimer's sykdom, AIDS-assosiert dements, og Down syndrom; demyelinerende sykdommer slik som multippel sklerose og amyotrofisk lateral sklerose og andre neuropatiske forstyrrelser, slik som perifer neuropati, diabetisk og kjemoterapiindusert neuropati og postherpetisk og andre neuralgier; akutt og kronisk obstruktive luftveissykdommer slik som voksen respirasjonsstressyndrom, bronkopneumoni, bronkospasme, kronisk bronkitt, driverhoste og astma; inflammasjonssykdommer slik som inflammasjonsbowels sykdom, psoriasis, fibrositt, osteoartritt og reumatoid artritt; forstyrrelser i muskel-skjelettsystemet, slik som osteoporose; allergier slik som eksem og rinitt; hypersensitive forstyrrelser slik som gifteføy; oftalmiske sykdommer slik som konjunktivitt, vernal konjunktivitt, og lignende; kutane sykdommer slik som kontaktdermatitt, atopisk dermatitt, urtikari, og andre eksematoiddermatitter; avhengighetsforstyrrelser slik som alkoholisme; stressrelaterte somatiske forstyrrelser; reflekssympatetisk dystrofi slik som skulder/håndsyndrom; dystymiske forstyrrelser; uheldige immunologiske reaksjoner slik som reaksjon av transplantert vev og forstyrrelser relatert til immunforsterkning eller suppressjon slik som systemisk lupus erytematose; gastrointestinalforstyrrelser eller sykdommer assosiert med neuronal kontroll av viscera slik som ulcerativ kolitt, Crohn's sykdom og irritabel bowel syndrom; forstyrrelser når det gjelder blærefunksjon slik som blæredetrusorhyperrefleksi og inkontinens; aterosklerose; fibrosin og kollagensykdommer slik som sklerodermi og eosinofilisk fascioliose; irritable symptomer av benign prostatahypertrofi; forstyrrelser assosiert med blodtrykk, slik som hypertensjon; eller forstyrrelser i blodstrøm forårsaket av vasodilasjon og vasospatiske sykdommer slik som angina, migræne og Reynaud's sykdom; emesier, som inkluderer kjemoterapiindusert kvalme og emesi; og smerte eller nokisepsjon, f.eks. som bidrar til eller er assosiert med en hvilken som helst av de foregående tilstander.

I en utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som innbefatter, som en aktiv ingrediens, en forbindelse med formel I som definert over, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i kombinasjon med en eller flere farmasøytisk akseptable bærere, fortynningsmidler eller eksipienter.

I en ytterligere utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse med formel I:



(I)

hvor:

5

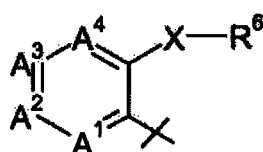
D er et C₁-C₃ alkandiyol;

R¹ is fenyl,

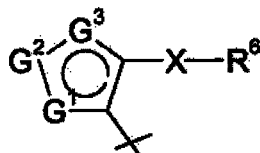
som eventuelt er substitueret med en til tre substituer uafhængig udvalgt fra gruppen som består af halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoksy, cyano, difluorometyl, trifluorometyl, og trifluorometoksy;

10

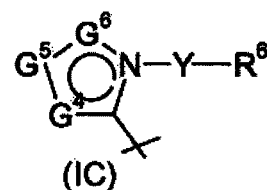
R⁴ er et radikal udvalgt fra gruppen som består af:



(IA)

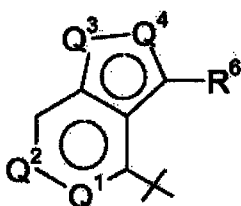


(IB)

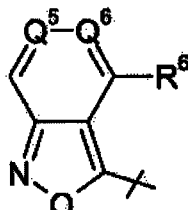


(IC)

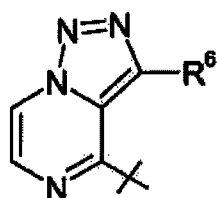
15



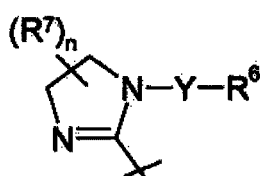
(ID)



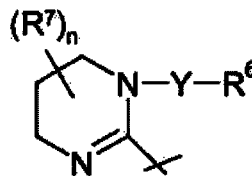
(IE)



(IF)



(IG)



(IH)

, og

20 hvor

$-A^1-A^2-A^3-A^4-$, sammen med atomene til hvilke de er bundet, danner en aromatisk carbocyklisk eller heterocyklisk ring hvori hver av A^1 , A^2 , A^3 , og A^4 er uavhengig $-CR^8-$ eller nitrogen, hvori minst en av A^1 , A^2 , A^3 , og A^4 må være $-CR^8-$;

5 $-G^1-G^2-G^3-$, sammen med atomene til hvilke de er bundet, danner en aromatisk heterocyklisk ring hvori hver av G^1 , G^2 , og G^3 er uavhengig $-CR^8-$, nitrogen, oksygen eller svovel, hvori kun en av G^1 , G^2 , og G^3 kan være oksygen eller svovel;

10 $-G^4-G^5-G^6-$, sammen med atomene til hvilke de er bundet, danner en aromatisk heterocyklisk ring hvori hver av G^4 , G^5 , og G^6 er uavhengig $-CR^8-$, eller nitrogen;

hver R^8 er uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, C_1-C_4 alkyl, substituert C_1-C_4 alkyl, C_3-C_6 cykloalkyl, $-NR^{12}R^{13}$, trifluorometyl, og trifluormetoksy;

15

R^{12} og R^{13} er hver uavhengig hydrogen, C_1-C_4 alkyl, eller $-C(O)-CH_3$, eller R^{12} og R^{13} , sammen med nitrogenet til hvilke de er bundet danner en 4-7 leddet ring;

20 Q^1 , Q^2 , Q^5 , og Q^6 er hver uavhengig $-CH-$, eller nitrogen;

Q^3 og Q^4 er hver uavhengig oksygen eller nitrogen, hvori minst en av Q^3 og Q^4 må være nitrogen;

25 R^6 er C_1-C_4 alkyl, C_3-C_6 cykloalkyl, fenyl, eller pyridyl, hvilke fenyl eller pyridyl er eventuelt substituert med en til tre substituerter uavhengig utvalgt fra gruppen som består av halo, cyano, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoksy, trifluorometyl, trifluormetoksy, morfolino, og $-NR^{14}R^{15}$;

30 R^{14} and R^{15} er hver uavhengig hydrogen eller C_1-C_4 alkyl, eller R^{14} og R^{15} , sammen med nitrogenet til hvilke de er bundet, danner en 4-7 leddet ring;

X er en binding, C₁-C₃ alkandiyl, -CH(OH)-, -C(O)-, -O-, -S(O)_p-, eller -C=N-OR⁹-;

p er 0, 1, eller 2;

5

R⁹ er hydrogen, C₁-C₄ alkyl, eller benzyl;

Y er en binding, C₁-C₃ alkandiyl, eller -C(O)-;

10 n er 0, 1, eller 2;

hver R⁷ er uafhængig C₁-C₄ alkyl;

R⁵ er hydrogen, halo, trifluorometyl, C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆ cykloalkyl, furyl, tienyl,

15 pyrrolyl, imidazolyl, -NR¹⁶R¹⁷, pyridyloksy, fenyl, fenoksy, fenyltio, anilino,

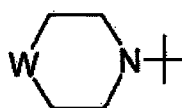
hvilken fenyl, fenoksy, fenyltio, eller anilinogruppe eventuelt kan være

substitueret på fenylringen med en eller to substituenten uafhængig udvalgt fra

gruppen som består af halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoksy, og -S(O)_q(C₁-C₄ alkyl),

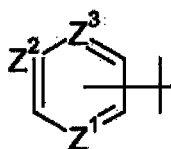
20

eller et radikal udvalgt fra gruppen som består af:



(IJ)

, og



(IK)

;

25 hvori

W er en binding, -CH₂-, -O-, -NR¹¹-, eller -S(O)_q-;

q er 0, 1, eller 2;

30

R^{11} er utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, acetyl, fenyl, benzyl, og $-S(O)_2CH_3$;

Z^1 , Z^2 , og Z^3 er hver uavhengig $-CH-$ eller nitrogen;

5

R^{16} og R^{17} er hver uavhengig hydrogen eller C_1 - C_4 alkyl;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
for bruk som medikament.

10

I et annet aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse anvendelse av en forbindelse med formel I som definert over, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et medikament for behandling av en tilstand med et overskudd av takykinner.

15 En tilstand som nevnte ovenfor og som er av særlig viktighet, er depresjon, angst, schizofreni og andre psykotiske forstyrrelser, emesier, smerte, astma, inflammasjonsbowelsykdom, irabel bowel syndrom og dermatitt. Av disse tilstandene, er depresjon og angst spesielt viktige.

20 Således tilveiebringer foreliggende oppfinnelse ved en foretrukket utførelsesform, anvendelse av en forbindelse med formel I som definert over, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et medikament for behandling av depresjon.

I en annen foretrukket utførelsesform, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse anvendelse av en forbindelse med formel I som definert over, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et medikament for behandling av angst.

Begreper og forkortelsene anvendt i fremstillingene og eksemplene har deres normale betydning med mindre annet er angitt. For eksempel refererer "°C" til grader Celcius;
30 "N" refererer til normal eller normalitet; "mol" refererer til mol; "eq" refererer til ekvivalent; "g" refererer til gram; "L" refererer til liter; "M" refererer til molar eller molaritet; "saltvann" refererer til en mettet vandig natriumkloridløsning; "MS" refererer til massespektrometri; "NMR" refererer til kjernemagnetisk resonansspektroskopi; "TLC" refererer til tynnsjikt-kromatografi; "ACN" refererer til acetonitril; "DMF" refererer til
35 N,N-dimetylformamid; "DMSO" refererer til dimetylsulfoksid; "Et₂O" refererer til dietyleter; "EtOAc" refererer til etylacetat; "MeOH" refererer til metanol; "EtOH" refere-

rer til etanol; "iPrOH" refererer til isopropanol; "TEA" refererer til trietylamin; "TFA" refererer til trifluoreddiksyre; "THF" refererer til tetrahydrofuran.

Slik det anvendes heri, refererer begrepet "C₁-C₄ alkyl" til rette eller forgrenede, monovalente, mettede alifatiske kjeder med 1 til 4 karbonatomer og inkluderer, men er ikke begrenset til, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl og tert-butyl. Begrepet "C₁-C₄ alkyl" inkluderer innenfor sin definisjon begrepet "C₁-C₃ alkyl".

Begrepet "substituert C₁-C₄ alkyl" referer til en forgrenet, monovalent, mettet alifatisk kjede med 1 til 4 karbonatomer, som omfattet i definisjonen av C₁-C₄ alkyl ovenfor, som er ytterligere substituert på et hvilket som helst av karbonatomene med en til tre substituent uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydroksy, okso, halo, C₁-C₄ alkoksy, C₁-C₄ alkoksykarbonyl, =N(OH), morfolino, og -NR^aR^b, hvori R^a er H eller C₁-C₄ alkyl, R^b er H, C₁-C₄ alkyl eller -C(O)-CH₃, eller R^a og R^b, sammen med N til hvilket de er bundet, danner en 4-7-leddet ring. Slike 4-7-leddede ringer inkluderer, men er ikke begrenset til, pyrrolidinyl og piperidino.

"C₁-C₃ alkandiyl" refererer til en rett eller forgrenet, divalent, mettet alifatisk kjede med 1-3 karbonatomer og inkluderer, men er ikke begrenset til metylen, etylen, etan-1,1-diyl, propan-1,1-diyl, propan-1,2-diyl, propan-1,3-diyl og propan-2,2-diyl.

"C₁-C₄ alkoksy" refererer til en rett eller forgrenet alkylkjede som har fra 1 til 4 karbonatomer bundet til et oksygenatom. Typiske C₁-C₄ alkoksygrupper inkluderer metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, butoksy, tert-butoksy, og lignende. Begrepet "C₁-C₄ alkoksy" inkluderer innenfor sin definisjon begrepet "C₁-C₃ alkoksy".

"C₃-C₆ cykloalkyl" refererer til en mettet hydrokarbonringstruktur som inneholder fra 3 til 6 karbonatomer. Typiske C₃-C₆ cykloalkylgrupper inkluderer cyklopropyl, syklopen-tyl, cykloheksyl og lignende.

"Halo", "halogen" og "halid" refererer til et klor-, fluor-, brom eller jodatom. Foretrukne halogener inkluderer klor og fluor.

"C₁-C₄ alkoksykarbonyl" representerer en rett eller forgrenet C₁-C₄ alkoksykjede som definert ovenfor, som er bundet via oksygenatomet til alkoksygruppen til karbonyl- delen. Typiske C₁-C₄ alkoksykarbonylgrupper inkluderer metoksykarbonyl, etoksykarbo-

nyl, propoksykarbonyl, isopropoksykarbonyl, butoksykarbonyl, t-butoksykarbonyl og lignende.

Begrepet "Pg" refererer til en alkohol, karboksyl eller aminobeskyttende gruppe. Typiske beskyttende grupper inkluderer tetrahydropyranyl (THP), silaner slik som trimetylsilan (TMS), tert-butyldimetylsilan (TBDMS), og tert-butyldifenylsilan (TBDPS), metoksymetyl (MOM), benzyl (Bn), p-metoksybenzyl, formyl, acetyl (Ac), og tert-butoksykarbonyl (t-BOC). Typiske karboksylbeskyttende grupper inkluderer metyl, etyl, og tert-butyl. Utvelgelse og anvendelse av beskyttende grupper er godt kjent i litteraturen. Se f.eks. Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience); Protecting Groups, Philip J. Kocienski, Thieme Medical Publishers, Inc., New York, 1994, kapitlene 2, 4, 6.

Det er å forstå at når R^6 er pyridyl kan radikalet være et pyridin-2-yl, pyridin-3-yl eller pyridin 4-yl. Når R^5 er furyl eller tienyl, kan radikalet være bundet til 2- eller 3-posisjonen til radikalet. Når R^5 er pyrrolyl eller imidazolyl, kan radikalet være bundet til 1-, 2- eller 3-posisjonen til radikalet.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan eksistere som stereoisomerer. Cahn-Prelog-Ingold-angivelsene av (R)- og (S)- og betegnelsen L- og D- for stereokjemi relativt til isomerer av glyseraldehyd blir anvendt heri for å referere til spesifikke isomerer. De spesifikke stereoisomerene kan fremstilles ved stereospesifikk syntese eller kan løses opp eller utvinnes ved teknikker kjente i litteraturen, slik som kromatografi på kirale stasjonærfaser eller fraksjonell rekrySTALLISASJON av addisjonssalter dannet med reagenser anvendt for det formålet. Anvendelige fremgangsmåter for å løse og utvinne spesifikke stereoisomerer er godt kjent og beskrevet i E. L. Eliel og S.H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, (Wiley-Interscience 1994), og J. Jacques, A.Collet og S.H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Wiley-Interscience 1981). Det er å forstå at foreliggende oppfinnelse omfatte alle enantiomerer og blandinger av enantiomerer som inkluderer racemater.

Fagmannen vil se at forbindelser ifølge oppfinnelsen kan eksistere som tautomerer. Det er å forstå at tautomere former av forbindelsene med formel (I) også er omfattet av foreliggende oppfinnelse.

Foreliggende oppfinnelse inkluderer farmasøytisk akseptable salter av forbindelser med formel I. En forbindelse ifølge oppfinnelsen kan fremvise en tilstrekkelig basisk funk-

sjonell gruppe, som kan reagere med et hvilket som helst av et antall uorganiske og organiske syrer, for å danne et farmasøytisk akseptabelt salt.

Begrepet "farmasøytisk akseptabelt salt" slik det anvendes heri, refererer til et salt av en forbindelse med formel I. Det er å forstå at det bestemte motionet som danner en del av et hvilket som helst salt ifølge oppfinnelsen vanligvis ikke er kritisk, så lenge saltet som sådan er farmakologisk akseptabelt og så lenge motionet ikke bidrar til uønskede kvaliteter ved saltet som et hele.

Forbindelsen med formel I og intermediatene beskrevet heri danner farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter med et spekter av organiske og uorganiske syrer og inkluderer fysiologisk akseptable salter som ofte anvendes innen farmasøytisk industri. Slike salter er også del av foreliggende oppfinnelse. Et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt dannes fra en farmasøytisk akseptabel syre, som er godt kjent i litteraturen. Slike salter inkluderer farmasøytisk akseptable salter listet i Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977), som er kjent for fagmannen. Typiske uorganiske syrer anvendt for å danne slike salter inkluderer saltsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, salpetersyre, svovelsyre, fosforsyre, hypofosforsyre, metafosforsyre, pyrofosforsyre og lignende. Salter avledet fra organiske syrer, slik som alifatiske mono- og dikarboksylysyre, fenylsubstituerte alkansyrer, hydroksyalkan- og hydroksyalkandisyre, aromatiske syrer, alifatiske og aromatiske sulfonsyrer, kan også anvendes. Slike farmasøytisk akseptable salter inkluderer således acetat, fenylacetat, trifluoracetat, akrylat, askorbat, benzoat, klorbenzoat, dinitrobenzoat, hydroksybenzoat, metoksybenzoat, metylbenzoat, o-acetoksybenzoat, naftalen-2-benzoat, bromid, isobutytrat, fenylbutytrat, α -hydroksybutytrat, butyn-1,4-dikarboksylat, heksyn-1,4-dikarboksylat, kaprat, kaprylat, cinnamat, citrat, format, fumarat, glykollat, heptanoat, hippurat, laktat, malat, maleat, hydroksymaleat, malonat, mandelat, mesylat, nikotinat, isonikotinat, nitrat, oksalat, ftalat, tereftalat, propiolat, propionat, fenylpropionat, salicylat, sebakat, suksinat, suberat, benzensulfonat, p-brombensensulfonat, klorbensensulfonat, etylsulfonat, 2-hydroksyetyl-sulfonat, metylsulfonat, naftalen-1-sulfonat, naftalen-2-sulfonat, naftalen-1,5-sulfonat, p-toluensulfonat, xylensulfonat, tartrat, og lignende.

Slik det anvendes heri, refererer begrepet "pasient" til et pattedyr som er berørt av en eller flere forstyrrelsene assosiert med overskudd av takykiniener. Marsvin, hunder, katter, rotter, mus, hester, kveg, sauer og mennesker er eksempler på pattedyr innenfor omfanget av betydningen av begrepet. Det er å forstå at den mest foretrukne pasienten er et

menneske. Det er også å forstå at foreliggende oppfinnelse angår spesifikt inhibering av pattedyr-NK-1-reseptorer.

Det er også kjent at fagmannen kan påvirke forstyrrelsen ved å behandle en pasient som er berørt av forstyrrelsene eller ved profylaktisk å behandle en pasient berørt av forstyrrelsene med en effektiv mengde av forbindelsen med formel I. Således, er begrepene "behandling" og "behandle" tiltenkt å referere til alle prosesser hvori det kan oppnås en redusering av utvikling av, avbryting, arrestering, kontrollering eller stopping av progressjon av forstyrrelsene beskrevet heri, og er tiltenkt å inkludere profylaktisk behandling av slike forstyrrelser, men indikerer ikke nødvendigvis en total eliminering av alle forstyrrelsens symptomer.

Slik det anvendes heri refererer begrepet "effektiv mengde" av en forbindelse med formel I til en mengde som er effektiv til å behandle forstyrrelsen beskrevet heri.

15

Som med en hvilken som helst gruppe av farmasøytisk aktive forbindelser er noen grupper foretrukket ved deres sluttbrukapplikasjon. Foretrukne utførelsesformer ifølge oppfinnelsen er diskutert nedenfor.

Foretrukne forbindelser er de hvori R^4 er et radikal med formel (IA), (IB) eller (IC). Den mest foretrukne R^4 -gruppe er et radikal med formel (IA).

Foretrukne utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse, når R^4 er et radikal med formel (IA), er gitt nedenfor:

- (a) $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ er $-N-CR^8-CR^8-CR^8-$.
- (b) $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ er $-N-N-CR^8-CR^8-$.
- (c) $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ er $-N-CR^8-N-CR^8-$.
- (d) $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ er $-N-CH-CH-CR^8-$.
- (e) $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ er $N-N-CH-CR^8-$.
- (f) $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ er $-N-CH-N-CR^8-$.
- (g) R^8 er hydrogen.
- (h) R^8 er $-NR^{12}R^{13}$.
- (i) R^{12} og R^{13} er hver hydrogen.
- (j) R^1 er fenyl substituert med to substituenten utvalgt fra gruppen som består av halo og trifluormetyl.
- (k) R^1 er 3,5-bis-trifluormetylphenyl.
- (l) R^5 er et radikal med formel (IK) hvori Z^2 er nitrogen.

- (m) R^5 er fenyl.
- (n) R^5 er pyridin-4-yl.
- (o) R^5 er pyridin-3-yl.
- (p) X er -C(O)-.
- 5 (q) X er C_1 - C_3 alkandiyl.
- (r) R^6 er fenyl, som eventuelt er substituert med en til tre substituerter uavhengig utvalgt fra gruppen som består av halo, cyano, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoksy, trifluormetyl, trifluormetoksy, morfolino og -NR¹⁴R¹⁵.
- (s) R^6 er 2-klorfenyl.
- 10 (t) Foretrukne forbindelser hvori R^4 er et radikal med formel (IA) inkluderer:
- {2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-(klor-fenyl)metanon,
- {4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon,
- 15 {5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon,
- {4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon,
- {5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)metanon,
- 20 {2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon,
- {2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-fenyl-metanon,
- 25 {5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon,
- {4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)metanon,
- {2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon,
- 30 {3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon,
- {3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon,
- 35 {2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-trifluormetyl-fenyl)-metanon,

{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-fluor-fenyl)-metanon,
 {3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon, og
 5 {2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanol.

Foretrukne utførelsesformer ifølge oppfinnelsen, hvori R^4 er et radikal med formel (IB) er gitt nedenfor.

10

- (a) $-G^1-G^2-G^3-$ er $-N-O-CR^8-$.
- (b) $-G^1-G^2-G^3-$ er $-O-N-CR^8-$.
- (c) R^8 er C_1-C_4 substituert alkyl.
- (d) R^1 er fenyl substituert med to substituent utvalgt fra gruppen som består av
 15 halo og trifluormetyl.
- (e) R^1 er 3,5-bis-trifluormetyl-fenyl.
- (f) R^5 er et radikal med formel (IK) hvori Z^2 er nitrogen.
- (g) R^5 er fenyl.
- (h) R^5 er pyridin-4-yl.
- 20 (i) R^5 er pyridin-3-yl.
- (j) X er $-C(O)-$.
- (k) X er C_1-C_3 alkandiyl.
- (l) R^6 er fenyl, som eventuelt er substituert med en til tre substituent uavhengig utvalgt fra gruppen som består av halo, cyano, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoksy, trifluormetyl, trifluormetoksy, morfolino og $-NR^{14}R^{15}$.
- 25 (m) R^6 er 2-klor-fenyl.
- (n) Foretrukne forbindelser hvori R^4 er et radikal med formel (IB) inkluderer:
 [3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-isoksazol-4-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon, og
 30 [3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-isoksazol-4-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon.

Foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen hvori R^4 er et radikal med formel (IC) er gitt nedenfor.

35

- (a) $-G^4-G^5-G^6-$ er $-N-N-CR^8-$ eller $-N-N-N-$.
- (b) R^8 er et C_1-C_4 substituert alkyl.

- (c) R^1 er fenyl substituert med to substituenten utvalgt fra gruppen som består av halo og trifluormetyl.
- (d) R^1 er 3,5-bis-trifluormetyl-fenyl.
- (e) R^5 er et radikal med formel (IK).
- 5 (f) R^5 er fenyl.
- (g) Z^2 er nitrogen.
- (h) R^5 er et radikal med formel (IJ), hvori W er -O- eller -NR¹¹-.
- (i) R^{11} er C₁-C₄ alkyl.
- (j) Y er en binding.
- 10 (k) Y er et C₁-C₃ alkandiyl.
- (l) R^6 er fenyl, som eventuelt er substituert med 1 til 3 substituenten uavhengig utvalgt fra gruppen som består av halo, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoksy, trifluormetyl, trifluormetoksy, morfolino og -NR¹⁴R¹⁵.
- (m) R^6 er 2-klorfenyl.

15

Fagmannen vil se at ytterligere foretrukne utførelsesformer kan velges ved å kombinere de foretrukne utførelsesformene ovenfor, eller med referanse til eksemplene gitt heri.

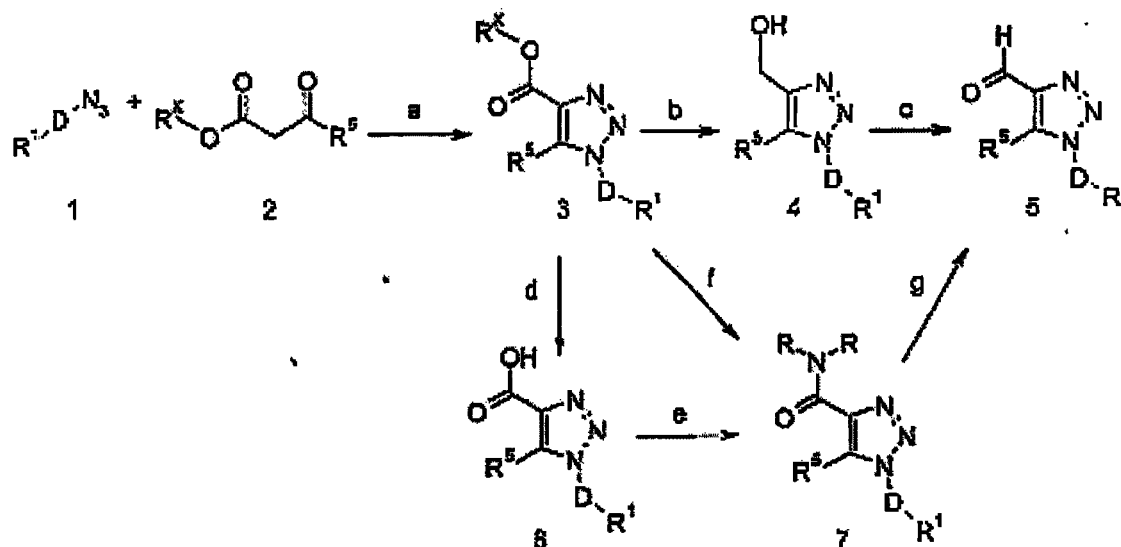
Forbindelsene beskrevet heri kan fremstilles i henhold til følgende skjemaer og eksempler. Eksemplene skal ikke på noen måte betraktes som begrensninger på hvordan forbindelsene kan fremstilles. Fagmannen vil se at introduksjon av visse substituenten vil danne asymmetri i forbindelsene med formel (I). Foreliggende oppfinnelse omfatter alle enantiomerer og blandinger av enantiomerer, som inkluderer racemater. Det er foretrukket at forbindelsene ifølge oppfinnelsen som inneholder kirale sentere er enkle enantiomerer.

25

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved et antall fremgangsmåter, hvor noen er illustrert i skjemaene nedenfor. Fagmannen vil se at de enkelte trinn i følgende skjemaer kan varieres for å tilveiebringe forbindelser med formel (I). Den bestemte rekkefølgen av trinnene som kreves for å fremstilles forbindelsene med formel (I) er avhengig av den bestemte forbindelsen som syntetiseres, utgangsforbindelsen og den relative labiliteten til substituentdelene.

30

Skjema 1:



I skjema 1, blir triazolforbindelsene med formel (3), dannet ved å omsette en betake-
 5 toester med formel (2), slik som betaketo C₁-C₆ alkyl eller benzylester, med et azid med
 formel (I). Slike ringdannelser er godt kjent i litteraturen. Se Savini et al., *Farmaco*
 (1994) 49(5): 363-370; Martini et al., *J. Pharm. Sci.* (1988) 77(11): 977-980; Sun et al.,
Magn. Reso. Chem. (1998) 36(6): 459-460; Settimo et al., *Farmaco Ed. Sci.* (1983)
 38(10): 725-737; Olesen et al., *J. Heterocycl. Chem.* (1984) 21: 1603-1608; L'abbe et
 10 al., *Bull. Soc. Chim. Belg.* (1987) 96(10): 823-824; Julino et al., *J. Chem. Soc. Perkin*
Trans. 1 (1998) 10: 1677-1684; Mamedov et al., *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl.*
Transl.) (1993) 29(5): 607-611; Wender et al., *Tetrahedron Lett.* (1987) 28(49): 6125-
 6128; Freitas et al., *J. Heterocycl. Chem.* (1995) 32(2): 457-462; Cottrell et al., *J. Hete-*
rocycl. Chem. (1991) 28(2): 301-304. Produktet med formel (3) kan isoleres og renses
 15 ved teknikker kjente i litteraturen, slik som presipitasjon, filtrering, ekstraksjon, for-
 dampning, triturering, kromatografi og rekrystallasjon.

Azider med formel (1) er kommersielt tilgjengelige eller kan syntetiseres fra de korres-
 ponderende halid- eller sulfonaterderivatene ved reaksjon med en azidkilde, slik som
 20 NaN₃, LiN₃ eller tetrabutylammoniumazid (Bu₄NN₃) med NaN₃ som foretrukket i en
 passende løsemiddelblanding som DMSO og vann.

Alternativt vil fagmannen også se at et malonatderivat kan anvendes i reaksjonstrinn a,
 istedenfor en betaketoester. Både malonatene og betaketoesterene er godt kjente for
 25 fagmannen. Se Benetti, S.; Romagnoli, R.; De Risì, C.; Zanirato, Z. "Mastering β-Keto
 Esters," *Chem. Rev.* 1995, 95, 1065-1114.

Når dialkylmalonater velges som utgangsreagens, er R⁵ i det resulterende produktet med formel (3) en hydroksylgruppe. Hydroksylgruppen kan enkelt omdannes til det korresponderende halidintermediatet. Denne typen transformasjon er godt kjent for fagmannen. Se Buckle, D.R.; Rockell, C.J.M., *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1982**, 627-630.

Trinn b angir reduksjon av 1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysreesteren med formel (3) for å gi et 1H-[1,2,3]triazol-4-yl-metanol med formel (4). Slike reduksjonstrinn er godt kjente for fagmannen. Se Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2. utgave, copyright 1999, John Wiley & Sons, s. 1117-1120.

I en variasjon av trinn b, kan 1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysreesteren med formel (3) reduseres med passende reduksjonsmiddel, slik som natriumborhydrid, litiumaluminiumhydrid, litiumborhydrid eller diisobutylaluminiumhydrid, med natriumborhydrid som foretrukket reduksjonsmiddel. Slike reduksjoner blir generelt utført i et løsemiddel slik som MeOH, EtOH, iPrOH, THF, toluen, metylenklorid eller blandinger derav. Foretrukket løsemiddel er absolutt etanol. Produktet kan isoleres og renses ved teknikkene beskrevet ovenfor.

Oksidasjon av en alkylhydroksygruppe med formel (4) er kjent i litteraturen. Et representativt eksempel er vist i trinn c, hvori 1H-[1,2,3]triazol-4-yl-metanolen med formel (4) kan oksideres ved reaksjon med et passende oksidasjonsmiddel slik som manganoksid. Andre oksidasjonsmidler inkluderer pyridinsvoveltrioksidkompleks, 1,1,1-triacetoksy-1,1-dihydro-1,2-benzjodoksol-3(1H)-on (Dess-Martin-reagens), pyridiumklorkromat, pyridiniumdikromat og katalytisk tetrapropylammoniumperutenat (TPAP) med N-metylmorfolin N-oksidi (NMO) som en kooksidant. Aldehydene med formel (5) kan isoleres ved teknikkene beskrevet ovenfor.

Hydrolyse av karboksylestere med formel (3) for å gi de korresponderende karboksylsyrene med formel (6) er godt kjente reaksjoner. Se Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2. utgave, copyright 1999, John Wiley & Sons, s. 1959-1968. For eksempel blir en passende ester med formel (3) løst i et passende løsemiddel, slik som metanol eller dioksan og vann, og behandlet med en passende base, slik som NaOH eller LiOH, for å gi en forbindelse med formel (6).

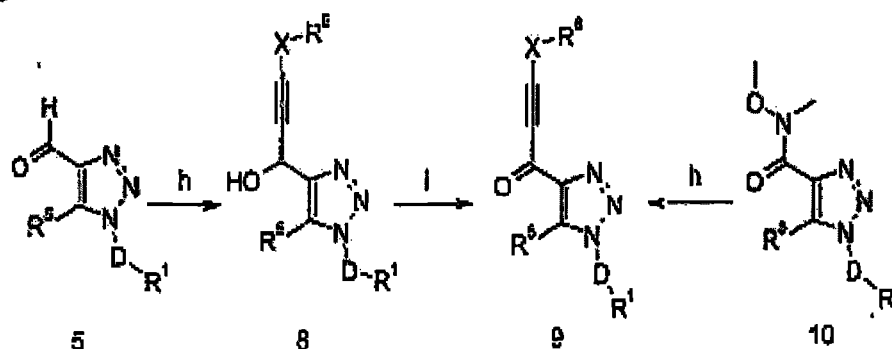
Reaksjonen i trinn e, hvori en karboksylsyre, slik som den med formel (6), kobles med et passende amin, under standard peptidkoblingsbetingelser, er kjent for fagmannen.

Spesifikt blir aminet og karboksylsyren koblet under nærvær av et peptidkoblingsmiddel, eventuelt i nærvær av en katalysator. Egnede peptidkoblingsreagenser inkluderer N,N'-karbonyldiimidazol (CDI), N,N'-dicykloheksylkarbodiimid (DCC), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid hydroklorid (EDC) og 1-(3-(1-pyrrolidiny)propyl)-3-etylkarbodiimid (PEPC). Egnede katalysatorer for koblingsreaksjonen inkluderer N,N-[dimetyl]-4-aminopyridin (DMAP). Slike koblingsreaksjoner er kjente i litteraturen. Se Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2. utgave, copyright 1999, John Wiley & Sons, s. 1941-1949.

- 10 Alternativt, kan en forbindelse med formel (6) omdannes til et syrekloridderivat, foretrukket med reaksjon med oksalyklorid og DMF, og anvendes for å acylere det passende aminet for å gi en forbindelse med formel (7). Slike acyleringsreaksjoner er kjente i litteraturen. Se Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2. utgave, copyright 1999, John Wiley & Sons, s. 1929-1930. Produktet kan isoleres og renses ved
- 15 teknikker beskrevet ovenfor.

- Fagmannen vil også se at dannelsen av amider med formel (7) ved en direkte omdanning av karboksylesteren med formel (3) ved anvendelse av en trialkylaluminiumreagens med et passende amin eller ved anvendelse av magnesiumamid for å gi forbindelser med formel (7). Formel (7) kan ytterligere gjennomgå en reduksjon, trinn g, ved
- 20 behandling med et passende reduksjonsmiddel, slik som diisobutylaluminiumhydrid, litiumaluminiumhydrid eller et boranmetylsulfidkompleks som gir aldehyder med formel (5). Se Larock, R., *Comprehensive Organic Transformations*, 2. utgave, Wiley-VCH: New York, 1999, s. 1269-1271.

Skjema 2



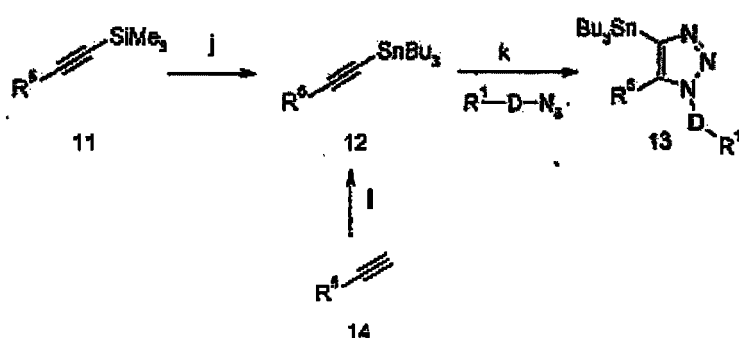
Alkynylketoner med formel (9) kan syntetiseres fra aldehydene med formel (5) (se skjema 1) eller N-metyl-N-metoksyamidderivatene med formel (10).

5

Trinn h angir tilsetning av et alkynylanion til aldehydet med formel (5) eller et N-metyl-N-metoksyamid med formel (9). Alkynylanionet genereres ved å behandle det passende alkynet med en egnet base, slik som metyllitium, n-butyllitium, tert-butyllitium, litium-diisopropylamin, foretrukket metyl- eller etylmagnesiumbromid. Når aldehydene med formel (5) anvendes kan hydroksyintermediatet, formel (8), oksideres for å gi ketonet med formel (9). Slike reaksjoner er kjente i litteraturen. Se Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2. utgave, Wiley-VCH: New York, 1999, s. 1234-1246. Alternativt, når N-metyl-N-metoksyamidderivatene med formel (10) anvendes blir forbindelser med formel (9) oppnådd direkte.

15

Skjema 3



Stannaner med formel (13) kan fremstilles fra reaksjonen mellom et passende azid, formel (1), og et passende stannylacetylen med formel (12). Reaktantene kombineres i et passende løsemiddel, slik som benzen, kloroform, THF, foretrukket toluen, og varmes til reaksjonen er fullstendig. Forbindelsen med formel (13) isoleres og renses ved teknikker kjente i litteraturen og beskrevet ovenfor.

20

Stannylacetylenene med formel (12) er lett tilgjengelige fra kommersielle kilder eller kan fremstilles fra forbindelser med formel (11) eller (14). En forbindelse med formel (11) kan løses i et passende løsemiddel, slik som THF, fulgt av tilsetning av bis(tributyl)tinnoksid og et passende desilyleringsmiddel, slik som TBAF (tetrabutylammoniumfluorid), eller kaliumtributylsilanolat. Alternativt, blir forbindelsen med formel (12) fremstilt ved å blande et alkyn i et passende løsemiddel, slik som eter eller THF, ved -15 til -10°C. Til denne blandingen blir det tilsatt nBuLi, fulgt av tributyltinnklorid. Forbindelsen med formel (12) kan anvendes direkte eller isoleres og renses ved teknikker beskrevet ovenfor.

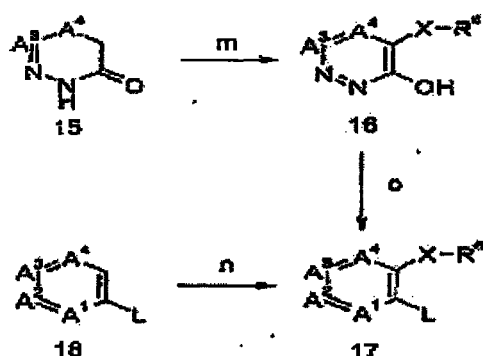
10

Dannelse av forskjellige stannylacetylenere med formel (12) har blitt beskrevet andre steder. Se f.eks. WO 00/51614; WO 00/01702; WO 98/46228; Lambert et al., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* (2001) 6: 964-974; Yamamoto et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1991) 12: 3253-7; Zhou et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1991) 11:2827-30; Warner et al., *J. Org. Chem.* (1994), 59(19): 5822-23; og Jacobi et al., *Journal of the American Chemical Society* (2000), 122(18): 4295-4303.

15

Silylacetylenene med formel (11) er lett tilgjengelige fra kommersielle kilder. Alternativt vil fagmannen se at forbindelser med formel (11) kan fremstilles ved å omsette en passende arylhalidforbindelse med trimetylsilylacetylen for å gi silylalkynet. Reaksjonen skjer under nærvær av kobberjodid og en palladiumkatalysator, slik som diklorbis(trifenyl-fosfin)palladium (II). Andre egnede katalysatorer inkluderer Pd(Ph₃)₄, Pd₂dba₃•CHCl₃, eller Pd(OAc)₂.

25 Skjema 4



For å fremstille forbindelsen med formel (17) hvor L kan være et halid, trimetylsilyl (TMS) eller trifluormetansulfonat (triflat), foretrukket et bromid, blir heteroaryl med formel (18) behandlet med en passende base slik som LDA (litiumdiisopropylamid) eller LiTMP (litiumtetrametylpiperidin), i et passende løsemiddel, slik som eter, eller

30

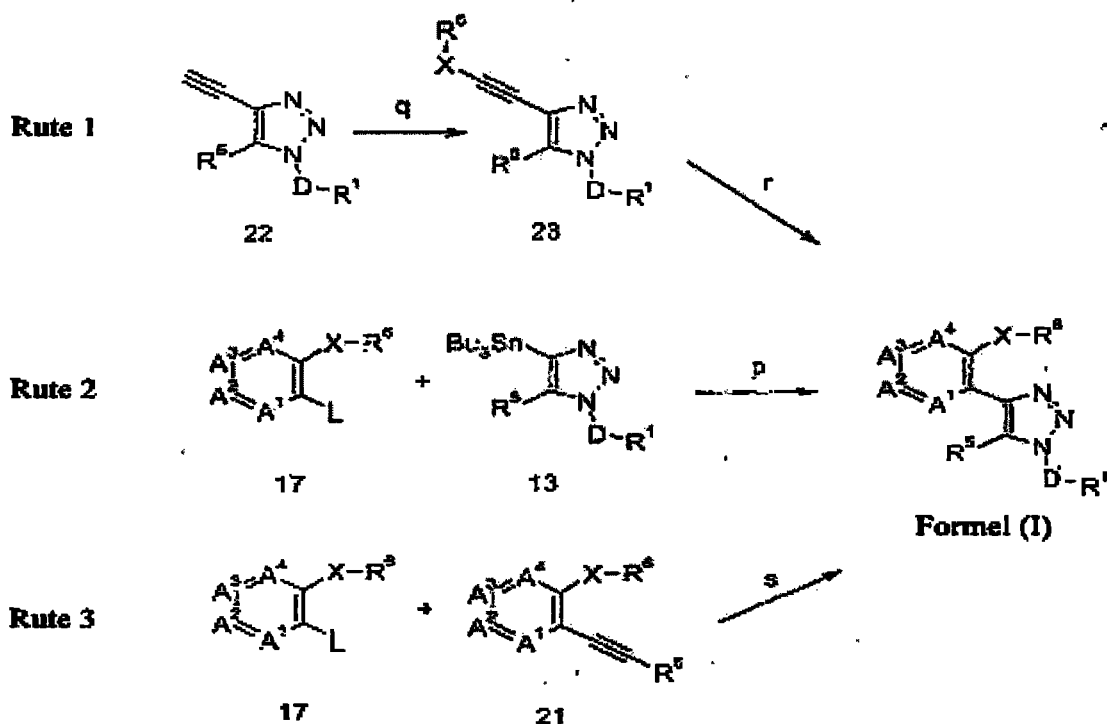
foretrukket THF, og deretter omsatt med et kommersielt tilgjengelig aldehyd, trinn n, for å gi substituert heteroaryl med formel (17), hvori X er -CH(OH)-. Forbindelser med formel (17) kan isoleres og renses ved teknikkene beskrevet ovenfor.

- 5 Alternativt, for forbindelser med formel (17), hvori A² og A⁴ begge er nitrogen, blir 5-brompyrimidinet med formel (18) og et kommersielt tilgjengelig aldehyd løst i et passende løsemiddel, slik som eter, og varmet til reflux. En passende base slik som LDA tilsettes for å gi forbindelsen med formel (17), som kan isoleres og renses ved teknikker beskrevet ovenfor. Se referanse: Kress, T.J., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44(13), 2081-2082.
- 10 Fagmannen foretrekker anvendelse av en passende substituert disulfidforbindelse, på formen R⁶-X-X-R⁶, istedenfor et aldehyd, som også gir forbindelser med formel (17), hvor X er svovel.

- Forbindelser med formel (17), hvori X er -CH(OH)-kan oksideres ved hjelp av kjente teknikker for å gi et keton med formel (17), hvori X er -C(O)-. For eksempel kan alkoholen løses i et passende løsemiddel, slik som toluen eller CH₂Cl₂, fulgt av tilsetning av MnO₂. Ketonet kan isoleres og renses ved teknikker kjente i litteraturen. Generelt gjelder at andre oksidasjonsbetingelser kan anvendes for å gi forbindelser med formel (17), hvori X er -C(O)-. For eksempel kan oksidasjon oppnås ved anvendelse av Dess-Martin perjodinan. Andre oksidasjonsbetingelser er kjente i litteraturen. Se Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2. utgave, Wiley-VCH: New York, **1999**, s. 1234-1246.
- 15
- 20

- Som vist i trinn m, kan ketoner med formel (17), hvori A¹ og A² begge er nitrogen alternativt fremstilles ved å omsette dihydropyridazinonet med formel (15) med passende aldehyd med formel (19) under nærvær av en passende base, slik som NaOH eller KOH, i et passende løsemiddel, slik som MeOH eller EtOH. Den foretrukne kombinasjonen er KOH i EtOH. Forbindelser med formel (16), hvori X er metylen, isoleres og renses ved teknikker kjente i litteraturen og beskrevet ovenfor. Metylenet kan ytterligere oksideres for å gi en forbindelse med formel (16) hvori X er -C(O)- ved behandling med en løsning av eddiksyre og natriumdikromat og oppvarming. Hydroksypyridaziner med formel (16) blir deretter kombinert med et bromeringsmiddel, slik som fosforoksybromid for å gi en forbindelse med formel (17), som isoleres og renses som beskrevet ovenfor. Se referansene Kandile, N., *Acta Chimica Hungarica*, **1990**, s. 829; Ismail, M., *Indian J. Chem.*, **1998**, s. 1007; Ismail, M., *Synthetic Communications*, **1998**, s. 3609.
- 25
- 30
- 35

Skjema 5



I skjema 5, rute 1, kan forbindelser med formel (I), hvori hver av A^1 , A^2 , A^3 og A^4 er CR^8 fremstilles fra forbindelser med formel (23), hvori X er $-C(O)-$. Fagmannen vil se at betingelser for fremstilling av slike arylgrupper er kjente i litteraturen. For eksempel, kan en forbindelse med formel (23) hvori X er $-C(O)-$ omsettes i klorbenzen med pyron for å gi forbindelser med formel (24), hvori A^1 , A^2 , A^3 og A^4 hver er $-CH-$. Produktet med formel (I) blir hensiktsmessig rensset ved teknikker kjente for fagmannen, slik som silikagelkromatografi. Forbindelser med formel (22) kan fremstilles fra et aldehyd med formel (5), som er beskrevet i skjema 1. Aldehydet omsettes med en ester, slik som (1-diazo-2-okso-propyl)-fosfonsyredimetylester, for å gi alkynet med formel (23). Reaksjonen utføres i et passende løsemiddel, slik som MeOH eller EtOH. Fagmannen vil se at en forbindelse med formel (23), hvori X er $-CH(OH)-$ kan fremstilles fra alkyner med formel (22) ved anvendelse av en reaksjon tilsvarende den som er beskrevet i skjema 2 ovenfor. Videre, kan en forbindelse med formel (23), hvor X er $-CH(OH)-$, oksideres for å gi en forbindelse med formel (23), hvori X er $-C(O)-$, ved teknikker kjente i litteraturen og som er beskrevet ovenfor i skjema 4.

