

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

**PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE**

(10) FI 942923 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **942923**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D401/12
C07D401/14
C07D405/14
C07D409/04
C07D409/14
C07D231/12
C07D233/64**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **17.06.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **17.06.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.12.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

24.06.1993	JP	5-177278	23.07.1993	JP	5-202903
21.08.1993	JP	5-227924	31.08.1993	JP	5-237188

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Eisai Co., Ltd., 6-10, Koishikawa 4-Chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112-88, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Matsukura, Masayuki, Japan, JAPAN, (JP)
2 •Sato, Keizoh, Japan, JAPAN, (JP)
3 •Yoneda, Naoki, Ibaraki, JAPAN, (JP)
4 •Kaino, Makoto, Japan, JAPAN, (JP)
5 •Miyake, Kazutoshi, Ibaraki, JAPAN, (JP)
6 •Daiku, Yoshiharu, Japan, JAPAN, (JP)
7 •Kishi, Naoya, Japan, JAPAN, (JP)
8 •Yoshida, Fusayo, Japan, JAPAN, (JP)
9 •Nomoto, Kenichi, Japan, JAPAN, (JP)
10 •Ogawa, Toshiaki, Japan, JAPAN, (JP)
11 •Takamura, Tadanobu, Japan, JAPAN, (JP)
12 •Nose, Koichi, Japan, JAPAN, (JP)
13 •Tomimatsu, Mikio, Japan, JAPAN, (JP)
14 •Mizuno, Masanori, IBARAKI, JAPAN, (JP)
15 •Negi, Shigeto, Japan, JAPAN, (JP)
16 •Souda, Shigeru, Japan, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Keijo Heinonen Oy, Fredrikinkatu 61 A, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Propeenihappojohdannaiset

Propensyraderivat

PROPEENIHAPPOJOHDANNAISET

Teollinen käyttöala

Tämä keksintö koskee propeenihappojohdannaista tai sen farmakologisesti sopivaa suolaa, joka on käyttökelpoinen lääkkeenä. Tarkemmin se koskee propeenihappojohdannaista tai sen farmakologisesti sopivaa suolaa, jolla on adenosiniinantagonismia.

Keksinnön tausta ja tekniikan taso

Oireyhtymää, jossa pääasiallisena oireena on oliguria, anuria, uremia ja niin edelleen, kutsutaan akuutiksi munuaisviaksi, joka alkoi saada huomiota toisen maailmansodan aikana, koska sen saivat ihmiset, jotka olivat toipuneet Lontooseen kohdistuneen ilmahyökkäyksen aiheuttamasta traumaattisesta shokista, ja siitä se on kehittynyt nykyiseen tilaansa.

Vaikka akuuttiin munuaisvikaan onkin monia syitä, uskotaan että tällainen vika aiheutuu pääasiassa vamman, kirurgisen operaation, aortarepeämän tai vastaavan aiheuttamasta verenvuodosta; vaikean suolitulehduksen, salmonellainfektion tai koleraan tai vastaavan aiheuttamasta ripulista, palovamman, jatkuvan pahoinvoinnin, lämpöhalvauksen tai vastaavan aiheuttamasta veden ja/tai elektrolyyttien menetyksestä, yhteensopimattoman veren siirtämisestä, hemoglobiinuriasta tai vastaavasta johtuvasta hemolyyysistä; angiopatiasta, kuten munuaisvaltimoiden tromboosi; infektiosairaudesta, kuten keuhkokuume, sepsis, akuutti hepatiitti, pyelonefriitti tai candida-sienitartunta; allergiasta; anafylaktisesta shokista; karsinostaattisen aineen, kuten cisplatiinin vaikutuksesta; eturauhasen liikakasvun tai pahanlaatuisen kasvaimen aiheuttamasta virtsaputken tai virtsanjohtimen tukkeutumisesta; virtsanjohtimen tukkeutumisesta esimerkiksi virtsakiven vaikutuksesta; tai vastaavasta.

Lisäksi oiretta, jossa nefronien lukumäärä pysyvästi on vähentynyt, kutsutaan krooniseksi munuaisviaksi, ja potilas, jolla on tämä vika, ei tule toimeen ilman dialyysyä oireen pahetessa, ja hän kärsii fyysisesti ja henkisesti suuresta kuolemantuskasta. Lisäksi kroonisesta munuaisviasta kärsivän potilaan dialyysi kestää yleensä kauan, niin että se tulee hänelle kalliiksi. Li-

säksi on ilmeistä, kun lasketaan Japanissa olevien dialyysilaitteiden lukumäärän suhde sitä tarvitsevien potilaiden lukumäärään, että laitteiden täytyy olla toiminnassa keskeytyksettä. Sen vuoksi merkittävän ongelman muodostaa se seikka, että on potilaita, joilla on vakava akuutti munuaisvika ja jotka tarvitsevat äkillisesti dialyysiä niiden lisäksi, joilla on krooninen munuaisvika.

Näissä olosuhteissa on tullut erittäin tärkeäksi estää munuaisvian oireita saavuttamasta sitä vaihetta, joka vaatii dialyysihoidon. Kuitenkaan tähän mennessä ei ole keksitty mitään keinoa, joka olisi tehokas ehkäistäessä kroonisen munuaisvian oireita kehittymästä siihen tilaan, samalla kun oligurian tai anurian johdosta tasapainonsa menettänyttä ruumiinnesteiden säätelyä suoritetaan käyttämällä konservatiivisena hoitona diureettien antamista akuutista munuaisviasta kärsiville potilaille välttämättömän lämpöenergian varmistamiseksi.