I skjema 5, rute 2, trinn p, blir en palladiumkatalysator, slik som $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2dba_3 \cdot CHCl_3$, $Pd(OAc)_2$, eller diklorbis(trifenylfosfin)palladium tilsatt til en avgasset løsning av halidet eller triflatet med formel (17) og stannanet med formel (13). Fore-

trukket palladiumkatalysator for reaksjonen i trinn p er $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$. Reaksjonen utføres i et passende løsemiddel, slik som benzen, toluen, eller foretrukket, DMF, i et forseglet kar under N_2 . Produktet med formel (24) kan isoleres og renses som beskrevet ovenfor.

5

Ketonforbindelsene med formel (I) kan reduseres for å gi forbindelser hvori X er $\text{CH}(\text{OH})$ - ved behandling med litiumaluminiumhydrid. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker beskrevet ovenfor. Tilsvarende transformasjoner har blitt beskrevet og er kjente i litteraturen.

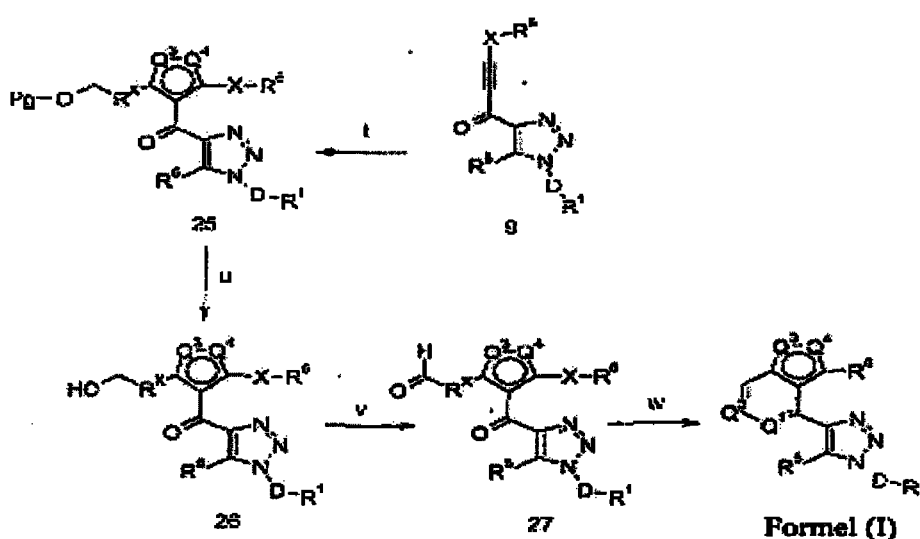
10

Alternativt kan forbindelse med formel (I) fremstilles gjennom intermedietet med formel (21), som vist i rute 3. Bromidet med formel (17) løses i et passende løsemiddel, slik som benzen eller toluen, og et alkyn eller alkynylstannan tilsettes. Reaksjonen skjer under nærvær av en palladiumkatalysator, slik som $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$, eller tetrakis(trifenylfosfin)palladium, alene eller i kombinasjon med CuI . Produktet, alkynet med formel (21), blir ytterligere kombinert med et passende azid med formel (I), hvor dannelsen av dette er beskrevet i skjema 1, i et egnet løsemiddel slik som toluen, og varmes opp for å gi en forbindelse med formel (I). Forbindelser med formel (I) kan isoleres og renses ved teknikker kjente i litteraturen og beskrevet ovenfor.

20

Skjema 6

Rute 1



25 Forbindelser med formel (I) hvori R^4 er et radikal med formel (ID), fremstilles som vist i skjema 6, rute 1. I hver av forbindelsene med formel (9), (25), (26) og (27), er X en

binding. Forbindelser med formel (25) kan fremstilles fra alkyner med formel (9) (beskrevet i skjema 2). Fagmannen vil se at cyclisering av alkynet med formel (9) med et nitriloksid, generert ved kombinasjon av passende substituert nitroalkan under nærvær av et isocyanat og en base, slik som trietylamin, eller ved å kombinere et eventuelt substituert kloroksim under nærvær av trietylamin, gir forbindelser med formel (25), hvori Q^3 og Q^4 er N og O respektivt. Eksempler på slike cycliseringer, se Joule, J.A., Mills, K., *Heterocyclic Chemistry*, 4. utgave, Blackwell Science, Inc., Malden, MA. 2000, s. 442-448; Hussein, Ahmed Q.; El-Abadelah, Mustafa, M., Sabri, Wail S. Heterocycles from nitrile oxides I; *J. Heterocycl. Chem.* (1983), 20(2), 301-4. Fagmannen vil se at forbindelser med formel (25), hvori Pg er en beskyttende gruppe slik som THP eller trimetylsilan, kan avbeskyttes som vist i trinn u. Den beskyttede alkoholen løses i et egnet løsemiddel, slik som MeOH eller EtOH, og behandles med en syre, slik som p-TsOH•H₂O (para-toluensulfonsyre) eller CSA (kamfersulfonsyre). Alternativt kan alkoholen frigjøres ved behandling med en blanding av THF, vann og eddiksyre. Produktet isoleres og renses som beskrevet tidligere eller kan anvendes uten rensing. For forbindelser med formel (25) eller (26) når R^5 er et halid, slik som et klorid, kan en substitusjon utføres med en passende nukleofil slik som, men ikke begrenset til, primære aminer, sekundære aminer, alkoholer eller tioler for ytterligere å omfatte forbindelser med formel (25) eller (26). Se March, J., *Advanced Organic Chemistry*, copyright 1985, John Wiley and Sons, Inc., s. 255-446.

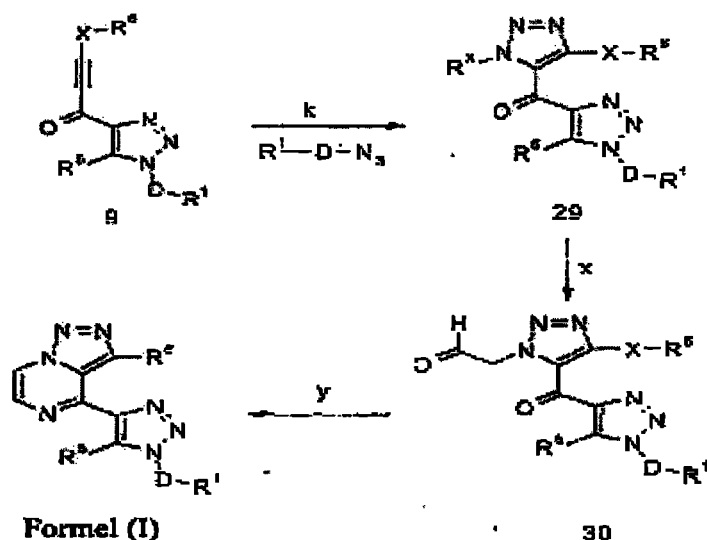
Som vist i trinn v, kan alkoholinneholdende forbindelser med formel (26) oksideres for å gi forbindelser med formel (27) ved teknikker kjente for fagmannen, som beskrevet i skjema 1, trinn c. For eksempel kan alkoholen oksideres ved reaksjon med en kombinasjon av DMSO, oksalyklorid, og trietylamin i CH₂Cl₂. Disse og andre oksidasjonsbetingelser er beskrevet i Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2. utgave, Wiley-VCH: New York, 1999, s. 1234-1246. Fagmannen kan også anvende en acetalgruppe istedenfor hydroksygruppen med formel (26), for å gi aldehyder med formel (27) ved behandling av den acetalinneholdende forbindelsen under vandige sure betingelser.

Forbindelser med formel (I) hvori både Q^1 og Q^2 er nitrogen kan fremstilles fra aldehyder med formel (27), hvori R^x er en binding, ved betingelser kjente i litteraturen. Spesifikt blir hydrazin tilsatt til et aldehyd med formel (27) i et passende løsemiddel, slik som eddiksyre. Andre egnede løsemidler inkluderer MeOH og EtOH. Produktet med formel (I) isoleres og renses ved teknikker kjente i litteraturen slik som flashkromatografi.

Fagmannen vil se at når Q^1 er nitrogen og Q^2 er CR^8 , kan forbindelsen med formel (I) fremstilles fra det korresponderende aldehydet med formel (27) (hvor R^x er en metylen) ved behandling med en passende ammoniakkilde, slik som ammoniumacetat eller ammoniakk, i et passende løsemiddel, slik som eddiksyre, metanol eller etanol. Produktet

5 kan isoleres og renses ved teknikker kjente i litteraturen.

Rute 2



Forbindelser med formel (I) hvori R^4 er et bicyklisk radikal med formel (IF) kan fremstilles som vist i rute 2. I hver av forbindelsene med formel (9), (29) og (30) er X en binding. Ketoaldehydet med formel (30) kan fremstilles fra forbindelser med formel (29) ved et antall reaksjonsbetingelser godt kjente for fagmannen. Når R^x er 2,2-dimetoksyetyl eller 2,2-dietoksyetyl, blir acetalet løst i en blanding av aceton/vann, og en passende syre, slik som p-TsOH, CSA eller HCl blir tilsatt. Alternativt, vil fagmannen se at reaksjonen kan utføres i et trykkar i en blanding av eddiksyre og vann. Produktet med formel (30) isoleres og renses ved teknikker kjente i litteraturen, som beskrevet ovenfor.

10

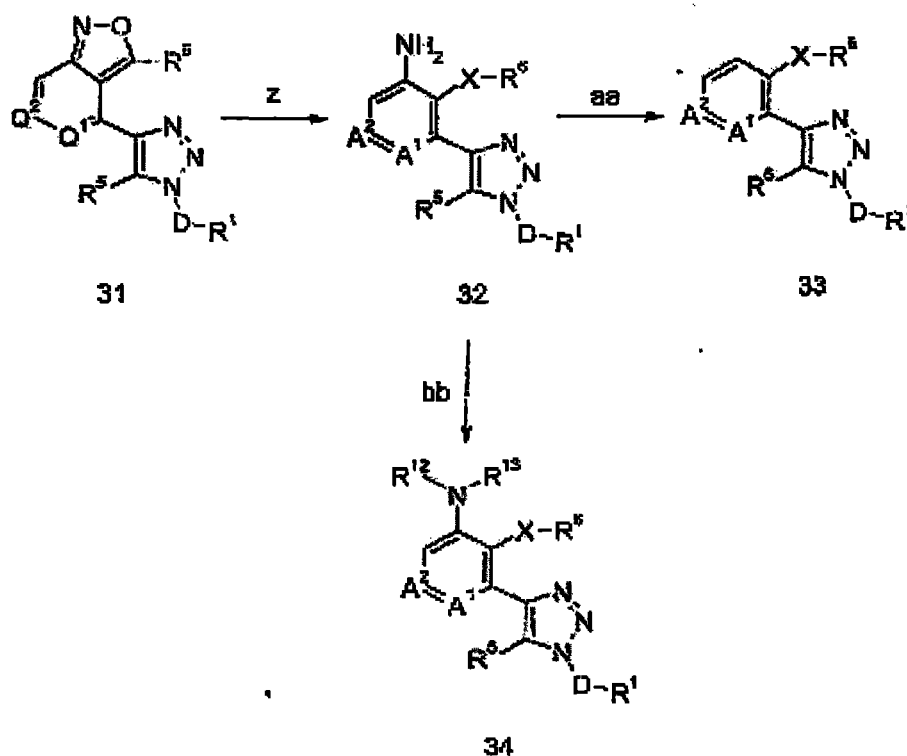
15

R^x kan også være en alkohol beskyttet med en passende beskyttende gruppe, slik som THP eller trimetylsilan. For slike forbindelser med formel (29), blir den beskyttede alkoholen avbeskyttet og ytterligere oksidert idet vesentlige i henhold til trinn u og v, diskutert ovenfor i rute 1. Forbindelser med formel (29) kan syntetiseres ved en reaksjon som omfatter forbindelser med formel (9) og azider med formel (1) ved reaksjonsbetingelser tidligere beskrevet i skjema 3, trinn k.

20

Aldehydet med formel (30) kan omdannes til en forbindelse med formel (I) hvor R^4 er et radikal med formel (IF), som vist i trinn y. En passende ammoniakkilde, slik som ammoniumacetat eller ammoniakk, tilsettes til en løsning av aldehydet med formel (30) i et passende løsemiddel, slik som eddiksyre. Andre passende løsemidler er kjente i lit-
 5 teraturen og inkluderer vannfri MeOH, EtOH eller THF. Forbindelsen med formel (I) kan isoleres og renses ved teknikker kjente i litteraturen.

Skjema 7

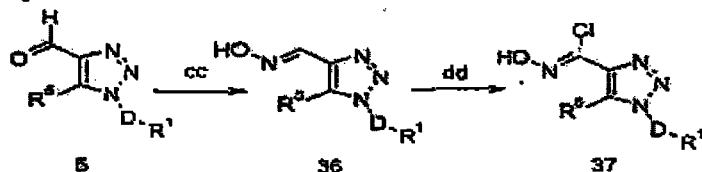


- Skjema 7 demonstrerer at forbindelser med formel (I), angitt ved forbindelsene med formel (31)-(34), kan ytterligere omdannes i henhold til foreliggende oppfinnelse. Fagmannen vil se at bicykliske forbindelser med formel (32) kan gjennomgå en N-O-bindingsspaltning for å gi forbindelser med formel (31) hvori R^4 er et radikal med formel (IA) og hvori A^3 er $-CH-$ og A^4 er $-CR^8-$, hvori R^8 er NH_2 . En slik reaksjon er angitt i skjema 7, trinn z. Spesifikt, blir det bicykliske isoksazolet løst i et passende løsemiddel, slik som acetonitril. Til reaksjonsblandingen blir det tilsatt molybdenheksakarbonyl og vann. Fagmannen vil se at løsningen kan varmes opp for at reaksjonen skal skje. Produktet med formel (32) renses ved teknikker kjente i litteraturen, slik som silikagelkromatografi eller rekrySTALLISASJON. Slike reaksjoner har blitt beskrevet i litteraturen. Se
 15 Nitta et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1982) 877. Alternativt kan N-O-bindingsspaltning utføres ved anvendelse av $H_2/Pt-C$ i et trykkforseglet kar.

Som vist i trinn aa, kan den aminosubstituerte forbindelsen med formel (32) gjennomgå deaminering for å gi en forbindelse hvori A³ og A⁴ begge er -CH-. Aminet løses i et passende løsemiddel, slik som THF, og en nitrittforbindelse, slik som isoamylnitritt eller tert-butylnitritt, tilsettes til løsningen. Reaksjonsproduktet konsentreres og renses ved teknikker kjente i litteraturen.

Alternativt kan aminet med formel (32) ytterligere substitueres, som vist i trinn bb. Aminet løses i pyridin og et acyleringsmiddel, slik som eddiksyreanhydrid eller acetylklorid tilsettes. Andre egnede løsemidler inkluderer CH₂Cl₂, THF, og eter. Reaksjonsproduktet kan isoleres og renses ved teknikker kjente i litteraturen, som inkluderer silikagelkromatografi. Reaksjonen er kjent i litteraturen, og beskrevet i Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, New York: John Wiley and Sons (1981) 251-253.

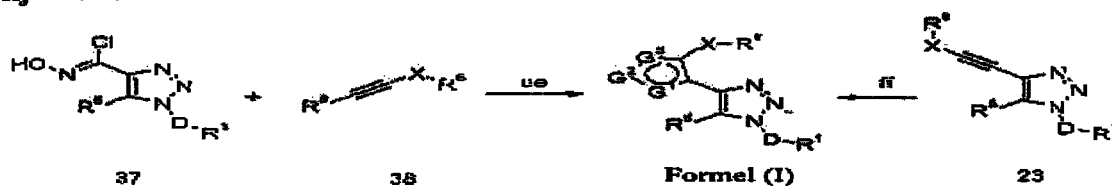
15 Skjema 8



I skjema 8, kan aldehyder med formel (5) (beskrevet i skjema 1) behandles med hydroksylaminhydroklorid og et karboksylatsalt slik som natriumacetat i et vanlig løsemiddel slik som metanol for å gi forbindelser med formel (36). Slike reaksjoner er kjente i litteraturen. Se Bousquet, E.W., *Org. Syn.* 1943, II, 313.

Forbindelser med formel (36) kan behandles med kloreringsmiddel slik som N-klorosuksinimid i et passende løsemiddel slik som dimetylformamid for å gi hydroksylamidoylklorider med formel (37). Denne reaksjonen er også godt kjent i litteraturen, se Torrsell, K.B.G., *Nitriles Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*; VCH: Weinheim, 1998. Forbindelser med formel (37) er anvendelige ved fremstilling av forbindelser med formel (I) hvori R⁴ er et radikal med formel (IB), som diskutert nedenfor i skjema 10.

Skjema 10



I skjema 10, kan forbindelser med formel (I) behandles med et nitroalkyl eller en substituert nitroalkylforbindelse, og et isocyanat, slik som 1,4-difenyl-diisocyanat, under nærvær av en passende base slik som trietylamin. Reaksjonen blir hensiktsmessig utført i et passende løsemiddel slik som toluen eller benzen for å oppnå forbindelser med formel (I), hvori $-G^1-G^2-G^3-$ enten er $-O-N-CR^8$ eller CR^8-N-O- . For forbindelser med formel (I), hvori R^5 er et halid, slik som klorid, er det anerkjent at man kan utføre en nukleofil substitusjon som beskrevet i skjema 6, for ytterligere at oppfinnelsen omfatter radikaler representert ved R^5 .

Når forbindelser med formel (I) inneholder en hydroksybeskyttende gruppe, kan den beskyttende gruppen spaltes ved etterfølgende behandling av reaksjonsproduktet med en passende syre slik som paratoluensulfonsyre, CSA eller HCl, i et løsemiddel slik som metanol, etanol, eller THF. Produktene kan renses ved teknikker kjente for fagmannen, slik som kolonnekromatografi.

Nitroalkaner og substituerte nitroalkaner er kjente i litteraturen. Slike forbindelser er kommersielt tilgjengelige eller kan enkelt fremstilles ved reaksjon mellom nitrometan og en karbonylforbindelse, eller alternativt, substituere et halid ved anvendelse av sølvnitritt eller natriumnitritt. Se Simoni, D. et al., Tetrahedron Lett., 1997, 38 (15) 2749-2752; Simoni, D., et al., Tetrahedron Lett., 2000, 41 (10), 1607-1610; Dauben, H.J. Jr., Org. Synth., 1963, IV, 221.

Forbindelser hvori $-G^1-G^2-G^3-$ er $-CH-N-NH-$ kan fremstilles ved å behandle forbindelser med formel (23) med et diazometanreagens slik som trimetylsilyldiazometan i et egnet løsemiddel slik som toluen. Reaksjonen blir hensiktsmessig utført i et forsegleet reaksjonstrykkar for å muliggjøre oppvarming. Pyrazolproduktet kan konsentreres og renses ved teknikker kjente i litteraturen.

En blanding av tautomere former av en forbindelse med formel (I), hvori $-G^1-G^2-G^3-$ er $-N-N-NH-$ og $-NH-N-N-$ fremstilles ved å kombinere forbindelser med formel (23) med trimetylsilylazid i et passende løsemiddel slik som toluen. Reaksjonen blir hensiktsmessig

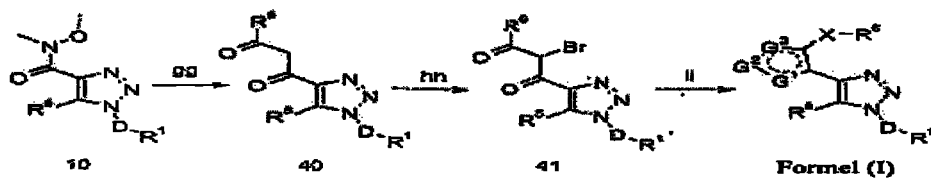
sig utført i et forseglet reaksjonstrykkar for å muliggjøre oppvarming. Blandingen kan renses og renseteknikker er kjente for fagmannen, slik som kolonnekromatografi.

Alternativt, kan forbindelser med formel I, hvori $-G^1-G^2-G^3-$ er $-N-O-CR^8-$ fremstilles ved å behandle forbindelser med formel (37) med alkynes med formel (38), trinn ee. Reaksjonen blir hensiktsmessig utført under nærvær av en base slik som trietylamin i et passende løsemiddel slik som etylacetat eller eter. Se Hussein, A., et al., *J. Heterocycl. Chem.* (1983), 20(2), 301-4.

Forbindelser med formel (38) kan fremstilles fra betingelser kjente for fagmannen, slik som tilsetning av et passende alkynylanion til et N-metyl-N-metoksyamidderivat eller til passende aldehyd fulgt av en oksidasjon av intermediatalkoholen. Se f.eks. fremgangsmåten angitt i Suzuki, K. et al., *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 2929. Betingelsene for denne reaksjonen har blitt beskrevet tidligere.

Forbindelser med formel (I), hvori X er $-C(O)-$ kan reduseres for å gi forbindelser hvori X er en $-CH(OH)-$ eller en metylendel. Denne reduksjonen kan utføres ved å omsette ketonet med en hydridkilde slik som litiumaluminiumhydrid, i et passende løsemiddel slik som THF, for å gi alkoholen. Alkoholen kan ytterligere reduseres ved behandling med trietylsilan og en syre slik som eddiksyre eller trifluoreddiksyre. Et passende løsemiddel slik som metylenklorid anvendes. Produktene i disse reaksjonene kan isoleres og renses ved anvendelse av teknikker kjente i litteraturen. For andre reduksjonsfremgangsmåter, se Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2. utgave, Wiley-VCH: New York, 1999, s. 44-46.

Skjema 11



Forbindelser med formel (I) hvori $-G^1-G^2-G^3-$ er $-N-CR^8-S-$ kan fremstilles fra en forbindelse med formel 10, som er beskrevet i skjema 2.

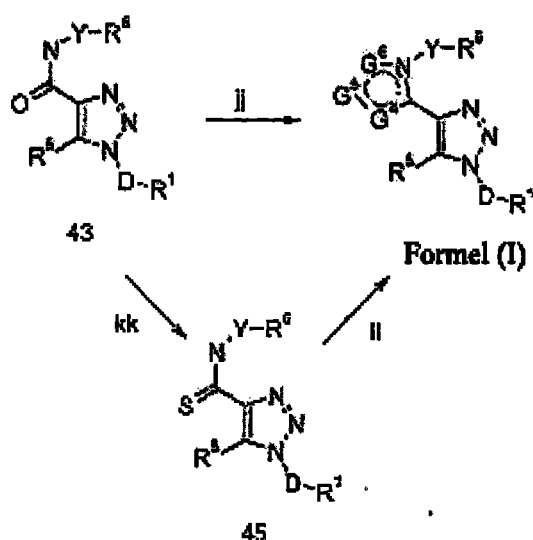
Spesifikt, kan en forbindelse med formel (10) behandles med et enolat fremstilt fra et keton slik som 1-(2-klor-fenyl)etanon og en base slik som litiumdiisopropylamid i et passende løsemiddel slik som tetrahydrofuran for å gi en forbindelse med formel (40). En forbindelse med formel (40) kan behandles med et halogeneringsmiddel slik som

brom i et passende løsemiddel slik som en blanding av metylenklorid og vann for å gi en forbindelse med formel (41). En forbindelse med formel (I) kan fremstilles ved å behandle en forbindelse med formel (41) med et passende kondensasjonsmiddel slik som tioamid eller tiourea under nærvær av et dehydreringsmiddelslik som molekylsik-
 5 ter. Vanlige løsemidler inkluderer etanol, aceton, MeOH, CH₂Cl₂, THF eller eter.

En forbindelse (I), hvori R⁸ er -NH₂ kan deamineres, som beskrevet ovenfor (se skjema 7). Videre, kan -X-bindingsgruppen med formel (I) gjennomgå reduksjon som tidligere beskrevet.

10

Skjema 12



Forbindelser med formel (I) hvori -G⁴-G⁵-G⁶- er -N-N-N- kan fremstilles ved å behandle forbindelser med formel (43) med fosforpentaklorid i et passende løsemiddel slik som metylenklorid. Etter fullstendig fjerning av løsemidlet, blir den resulterende resten be-
 15 handlet med et azidreagens slik som natriumazid i et passende løsemiddel slik som dimetylformamid. Transformasjoner av typen angitt i skjema 12 er kjente i litteraturen. Se f.eks. Butler, R.N., *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A.R.; Boulton, A.J., red.; Academic: New York, 1977, bind 21, s. 378, Thomas, E.; *Synthesis*, 1993, 767 og
 20 referanser deri.

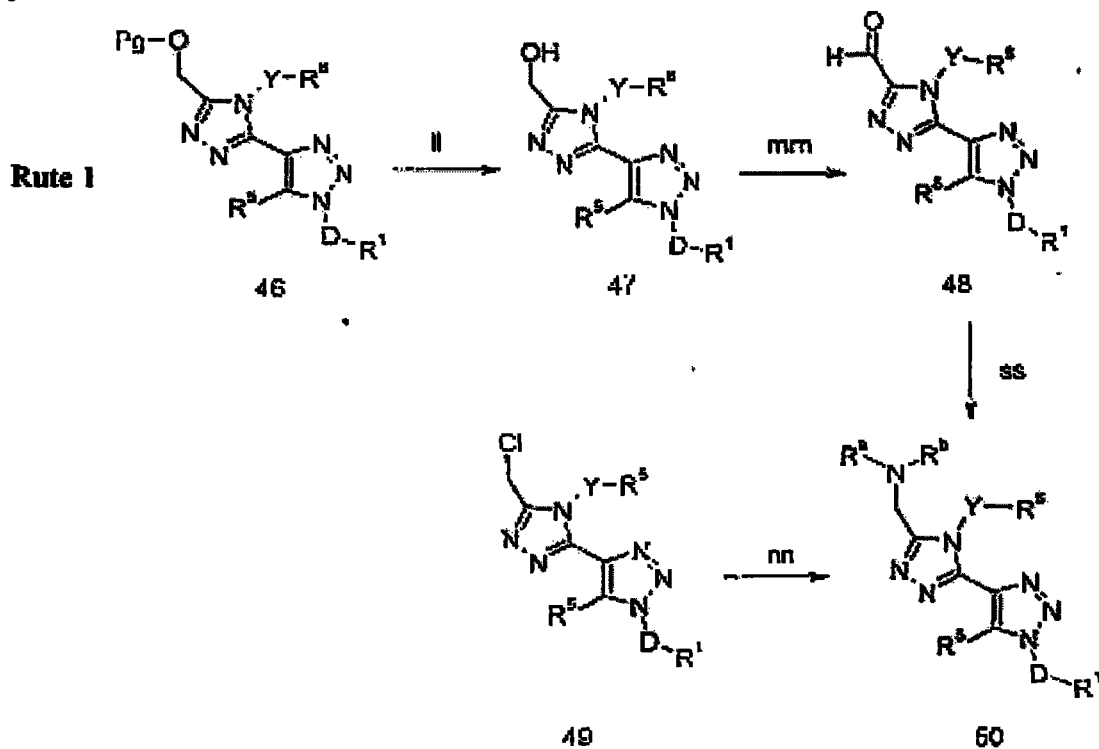
Forbindelser med formel (I) hvori -G⁴-G⁵-G⁶- er -N-N-CR⁸- kan også fremstilles fra en forbindelse med formel (43). Mer spesifikt, blir forbindelser med formel (43) behandlet med fosforpentaklorid fulgt av passende hydrazid i et passende løsemiddel slik som-
 25 dikloretan eller toluen. Ried, W., Peters, B.; *Liebigs Ann. Chem.*, 1969, s. 124. Fosfo-

roksyklorid kan anvendes i stedet for fosforpentaklorid (se Amer, A. et al., *J. Heterocyclic Chem.*, **1994**, s. 549).

Alternativt, kan forbindelser med formel (I) hvori $-G^4-G^5-G^6-$ er $-N-N-CR^8-$ fremstilles fra forbindelser med formel (45), som i sin tur kan fremstilles fra forbindelser med formel (43). Mer spesifikt kan forbindelser med formel (43) behandles med et tioleringsmiddel slik som Lawesson's reagens [2,4-bis(4-metoksyfenyl)-1,3-ditia-2,4-difosfetan-2,4-disulfid] i et passende løsemiddel slik som toluen for å tilveiebringe en forbindelse med formel (45). Tanaka, H., Nakao, T., *J. Heterocyclic Chem.*, **1997**, 34, s. 921. Fagmannen vil se at Lawesson's reagens kan erstattes med andre tioleringsmidler slik som fosforpentasulfid (Schwartz, G., *Org. Synth.*, **1955**, III, s. 322).

Forbindelser med formel (45) kan behandles med hydrazin og et acyleringsmiddel slik som acylhalid, anhydrid eller en ortoester i et passende løsemiddel slik som pyridin. Etterfølgende behandling med en syre slik som paratoluensulfonsyre gir forbindelser med formel (I). Nagaoka, H., Mase, T.; *Heterocycles*, **1990**, 31 s. 1241 og Santus, M.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1988**, s. 179.

Skjema 13



Skjema 13 angir ytterligere transformasjoner av R^8 -substituenten på 1,2,4-triazoler hvori R^8 er et substituert alkyl. Fagmannen vil se at tilsvarende transformasjoner kan utføres for en hvilken som helst R^8 -substituent på radikaler med formel (IA), (IB) eller (IC).

5

Forbindelser med formel (47) som er omfattet av formel (I), kan fremstilles ved avbeskyttelse av den beskyttende primære alkoholen med formel (46). En beskyttende gruppe slik som TIPS kan anvendes. Slike alkoholbeskyttelser og avbeskyttelser er kjente for fagmannen (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

10

Forbindelser med formel (48), som er omfattet av formel (I), kan fremstilles ved oksidasjon av passende alkoholforbindelser med formel (47). Oksidasjonsbetingelsene kan inkludere anvendelsen av svoveltrioksidpyridinkompleks ved tilsetning av en base slik som trietylamin. Reaksjonen utføres i et passende løsemiddel slik som dimetylsulfoksid. Andre oksidasjonsbetingelser kan finnes i ledende referanser, slik som Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, 2. utgave, Wiley-VCH: New York, 1999, s. 1234-1246.

15

Forbindelser med formel (50), som er omfattet av formel (I), kan også fremstilles ved reduktiv aminering av aldehyder med formel (48) med et passende amin. Egnede reduksjonsmidler kan inkludere triacetylnatriumborhydrid, natriumcyanoborhydrid og natriumborhydrid. Passende løsemidler kan inkludere metanol, 1,2-diklorethan eller etanol. Reduktive amineringsreaksjoner er kjent i litteraturen. En ledende referanse er Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, 2. utgave, Wiley-VCH: New York, 1999, s. 835-846. Reaksjonsproduktet kan isoleres og renses ved anvendelse av teknikker kjente i litteraturen.

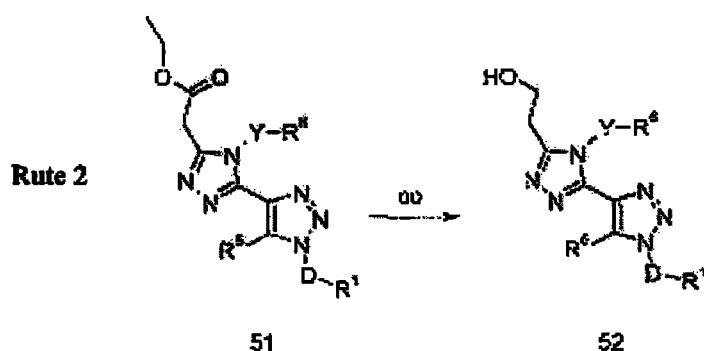
25

Forbindelser med formel (50) kan fremstilles fra en halogensubstitusjon med aminet. Halogensubstitusjonen kan utføres ved å omsette klormetylanderivatet og et passende amin. Reaksjonsproduktet kan isoleres og renses ved anvendelse av teknikker kjente i litteraturen. Disse teknikkene inkluderer ekstraksjon, fordampning, kromatografi og rekrystallisasjon.

30

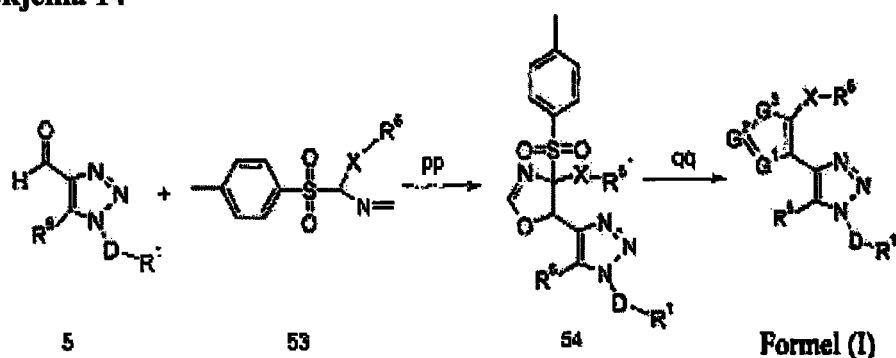
35

35



I rute 2, kan forbindelser med formel (52), som er omfattet av formel (I), syntetiseres ved reduksjon av passende ester til alkohol. Esteren løses i tetrahydrofuran eller annet passende løsemiddel slik som etanol eller metanol og et reduksjonsmiddel slik som lithiumborhydrid, natriumborhydrid eller litiumaluminiumhydrid tilsettes. Reaksjonsproduktet kan isoleres og renses ved anvendelse av kjente teknikker. Andre reduksjonsbetingelser kan finnes i en ledende referanse, slik som Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2. utgave, Wiley-VCH: New York, 1999.

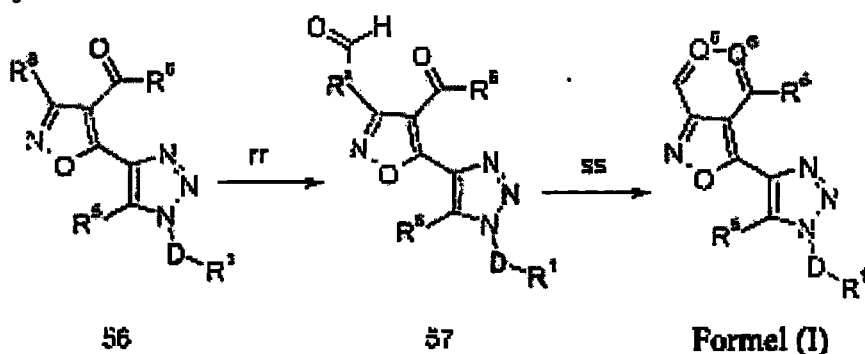
10 Skjema 14



Fagmannen vil også se for seg dannelsen av forbindelser med formel (I) hvori $-G^1-G^2-G^3-$ er $-N-CR^8-NH-$. Et representativt eksempel på denne dannelsen er vist i skjema 13. Trinn pp angir kondensasjon av aldehydene med formel (5) med et metylen-(toluen-4-sulfonylmetyl)-aminintermediat med formel (53) under nærvær av natriumcyanid i et passende løsemiddel slik som N,N-dimetylformamid eller etanol. Det korresponderende 4-(toluen-4-sulfonyl)-4,5-dihydrooxazolintermediatet, formel (54) kan omdannes til imidazolforbindelsene med formel (I), ved oppvarming med en blanding av en ammoniumalkoholløsning i et høytkokende løsemiddel slik som xylen, klorbenzen eller toluen. Omdannelsen til imidazolet er godt kjent i litteraturen. Se Buchi, G., *Heterocycles*, 1994, s. 139; Van Leusen, A.M., *Tetrahedron Lett.* 1972, s. 2369. Passende metylen-(toluen-4-sulfonylmetyl)-aminintermediat med formel (53) kan syntetiseres ved en alky-

leringsreaksjon av tosylmetylisocyanidet med passende alkylhalid og base, slik som kaliumhydrid eller natriumhydrid.

Skjema 15



Forbindelsene med formel (56), som er omfattet av formel (I), hvori R^8 er hydroksymetyl eller hydroksyetyl, kan fremstilles ved avbeskyttelse av den beskyttede alkoholen, og er blitt beskrevet tidligere. Slike avbeskyttelser er godt kjente i litteraturen. (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

Fagmannen vil se at den resulterende hydroksylgruppen til R^8 kan oksideres for å gi forbindelser med formel (57), som er omfattet av formel (I), hvor R^x er en binding eller en metylengruppe, og hvori R^8 er et oksosubstituert alkyl. Alkoholen kan oksideres med mange forskjellige oksidasjonsmidler slik som under Dess-Martin-

perjodinanoksidasjonsbetingelser eller anvendelse av kombinasjon av DMSO og trietylammin med oksalyklorid. Slike oksidasjoner er godt kjente i litteraturen. (Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, 2. utgave, Wiley-VCH: New York, 1999, s. 1234-1246). Reaksjonsproduktet kan isoleres og renses ved anvendelse av teknikker kjente i litteraturen.

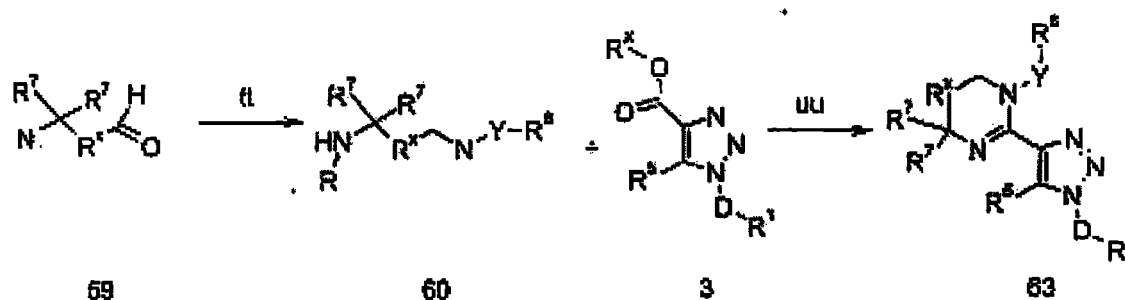
Forbindelser med formel (57) hvori R^8 er en oksosubstituert alkylgruppe kan også fremstilles ved avbeskyttelse av det passende acetalet. Slike avbeskyttelser er godt kjente i litteraturen. (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)). For eksempel, blir en forbindelse hvori R^8 er dimetoksyacetal omsatt under vandige sure betingelser for å gi en forbindelse med formel (57), hvori R^8 er et aldehyd eller et acetaldehyd.

Forbindelser med formel (I) kan syntetiseres ved å omsette passende aldehydinneholdende forbindelser med formel (57) med ammoniumacetat eller hydrazin under sure betingelser slik som eddiksyre. Når R^x er en metylengruppe, ammoniumacetat er reakt-

anten, for å tilveiebringe forbindelser med formel (I) hvori Q^5 er $-CR^8-$ og Q^6 er nitrogen blir dette oppnådd med hydrazin som reaktant, når R^x er en binding, blir forbindelser med formel (I) hvori Q^5 og Q^6 er nitrogen oppnådd.

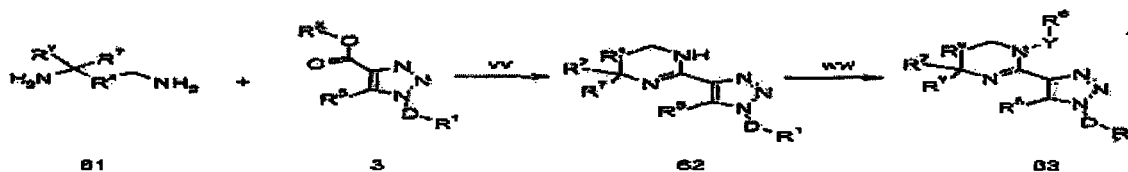
5 Skjema 16

Rute 1



Rute 1 i skjema 16 angir dannelse av forbindelser med formel (63), som er omfattet av formel (I), ved reaksjon med et diamin med formel (60) og estere med formel (3). Det er å forstå at denne reaksjonen kan skje når R^x enten er en binding eller metylen, for å gi forbindelser med formel (I) hvori R^4 er et radikal med formel (IG) eller (IH), respektivt. Reaksjonen kan utføres under nærvær av et passende løsemiddel slik som toluen eller benzen. En løsning av diaminet i toluen behandles med trimetylaluminium og deretter blir den passende esteren tilsatt som en løsning i passende løsemiddel slik som toluen eller benzen. Reaksjonsblandingen blir varmet opp til reaksjonen er fullstendig. Reaksjonsproduktet kan isoleres og renses ved anvendelse av kjente teknikker. Teknikkene inkluderer ekstraksjon, fordampning, kromatografi og rekrySTALLISASJON. Forbindelser med formel (60) kan fremstilles ved reduktive amineringsbetingelser, generelt ved å kombinere et N-beskyttet aminoaldehyd med et passende amin, eller alternativt, kan fagmannen kombinere et monobeskyttet diamin med et passende aldehyd, og et passende reduksjonsmiddel slik som triacetoksynatriumborhydrid, natriumcyanoborhydrid eller natriumborhydrid. Passende løsemidler kan inkludere metanol, 1,2-diklorethan eller etanol. En viktig referanse som kan konsulteres for reaksjonsbetingelser er Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, 2. utgave, Wiley-VCH: New York, 1999, s. 835-846. Dette kan etterfølges av avbeskyttelse av de beskyttende gruppene.

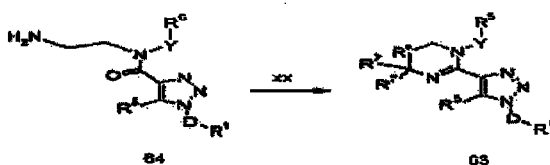
Rute 2



Alternativt viser rute 2 forbindelser med formel (63), som er omfattet av formel (I), som
 5 kan fremstilles ved alkylering av forbindelser med formel (62). Alkyleringene av denne
 typen er kjente i litteraturen. Passende løsemiddel for slike reaksjoner er dimetylforma-
 mid. En passende ikke-nukleofil base inkluderer kaliumkarbonat. Natriumjodid tilsettes
 i en katalytisk mengde.

- 10 Forbindelser med formel (62) blir hensiktsmessig fremstilt ved reaksjon mellom esteren
 med formel (3) og kommersielt tilgjengelige diaminer under nærvær av trimetylalumi-
 nium. Produktet kan renses ved teknikker tidligere beskrevet.

Rute 3



15

Rute 3 angir dannelse av forbindelser med formel (63) ved reaksjon med et passende
 aminoamid med formel (64) under nærvær av fosforpentaklorid i et passende løsemid-
 del slik som kloroform til reflux, trinn xx. Forbindelser med formel (63) kan renses ved
 teknikker beskrevet tidligere. Fagmannen vil se at forbindelser med formel (64) kan
 20 fremstilles ved transformasjon av forbindelser med formel (43) i skjema 12.

Fagmannen vil se at imidazoliner med formel (63) (hvor R^x er en binding) ytterligere
 kan aromatiseres for å gi forbindelser med formel (63), hvor R^4 er et radikal med for-
 mel (IC) og $-G^4-G^5-G^6-$ er $-N-CR^8-CR^8-$, som er omfattet av formel (I). Dehydrogene-
 25 ringsbetingelsene inkluderer oppløsning av imidazolinet i et løsemiddel slik som xylene
 og tilsetning av en palladiumkatalysator slik som 10% palladium på karbon. Dehydro-
 generingsreaksjonen blir varmet opp til reaksjonen er fullstendig. En referanse når det
 gjelder dehydrogeneringsbetingelser er Amemiya, Y., Miller, D.D., Hsu, F.L.; Synth.
 Comm. 1990, bind 20 (16) 2483-2489. Reaksjonsproduktet kan isoleres og renses ved
 30 kjente teknikker. Disse teknikkene inkluderer ekstraksjon, fordampning, kromatografi
 og rekrystallisasjon.

Generell fremgangsmåte A

Kombiner passende kommersielt tilgjengelig halid (1 ekv.) og natriumazid (3 ekv.) i DMSO/vann (10:1, ca. 10 ml/g NaN_3). Rør i 2-12 timer ved romtemperatur og tilsett
 5 deretter vann og ekstraher med eter. Vask det organiske sjiktet med vann (2x) og saltvann. Tørk (Na_2SO_4), filtrer og konsentrer til tørrhet som gir ønsket forbindelse. Kan anvendes uten ytterligere rensing.

Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremgangsmåte A, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres:
 10

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
1	1-azidometyl-3-trifluormetoksybenzen	TLC R_f = 0,70 (20% EtOAc/heksan)
2	2-azidometyl-1,4-bis-trifluormetylbenzen	TLC R_f = 0,90 (20% EtOAc/heksan)
3	1-azidometyl-3-fluor-5-trifluormetylbenzen	TLC R_f = 0,78 (20% EtOAc/heksan)
4	1-azidometyl-5-fluor-2-trifluormetylbenzen	TLC R_f = 0,76 (20% EtOAc/heksan)
5	1-azidometyl-2-fluor-5-trifluormetylbenzen	TLC R_f = 0,78 (20% EtOAc/heksan)
6	1-azidometyl-3-trifluormetylbenzen	TLC R_f = 0,70 (20% EtOAc/heksan)
7	4-azidometyl-1-fluor-2-trifluormetylbenzen	TLC R_f = 0,89 (20% EtOAc/heksan)
8	1-azidometyl-2,5-difluorbenzen	TLC R_f = 0,83 (20% EtOAc/heksan)
9	1-azidometyl-2,4-difluorbenzen	TLC R_f = 0,78 (20% EtOAc/heksan)
10	1-azidometyl-3,4-difluorbenzen	TLC R_f = 0,50 (20% EtOAc/heksan)
11	1-azidometyl-2,6-difluorbenzen	TLC R_f = 0,71 (20% EtOAc/heksan)
12	1-azidometyl-3,5-difluorbenzen	TLC R_f = 0,66 (20% EtOAc/heksan)

13	1-azidometyl-4-trifluormetylbenzen	TLC R_f = 0,61 (20% EtOAc/heksan)
14	1-azidometyl-2-klor-4-fluorbenzen	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 4,46 (s, 2H), 7,01 (t, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 7,18 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$), 7,38 (t, 1H, $J=7,8\text{Hz}$)
15	1-azidometyl-3,5-dimetylbenzen	TLC R_f = 0,57 (20:1 heks/EtOAc) ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7,36 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 4,36 (s, 2H)
16	1-azidometyl-3,5-dimetylbenzen	TLC R_f = 0,68 (20:1 heks/EtOAc) ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7,03 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,37 (s, 6H)
17	1-azidometyl-3,5-bis-trifluormetylbenzen	TLC R_f = 0,42 (20:1 heks/EtOAc) ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7,95 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 4,58 (s, 2H); IR 2105 cm^{-1}
18	2-azidometyl-[1,3]dioksolan	^1H NMR (CDCl_3): δ 5,12 (t, $J=3,5\text{ Hz}$, 1H), 4,02 (m, 4H), 3,36 (d, $J=3,5\text{ Hz}$, 2H)
19	2-azido-1,1-dimetoksyetan	^1H NMR (CDCl_3): 4,57 (t, $J=5,8\text{Hz}$, 1H), 3,42 (s, 6H), 3,39 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 2H)

Fremstilling 20

(2-brom-pyridin-3-yl)-(2-klorfenyl)-metanol

- 5 Tilsett LDA (400 ml, 0,08 ml) til 2-brompyridin (105 g, 0,667 mol) i THF (3,2 l) ved -78°C og rør. Etter 2 timer tilsett 2-klorbenzaldehyd (103 g, 0,733 mol) i THF (300 ml) og la reaksjonsblandingen gradvis bli varmet opp til omgivelsestemperatur. Behandle reaksjonsblandingen med 1M HCl (1,7 l) og ekstraher med dietyleter. Kombiner de organiske sjiktene og vasket med vann og saltvann. Tørk over natriumsulfat, filtrer og kon-

sentrer under redusert trykk. Rens med flashkromatografi eluert med heksan:etylacetat (10:1 til 1:1) som gir tittelforbindelsen:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ 8,28 (dd, 1H, $J=1,83$, 4,73), 7,67 (dd, 1H, $J=1,83$, 7,63), 7,48-7,19 (m, 5H), 6,41 (s, 1H), 3,10 (bs, 1H);

5 MS (IS) m/z 298,0 (M+1), 300,0 (M+1);

Analyse for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrClNO}$: beregnet C, 48,27, H, 3,04, N, 4,69; funnet C, 49,06, H, 3,18, N, 4,64.

$R_f = 0,29$ (heptan:etylacetat, 2:1).

- 10 Ved en fremgangsmåte analog med fremstilling 20, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
21	(2-brom-pyridin-3-yl)-fenyl-metanol	MS (IS) 264,1 (M+1); TLC (25% eter i heksan): $R_f = 0,1$
22	(2-brom-pyridin-3-yl)-o-tolyl-metanol	MS (IS) 278,0 (M+1); TLC (33% eter i heksan): $R_f = 0,1$
23	(2-brom-pyridin-3-yl)-(2-metoksy-fenyl)-metanol	MS (IS) 294,0 (M+1); TLC (33% eter i heksan): $R_f = 0,1$
24	(2-brom-pyridin-3-yl)-(2-trifluormetyl-fenyl)-metanol	MS (IS) 332,0 (M+1); TLC (33% eter i heksan): $R_f = 0,1$
25	(2-brom-pyridin-3-yl)-(2-fluor-fenyl)-metanol	MS (IS) 281,9 (M+1); TLC (33% eter i heksan): $R_f = 0,1$
26	(2-brom-pyridin-3-yl)-(3-klor-fenyl)-metanol	MS (IS) 300,0 (M+1); TLC (25% eter i heksan): $R_f = 0,1$
27	(2-brom-pyridin-3-yl)-(4-klor-fenyl)-metanol	MS (IS) 300,0 (M+1); TLC (25% eter i heksan): $R_f = 0,1$
28	(2-klor-fenyl)-(3-jod-pyrazin-2-yl)-metanol	MS (IS) 330 ($M^+ + 1 - \text{H}_2\text{O}$) TLC (35% EtOAc/heksan) $R_f = 0,29$

Fremstilling 29

15 **(3-brom-pyridin-4-yl)-(2-klor-fenyl)-metanol**

Tilsett n-Buli (48,2 ml, 77,1 mmol, 1,6N i heksan) til en -70°C løsning av diisopropylamin (10,8 ml, 77,1 mmol) i THF (130 ml) i en flammåtørket kolbe. Etter 30 minutter tilsett 3-brom-pyridin (2,48 ml, 25,7 mmol) dråpevis og rør blandingen ved -70°C . Etter 4 timer tilsett 2-klorbenzaldehyd (2,95 ml, 26,2 mmol) dråpevis, og rør ved -70°C . Etter

- 20 1 time, varm reaksjonsblandingen til romtemperatur, og stopp reaksjonen ved dråpevis

tilsetning av 60 ml mettet NH_4Cl -løsning. Ekstraher med Et_2O (3x), vask med saltvann, tørk de kombinerte organiske sjiktene over MgSO_4 og konsentrer. Rens resten med flashkromatografi på silikagel eluert med 0-40% EtOAc /heksan som gir tittelforbindelsen:

- 5 MS (IS) 299 (M+1);
TLC (50% EtOAc /heksan) $R_f = 0,23$.

Fremstilling 30

(5-brom-pyrimidin-4-yl)-(2-klor-fenyl)-metanol

- 10 Tilsett sakte nylig fremstilt litiumdiisopropylamid (0,5M i eter) til en refluserende løsning av 5-brompyrimidin (4,03 g, 25,3 mmol) og 2-klor-benzaldehyd (3,55 g, 25,2 mmol) i eter (100 ml). Etter at tilsetningen er feridg, rør til reflux i ytterligere 2 timer og stopp reaksjonen med 2N HCl (50 ml). Vask det organiske sjiktet med vann (4x50 ml), tørk, filtrer og konsentrer. Rensing av det urene materialet med flashkromatografi ved anvendelse av en lineær gradient av 100% heksan til 50% EtOAc /heksan gir tittelforbindelsen:
- 15 MS (IS) 298,9 (M+1),
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H, $J=1,4, 8,4$), 7,23 (dt, 1H, $J=1,9, 7,9$), 7,15 (dt, 1H, $J=1,4, 7,7$), 6,92 (dd, 1H, $J=1,5, 7,9$), 6,34 (d, 1H, $J=6,4$), 4,75 (d, 1H, $J=6,7$).
- 20

Fremstilling 31

{2-[(2-klor-fenyl)-hydroksy-metyl]-fenyl}-karbaminsyre tert-butylester

- Tilsett TMEDA (8,3 ml, 55,0 mmol) til en løsning av fenylkarbaminsyre tert-butylester (4,83 g, 25,0 mmol) i THF (50 ml) ved -40°C i en flammestørket kolbe. Etter 5 minutter tilsettes $s\text{-BuLi}$ (43 ml, 55,0 mmol, 1,3M i sykloheksan) dråpevis i løpet av 10 minutter. Løsningen varmes opp til romtemperatur. Etter 30 minutter tilsettes mettet vandig NH_4Cl -løsning (ca. 15 ml) og blandingen røres i 30 minutter. Konsentrer, fordel mellom 20% $i\text{-PrOH}/\text{CHCl}_3$ og mettet vandig NaHCO_3 -løsning og separer. Vask det organiske sjiktet med saltvann, tørk over MgSO_4 og konsentrer. Rensing av resten med flashkromatografi på silikagel eluert med 0-20% etylacetat/heksan gir tittelforbindelsen: TLC (10% etylacetat/heksan) $R_f = 0,20$.
- 30

Fremstilling 32

(2-brompyridin-3-yl)-(2-klorfenyl)-metanon

- 35 Tilsett 85% mangan(IV)oksid (500 g, 5,75 mmol) til en slurry av (2-brompyridin)-(2-klorfenyl)-metanol (392 g, 1,131 mol) i toluen (2,5l), varm til reflux og rør. Etter 1

time avkjøl til omgivelsestemperatur og filtrer gjennom Celite®. Konsentrer løsningen under redusert trykk. Rens ved rekrySTALLISASJON fra MTBE:heptan (2:1) for å gi tittel-forbindelsen 312,4 g (80%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 8,50 (dd, 1H, J=1,83, 4,73), 7,78 (dd, 1H, J=1,83, 7,63),
5 7,60 (dd, 1H, J=1,53, 7,63), 7,53-7,34 (m, 4H).

MS (IS) m/z 296,0 (M+1), 298,0 (M+1); smp. 76,3°C.

Analyse for C₁₂H₇BrClNO: beregnet: C, 48,60, H, 2,38, N, 4,72; funnet: C, 48,71, H, 2,48, N, 4,61.

R_f = 0,40 (heksan:etylacetat, 2:1).

10

Ved en fremgangsmåte tilsvarende fremstilling 32 kan følgende forbindelser fremstilles og isolers ved krystallisasjon eller kromatografi.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
33	(2-brom-pyridin-3-yl)-fenyl-metanon	MS (IS) 261,1 (M+1); TLC (20% eter i heksan): R _f = 0,1
34	(2-brom-pyridin-3-yl)-o-tolyl-metanon	MS (IS) 275,9 (M+1); TLC (25% er i heksan): R _f = 0,1.
35	(2-brom-pyridin-3-yl)-(2-metoksy-fenyl)-metanon	MS (IS) 291,9 (M+1); TLC (25% eter i heksan); R _f = 0,1
36	(2-brom-pyridin-3-yl)-(2-trifluormetyl-fenyl)-metanon	MS (IS) 329,9 (M+1); TLC (25% eter i heksan): R _f = 0,1
37	(2-brom-pyridin-3-yl)-(2-fluor-fenyl)-metanon	MS (IS) 279,9 (M+1); TLC (25% eter i heksan): R _f = 0,1
38	(2-brom-pyridin-3-yl)-(3-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 295,9 (M+1); TLC (25% eter i heksan): R _f = 0,1
39	(2-brom-pyridin-3-yl)-(4-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 295,9 (M+1); TLC (25% eter i heksan): R _f = 0,1
40	(3-brom-pyridin-4-yl)-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 297 (M+1); TLC (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂) R _f = 0,57.
41	[2-(2-klor-benzoyl)-fenyl]-karbaminsyre tert-butylester	TLC (10% EtOAc/heksan) R _f = 0,32.
42	(5-brom-pyrimidin-4-yl)-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 296,9 (75%), 298,9 (100%) (M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,11 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, J=1,9, 7,3), 7,51 (dt,

		1H, J=1,5, 7,9), 7,41 (m, 2H)
43	(2-klor-fenyl)-(3-jodpyrazin-2-yl)-metanon	MS (IS) 344,9 (M ⁺ +1) TLC: R _f = 0,41 (35% EtOAc/heksan)

Fremstilling 44**(2-amino-fenyl)-(2-klorfenyl)-metanon**

- Løs opp [2-(2-klor-benzoyl)-fenyl]-karbaminsyre tert-butylester (850 mg, 2,6 mmol) i en mettet HCl i AcOH-løsning (10 ml, ~3N i HCl), og rør ved romtemperatur i 3 timer. Konsentrer, tilsett CHCl₃ og konsentrer (3x) for å fjerne gjenværende AcOH. Løs opp resten i 20% i-PrOH/CHCl₃, vask med mettet NaHCO₃-løsning (2x) og saltvann. Tørk de kombinerte organiske sjiktet over MgSO₄ og konsentrer som gir tittelforbindelsen (495 mg, 83%): MS (IS) 232 (M+1).

10

Fremstilling 45**(2-klor-fenyl)-(2-jod-fenyl)-metanon**

- Tilsett konsentrert HCl (0,5 ml) til en løsning av (2-amino-fenyl)-(2-klor-fenyl)-metanon (495 mg, 2,14 mmol) i iseddiksyre AcOH (1,1 ml). Avkjøl løsningen til 10°C. Tilsett en løsning av natriumnitritt (156 mg, 2,26 mmol) i vann (1 ml) dråpevis i løpet av 30 minutter. Etter ytterligere 30 minutter, tilsett vann (4°C, 2 ml) og EtOAc (4°C, 4 ml). Tilsett en løsning av KI (425 mg, 2,56 mmol) og I₂ (319 mg, 1,25 mmol) i vann (2 ml) dråpevis i løpet av 25 minutter. Rør ved 5-15°C i 2,5 timer under N₂. Ekstraher med EtOAc (x3), vask med 1N vandig Na₂S₂O₃-løsning (x3), mettet vandig NaHCO₃-løsning (x3) og saltvann. Tørk de kombinerte organiske sjiktene over Na₂SO₄ og konsentrer. Rens resten med flashkromatografi på silikagel eluert med 0-10% EtOAc/heksan for å gi tittelforbindelsen (498 mg, 68%): MS (IS) 343 (M+1); TLC (10% EtOAc/heksan) R_f = 0,39.

25

Fremstilling 46**4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on**

- Fortynn ravsyresemimaldehyd (15 vekt-%/H₂O, 1 ekv.) i en blanding av iseddiksyre/H₂O (1,5/1), tilsett hydrazin (2,5 ekv.) med sprøyte. Fest en reflukskjøler og sett inn 120°C bad, og rør blandingen. Etter 2 timer, nøytraliser med mettet vandig NaHCO₃, ekstraher med EtOAc, tørk over MgSO₄, filtrer og fjern løsemiddel under vakuum for å gi tittelforbindelsen:

¹H NMR (CDCl₃): δ 8,56 (br s, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,53 (m, 4H).

Generell fremstilling B

Kombiner passende dihydropyridazinon (1 ekv.) i en løsning av 5% KOH/EtOH og passende benzaldehyd. Fest på en reflukskjøler og varm til 60°C med røring. Etter 1 time, tilsett konsentrert vandig HCl til pH 3, ekstrahert med EtOAc, tørk over MgSO₄, filtrer og fjern løsemidlet under vakuum. Rens med kromatografi på silikagel for å gi tittelforbindelsen.

Ved en analog fremgangsmåte med generell fremgangsmåte B, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres:

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
47	4-(2-klor-benzyl)-pyridazin-3-ol	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,56 (br s, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,53 (m, 4H)
48	4-(2-klor-benzyl)-6-metyl-pyridazin-3-ol	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 10,5 (br s, 1H), 7,48-7,25 (m, 5H), 4,06 (s, 2H), 2,26 (s, 3H)

Generell fremstilling C

I et forseglet kar, kombiner passende benzyldiazin (1 ekv.) i en løsning av eddiksyre og natriumdikromat (2 ekv.). Varm til 125°C med røring. Etter 24 timer, konsentrer, nøytraliser med mettet vandig NaHCO₃, ekstraher med EtOAc, tørk over MgSO₄, filtrer og konsentrer. Rens med kromatografi på silikagel for å gi tittelforbindelsen.

Ved en tilsvarende fremgangsmåte med generell fremstilling C, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
49	(2-klor-fenyl)-(3-hydrokso-pyridazin-4-yl)-metanon	MS (IS) 235,0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 11,64 (br s, 1H), 7,98 (d, J=4,0Hz, 1H), 7,69-7,23 (m, 5H)
50	(2-klor-fenyl)-(3-hydrokso-6-metyl-pyridazin-4-yl)-metanon	MS (IS) 249,0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 12,11 (br s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,39-7,20 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 2,29 (s, 3H)

Generell fremstilling D

Kombiner det passende hydroksypiperazinet (1 ekv.) og fosforoksybromid, ren, varm til 100°C og rør. Etter 1 time, hell den varme reaksjonsblandingen over i is, og tilsett 5N NaOH til pH 10, ekstraher med EtOAc. Tørk over MgSO₄, filtrer og konsentrer. Rens
5 med kromatografi på silikagel for å gi tittelforbindelsen.

Ved en tilsvarende fremgangsmåte med fremstilling D, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
51	(3-brom-pyridazin-4-yl)-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 297,0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 9,34 (ap d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 3H)
52	(3-brom-6-metyl-pyridazin-4-yl)-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 313,0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,68 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 2,77 (s, 3H)

10

Fremstilling 53**4-etynyl-pyridin**

Tilsett K₂CO₃ (3,32 g, 24,0 mmol) til en løsning av 4-trimetylsilanyletynylpyridin (3,51 g, 20,0 mmol) i MeOH (40 ml). Etter 10 minutter tilsett mettet vandig NH₄Cl-løsning
15 (ca. 10 ml) og rør. Etter 10 minutter tilsett MgSO₄, filtrer og konsentrer ved romtemperatur. Rens ved anvendelse av kulerørdestillasjon (50-55°C) for å gi tittelforbindelsen (1,31 g, 64%).

MS (IS) 104 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3,29 (s, 1H), 7,34 (d, 2H, J=5,9Hz), 8,59 (d, 2H, J=5,9Hz).
20

Fremstilling 54**5-trimetylsilanyletynylpyrimidin**

Løs opp 5-brompyrimidin (50,0 g, 314,4 mmol) i trietylamin (400 ml), tilsett kobber(I)jodid (1,20 g, 6,2 mmol) og rør blandingen under nitrogen. Etter 15 minutter, tilsett trimetylsilylacetylen (53,3 ml, 377,3 mmol), fulgt av diklorbis(trifenylfosfin)palladium(II) (8,82 g, 12,5 mmol) og rør ved romtemperatur. Etter 3 timer, filtrer løsningen gjennom Celite® og rens med eter. Konsentrer filtratet under

reduisert trykk. Rens ved flashkromatografi på silikagel eluert først med heksan (100%), deretter med heksan:etylacetat (3:1) som gir tittelforbindelsen:

^1H NMR (CDCl_3) δ 9,10 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 0,27 (s, 9H).

5 Fremstilling 55

4-trimetylsilanyletynylpyridin

Varm opp en blanding av 4-brompyridin hydroklorid (1,0 ekv.), etynyltrimetylsilan (2,0 ekv.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,1 ekv.), CuI (0,2 ekv.) og diisopropyletylamin (10 ekv.) i DMF ved 70°C i 18 timer. Fortynn med metylenklorid og vask med vann. Tørk over MgSO_4 ,
10 filtrer og konsentrer i vakuum. Rens resten med flashkromatografi på silikagel for å gi tittelforbindelsen.

MS (IS) 176,0 (M+1);

TLC (20% eter i heksan): $R_f = 0,1$.

- 15 Ved en fremgangsmåte tilsvarende fremstilling 55, ved anvendelse av 2-jodpyrazin, kan følgende forbindelse fremstilles og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
56	2-trimetylsilanyletynylpyrazin	^1H NMR (CDCl_3) δ 8,65-8,71 (m, 1H), 8,52-8,55 (m, 1H), 8,45-8,48 (m, 1H), 0,30 (s, 9H)

Fremstilling 57

20 **2-tributylstannanyletynylpyridin**

Løs opp 2-etynylpyridin (7,14 g, 69,23 mmol) i THF (350 ml) og avkjøl løsningen til -10°C (is/metanol) under nitrogen. Tilsett n-butyllitium (1,6M i heksan, 47,6 ml, 76,16 mmol) dråpevis og rør blandingen. Etter 15 minutter tilsett tributyltinnklorid (20,7 ml, 76,2 mmol) dråpevis. Varm opp reaksjonsblandingen til romtemperatur over natten.

- 25 Stopp reaksjonen med vann, fortynn med eter og vask med mettet ammoniumklorid og deretter saltvann. Tørk over natriumsulfat, filtrer og konsentrer. Ingen ytterligere rensing er nødvendig for å gi tittelforbindelsen:

^1H -NMR (CDCl_3): δ 8,50-8,54 (m, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,35-7,43 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 1,59-1,64 (m, 6H), 1,32-1,42 (m, 6H), 1,05-1,10 (m, 6H), 0,88-0,94 (m,
30 9H).

Fremstilling 58**Tributyleyklopropyletynylstannan**

Til en løsning av n-butyllitium (2M i heksan, 159 ml, 0,398 mol) i THF (800 ml) ble det ved -10°C og under nitrogen tilsatt 5-klorpentyl (20 g, 0,195 mol) dråpevis mens temperaturen ble holdt under 10°C. Etter fullstendig tilsetning ble reaksjonsblandingen varmet til romtemperatur og rørt i 6 timer, og deretter ble det tilsatt tributyltinnklorid (70 g, 0,215 mol) og blandingen ble rørt over natten. Hell reaksjonsblandingen over i heksan (500 ml), vask med mettet natriumbikarbonat (300 ml) og saltvann (300 ml), tørk med natriumsulfat, filtrer og konsentrert som gir tittelforbindelsen (70 g, 100%) som kan anvendes uten ytterligere rensing: massespektrum (m/e): 357 (M+H⁺), ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,70-1,49 (m, 6H), 1,49-1,24 (m, 7H), 1,10-0,65 (m, 19H).

Fremstilling 59**4-[3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-tributylstannanyl-3H-[1,2,3]triazol-4-yl]-morfolin**

Tilsett 1-azidometyl-3,5-bis-trifluormetylbenzen (1,21 g, 4,5 mmol) til en løsning av 4-tributylstannanyletynylmorfolin i toluen (5 ml) (1,20 g, 3,0 mmol). Se Berger, D., et al., *Helv. Chim. Acta* (1996) 79(1): 179-91. Overstrøm med N₂, forsegl reaksjonskaret og varm opp til 100°C over natten. Konsentrer, løs opp resten i CHCl₃, tørk over MgSO₄ og konsentrer. Rens ved flashkromatografi på silikagel eluert med 0-30% EtOAc/heksan for å gi tittelforbindelsen (710 mg, 66%).

MS (IS) 669 (M+1).

TLC: R_f = 0,53 (25% EtOAc/heksan).

Fremstilling 60**4-[3-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-5-tributylstannanyl-3H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin**

Tilsett kaliumtrimetylsilanolat (0,651 g, 4,56 mmol, 90% renhet) i en porsjon til en løsning av 4-[(trimetylsilanyl)etynyl]pyridin (40,0 g, 228 mmol, Ziessel, R., et al., *J. Org. Chem.* 1996, 61, 6535) og bis(tributyltinn)oksid (95,2 g, 160 mmol) i THF (400 ml) mens temperaturen ble holdt mellom 25-30°C på vannbad. Etter ca. 1 time, konsentrer løsningen ved rotasjonsfordampning (50°C) for å gi en olje som inneholder 78-85% 4-[(tributylstannanyl)etynyl]pyridin, 15-22% 4-etynylpyridin og overskudd bis(tributyltinn)oksid. Tilsett 1-azidometyl-3,5-bis(trifluormetyl)benzen (73,7 g, 274 mmol) til oljen og varm til 110°C, destiller fra eventuelt flyktige forbindelser som kreves for å oppnå den ønskede temperaturen. Varm løsningen til reaksjonen er fullstendig med ¹H-NMR analyse (ca. 22 timer). Etter avkjøling til 50°C, fortynn reaksjonsblan-

- dingen med heptan (600 ml) og rør ved romtemperatur. Filtrer blandingen for å fjerne faste stoffer. Rens blandingen ved å helle heptanløsningen på en silikagelkolonne (810 g silikagel i en 2 l frittet glasstrakt) og eluer sekvensielt med heptan (5,2 l), 1:10 EtOAc/heptan (5,1 l) og 1:3 EtOAc:heptan (12,6 l). Kombiner fraksjonene som inneholder produkt og konsentrerer ved rotasjonsfordampning for å gi 125 g (82% utbytte) av tittelforbindelsen; smp. 61,9-63,1°C;
- Analyse for $C_{28}H_{36}F_6N_4Sn$: beregnet: C, 50,86; H, 5,49; N, 8,47. Funnet: C, 51,08; H, 5,61; N, 8,50.

- 10 Ved anvendelse av fremgangsmåten tilsvarende fremstilling 60, med passende utgangsmaterialer, kan følgende forbindelser fremstilt og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
61	5-[3-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-tributylstannanyl-3H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyrimidin	Smp. = 65-68°C; TLC: R_f = 0,46 (2:1 etylacetat:metylenklorid); massespektrum (m/e): 664 ($M+H^+$)
62	2-[3-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-tributylstannanyl-3H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyrazin	Massespektrum (m/e): 664 ($M+H^+$); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8,66-8,72 (m, 1H), 8,62-8,65 (m, 1H), 8,55-8,61 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 1,37-1,52 (m, 6H), 1,16-1,33 (m, 6H), 1,06-1,15 (m, 6H), 0,76-0,87 (m, 9H); TLC (silika, 5:1 heksan:etylacetat) R_f 0,48
63	3-[3-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-tributylstannanyl-3H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin	TLC: R_f = 0,39 (25% EtOAc/heksa); MS(ES): 661 ($M+1$)

Generell fremstilling E

- 15 Varm en blanding av passende etynylstannan (1,0 ekv.) og passende benzylazid (1,0 ekv.) i toluen til reaksjonen er fullstendig. Konsentrer for å fjerne løsemidlet i vakuum. Rens resten med flashkromatografi på silikagel for å gi ønsket produkt.

- Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling E, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.
- 20

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
64	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-(tri-n-butylstannanyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 660,1 (M+1); TLC (17% eter i heksan); $R_f = 0,1$
65	2-[3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-tributylstannanyl-3H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin	Smp. = 47-50°C, massespektrum (m/e): 663 (M+H ⁺); TLC: $R_f = 0,34$ (5:1 heksan/etylacetat)
66	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-metyl-4-tributylstannanyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (m/e): 598 (M-H) ⁻ ; TLC: $R_f = 0,57$ (3:1 heksan:etylacetat) ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 7,83 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,49-1,62 (m, 6H), 1,28-1,40 (m, 6H), 1,15-1,24 (m, 6H), 0,87 (t, J=7,3Hz, 9H)
67	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-isopropyl-4-tributylstannanyl-1H-[1,2,3]triazol	Massespektrum (m/e): 626 (M-H) ⁻ ; TLC (sililka; 4:1 heksan:etylacetat) $R_f = 0,52$
68	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-cyklopropyl-4-tributylstannanyl-1H-[1,2,3]triazol	Massespektrum (m/e): 626 (M+H ⁺); TLC (silika, 4:1 heksan:etylacetat) $R_f = 0,44$

Fremstilling 69

3-okso-3-pyrimidin-5-yl-propionsyre metylester

- Tilsett en 25 vekt-% løsning av natriummetoksid i metanol (4,5 ml, 19,8 mmol) til toluen (40 ml) og varm til 85°C under N₂. Løs opp pyrimidin-5-karboksylsyreetyler (2,0 g, 13,2 mmol) i metylacetat (2,1 ml) og tilsett dråpevis til toluenløsningen. Varm opp reaksjonsblandingen i 1 time og tilsett en suspensjon av natriummetoksid (715 mg, 13,2 mmol) i metylacetat (15 ml) dråpevis. Varm opp reaksjonsblandingen til 85°C over natten, avkjøl til romtemperatur og hell over i en løsning av iseddiksyre (12 ml) og vann (150 ml). Etter røring i 1 time ved romtemperatur, ekstraher med etylacetat (3x100 ml), vask den organiske fasen med saltvann (200 ml), tørk over natriumsulfat, filtrer og konsentrer under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en blanding av tautomerer: ¹H-NMR (CDCl₃) enolform δ 12,43 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 5,76 (s, 1H), 3,86 (s, 3H); ketoform δ 9,42 (s, 1H), 9,30 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,74 (s, 2H).

Fremstilling 70**3-okso-3-pyrazin-2-yl-propionsyre metylester**

Løs opp NaOMe (1,5 ekv.) i toluen og varm opp til 90°C. Tilsett en løsning av 2-pyrazinmetylester (1,0 ekv.) og metylacetat (2,0 ekv.) i toluen dråpevis og varm opp til
 5 90°C. Etter 20 timer, konsentrer i vakuum ved romtemperatur. Oppslem overskudd metylacetat og refluks i 20 timer. Avkjølt til romtemperatur. Tilsett vann. Ekstraher med EtOAc, tørr (Na₂SO₄), filtrer og konsentrer i vakuum for å gi tittelforbindelsen:
 TLC R_f = 0,58 (1:1 EtOAc/heksan).

10 Fremstilling 71**1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre etylester**

Behandle en løsning av etylisonikotinoylacetat (2,52 g, 13,0 mmol) og 3,5-bis-trifluorbenzylazid (3,54 g, 13,1 mmol) i DMSO (20 ml) med oppmalt K₂CO₃ (5,72 g,
 15 41,4 mmol). Varm blandingen til 40°C og rør i 18 timer og fortynn deretter med H₂O og behandle med 1N HCl inntil blandingen når pH = 7. Ekstraher blandingen med EtOAc (2x50 ml). Kombiner de organiske fasene og vask med H₂O (2x50 ml) og saltvann (50 ml), tørk deretter, filtrer og konsentrer det organiske sjiktet. Triturer det urene materialet med heksan og rekrystalliser deretter det faste stoffet fra 40% EtOAc/heksan for å gi
 20 tittelforbindelsen (2,80 g, 48%).

MS (EI⁺) 445,2 (M⁺H);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,74 (dd, 2H, J=1,5, 4,4), 7,80 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,13 (dd, 2H, J=2,0, 4,4), 5,56 (s, 2H), 4,27 (q, 2H, J=7,3), 1,28 (t, 3H, J=7,3).

Analyse (C₁₉H₁₄F₆N₄O₂): Beregnet C, 51,36; H, 3,18; N, 12,61. Funnet C, 51,35; H,
 25 3,21; N, 12,52.

Ved en tilsvarende fremgangsmåte med fremstilling 71, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

30

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
72	1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyreetylester	MS (IS) 382,1 (M+1), MS (ES ⁻) 380,0 (M-1). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,86 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,42 (q, 2H, J=7,4), 2,50 (s, 3H), 1,41 (t, 3H, J=7,4).

73	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre metylester	MS (IS) 431,1 (M+H). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,76 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,40 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,83 (s, 3H)
74	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre metylester	R _f = 0,42 (2:1 heksan/EtOAc); MS (IS): 444,1 (M+1); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , 250 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,4-7,6 (m, 5H), 7,20 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,35 (q, 2H), 1,27 (t, 3H)
75	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre metylester	MS (IS) 431,29 (M+1); TLC R _f = 0,29 (1:1 EtOAc/heksan)
76	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre metylester	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 9,34 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 3,91 (s, 3H)
77	1-(3,5-diklor-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre etylester	MS (IS) 377,0, 379,0 (M+1); TLC R _f = 0,50 (7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)

Fremstilling 78

1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-hydroksy-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre etylester

- 5 Kombiner en løsning av natriumetoksid (5,5 ml, 21 vekt-% i etanol) og dietylmalonat (2,50 ml, 16,5 mmol) i etanol (26 ml) med en løsning av 1-azidometyl-3,5-bis-trifluormetyl-benzen (4,40 g, 16,3 mmol) i etanol (6 ml) og varm opp til 80°C. Etter 7 timer, avkjøl til romtemperatur. Konsentrer blandingen i vakuum og løs opp den viskøse
- 10 oljen i H₂O (20 ml). Tilsett vandig 1N HCl til løsningen når pH 2-3. Samle opp det hvite presipitatet ved filtrering og tørk under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen:
- MS (IS) 384,0 (M+H), MS (ES-) 382,1 (M-H);
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,15 (q, 2H, J=7,3), 1,22 (t, 3H, J=7,3).

Fremstilling 79**1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksytsyre etylester**

- Kombiner PCl_5 (5,73 g, 27,5 mmol) med en løsning av 1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-hydroksy-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksytsyre etylester (5,30 g, 13,8 mmol) i toluen (150 ml) og varm opp til 150°C . Etter 2 timer, avkjøl til romtemperatur, konsentrer løsningen og løs opp det urene materialet i eter (100 ml). Vask den organiske løsningen med mettet NaHCO_3 (2x100 ml) og saltvann (100 ml), tørk, filtrer og konsentrer. Rens det urene materialet ved å passere det gjennom en kort plugg silikagel ved anvendelse av en lineær gradient på 50% til 80% EtOAc/heksan og krystalliser deretter fra 1:1 dietyleter:petroleumeter (150 ml).

MS (IS) 402,0 ($\text{M}+\text{H}$).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 4,43 (q, 2H, $J=7,0$), 1,40 (t, 3H, $J=7,0$).

15 Generell fremstilling F

Tilsett en løsning av $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10 ekv.) i vann til en løsning av passende ester (1 ekv.) i dioksan. Rør under N_2 over natten. Surgjør til en pH på 1-2 med 5N HCl-løsning og filtrer ut presipitatet. Tørk materialet i vakuum for å gi det ønskede produktet.

- 20 Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling F, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
80	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksytsyre	MS (IS) 372 (M^+-1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,89 (s, 2H), 8,03 (s, 2H), 8,15 (s, 1H)
81	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksytsyre	MS (IS) 415 (M^+-1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,76 (s, 2H), 7,43 (d, 2H, $J=5,9$ Hz), 7,70 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,66 (d, 2H, $J=5,9$ Hz)
82	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksytsyre	MS (IS) 418,1 ($\text{M}+1$)
83	1-(3,5-diklor-benzen)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksytsyre	MS (IS) 349,0, 351,0 ($\text{M}+1$)

84	5-klor-1-(3,5-diklor-benzyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre	MS (FAB) 305,9 M ⁺ ; TLC R _f = 0,05 (7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
85	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre	MS (ES ⁻) 415,1 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,05 (br s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,56 (d, 1H, J=1,5), 8,05 (s, 1H), 7,85 (dt, 1H, J=2,0, 7,8), 7,71 (s, 2H), 7,48 (dd, 1H, J=4,9, 7,8), 5,79 (s, 2H)
86	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre	MS (ES ⁻) 352,1 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,31 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 2,50 (s, 3H)
87	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre	R _f = 0,40 (2:1 CHCl ₃ /MeOH); MS (IS): 416,1 (M+1)
88	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 9,27 (s, 1H) 8,64 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 5,69 (s, 2H)

Generell fremstilling G

- Tilsett N,O-dimetyl-hydroksylamin (1,3 ekv.), EDCI (1,3 ekv.) og DMAP (0,6-1,3 ekv.)
- 5 til en løsning av passende karboksylysyre (1 ekv.) i CH₂Cl₂ (0,3 M). Rør løsningen ved romtemperatur i 5-24 timer, fortynn deretter med CH₂Cl₂ og vask med vann, mettet NaHCO₃ og saltvann. Tørk, filtrer og konsentrer den organiske løsningen og rens det urene materialet med flashkromatografi eller rekrystallasjon.
- 10 Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling G, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
89	1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre metoksy-N-metylamid	Rekrystallisert fra iPrOH/heksan MS (IS) 460,1 (M-H), MS (ES ⁻) 458,1 (M-H): ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,72 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J=7,6), 7,43 (s, 2H), 7,36 (dd, 1H, J=4,8, 7,7), 5,57 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,33 (br s, 3H)

90	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre metoksy-N-metylamid	MS (IS) 397,1 (M+H), MS (ES-) 395,1 (M-H); ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,86 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,45 (brs, 3H), 2,46 (s, 3H)
91	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre metosky-N-metylamid	MS (IS) 461,2 (M+1); TLC R _f = 0,47 (5% MeOH/CHCl ₃)
92	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre metoksy-N-metylamid	MS (IS) 417,0 (M+H), ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,88 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 5,64 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,40 (br s, 3H)
93	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre metoksy-N-metylamid	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 9,30 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,38 (br s, 3H)
94	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre metoksy-N-metylamid	¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8,75 (d, J=5,7Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,21 (d, J=5,7Hz, 2H), 5,57 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,32 (s, 3H); Massespektrum (m/e): 460,1 (M+H ⁺)
95	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre metoksy-N-metylamid	¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7,79 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 5H), 7,24-7,22 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,33 (s, 3H). Masse-spektrum (m/e): 459,1 (M+H ⁺)

Fremstilling 96

1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-metanol

Løs opp 1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-

- 5 karboksylsyre metylester i MeOH. Tilsett NaBH₄ (2,64 g, 3 ekv.) og varm til reflux over natten (70°C). Avkjøl til romtemperatur og hell sakte over i en skilletrakt som inneholder likt volum vann. Ekstraher med CH₂Cl₂. Konsentrer og rekrystalliser fra EtOAc/heksan for å gi 7,0 g (75%) av tittelforbindelsen.

MS (IS) 403,2 (M+1);

- 10 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,65 (dd, J=5,2, 1,6Hz, 1H), 8,53-8,52 (m 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,56-7,53 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,59 (s, 2H).

Fremstilling 97**1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-karbaldehyd**

Tilsett en løsning av LiBH_4 (65 ml, 2M i THF) til en løsning av 1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksytsyre etylester (15,0 g, 37,3 mmol) i THF
 5 (150 ml) ved 0°C. Etter fullstendig tilsetning, rør løsningen ved romtemperatur i 6 timer og avkjøl igjen til 0°C. Stopp reaksjonen forsiktig ved sakte tilsetning av 5N HCl (50 ml). Rør ved romtemperatur i 30 minutter og nøytraliser deretter med 5N NaOH. Fortynn blandingen med vann (100 ml) og ekstraher med EtOAc (2x50 ml). Kombiner de organiske fasene og vask med vann (100 ml) og saltvann (100 ml) og tørk deretter, filt-
 10 rer og konsentrer for å gi alkoholen som ble anvendt i neste reaksjon uten ytterligere rensing.

Tilsett Dess-Martin-perjodinan (19,0 g, 44,8 mmol) til en 0°C løsning av alkoholen ovenfor i CH_2Cl_2 (100 ml). Rør løsningen ved 0°C i 15 minutter og deretter ved rom-
 15 temperatur i 2 timer. Tilsett ytterligere Dess-Martin-perjodinan (1,7 g, 4,0 mmol) og rør ved romtemperatur i 1 time. Hell løsningen over i kald 5N NaOH (70 ml) og ekstraher med eter (3x150 ml). Kombiner de organiske fasene og vask med 1N NaOH (100 ml), vann (100 ml) og saltvann (100 ml), tørk deretter, filtrer og konsentrere. Rens det urene materialet ved flashkromatografi for å gi tittelforbindelsen.

20 MS (IS) 358,1 (M+H).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10,13 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 5,67 (s, 2H).

Ved anvendelse av fremgangsmåten tilsvarende fremstilling 97, ved anvendelse av passende ester, kan følgende forbindelse fremstilles og isoleres.

25

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
98	1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbaldehyd	MS (IS) 401,1 (M+1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10,14 (s, 1H), 8,75 (d, J=5,7Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,13 (dd, J=4,0, 1,7Hz, 2H), 5,55 (s, 2H)

Fremstilling 99**1-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-prop-2-yn-1-ol**

30 Løs opp 1-klor-2-etynyl-benzen (22,1 g, 162 mmol) i THF (300 ml) og tilsett sakte metylmagnesiumbromid (50 ml, 3,0M i eter). Rør løsningen ved romtemperatur i 40 minutter, og tilsett deretter en løsning av 1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-

[1,2,3]triazol-4-karbaldehyd (29,6 g, 82,8 mmol) i THF (160 ml). Rør den resulterende løsningen ved romtemperatur i 2 timer og hell deretter over i kaldt vann (500 ml) og 1N HCl (150 ml) og ekstraher med EtOAc (3x200 ml). Kombiner de organiske fasene og vask med mettet NaHCO₃ (200 ml) og saltvann (200 ml) og tørk deretter, filtrer og konsentrer. Rens det urene materialet ved triturering med 30% eter/heksan for å gi tittelforbindelsen.

MS (IS) 494,0 (M+1), MS (ES-) 492,0 (M-1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,87 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,47 (dd, 1H, J=1,9, 7,3), 7,37 (dd, 1H, J=1,4, 7,9), 7,25 (dt, 1H, J=2,0, 7,3), 7,19 (dt, 1H, J=1,5, 7,3), 5,92 (d, 1H, J=6,7), 5,62 (s, 2H), 2,79 (d, 1H, J=6,4).

Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende fremstilling 99, ved anvendelse av passende aldehyd, kan følgende forbindelse fremstilles og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
100	1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klorfenyl)-prop-2-yn-1-ol	MS (IS) 536,0 (M+1); ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 7,82 (s, 1H), 7,56-7,12 (m, 11H), 5,85 (s, 1H), 5,59 (s, 2H)

15

Fremstilling 101

1-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-propynon

Løs opp 1-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-prop-2-yn-1-ol (33,5 g, 67,8 mmol) i CH₂Cl₂ (300 ml) og behandle med MnO₂ (50,0 g, 556 mmol). Rør blandingen ved romtemperatur over natten og filtrer deretter gjennom en Celite®-pute og konsentrer filtratet. Rens det urene materialet ved triturering med 30% eter/heksan.

MS (IS) 492,1 (M+1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,47 (dd, 1H, J=1,5, 7,8), 7,46 (dd, 1H, J=1,4, 7,8), 7,40 (dt, 1H, J=1,5, 7,4), 7,29 (dt, 1H, J=1,5, 7,4), 5,68 (s, 2H).

Fremstilling 102**1-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-propynon**

- Avkjøl en løsning av 1-klor-2-etynylbenzen (4,0 ml, 32,8 mmol) i vannfri THF (25 ml) under nitrogen til 0°C. Tilsett med sprøyte metylmagnesiumbromid, 3,0M i eter (9,7 ml, 29,3 mmol) med røring. Etter 30 minutter, fjern fra isbad og tilsett med sprøyte en løsning av 1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksytsyre metoksy-N-metylamid (10,73 g, 23,4 mmol) i THF (35 ml). Etter 2 timer, stopp reaksjonen med mettet vandig NH₄Cl og ekstraher med etylacetat, tørk over MgSO₄, filtrer og konsentrer under vakuum. Rens med kromatografi (silikagel, heksan/etylacetatgradient) for å gi tittelforbindelsen:

MS (IS) 534,0 (M+1),

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,82 (s, 1H), 7,56-7,12 (m, 11H), 5,59 (s, 2H).

- Ved anvendelse av fremgangsmåten tilsvarende fremstilling 102, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, ble følgende forbindelser fremstilt og isolert.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
103	1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klorfenyl)-propynon	MS (IS) 472,1 (M+H), 470,1 (M-H); ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,90 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H, J=7,9, 1,6), 7,71 (s, 2H), 7,47 (dd, 1H, J=8,2, 1,3), 7,41 (dt, 1H, J=7,9, 1,6), 7,31 (dt, 1H, J=8,2, 1,3), 5,66 (s, 2H), 2,61 (s, 3H)
104	1-[1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klorfenyl)-propynon	Smp.: 50-54°C; MS (m/e): 535 (M+H ⁺); TLC: R _f = 0,34 (2:1 etylacetat:heksan)
105	1-[1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klorfenyl)-propynon	Smp.: 100-101°C; MS (m/e): 535 (M+H ⁺); TLC: R _f = 0,12 (1:1 etylacetat/heksan)
106	1-[1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klorfenyl)-propynon	Smp.: 168-169°C; MS (m/e): 536 (M+H ⁺); TLC: R _f = 0,27 (silika, 1:1 etylacetat:heksan)

Fremstilling 107**[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-fenyl)-3-(2,2-dimetoksy-etyl)-isoksazol-4-yl]metanon**

Kombiner 1-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-propynon (600 mg, 1,126 mmol) og 40 ml benzen, tilsett 1,1-dimetoksy-3-nitropropan (253,2 mg, 0,225 ml, 1,689 mmol), 1,4-fenylendiisocyanat og 30 dråper trietylamin (~0,25 ml). Varm blandingen til reflux. Etter 8 timer, tilsett ytterligere 500 mg 1,4-fenylendiisocyanat og 200 mg 1,1-dimetoksy-3-nitropropan fulgt av 20 dråper trietylamin. Fortsett oppvarmingen i ytterligere 20 timer og avkjøl deretter til romtemperatur. Fortynn blandingen med 1 ml vann, rør i 10 minutter og hell blandingen over en Celite®-plugg (1 cm) og ekstraher 3 ganger med CH₂Cl₂ (100 ml hver) og en gang med EtOAc (50 ml). Tørk de kombinerte organiske fraksjonene over MgSO₄, filtrere og konsentrer. Rens ved kromatografi (silikagel, heksan/etylacetatgradient) som gir 550 mg av tittelforbindelsen.

MS (aspci):m/z = 633,9 (M+1 (-OMe)), 635,1 (M-1);

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7,72 (s, 1H), 7,59 (dd, J=6,2, 2,7Hz, 1H), 7,48-7,10 (m, 10H), 5,37 (s, 2H), 4,70 (t, J=6,2Hz, 1H), 3,41 (s, 6H), 3,70 (q, J=6,25Hz, 2H), 3,21 (s, 6H), 3,1-3,2 (m, 2H).

Ved en fremgangsmåte tilsvarende fremstillingen 107, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
108	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-{5-(2-klor-fenyl)-3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-etyl]-isoksazol-4-yl}-metanon	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1,34-1,70 (m, 5H), 3,23 (td, 2H, J=6,84, 1,70Hz), 3,41-3,51 (m, 1H), 3,72-3,79 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,2-7,45 (m, 7H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,70-7,72 (dd, 1H, J=7,55, 1,65Hz), 7,83 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J=1,46Hz), 8,78 (dd, 1H, J=4,87, 1,47Hz).
109	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-fenyl)-3-(tetrahydro-pyran-2-yloksymetyl)-isoksazol-4-yl]-metanon	Eksakt masse 691,14; massespektrum (ESI) 714,1 m/z (M+Na); ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1,38-1,80 (m, 6H), 3,48 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,93 (ABq, 2H, J=13,31Hz, Δν=64,63Hz), 5,47 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,33-7,43 (m, 4H), 7,70 (dd, 1H, J=7,51, 2,04Hz), 7,86 (s,

		1H), 8,78 (m, 2H)
110	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klorfenyl)-3-(tetrahydro-pyran-2-yloksymetyl)-isoksazol-4-yl]-metanon	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1,40-1,63 (m, 6H), 1,66-1,72 (m, 1H), 3,45-3,50 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 4,69 (t, 1H, J=3,23Hz), 4,94 (ABq, 2H, J=13,19, Δν=66,43Hz), 5,51 (s, 2H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 5H), 7,57-7,60 (m, 1H), 7,69-7,71 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=2,1Hz), 8,76 (dd, 1H, J=4,86, 1,67Hz); TLC R _f = 0,3 (10% eter/diklormetan)
111	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-{5-(2-klorfenyl)-3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-etyl]-isoksazol-4-yl}-metanon	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1,32-1,72 (m, 6H), 3,23 (td, 2H, J=6,75, 1,39Hz), 3,44 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 4,07 (dt, 1H, J=9,76, 6,83Hz), 4,60 (bt, 1H, J=3,32Hz), 5,43 (s, 2H), 7,17-7,20 (m, 3H), 7,32-7,43 (m, 4H), 7,72 (dd, 1H, J=7,71, 1,66Hz), 7,86 (s, 1H), 8,80 (m, 2H)
112	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klorfenyl)-3-(tetrahydro-pyran-2-yloksymetyl)-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (IS) 691,2 (M+1), ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 7,84 (s, 1H), 7,72-7,18 (m, 11H), 5,48 (s, 2H), 4,96 (m 2H), 4,73 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 1,80-1,37 (m, 6H)
113	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klorfenyl)-3-[1,3]dioksolan-2-ylmetyl-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (IS) 663,1 (M+1), ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 7,80 (s, 1H), 7,67 (dd, J=7,8Hz, 1,7Hz, 1H), 7,56-7,16 (m, 10H), 5,44 (s, 2H), 5,29 (t, J=4,2Hz, 1H), 3,84-3,74 (m, 4H), 3,33 (d, J=4,4Hz, 2H)
114	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klorfenyl)-3-(2,2-dimetoksyetyl)-isoksazol-4-yl]-metanon	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 9,18 (d, J=1,3Hz, 1H), 8,68 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,38-7,24 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,27 (t, J=4,1Hz, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,38 (d, J=4,1Hz, 2H). TLC (50% EtOAc/heksan), R _f = 0,13

115	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-{5-(2-klor-fenyl)-3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-etyl]-isoksazol-4-yl}-metanon	MS (IS) 705,5 (M+1), TLC (30% EtOAc/heksan), $R_f = 0,15$
116	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-fenyl)-3-(tetrahydro-pyran-2-yloksymetyl)-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (IS) 693,2 (M+1) TLC $R_f = 0,50$ (10% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)

Generell fremstilling H

- Løs opp passende alkyn (1 ekv.) i toluen (0,1M) og behandle løsningen med passende niroalkoksyttetrahydropyran (5 ekv.), 1,4-diisocyanatobenzen (5 ekv.), og trietylamin (5 ekv.). Varm opp løsningen til 110°C over natten, tilsett vann og filtrer gjennom en Celite®-pute. Vask det faste stoffet med EtOAc og vask filtratet med saltvann. Tørk, filtrer og konsentrer den organiske løsningen og anvend materialet uten ytterligere rensing.
- Løs opp materialet ovenfor i MeOH (0,1M) og behandle med AcOH eller p-TsOH•H₂O (2 ekv.). Rør løsningen ved romtemperatur i 18 timer. Konsentrer løsningen og gjenopp-løs det urene materialet i EtOAc. Vask den organiske løsningen med mettet NaHCO₃, tørk deretter, filtrer og konsentrer. Rens det urene materialet med flashkromatografi for å gi tittelforbindelsen.
- 15 Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling H, ble følgende forbindelser fremstilt og isolert.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
117	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-fenyl)-3-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (IS) 565,0 (M+1). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,91 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,63 (dd, 1H, J=1,8, 8,0), 7,36 (dt, 1H, J=1,5, 7,3), 7,31 (dt, 1H, J=1,9, 7,8), 7,11 (dd, 1H, J=1,5, 7,8), 5,55 (s, 2H), 4,84 (d, 2H, J=7,4), 3,74 (t, 1H, J=7,4)

118	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-fenyl)-3-(2-hydroksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (IS) 579,0 (M+1); ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,90 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,33 (dt, 1H, J=1,0, 7,3), 7,27 (dt, 1H, J=1,5, 7,8), 7,12 (dd, 1H, J=1,0, 7,8), 5,53 (s, 2H), 4,05 (t, 2H, J=5,9), 3,19 (t, 2H, J=5,9), 2,35 (br s, 1H)
119	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-fenyl)-3-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (IS) 545,1 (M+H), 543,1 (M-H). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,90 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H, J=7,6, 2,2), 7,55 (s, 2H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H, J=8,0, 1,6), 5,53 (s, 2H), 4,85 (d, 2H, J=7,6), 4,08 (t, 1H, J=7,6), 2,55 (s, 3H)
120	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-fenyl)-3-(2-hydroksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (IS) 558,9 (M+1) ⁺ , MS, (ES-) 556,9 (M-1) ⁻ ; ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,87 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J=2,0, 7,3), 7,51 (s, 2H), 7,36 (dt, 1H, J=1,5, 7,3), 7,30 (dt, 1H, J=2,0, 7,8), 7,18 (dd, 1H, J=1,5, 7,8), 5,49 (s, 2H), 4,05 (t, 2H, J=5,4), 3,17 (t, 2H, J=5,4), 2,51 (s, 3H), 1,70 (br s, 1H)
121	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-fenyl)-3-(2-hydroksy-metyl)-isoksazol-4-yl]-metanon	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,59 (t, J=7,2Hz, 2H), 4,82 (d, J=6Hz, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,26 (d, J=0,8Hz, 1H), 7,35-7,40 (m, 3H), 7,42 (t, J=6Hz, 1H), 7,76 (d, J=4Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,38 (s, 1H); massespektrum (apci) m/z 609,0 (M+1)
122	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-fenyl)-3-(2-hydroksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-metanon	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 3,15 (t, J=5,93Hz, 2H), 4,02 (t, J=5,86Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 7,21-7,45 (m, 6H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (dd, J=7,59, 1,87Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,51 (d, J=1,63Hz, 1H), 8,78 (m, 1H); massespektrum (ESI) m/z 604,1 (M-OH)

Generell fremstilling J

- Løs opp passende 5-klortriazol (1 ekv.) i passende amin, (20-120 ekv.) og rør ved 80-110°C. Aminet kan være i løsning i et egnet løsemiddel, slik som MeOH eller THF.
- Etter 2-20 timer, fortynn løsningen med EtOAc (25 ml) og vask med 1N HCl (20 ml),

vann (20 ml) og mettet NaHCO₃ (20 ml). Tørk, filtrer og konsentrer den organiske fasen og rens deretter det urene materialet ved flashkromatografi.

Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremgangsmåte J, ble følgende forbindelser fremstilt og isolert.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
123	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolino-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klorfenyl)-3-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (IS) 616,1 (M+1), MS (ES-) 614,1 (M-1); ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,87 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J=1,5, 7,8), 7,62 (s, 2H), 7,37 (dt, 1H, J=1,4, 7,4), 7,29 (dt, 1H, J=1,4, 7,8), 7,12 (dd, 1H, J=1,0, 7,8), 5,43 (s, 2H), 4,82 (d, 2H, J=6,8), 4,03 (t, 1H, J=7,6), 3,74 (m, 4H), 3,00 (m, 4H)
124	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolino-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klorfenyl)-3-(2-hydroksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (IS) 630,1 (M+1), MS (ES-) 628,0 (M-1); ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,86 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H, J=1,4, 7,8), 7,62 (s, 2H), 7,34 (dt, 1H, J=1,0, 7,4), 7,26 (dt, 1H, J=2,0, 7,9), 7,12 (dd, 1H, J=1,0, 7,9), 5,42 (s, 2H), 4,07 (t, 2H, J=6,0), 3,73 (m, 4H), 3,18 (t, 2H, J=6,0), 3,00 (m, 4H), 2,24 (br s, 1H)
125	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-dimetylamino-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klorfenyl)-3-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (IS) 574,3 (M+H); ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,88 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J=7,7, 1,9), 7,60 (s, 2H), 7,35 (dt, 1H, J=8,0, 1,7), 7,29 (dt, 1H, J=7,7, 2,0), 7,15 (dd, 1H, J=8,0, 1,3), 5,42 (s, 2H), 4,83 (brs, 2H), 4,22 (brs, 1H), 2,78 (s, 6H)
126	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-dimetylamino-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klorfenyl)-3-(2-hydroksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (IS) 588,1 (M+H), 586,1 (M-H); ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,87 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J=7,8, 1,8), 7,60 (s, 2H), 7,33 (dt, 1H, J=7,9, 1,5), 7,27 (dt, 1H, J=8,3, 1,8), 7,16 (dd, 1H, J=8,3, 1,1), 5,41 (s, 2H), 4,07 (dt, 2H, J=6,7, 6,1), 3,20 (t, 2H, J=6,1), 2,78 (t, 1H, J=6,7), 2,76 (s, 6H)

127	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-(tiomorfolin-4-yl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-fenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (IS) 646,1 (M+H); ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,88 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H, J=7,7, 1,8), 7,62 (s, 2H), 7,36 (dt, 1H, J=8,0, 1,5), 7,28 (dt, 1H, J=7,7, 1,1), 7,15 (dd, 1H, J=8,0, 1,1), 5,40 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,19 (t, 2H, J=6,3), 2,69 (m, 4H)
-----	---	--

Generell fremstilling K

Løs opp passende beskyttet alkohol (1 ekv.) i THF, vann og HOAc og varm til 60°C.

- 5 Rør i 5-24 timer, konsentrer i vakuum, ekstrahert med EtOAc, vask med vann, mettet vandig NaHCO₃, saltvann, tørk (Na₂SO₄), filtrer og konsentrer i vakuum. Rens ved kromatografi for å gi tittelforbindelsen.

Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling K, ble følgende forbindelser

- 10 fremstilt og isolert.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
128	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-fenyl)-3-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (IS) 609,1 (M+1); TLC R _f = 0,50 (20% CH ₃ CN/CH ₂ Cl ₂)
129	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-fenyl)-3-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (IS) 607,0 (M+1); ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 7,85 (s, 1H), 7,74 (d, J=7,4Hz, 1H), 7,62-7,37 (m, 5H), 7,35 (s, 2H), 7,62-7,37 (m, 5H), 7,35 (s, 2H), 7,27-7,20 (m, 3H), 5,45 (s, 2H), 4,83 (d, J=7,2Hz, 2H), 3,85 (t, J=7,2Hz, 1H)
130	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-fenyl)-3-(2-hydroksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (IS) 620,1 (M+1); ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 7,74 (s, 1H), 7,63 (dd, J=7,5, 1,9Hz, 1H), 7,50-7,09 (m, 10H), 5,34 (s, 2H), 3,94 (t, J=6,0Hz, 2H), 3,08 (t, J=6,0Hz, 2H).

131	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-fenyl)-3-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl]-metanon	Eksakt masse 608,08; massespektrum (apci): m/z 609,0 (M+1); ¹ H-NMR (400 Mhz, CDCl ₃): δ 9,38 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,47 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,24 (d, J=8Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,82 (d, J=7,2Hz, 2H), 3,58 (t, J=7,2Hz, 1H)
132	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-fenyl)-3-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (APCI) m/z 608 (M+1); ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 4,81 (d, J=7,26Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,23 (d, J=7,82Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,73 (dd, J=7,65, 1,72Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,52 (d, J=1,84Hz, 1H), 8,80 (m, 1H)
133	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-fenyl)-3-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (ESI) m/z 608,1 (M+1); ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 3,64 (bs, 2H), 4,81 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,38-7,47 (m, 4H), 7,74 (dd, J=7,61, 1,76Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,82 (br s, 2H)

Fremstilling 134

[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-(1,1-diokso-1λ⁶tiomorfolin-4-yl)-1H-

5 [1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-fenyl)-3-(2-hydroksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-metanon

Kombiner [1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-(tiomorfolin-4-yl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-fenyl)-3-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl]-metanon (0,17 g, 0,26 mmol) i diklormetan (3,0 ml), tilsett 3-klorperoksybenzoylsyre (0,12 g, 0,50 mmol) og rør ved romtemperatur. Etter 2 timer, fortynn med EtOAc, vask med 1N NaOH, vann og saltvann, tørk, filtrer og konsentrer. Rensing ved flashkromatografi ved anvendelse av en lineær gradient av 50% til 80% EtOAc i heksan gir tittelforbindelsen.

MS (IS) 678,0 (M+H).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃): δ 8,09 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,89 (m, 3H), 3,62 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 3,14 (m, 2H).

15

Generell fremstilling L

Tilsett Dess-Martin-perjodinan (1,5 ekv.) til en løsning av passende alkohol (1 ekv.) i diklormetan (0,05M-0,5M). Rør ved 0°C i 30 minutter, deretter ved romtemperatur i 1-5 timer. Fortynn med eter og vask med kald 0,1N NaOH, vann og saltvann. Tørk, filtrer

og konsentrer den organiske fasen og rens det urene materialet med flashkromatografi for å gi tittelforbindelsen.

Alternativt, under N₂, tilsett til en ovnstørket kolbe oksalyklorid (2M i CH₂Cl₂, 1,2 ekv.) og avkjøl i tørris/acetonblanding. Tilsett DMSO (3 ekv.) sakte med sprøyte og rør i 15 minutter. Tilsett den aktuelle alkoholen (1 ekv.) i vannfri CH₂Cl₂ (0,4 M) sakte med sprøyte og rør i 1 time. Tilsett TEA (5 ekv.) sakte med sprøyte og rør i 2 timer mens badet ble brukt opp. Stopp reaksjonen med H₂O, ekstraher med eter, tørk over MgSO₄, filtrer og konsentrer under vakuum for å gi tittelforbindelsen.

10

Ved anvendelse av fremgangsmåter tilsvarende generell fremstilling L, ble følgende forbindelser fremstilt og isolert.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
135	4-[1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-5-(2-klor-fenyl)-isoksazol-3-karbaldehyd	MS (IS) 614,0 (M+1), MS (ES-) 612,0 (M-1); ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 10,15 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,01 (m, 4H)
136	4-[1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-5-(2-klor-fenyl)-isoksazol-3-acetaldehyd	MS (IS) 628,1 (M+1), MS (ES-) 626,0 (M-1); ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,82 (t, 1H, J=1,0), 7,86 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J=1,9, 7,8), 7,63 (s, 2H), 7,38 (dt, 1H, J=1,3, 7,8), 7,31 (dt, 1H, J=1,9, 7,8), 7,16 (dd, 1H, J=1,0, 7,8), 5,43 (s, 2H), 4,10 (d, 2H, J=1,0), 3,72 (m, 4H), 2,97 (m, 4H)
137	4-[1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-dimetylamino-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-5-(2-klor-fenyl)-isoksazol-3-karbaldehyd	MS (IS) 572,1 (M+H), 570,1 (M-H); ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 10,21 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,38-7,46 (m, 3H), 5,52 (s, 2H), 3,44 (s, 6H)

138	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-(1,1-diokso-1 λ^6 -tiomorfolin-4-yl)-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-5-(2-klor-fenyl)-isoksazol-3-acetaldehyd	MS (IS) 572,1 (M+H), 570,1 (M-H); ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,81 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J=7,8, 1,5), 7,60 (s, 2H), 7,45 (dt, 1H, J=7,8, 1,5), 7,38 (dt, 1H, 7,8, 1,5), 7,21 (dd, 1H, 7,8, 1,5), 5,48 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,12 (m, 4H)
139	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-5-(2-klor-fenyl)-isoksazol-3-karbaldehyd	MS (IS) 543,0 (M+H), 541,0 (M-H); ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 10,21 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,38-7,46 (m, 3H), 5,60 (s, 2H), 2,58 (s, 3H)
140	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-5-(2-klor-fenyl)-isoksazol-3-yl]-acetaldehyd	MS (IS) 556,9 (M+1), MS (ES-) 554,9 (M-1); ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,83 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J=2,0, 7,8), 7,52 (s, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,49 (s, 3H)
141	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-5-(2-klor-fenyl)-isoksazol-3-karbaldehyd	MS (IS) 606,0 (M+1); ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 10,17 (s, 1H), 8,74 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 5,56 (s, 2H)
142	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-5-(2-klor-fenyl)-isoksazol-3-karbaldehyd	MS (IS) 605,0 (M+1); ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 10,11 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62-7,10 (m, 11H), 5,48 (s, 2H)
143	5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-benzoyl)-isoksazol-3-karbaldehyd	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 10,11 (s, 1H), 8,78 (ap d, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (dd, J=7,5, 1,8Hz, 1H), 7,45-6,88 (m, 7H), 5,54 (s, 2H)

144	4-[1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-5-(2-klor-fenyl)-isoksazol-3-karbaldehyd	TLC R_f = 0,54 (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10,20 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,67 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,43 (m, 3H), 5,93 (s, 2H)
-----	--	--

Generell fremstilling M

I et trykkar fortynn acetalet det gjelder (1 ekv.) med eddiksyre/ H_2O (2:1, 0,1M). Forsegl
 5 og varm opp til 125°C i 48 timer. Konsentrer. nøytraliser med mettet vandig NaHCO_3 , ekstraher med etylacetat, tørk over MgSO_4 , filtrer og konsentrer under vakuum.

Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling M, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, ble følgende forbindelser fremstilt og isolert.

10

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
145	[4-[1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-5-(2-klor-fenyl)-isoksazol-3-yl]-acetaldehyd	MS (IS) 619,0 (M+1), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,82 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,59-7,19 (m, 10H), 5,45 (s, 2H), 4,10 (d, $J=1,3\text{Hz}$, 2H)
146	[5-[1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-4-(2-klor-fenyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-acetaldehyd	MS (IS) 619,0 (M+1), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,70 (s, 1H), 7,87-7,07 (m, 12H), 5,49 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 2,10 (s, 2H)
147	[5-[1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-4-(2-klor-fenyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-acetaldehyd	TLC R_f = 0,04 (75% EtOAc/heksan), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,60 (s, 1H), indikerer aldehyd
148	[5-[1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-4-(2-klor-fenyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-acetaldehyd	TLC R_f = 0,07 (75% EtOAc/heksan), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,61 (s, 1H) indikerer aldehyd

149	[5-[1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-4-(2-klor-fenyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-acetaldehyd	TLC $R_f = 0,07$ (50% EtOAc/heksan), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,75 (s, 1H) indikerer aldehyd
150	[4-[1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-5-(2-klor-fenyl)-isoksazol-3-yl]-acetaldehyd	MS (IS) 621,1 ($M+1$), TLC (50% EtOAc/heksan x 3), $R_f = 0,30$
151	[5-[1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-pyridin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-benzoyl)-isoksazol-3-yl]-acetaldehyd	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,84 (s, 1H), 8,78 (app t, 2H), 7,87 (br s, 2H), 7,59-7,06 (m, 7H), 5,46 (s, 2H), 4,10 (s, 2H)

Generell fremstilling N

Tilsett diklorbis(trifenylfosfin)palladium(II) (0,16 g, 0,2 mmol) til en avgasset blanding
 5 av (2-brom-pyridin-3-yl)-(2-klor-fenyl)-metanon (1 ekv.), det aktuelle acetylenet (1,1 ekv.), CuI (0,11 g, 0,6 mmol) og trietylamin. Varm opp blandingen til reflux under N_2 i 1-2 timer. Konsentrere, løs opp resten i 20% i-PrOH/ CHCl_3 , vask med mettet vandig NaHCO_3 -løsning og tilbakeekstraher (2x). Vask med saltvann, tørk de kombinerte organiske sjiktene over MgSO_4 og konsentrer. Rens resten med flashkromatografi for å gi
 10 tittelforbindelsen.

Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling N, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
152	(2-klor-fenyl)-(2-pyridin-4-yletynyl-pyridin-3-yl)-metanon	MS (IS) 319 ($M+1$); TLC: $R_f = 0,16$ (10% ACN/ Et_2O)
153	(2-klor-fenyl)-(2-pyridin-2-yletynyl-pyridin-3-yl)-metanon	MS (IS) 319 ($M+1$); TLC: $R_f = 0,25$ (10% ACN/ Et_2O)

154	(2-klor-fenyl)-(2-pyridin-3-yletynyl-pyridin-3-yl)-metanon	Massespektrum (m/e): 319 (M+H ⁺); ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 8,78-8,80 (m, 1H), 8,50-8,60 (m, 1H), 8,42-8,43 (m, 1H), 8,01-8,05 (m, 1H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,25-7,454 (m, 4H), 7,15-7,25 (m, 1H); HPLC 98,1%; TLC (silika, 2:1 heksan/etylacetat) R _f = 0,14
155	(2-klor-fenyl)-[2-(3-metyl-but-1-ynyl)-pyridin-3-yl]metanon	Massespektrum (m/e): 284 (M+H ⁺); ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 8,69-8,70 (m, 1H), 7,93-7,97 (m, 1H), 7,31-7,51 (m, 5H), 2,41-2,51 (m, 1H), 0,97 (d, J=6,91Hz, 6H); TLC (silika, 2:1 etylacetat:metylenklorid) R _f = 0,29
156	(2-klor-fenyl)-(2-pyrimidin-5-yletynyl-pyridin-3-yl)-metanon	Smp.: = 111-112°C; massespektrum (m/e): 320 (M+H ⁺); ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 9,13 (s, 1H), 8,81-8,85 (m, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,03-8,07 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,26-7,49 (m, 4H); HPLC >99%; TLC (silika, 8:1,5:0,5 metylenklorid:etylacetat:metanol) R _f = 0,23
157	(2-klor-fenyl)-(2-pyridin-4-yletynyl-pyridin-3-yl)-metanon	Massespektrum (m/e): 319 (M+H ⁺); ¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ 8,74-8,82 (m, 1H), 8,44-8,57 (m, 2H), 8,09-8,17 (m, 1H), 7,58-7,69 (m, 2H), 7,41-7,53 (m, 3H), 7,22-7,30 (m, 2H); TLC (silika, diklormetan) R _f = 0,28

Fremstilling 158

(2-klor-fenyl)-(2-prop-1-ynyl-pyridin-3-yl)-metanon

- 5 Løs opp (2-brom-pyridin-3-yl)-(2-klor-fenyl)-metanon (18,0 g, 60,8 mmol) i toluen (600 ml) og overstrøm løsningen med nitrogen. Etter 10 minutter, tilsett tributyl(1-propynyl)tinn (22,2 ml, 72,9 mmol) fulgt av tetrakis(trifenylfosfin)palladium (2,10 g, 1,82 mmol) og varm blandingen til refluksstemperatur. Etter 2 timer, avkjøl blandingen til romtemperatur og konsentrer. Rensing med flashkromatografi på silikagel eluert med
- 10 heksan:etylacetat (5:1 til 2:1) gir tittelforbindelsen: Smp.: 45-49°C;
 Massespektrum (m/e): 256 (M+H⁺);
¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,67-8,68 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H), 7,32-7,55 (m, 5H), 1,74 (s, 3H);
 HPLC 98,4%;

TLC (silika, 2:1 heksan:etylacetat) $R_f = 0,20$.

Ved en fremgangsmåte tilsvarende fremstilling 158, kan følgende forbindelse fremstilles på analog måte.

5

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
159	(2-klor-fenyl)-(2-cyklopropyletynyl-pyridin-3-yl)-metanon	Rensing ved revers fase (C18) fremstilling. HPLC eluert med acetonitril:vann, smp. = 70-71°C; massespektrum (m/e): 282 ($M+H^+$); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8,67-8,69 (m, 1H), 7,94-7,97 (m, 1H), 7,30-7,53 (m, 5H), 1,12-1,21 (m, 1H), 0,70-0,78 (m, 2H), 0,50-0,56 (m, 2H); HPLC 97,8%; TLC (silika, 1:1 etylacetat:heksan) $R_f = 0,36$

Generell fremstilling O

Kombiner tert-butyl-dimetyl-prop-2-ynyloksy-silan (3,0 ekv.) i THF og avkjøl til 0°C. Tilsett etylmagnesiumbromid (3,0 ekv.) og rør blandingen ved 0°C. Etter 0,5 timer tilsett en løsning av passende aldehyd (1,0 ekv.) som en løsning i THF til blandingen ovenfor dråpevis og rør blandingen ved 0°C og romtemperatur i 0,5 timer. Hell blandingen over i en mettet vandig ammoniumkloridløsning, ekstraher med eter, tørk det kombinerte organiske sjiktet med $MgSO_4$, filtrer og konsentrer i vakuum. Rens resten med flashkromatografi på silikagel for å gi tittelforbindelsen.

15

Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling O, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, ble følgende forbindelser fremstilt og isolert.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
160	1-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-but-2-yn-1-ol	MS (IS) 528,1 ($M+1$); TLC (50% Et_2O i heksan): $R_f = 0,2$
161	1-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-but-2-yn-1-ol	MS (IS) 570,1 ($M+1$); TLC (50% Et_2O i heksan): $R_f = 0,1$

Generell fremstilling P

Kombiner passende alkohol (1,0 ekv.) i diklormetan, tilsett 4Å molekylsikt (pulver) og rør blandingen. Etter 10 minutter, tilsett N-metylmorfolin N-oksidi (2,0 ekv.) til blandingen ovenfor og rør. Etter 10 minutter, tilsett TPAP (0,1 ekv.) til blandingen og rør ved romtemperatur. Etter 20 minutter, filtrer blandingen gjennom en silikagelpute og konsentrer filtratet i vakuum. Rens resten med flashkromatografi på silikagel som gir tittelforbindelsen.

Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling P, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, ble følgende forbindelser fremstilt og isolert.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
162	1-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-but-2-yn-1-on	MS (IS) 526,1 (M+1); TLC (30% Et ₂ O i heksan): R _f = 0,2
163	1-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-but-2-yn-1-on	MS (IS) 568,1 (M+1); TLC (50% Et ₂ O i heksan): R _f = 0,3

Generell fremstilling Q

Kombiner 2-klorfenylhydroksiminoylsyreklorid (2,0 ekv., se: Hussain, A.Q. et al., *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20(2), 301-304) og passende isoksazol (1,0 ekv.) i EtOAc (3,0 ml), tilsett trietylamin (2,5 ekv.) og rør blandingen ved romtemperatur i 2 timer og ved 50°C i 18 timer. Behandle reaksjonsblandingen med mettet natriumbikarbonatløsning, ekstraher med eter, tørk de kombinerte organiske sjiktene med MgSO₄, filtrer og konsentrer i vakuum. Rens resten med flashkromatografi på silikagel som gir tittelforbindelsen.

Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling Q, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, ble følgende forbindelser fremstilt og isolert.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
164	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksymetyl)-3-(2-klor-fenyl)-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (IS) 679,1 (M+1); TLC (50% Et ₂ O i heksan): R _f = 0,3
165	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksymetyl)-3-(2-klor-fenyl)-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (IS) 721,2 (M+1); TLC (50% Et ₂ O i heksan): R _f = 0,2

Generell fremstilling R

- Kombiner passende beskyttet alkohol (1,0 ekv.) i metanol, tilsett toluensulfonsyre (1,3 ekv.) og la blandingen røre ved romtemperatur. Etter 18 timer, konsentrer blandingen i vakuum, fortynn resten i eter, vask den resulterende organiske løsningen med vandig mettet natriumbikarbonatløsning, tørk, filtrer og konsentrer i vakuum. Rens resten med flashkromatografi på silikagel som gir tittelforbindelsen.
- 10 Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling R, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, ble følgende forbindelser fremstilt og isolert.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
166	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[3-(2-klor-fenyl)-5-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (IS) 564,9 (M+1); TLC (30% heksan i Et ₂ O): R _f = 0,1
167	[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[3-(2-klor-fenyl)-5-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl]-metanon	MS (IS) 607,0 (M+1); TLC (20% eter i heksan): R _f = 0,1

Fremstilling 168

- 15 **[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[3-(2-klor-fenyl)-5-hydroksy-metyl-isoksazol-4-yl]-metanon**
- Kombiner [1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[3-(2-klor-fenyl)-5-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl]-metanon (1,0 ekv.) og morfolin (3,0 ekv.) og varm opp til 50°C. Etter 18 timer, fortynn blandingen med diklormetan og vask med

vann, tørk det organiske sjiktet med MgSO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum. Rens resten med flashkromatografi på silikagel som gir tittelforbindelsen.

MS (IS) 616,0 (M+1);

TLC (50% EtOAc i heksan): $R_f = 0,1$.

5

Generell fremstilling S

Kombiner passende alkohol (1,0 ekv.) i diklormetan, tilsett Dess-Martin-perjodinan (2,0 ekv.) og la blandingen røre ved romtemperatur. Etter 1 time, konsentrer i vakuum og fortynn resten med eter og vask med mettet vandig natriumbikarbonatløsning, tørk det organiske sjiktet med vandig MgSO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum. Rens med kromatografi på silikagel som gir tittelforbindelsen.

10

Med en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling S, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

15

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
169	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-3-(2-klor-fenyl)-isoksazol-5-karbaldehyd	MS (IS) 614,1 (M+1); TLC (50% eter i heksan): $R_f = 0,1$
170	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-3-(2-klor-fenyl)-isoksazol-5-karbaldehyd	MS (IS) 605,0 (M+1); TLC (33% EtOAc i heksan): $R_f = 0,1$

Fremstilling 171

5-klor-1-(3,5-diklor-benzyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksytsyre etylester

Kombiner 1-(3,5-diklor-benzyl)-5-hydroksy-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksytsyre etylester (1 ekv.) med PCl_5 (2 ekv.) i toluen og varm opp til 40-50°C til reaksjonen er fullstendig. Konsentrer blandingen, behandle med vandig NaHCO_3 og ekstraher med Et_2O . Tørk de kombinerte ekstraktene over Na_2SO_4 , konsentrer og rens med kromatografi på silikagel. MS (IS) 334,0, 3360 (M+1).

20

Fremstilling 172

2-klor-4-fluor-benzylamin

Tilsett trifenylfosfin (129,9 g, 495 mmol) til en løsning av 1-azidometyl-2-klor-4-fluor-benzen (61,2 g, 330 mmol) i THF (500 ml) og vann (30 ml). Rør ved romtemperatur til N_2 ikke lenger utvikles. Tilsett 100 ml MeOH og rør ved romtemperatur over natten.

25

Konsentrer, surgjør til pH 1 med 1N HCl-løsning, vask med CH₂Cl₂ (3 ganger). Gjør det vandige sjiktet basisk med 5N NaOH-løsning, ekstraher med CH₂Cl₂ (3 ganger), og tørk over MgSO₂. Konsentrer for å gi tittelforbindelsen (38,5 g, 73%) som en klar væske.

5 MS (IS) 160 (M+1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,90 (s, 2H), 6,96 (t, 1H, J=6,4Hz), 7,11 (d, 1H, J=8,3Hz), 7,36 (t, 1H, J=6,4Hz).

Fremstilling 173

10 **[2-(2-klor-4-fluor-benzylamino)-etyl]-karbaminsyre tert-butylester**

Til en løsning av 2-klor-4-fluor-benzaldehyd (742 mg, 4,68 mmol) i MeOH (16 ml), tilsettes N-(2-aminoetyl)karbaminsyre tert-butylester (500 mg, 3,12 mmol) og blandingen røres ved romtemperatur i 4 timer. Avkjøl reaksjonsblandingen til 0°C og tilsett sakte NaBH₄ (1,42 g, 37,4 mmol). La reaksjonsblandingen bli varmet opp til romtemperatur og rør i 12 timer. Stopp reaksjonen med 1N NaOH (80 ml) og ekstraher med CH₂Cl₂ (40 ml). Tørk det organiske sjiktet over Na₂SO₄ og konsentrer som gir tittelforbindelsen. Kvantitativt utbytte.

MS (IS) 303,1 (M+1).

20 Ved en fremgangsmåte tilsvarende fremstilling 173, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres ved anvendelse av passende utgangsmaterialer.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
174	[3-(2-klor-benzylaminio)-propyl]-karbaminsyre tert-butylester	R _f = 0,47 20:1 CHCl ₃ /MeOH
175	N ¹ -(2-klor-benzyl)-2-metyl-propan-1,2-diamin	MS (IS) 213,1 (M+1)
176	[2-(4-metyl-benzylaminio)-etyl]-karbaminsyre tert-butylester	R _f = 0,51 20:1 CHCl ₃ /MeOH
177	R-[2-(1-fenyl-etylaminio)-etyl]-karbaminsyre tert-butylester	R _f = 0,77 20:1 CHCl ₃ /MeOH For utgangsaminn, se: Polniaszek et al., <i>Syn. Comm.</i> , 1992 , 22(1), 171-178
178	S-[2-(1-fenyl-etylaminio)-etyl]-karbaminsyre tert-butylester	R _f = 0,77 20:1 CHCl ₃ /MeOH
179	[2-(2,3-diklor-benzylamino)-etyl]-karbaminsyre tert-butylester	MS (IS) 319,0 (M+1)

180	[2-(2-trifluormetyl-benzylaminio)-etyl]-karbaminsyre tert-butylester	MS (IS) 319,1 (M+1)
181	[2-(2-metyl-benzylamino)-etyl]-karbaminsyre tert-butylester	MS (IS) 265,1 (M+1)

Generell fremstilling T

Løs opp N-(2-aminoetyl)karbaminsyre t-butylester (1,2 ekv.) i MeOH og tilsett et passende aldehyd eller keton (1 ekv.), NaCNBH₃ (2,0 ekv.) og HOAc (katalytisk). Rør i 72 timer ved romtemperatur. Stopp reaksjonen med vann og løs blandingen opp i 20% iPrOH/CHCl₃. Vask med mettet vandig NaHCO₃ og saltvann. Tørk (Na₂SO₄), filtrer og konsentrer i vakuum. Rens ved kromatografi for å gi tittelforbindelsen.

Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling T, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
182	[2-(2-klor-benzylamino)-etyl]-karbaminsyre tert-butylester	MS (IS) 287,1 (M+1) TLC R _f = 0,28 (1:1 EtOAc/heksan)
183	{2-[1-(2-klor-fenyl)-etylaminio]-etyl}-karbaminsyre tert-butylester	MS (IS) 299,1 (M+1) TLC R _f = 0,34 (1:1 EtOAc/heksan)

Generell fremstilling U

Kombiner passende syre (1 ekv.), passende amin (1,5 ekv.), EDCI (1,1 ekv.), HOAt eller HOBt (1,1 ekv.), TEA (1,1 ekv.) og DMAP (kat.) i DMF eller CH₂Cl₂ og rør over natten ved romtemperatur. Konsentrer til tørrhet og løs opp i 20% iPrOH/CHCl₃. Vask med mettet vandig NaHCO₃ og saltvann. Tørk (Na₂SO₄), filtrer og konsentrer til tørrhet. Rensing ved krystallisasjon eller kromatografi gir tittelforbindelsen.

Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremgangsmåte U, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
184	{2-[[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-(2-klor-benzyl)-amino]-etyl}-karbaminsyre tert-butylester	MS (IS) 683,06 (M+1) TLC R _f = 0,29 (10% MeOH/CHCl ₃)

185	{2-[[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-(2-klor-benzyl)-amino]-etyl}-karbaminsyre tert-butylester	MS (IS) 640,0 (M+1) TLC R _f = 0,60 (1:1 EtOAc/heksan)
186	(2-[[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-[1-(2-klor-fenyl)-etyl]-amino]-etyl)-karbaminsyre tert-butylester	MS (IS) 654,0 (M+1) TLC R _f = 0,60 (1:1 EtOAc/heksan)
187	(2-[[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-[1-(2-klor-fenyl)-etyl]-amino]-etyl)-karbaminsyre tert-butylester	MS (IS) 697,0 (M+1) TLC R _f = 0,50 (10% MeOH/CHCl ₃)
188	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre 2-klor-benzylamid	MS (IS) 497(M+1) ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 4,72 (d, 2H, J=6,6Hz), 5,65 (s, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,56 (bs, 1H), 7,7 (s, 2H), 7,89 (s, 1H)
189	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre 2-klor-benzylamid	MS (IS) 540 (M+1) ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 4,67 (d, 2H, J=6,4Hz), 5,56 (s, 2H), 7,24 (m, 4H), 7,40 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,70 (bs, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,76 (s, 2H)
190	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre 2-klor-benzylamid	MS (IS) 540 (M+1) ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 4,67 (d, 2H, J=6,4Hz), 5,60 (s, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,74 (s, 1H)
191	(R)-1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre [1-(2-klor-fenyl)-etyl]-amid	MS (IS) 554 (M+1) TLF: R _f = 0,43 (3% MeOH/CHCl ₃)

192	(R)-1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre [1-(2-klor-fenyl)-etyl]-amid	MS (IS) 511 (M+1) TLC: $R_f = 0,59$ (50% EtOAc/heksan)
193	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre 2-klor-4-fluor-benzylamid	MS (IS) 515 (M+1) TLC: $R_f = 0,58$ (3% MeOH/CHCl ₃)
194	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre [1-(2-klor-fenyl)-etyl]-amid	MS (IS) 554 (M+1) TLC: $R_f = 0,39$ (3% MeOH/CHCl ₃)
195	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre 2-klor-4-fluor-benzylamid	MS (IS) 558 (M+1) TLC: $R_f = 0,21$ (3% MeOH/CHCl ₃)
196	1-(3,5-diklor-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre-2-klor-benzylamid	MS (IS) 472,1, 474,1 (M+1) TLC $R_f = 0,43$ (7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
197	5-klor-1-(3,5-diklor-benzyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre-2-klor-benzylamid	MS (FAB) 429,0, 431,0 M ⁺ . $R_f = 0,37$ (CH ₂ Cl ₂)
198	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre 2-klor-benzylamid	MS (IS) 536,0 (M+1) TLC $R_f = 0,62$ (1:1 EtOAc/heksaner)
199	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre 2-klor-benzylamid	MS (IS) 537,2 (M-1) $R_f = 0,24$ (1:1 heksan/EtOAc)
200	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre benzylamid	MS (IS) 505,2 (M+1) $R_f = 0,13$ (3:1 heksan:EtOAc)
201	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre 2-metyl-benzylamid	MS (IS) 519,1 (M+1) $R_f = 0,21$ (3:1 heksan:EtOAc)
202	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre 2-trifluormetyl-benzylamid	MS (IS) 573,1 (M+1) $R_f = 0,29$ (3:1 heksan:EtOAc)

203	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre 2-brom-benzylamid	MS (IS) 523,1 (M+1) $R_f = 0,24$ (3:1 heksan:EtOAc)
204	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre 4-fluor-benzylamid	MS (IS) 523,1 (M+1) $R_f = 0,14$ (3:1 heksan:EtOAc)
205	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre 2,3-diklor-benzylamid	MS (IS) 573,0 (M+1) $R_f = 0,18$ (3:1 heksan:EtOAc)
206	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre 2-klor-4-fluor-benzylamid	MS (IS) 557,1 (M+1) $R_f = 0,20$ (3:1 heksan:EtOAc)
207	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre p-tolylamid	MS (IS) 505,0 (M+1) $R_f = 0,26$ (3:1 heksan:EtOAc)
208	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre (2-klor-fenyl)-amid	MS (IS) 525,1 (M+1) $R_f = 0,44$ (3:1 heksan:EtOAc)
209	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre [1-(4-fluor-fenyl)-etyl]-amid	MS (IS) 537,2 (M+1) $R_f = 0,20$ (3:1 heksan:EtOAc)
210	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre ((S)-1-fenyl-etyl)-amid	MS (IS) 519,2 (M+1) $R_f = 0,18$ (3:1 heksan:EtOAc)
211	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre fenylamid	MS (IS) 491,2 (M+1) $R_f = 0,17$ (4:1 heksan:EtOAc)
212	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre (2-klor-4-metyl-fenyl)-amid	MS (IS) 539,0 (M+1) $R_f = 0,38$ (3:1 heksan:EtOAc)
213	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre (3,4-diklor-fenyl)-amid	MS (IS) 559,0 (M+1) $R_f = 0,42$ (3:1 heksan:EtOAc)
214	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre (2,4-diklor-fenyl)-amid	MS (IS) 557,0 (M-1) $R_f = 0,34$ (3:1 heksan:EtOAc)

215	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksytsyre ((R)-1-fenyl-etyl)-amid	MS (IS) 519,1 (M+1) R _f = 0,14 (3:1 heksan:EtOAc)
216	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksytsyre [1-(R)-(2-klor-fenyl)-etyl]-amid	MS (IS) 553,0 (M+1) R _f = 0,31 (3:1 heksan:EtOAc)
217	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksytsyre (2-klor-4-fluor-fenyl)-amid	MS (IS) 543,0 (M+1) R _f = 0,35 (3:1 heksan:EtOAc)

Generell fremstilling V

Kombiner passende klortriazol (1 ekv.) og passende amin (overskudd) og varm opp til 100°C i et forseglet rør under N₂ over natten. Konsentrer, løs opp resten i 20%

- 5 i-PrOH/CHCl₃, vask med mettet NaHCO₃-løsning og saltvann. Tørk de kombinerte organiske sjiktene over MgSO₄, filtrer og konsentrer. Rens resten med flashkromatografi eller med silikagel, heksan/EtOAc 6:1 til 2:1-gradient, for å gi tittelforbindelsen.

Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling V, kan forbindelsene listet

- 10 ovenfor fremstilles og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
218	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksytsyre 2-klor-benzylamid	MS (IS) 548 (M+1); ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,06 (t, 4H, J=4,7Hz), 3,75 (t, 4H, J=4,7Hz), 4,72 (d, 2H, J=6,4Hz), 5,57 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,68 (bs, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,87 (s, 1H)
219	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-dimetyl-amino-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksytsyre 2-klor-benzylamid	MS (IS) 506 (M+1) TLC: R _f = 0,48 (35% EtOAc/heksan)
220	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksytsyre 2-klor-benzylamid	MS (IS) 561 (M+1) TLC: R _f = 0,26 (5% MeOH/CHCl ₃)

221	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-tiomorfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre 2-klor-benzylamid	MS (IS) 564 (M+1) TLC: $R_f = 0,61$ (50% EtOAc/heksan)
222	(R)-1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre [1-(2-klor-fenyl)-etyl]-amid	MS (IS) 562 (M+1) TLC: $R_f = 0,44$ (3% MeOH/CHCl ₃)
223	(R)-1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre [1-(2-klor-fenyl)-etyl]-amid	MS (IS) 575 (M+1) TLC: $R_f = 0,17$ (3% MeOH/CHCl ₃)
224	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre 2-klor-4-fluor-benzylamid	MS (IS) 566 (M+1) TLC: $R_f = 0,34$ (50% EtOAc/heksan)
225	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre 2-klor-4-fluor-benzylamid	MS (IS) 579 (M+1) TLC: $R_f = 0,31$ (3% MeOH/CHCl ₃)
226	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-dimetylamino-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre 2-klor-4-fluor-benzylamid	MS (IS) 524 (M+1) TLC: $R_f = 0,43$ (1% MeOH/CHCl ₃)
227	3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksymetyl)-isoksazol-4-yl]-(2-morfolin-4-yl-fenyl)-metanon	TLC: $R_f = 0,65$ (2:1 heksan/EtOAc) MS/ES: 730,0 (M+1)
228	(±)-[3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-(1-tert-butoksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-(2-morfolin-4-yl-fenyl)-metanon	TLC: $R_f = 0,54$ (2:1 heksan/EtOAc) MS/ES: 685,9 (M+1)
229	1-(3,5-diklor-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre 2-klor-benzylamid	MS (IS) 502,0, 587 [(M+Na) ⁺] $R_f = 0,10$ (CH ₂ Cl ₂)

230	{2-[[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-(2-klor-benzyl)-amino]-etyl}-karbaminsyre tert-butylester	MS (IS) 691,1 (M+1) TLC R _f = 0,40 (1:1 EtOAc/heksan)
231	(2-{[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-[1-(2-klor-fenyl)-etyl]-amino}-etyl)-karbaminsyre tert-butylester	MS (IS) 705,0 (M+1) TLC R _f = 0,50 (1:1 EtOAc/heksan)

Fremstilling 232

[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-morfolin-4-yl-metanon

Løs opp 1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre etylester i morfolin (20 ekv.). Rør ved 70°C over natten og øk deretter temperaturen til 80°C og forsett røring i ytterligere 60 timer. Avkjøl til romtemperatur, hell blandingen over i skilletrakt med EtOAc og 1N HCl. Separer sjiktene og vask det organiske sjiktet med 1N HCl og deretter med saltvann. Tørk over MgSO₄, filtrer og konsentrer. Rens via silikagelkromatografi ved anvendelse av en gradient med 1:1 til 1:5 heksan/EtOAc for å gi ønsket produkt.

MS (IS) 494,2 (M+1).

R_f = 0,16 (1:1 heksan/EtOAc)

Generell fremstilling W

Løs opp N-Boc-beskyttet amin etter valg (1 ekv.) i HCl•HOAc og rør ved romtemperatur til fullstendig reaksjon. Konsentrer til tørrhet for å oppnå tittelforbindelsen.

Ved en analog fremgangsmåte med generell fremstilling W, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
233	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre (2-amino-etyl)-(2-klor-benzyl)-amid dihydroklorid	MS (IS) 583,1 (M+1); Analyse beregnet for C ₂₆ H ₂₁ ClF ₆ N ₆ O•2HCl: C, 47,61; H, 3,53; N, 12,81. Funnet: C, 47,25; H, 3,42; N, 12,44

234	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre (2-amino-etyl)-(2-klor-benzyl)-amid hydroklorid	MS (IS) 591,1 (M+1); HPLC-spor (100%)
235	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre (2-amino-etyl)-[1-(2-klor-fenyl)-etyl]-amid dihydroklorid	MS (IS) 605,2 (M+); Analyse beregnet for C ₂₆ H ₂₇ ClF ₆ N ₆ O•2,5 HCl: C, 44,86; H, 4,27; N, 12,07. Funnet: C, 44,82; H, 4,51; N, 11,60
236	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre (2-amino-etyl)-[1-(2-klor-fenyl)-etyl]-amid dihydroklorid	MS (IS) 598,1 (M+1); HPLC-spor (98%)

Fremstilling 237

N¹-(2-klor-4-fluor-benzyl)-etan-1,2-diamin

- 5 Til en løsning av [2-(2-klor-4-fluor-benzylamino)-etyl]-karbaminsyre tert-butylester (500 mg, 1,65 mmol) og anisol (538 µl, 4,95 mmol) i CH₂Cl₂ (8,25 ml), tilsettes TFA (1,39 ml, 18 mmol) og blandingen røres ved romtemperatur i 12 timer. Hell løsningen over i skilletrakt og tilsett 1N HCl til sur løsning. Ekstraher med CH₂Cl₂ (20 ml x 2). Til den vandige porsjonen tilsettes 5N NaOH til basisk løsning, og deres følger ekstraksjon
- 10 med CH₂Cl₂ (20 ml x 2). Tørk over MgSO₄ og konsentrer som gir tittelforbindelsen (196 mg, 59%).
- MS (IS) 203,1.

- Ved en fremgangsmåte tilsvarende fremstilling 237, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.
- 15

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
238	N ¹ -(2,3-diklor-benzyl)-etan-1,2-diamin	182 mg råprodukt, 51% MS (IS) 219,1 (M+1)
239	N ¹ -(2-trifluormetyl-benzyl)-etan-1,2-diamin	123 mg råprodukt, 35% MS (IS) 219,0 (M+1)
240	N ¹ -(2-metyl-benzyl)-etan-1,2-diamin	128 mg råprodukt, 47% MS (IS) 165,1 (M+1)

241	N ¹ -p-tolyl-etan-1,2-diamin	Kvantitativt utbytte MS (IS) 151,1 (M+1) R _f = 0,11 100% MeOH
242	R-N ¹ -(1-fenyl-etyl)-etan-1,2-diamin	1,01 g råprodukt, 81% MS (IS) 165,2 (M+1)
243	S-N ¹ -(1-fenyl-etyl)-etan-1,2-diamin	1,08 g råprodukt, 87% MS (IS) 165,2 (M+1)
244	N ¹ -(2-klor-benzyl)-propan-1,3-diamin	MS (IS) 199,2 (M+1)

Fremstilling 245

1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol

5 Til en løsning av Me₃Al (1,36 ml, 2M løsning i toluen) ble det ved 0°C under N₂ tilsatt etylendiamin (185 µl, 0,36 mmol) og blandingen ble rørt i flere minutter mens den ble varmet til romtemperatur. Tilsett 1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre metylester (750 mg, 1,69 mmol) løst i toluen til denne
10 løsningen. Reflukser reaksjonsblandingen i 3,5 timer ved 110°C. Avkjøl til romtemperatur og rør i 12 timer. Stopp reaksjonen med MeOH (2 ml), tilsett H₂O (2 ml) og ekstraher med CH₂Cl₂ (4 ml x 2). Tørk over Na₂SO₄, og konsentrer som gir tittelforbindelsen (30 mg, 4%).
MS (IS) 440,1 (M+1).

15

Fremstilling 246

(4-metoksy-benzyloksi)-eddiksyre metylester

Tilsett natriumhydrid (5,20 g, 130,0 mmol) til en rørt løsning av bromeddiksyre (7,23 g, 52,0 mmol) i THF (150 ml). Rør reaksjonsblandingen ved romtemperatur til H₂-
20 utvikling stopper. Tilsett en løsning av p-metoksybenzylalkohol (6,5 ml, 52,5 mmol) i THF (150 ml) til reaksjonen dråpevis i løpet av 10 minutter ved 0°C. La reaksjonsblandingen bli varmet til romtemperatur. Etter 30 minutter tilsettes tetrabutylammoniumbromid (0,97 g, 3,0 mmol) og blandingen varmes til reflux i 4 timer. Avkjøl reaksjonsblandingen til 0°C, stopp reaksjonen med EtOH (15 ml, absolutt) og konsentrer for
25 å et hvitt fast stoff. Fordel mellom Et₂O og metet NaHCO₃-løsning og separer. Ekstraher fra organisk sjikt med mettet natriumbikarbonatløsning (2 ganger) og surgjør de kombinerte vandige sjiktene med 10% H₂SO₄-løsning. Ekstraher fra vandig sjikt med Et₂O (3 ganger), tørk de kombinerte organiske sjiktene over MgSO₄, filtrer og konsentrer som gir 10,66 g av gul olje. Tilsett MeOH (200 ml) og p-toluensulfonsyre (50 mg,

0,26 mmol) til resten og varm til 60°C i 4 timer. Avkjøl til romtemperatur under N₂ over natten. Konsentrer, og rens deretter resten med flashkromatografi på silikagel eluert med 0-25% EtOAc/heksan som gir tittelforbindelsen (8,05 g, 74%) som klar olje.

TLC: R_f = 0,29 (25% EtOAc/heksan).

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,76 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 6,88 (d, 2H, J=8,3Hz), 7,29 (d, 2H, J=8,3Hz).

Fremstilling 247

(4-metoksy-benzyloksy)-eddiksyre hydrazid

- 10 Tilsett hydrazinhydrat (2,1 ml, 42,1 mmol) og pyridin (0,3 ml, 3,8 mmol) til en løsning av (4-metoksy-benzyloksy)-eddiksyre metylester (8,05 g, 38,3 mmol) i etanol (100 ml, absolutt). Varm opp reaksjonsblandingen til reflux under N₂ over natten. Konsentrer, tilsett toluen og konsentrer (2 ganger). Rens resten med flashkromatografi på silikagel eluert med 0-40% ACN/CH₂Cl₂ som gir tittelforbindelsen (6,42 g, 80%) som en klar
- 15 olje.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 3,73 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,24 (bs, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,89 (d, 2H, J=8,3Hz), 7,27 (d, 2H, J=8,3Hz), 9,00 (bs, 1H).

MS (IS) 209 (M⁺).

- 20 Fremstilling 248

Triisopropylsilanyloksy-eddiksyrehydrazid

- Tilsett 4,1 g imidazol (3 ekv.) til en løsning av 1,8 g metylglykolat (HOCH₂CO₂Me; 1 ekv.) i 30 ml DMF. Deretter blir 6,4 ml (1,5 ekv.) triisopropylsilylklorid tilsatt og blandingen røres over natten. Hell blandingen over i 30 ml mettet NaHCO₃ og ekstraher
- 25 med Et₂O (2 x 35 ml). Vask de kombinerte organiske sjiktene med 1N HCl, vann og saltvann (25 ml hver). Fjern løsemidlet for å gi det silylbeskyttede metylglykolatet, som deretter løses i 20 ml THF. Til denne løsningen tilsettes 1,6 ml NH₂NH₂ (2,5 ekv.). Varm reaksjonsblandingen til reflux over natten. Avkjøl til romtemperatur og hell deretter blandingen over i mettet NaHCO₃ (30 ml) og ekstraher med Et₂O (3 x 20 ml).
- 30 Fjern løsemidlet for å gi urent hydrazid, som renses ved rekrystallisering fra EtOAc/heksan for å gi 2,85 g (58% utbytte) av ønsket produkt.

MS (IS) 247,1 (M+1);

R_f = 0,11 (2:1 heksan/EtOAc).

- 35 Generell fremstilling X

Løs opp 1 ekv. av passende utgangsamid i 1,2-diklormetan (0,05-0,21M). Tilsett PCl₅ (1 ekv.) og rør ved romtemperatur i 30 minutter. Deretter, tilsett 1,8 til 3 ekv. av ønsket

hydrazid. Rør ved 70°C over natten. Hell blandingen over i vandig NaHCO₃ og ekstraher med CH₂Cl₂. Vask det organiske sjiktet med 1N HCl og deretter med saltvann. Tørk med Na₂SO₄ og konsentrer. Rens via radialkromatografi ved anvendelse av en gradient på 1:1 til 1:5 heksan:EtOAc.

5

Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling X, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
249	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[4-(2-klor-benzyl)-5-triisopropylsilanyloksymetyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 749,2 (M+1) R _f = 0,37 (1:1 heksan:EtOAc)
250	{3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-[4-(2-klor-benzyl)-triisopropylsilanyloksymetyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-3H-[1,2,3]triazol-4-yl}-dimetylamin	MS (IS) 716,3 (M+1) R _f = 0,64 (1:1 heksan:EtOAc)

10 Generell fremstilling Y

Løs opp passende amid i toluen (0,04M-0,1M). Tilsett 0,8 ekv. Lawesson's reagens. Varm reaksjonsblandingen til 110°C i 12-24 timer eller til reaksjonen er fullstendig, som indikerer ved TLC. Avkjøl til romtemperatur, hell over i 20 ml vann og ekstraher med Et₂O. Vask de kombinerte organiske sjiktene med saltvann, tørk med Na₂SO₄ og
15 rens via radialkromatografi ved anvendelse av 4:1 heksan:EtOAc for å gi tittelforbindelsen.

Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling Y, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

20

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
251	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbotiosyre 2-klor-benzylamid	MS (IS) 555,0 (M+1) R _f = 0,34 (3:1 heksan:EtOAc)

252	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbotiosyre p-tolylamid	MS (IS) 555,0 (M+1)
253	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbotiosyre ((S)-1-fenyl-etyl)-amid	MS (IS) 535,2 (M+1) R _f = 0,38 (3:1 heksan:EtOAc)
254	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbotiosyre (2-klor-fenyl)-amid	MS (IS) 541,0 (M+1) R _f = 0,37 (4:1 heksan:EtOAc)
255	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbotiosyre (3,4-diklor-fenyl)-amid	MS (IS) 577,0 (M+1) R _f = 0,32 (3:1 heksan:EtOAc)

Fremstilling 256

1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbaldehyd

- 5 Tilsett natriumborhydrid (1,70 g, 0,045 mol) til en løsning av 1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksytsyre etylester (5,0 g, 0,011 mol) i EtOH (70 ml). Varm til reflux og rør i 2 timer. Avkjøl til romtemperatur. Tilsett reaksjonsblandingen til 0,5 N HCl (200 ml) og metylenklorid (200 ml). Separer sjiktene og ekstraher det vandige sjiktet med metylenklorid (50 ml). Kombiner de organiske
- 10 sjiktene, tørk (magnesiumsulfat), filtrer og konsentrer som gir [1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-metanol. Løs opp [1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-metanol (3,90 g, 0,0097 mol) i DMSO (30 ml) og tilsett N,N-diisopropyletylamin (6,77 ml, 0,039 mol). Til denne løsningen tilsett svo-
veltrioksidpyridinkompleks (3,09 g, 0,019 mol) i DMSO (30 ml). Rør i 2 timer. Tilsett
- 15 reaksjonsblandingen til etylacetat (150 ml) og 0,5M HCl (200 ml), og separer sjiktene. Ekstraher det vandige sjiktet med etylacetat (50 ml). Kombiner de organiske sjiktene og vask med mettet vandig bikarbonatløsning (100 ml) og 1,0N HCl (100 ml). Tørk orga-
nisme sjikt (magnesiumsulfat), filtrer og konsentrer som gir tittelforbindlesen:
- ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,91 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,55-7,49 (m, 5H), 5,86 (s, 2H).
- 20 Massespektrum (m/e): 400 (M⁺ +1).

Fremstilling 257**1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbaldehyd**

Løs opp [1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-
 morfolin-4-yl-metanon i THF. Avkjøl til -78°C, tilsett forsiktig 28,3 ml (4 ekv.) 1M
 5 diisobutylaluminiumhydrid i toluen, og rør i 2,5 timer. Gå over til 0°C isbad og la reak-
 sjonsblandingen sakte bli varmet opp under røring over natten. Stopp sakte reaksjonen
 ved tilsetning av ~5 ml 1N HCl mens fremdeles ved 0°C og varm deretter til romtempe-
 ratur. Hell over i 50 ml 1N NaOH. Ekstraher med EtOAc, vask deretter det organiske
 sjiktet med 1N HCl. Konsentrer det organiske sjiktet for å gi ønsket aldehyd, som kan
 10 anvendes uten ytterligere rensing.

MS (IS) 409,2 (M+1),

R_f = 0,61 (1:1 heksan:EtOAc)

Generell fremstilling Z

15 Tilsett 2 ekv. hydroksylamin hydroklorid til en blanding av passende aldehyd i MeOH.
 Deretter tilsett 2 ekv. NaOAc og rør ved romtemperatur til aldehydet er forbrukt, som
 indikeres ved TLC. Hell reaksjonsblandingen over i NaHCO₃ og ekstraher med EtOAc,
 tørk over MgSO₄, filtrer og konsentrer. Rekrystalliser ved oppløsning i minimums-
 mengde varm EtOAc, tilsett dobbelt så mye heksan og avkjøl til -40°C for å gi det øns-
 20 kede oksim.

Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling Z, kan følgende forbindelser
 fremstilles og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
258	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbaldehydoksिम	MS (IS) 424,2 (M+1) R _f = 0,43 (1:1 heksan:EtOAc)
259	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbaldehydoksिम	MS (IS) 413,0 (M-1) R _f = 0,32 (1:1 heksan:EtOAc)
260	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbaldehydoksिम	MS (IS) 416,0 (M+1) R _f = 0,32 (1:1 heksan:EtOAc)
261	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-karbaldehydoksिम	Smp. 140°C TLC: R _f = 0,35 (2:1 heksan/EtOAc) MS (IS): 373,0 (M+1)

Fremstilling 262**1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbaldehydoksim**

- 5 Tilsett 3 ekv. svoveltrioksidpyridinkompleks (Aldrich) til en løsning av [1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-metanol i DMSO, tilsett deretter 10 ekv. TEA. Rør i 6 timer, hell blandingen over i 15 ml 1N HCl og ekstraher med EtOAc (2x20 ml). Fjern løsemidlet og løs opp det urene aldehydet i MeOH. Tilsett 1,5 ekv. hydroksylaminhydroklorid og rør i 6 timer. Hell blandingen over i 50 ml vann
- 10 og ekstraher med EtOAc. Rens via radialkromatografi 1:1 heksan:EtOAc for å gi tittel-forbindelsen.

MS (IS) 416,1 (M+1)

 $R_f = 0,16$ (1:1 heksan:EtOAc)15 Generell fremstilling AA

Tilsett NCS (1 ekv.) i to porsjoner til en løsning av passende oksim i DMF. Varm forsiktig med varmepistol for å initiere reaksjonen. Rør over natten, tilsett ytterligere ekv. NCS og rør i 5 timer. Fortynn med CH_2Cl_2 og vask deretter med vann og saltvann. Rekrystalliser fra EtOAc/heksan for å gi ønsket kloroksim.

20

Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremgangsmåte AA, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
263	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-hydroksimidoylchlorid	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,10 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59-7,45 (m, 5H), 7,19-7,16 (m, 2H), 5,54 (s, 2H). $R_f = 0,16$ (1:1 heksan:EtOAc)
264	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-hydroksimidoylchlorid	Smp. 150-155°C (decomp.) TLC $R_f = 0,55$ (2:1 heksan/EtOAc)

25 Fremstilling 265**1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-etynyl-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol**

Til natriumhydrid (188 mg av en 60% løsning i mineralolje, 113 mg ren, 4,70 mmol) i 14 ml benzen og 2,5 ml tetrahydrofuran, tilsettes (2-okso-propyl)-

fosfonsyredimetyler (743 mg, 618 μ l, 4,48 mmol) som en løsning i 5 ml benzen ved 0°C dråpevis. Blandingen holder seg hvit og produserer noe gass. Etter 1 time ved 0°C tilsett tosylazid (940 mg, 4,70 mmol) som en løsning i 2,5 ml benzen og fjern badet. Etter 2,3 timer, hell blandingen over en Celite®-plugg med tetrahydrofuran, benzen og eter. Konsentrer og tilfør en 4 mm kromatotronplate og eluer med 100 ml heksan og deretter 200 ml 20:80 EtOAc/heksan, 30:70 EtOAc/heksan, 50:50 heksan/EtOAc, 85:15 EtOAc/heksan og 250 ml EtOAc for å gi 794 mg (1-diazo-2-okso-propyl)-fosfonsyre dimetyler som et gult fast stoff. Dette materialet kan anvendes direkte. Eksakt masse 192,03: massespektrum (aspci): $m/z = 165,0$ ($M+1$) ($-N_2$).

10

Til (1-diazo-2-okso-propyl)-fosfonsyre dimetyleren (794, 4,20 mmol) i 70 ml metanol, tilsett 1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbaldehyd (1,44 g, 3,60 mmol) som en løsning i 5 ml metanol. Til denne blandingen tilsett (995 mg, 7,20 mmol) av kaliumkarbonat og bland løsningen i 18 timer. Fortynn med eter, mettet $NaHCO_3$ og ekstraher med eter 3 ganger, vask den organiske reaksjonen igjen med mettet $NaHCO_3$ og tørk de kombinerte organiske fraksjonene med $MgSO_4$. Filtrer og konsentrer. Rens med kromatografi (silikagel, heksan/EtOAc-gradient) for å gi 764 mg av tittelforbindelsen.

15

Eksakt masse 395,09 spektrum (aspci): $m/z = 396,1$ ($M+1$), 394,0 ($M-1$);

20

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ 7,73 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 3H), 7,42-7,30 (m, 3H), 5,52 (s, 2H), 3,21 (s, H).

Ved en fremgangsmåte analog med fremstilling 165, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

25

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
266	4-[3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-etynyl-3H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin	Eksakt masse 396,08 spektrum (aspci): m/z 397,1 ($M+1$), 395,1 ($M-1$); 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ 8,72 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,22 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 5,64 (s, 2H), 3,22 (s, 1H)
267	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-4-etynyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 353,9 ($M+1$). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 3,42 (s, 1H)

Generell fremstilling BB

Løs opp passende alkyn (9,76 mmol) i THF (50 ml) og avkjøl til -78°C. Tilsett en løsning av MeMgBr (3 ekv., 3,0M i eter) og rør ved -78°C i 1,5 timer og tilsett deretter 2-klorbenzaldehyd (3 ekv.). Rør løsningen ved -78°C i 1 time, og deretter ved romtemperatur i 2 timer. Fortynn løsningen med eter (100 ml) og vask med 1N HCl (30 ml), mettet NaHCO₃ (50 ml), og saltvann (50 ml). Tørk, filtrer og konsentrer den organiske fasen og rens deretter det urene materialet med flashkromatografi (silikagel, heksan/EtOAc-gradient) for å gi tittelforbindelsen.

10

Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling BB, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
268	3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-1-(2-klor-fenyl)-prop-2-yn-1-ol	MS (IS) 493,9 (M+1). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,87 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, J=2,0, 7,8), 7,75 (s, 2H), 7,38 (dd, 1H, J=1,5, 7,3), 7,30 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 2,60 (br s, 1H)
269	3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-1-(2-klor-fenyl)-prop-2-yn-1-ol	MS (IS) 536,0 (M+1); ¹ H-NMR (250 MHz, CDCl ₃): δ 7,71 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,35-7,48 (m, 3H), 7,09-7,34 (m, 5H), 5,90 (s, 1H), 5,57 (s, 2H)
270	3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-1-(2-klor-fenyl)-prop-2-yn-1-ol	MS (IS) 537,0 (M+1), 535,0 (M-1); ¹ H-NMR (250 MHz, CDCl ₃): δ 8,65 (d, J=6,25Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,10-7,35 (m, 5H), 5,92 (s, 1H), 5,63 (s, 2H)

15 Generell fremstilling CC

Under N₂, tilsett til en ovnstørket kolbe med oksalyklorid (2M i CH₂Cl₂, 1,2 ekv.) og avkjøl på en tørris/acetoneblanding. Tilsett DMSO (3 ekv.) sakte via sprøyte og rør i 45 minutter. Tilsett aktuell alkohol (1 ekv.) i vannfri CH₂Cl₂ (0,4M) sakte med sprøyte og rør i 1 time. Tilsett TEA (5 ekv.) sakte med sprøyte og rør i 90 minutter mens blanding-

en varmes til romtemperatur. Stopp reaksjonen med mettet vandig NH_4Cl og H_2O , ekstraher med eter, vask de kombinerte organiske fraksjonene med saltvann, tørk over MgSO_4 , filtrer og konsentrer under vakuum. Rensing med flashkromatografi (silikagel, EtOAc/heksan-gradient) gir tittelforbindelsen.

5

Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling CC, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
271	3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-1-(2-klor-fenyl)-propynon	MS (IS) 534,0 (M+1), ^1H -NMR (CDCl_3): δ 8,03 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63-7,30 (m, 10H), 5,70 (s, 2H)
272	3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-1-(2-klor-fenyl)-propynon	MS (IS) 534,9 (M+1), ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,86 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 8,02 (ap d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,56-7,31 (m, 5H), 5,74 (s, 2H)

10 Fremstilling 273

3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-1-(2-klor-fenyl)-propynon

Løs opp 3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-1-(2-klor-fenyl)-prop-2-yn-1-ol (1 ekv.) i CH_2Cl_2 (50 ml) og tilsett Dess-Martin-perjodinan (1,3 ekv.). Rør ved romtemperatur i 3 timer og fortynn med EtOAc (100 ml). Vask den organiske løsningen med 1N NaOH (50 ml) og mettet NaHCO_3 (50 ml), tørk deretter, filtrer og konsentrer. Rens det urene materialet med flashkromatografi for å gi tittelforbindelsen.

MS (IS) 491,8 (M+1).
 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 5,65 (s, 2H).

Generell fremstilling DD

Løs opp 1,1 ekv. av passende alkyl i THF. Avkjøl til 0°C og tilsett sakte 1,5 ekv. LDA (1,5M i sykloheksan) og rør i 30 minutter. Tilsett passende aldehyd (1 ekv.). Rør i 20 minutter og gå deretter til romtemperatur og rør over natten. Hell blandingen over i 1N HCl og ekstrahert med EtOAc. Tørk, filtrer og konsentrer. Deretter, gjenopløs den

urene alkoholen i toluen eller CH_2Cl_2 og tilsett 5 ekv. MnO_2 . Lydbehandle reaksjonsblandingen i 5-10 minutter, og rør deretter over natten, hvis nødvendig ved oppvarming. Filtrer reaksjonsblandingen gjennom en Celite®-plugg og silikagel. Rens med kromatografi ved anvendelse av en gradient på 10:1 til 6:1 til 3:1 heksan:EtOAc for å gi ønsket forbindelse.

Ved en fremgangsmåte analog med generell fremstilling DD, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
274	1-(2-klor-fenyl)-4,4-dietoksy-but-2-yn-1-on	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,03 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,83-3,75 (m, 2H), 3,70-3,63 (m, 2H), 1,26 (t, $J=7\text{Hz}$, 6H) $R_f = 0,32$ (10:1 heksan/EtOAc)
275	1-(2-klor-fenyl)-4-metyl-4-trimetylsilanyloksy-pent-yn-1-on	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,76 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 7,25 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 1,39 (s, H), 0,00 (s, 9H) $R_f = 0,74$ (6:1 heksan:EtOAc)
276	($\pm$)-4-tert-butoksy-1-(2-klor-fenyl)-pent-2-yn-1-on	TLC: $R_f = 0,57$ (heksan/EtOAc) MS/ES: 208,9 $[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$
277	4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-1-(2-klor-fenyl)-but-2-yn-1-on	TLC: $R_f = 0,67$ (5:1 heksan/EtOAc) MS/ES: 309,1 (M+1)
278	1-(2-klorfenyl)-but-2-yn-1-on	Smp. 35°C TLC: $R_f = 0,50$ (5:1 heksan/EtOAc) MS/ES: 178,9 (M+1) Fremstilt ved anvendelse av butynylmagnesiumbromid (Aldrich)
279	1-(2-klor-4-fluor-fenyl)-but-2-yn-1-on	Smp. $91-93^\circ\text{C}$ TLC: $R_f = 0,51$ (5:1 heksan/EtOAc) MS/ES: 196,9 (M+1) Fremstilt ved anvendelse av butynylmagnesiumbromid (Aldrich)
280	4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-1-(2-klor-4-fluor-fenyl)-but-2-yn-1-on	TLC: $R_f = 0,70$ (5:1 heksan/EtOAc) MS/ES: 327,0 (M+1)

Fremstilling 281**1-(2-klor-fenyl)-4-hydroksy-4-metyl-pent-2-yn-1-on**

- Tilsett 1,5 ekv. N,O-dimetylhydroksylamin hydroklorid til en løsning av 2-
 5 klorbenzoylchlorid i CH₂Cl₂. Avkjøl til 0°C, og tilsett deretter sakte 2 ekv. pyridin og rør
 over natten mens blandingen varmes til romtemperatur. Hell over i 100 ml vann og ekst-
 raheer med CH₂Cl₂. Tørk det organiske sjiktet med Na₂SO₄, filtrer og konsentrer. Gjen-
 oppløs det urene amidet i THF. I en separat kolbe, avkjøl en løsning av 1,2 ekv. [(1,1-
 dimetyl-2-propynyl)oksy]trimetylsilan i THF til -78°C. Tilsett sakte 1,2 ekv. LDA (1,5M
 10 i sykloheksan), rør i 10 minutter og varm deretter opp til 0°C. Rør ved 0°C i 40 minutter
 og overfør deretter blandingen via kanyle til amidløsningen (også ved 0°C). La reaksjo-
 nen røre over natten mens den varmes opp til romtemperatur. Hell blandingen over i
 mettet NH₄Cl og ekstraher med EtOAc. Rens ved radialkromatografi ved anvendelse av
 en gradient på 6:1 til 3:1 heksan:EtOAc for å gi den frie alkynylalkoholen.
 15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98-7,97 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 3H), 1,62 (s, 6H).
 R_f = 0,14 (4:1 heksan:EtOAc).

Fremstilling 282**1-(2-klor-fenyl)-3-(N-metoksy-N-metyl-amino)-2-propenon**

- 20 Behandle en løsning av 2-klor-N-metoksy-N-metyl-benzamid (1,0 ekv.) i THF med
 etynylmagnesiumbromid (2,0 ekv.) ved 0°C. Rør blandingen i 2 timer og varm deretter
 opp til romtemperatur. Tilsett vandig mettet NH₄Cl-løsning sakte. Ekstraher med eter.
 Tørk de kombinerte organiske sjiktene med vannfri MgSO₄, filtrer og konsentrer i va-
 kuum. Rensing med kromatografi på silikagel gir ønsket forbindelse.
 25 MS (IS) 226,1 (M+1).
 TLC (50% EtOAc i heksan): R_f = 0,1.

Fremstilling 283**(1,1-dimetyl-2-nitro-etoksy)-trimetyl-silan**

- 30 Til en løsning av nitrometan (100 g, 1,64 mmol) og aceton (5 ml), tilsettes katalytisk
 mengde tetrametylguanidin. Ved anvendelse av en sprøytepumpe, tilsett aceton (115 ml,
 1,64 mmol) i løpet av en periode på 72 timer til den rørte løsningen ved romtemperatur.
 Separer, kombiner klortrimetylsilan (206 ml, 1,64 mmol) og imidazol (123 g, 1,8 mmol)
 ved 0°C. Overfør nitrometan/acetonblandingens til silyl-imidazolblandingens og rør den
 35 nye løsningen i 18 timer ved romtemperatur. Avkjøl deretter reaksjonsblandingens til
 0°C, fortynn med kald eter (450 ml) og vask med kald 1N HCl (200 ml x 2). Vask det

organiske sjiktet med saltvann (300 ml). Konsentrer forsiktig det urene materialet i vakuum uten oppvarming. Rens ved destillasjon for å tilveiebringe tittelforbindelsen. $R_f = 3,85$ (GC begynnende temperatur 100°C (5 min.), 20°C/min., slutttemperatur 180°C (5 min.).

5

Generell fremstilling EE

Kombiner i løsning av passende alkyn (1 ekv.) og (1,1-dimetyl-2-nitro-etoksy)-trimetylsilan (1,5 ekv.) i benzen eller toluen (0,25M). Tilsett 1,4-fenylendiisocyanat (3 ekv.) og rør ved romtemperatur i 10 minutter. Tilsett en katalytisk mengde trietylamin og bring
10 blandingen til reflux. Etter 18 timer, tilsett ytterligere 1,5 ekv. av nitroforbindelsen og 1,4-fenylendiisocyanat (2 ekv.) og mer trietylamin (katalytisk). Repeter foregående trinn, hvis nødvendig, til alkynet er forbrukt. Mens fremdeles varm, stopp reaksjonen med H₂O og rør i 30 minutter, mens reaksjonsblandingen avkjøles. Fortynn med CH₂Cl₂, tilsett 1N HCl og passer løsningen gjennom *Varian ChemElute®*
15 tørkebeholder. Vask tørkebeholderen med CH₂Cl₂ flere ganger, og konsentrer deretter det organiske sjiktet. Rens resten med kromatografi (silikagel, heksan/EtOAc-gradient) som gir ønsket forbindelse.

Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling EE, ble følgende forbindelser
20 fremstilt og isolert.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
284	[4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(1-metyl-1-trimetylsilanyloksy-etyl)-isoksazol-5-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon	$R_f = 0,23$ 2:1 heks/EtOAc MS (IS) 708,2 (M+1)
285	[4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(1-metyl-1-trimetylsilanyloksy-etyl)-isoksazol-5-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon	$R_f = 0,70$ 2:1 heks/EtOAc MS (IS) 707,2 (M+1)

Generell fremstilling FF

Kombiner alkynet av interesse (1 ekv.) i benzen eller toluen (0,1M), med passende nitroforbindelse (1,5 ekv.), 1,4-fenylendiisocyanat (3 ekv.) og TEA (10 dråper/mmol A).
25 Fest en refluxkjøler og varm til reflux. Etter 20 timer, tilsett ytterligere nitroforbindelse (0,5 ekv.), 1,4-fenylendiisocyanat (1 ekv.) og TEA, og rør i 6 timer. Fjern fra varme, og tilsett H₂O og rør i 20 minutter. Filtrer gjennom Celite®, fjern H₂O, tørk over

MgSO₄, filtrer og konsentrer under vakuum. Rensing med kromatografi på silikagel gir tittelforbindelsen.

Ved en fremgangsmåte tilsvarende generell fremstilling FF, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
286	[5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(tetrahydro-pyran-2-yloksymetyl)-isoksazol-4-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon	TLC (30% EtOAc/heksan x 2), R _f = 0,30
287	[5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(tetrahydropyran-2-yloksymetyl)-isoksazol-4-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon	TLC (3% MeOH/CH ₂ Cl ₂), R _f = 0,53
288	[5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2,2-dimetoksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 665,0 (M+1) TLC (30% EtOAc/heksan) R _f = 0,42
289	[5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2,2-dimetoksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 665,9 (M+1) TLC (30% EtOAc/heksan) R _f = 0,16
290	{5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-etyl]-isoksazol-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 621,0 (M+1) TLC (30% EtOAc/heksan) R _f = 0,22
291	{4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-etyl]-isoksazol-5-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 621,0 (M+1) TLC (30% EtOAc/heksan) R _f = 0,19
292	{5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-etyl]-isoksazol-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 621,9 (M+1) TLC (50% EtOAc/heksan x 2) R _f = 0,15, 0,24

Generell fremstilling GG

Løs opp passende kloroksim (1 ekv.) og ønsket alkyn (2 ekv.) i EtOAc (0,5M). Tilsett trietylamin (1,2 ekv.) som en 1M løsning i EtOAc dråpevis i løpet av 15 minutter. Etter 18 timer, fortynn med EtOAc (10 ml), vask med 1N HCl (5 ml) og saltvann (5 ml).

- 5 Tørk (MgSO₄), filtrer og konsentrer. Rens resten med kromatografi (silikagel, heksan/EtOAc-gradient) for å gi tittelforbindelsen.

Ved en fremgangsmåte analog med generell fremstilling GG, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

10

Fremst. #	Produkt	Fysiske data
293	(R,S)-[3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-(1-tert-butoksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon	TLC: R _f = 0,71 (2:1 heksan/ETOAc) MS/ES: 634,9 (M+1), 578,8 [M-C(CH ₃) ₃]
294	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksymetyl)-isoksazol-4-yl]}-(2-klor-fenyl)-metanon	TLC: R _f = 0,77 (2:1 heksan/EtOAc) MS/ES: 678,9 (M+1)

Fremstilling 295

1-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-propan-1,3-dion

- 15 Tilsett litiumdiisopropylamid (6 ml, 1,0M i THF) til en løsning av 1-(2-klor-fenyl)-etanon (0,929 g, 6,01 mmol) i THF (10 ml) ved -78°C og rør i 30 minutter. Til enolatløsningen ovenfor, blir det ved -78°C tilsatt en løsning av 1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre metoksy-N-metyl-amid (1,29 g, 2,81 mmol) i THF (15 ml) via kanyle. Varm opp løsningen til 70°C og rør i 4 timer
- 20 og tilsett deretter 1N HCl (6 ml) og rør i ytterligere 30 minutter. Konsentrer blandingen i vakuum til 1/4 volum, fortynn med EtOAc (60 ml) og vask med vann (30 ml), mettet NaHCO₃ (30 ml) og saltvann (30 ml). Tørk, filtrer og konsentrer den organiske fasen og rens det urene materialet med flashkromatografi ved anvendelse av en lineær gradient på 20% til 80% EtOAc/heksan for å gi tittelforbindelsen (1,07 g, 69%) som et oransje skum.
- 25

MS (IS) 553,2 (M+1), MS (ES-) 551,2 (M-1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 15,5 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H, J=1,3, 4,8), 8,54 (d, 1H, J=2,2), 7,81 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H, J=2,0, 7,7), 7,57 (dt, 1H, J=2,0, 7,9), 7,44 (m, 4H), 7,38 (dt, 1H, J=1,8,7,5), 7,33 (dt, 1H, J=1,5, 7,5), 7,19 (s, 1H), 5,59 (s, 2H).

5 Fremstilling 296

1-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-2-brom-3-(2-klor-fenyl)-propan-1,3-dion

Tilsett brom (28 µl, 0,54 mmol) til en blanding av 1-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-propan-1,3-dion (256 mg, 0,463 mmol) i 1:1 CH₂Cl₂:H₂O (4 ml). Rør blandingen ved romtemperatur i 30 minutter, fortynn deretter med ytterligere CH₂Cl₂ (20 ml) og vask med NaHCO₃ (20 ml). Tørk, filter og konsentrer det uorganiske sjiktet for å gi tittelforbindelsen (287 mg, 98%).

MS (IS) 553,2 (M+1), MS (ES-) 551,2 (M-1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,46 (m, 7H), 7,04 (s, 1H), 5,60 (m, 2H).

Fremstilling 297

[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-fenyl)-3-[1,3]dioksan-2-ylmetyl-3H-[1,2,3]triazol-4-yl]-metanon

I et trykkar, kombinerer 1-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-propynon (1 ekv.) i toluen (0,1M), og 2-azidometyl-[1,3]dioksolan (2 ekv.). Varm opp på et 120°C bad i 48 timer. Konsentrer deretter og rens med kromatografi på silikagel for å gi tittelforbindelsen.

MS (IS) 663,6 (M+1).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,85 (br s, 1H), 7,78 (dd, J=7,7, 1,6Hz, 1H), 7,61-7,49 (m, 3H), 7,41-7,10 (m, 7H), 5,46 (s, 2H), 5,32 (t, J=3,0Hz, 1H), 4,97 (d, J=3,0Hz, 2H), 3,70 (m, 4H).

Fremstilling 298

Trifluor-metansulfonsyre 2-(2-klor-benzoyl)-pyridin-3-yl ester

Tilsett diisopropyletylamin (0,09 ml, 0,52 mmol) til en 0°C løsning av (2-klor-fenyl)-(3-hydroksy-pyridin-2-yl)-metanon (102 mg, 0,44 mmol) i CH₂Cl₂ (3 ml). Tilsett trifliksyreanhydrid (0,09 ml, 0,52 mmol) dråpevis og la reaksjonsblandingen bli varmet sakte til romtemperatur. Fortynn med 20% i-PrOH/CHCl₃, vask med 0,1N HCl (2x) og mettet NaHCO₃-løsning. Tørk de kombinerte organiske sjiktene over MgSO₄ og konsentrer. Rens resten med flashkromatografi på silikagel eluert med 0-50% Et₂O/heksan for å gi tittelforbindelsen (149 mg, 93%) som en gul olje.

MS (IS) 366 (M+1).

TLC: $R_f = 0,30$ (50% Et₂O/heksan).

Fremstilling 299

5 **(2-klor-fenyl)-(3-hydroksy-pyridin-2-yl)-metanon**

Tilsett trifluoreddiksyre (5 ml) til en løsning av (2-klor-fenyl)-[3-(2-trimetylsilanyl-etoksymetoksy)-pyridin-2-yl]-metanon (195 mg, 0,54 mmol) i CH₂Cl₂ (3 ml), rør i 30 minutter. Konsentrer; løs opp i 20% i-PrOH/CHCl₃, og vask med mettet NaHCO₃-løsning (x2). Tørk de kombinerte organiske sjiktene over MgSO₄ og konsentrer. Rens
10 resten med flashkromatografi på silikagel eluert med 0-30% Et₂O/heksan som gir tittel-forbindelsen (102 mg, 82%) som et hvitt fast stoff.

MS (IS) 233,9 (M+1).

TLC: $R_f = 0,20$ (25% Et₂O/heksan)

15 Fremstilling 300

(2-klor-fenyl)-[2-(2-trimetylsilanyl-etoksymetoksy)-pyridin-2-yl]-metanon

Tilsett manganoksid (II) (463 mg, 5,33 mmol) til en løsning av (2-klor-fenyl)-[3-(2-trimetylsilanyl-etoksymetoksy)-pyridin-2-yl]-metanol (390 mg, 1,07 mmol) i toluen (20 ml), og varm til reflux over natten. Filtrer blandingen gjennom Celite® og konsentrer.

20 Rens resten med flashkromatografi på silikagel eluert med 0-20% EtOAc/heksan som gir tittel-forbindelsen (195 mg, 49%) som en rose olje.

MS (IS) 364 (M+1).

TLC: $R_f = 0,45$ (35% EtOAc/heksan).

25 Fremstilling 301

(2-klor-fenyl)-[3-(2-trimetylsilanyl-etoksymetoksy)-pyridin-2-yl]-metanol

Tilsett t-BuLi dråpevis til en avkjølt (-78°C) løsning av 4-trimetylsilanyl-3-(2-trimetylsilanyl-etoksymetoksy)-pyridin (1,57 g, 5,3 mmol) i Et₂O (15 ml, nylig destillert over Na⁰). Etter 1 time, tilsett 2-klor-benzaldehyd (0,71 ml, 6,3 mmol) dråpevis og la

30 reaksjonsblandingen bli varmet sakte til romtemperatur. Etter 2 timer, stopp reaksjonen med dråpevis tilsetning av vann (5 ml). Vask med mettet NaHCO₃-løsning og saltvann. Tørk de kombinerte organiske sjiktene over MgSO₄ og konsentrer. Rens resten med flashkromatografi på silikagel eluert med 0-20% EtOAc/heksan for å gi det silylbeskyttede intermedietet (1,61 g). Løs opp resten i tetrabutylammoniumfluoridløsningen (20
35 ml, 1,0M i THF), og rør i 1 time. Konsentrer og løs opp resten i EtOAc. Vask med 1N HCl (3x), mettet NaHCO₃-løsning og saltvann. Tørk de kombinerte organiske sjiktene

over MgSO_4 og konsentrer. Rens resten med flashkromatografi på silikagel eluert med 0-25% EtOAc/heksan for å gi tittelforbindelsen (394 mg, 20%) som en olje olje.

MS (IS) 366 (M+1).

TLC: $R_f = 0,37$ (30% Et₂O/heksan).

5

Fremstilling 302

4-trimetylsilanyl-3-(2-trimetylsilanyl-etoksymetoksy)-pyridin

Tilsett t-BuLi dråpevis til en -78°C løsning av 3-(2-trimetylsilanyl-etoksymetoksy)-pyridin (1,98 g, 8,8 mmol) i Et₂O (25 ml, nylig destillert over Na⁰). Etter 1 time, tilsett

- 10 klortrimetylsilan (1,33 ml, 10,5 mmol) dråpevis og la reaksjonsblandingen sakte bli varmet opp til romtemperatur. Etter 1,5 timer, tilsett vann (5 ml), dråpevis slik at reaksjonen stoppes. Vask med mettet NaHCO₃-løsning og saltvann. Tørk de kombinerte organiske sjiktene over MgSO_4 og konsentrer. Rens resten med flashkromatografi på silikagel eluert med 0-30% EtOAc/heksan for å gi tittelforbindelsen (1,57 g, 60%) som
- 15 en gul olje.

MS (IS) 298 (M+1).

TLC: $R_f = 0,38$ (35% EtOAc/heksan).

Fremstilling 303

3-(2-trimetylsilanyl-etoksymetoksy)-pyridin

Tilsett kalium tert-butoksid (2,69 g, 24 mmol) til en 0°C løsning av 3-hydroksy-pyridin (1,90 g, 20 mmol) i DMF (30 ml) og THF (30 ml) rørt under N₂. Tilsett 2-

(trimetylsilyl)etoksy-metylklorid (3,72 ml, 21 mmol) dråpevis og la reaksjonsblandingen sakte bli varmet opp til romtemperatur. Tilsett vann for å stoppe reaksjonen, rør i 5

- 25 minutter og konsentrer. Løs opp i 20% i-PrOH/CHCl₃, vask med mettet NaHCO₃-løsning (2x) og saltvann. Tør de kombinerte organiske sjiktene over MgSO_4 , og konsentrer. Rens resten med flashkromatografi på silikagel eluert med 0-50% EtOAc/heksan for å gi tittelforbindelsen (3,14 g, 70%) som en gul væske.

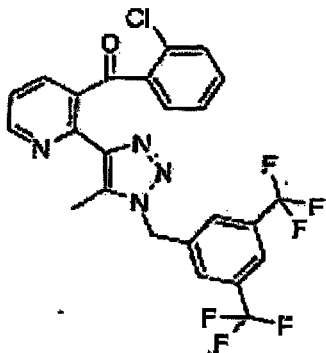
MS (IS) 226 (M+1).

- 30 TLC: $R_f = 0,43$ (50% EtOAc/heksan).

EKSEMPLER

Eksempel 1

{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon



Løs opp (2-brom-pyridin-3-yl)-(2-klor-fenyl)-metanon (148 mg, 0,50 mmol) og 1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-metyl-4-tributylstannanyl-1H-[1,2,3]triazol (449 mg, 0,75 mmol) i DMF (5 ml) og avgass, og tilsett deretter diklorbis(trifenylfosfin)palladium (70 mg, 0,10 mmol). Forsegl blandingen under N₂ og varm til 80°C i 24 timer. Konsentrer, løs opp i CHCl₃, vask med mettet kaliumfluoridløsning (2x), mettet kaliumbikarbonatløsning, saltvann, tørk over MgSO₄ og konsentrer. Rens resten med flashkromatografi på silikagel eluert med 0-40% EtOAc/heksan fulgt av rekrystallisasjon fra EtOAc/heksan for å gi tittelforbindelsen (142 mg, 54%).

MS (IS) 525 (M+1).

TLC (60% EtOAc/heksan) R_f = 0,30.

Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende eksempel 1, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer og katalysator, ble tittelforbindelsene fremstilt og isolert.

20

Eks. #	Produkt	Fysiske data
2	{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 587 (M+1) TLC: R _f = 0,18 (5% ACN/CH ₂ Cl ₂)
3	{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 588 (M+1) TLC: R _f = 0,30 (20% ACN/CH ₂ Cl ₂)

4	{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 596 (M+1) TLC: $R_f = 0,46$ (20% ACN/CH ₂ Cl ₂)
5	{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 589 (M+1) TLC: $R_f = 0,48$ (10% ACN/Et ₂ O)
6	{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 589 (M+1) TLC: $R_f = 0,60$ (10% ACN/Et ₂ O)
7	{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-cyklopropyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 551,0 (M+1) TLC: $R_f = 0,50$ (10% MeOH/CHCl ₃)
8	{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-fenyl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 587 (M+1) TLC: $R_f = 0,29$ (75% EtOAc/heksan)
9	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-4-yl}-(2-klorfenyl)-metanon	MS (IS) 588 (M+1) TLC: $R_f = 0,24$ (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
10	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 596 (M+1) TLC: $R_f = 0,18$ (10% ACN/Et ₂ O)
11	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 525 (M+1) TLC: $R_f = 0,38$ (10% ACN/Et ₂ O)
12	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 589 (M+1) TLC: $R_f = 0,17$ (10% ACN/Et ₂ O)

13	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 589 (M+1) TLC: $R_f = 0,35$ (10% ACN/Et ₂ O)
14	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 588 (M+1) TLC: $R_f = 0,17$ (20% ACN/Et ₂ O)
15	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 588 (M+1) TLC: $R_f = 0,28$ (5% ACN/Et ₂ O)
16	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-cyklopropyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-6-metyl-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 565,11; massespektrum (IS): $m/z = 568,1$ (M+1), 566,1 (M-1); ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7,80 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,20-7,06 (m, 4H), 5,53 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,02-0,91 (m, 2H), 0,56-0,48 (m, 2H)
17	3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-cyklopropyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-benzyl)-6-metyl-pyridazin	Eksakt masse 551,13; massespektrum (IS): $m/z = 554,1$ (M+1), 552,0 (M-1); ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,62-7,48 (m, 2H), 7,45-6,88 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,60 (m, 1H), 0,85-0,71 (m, 2H), 0,22-0,11 (m, 2H)
18	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-6-metyl-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 602,11; massespektrum (IS): $m/z = 605,1$ (M+1), 603,1 (M-1); ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8,25-8,70 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,51-7,65 (m, 3H), 7,08-7,50 (m, 4H), 5,42 (s, 2H), 2,71 (s, 3H)

19	3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-benzyl)-6-metyl-pyridazin	Eksakt masse 588,13; massespektrum (IS): m/z 591,1 (M+1), 589,1 (M-1); ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8,47 (dd, J=6,5, 0,2Hz, 1H), 8,16 (d, J=0,2Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,33 (s, 2H), 6,80-7,24 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,40 (s, 2H)
20	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-6-metyl-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 603,10; massespektrum (IS): m/z 604,1 (M+1), 602,1 (M-1); ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 9,30-9,11 (m, 1H), 8,50-8,72 (m, 2H), 7,77 (s, 2H), 7,67 (dd, J=7,2, 0,8Hz, 1H), 7,53-7,65 (m, 2H), 7,33-7,52 (m, 2H), 7,10-7,32 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 2,74 (s, 3H)
21	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-6-metyl-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 603,1; massespektrum (IS): m/z = 603,1 (M+1), 601,1 (M-1); ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8,67 (bd, J=6,8Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,10-7,25 (m, 5H), 5,41 (s, 2H), 2,71 (s, 3H)
22	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-isopropyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-6-metyl-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 601,1; massespektrum (IS): m/z 570,1 (M+1), 568,1 (M-1); ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7,77 (s, 1H), 7,60 (dd, J=7,5, 2,5Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,25-7,10 (m, 3H), 5,53 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,25 (d, J=7,5Hz, 6H)
23	3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-isopropyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-benzyl)-6-metyl-pyridazin	Eksakt masse 553,15; massespektrum (IS): m/z = 556,1 (M+1), 554,1 (M-1); ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7,82 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,26 (bd, J=7,5Hz, 1H), 7,00-7,23 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,60 (s, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,10 (d, J=7,5Hz, 6H)

24	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-6-metyl-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 601,11; massespektrum (IS): $m/z = 602,1$ (M+1), 600,1 (M-1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,22 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,43-7,29 (m, 7H), 7,10-7,22 (m, 5H), 5,36 (s, 2H), 2,70 (s, 3H)
25	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-6-metyl-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 539,09; massespektrum (IS): m/z 540,1 (M+1), 538,0 (M-1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,78 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,10-7,31 (m, 4H), 5,45 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,57 (s, 3H)
26	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-6-metyl-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 603,1; massespektrum (IS): $m/z = 604,1$ (M+1), 602,0 (M-1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9,45 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,10-7,29 (m, 3H), 5,83 (s, 2H), 2,75 (s, 3H)
27	2-{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-benzoyl}-benzonitril	Eksakt masse 576,1; massespektrum (IS): m/z 577,1 (M+1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7,80-7,10 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,37-6,48 (m, 2H), 5,70 (d, $J=7,0\text{Hz}$, 1H), 5,35 (s, 1H)
28	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 589,1 (M+1), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (d, $J=5,1\text{Hz}$, 1H), 8,74 (br s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,62 (d, $J=5,1\text{Hz}$, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,34-7,23 (m, 5H), 5,48 (s, 2H)
29	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 526,0 (M+1), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,31 (d, $J=5,1\text{Hz}$, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (dd, $J=7,4, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,34-7,25 (m, 3H), 5,54 (s, 2H)
30	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 589,0 (M+1), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,28 (d, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 8,73 (br s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 7,85-7,25 (m, 10H), 5,49 (s, 2H)

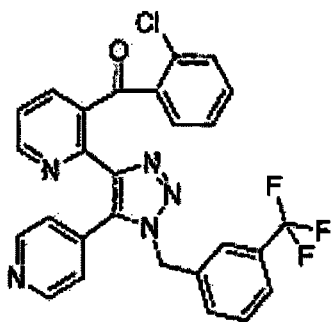
31	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 590,0 (M+1), ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 9,38 (d, J=5,2Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,66 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,67 (s, 2H), 7,27-7,14 (m, 3H), 5,85 (s, 2H)
32	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 590,0 (M+1), ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 9,30 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83-7,26 (m, 9H), 5,52 (s, 2H)
33	{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-fenyl}-fenyl-metanon	MS (IS) 552,0 (M+1) TLC: R _f = 0,1 (6% aceton i heksan)
34	{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-fenyl-metanon	MS (IS) 554,1 (M+1) TLC: R _f = 0,1 (20% eter i heksan)
35	{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-o-tolyl-metanon	MS (IS) 568,0 (M+1) TLC (50% aceton i heksan): R _f = 0,3
36	{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-metoksy-fenyl)-metanon	MS (IS) 584,0 (M+1) TLC (50% aceton i heksan): R _f = 0,3
37	{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-trifluormetyl-fenyl)-metanon	MS (IS) 622,0 (M+1) TLC (50% aceton i heksan): R _f = 0,3
38	{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-fluor-fenyl)-metanon	MS (IS) 572,0 (M+1) TLC (50% aceton i heksan): R _f = 0,3

39	{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(3-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 588,0 (M+1) TLC (50% aceton i heksan): $R_f = 0,3$
40	{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(4-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 588,0 (M+1) TLC (50% aceton i heksan): $R_f = 0,3$
41	{5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyrimidin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 589,0 (M+1), MS(ES-) 587,1 (M-1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,21 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,65 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H, $J=1,4, 7,8$), 7,52 (s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 5,58 (s, 2H)
42	{5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyrimidin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 589,0 (M+1), MS(ES-) 587,1 (M-1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,19 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, $J=1,5, 7,3$), 7,47 (s, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,56 (s, 2H)
43	{5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyrimidin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 590,0 (M+1), MS(ES-) 588,1 (M-1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,22 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H, $J=1,5, 7,6$), 7,49 (s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 5,61 (s, 2H)
44	{5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-cyklopropyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyrimidin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 552,0 (M+1), MS(ES-) 550,1 (M-1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,28 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,70 (dd, 1H, $J=1,5, 7,8$), 7,40 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 1,16 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,46 (m, 2H)

45	3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-fenyl)-6-metyl-pyridazin	$R_f = 0,166$ (85% EtOAc/15% heksan); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (bd, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,40-7,61 (m, 5H), 7,20-7,35 (m, 3H), 5,73 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 2,72 (s, 3H)
46	4-(2-benzyl-fenyl)-1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	Eksakt masse 537,5; massespektrum (aspci): $m/z = 538,1$ ($M+1$), 536,1 ($M-1$), $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7,76 (s, 1H), 7,82-7,68 (m, 4H), 7,51 (s, 2H), 7,35-7,5 (m, 4H), 7,22-7,33 (m, 2H), 6,9-7,15 (m, 3H), 6,75-6,83 (m, 2H) 6,60-6,69 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,14 (s, 2H)
47	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyrazin-2-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 589 (M^++1) TLC: $R_f = 0,41$ (10% ACN/ Et_2O)

Eksempel 48

(2-klor-fenyl)-{2-[5-pyridin-4-yl-1-(3-trifluormetyl-benzyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon



Tilsett 1-azidometyl-3-trifluormetyl-benzen (152 mg, 0,75 mmol), (2-klor-fenyl)-(2-pyridin-4-yletynyl-pyridin-3-yl)-metanon (200 mg, 0,63 mmol) og toluen (2 ml) til et forseget rør. Overstrøm med nitrogen, forsegl og varm opp til 150°C over natten. Konsentrer til tørrhet og triturer med dietyleter for å gi tittelforbindelsen (66 mg, 20%) som et rosa faststoff:

MS (IS) 520 ($M+1$);

TLC (5% MeOH/diklormetan) $R_f = 0,48$.

Ved å anvende en fremgangsmåte tilsvarende eksempel 48, med passende utgangsmaterialer, ble følgende forbindelser fremstilt og isolert.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
49	(2-klor-fenyl)-{2-[1-(3-fluor-5-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 538 (M+1); TLC: $R_f = 0,46$ (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
50	(2-klor-fenyl)-{2-[1-(2-fluor-5-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 538 (M+1); TLC: $R_f = 0,40$ (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
51	(2-klor-fenyl)-{2-[1-(4-fluor-3-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 538 (M+1); TLC: $R_f = 0,42$ (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
52	(2-klor-fenyl)-{2-[1-(2-fluor-5-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 538 (M+1); TLC: $R_f = 0,46$ (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
53	(2-klor-fenyl)-{2-[5-pyridin-4-yl-1-(3-trifluormetyl-benzyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 520 (M+1); TLC: $R_f = 0,48$ (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
54	(2-klor-fenyl)-{2-[5-pyridin-4-yl-1-(3-trifluormetoksy-benzyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 536 (M+1); TLC: $R_f = 0,47$ (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
55	{2-[1-(2,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 589 (M+1); TLC: $R_f = 0,42$ (5% MeOH/CHCl ₃)
56	(2-klor-fenyl)-{2-[1-(4-fluor-3-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 538 (M+1); TLC: $R_f = 0,35$ (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)

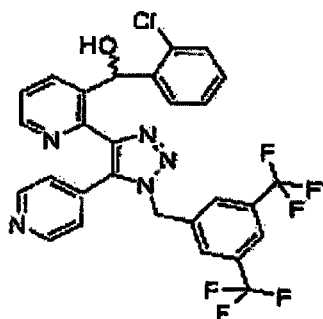
57	{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 588 (M+1); TLC (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂) R _f = 0,59
58	(2-klor-fenyl)-{2-[1-(3-fluor-5-trifluormetyl-benzyl)-5-isopropyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	R _f = 0,47 1:1 heks/EtOAc MS (IS) 503,1 (M+1)
59	{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-isopropyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 553,1 (M+1) R _f = 0,49 1:1 heks/EtOAc
60	(2-klor-fenyl)-{2-[5-pyridin-3-yl-1-(3-trifluormetyl-benzyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 520,1, 522,2 (M+1) R _f = 0,19 (50% EtOAc/CH ₂ Cl ₂)
61	(2-klor-fenyl)-{2-[1-(3,5-diklor-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 520,1 (M+1) TLC R _f = 0,41 (10% MeOH/CHCl ₃)
62	(2-klor-fenyl)-{2-[1-(3,5-dimetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 480,2 (M+1) TLC R _f = 0,41 (10% MeOH/CHCl ₃)
63	{2-[1-(2,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 588,2 (M+1); TLC R _f = 0,46 (10% MeOH/CHCl ₃)
64	(2-klor-fenyl)-{3-[1-(3-fluor-5-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 538,2 (M+1) TLC R _f = 0,33 (10% MeOH/CHCl ₃)
65	(2-klor-fenyl)-{2-[1-(3,5-diklor-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 520,1 (M+1) TLC R _f = 0,45 (10% MeOH/CHCl ₃)
66	(2-klor-fenyl)-{2-[1-(3,5-dimetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 480,1 (M+1) TLC R _f = 0,51 (10% MeOH/CHCl ₃)

67	(2-klor-fenyl)-{2-[1-(3-fluor-5-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 539,1 (M+1) TLC R _f = 0,40 (10% MeOH/CHCl ₃)
68	(2-klor-fenyl)-{2-[5-pyrimidin-5-yl-1-(3-trifluormetyl-benzyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 521,0 (M+1) TLC R _f = 0,26 (10% MeOH/CHCl ₃)
69	(2-klor-fenyl)-{2-[1-(4-fluor-3-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 539,1 (M+1) TLC R _f = 0,26 (10% MeOH/CHCl ₃)
70	(2-klor-fenyl)-{2-[1-(2-fluor-5-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 539,2 (M+1) TLC R _f = 0,51 (10% MeOH/CHCl ₃)
71	(2-klor-fenyl)-{2-[5-pyrimidin-5-yl-1-(3-trifluormetoksy-benzyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 537,1 (M+1) TLC R _f = 0,55 (10% MeOH/CHCl ₃)
72	{2-[1-(2,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 589,1 (M+1) TLC R _f = 0,66 (10% MeOH/CHCl ₃)
73	(2-klor-fenyl)-{2-[5-pyridin-3-yl-1-(3-trifluormetoksy-benzyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 539,2 (M+1)
74	(2-klor-fenyl)-{2-[1-(3-fluor-5-trifluormetyl-benzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 475,1 (M+1) TLC R _f = 0,33 (85% EtOAc/heksan)
75	(2-klor-fenyl)-{2-[1-(2-fluor-5-trifluormetyl-benzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 475,1 (M+1) TLC R _f = 0,30 (85% EtOAc/heksan)

76	(2-klor-fenyl)-{2'-[5-metyl-1-(3-trifluormetyl-benzyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 457,2 (M+1) TLC R _f = 0,33 (85% EtOAc/heksan)
77	(2-klor-fenyl)-{2-[1-(4-fluor-3-trifluormetyl-benzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 475,2 (M+1) TLC R _f = 0,28 (85% EtOAc/heksan)
78	{2-[1-(2,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 525,1 (M+1) TLC R _f = 0,75 (85% EtOAc/heksan)
79	(2-klor-fenyl)-{2-[5-metyl-1-(3-trifluormetoksy-benzyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 473,1 (M+1) TLC R _f = 0,45 (85% EtOAc/heksan)
80	(2-klor-fenyl)-{2-[1-(3,5-difluor-benzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 425,2 (M+1) TLC R _f = 0,39 (85% EtOAc/heksan)
81	(2-klor-fenyl)-{2-[1-(3,5-diklor-benzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-metanon	MS (IS) 457,0 (M+1) TLC R _f = 0,16 (50% EtOAc/heksan)

Eksempel 82

{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanol



Tilsett LiAlH₄ (2,6 ml, 2,6 mmol, 1,0M i THF) dråpevis til en rør løsning av {2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon (1,28 g, 2,18 mmol) i THF (20 ml, vannfri) ved romtemperatur. Etter 15 minutter, tilsett vann (2,6 ml) dråpevis med rask røring for å stoppe reaksjonen. Tilsett

1N NaOH-løsning (2,6 ml) dråpevis, fulgt av dråpevis tilsetning av vann (7,8 ml). Filt-
rer ut faste stoffer og rens med THF. Konsentrer, løs opp i CH₂Cl₂, vask med mettet
NaHCO₃-løsning (2x), tørk over MgSO₄ og konsentrer. Rens det faste stoffet med
flashkromatografi på silikagel eluert med 0-15% ACN/Et₂O for å gi tittelforbindelsen
5 (882 mg, 69%).
MS (IS) 590 (M+1)
TLC: R_f = 0,32 (7,5% EtOH/CHCl₃)

Generelt eksempel A

10 Kombiner passende ketoaldehyd (1 ekv.) i AcOH, tilsett deretter hydrazin (1-3 ekv.) og
rør ved 25-80°C. Etter 1-4 timer, konsentrer løsningen og løs opp det urene materialet i
EtOAc og vask med mettet NaHCO₃ og saltvann. Tørk, filtrer og konsentrer den orga-
niske fasen og rens det urene materialet med flashkromatografi (silikagel) for å gi tittel-
forbindelsen.

15

Ved anvendelse av en fremgangsmåte analogt med generelt eksempel A, ved anvendelse
av passende utgangsmaterialer, ble tittelforbindelsen fremstilt og isolert.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
83	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl- benzyl)-5-fenyl-1H- [1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor- fenyl)-isoksazol-[3,4- d]pyridazin	MS (IS) 601,3 (M+1) ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 9,42 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64-7,17 (m, 11H), 5,47 (s, 2H)
84	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl- benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H- [1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor- fenyl)-isoksazol[4,5- d]pyridazin	MS (IS) 610,0 (M+1) TLC (50% EtOAc i heksan): R _f = 0,2
85	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl- benzyl)-5-fenyl-1H- [1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor- fenyl)-isoksazol[4,5- d]pyridazin	MS (IS) 601,0 (M+1) TLC (33% EtOAc i heksan): R _f = 0,1

86	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-isoksazol[3,4-d]pyridazin	MS (IS) 612,8 (M+1), MS (ES-) 610,9 (M-1); ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,55 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,12 (m, 4H)
87	{3-[3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-[3-(2-klor-fenyl)-isoksazol[3,4-d]pyridazin-4-yl]-3H-[1,2,3]triazol-4-yl}-dimetyl-amin	LC/MS (IS) 568,0 (M+H). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,56 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H, J=7,9, 2,0), 5,52 (s, 2H), 2,81 (s, 6H)
88	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-isoksazol[3,4-d]pyridazin	LC/MS (IS) 539,0 (M+H). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,56 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H, J=7,8, 1,8), 7,64 (s, 2H), 7,56 (dt, 1H, J=7,4, 1,8), 7,49 (dt, 1H, J=7,8, 1,1), 7,39 (dd, 1H, J=7,4, 1,1), 5,63 (s, 2H), 2,69 (s, 3H)
89	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-isoksazol[3,4-d]pyridazin	MS (IS) 602,1 (M+1). ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 8,92 (d, J=1,6Hz, 1H), 8,65 (dd, J=2,6, 1,6Hz, 1H), 8,59 (dd, J=2,6Hz, 1H), 8,22 (d, J=6,5Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,51 (d, J=6,5Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 5,92 (s, 2H)
90	3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-fenyl)-isoksazol[3,4-d]pyridazin	MS (IS) 601,1 (M+1), ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 9,59 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75-7,15 (m, 11H), 5,56 (s, 2H)
91	3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-fenyl)-isoksazol[3,4-d]pyridazin	MS (IS) 601,9 (M+1) TLC R _f = 0,15 (50% EtOAc/heksan x 2)

Generelt eksempel B

Løs opp hydroksymetylisoksazolet av interesse (1 ekv.) i CH₂Cl₂ (0,025M), tilsett deretter Dess-Martin-perjodinan (1-2 ekv.) og rør ved romtemperatur i 2,5 timer. Rens ved

eluering gjennom Florisil-kolonne for å gi aldehydintermediatet. Løs opp materialet i eddiksyre, tilsett vannfri hydrazin (1,5 ekv.) og rør ved romtemperatur til fullstendig reaksjon med TLC. Konsentrer, nøytraliser med mettet vandig NaHCO_3 , ekstraher med EtOAc, tørk over MgSO_4 , filtrer og konsentrer. Rens med kromatografi på silikagel for å gi tittelforbindelsen.

Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende generelt eksempel B, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
92	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-isoksazol[3,4-d]pyridazin	MS (IS) 602,2 (M+1), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,52 (s, 1H), 8,75 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (dd, J=7,1, 2,3Hz, 1H), 7,59-7,50 (m, 4H), 7,34 (dd, J=7,8, 1,4Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,57 (s, 2H)
93	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-isoksazol[3,4-d]pyridazin	MS (IS) 603,1 (M+1), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,52 (s, 1H), 9,32 (s, 2H), 8,74 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,40 (m, 1H), 5,61 (s, 2H)

10

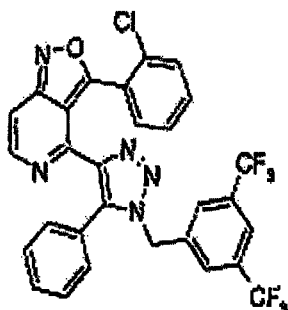
Generelt eksempel C

Løs opp hydroksyetylisoksazolet av interesse (1 ekv.) og CH_2Cl_2 (0,025M), tilsett deretter Dess-Martin-perjodinan (1 ekv.), og rør ved romtemperatur i 1 time. Rens ved eluering gjennom Florisil-kolonne for å gi aldehydintermediatet. Kombiner acetaldehydet i eddiksyre (0,2M), tilsett ammoniumacetat (5 ekv.) og rør i 2 timer ved 60°C . Konsentrer under vakuum, nøytralisert med mettet vandig NaHCO_3 , ekstraher med eter, tørk over MgSO_4 , filtrer og rens med kromatografi på silikagel for å gi tittelforbindelsen.

Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende generelt eksempel C, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, kan tittelforbindelsene fremstilles og isoleres.

20

Eks. #	Produkt	Fysiske data
94	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-isoksazol[4,3-c]pyridin	MS (IS) 601,1 (M+1), ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 8,71 (d, J=5,3Hz, 2H), 8,09 (dd, J=6,6, 1,2Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 4H), 7,42 (d, J=6,7Hz, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,16 (dd, J=4,3, 1,4Hz, 2H), 5,55 (s, 2H)
95	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-isoksazol[4,3-c]pyridin	MS (IS) 601,1 (M+1), ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 8,71 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,08 (d, J=6,5, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,52-7,29 (m, 8H), 7,42 (d, J=6,7Hz, 2H), 5,55 (s, 2H)
96	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-isoksazol[4,3-c]pyridin	MS (IS) 602,1 (M+1), ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 9,30 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,08 (ap d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,52-7,33 (m, 6H), 5,55 (s, 2H)
97	3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-fenyl)-isoksazol[4,3-c]pyridin	MS (IS) 600,1 (M+1), ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 8,35 (d, J=6,5Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58-7,13 (m, 12H), 5,52 (s, 2H)
98	3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-fenyl)-isoksazol[4,3-c]pyridin	MS (IS) 600,9 (M+1), ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 8,76 (br s, 2H), 8,38 (d, J=6,7Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (dd, J=7,5, 1,9Hz, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,47-7,36 (m, 4H), 4,12 (m, 3H), 5,56 (ap d, 2H)
99	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-isoksazol[4,3-c]pyridin	MS (IS) 602,1 (M+1), ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 8,92 (d, J=1,6Hz, 1H), 8,65 (dd, J=2,6, 1,6Hz, 1H), 8,59 (dd, J=2,6Hz, 1H), 8,22 (d, J=6,5Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,51 (d, J=6,5Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 5,92 (s, 2H)

Eksempel 100**4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-isoksazol[4,3-c]pyridin**

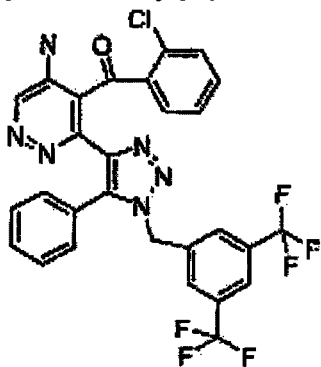
- 5 Kombiner [4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-5-(2-klor-fenyl)-isoksazol-3-yl]-acetaldehyd (0,401 g, 0,65 mmol) og eddiksyre (4,5 ml), tilsett ammoniumacetat (0,25 g, 3,2 mmol) og rør ved 65°C i 90 minutter. Konsentrer, nøytraliser med mettet vandig NaHCO₃, ekstraher med eter, tørk over MgSO₄, filtrer og konsentrer under vakuum. Rens på kromatotron ved anvendelse av EtOAc/heksan
- 10 (10%-85%) for å gi tittelforbindelsen.
Eksakt masse 599,1, MS (IS) 600,1 (M+1)
¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,15 (d, J=6,6Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,52-7,38 (m, 8H), 7,17 (m, 2H), 5,54 (s, 2H).
- 15 Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende eksempel 100, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, kan tittelforbindelsene fremstilles og isoleres.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
101	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-isoksazol[4,3-c]pyridin	MS (IS) 537,9 (M+1), MS (ES-) 535,9 (M-1). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,33 (d, 1H, J=6,8), 7,87 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,54 (s, 3H)
102	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-isoksazol[4,3-c]pyridin	MS (IS) 609,0 (M+1), MS (ES-) 607,0 (M-1). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,33 (d, 1H, J=6,8), 7,87 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,05 (m, 4H)

103	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-(1,1-diokso-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-yl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-isoksazol[4,3-c]pyridin	MS (IS) 657,0 (M+H). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,37 (d, 1H, J=6,8), 7,92 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,47-7,50 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,09 (m, 4H)
104	3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-fenyl)-isoksazol[4,3-c]pyridin	MS (IS) 600,1 (M+1), ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 8,35 (d, J=6,5Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58-7,13 (m, 12H), 5,52 (s, 2H)
105	3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-fenyl)-isoksazol[4,3-c]pyridin	MS (IS) 600,9 (M+1). ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 8,76 (br s, 2H), 8,38 (d, J=6,7Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (dd, J=7,5, 1,9Hz, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,47-7,36 (m, 4H), 7,12 (m, 3H), 5,56 (ap d, 2H)

Eksempel 106

{5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon



Kombinert 4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-isoksazol[3,4-d]pyridazin (79 mg, 0,1314 mmol), acetonitril (2,5 ml), vann (131 µl), og molybdenheksakarbonyl (17,4 mg, 0,066 mmol) og varm opp til 73°C. Etter 4 timer, avkjøl til romtemperatur. Hell blandingen gjennom en plugg med Celite® (1 cm) og silikagel (2 cm). Konsentrer den mørke væsken til 1,5 ml og anbring på en 2mm kromatotronplate med CH₂Cl₂ og EtOAc og eluer med en EtOAc/heksan-gradient for å gi 70 mg av et rosa faststoff.

Eksakt masse 602,1; massespektrum (IS) m/z = 603,0 (M+1), 601,0 (M-1).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 8,62 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,28-7,10 (m, 3H), 7,00-6,80 (m, 3H), 6,10 (s, 2H)

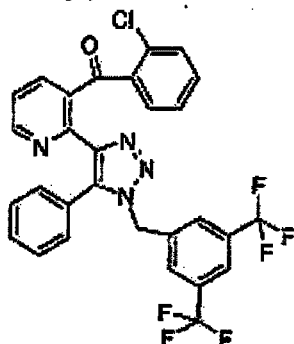
Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende eksempel 106, med passende utgangsmaterialer, kan tittelforbindelsene fremstilles og isoleres.

5

Eks. #	Produkt	Fysiske data
107	{5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 602,1; massespektrum (IS): m/z = 603,0 (M+1), 601,0 (M-1). ¹ H-NMR (250 MHz, CDCl ₃): δ 8,62 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,28-7,10 (m, 3H), 7,00-6,80 (m, 3H), 6,10 (s, 2H)
108	{5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfoin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 611,1; massespektrum (IS): m/z = 611,9 (M+1), 610,1 (M-1). ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8,72 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,82-6,70 (m, 2H), 5,89 (bs, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,71-3,62 (m, 4H), 3,03-2,95 (m, 4H)
109	{4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-(1,1-diokso-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-yl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 658,1; massespektrum (IS): m/z = 658,9 (m=1), 656,8 (M-1); ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8,22 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,84-6,76 (m, 2H), 6,57 (d, J=5,6Hz, 1H), 6,64 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,55-3,40 (m, 4H), 3,10-2,96 (m, 4H)
110	{4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 602,1; massespektrum (IS): m/z 602,9 (m=1), 601,0 (M-1); ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8,65 (bs, 2H), 8,01 (d, J=7,0Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,91-6,80 (m, 2H), 6,52 (d, J=7,0Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,25 (s, 2H)

111	{4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl]-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 609,1; massespektrum (IS): $m/z = 609,9$ (M+1), 608,0 (M-1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,62-6,78 (m, 2H), 6,53 (d, $J=3,3\text{Hz}$, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,60-3,69 (m, 4H), 76 (m, 4H)
112	{4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 539,1; massespektrum (IS): m/z 539,9 (m=1), 538,0 (M-1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,19 (d, $J=7,0\text{Hz}$, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,25 (dd, $J=7,5$, 3,0Hz, 1H), 6,94-6,78 (m, 3H), 5,80 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,26 (s, 3H)
113	{5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl]-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 603,1; massespektrum (IS): $m/z = 604,1$ (M+1), 602,1 (M-1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,68 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,30 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 7,37-7,10 (m, 2H), 7,03-6,81 (m, 3H), 6,02 (bs, 2H), 5,28 (s, 2H)
114	{5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-metyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 540,1; massespektrum (IS): $m/z = 541,1$ (M+1), 539,0 (M-1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9,01 (s, 1H), 7,92 (1H, 7,66 (s, 2H), 7,41 (dd, $J=4,2$, 0,9Hz, 1H), 7,07-6,88 (m, 3H), 6,89-6,65 (bs, 2H), 5,36 (s, 2H), 2,52 (s, 3H)
115	{4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl]-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 603,1; massespektrum (IS): m/z 604,1 (M+1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 9,19 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 7,98 (d, $J=5,9\text{Hz}$, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,17 (s, 2H), 7,01-6,88 (m, 3H), 6,59 (bs, 1H), 5,81 (bs, 1H), 5,26 (s, 2H)

116	{5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 604,1; massespektrum (IS): $m/z = 605,1$ (M+1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 9,23 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,31-7,11 (m, 2H), 6,99 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,26 (s, 2H)
117	{5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 569,1; massespektrum (IS): m/z 567,9 (M-1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,77 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,78-6,70 (m, 2H), 5,87 (bs, 2H), 5,43 (s, 2H)
118	{4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 603,1; massespektrum (IS): $m/z = 604,3$ (M+1), $m/z = 602,3$ (M-1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9,08 (s, 1H), 8,52 (d, $J=14,7\text{Hz}$, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,19 (s, 2H), 6,74 (s, 3H), 6,59 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 5,88 (bs, 2H), 5,70 (s, 2H)
119	{4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 602,0; massespektrum (ESI): $m/z = 603,1$ (M+1), 601,1 (M-1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,62 (d, $J=3,8\text{Hz}$, 2H), 7,92 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,07 (d, $J=3,8\text{Hz}$, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,77-6,80 (m, 2H), 6,50 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 5,82 (bs, 2H), 5,27 (s, 2H)
120	{4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 639,4; massespektrum (aspci): $m/z = 603,1$ (M+1), 601,2 (M-1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 8,62 (bd, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,0 (d, $J=6,9\text{Hz}$, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,85-6,92 (m, 2H), 6,50 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,27 (s, 2H)

Eksempel 121**{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon**

- 5 Løs opp {4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon (40,0 mg, 0,067 mmol) i THF (2 ml), tilsett isoa-
mylnitritt (12,0 mg, 13,8 µl, 0,101 mmol) og varm opp til 72°C i 0,5 timer og avkjøl
deretter til romtemperatur. Hell blandingen gjennom en plugg av Celite® 1 cm og sili-
kagel 2 cm. Konsentrer den klare væsken til 1,5 ml og anbring på en 2 mm kroma-
10 totronplate med CH₂Cl₂ og EtOAc og eluer med en EtOAc/heksan-gradient for å til-
veiebringe 24 mg av tittelforbindelsen.

Eksakt masse 586,1; MS (IS): m/z = 586,9 (M+1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,53 (bs, 1H), 7,87 (d, J=7,4Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,45-
7,00 (m, 9H), 5,37 (s, 2H).

15

Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende eksempel 121, ved anvendelse av pas-
sende utgangsmateriale, kan tittelforbindelsene fremstilles og isoleres.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
122	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 587,1; massespektrum (IS): m/z = 587,9 (M+1); ¹ H-NMR (300 Mhz, CDCl ₃): δ 9,22 (bs, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67-7,52 (m, 2H), 7,51-7,05 (m, 10H), 5,37 (s, 2H)

123	{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 588,1; massespektrum (IS): m/z = 589,1 (M+1), 587,1 (M-1); ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 9,22 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,48 (dd, J=2,5, 0,8Hz, 1H), 7,78 (dd, J=3,6, 0,9Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,27 (dd, J=4,2, 3,0Hz, 1H), 7,23-7,10 (m, 3H), 5,42 (s, 2H)
124	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 588,1; massespektrum (IS): m/z 589,0 (M+1), 587,0 (M-1); ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 9,08 (d, J=6,9, 1H), 8,52 (bs, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,42 (d, J=6,6Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,90-7,14 (m, 4H), 5,42 (s, 2H)
125	{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Eksakt masse 588,1; massespektrum (IS): m/z = 589,2 (M+1), 587,2 (M-1); ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8,89 (bs, 1H), 8,61 (bs, 2H), 8,51 (bs, 1H), 7,98 (dd, J=8,4, 1,2Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 6,99-7,09 (m, 3H), 5,78 (s, 2H)

Generelt eksempel D

- Kombiner acetaldehydet av interesse (1 ekv.) og eddiksyre (0,03 M) med ammonium-acetat (10 ekv.) og rør ved 60°C til fullstendig reaksjon med TLC. Konsentrer under
5 vakuu, nøytralisert med mettet vandig NaHCO₃ og ekstrahert med EtOAc. Tørk over MgSO₄, filtrer og rens med kromatografi på silikagel.

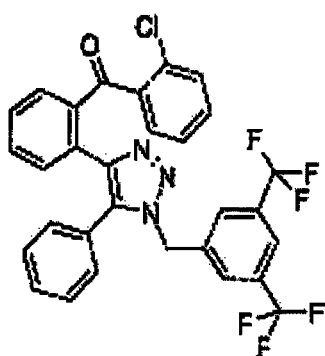
- Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende generelt eksempel D, med passende
10 utgangsmaterialer, kan tittelforbindelsene fremstilles og isoleres.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
126	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2klor-fenyl)-[1,2,3]triazol[1,5-a]pyrazin	MS (IS) 600,0 (M+1), ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 8,57 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,91 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (dd, J=7,4, 2,0Hz, 1H), 7,51-7,32 (m, 7H), 7,19 (m, 2H), 7,12 (dd, J=7,8, 1,2Hz, 1H), 5,51 (s, 2H)

127	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-[1,2,3]triazol[1,5-a]pyrazin	MS (IS) 601,0 (M+1), ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 8,73 (dd, J=5,0 1,4Hz, 1H), 8,60 (d, J=4,4Hz, 1H), 8,57 (ap d, 1H), 7,90 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (dd, J=7,6, 1,7Hz, 1H), 7,56-7,34 (m, 6H), 7,17 (dd, J=7,6, 1,2Hz, 1H), 5,56 (br s, 2H)
128	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-[1,2,3]triazol[1,5-a]pyrazin	MS (IS) 601,0 (M+1), ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 8,73 (d, J=5,2Hz, 2H), 8,61 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,90 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (dd, J=7,4, 1,7Hz, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,48-7,35 (m, 2H), 7,22-7,11 (m, 3H), 5,56 (br s, 2H)
129	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-fenyl)-[1,2,3]triazol[1,5-a]pyrazin	MS (IS) 602,0 (M+1); ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 8,82 (d, J=1,5Hz, 1H), 8,70 (d, J=4,4Hz, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,61 (d, J=2,4Hz, 1H), 8,04 (d, J=4,4Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,60 (dd, J=7,7, 1,7Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,29 (dd, J=7,8, 1,8Hz, 1H), 7,04 (dd, J=7,8, 0,3Hz, 1H), 5,94 (s, 2H)

Eksempel 130

{2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-fenyl}-(2-klor-fenyl)-metanon



5

Løs opp 3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-1-(2-klor-fenyl)-propynon (100,0 mg, 0,188 mmol), klorbenzen (3 ml) og tilsett pyron (28,2 mg, 24 µl, 0,282 mmol) og varm opp til 130°C. Etter 22 timer, tilsett ytterligere pyron (20 µl, 0,240 mmol) og varm opp. Etter 26 timer, avkjøl til romtemperatur. Deretter helles

10 blandingen gjennom en plugg med Celite® (1 cm) og silikagel (1 cm). Konsentrer den

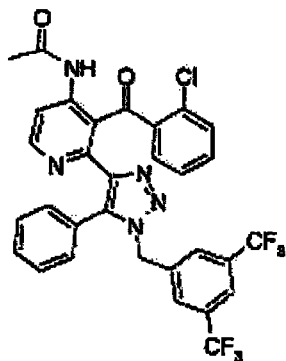
klare væsken til 1,5 ml og anbring på en 2 mm kromatotronplate og eluer med EtOAc/heksan-gradient for å tilveiebringe 32 mg av tittelforbindelsen.

Eksakt masse 585,1; massespektrum (IS). $m/z = 586,0$ ($M+1$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,91 (bd, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51-7,05 (m, 14H), 6,99 (m, 1H), 5,60 (s, 2H).

Eksempel 131

N-[2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klor-benzoyl)-pyridin-4-yl]-acetamid



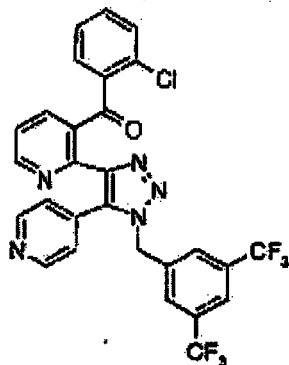
Kombiner {4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon (840 mg, 0,067 mmol) og 2,0 ml eddiksyreanhydrid og natriumacetat (18,2 mg, 0,134 mmol). Forsegl reaksjonsblandingen i et pyreksrør og varm til 80°C . Etter 13 timer, avkjøl til romtemperatur. Hell blandingen gjennom en plugg av Celite® (1 cm) og silikagel (2 cm). Konsentrer den klare væsken til 1,0 ml og anbring den på en 2 mm kromatotronplate og eluer med EtOAc/heksan-gradient for å gi 26 mg av tittelforbindelsen.

Eksakt masse 643,1; massespektrum (IS): $m/z = 649,9$ ($M+1$), $m/z = 641,8$ ($M-1$).

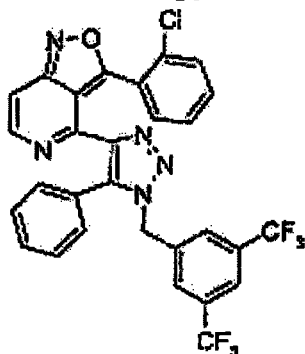
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 9,69 (s, 0,6H), 8,39 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,15-7,49 (m, 5H), 7,27 (s, 2H), 6,80-7,05 (m, 5H), 5,26 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).

Eksempel 132

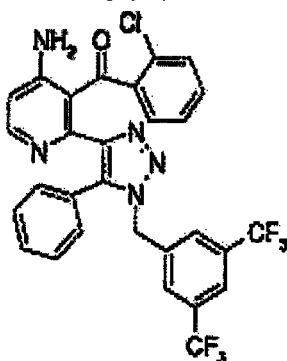
{2-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klorfenyl)-metanon



- 5 Kombiner 4-[3-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-tributylstannanyl-3H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin (489 g, 740 mmol) og toluen (1 l), tilsett (2-brompyridin-3-yl)-(2-klorfenyl)-metanon (240 g, 810 mmol) i toluen (500 ml). Deretter tilsett tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (16,95 g, 18,5 mmol) og toluen (300 ml). Tilsett tri-2-furylfosfin (17,35 g, 74 mmol) i toluen (200 ml) og varm opp reaksjonsblandingen
- 10 til reflux (113°C). Etter fullstendig reaksjon, fjern løsemidlet på rotasjonsfordamper og rens det urene produktet med flashkolonnekromatografi (diklormetan/etylacetatgradient). Behandle materialet med aktivt kull i etylacetat, vask med 5% vandig tritiocyanursyretrinitriumsaltløsning og rekrystalliser (etylacetat/heksan) for å gi tittelforbindelsen.
- 15 MS (IS) 588 (M+1).
 TLC (3% MeOH/CH₂Cl₂) R_f = 0,17.
 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5,46 (s, 2H), 7,19 (m, 5H), 7,36 (dd, 1H, J=4,9, 7,8), 7,45 (s, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H, J=1,5, 7,8), 8,56 (dd, 1H, J=1,5, 4,9), 8,70 (d, 2H, J=5,9).

Eksempel 133**4-[1-(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klorfenyl)-isoksazol[4,3-c]pyridin**

- 5 Varm opp en blanding av ammoniumklorid (200 g, 3,74 mol) og [1-(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klorfenyl)-3-[1,3]dioksolan-2-yl metylisoksazol-4-yl]-metanon (500 g, 0,754 mol) i eddiksyre (4,0 l) og vann (800 ml) i 2 timer. Mens blandingen avkjøles til romtemperatur tilsettes 5% NaOH-løsning (4,0 l) dråpevis. Idet reaksjonsblanding avkjøles til romtemperatur,
- 10 filtreres og tørkes den for å gi tittelforbindelsen.
- ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (d, J=6,6, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,57 (dd, J=7,3, 0,83Hz, 1H), 7,50-7,38 (m, 8H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (d, J=7,7Hz, 2H), 5,51 (s, 2H). TLC-eluering med 95:5 metylenklorid:metanol: R_f = 0,51.

15 Eksempel 134**{4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon**

- Rør en blanding av 4-[1-(3,5-bistrifluormetylbenzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-klorfenyl)-isoksazol[4,3-c]pyridin (350 g, 0,583 mol) og 5% Pt-C (35 g) i etylacetat (3,5 l) under en H₂ (~5 psi) atmosfære i 20 timer. Filtrer gjennom hyflo, vask med etylacetat (3,5 l) og konsentrer til et fast stoff. Løs opp i etylacetat (l) og tilsett Darco®
- 20

(600 g). Rør i 2 timer og filtrer deretter gjennom hyflo. Rens filterkaken med etylacetat (3,5 l) og konsentrer filtratene for å gi tittelforbindelsen.

Eksakt masse 601,1; massespektrum (IS): $m/z = 602,0$ ($M+1$).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 8,0 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,45-7,29 (m, 4H),
 5 7,22 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,90-6,80 (m, 2H), 6,48 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 7,79 (bs, 2H), 5,31 (s, 2H).

Den krystallinske formen av tittelforbindelsen kan fremstilles som følger. Løs opp {4-amino-2-[1-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-
 10 (2-klorfenyl)-metanon (42,2 g, 70,1 mmol) i etylacetat (100 ml). Fjern 25 ml etyacetat ved destillasjon på rotasjonsfordamper. Tilsett heksan (50 ml) dråpevis ved romtemperatur. Rør i 30 minutter, filtrer og tørk for å gi tittelforbindelsen som et krystallinsk fast stoff.

Smp.: 156°C .

15

Generelt eksempel E

Løs opp passende hydroksyimidoyleklorid (1 ekv.) og passende alkyn (2 ekv.) i EtOAc (0,5 M). Tilsett trietylamin (1,2 ekv.) som en 1M løsning i EtOAc dråpevis i løpet av 15 minutter. Etter 18 timer, fortynn med EtOAc (10 ml) og vask med 1N HCl (5 ml) og
 20 saltvann (5 ml). Tørk (MgSO_4), filtrer og konsentrer. Rens resten med kromatografi (silikagel, heksan/EtOAc-gradient) for å gi tittelforbindelsen.

Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende generelt eksempel E, med passende utgangsmaterialer, ble tittelforbindelsene fremstilt og isolert.

25

Eks. #	Produkt	Fysiske data
135	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-metyl-isoksazol-4-yl}-(2-klor-4-fluor-fenyl)-metanon	TLC: $R_f = 0,2$ (4:1 heksan/EtOAc) MS (IS): 609,0 ($M+1$)
136	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-metyl-isoksazol-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Smp.: $140-141^\circ\text{C}$ TLC: $R_f = 0,17$ (4:1 heksan/EtOAc) MS (IS): 548,8 ($M+1$)

Generelt eksempel F

Kombiner passende hydroksyimidoyleklorid (1 ekv.), EtOAc og passende alkyn (2 ekv.). Tilsett sakte TEA (1,5 ekv.) via sprøytepumpe i løpet av 2-7 timer og rør i ytterligere 2-

12 timer. Stopp reaksjonen med vann. Separer sjiktene og ekstraher det vandige sjiktet med EtOAc. Kromatografer det urene produktet med silikagel (15-35% EtOAc/heksan) for å gi det beskyttede isoksazolet. Løs opp resten i MeOH. Tilsett TsOH (2 ekv.) og rør i 4 timer. Hell blandingen over i 10 ml vandig NaHCO₃ og ekstraher med EtOAc. Kromatografer ved anvendelse av samme løsemiddelsystem som beskrevet ovenfor for å gi ønsket isoksazol.

Ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med generelt eksempel F, med passende utgangsmaterialer, ble tittelforbindelsene fremstilt og isolert.

10

Eks. #	Produkt	Fysiske data
137	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 606,9 (M+1) R _f = 0,58 (1:1 heksan:EtOAc)
138	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl}-(2-klor-4-fluor-fenyl)-metanon	MS (IS) 624,9 (M+1) R _f = 0,54 (1:1 heksan/EtOAc)
139	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-dietoksymetyl-isokazol-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 676,9 (M-1) R _f = 0,28 (3:1 heksan/EtOAc)
140	[3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-isoksazol-4-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 634,9 (M+1) R _f = 0,10 (4:1 heksan:EtOAc)
141	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-metyl-isoksazol-4-yl}-(2-klor-4-fluor-fenyl)-metanon	Smp.: 144°C TLC: R _f = 0,24 (5:1 heksan/EtOAc); MS/ES: 566,9 (M+1)

Generelt eksempel G

Kombiner passende oksim og DMF, tilsett 1,5 ekv. N-kloroksuksinimid og rør ved romtemperatur til oksimet er forbrukt (overvåkes med TLC (5-10 timer)). Hell blandingen over i vann og ekstraher med Et₂O. Konsentrer for å gi det urene hydroksyimidoalkylkloridet. Løs opp dette intermedietet i EtOAc. Tilsett passende alkyn og tilsett deretter sakte

TEA via sprøytepumpe i løpet av 6-7 timer med røring over natten. Hell blandingen over i 1N HCl og ekstraher med EtOAc. Rens via radial kromatografi for å gi det silyl-beskyttede isoksazolet. Løs opp i THF, avkjøl til 0°C og tilsett 1 ekv. TBAF (valgfri). La reaksjonsblandingen sakte varmes opp til romtemperatur over natten. Hell blandingen over i mettet vandig NaHCO₃ og ekstraher med EtOAc. Rens via radiell kromatografi for å gi ønsket produkt.

Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende generelt eksempel G, kan tittelforbindingene fremstilles og isoleres.

10

Eks. #	Produkt	Fysiske data
142	[3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-isoksazol-4-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 636,1 (M+1) R _f = 0,16 (1:1 heksan:EtOAc)
143	[3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-isoksazol-4-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 644,2 (M+1) R _f = 0,55 (1:1 heksan:EtOAc)
144	[3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-isoksazol-4-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 636,2 (M+1) R _f = 0,28 (1:1 heksan:EtOAc)
145	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-isoksazol-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	TLC (50% EtOAc i heksan): R _f = 0,3.

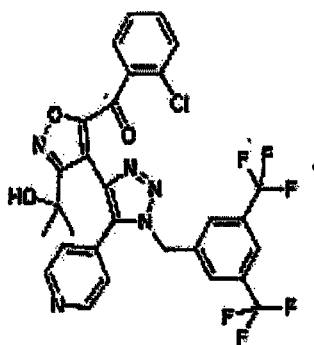
Generelt eksempel H

Fortynn den THP-beskyttede alkoholen av interesse (1 ekv.) i en løsning av eddiksyre/H₂O/THF (2/1/1). Fest på en reflukskjøler, plasser i 60°C bad og rør i 24 timer. Rens med kromatografi på silikagel for å gi tittelforbindelsen.

Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende generelt eksempel H, med passende utgangsmaterialer, ble tittelforbindingene fremstilt og isolert.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
146	{5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 607,0 (M+1), ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 7,88 (s, 1H), 7,63-7,46 (m, 4H), 7,41 (s, 2H), 7,29-7,08 (m, 5H), 5,46 (s, 2H), 4,87 (d, J=7,3Hz, 2H), 3,86 (t, J=7,3Hz, 1H)
147	{4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-hydroksymetyl-isoksazol-5-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 607,0 (M+1) ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 7,85 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,45-7,11 (m, 9H), 5,68 (s, 2H), 4,86 (ap s, 2H)
148	[5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-hydroksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 621,0 (M+1) ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 7,86 (s, 1H), 7,62-7,45 (m, 4H), 7,40 (s, 2H), 7,29-7,11 (m, 5H), 5,45 (s, 2H), 4,05 (t, J=5,9Hz, 2H), 3,19 (t, J=5,9Hz, 2H)
149	[4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-hydroksy-etyl)-isoksazol-5-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 621,0 (M+1) ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 7,84 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,44-7,07 (m, 9H), 5,66 (s, 2H), 4,03 (t, J=6,0Hz, 2H), 3,10 (t, J=6,0Hz, 2H)
150	{5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 607,9 (M+1), ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 8,78 (dd, J=4,3, 1,8Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,53 (dd, J=7,6, 2,2Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,12 (dd, J=4,5, 1,8Hz, 2H), 7,07 (dd, J=7,6, 1,9Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,85 (s, 2H)
151	{5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-isoksazol-3-yl}-metanol	MS (IS) 470,0 (M+1) ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 8,81 (ap d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,21 (d, J=5,5Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,77 (s, 2H)
152	[5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-hydroksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 621,9 (M+1) ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 8,79 (br s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,12 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 4,01 (t, J=5,9Hz, 2H), 3,14 (t, J=5,9Hz, 2H)

153	[4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-hydroksy-etyl)-isoksazol-5-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 621,9 (M+1) ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 8,66 (br s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,44-7,21 (m, 4H), 7,11 (d, J=4,5Hz, 2H), 5,70 (s, 2H), 4,03 (t, J=5,9Hz, 2H), 3,17 (t, J=5,9Hz, 2H)
-----	--	---

Eksempel 154**4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-isoksazol-5-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon**

5

Kombiner [4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(1-metyl-1-trimetylsilanyloksy-etyl)-isoksazol-5-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon (43 mg, 0,06 mmol) og THF (0,60 ml) ved 0°C under N₂ og tilsett sakte TBAF (0,07 ml, 1M i THF). Etter 1 time stopp reaksjonen med H₂O (1 ml) og fortynn med EtOAc (2 ml). Vask løsningen med 1N HCl (3 ml x 3), mettet vandig NaHCO₃ (3 ml). Tørk og konsentrer og rens deretter det urene materialet med silikagelkromatografi ved anvendelse av en EtOAc/heksan-gradient for å gi tittelforbindelsen.

10

R_f = 0,32 (2:1 heks/EtOAc);

MS (IS) 636,2 (M+1).

15

Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende eksempel 154 og passende utgangsmaterialer, ble følgende forbindelse fremstilt og isolert.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
155	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-isoksazol-5-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon	R _f = 0,62 2:1 heks/EtOAc MS (IS): 635,2 (M+1)

Generelt eksempel J

Løs opp passende silyleter i metanol og tilsett p-toluensulfonsyre (1,5 ekv.). Rør ved romtemperatur over natten og fortynn deretter med EtOAc, og vask med 1N NaOH og saltvann. Tørk (MgSO₄), filtrer og konsentrer. Rens resten med kromatografi (silikagel, 5 heksan/EtOAc-gradient) for å gi tittelforbindelsen.

Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende generelt eksempel J, ble tittelforbindingene fremstilt og isolert.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
156	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	Smp.: 150°C TLC: R _f = 0,24 (2:1 heksan/EtOAc) MS/ES: 564,9 (M+1)
157	{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl}-(2-morfolin-4-yl-fenyl)-metanon	Smp.: 193°C TLC: R _f = 0,17 (2:1 heksan/EtOAc) MS/ES: 615,9 (M+1)

10

Generelt eksempel K

Tilsett trifluoreddiksyre (Aldrich, 0,5 ml) til passende t-butyleter og rør ved romtemperatur. Etter 18 timer, fortynn med EtOAc (10 ml) og tilsett 1N NaOH til løsningen er basisk (pH 10). Separer sjiktene og vask de organiske sjiktene med saltvann (5 ml). 15 Tørk (MgSO₄), filtrer og konsentrer. Rens resten med kromatografi (silikagel, heksan/EtOAc-gradient) eller ved rekrystallasjon for å gi tittelforbindelsen.

Ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med generelt eksempel K, kan tittelforbindelsen fremstilles og isoleres.

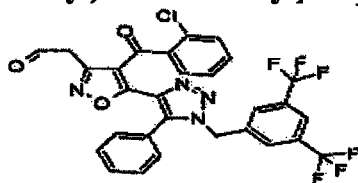
20

Eks. #	Produkt	Fysiske data
158	(R,S)-[3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-(1-hydroksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon	Smp.: 131-133°C TLC: R _f = 0,34 (2:1 heksan/EtOAc) MS/ES: 580,8 (M+1)

159	(R,S)-[3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-(1-hydroksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-(2-morfolin-4-yl-fenyl)-metanon	Smp.: 193°C TLC: R _f = 0,28 (2:1 heksan/EtOAc) MS/ES: 629,9 (M-1)
-----	---	--

Eksempel 160

[5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-benzoyl)-isoksazol-3-yl]-acetaldehyd



- Kombiner [5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2,2-dimetoksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon (1 ekv.) i aceton/H₂O (4:1) og p-toluensulfonsyre (1 ekv.) med røring. Fest på en reflukskjøler og rør over natten ved 60°C på oljebad. Nøytraliser med mettet vandig NaHCO₃, ekstraher med etylacetat, tørk over MgSO₄, filtrer og konsentrer under vakuum.
- ¹H-NMR (CDCl₃): δ 9,84 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,56-7,09 (m, 11H), 5,43 (s, 2H), 4,09 (s, 2H).

15 Generelt eksempel L

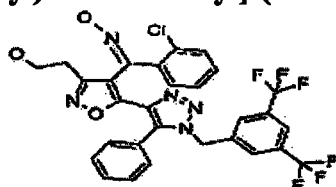
- Under N₂, tilsett til en ovnstørket kolbe oksalyklorid (2M i CH₂Cl₂, 1,2 ekv.) og avkjøl på en tørris/acetonblanding. Tilsett DMSO (3 ekv.) sakte med sprøyte og rør i 15 minutter. Tilsett hydroksymetylisoksazolet av interesse (1 ekv.) i vannfri CH₂Cl₂ (0,4M) sakte med sprøyte og rør i 1 time. Tilsett TEA (5 ekv.) sakte med sprøyte og rør i 2 timer og varm til romtemperatur. Stopp reaksjonen med H₂O, ekstraher med eter, tørk over MgSO₄, filtrer og konsentrer under vakuum.

Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende generelt eksempel L, ble tittelforbindingene fremstilt og isolert.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
161	5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-benzoyl)-isokaszol-3-karbaldehyd	MS (IS) 605,1 (M+1) ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 10,06 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (dd, J=7,5, 1,8Hz, 1H), 7,48-6,97 (m, 10H), 5,43 (s, 2H)
162	4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-(2-klor-benzoyl)-isoksazol-3-karbaldehyd	MS (IS) 605,1 (M+1) TLC R _f = 0,47 (50% EtOAc/heksan x 2)

Eksempel 163

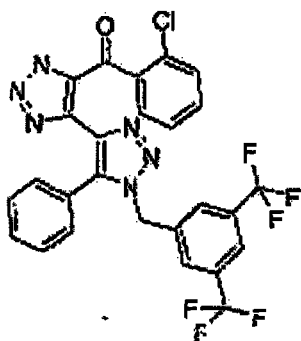
5 **[5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-hydroksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-(2-klor-fenyl)-metanonoksim**



Til en løsning av [5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-hydroksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon (1 ekv.) i pyridin, tilsettes hydroksylamin HCl (10 ekv.) og blandingen reflukses og røres over natten. Stopp re-
 10 aksjonen med H₂O, ekstraher med etylacetat og konsentrer. Fjern resten av pyridinet med azeotropisk destillasjon med heptan (2x) i vakuum. Løs opp i CH₂Cl₂, tørk over MgSO₄, filtrer og konsentrer under vakuum. Rens med radialkromatografi på silikagel for å gi tittelforbindelsen.

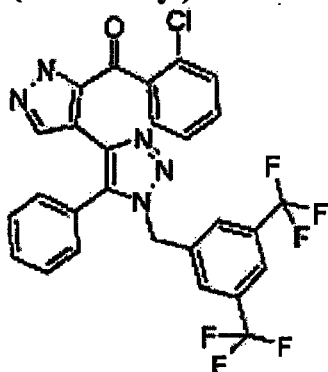
MS (IS) 635,96 (M+1).

15 ¹H-NMR (CD₃Cl): δ 9,59 (br s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49-6,90 (m, 11H), 5,34 (s, 2H), 3,94 (t, J=5,6Hz, 2H), 3,07 (t, J=5,6Hz, 2H).

Eksempel 164**[1'-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5'-fenyl-1H,1'H-[4,4']bi[[1,2,3]triazolyl]-5-yl]-(-2-klor-fenyl)-metanon**

- 5 Kombiner 3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-1-(2-klor-fenyl)-propynon (42 mg, 0,079 mmol), 1,0 ml toluen og (18,2 mg, 21,0 μ l, 0,158 mmol) trimetylsilylazid. Blandingen varmes til 120°C i 19 timer i et forseglet rør og blir deretter avkjølt til romtemperatur. Konsentrer til 1,0 ml og tilfør blandingen til en 1 mm
- 10 kromatotronplate med CH₂Cl₂ og EtOAc som eluent med 100 ml heksan og 200 ml hver av 20:80 EtOAc/heksan, 30:70 EtOAc/heksan, 50:50 heksan/EtOAc, 85:15 EtOAc/heksan for å gi 29,0 mg av tittelforbindelsen som en klar farveløs væske.
- Eksakt masse 576,1; massespektrum (IS): m/z = 577,0 (M+1), 575,0 (M-1)
- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,52-7,22 (m, 9H), 5,75 (s, 2H).

15

Eksempel 165**{4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-2H-pyrazol-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon**

- 20 Kombiner 3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-1-(2-klor-fenyl)-propynon (42 mg, 0,079 mmol), 1,0 ml 50/50 blanding av eter og THF, og (112,0 μ l av en 2,0M løsning av trimetylsilyldiazometan i heksan, 0,225 mmol) og rør ved romtemperatur i et forseglet rør. Etter 49 timer, konsentrer til 1,0 ml og tilfør blanding-

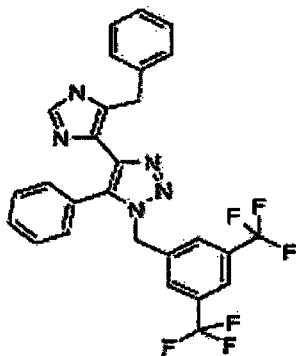
en til en 2 mm kromatotronplate med CH₂Cl₂ og eluer med en EtOAc/heksan-gradient som gir 29,0 mg av en klar farveløs væske.

Eksakt masse 575,1; massespektrum (IS): m/z = 575,9 (M+1), 573,9 (M-1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,53 (s, 0,33H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (s, 0,66H), 7,35-6,99 (m, 12H), 5,44 (s, 2H)

Eksempel 166

4-(5-benzyl-1H-imidazol-4-yl)-1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol



10

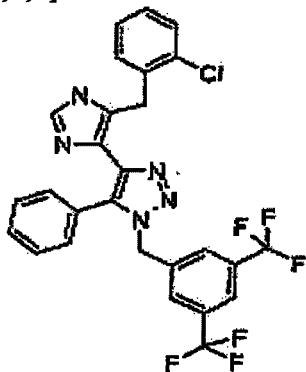
Kombiner 4-[4-benzyl-4-(toluen-4-sulfonyl)-4,5-dihydro-oksazol-5-yl]-1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol (0,084 mmol), 1,0 ml xylene og 7N løsning av ammoniakk i metanol (48,0 µl, 0,337 mmol). Varm opp i et forseglet pyreksrør til 136°C. Etter 18 timer, avkjøl til romtemperatur og konsentrer blandingen til 1,0 ml og tilfør blandingen til 2 mm kromatotronplate med CH₂Cl₂ og eluer med en EtOAc/heksan-gradient for å gi tittelforbindelsen.

15

Eksakt masse 527,2; massespektrum (IS): m/z = 529,1 (M+1), 527,1 (M-1)

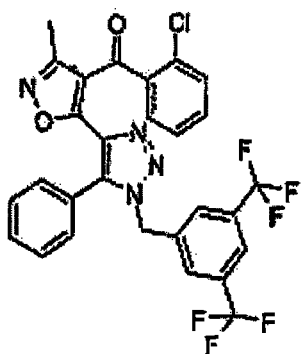
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65-7,05 (m, 13H), 5,60 (s, 2H), 4,28 (s, 2H).

20

Eksempel 167**1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[5-(2-klor-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol**

- 5 Kombiner 1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[4-(2-klor-benzyl)-4-(toluen-4-sulfonyl)-4,5-dihydro-oksazol-5-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol (0,100 mmol), 2,5 ml xylen og 2N løsning av metylamin i metanol (0,2 ml, 0,40 mmol) og varm opp i et forseglet pyreksrør til 135°C. Etter 19 timer, avkjøl til romtemperatur. Konsentrer blandingen til 1,0 ml og tilfør til en 2 mm kromatotronplate med CH₂Cl₂ og EtOAc og eluer med 100 ml heksan og 200 ml hver av 20:80 EtOAc/heksan, 30:70 EtOAc/heksan, 50:50 heksan/EtOAc, 85:15 EtOAc/heksan for å tilveiebringe tittelforbindelsen.
- Eksakt masse 561,1; massespektrum (IS): m/z = 563,1 (M+1), 561,1 (M-1).
- ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48-7,32 (m, 6H), 7,30-7,00 (m, 6H), 5,52 (s, 2H), 4,20 (s, 2H).

15

Eksempel 168**{5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-metyl-isoksazol-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon**

- 20 Kombiner 3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-1-(2-klor-fenyl)-propynon (150 mg, 0,281 mmol), 12 ml benzen, nitroetan (32 mg, 31 µl, 0,421 mmol), 1,4-diisocyanato-benzen (135 mg, 0,842 mmol) og deretter 6 dråper trietylamin (~ 50 µl) og varm opp til benzenrefluks. Etter 19 timer, avkjøl til romtemperatur. For-

tynn blandingen med 0,5 ml vann, rør i 10 minutter og tilsett deretter MgSO_4 . Hell blandingen gjennom en plugg av Celite® (1 cm), konsentrer til 3 ml og rens med kromatotron (EtOAc/heksan) for å tilveiebringe tittelforbindelsen.

Eksakt masse 590,1; massespektrum (IS): $m/z = 591,0$ (M+1), 589,0 (M-1)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,38 (bs, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,15-7,09 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

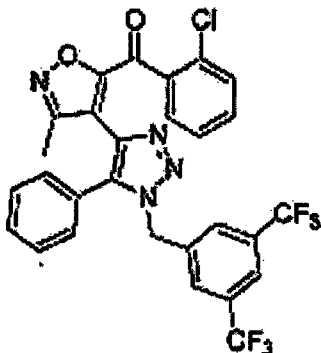
Generelt eksempel M

- Løs opp passende alkyn (1 ekv.) i toluen (0,1M) og behandle løsningen med nitroalkoksy-tetrahydropyran (4 ekv.), 1,4-diisocyanatobenzen (4 ekv.) og trietylamin (4 ekv.).
- 10 Varm opp løsningen til 110°C i 4 timer og tilsett deretter vann (20 ml) og filtrer gjennom en pute av Celite®. Rens filterkaken med EtOAc og vask filtratet med saltvann. Tørk, filtrer og konsentrer den organiske løsningen og anvend materialet direkte i neste reaksjon. Løs opp materialet ovenfor i MeOH (0,1M) og behandle med p-TsOH $\cdot$ H $_2$ O (2
- 15 ekv.). Rør løsningen ved romtemperatur i 18 timer. Konsentrer løsningen og gjenoppløs det urene materialet i EtOAc. Vask den organiske løsningen med mettet NaHCO_3 , tørk deretter, filtrer og konsentrer. Rens det urene materialet med flashkromatografi for å gi tittelforbindelsen.
- 20 Ved anvendelse av tilsvarende fremgangsmåte som generelt eksempel M, kan tittelforbindelsene fremstilles og isoleres.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
169	{5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-hydroksymetyl-isokazol-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 564,8 (M+1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,90 (d, 2H, $J=7,3$), 3,74 (t, 1H, $J=7,3$)
170	[5-(1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-3-(2-hydroksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 578,8 (M+1) ⁺ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,92 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,26 (m, 1H)

Eksempel 171

{4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-metyl-isoksazol-5-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon



- 5 Kombiner 3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-1-(2-klor-fenyl)-propynon (150 mg, 0,281 mmol), 12 ml benzen, nitroetan (32 mg, 31 μ l, 0,421 mmol), fenyldiisocyanat (135 mg, 0,842 mmol) og deretter 6 dråper trietylamin (~ 50 μ l) og varm til benzenrefluks. Etter 19 timer, avkjøl til romtemperatur, fortynn blandingen med 0,5 ml vann, rør i 10 minutter, og tilsett en porsjon MgSO_4 . Hell blandingen gjennom en plugg av Celite® 1 cm og konsentrer. Rens med kromatotron (EtOAc/heksan-gradient) for å gi tittelforbindelsen.

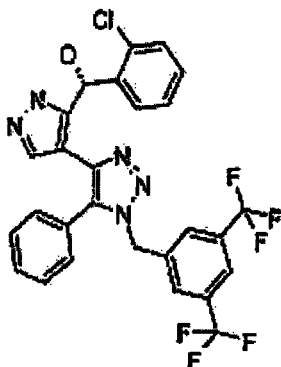
Eksakt masse 590,1; massespektrum (IS): $m/z = 591,0$ (M+1), 589,0 (M-1).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,49-7,20 (m, 8H), 7,06 (dd, 10,0, 3,0Hz, 2H), 5,62 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

15

Eksempel 172

{4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-2H-pyrazol-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanol



- 20 Løs opp {4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-2H-pyrazol-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon (80 mg, 0,140 mmol) i THF (4 ml) og MeOH (4 ml). Tilsett NaBH_4 (13,2 mg, 0,35 mmol) og rør ved romtemperatur i 2 timer. Tilsett ytterligere NaBH_4 (7,52 mg, 0,17 mmol) og rør i 2,5 timer. Stopp reaksjonen med 10 ml mettet

vandig NH_4Cl og 20 ml CH_2Cl_2 . Ekstraher med CH_2Cl_2 og EtOAc. Kombiner de organiske fraksjonene og tørk over MgSO_4 og filtrer gjennom papir og konsentrer. Rens med kromatotron (EtOAc/heksan-gradient) for å gi tittelforbindelsen.

Eksakt masse 577,1; massespektrum (IS): $m/z = 578,0$ (M+1), 576,0 (M-1).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7,81-7,70 (m, 2H), 7,55-7,35 (m, 4H), 7,32-7,05 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,45 (abq, $J=18,4, 15,23\text{Hz}$, 2H).

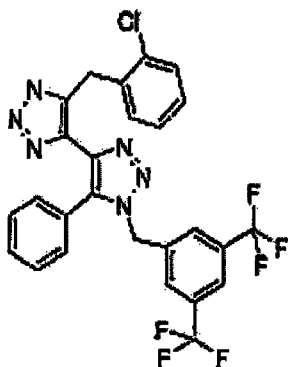
Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende eksempel 172, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, kan tittelforbindelsene fremstilles og isoleres.

10

Eks. #	Produkt	Fysiske data
173	[1'-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5'-fenyl-1H,1'H-[4,4']bi[[1,2,3]triazolyl]-5-yl]-(2-klor-fenyl)-metanol	Eksakt masse 578,1; massespektrum (IS): $m/z = 579,0$ (M+1), 577,0 (M-1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7,82-7,72 (m, 3H), 7,54-7,38 (m, 5H), 7,35-7,15 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 5,55 (s, 2H)
174	{5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-metyl-isoksazol-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanol	Eksakt masse 592,1; massespektrum (IS): $m/z = 593,0$ (M+1), 591,0 (M-1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7,75 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,52-7,35 (m, 5H), 7,30-7,10 (m, 5H), 6,27 (s, 1H), 5,52 (abq, $J=8,1, 3,0\text{Hz}$, 2H)

Eksempel 175

1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5'-(2-klor-benzyl)-5-fenyl-1H,1'H-[4,4']bi[[1,2,3]triazol



15

Løs opp [1'-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5'-fenyl-1H,1'H-[4,4']bi[[1,2,3]triazolyl]-5-yl]-(2-klor-fenyl)-metanol (38 mg, 0,066 mmol) og 1,5 ml CH_2Cl_2 . Tilsett forsiktig trietylsilan (23 mg, 31,4 μl , 0,197 mmol). Avkjøl til 0°C og tilsett trifluoreddiksyre (452

mg, 305 µl, 3,96 mmol) og rør. Etter 15 timer, hell blandingen over i 10 ml mettet vandig NaHCO₃ og 20 ml CH₂Cl₂. Ekstraher 3 ganger med CH₂Cl₂ og 1 gang med EtOAc. Kombiner de organiske fraksjonene, tørk over MgSO₄ og filtrer og konsentrer. Tilfør blandingen til en 2 mm kromatotronplate med CH₂Cl₂ og EtOAc og eluer med 100 ml
 5 heksan, og deretter 200 ml hver av 10:90 EtOAc/heksan, 20:80 EtOAc/heksan, 30:70 EtOAc/heksan, 50:50 heksan/EtOAc for å gi tittelforbindelsen.

Eksakt masse 562,1; massespektrum (IS): m/z = 563,1 (M+1), 561,1 (M-1).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7,72 (s, 1H), 7,42-7,28 (m, 5H), 7,24 (m, 1H), 7,16-6,97 (m, 6H), 5,52 (s, 2H), 4,37 (s, 2H).

10

Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende eksempel 175, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, kan tittelforbindelsene fremstilles og isoleres.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
176	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[5-(2-klor-benzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	Eksakt masse 561,1; massespektrum (IS): m/z = 562,1 (M+1), 560,1 (M-1); ¹ H-NMR (250 MHz, CDCl ₃): δ 7,80-7,68 (m, 3H), 7,55-7,32 (m, 4H), 7,30-6,90 (m, 6H), 6,40 (s, 0,5H), 5,46 (s, 0,5H), 5,44 (s, 2H), 4,38 (s, 2H)
177	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[4-(2-klor-benzyl)-3-metyl-isoksazol-5-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	Eksakt masse 576,1; massespektrum (IS): m/z = 577,0 (M+1), 575,1 (M-1); ¹ H-NMR (250 MHz, CDCl ₃): δ 7,67 (s, 1H), 7,48-7,25 (m, 5H), 7,40 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 1,92 (s, 3H)

15 Generelt eksempel N

Løs opp 5-klortriazol (1 ekv.) i amin (20-120 ekv.) og rør ved 80-110°C i 2-20 timer. Fortynn løsningen med et passende løsemiddel, slik som EtOAc eller DMSO, og vask med 1N HCl, vann og mettet NaHCO₃. Tørk, filtrer og konsentrer den organiske fasen og rens deretter det urene materialet med flashkromatografi for å gi tittelforbindelsen.

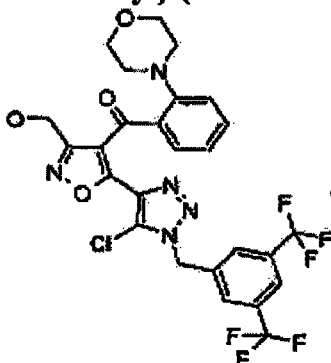
20

Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende generelt eksempel N, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, ble tittelforbindelsene fremstilt og isolert.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
178	{5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 615,9 (M+1), MS (ES-) 613,9 (M-1). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,89 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,46 (dd, 1H, J=2,0, 7,4), 7,18 (dt, 1H, J=1,5, 7,4), 7,13 (dt, 1H, J=2,0, 7,9), 6,95 (dd, 1H, J=1,5, 7,9), 5,40 (s, 2H), 4,89 (d, 2H, J=7,4), 3,83 (t, 1H, J=7,6), 3,70 (m, 4H), 2,90 (m, 4H)
179	{5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-dimetylamino-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 574,1 (M+H). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,91 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,48 (dd, 1H, J=7,4, 1,8), 7,12-7,22 (m, 2H), 6,99 (dd, 1H, J=7,8, 1,4), 5,39 (s, 2H), 4,91 (d, 2H, J=7,1), 3,90 (t, 1H, J=7,1), 2,71 (s, 6H)
180	{5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-(tiomorfolin-4-yl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 632,1 (M+H). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,91 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,50 (dd, 1H, J=7,5, 1,9), 7,14-7,24 (m, 2H), 6,99 (dd, 1H, J=7,8, 1,4), 5,39 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,85 (brs, 1H), 3,17 (m, 4H), 2,68 (m, 4H)
181	[5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-(2-hydroksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 630,2 (M+1), MS (ES-) 628,2 (M-1). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,89 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,23 (s, 2H), 2,91 (m, 4H), 2,36 br s, 1H)
182	[5-(1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-dimetylamino-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-3-(2-hydroksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 588,1 (M+1). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,89 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,51 (dd, 1H, J=7,8, 1,8), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H, J=7,8, 1,4), 5,39 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,25 (t, 2H, J=5,6), 2,70 (s, 6H), 2,36 (brs, 1H)

Eksempel 183

{5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl}-(2-morfolin-4-yl-fenyl)-metanon



- 5 Løs opp {5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-hydroksymetyl-isoksazol-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon (0,10 g, 0,18 mmol) i morfolin (1,0 ml) og rør ved 80°C i 20 timer. Fortynn løsningen med EtOAc (25 ml) og vask med 1N HCl (20 ml), vann (20 ml) og mettet NaHCO₃ (20 ml), og tørk deretter, filtrer og konsentrer. Rensing av det urene materialet med flashkromatografi gir tittelforbindel-
- 10 sen.

MS (IS) 615,9 (M+1), MS (ES-) 613,9 (M-1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,45 (dd, 1H, J=1,4, 7,5), 6,93 (dt, 1H, J=1,5, 7,4), 6,83 (dt, 1H, J=1,0, 7,4), 6,40 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,85 (d, 2H, J=7,3), 3,80 (t, 1H, J=7,3), 3,44 (m, 4H), 2,64 (m, 4H).

15

Generelt eksempel O

- Løs opp 1 ekv. av passende amid i 1,2-dikloretan (0,05-0,21M). Tilsett PCl₅ (1 ekv. - 4 ekv.) og rør ved romtemperatur. Etter 30 minutter, tilsett ønsket hydrazid (3 ekv. til 8 ekv.) og rør ved 70°C over natten. Hell blandingen over i vandig NaHCO₃ og ekstraher
- 20 med CH₂Cl₂. Vask det organiske sjiktet med 1N HCl og deretter med saltvann. Tørk med Na₂SO₄ og konsentrer. Rensing med radial kromatografi ved anvendelse av en gradient av 1:1 til 1:5 heksan:EtOAc gir tittelforbindelsen.

- Ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med generelt eksempel O, ved anvendelse
- 25 av passende utgangsmaterialer, kan tittelforbindelsene fremstilles og isoleres.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
184	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[4-(2-klor-benzyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 577,2 (M+1) R _f = 0,14 (1:5 heksan:EtOAc)

185	1-(3,5-bis-trifluormetetyl-benzyl)-4-[5-metyl-4-(2-trifluormetyl-benzyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 557,3 (M+1) R _f = 0,06 (1:5 heksan:EtOAc)
186	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[5-metyl-4-(2-triflurmetetyl-benzyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 611,3 (M+1) R _f = 0,19 (1:5 heksan:EtOAc)
187	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[4-(2-brom-benzyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 621,2 (M+1) R _f = 0,14 (1:5 heksan:EtOAc)
188	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[4-(2,3-diklor-benzyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 611,3 (M+1) R _f = 0,10 (1:5 heksan:EtOAc)
189	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[4-(2-klor-4-fluor-benzyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 595,5 (M+1) R _f = 0,11 (1:5 heksan:EtOAc)
190	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-(5-metyl-4-fenyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 529,3 (M+1) R _f = 0,13 (1:5 heksan:EtOAc)
191	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[4-(2-klor-4-metyl-fenyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 577,1 (M+1) R _f = 0,19 (1:5 heksan:EtOAc)
192	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[4-(2,4-diklor-fenyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 597,0 (M+1) R _f = 0,16 (1:5 heksan:EtOAc)
193	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[4-(2-klor-benzyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 563,0 (M+1) R _f = 0,16 (1:5 heksan:EtOAc)
194	1-(3,5-bis-trifluormety-benzyl)-4-[5-metyl-4-((R)-1-fenyl-etyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 557,1 (M+1) R _f = 0,13 (1:5 heksan:EtOAc)

195	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[4-(2-klor-4-fluor-fenyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 581,1 (M+1) R _f = 0,18 (1:5 heksan:EtOAc)
196	[5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-benzyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)]-eddiksyre etylester	MS (IS) 649,1 (M+1) R _f = 0,14 (1:1 heksan:EtOAc)
197	[5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-dimetyl-amino-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-4-fluor-benzyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-eddiksyre etylester	MS (IS) 633,9 (M+1) R _f = 0,07 (1:1 heksan:EtOAc)
198	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-{4-[(R)-1-(2-klorfenyl)-etyl]-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	R _f = 0,17 i 1:5 heksan/EtOAc MS (IS) 591,1 (M+1)

Generelt eksempel P

Kombiner amidet av interesse (1 ekv.), vannfri toluen og PCl₅ (5 ekv.) i et forseglet rør og varm opp til 50-60°C i 0,5-1,0 timer. Tilsett passende hydrazid (3-6 ekv.), TEA (0-6,0 ekv.) og varm opp til 55-80°C over natten. Fortynn med 20% i-PrOH/CHCl₃, vask med mettet NaHCO₃-løsning, og saltvann. Tørk de kombinerte organiske sjiktene over MgSO₄, filtrer og konsentrer. Rens resten med flashkromatografi på silikagel som gir tittelforbindelsene.

10

Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende generelt eksempel P, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, ble tittelforbindelsene fremstilt og isolert.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
199	4-{3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-[4-(2-klor-benzyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-3H-[1,2,3]triazol-4-yl}-morfolin	MS (IS) 586 (M+1). ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 2,41 (s, 3H), 3,06 (t, 4H, J=4,4Hz), 3,73 (t, J=4,4Hz), 5,55 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,60 (d, 1H, J=6,6Hz), 7,06 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,87 (s, 1H) (Intet TEA anvendt)

200	4-{3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-[4-(2-klor-benzyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-3H-[1,2,3]triazol-4-yl}-pyridin	MS (IS) 578 (M+1). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 2,35 (s, 3H), 5,58 (s, 2H), 5,66 (s, 2H), 6,56 (d, 1H, J=7,6Hz), 7,08 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,74 (m, 2H) (Intet TEA anvendt)
201	3-{3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-[4-(2-klor-benzyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-3H-[1,2,3]triazol-4-yl}-pyridin	MS (IS) 578 (M+1). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 2,35 (s, 3H), 5,60 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 6,53 (d, 1H, J=7,8Hz), 7,07 (t, 1H, J=1,5Hz), 7,22 (t, 1H, J=1,5Hz), 7,41 (m, 4H), 7,82 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,73 (s, 1H)
202	{3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-[4-(2-klor-benzyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-3H-[1,2,3]triazol-4-yl}-dimetyl-amin	MS (IS) 544 (M+1). TLC: R _f = 0,31 (5% MeOH/CHCl ₃)
203	1-{3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-[4-(2-klor-benzyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-3H-[1,2,3]triazol-4-yl}-4-metyl-piperazin	MS (IS) 599 (M+1). TLC (5% MeOH/CHCl ₃) R _f = 0,07
204	4-{3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-[4-(2-klor-benzyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-3H-[1,2,3]triazol-4-yl}-tiomorfolin	MS (IS) 602 (M+1). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 2,41 (s, 3H), 2,65 (t, 4H, J=4,9Hz), 3,28 (t, 4H, J=4,9Hz), 5,51 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 6,59 (d, 1H, J=7,8Hz), 7,07 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, J=7,8Hz), 7,78 (s, 2H), 7,87 (s, 1H)
205	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[5-metyl-4-((R)-1-(2-klor-fenyl)-etyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-pyrid-4-yl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 592 (M+1) TLC: R _f = 0,27 (5% MeOH/CHCl ₃)
206	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[5-metyl-4-((R)-1-(2-klor-fenyl)-etyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 600 (M+1) TLC: R _f = 0,27 (3% MeOH/CHCl ₃)

207	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[5-metyl-4-((R)-1-(2-klor-fenyl)-etyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 613 (M+1) TLC: $R_f = 0,08$ (3% MeOH/CHCl ₃)
208	4-{3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-[4-(2-klor-4-fluor-benzyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-3H-[1,2,3]triazol-4-yl}-morfolin	MS (IS) 604 (M+1) TLC: $R_f = 0,24$ (3% MeOH/CHCl ₃)
209	1-{3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-[4-(2-klor-4-fluor-benzyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-3H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-metyl-piperazin	MS (IS) 617 (M+1) TLC: $R_f = 0,09$ (3% MeOH/CHCl ₃)
210	{3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-[4-(2-klor-4-fluor-benzyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-3H-[1,2,3]triazol-4-yl}-dimetyl-amin	MS (IS) 562 (M+1) TLC: $R_f = 0,33$ (3% MeOH/CHCl ₃)
211	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[5-metyl-4-((R)-1-(2-klor-fenyl)-etyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-pyrid-3-yl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 592 (M+1) TLC: $R_f = 0,27$ (5% MeOH/CHCl ₃)
212	4-{3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-[4-(2-klor-4-fluor-benzyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-3H-[1,2,3]triazol-4-yl}-pyridin	MS (IS) 596 (M+1) TLC: $R_f = 0,15$ (5% MeOH/CHCl ₃)
213	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[4-((R)-1-(2-klor-fenyl)-etyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 586 (M+1) TLC: $R_f = 0,30$ (3% MeOH/CHCl ₃)

214	4-{3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-[4-(2-klor-4-fluor-benzyl)-5-klormetyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-3H-[1,2,3]triazol-4-yl}-morfolin	MS (IS) 638 (M+1) TLC: $R_f = 0,36$ (3% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
215	4-[5-[4-(2-klor-benzyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-3-(3,5-triklor-benzyl)-3H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin	MS (IS) 510,1 (M+1)
216	4-[5-[4-(2-klor-benzyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-3-(3,5-diklor-benzyl)-3H-[1,2,4]triazol-4-yl]-morfolin	MS (IS) 518,1 (M+1) $R_f = 0,27$ (6,7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)

Generelt eksempel Q

- Løs opp passende tioamid i THF:i-PrOH (3:1 eller 4:1). Tilsett hydrazin (5 ekv.) og rør
5 ved romtemperatur til tioamidet er forbrukt. Fjern løsemidlet og gjenoppløs EtOAc.
Avkjøl til 0°C, tilsett TEA (5 ekv.) og deretter tilsettes passende acyleringsmiddel (2,5 ekv.) slik som AcBr, trifluoreddiksyreanhydrid, isosmørsyreanhydrid sakte. Tilsett mer acyleringsmiddel hvis nødvendig for å drive reaksjonen mot fullstendig reaksjon. Hell blandingen i skilletrakt som inneholder vann. Ekstraher med EtOAc. Vask det organiske
10 sjiktet med NaHCO₃ og saltvann. Fjern løsemidlet og løs opp det urene materialet i toluen. Tilsett en katalytisk mengde TsOH (0,4 ekv.) og varm opp til 115°C mens reaksjonen overvåkes med MS for å se omdanningen av intermediet til produkt. Ved fullstendig reaksjon, avkjøles blandingen til romtemperatur, fortynnes med EtOAc, og vaskes med mettet NaHCO₃. Tørk det organiske sjiktet med vannfri Na₂SO₄, filtrer og konsentrer.
15 Rens med radial kromatografi ved anvendelse av en gradient på 1:1 til 1:5 heksan:EtOAc for å gi tittelforbindelsen.

Ved å anvende en fremgangsmåte tilsvarende generelt eksempel Q, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, ble tittelforbindelsene fremstilt og isolert.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
217	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[5-metyl-4-((S)-1-fenyl-etyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 557,2 (M+Na) ⁺ R _f = 0,11 (1:5 heksan:EtOAc)
218	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-(5-metyl-4-p-tolyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 543,1 (M+1) R _f = 0,08 (1:5 heksan:EtOAc)
219	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[4-(2-klor-benzyl)-5-trifluormetyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 631,0 (M+1) R _f = 0,22 (3:1 heksan:EtOAc)
220	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[4-(2-klor-benzyl)-5-isopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 605,4 (M+1) R _f = 0,41 (1:5 heksan:EtOAc)
221	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[4-(2-klor-fenyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 563,0 (M+1) R _f = 0,13 (1:5 heksan:EtOAc)
222	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[4-(3,4-diklor-fenyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 597,0 (M+1) R _f = 0,16 (1:5 heksan:EtOAc)

Generelt eksempel R

Løs opp passende silyleter i THF og avkjøl til 0°C. Tilsett TBAF (1 ekv., 1,0 M løsning i THF). Rør over natten med sakte oppvarming til romtemperatur. Hell blandingen over en skilletrakt som inneholder mettet NaHCO₃ og ekstraher med Et₂O. Rens med silikagelkromatografi ved anvendelse av 1:5 heksan:EtOAc for å gi tittelforbindelsen.

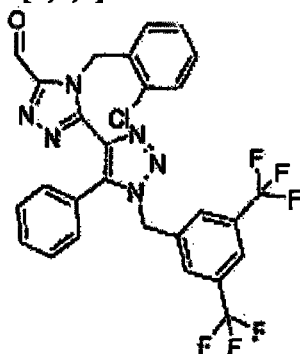
Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende generelt eksempel R, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, kan tittelforbindelsene fremstilles og isoleres.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
223	[5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-benzyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]metanol	MS (IS) 593,1 (M+1) R _f = 0,08 (1:5 heksan:EtOAc)

224	[5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-dimethylamino-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-benzyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-metanol	MS (IS) 561,2 (M+1) R _f = 0,22 (1:5 heksan:EtOAc)
-----	--	---

Eksempel 225

5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-benzyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-karbaldehyd



5

Løs opp [5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-benzyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]metanol i DMSO. Tilsett svoveltrioksidpyridinkompleks (4 ekv.) og tilsett TEA (10 ekv.). Rør over natten ved romtemperatur. Hell blandingen over i vann og ekstraher med CH₂Cl₂. Rens med silikagelkromatografi ved anvendelse av en gradient på 4:1 til 1:1 heksan:EtOAc som gir tittelforbindelsen.

10

MS (IS) 589,0 (M-1).

R_f = 0,43 (1:1 heksan:EtOAc)

Generelt eksempel S

15 Avkjøl en blanding av passende aldehyd i 1,2-dikloretan til 0°C. Tilsett NaBH(OAc)₃ (3 ekv.) og tilsett ønsket amin (1,1 ekv.) og rør i 60 timer mens blandingen varmes opp til romtemperatur. Stopp reaksjonen ved tilsetning av 1N NaOH. Ekstraher med CH₂Cl₂ ved passering gjennom en tørkekolonne. Rens med silikagelkromatografi for å gi tittelforbindelsen.

20

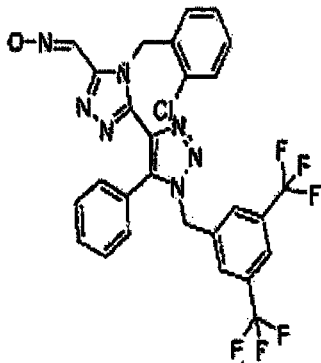
Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende generelt eksempel S, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, ble tittelforbindelsene fremstilt og isolert.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
226	[5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-benzyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl]-dimetyl-amin	MS (IS) 620,1 (M+1) R _f = 0,08 (1:5 heksan:EtOAc)
227	4-[5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-benzyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl]-morfolin	MS (IS) 662,1 (M+1) R _f = 0,08 (1:5 heksan:EtOAc)

Generelt eksempel T

- 5 Tilsett klormetylsubstituert (1,2,4) triazol (1 ekv.) og passende amin (10-40 ekv.) til et forseglet rør overstrømmet med N₂. Rist ved romtemperatur i 2-24 timer og konsentrer deretter. Løs opp resten i 20% i-PrOH/CHCl₃, vask med mettet NaHCO₃-løsning og saltvann. Tørk de kombinerte organiske sjiktene over MgSO₄ og konsentrer. Rens resten med flashkromatografi for å gi tittelforbindelsen.
- 10 Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende generelt eksempel T, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, kan følgende forbindelser fremstilles og isoleres.

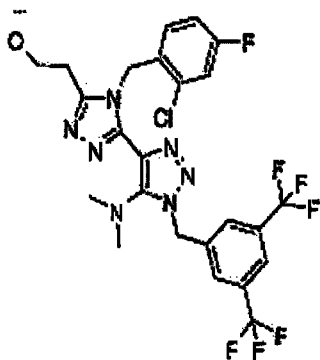
Eks. #	Produkt	Fysiske data
228	[5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-4-fluor-benzyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl]-dimetyl-amin	MS (IS) 647 (M+1) TLC: R _f = 0,28 (5% MeOH/CHCl ₃)
229	4-{3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-[4-(2-klor-4-fluor-benzyl)-5-pyrrolidin-1-ylmetyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-3H-[1,2,3]triazol-4-yl}-morfolin	MS (IS) 673 (M+1) TLC: R _f = 0,56 (5% MeOH/CHCl ₃)

Eksempel 230**5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-benzyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-karbaldehydoksim**

- 5 Tilsett hydroksylaminhydroklorid (7 mg) til en 0°C løsning av 5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-benzyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-karbaldehyd (50 mg) i 1,2-dikloretan (1 ml). Rør i 60 timer mens reaksjonsblandingen sakte varmes til romtemperatur. Stopp reaksjonen ved tilsetning av 1N NaOH (1 ml). Ekstraher med CH₂Cl₂ (2x2 ml) og tørk. Rens med silikagelkromatografi ved anvendelse av 3:1 til 1:1 heksan:EtOAc-gradient som gir ønsket produkt (18 mg, 35%).

MS (IS) 606,1 (M+1)

R_f = 0,52 (1:1 heksan:EtOAc).

15 Eksempel 231**2-[5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-dimetylamino-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-benzyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-etanol**

- 20 Løs opp [5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-dimetylamino-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-4-fluor-benzyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-eddiksyre etylester (338 mg) i THF (5 ml). Avkjøl til 0°C, tilsett 2M LiBH₄ (0,8 ml, 2M løsning i THF) og rør over natten mens reaksjonsblandingen sakte varmes til romtemperatur. Hell reaksjonsblandingen over vandig NH₄Cl (15 ml), og ekstraher med EtOAc (2 x 15 ml). Rens via radial kro-

matografi ved anvendelse av en gradient av 1:1 til 1:5 heksan:EtOAc for å gi tittelforbindelsen (137 mg, 44%).

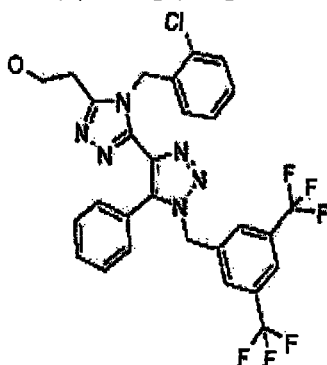
MS (IS) 592,0 (M+1).

$R_f = 0,11$ (1:5 heksan:EtOAc).

5

Eksempel 232

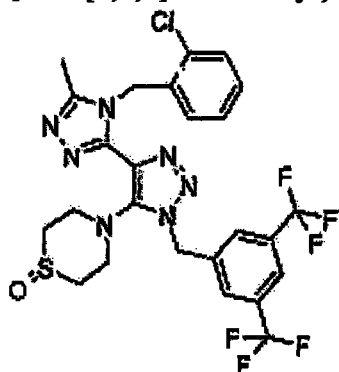
2-[5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-benzyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-etanol



- 10 Løs opp [5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-4-(2-klor-benzyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-eddiksyre etylester (400 mg) i THF (10 ml). Tilsett LAH (47 mg, løsning i 10 ml THF) ved 0°C og varm opp til romtemperatur over natten. Stopp reaksjonen ved sakte tilsetning av vann (0,5 ml), 5N NaOH (0,5 ml) og deretter mer vann (3 ml). Filtrer reaksjonsblandingen gjennom Celite® for å fjerne aluminiums-
- 15 umsalter og rens deretter via radial kromatografi ved anvendelse av en gradient av 1:1 heksan:EtOAc til 100% EtOAc for å gi tittelforbindelsen (119 mg, 32%).
MS (IS) 592,0 (M+1).
 $R_f = 0,11$ (1:5 heksan/EtOAc).

20 Eksempel 233

4-{3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-[4-(2-klor-benzyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-3H-[1,2,3]triazol-4-yl}-tiomorfolin-1-oksid



Tilsett m-klorperbenzoesyre (29 mg, 0,13 mmol) til en løsning av 4-{3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-[4-(2-klor-benzyl)-5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-3H-[1,2,3]triazol-4-yl}-tiomorfolin (69 mg, 0,11 mmol) i THF (1 ml) ved -78°C. Etter 30 minutter, stopp reaksjonen med 1N Na₂S₂O₃ ved -78°C, og varm opp til romtemperatur.

5 Fortynn med 20% i-PrOH/CHCl₃, vask med 1N HCl, mettet NaHCO₃-løsning og saltvann. Tørk de kombinerte organiske sjiktene over MgSO₄ og konsentrer. Rens resten med flashkromatografi på silikagel eluert med 0-4% MeOH/CHCl₃ som gir tittelforbindelsen:

MS (IS) 618 (M+1).

10 TLC: R_f = 0,18 (5% MeOH/CHCl₃).

Generelt eksempel U

Løs opp passende amid (1 ekv.) i CH₂Cl₂ (0,01-0,02M). Tilsett PCl₅ (3 ekv.). Rør i 35 minutter ved romtemperatur, og fjern deretter løsemidlet og gjenoppløs den resulterende

15 resten i DMF. BEMERK: Det er viktig å forsikre om at alt CH₂Cl₂ er fjernet på dette tidspunktet, idet det er farlig å blande CH₂Cl₂ og NaN₃. Tilsett denne løsningen ved å sprøyte til en 0°C løsning av NaN₃ (6 ekv.) i DMF (total konsentrasjon = 0,01M). Etter ferdig tilsetning, varmes løsningen opp til romtemperatur og røres over natten. Stopp reaksjonen med vann og ekstraher med eter (2x15 ml). Rens via kromatografi (2:1 heksan/EtOAc) for å gi tittelforbindelsen.

20

Ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med generelt eksempel U, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, ble tittelforbindelsene fremstilt og isolert.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
234	5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-1-fenyl-1H-tetrazol	MS (IS) 516,1 (M+1) R _f = 0,16 (3:1 heksan/EtOAc)
235	1-benzyl-5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-1H-tetrazol	MS (IS) 530,1 (M+1) R _f = 0,21 (3:1 heksan:EtOAc)
236	5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-1-(2-klor-benzyl)-1H-tetrazol	MS (IS) 564,2 (M+1). ¹ H-NMR (250 MHz, CDCl ₃): δ 7,75 (s, 1H), 7,49-7,05 (m, 12H), 6,02 (s, 2H), 5,51 (s, 2H)

Generelt eksempel V

Løs opp passende amino-amid (1 ekv.) i varm CHCl_3 . Tilsett PCl_5 (3 ekv.) og varm opp over natten til 110°C i et forseglet rør. Avkjøl til romtemperatur og vask med mettet vandig NaHCO_3 og saltvann. Tørk (Na_2SO_4), filtrer og konsentrer til tørrhet. Rens med omvendt fase HPLC.

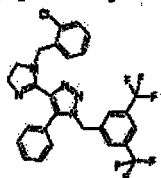
Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende generelt eksempel V, ved anvendelse av passende utgangsmaterialer, kan tittelforbindelsene fremstilles og isoleres.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
237	4-{3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-[1-(2-klor-benzyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-3H-[1,2,3]triazol-4-yl}-pyridin	MS (IS) 565,1 (M+1) TLC $R_f = 0,14$ (10% MeOH/ CHCl_3)
238	4-{3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-[1-(2-klor-benzyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-3H-[1,2,3]triazol-4-yl}-morfolin	MS (IS) 573,0 (M+1) HPLC-spor (100%)
239	4-(3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-{1-[1-(2-klor-fenyl)-etyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl}-3H-[1,2,3]triazol-4-yl)-morfolin	MS (IS) 587,2 (M+1) HPLC-spor (87%)
240	4-(3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-{1-[1-(2-klor-fenyl)-etyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl}-3H-[1,2,3]triazol-4-yl)-pyridin	MS (IS) 579,1 (M+1) HPLC-spor (97%)

10

Eksempel 241

1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[1-(2-klor-benzyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol



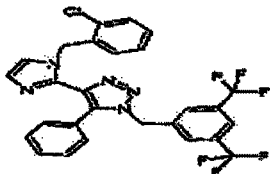
- 15 Til en løsning av 1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol (50 mg, 0,11 mmol) i DMF (1 ml) med K_2CO_3 (32 mg, 0,23 mmol) og en katalytisk mengde av NaI tilsettes 1-klor-2-klormetylbenzen (13 μl , 0,10 mmol, Aldrich). Varm opp reaksjonsblandingen i et forseglet rør ved 50°C i 18 timer. Avkjøl til romtemperatur, tilsett H_2O (2 ml) og ekstraher med xylen (2 ml x 3). Tørk

organiske sjikt over MgSO_4 og konsentrer. Rens med kromatografi ved anvendelse av en gradient av 50:1 til 20:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ for å gi tittelforbindelsen:

MS (IS) 564,2 (M+1).

5 Eksempel 242

1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[1-(2-klor-benzyl)-1H-imidazol-2-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol



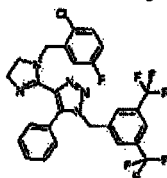
10 Til en løsning av 1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[1-(2-klor-benzyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol (300 mg, 0,53 mmol) i xylen (2,66 ml), tilsettes 10% Pd/C (300 mg). Varm til 137°C . Etter 72 timer, avkjøl reaksjonsblandingen, filtrer og konsentrer. Rens med kromatografi ved anvendelse av en gradient av 50:1 til 10:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ for å gi tittelforbindelsen:

MS (IS) 562,0 (M+1).

15

Eksempel 243

1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[1-(2-klor-5-fluor-benzyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol



20 Til en 0°C løsning av Me_3Al (0,85 ml, 2M i toluen) i toluen (1,25 ml) ved det ved 0°C under N_2 tilsatt N1-(2-klor-4-fluor-benzyl)-etan-1,2-diamin (137 mg, 0,68 mmol) og blandingen ble rørt i flere minutter under oppvarming til romtemperatur. Tilsett 1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylsyre metylester (150 mg, 0,34 mmol) oppløst i toluen (1,3 ml) til løsningen. Varm reaksjonsblandingen til reflux i 3,5 timer. Avkjøl til romtemperatur og stopp reaksjonen med MeOH (1 ml) og H_2O (1 ml) og ekstraher deretter med CH_2Cl_2 (4 ml x 2). Tørk og konsentrer. Rens med kromatografi ved anvendelse av en gradient på 50:1 til 20:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ for å gi tittelforbindelsen:

$R_f = 0,11$ (20:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$).

30 MS (IS) 582,1 (M+1).

Ved anvendelse av en fremgangsmåte tilsvarende eksempel 243, ved anvendelse av passende etylendiamin, ble tittelforbindelsene fremstilt og isolert.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
244	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[1-(2,3-diklor-benzyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	$R_f = 0,11$ (20:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) MS (IS) 598,2 (M+1)
245	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-4-[1-(2-trifluormetyl-benzyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-1H-[1,2,3]triazol	$R_f = 0,12$ (20:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) MS (IS) 598,3 (M+1)
246	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[1-(2-metyl-benzyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	52% utbytte. $R_f = 0,12$ (20:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) MS (IS) 544,3 (M+1)
247	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-4-[1-(2-klor-benzyl)-4,4-dimetyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol	$R_f = 0,10$ (20:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) MS (IS) 592,1 (M+1)
248	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-4-(1-p-tolyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1H-[1,2,3]triazol	$R_f = 0,07$ (20:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) MS (IS) 530,1 (M+1)
249	R-1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-4-[1-(1-fenyl-etyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-1H-[1,2,3]triazol	$R_f = 0,59$ (100% MeOH) MS (IS) 544,4 (M+1)
250	S-1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-4-[1-(1-fenyl-etyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-1H-[1,2,3]triazol	$R_f = 0,57$ (100% MeOH) MS (IS) 544,4 (M+1)
251	1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-4-(1-fenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1H-[1,2,3]triazol	MS (IS) 516,2 (M+1)
252	2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-1-(2-klor-benzyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin	MS (IS) 578,4 (M+1)

5 Generelt eksempel W

Tilsett passende tioamid eller tiourea (1-2 ekv.) til en løsning av 1-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-2-brom-3-(2-klor-fenyl)-propan-1,3-dion (178 mg, 0,28 mmol) i vannfri etanol (2 ml) eller aceton. Tilsett 4 Å molekylsikt og rør løsningen ved romtemperatur i 4 timer. Filtrer løsningen gjennom en

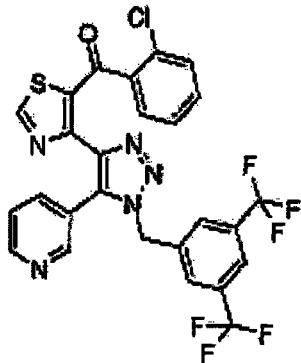
pute av Celite® og konsentrer filtratet i vakuum. Rens det urene materialet med flash-kromatografi på silikagel for å gi tittelforbindelsen.

- Ved anvendelse av en fremgangsmåte analog med generelt eksempel W, kan tittelforbindelsene fremstilles og isoleres.

Eks. #	Produkt	Fysiske data
253	{4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-2-metyl-tiazol-5-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 608,1 (M+1). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,66 (dd, 1H, J=2,0, 4,8), 8,44 (d, 1H, J=1,5), 7,80 (s, 1H), 7,52 (dt, 1H, J=2,0, 7,8), 7,44 (s, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,67 (s, 3H)
254	{4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-2-cyklopropyl-tiazol-5-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 634,0 (M+1). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,68 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,12 (m, 2H), 0,98 (m, 2H)
255	{2-amino-4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-tiazol-5-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon	MS (IS) 609,0 (M+1), MS (ES-) 607,1 (M-1). ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,62 (dd, 1H, J=1,2, 5,3), 8,50 (d, 1H, J=2,4), 8,20 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dt, 1H, J=2,0, 8,0), 7,61 (s, 2H), 7,47 (dd, 1H, J=5,0, 7,8), 7,17 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,74 (s, 2H)

Eksempel 256

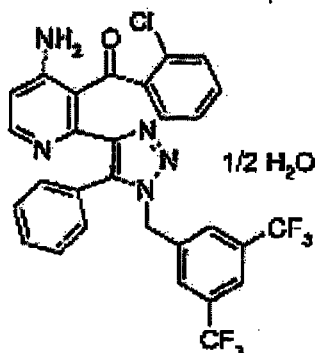
{4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-tiazol-5-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon



- 5 Tilsett isoamylnitritt (29 μ l, 0,21 mmol) til en løsning av {2-amino-4-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-tiazol-5-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon (63 mg, 0,103 mmol) i THF (1,5 ml). Rør løsningen ved romtemperatur i 30 minutter og varm deretter til reflux i ytterligere 30 minutter. Avkjøl løsningen til romtemperatur og fortynn med EtOAc (30 ml). Vask den organiske løsningen med mettet
- 10 NaHCO_3 (15 ml) og saltvann (15 ml) og tørk deretter, filtrer og konsentrer. Rensing av urent materiale med flashkromatografi og deretter triturerer med eter (2 x 0,3 ml) og tørking gir tittelforbindelsen:
- MS (IS) 594,1 (M+1), MS (ES-) 592,0 (M-1);
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,17 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, $J=5,0$), 8,50 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 5,77 (s, 2H).
- 15

Eksempel 257

{4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon hemihydrat



20

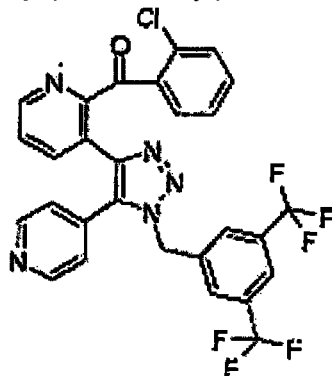
Løs opp {4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluormetylbenzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klorfenyl)-metanon (582 g, 0,97 mol) i etylacetat (1880 ml), heptan (1990 ml) og vann (90 ml) ved 70°C. Avkjøl til romtemperatur og rør i 18,5 timer. Til-

sett heptan (3980 ml) dråpvis i løpet av 4 timer. Filtrer og tørk i vakuumovn ved 40°C i ca. 15 timer for å gi tittelforbindelsen.

$K_f = 1,52\%$.

5 Eksempel 258

{3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon



Tilsett $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (42 mg, 0,04 mmol) til en avgasset løsning av trifluormetansulfonsyre 2-(2-klor-benzoyl)-pyridin-3-yl ester (149 mg, 0,41 mmol) og 4-[3-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-tributylstannanyl-3H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin (296 mg, 0,45 mmol) i toluen (2 ml). Forsegl blandingen under N_2 og varm til 120°C i 2 timer. Tilsett $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (94 mg, 0,08 mmol), forsegl reaksjonsblandingen og varm til 120°C i ytterligere 48 timer. Konsentrer, løs opp i ACN, vask med heksan (x3), tørk over MgSO_4 og konsentrer. Rens resten med flashkromatografi på silikagel eluert med 0-10% ACN/ Et_2O for å gi tittelforbindelsen (26 mg, 11%) som et gyldenbrunt fast stoff.
 MS (IS) 588 ($\text{M}+1$).
 TLC: $R_f = 0,33$ (10% ACN/ Et_2O)

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres alene eller i form av en farmasøytisk sammensetning, dvs. kombinert med farmasøytisk akseptable bærer eller eksipienter, hvor andeler og type av disse bestemmes ved løseligheten og de kjemiske egenskapene til utvalgt forbindelse, valg av administrasjonsrute og standard farmasøytisk praksis. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen, mens de er effektive i seg selv, kan formuleres og administreres i form av deres farmasøytisk akseptable salter, for stabilitetsformål, enkel krystallisering, øket løselighet og lignende.

Således tilveiebringer foreliggende oppfinnelse farmasøytiske sammensetninger som innbefatter forbindelse med formel I og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel.

Forbindelsene med formel I kan administreres ved et antall ruter. For å gi behandling hos en pasient berørt av forstyrrelser beskrevet heri, kan en forbindelse med formel I administreres i en hvilken som helst form eller modus som gjør forbindelsen bio-tilgjengelig i en effektiv mengde som inkluderer orale og parenterale ruter. For eksempel kan forbindelser med formel I administreres oralt, ved inhalling, subkutan, intramuskulært, intravenøst, transdermalt, intranasalt, rektalt, okkultært, topisk, sublingualt, bukkalt og lignende. Oral administrasjon er generelt foretrukket for behandling av de neurologiske og psykiatriske forstyrrelsene beskrevet heri.

- 10 Fagmannen innen fremstilling av formuleringer kan lett velge ut passende form og modus for administrasjon avhengig av de bestemte karakteristikkene til den utvalgte forbindelsen, forstyrrelsen eller tilstanden som behandles, stadiet i forstyrrelsen eller tilstanden, og andre relevante omstendigheter. (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18. utgave, Mack Publishing Co. (1990)).

15

De farmasøytiske sammensetningene fremstilles på en i og for seg kjent måte. Bæreren eller eksipienten kan være fast, delvis fast eller flytende materiale som tjener som en vehikkel eller medium for den aktive ingrediensen. Egnede bærere eller eksipienter er kjente i litteraturen. Den farmasøytiske sammensetningen kan tilpasses oral, inhallasjon, parenteral eller topisk anvendelse og kan administreres til pasienten i form av tabletter, kapsler, aerosoler, inhallanter, stikkpiller, løsninger, suspensjoner eller lignende.

20

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres oralt, f.eks. med et inert fortynningsmiddel eller kapsler eller sammenpresses til tabletter. For formålet oral terapeutisk administrasjon, kan forbindelsene inkorporeres med eksipienter og anvendes i form av tabletter, trokeer, kapsler, eliksierer, suspensjoner, siruper, vattere, tyggegummier og lignende. Disse preparatene bør inneholde minst 4% av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, den aktive ingrediensen, men kan varieres avhengig av den bestemte formen og kan hensiktsmessig være mellom 4% og ca. 70% i forhold til vekten av enheten. Mengden av forbindelsen tilstede i sammensetningene er slik at en egnet dosering vil oppnås. Foretrukne sammensetninger og preparater ifølge oppfinnelsen kan bestemmes av fagmannen.

30

Tablettene, pillene, kapslene, trokeene og lignende kan også inneholde en eller flere av følgende adjuvanser: bindemidler slike som mikrokrySTALLinsk cellulose, gummitragakant eller gelatin; eksipienter slik som stivelse eller laktose; disintegreringsmidler slik som algininsyre, Primogel, maisstivelse og lignende; smøremidler slik som magne-

35

siumstearat, eller Sterotex; glidemidler slik som kolloidal silisiumdioksid; og søtningsstoffer, slik som sukrozesakkarin eller et smaksstoff, slik som peppermynte, metylslicylat eller appelsinsmak, kan tilsettes. Når doseringsenhetsformen er en kapsel, kan den i tillegg til materialene av typen ovenfor inneholde en flytende bærer, slik som polyetylenglykol eller en fettolje. Andre doseringsenhetsformer kan inneholde andre forskjellige materialer som modifierer den fysiske formen til doseringsenheten, f.eks. belegg. Således kan tabletter og piller belegges med sukker, shellac eller andre beleggmidler. En sirup kan i tillegg til forbindelsen ifølge oppfinnelsen inneholde sukrose som et søtningsstoff og visse konserveringsmidler, fargestoffer og smaksstoffer. Materialer anvendt ved fremstilling av disse forskjellige sammensetningene bør være farmasøytisk rene og ikke-toksiske i de anvendte mengdene.

For formålet parenteral terapeutisk administrasjon kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen inkorporeres i en løsning eller suspensjon. Disse preparatene inneholder typisk minst 0,001% av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, men kan varieres til å være mellom 0,001 og ca. 90% i forhold til vekten derav. Mengden forbindelse ifølge formel I tilstede i slike sammensetninger er slik at en egnet dosering oppnås. Løsninger eller suspensjoner kan også inkludere en eller flere av følgende adjuvanter: sterile fortynningsmidler, slike som vann for injeksjon, saltvannsløsning, fikserte oljer, polyetylenglykoler, glyserin, propylenglykol og andre syntetiske løsemidler; antibakterielle midler, slik som benzylalkohol eller metylparaben; antioksidanter, slik som askorbinsyre, eller natriumbisulfitt, gelatineringsmidler, slik som etylendiamintetraeddiksyre; buffere, slik som acetater, sitrater eller fosfater; og midler for justering av tonisiteten, slik som natriumklorid eller dekstrose. Det parenterale preparatet kan også inkluderes i ampuller, engangssprøyter eller multippel dosemedisinglass fremstilt av glass eller plastikk. Foretrukne sammensetninger og preparater kan bestemmes av fagmannen.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også administreres topisk, og når dette gjøres, kan bæreren foretrukket innbefatte en løsning, salve eller gelbase. Basen kan f.eks. innbefatte en eller flere av følgende: petrolatum, lanolin, polyetylenglykol, bivoks, mineralolje, fortynningsmidler slik som vann og alkohol og emulgatorer og stabilisatorer. Topiske formuleringer kan inneholde en konsentrasjon av en forbindelse med formel I eller dens farmasøytiske salt fra ca. 0,1 til ca. 10% vekt/volum (vekt pr. enhetsvolum).

Forbindelsene med formel I er antagonister av NK-1-reseptorer. Videre, antagoniserer forbindelsene med formel I selektivt NK-1-reseptorer relativt til andre takykininresepto-

rer. Antagonistaktiviteten til NK-1-reseptorantagonister kan bestemmes ved fremgangsmåtene nedenfor.

NK-1-reseptorbindingsundersøkelse

- 5 IM-9-cellelinjen er en godt karakterisert og lett tilgjengelig human cellelinje. Se f.eks. "Annals of the New York Academy of Science", 190: 221-234 (1972), "Nature (London)", 251:443-444 (1974); "Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)", 71:84-88 (1974). Disse cellene blir rutinemessig dyrket i RPMI 1640 supplementert med 50 µg/ml gentamicinsulfat og 10% fosterkalveserum.

10

IM-9-cellene homogeniseres fra cellepellets for råmembraner. Membranene isoleres ved homogenisering av vevsprøver i 30 ml vekt/volum med 50 mM Tris-buffer (pH 7,4). Etter en innledende rotering ved 900 x g, blir supernatanten overført til et rent sentrifugerør og membranen isolert med sentrifugering ved 38 000 x g.

15

- Ca. 25 µg membraner inkuberes med 0,2 nM [¹²⁵I]-substans P (NEN, Boston, MA) i en reseptorbindingsundersøkelse. Undersøkelsesbufferen inneholder 50 mM Tris, 3 mM MnCl₂, 0,02% bovint serumalbumin, 40 µg/ml bacitracin, 2 µg/ml kymostatin, 4 µg/ml leupeptin og 40 µg/ml tiorfan (pH 7,4). Bindingsstudier utføres i et sluttvolum på 200 µl
20 som inneholder forskjellige konsentrasjoner av testforbindelser. Ikke-spesifikk binding bestemmes ved inkubering av noen rør under nærvær av 1 µM substans P (Peninsula, Belmont, CA).

- Binding termineres 1 time senere ved rask filtrering ved anvendelse av en TOMTEC 96-brønns cellehøster (TOMTEC, Orange, CT) gjennom GF/A-filtre som har blitt forhåndsnedsenket i 0,3% polyetylenimin (Sigma, St. Louis) i 1 time. Filterne vaskes med 5 ml iskald 50 mM Tris-buffer (pH 7,4) og plasseres i en tørkeovn ved 60°C. Tørkefiltrene behandles med MeltiLex A smeltepå scintillasjonsark (Wallac, Gaithersburg, MD), og radioaktiviteten oppnådd på filtrene telles ved anvendes av en Wallac 1205 Betaplatescintillasjonsteller. Resultatene analyseres ved anvendelse av et Log-Logit plot fra en
30 Microsoft Excel™ arbeidsbok og omdannes til Ki-verdier med Cheng-Prosuff-ligningen. Proteinkonsentrasjoner måles ved anvendelse av Coomassie® proteinundersøkelsesreagens (Pierce, Rockford, IL), med BSA for standarder (Bradford, 1976).

- 35 Bindingsstudiene utføres for å evaluere evnen forbindelsene ifølge oppfinnelsen har til å inhibere NK-1-reseptoraktivering. Slike studier tilveiebringer *in vitro* data angjeldende

effektiviteten til forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Forbindelsene beskrevet heri som eksempler har vist seg å ha bindingsaffiniteten (K_i -verdier) på ≤ 100 nM.

Resultatene av NK-1-reseptorbindingsstudiene demonstrer evnen til forbindelsene ifølge oppfinnelsen til å virke som antagonister på NK-1-reseptorer. Det er vist at forbindelsene ifølge oppfinnelsen vil forventes å inhibere effektene til NK-1-reseptoraktivisering. Således, forventes forbindelsene ifølge oppfinnelsen å være anvendelige ved behandling av et antall forstyrrelser assosiert med overskudd takykinner, som beskrives å bli behandlet heri, og andre forstyrrelser som kan behandles med slike antagonister, som vil være kjent for fagmannen.

I en utførelsesform, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse fremgangsmåter for å behandle forstyrrelser utvalgt fra gruppen som består av angst, depressjon, psykose, schizofreni og andre psykotiske forstyrrelser, neurodegenerative forstyrrelser (som inkluderer senil dements av Alzheimer's type, Alzheimer's sykdom, AIDS-assosiert dements, og Down's syndrom), demyelinetiske sykdommer (som inkluderer multippel sklerose og amyotrofisk lateral sklerose), neuropatologiske forstyrrelser (som inkluderer perifer neuropati, diabetisk og kjemoterapiindusert neuropati og post-herpetisk og andre neuralgier), akutte og kroniske obstruktive luftveissykdommer (som inkluderer voksen respirasjonsstressyndrom, bronkopneumoni, bronkospasma, kronisk bronkitt, sjårførhoste og astma), inflammasjonssykdommer (som inkluderer inflammasjonsbowel sykdom, psoriasis, fibrositt, osteoartritt, og reumatoid artritt), forstyrrelser i muskelskjelettsystemet (slik som osteoporose), allergier (som inkluderer eksem og rinitt), hypersensitive forstyrrelser (slik som giftføy), oftalmiske sykdommer (slik som konjunktivitt, vernal konjunktivitt og lignende), kutane sykdommer (som inkluderer kontaktdermatitt), atopisk dermatitt, urtikari, andre eksematoiddermatitter, avhengighetsforstyrrelser (som inkluderer alkoholisme), stressrelatert somatiske forstyrrelser, reflekssympatetisk dystrofi (slik som skulder/hodesyndrom), dystymiske forstyrrelser, uheldige immunologiske reaksjoner (slik som reaksjon av transplanterte vev), forstyrrelser relatert til immunforsterkning eller undertrykning (slik som systemisk lupus erytematose), gastrointestinalforstyrrelser, sykdommer assosiert med neuronal kontroll av viscera (slik som ulkerativ kolitt, Crohn's sykdom og irritabel bowel syndrom); forstyrrelser når det gjelder blærefunksjon (slik som blæredetrusoryperrefleksi og inkontinens), aterosklerose, fibrose og kollagensykdommer (slik som sklerodermi og eosinofilisk fasciolase), irritative symptomer ved benign prostatahypertrofi, forstyrrelser assosiert med blodtrykk (slik som hypertensjon), forstyrrelser ved blodstrøm forårsaket av vasodilatasjon eller vasospastiske sykdommer (slik som angina, migrene og Reynaud's sykdom), eme-

si (som inkluderer kjemoterapiindusert kvalme og akutt eller forsinket emesi), og smerte eller nokisepsjon (som inkluderer den som bidrar til eller er assosiert med en hvilken som helst av de foregående tilstandene), som innbefatter: administrering til en pasient som trenger det av en effektiv mengde av en forbindelse med formel I eller en farmasøytisk sammensetning derav. Det vil si, foreliggende oppfinnelse tilveiebringer fremgangsmåter for å behandle forstyrrelser assosiert med et overskudd av takykininer, som innbefatter: administrering til en pasient som trenger det en effektiv mengde av en forbindelse med formel I eller en farmasøytisk sammensetninger derav.

Foreliggende oppfinnelse angår forskjellige forstyrrelser beskrevet å bli behandlet heri og andre som kan behandles ved slike antagonist, som vil være klart for fagmannen.

Forstyrrelsene assosiert med overskudd av takykininer behandles ved administrering av en effektiv mengde av en forbindelse eller farmasøytisk sammensetning med formel I.

En effektiv mengde kan lett bestemmes av behandlende lege, slik som fagmannen, ved anvendelse av vanlige teknikker og ved å observere resultatene som oppnås under analoge omstendigheter. Ved bestemmelse av en effektiv mengde, dosen av en forbindelse med formel I, blir et antall faktorer tatt hensyn til av legen, som inkluderer, men er ikke begrenset til: forbindelsen med formel I som administreres; arten pattedyr, størrelse, alder og generell helsetilstand; den spesifikke forstyrrelsen involvert; grad av involvering eller alvorlighet av sykdommen; responsen til den individuelle pasienten; administrasjonsmodus; biotilgjengelighetskarakteristikker når det gjelder preparatet som administreres; doseringsregimet som velges; anvendelse av annen ledsagende medisiner; og andre relevante omstendigheter.

En effektiv mengde av en forbindelse med formel I forventes å variere fra ca. 0,001 mg pr. kg kroppsvekt pr. dag (mg/kg/dag) til ca. 100 mg/kg/dag. Foretrukne mengder kan lett bestemmes av fagmannen.

Av forstyrrelsene assosiert med et overskudd av takykininer som behandles ifølge foreliggende oppfinnelse, er behandling av depressjon og angst særlig foretrukket.

Således i et foretrukket utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for å behandle en depressiv forstyrrelse, som inkluderer viktige depressive forstyrrelser, som innbefatter: administrering til en pasient som trenger det av en effektiv mengde av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk sammensetning derav.

Ifølge fjerde utgave av "the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM-IVTM) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), er viktige depressive forstyrrelser kjennetegnet ved en eller flere viktige depressive episoder. Således vil fagmannen se at foreliggende oppfinnelse er anvendelig for behandling av en enkel episode og gjenopptredende episoder av viktige depressive forstyrrelser.

I en annen utførelsesform, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for å behandle angst, som inkluderer generelle angstforstyrrelser, panikkforstyrrelser og obsessiv-kompulsiv forstyrrelse, som innbefatter: administrering til en pasient som trenger det av en effektiv mengde av en forbindelse med formel I eller en farmasøytisk sammensetning derav.

Pr. i dag tilveiebringer fjerde utgave av "the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (DMS-IVTM) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), et diagnostisk verktøy for angst og relaterte forstyrrelser. Disse forstyrrelsene inkluderer panikkforstyrrelser med eller uten agorafobi, agorafobi uten historie med panikkforstyrrelse, spesifikk fobi, sosial fobi eller sosiale angstforstyrrelser, obsessiv-kompulsiv forstyrrelse, posttraumatisk stressforstyrrelse, akutt stressforstyrrelse, generell angstforstyrrelse, angstforstyrrelse på grunn av generell medisinsk tilstand, substansindusert angstforstyrrelse og angstforstyrrelse ellers ikke spesifisert. Slik det anvendes heri, inkluderer begrepet "angst" behandling av de angstforstyrrelsene og relaterte forstyrrelser som er beskrevet i DSM-IV. Fagmannen vil se at det er alternative nomenklaturer, nosologier og klassifiseringssystemer for neurologiske og psykiatriske forstyrrelser, særlig angst, og at disse systemene utvikles med medisinsk vitenskapelig fremskritt. Således er begrepet "angst" tiltenkt å inkludere forstyrrelser som er beskrevet i andre diagnostiske kilder.

Flere prekliniske laboratoriedyremodeller har blitt beskrevet i et antall forstyrrelser assosiert med overskudd av takykininer. En slik *in vivo* undersøkelse, beskrevet nedenfor, kan anvendes for å bestemme om NK-1-reseptorantagonistene er CNS-penetranter.

Gerbil fotbanking

Gerbil fotbankingsundersøkelsen er godt anerkjent i litteraturen. Se f.eks. Rupniak et al., *Eur. J. Pharmacol.* (1997) 326:201-209.

35

Hanngerbiler (mongolske), som veier mellom 20-40 g (Harlan Labs, Indianapolis, Indiana) anvendes i eksperimentene. Dyrene blir akklimatisert før testingen.

En NK-1-reseptoragonist, slik som GR73632 (δ -aminovaleryl [Pro⁹, N-Me-Leu¹⁰]-substans P(7-11)) (Peninsula Labs), oppløses i surgjort saltvann (1 ml eddiksyre i 1 ml 0,09% saltvann) for å fremstille en 1 mg/ml løsning (korrigert for peptidinnhold). Forrådsløsningen fortynnes ytterligere til 10 μ g/ml i saltvann (0,9% normalt saltvann), oppdeles og holdes frossent til anvendelse. Forrådsløsningen blir ytterligere fortynnet til 3 pmol/5 μ l saltvann for i.c.v. injeksjoner.

Testforbindelsene formuleres med passende vehikkel til en konsentrasjon på 1 ml/100 g kroppsvekt. Forbindelsene doseres ved oral tvangsforing (p.o.) eller subkutant (s.c.) eller intraperitonealt (i.p.) på forhåndsbestemte tidspunkter før intracerebroventrikulær (i.c.v.) utfordring av agonist. For i.c.v. administrasjon, ble testforbindelsene koinjisert med agonist.

Frihånd i.c.v. injeksjon utføres ved direkte vertikal innsetting a en mansjett 27-gauge nål med en Hamilton 50 μ l sprøyte, til en dybde på 4,5 mm under bregma. Lysanestesi med isofluran kan være nødvendig før injeksjon, men anvendes ikke rutinemessig.

Etterfølgende i.c.v. injeksjon av agonist ble dyrene plassert i en pleksiglassobservasjonsboks, og bakfotbankehendelser ble talt i 5 minutter. De oppsamlede dataene ble behandlet med datamaskin.

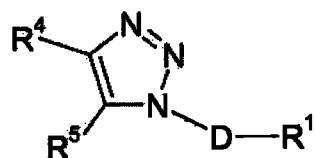
Data ble analysert med ANOVA fulgt av Dunnett's test ved anvendelse av JMP-statistisk program (IBM-plattform). Data ble uttrykt som antall hendelser/5 minutter.

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d formel I:

5



(I)

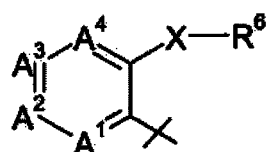
hvor:

10

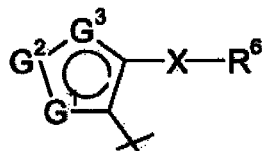
D er et C₁-C₃ alkandiyl;R¹ is fenyl,

som eventuelt er substitueret med en til tre substituenten uavhengig utvalgt fra

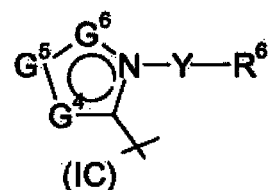
15

gruppen som består av halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoksy, cyano, difluorometyl, trifluorometyl, og trifluorometoksy;R⁴ er et radikal utvalgt fra gruppen som består av:

(IA)

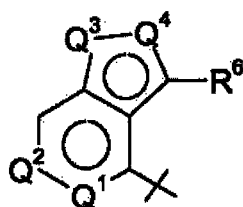


(IB)

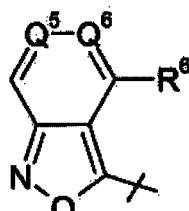


(IC)

20

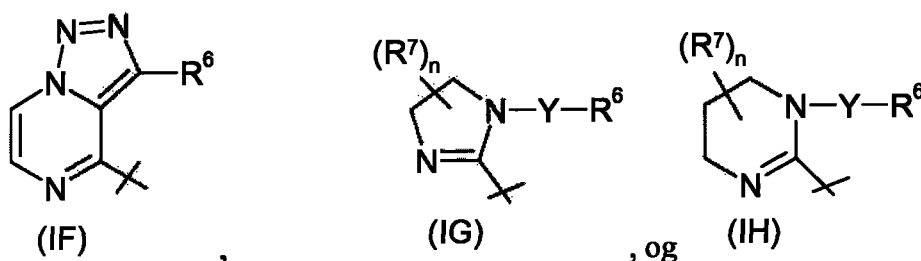


(ID)



(IE)

170



hvor

- 5 -A¹-A²-A³-A⁴-, sammen med atomene til hvilke de er bundet, danner en aromatisk karbocyklisk eller heterocyklisk ring hvori hver av A¹, A², A³, og A⁴ er uafhængig -CR⁸- eller nitrogen, hvori minst en av A¹, A², A³, og A⁴ må være -CR⁸-;

- 10 -G¹-G²-G³-, sammen med atomene til hvilke de er bundet, danner en aromatisk eller cyklisk ring hvori hver av G¹, G², og G³ er uafhængig -CR⁸-, nitrogen, oksygen eller svovel, hvori kun en av G¹, G², og G³ kan være oksygen eller svovel;

- G⁴-G⁵-G⁶-, sammen med atomene til hvilke de er bundet, danner en aromatisk heterocyklisk ring hvori hver av G⁴, G⁵, og G⁶ er uafhængig -CR⁸-, eller nitrogen;

15

hver R⁸ er uafhængig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, C₁-C₄ alkyl, substituert C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆ cykloalkyl, -NR¹²R¹³, trifluorometyl, og trifluormetoksy;

20

R¹² og R¹³ er hver uafhængig hydrogen, C₁-C₄ alkyl, eller -C(O)-CH₃, eller R¹² og R¹³, sammen med nitrogenet til hvilke de er bundet danner en 4-7 leddet ring;

Q¹, Q², Q⁵, og Q⁶ er hver uafhængig -CH-, eller nitrogen;

25

Q³ og Q⁴ er hver uafhængig oksygen eller nitrogen, hvori minst en av Q³ og Q⁴ må være nitrogen;

R⁶ er C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆ cykloalkyl, fenyl, eller pyridyl,

171

hvilke fenyl eller pyridyl er eventuelt substituert med en til tre substituent
uavhengig utvalgt fra gruppen som består av halo, cyano, C₁-C₄ alkyl,
C₁-C₄ alkoksy, trifluorometyl, trifluorometoksy, morfolino, og -NR¹⁴R¹⁵;

5 R¹⁴ and R¹⁵ er hver uavhengig hydrogen eller C₁-C₄ alkyl, eller R¹⁴ og
R¹⁵, sammen med nitrogenet til hvilke de er bundet, danner en 4-7 leddet
ring;

X er en binding, C₁-C₃ alkandiyl, -CH(OH)-, -C(O)-, -O-, -S(O)_p-, eller -C=N-OR⁹-;
10 p er 0, 1, eller 2;

R⁹ er hydrogen, C₁-C₄ alkyl, eller benzyl;

15 Y er en binding, C₁-C₃ alkandiyl, eller -C(O)-;

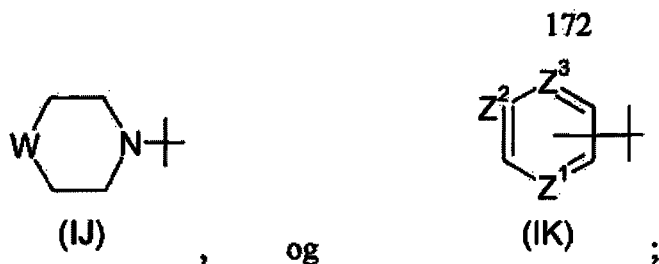
n er 0, 1, eller 2;

hver R⁷ er uavhengig C₁-C₄ alkyl;

20 R⁵ er hydrogen, halo, trifluorometyl, C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆ cykloalkyl, furyl, tienyl,
pyrrolyl, imidazolyl, -NR¹⁶R¹⁷, pyridyloksy, fenyl, fenoksy, fenyltio, anilino,

hvilket fenyl, fenoksy, fenyltio, eller anilinogruppe eventuelt kan være
25 sbstituert på fenylringen med en eller to substituent uavhengig utvalgt fra
gruppen som består av halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoksy, og -S(O)_q(C₁-C₄ alkyl),

eller et radikal utvalgt fra gruppen som består av:



hvor

5 W er en binding, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{11}-$, eller $-\text{S}(\text{O})_q-$;

q er 0, 1, eller 2;

R^{11} er utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, acetyl, fenyl, benzyl, og
10 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

Z^1 , Z^2 , og Z^3 er hver uavhengig $-\text{CH}-$ eller nitrogen;

R^{16} og R^{17} er hver uavhengig hydrogen eller C_1 - C_4 alkyl, forutsatt at både R^{16} og R^{17}
15 kan ikke være hydrogen;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

forutsatt at forbindelsen ikke er 5-(1-benzyl-1,2,3-triazol-4-yl)-1-fenyltetrazol.

20

2.

Forbindelse ifølge krav 1, der

D er metylen;

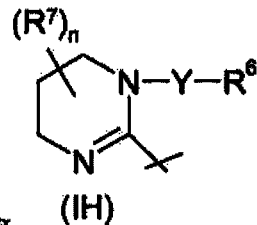
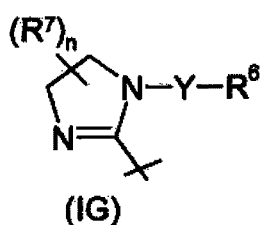
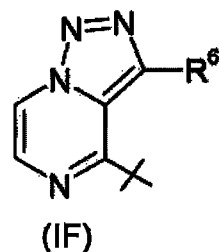
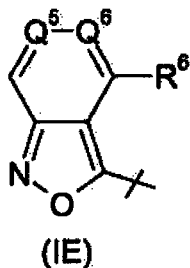
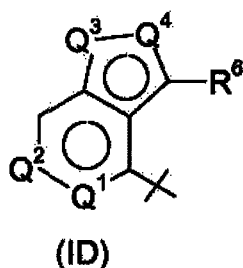
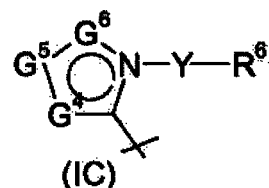
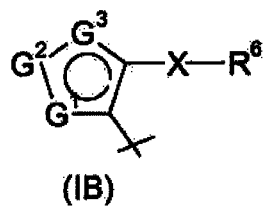
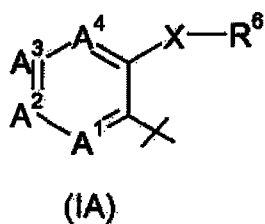
25

R^1 er fenyl,

som eventuelt er substituert med en eller to substituenten uavhengig utvalgt fra gruppen som består av halo, C_1 - C_4 alkyl, trifluormetyl og trifluormetoksy;

30 R^4 er et radikal utvalgt fra gruppen som består av:

173



hvor

-A¹-A²-A³-A⁴- er valgt fra gruppen som består av -N-CR⁸-CR⁸-CR⁸-, -CR⁸-CR⁸-CR⁸-
 10 CR⁸-, -CR⁸-N-CR⁸-CR⁸-, -N-N-CR⁸-CR⁸-, -CR⁸-N-CR⁸-N-, -N-CR⁸-CR⁸-N-, og -CR⁸-
 CR⁸-CR⁸-N-,

-G¹-G²-G³- er valgt fra gruppen som består av -N-O-CR⁸-, -O-N-CR⁸-, -CR⁸-N-O-,
 -N-N-NH-, -NH-N-N-, -CR⁸-N-NH-, -N-CR⁸-NH-, og -N-CR⁸-S-;

-G⁴-G⁵-G⁶- er valgt fra gruppen som består av -N-N-CR⁸-, -N-CR⁸-CR⁸-, og -N-N-N-;

hver R⁸ er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, C₁-C₄ alkyl,
 substituert C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆ cykloalkyl, -NR¹²R¹³, og trifluormetyl;

R¹² er hydrogen;

174

R^{13} er hydrogen eller $-C(O)-CH_3$;

Q^1 er nitrogen;

5 Q^2 er $-CH-$ eller nitrogen;

Q^3 er nitrogen eller oxygen;

Q^4 er nitrogen eller oxygen;

10

Q^5 er $-CH-$ eller nitrogen;

Q^6 er nitrogen;

15 R^6 er fenyl,

hvilket fenyl er eventuelt substitueret med en eller to substituenten uafhængig
 udvalgt fra gruppen som består af halo, cyano, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoksy,
 trifluormetyl og morfolino;

20 X er en binding, C_1-C_3 alkandiyl, $-CH(OH)-$, $-C(O)-$, eller $-C=N-OR^9$;

R^9 er hydrogen;

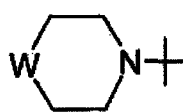
Y er en binding eller C_1-C_3 alkandiyl;

25

n er 0 eller 2;

hver R^7 er uafhængig C_1-C_4 alkyl;

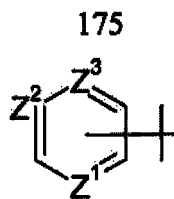
30 R^5 er halo, C_1-C_4 alkyl, C_3-C_6 cykloalkyl, fenyl, $-NR^{16}R^{17}$, eller et radikal udvalgt fra
 gruppen som består af:



(IJ)

,

og



(IK)

;

hvor

5 W er $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{11}-$, eller $-\text{S}(\text{O})_q-$;

q er 0, 1, eller 2;

R^{11} er C_1 - C_4 alkyl;

10

Z^1 , Z^2 , og Z^3 er hver uafhængig $-\text{CH}-$ eller nitrogen;

R^{16} er C_1 - C_4 alkyl;

15 R^{17} er C_1 - C_4 alkyl;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3.

20 Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, der R^1 er fenyl substitueret med to substituent
uafhængig udvalgt fra gruppen som består af halo og trifluormetyl, eller et farmasøytisk
akseptabelt salt derav.

4.

25 Forbindelse ifølge krav 3, der R^1 er 3,5-bis-trifluormetylphenyl, eller et farmasøytisk
akseptabelt salt derav.

5.

30 Forbindelse ifølge krav 1-4, der R^6 er fenyl, hvilket fenyl er eventuelt substitueret med en
eller to substituent uafhængig udvalgt fra gruppen som består af halo, cyano, C_1 - C_4
alkyl, C_1 - C_4 alkoksy, trifluormetyl, og morfolino, eller et farmasøytisk akseptabelt salt
derav.

6.

Forbindelse ifølge krav 5, der R^6 er 2-klor-fenyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 7.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, der X er $-C(O)-$, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8.

10 Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, der R^5 er fenyl eller et radikal med formel (IK), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9.

Forbindelse ifølge krav 8, der R^5 er fenyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15

10.

Forbindelse ifølge krav 8, der Z^2 er nitrogen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

11.

20 Forbindelse ifølge krav 10, der R^5 er pyridin-4-yl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

12.

25 Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, der R^4 er et radikal med formel (IA), (IB) eller (IC), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

13.

Forbindelse ifølge krav 12, der R^4 er et radikal med formel (IA), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30

14.

Forbindelse ifølge krav 13, der $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ er $-N-CR^8-CR^8-CR^8-$, $-CR^8-CR^8-CR^8-N-$ eller $-N-N-CR^8-CR^8-$, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

35 15.

Forbindelse ifølge krav 14, der $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ er $-N-CH-CH-CR^8$, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

16.

Forbindelse ifølge krav 1, der forbindelsen er udvalgt fra gruppen som består af:

- {4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-
 5 pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon,
 {5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-
 pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon,
 {2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-
 yl}-(2-klor-fenyl)-metanon,
 10 {2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-
 yl}-fenyl-metanon,
 {5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-
 pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon,
 {4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-
 15 pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon,
 {2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-
 yl}-(2-klor-fenyl)-metanon,
 {3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridazin-3-
 yl}-(2-klor-fenyl)-metanon,
 20 {3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrimidin-5-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridazin-
 4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon,
 {2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-
 yl}-(2-trifluormetyl-fenyl)-metanon,
 {2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-
 25 yl}-(2-fluor-fenyl)-metanon,
 {3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-2-
 yl}-(2-klor-fenyl)-metanon,
 [3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-(1-
 hydroksy-1-metyl-etyl)-isoksazol-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon,
 30 [3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-3-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-5-(1-
 hydroksy-1-metyl-etyl)-isoksazol-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon, og
 {2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-
 yl}-(2-klor-fenyl)-metanol, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

35 17.

Forbindelse ifølge krav 1, der forbindelsen er {2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-
 pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon, eller et

farmasøytisk akseptabelt salt derav.

18.

Forbindelse ifølge krav 1, der forbindelsen er {4-amino-2-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-
5 benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon, eller et
farmasøytisk akseptabelt salt derav.

19.

Forbindelse ifølge krav 1, der forbindelsen er {5-amino-3-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-
10 benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridazin-4-yl}-(2-klor-fenyl)-metanon, eller et
farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20.

Forbindelse ifølge krav 1, der forbindelsen er {4-amino-2-[1-(3,5-bis-
15 trifluormetylbenzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-pyridin-3-yl}-(2-klorfenyl)-
metanon hemihydrat, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

21.

Forbindelse ifølge krav 1, der forbindelsen er {5-[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-
20 pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-isoksazol-3-yl}-metanol, eller et farmasøytisk
akseptabelt salt derav.

22.

Forbindelse ifølge krav 1, der forbindelsen er utvalgt fra gruppen som består av:
25 [1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-
fenyl)-3-(tetrahydro-pyran-2-yloksymetyl)-isoksazol-4-yl]-metanon,
[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-
fenyl)-3-(2,2-dimetoksy-etyl)-isoksazol-4-yl]-metanon,
[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-fenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-klor-
30 fenyl)-3-[1,3]dioksolan-2-ylmetyl-isoksazol-4-yl]-metanon,
[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyrazin-2-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-[5-(2-
klor-fenyl)-3-(tetrahydro-pyran-2-yloksymetyl)-isoksazol-4-yl]-metanon,
{2-[[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-
karbonyl]-(2-klor-benzyl)-amino]-etyl]-karbaminsyre tert-butylester,
35 {2-[[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-(2-
klor-benzyl)-amino]-etyl]-karbaminsyre tert-butylester,

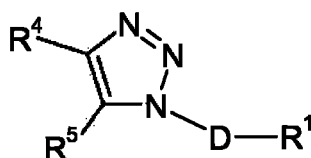
- (2- {[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-klor-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-[1-(2-klor-fenyl)-etyl]-amino}-etyl)-karbaminsyre tert-butylester,
- (2- {[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-[1-(2-klor-fenyl)-etyl]-amino}-etyl)-karbaminsyre tert-butylester,
- 5 {2-[[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-(2-klor-benzyl)-amino]-etyl]-karbaminsyre tert-butylester,
- (2- {[1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karbonyl]-[1-(2-klor-fenyl)-etyl]-amino}-etyl)-karbaminsyre tert-butylester,
- 10 1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre (2-amino-etyl)-(2-klor-benzyl)-amid dihydroklorid,
- 1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre (2-amino-etyl)-(2-klor-benzyl)-amid hydroklorid,
- 1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-morfolin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre (2-amino-etyl)-[1-(2-klor-fenyl)-etyl]-amid dihydroklorid, og
- 15 1-(3,5-bis-trifluormetyl-benzyl)-5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-karboksylysyre (2-amino-etyl)-[1-(2-klor-fenyl)-etyl]-amid dihydroklorid,
- eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

23.

- 20 Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den innbefatter en forbindelse ifølge krav 1, eller et farmsøytisk akseptabelt salt derav, i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabelt bærer, eksipient eller fortynningsmiddel.

24.

- 25 Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d formel I:



(I)

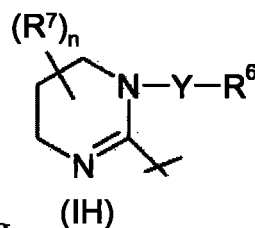
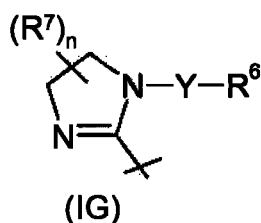
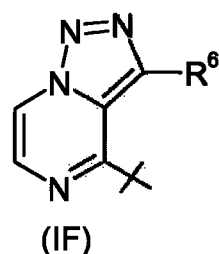
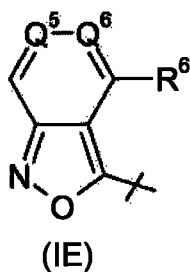
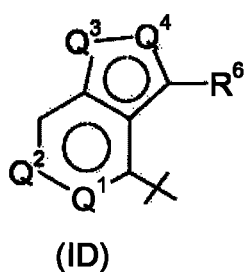
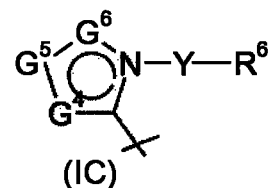
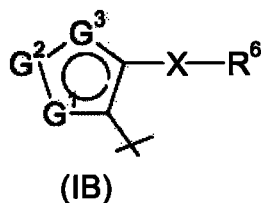
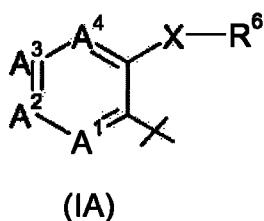
- 30 hvori:

D er et C₁-C₃ alkandiyl;

R¹ is fenyl,

som eventuelt er substituert med en til tre substituenten uavhengig utvalgt fra gruppen som består av halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoksy, cyano, difluorometyl, trifluorometyl, og trifluorometoksy;

- 5 R⁴ er et radikal utvalgt fra gruppen som består av:



10

hvor

- A¹-A²-A³-A⁴-, sammen med atomene til hvilke de er bundet, danner en aromatisk karbocyklisk eller heterocyklisk ring hvori hver av A¹, A², A³, og A⁴ er uavhengig -CR⁸- eller nitrogen, hvori minst en av A¹, A², A³, og A⁴ må være -CR⁸-;
- 15

-G¹-G²-G³-, sammen med atomene til hvilke de er bundet, danner en aromatisk heterocyklisk ring hvori hver av G¹, G², og G³ er uavhengig -CR⁸-, nitrogen, oksygen eller svovel, hvori kun en av G¹, G², og G³ kan være oksygen eller svovel;

20

-G⁴-G⁵-G⁶-, sammen med atomene til hvilke de er bundet, danner en aromatisk heterocyklisk ring hvori hver av G⁴, G⁵, og G⁶ er uavhengig -CR⁸-, eller nitrogen;

hver R^8 er uavhengig utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, halo, C_1 - C_4 alkyl, substituert C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, $-NR^{12}R^{13}$, trifluorometyl, og trifluormetoksy;

5

R^{12} og R^{13} er hver uavhengig hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, eller $-C(O)-CH_3$, eller R^{12} og R^{13} , sammen med nitrogenet til hvilke de er bundet danner en 4-7 leddet ring;

10 Q^1 , Q^2 , Q^5 , og Q^6 er hver uavhengig $-CH-$, eller nitrogen;

Q^3 og Q^4 er hver uavhengig oksygen eller nitrogen, hvori minst en av Q^3 og Q^4 må være nitrogen;

15 R^6 er C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, fenyl, eller pyridyl, hvilke fenyl eller pyridyl er eventuelt substituert med en til tre substituerter uavhengig utvalgt fra gruppen som består av halo, cyano, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoksy, trifluorometyl, trifluormetoksy, morfolino, og $-NR^{14}R^{15}$;

20

R^{14} and R^{15} er hver uavhengig hydrogen eller C_1 - C_4 alkyl, eller R^{14} og R^{15} , sammen med nitrogenet til hvilke de er bundet, danner en 4-7 leddet ring;

X er en binding, C_1 - C_3 alkandiyl, $-CH(OH)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S(O)_p-$, eller $-C=N-OR^9$;

25

p er 0, 1, eller 2;

R^9 er hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, eller benzyl;

30 Y er en binding, C_1 - C_3 alkandiyl, eller $-C(O)-$;

n er 0, 1, eller 2;

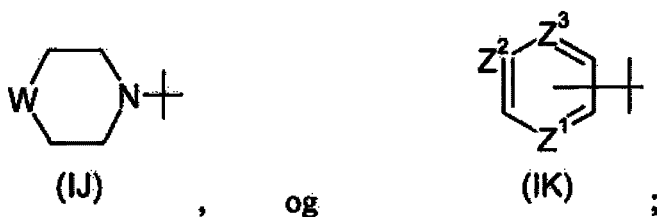
hver R^7 er uavhengig C_1 - C_4 alkyl;

R^5 er hydrogen, halo, trifluorometyl, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, furyl, tienyl,
 5 pyrrolyl, imidazolyl, $-NR^{16}R^{17}$, pyridyloksy, fenyl, fenoksy, fenyltio, anilino,

hvilken fenyl, fenoksy, fenyltio, eller anilinogruppe eventuelt kan være
 substituert på fenylringen med en eller to substituenten uavhengig utvalgt fra
 gruppen som består av halo, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoksy, og $-S(O)_q(C_1$ - C_4 alkyl),

10

eller et radikal utvalgt fra gruppen som består av:



15 hvori

W er en binding, $-CH_2-$, $-O-$, $-NR^{11}-$, eller $-S(O)_q-$;

q er 0, 1, eller 2;

20

R^{11} er utvalgt fra gruppen som består av hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, acetyl, fenyl,
 benzyl, og $-S(O)_2CH_3$;

Z^1 , Z^2 , og Z^3 er hver uavhengig $-CH-$ eller nitrogen;

25

R^{16} og R^{17} er hver uavhengig hydrogen eller C_1 - C_4 alkyl;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
 for bruk som medikament.

30

25.

Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 24 for fremstilling av et medikament for behandling av en tilstand assosiert med et overskudd av takykininer.

5 26.

Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 24 for fremstilling av et medikament for behandling av depresjon.

27.

10 Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 24 for fremstilling av et medikament for behandling av angst.