Tekniikan tasossa on ollut käytäntönä käyttää rengasdiureettia, kuten furosemidia tai etakryynihappoa akuuttiin munuaisvikaan. Tällainen diureetti aiheuttaa kuitenkin haitallisia reaktioita, kuten kuulon menetystä, diabetes mellituksen tai hyperurisemian huononemista, niin että niiden antamisessa tarvitaan riittävän suurta huolellisuutta. Lisäksi on tarpeetonta sanoa, että nämä lääkkeet ovat tehottomia suojaamaan munuaisia positiivisesti normalisoimaan niiden alentunutta toimintaa, koska nämä lääkkeet toimivat ainoastaa diureetteina.

Sen mukaisesti on suuresti odotettu sellaisen lääkkeen kehittämistä, joka voi estää munuaisvian pahenemista, ja joka voi säädellä ruumiinnesteitä näin normalisoiden munuaisten toimintaa.

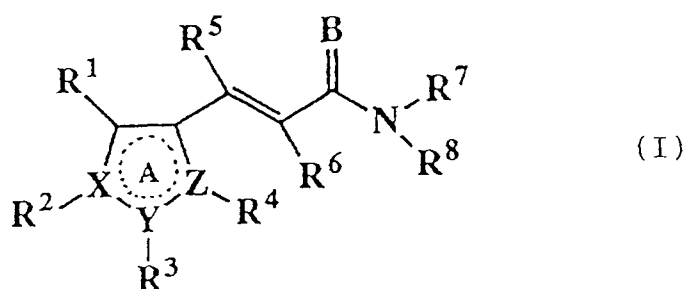
Keksinnön yhteenveto

Näissä olosuhteissa ovat tämän keksinnön tekijät aloittaneet tutkimuksensa tarkoituksenaan kehittää lääke munuaisvikaan.

Näiden tutkimusten tuloksena huomio on suuntautunut adenosini-Al-reseptoreihin, joita munuaisissa on, ja on keksitty, että edellä esitetty tarkoitus voidaan saavuttaa käyttämällä hyväksi

antagonismia A_1 -reseptoria vastaan. Lisäksi on tehty intensiivisiä tutkimuksia yhdisteellä, jolla on tämä antagonismi, ja havaittu, että edellä esitetty tarkoitus voidaan saavuttaa propeenihappojohdannaisella, jota kuvataan jäljessä. Tämä keksintö on täydennetty tämän löydöksen pohjalta.

Tämä keksintö koskee siis propeenihappojohdannaista, jota esittää seuraava yleinen kaava (I), tai sen farmakologisesti sopivaa suolaa, ja munuaisvikaan tarkoitettua lääkettä, joka sisältää johdannaista vaikuttavana ainesosana.



jossa A on aromaattinen rengas;

X, Y ja Z ovat kukin hiili, typpi, happi tai rikki;

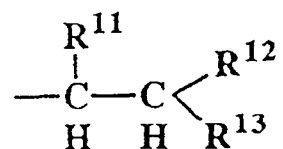
R^1 on valinnaisesti substituoitu aryyli tai valinnaisesti substituoitu heteroaryyli;

R^2 , R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kukin on vety, alempi alkyyli, alempi alkenyyli, alempi alkynyyli tai ryhmä, jota esittää kaava $-\text{W}-\text{Q}$ (jossa W on alemmasta alkyylistä saatu ryhmä; ja Q on valinnaisesti substituoitu aryyli, valinnaisesti substituoitu heteroaryyli, sykloalkyyli, syano, hydroksyyli, alempi alkoksi, asyylioksi, karboksyyli tai ryhmä, jota esittää kaava $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (jossa R^9 ja R^{10} voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia, ja kumpikin on vety, alempi alkyyli, asyyli, karbamoyyli tai alkyylikarbamoyyli, tai vaihtoehtoisesti R^9 ja R^{10} voivat yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, muodostaa syklisen ryhmän);

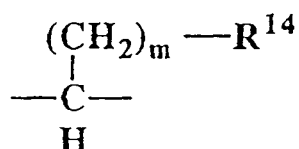
R^5 ja R^6 voivat olla toistensa kassa samoja tai erilaisia, ja kumpikin on vety tai alempi alkyyli;

B on happi tai rikki; ja

R^7 ja R^8 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi, valinnaisesti substituoitu aryyli, valinnaisesti substituoitu aryylialkyyli, valinnaisesti substituoitu heteroaryyli, valinnaisesti substituoitu heteroaryylialkyyli, valinnaisesti suojattu karboksialkyli, ryhmä, jota esittää seuraava yleiskaava:



(jossa R^{11} on vety, alempi alkyyli, valinnaisesti substituoitu aryyli, valinnaisesti substituoitu heteroaryyli, R^{12} on vety, hydroksyyli, alempi alkyyli, alempi alkoksi, valinnaisesti suojattu karboksyyli, valinnaisesti substituoitu amino, valinnaisesti substituoitu aryyli, valinnaisesti substituoitu heteroaryyli, valinnaisesti substituoitu aryylialkyyli tai valinnaisesti substituoitu heteroaryylialkyyli; ja R^{13} on vety, hydroksyyli, alempi alkyyli, alempi alkoksi, valinnaisesti substituoitu aryyli tai valinnaisesti substituoitu heteroaryyli), tai ryhmä, jota esittää kaava -V-E [jossa V on ryhmä, jota esittää kaava -CO-, ryhmä, jota esittää kaava $-(CH_2)-$ tai ryhmä, jota esittää seuraava kaava:



(jossa R^{14} on valinnaisesti substituoitu aryyli tai valinnaisesti substituoitu heteroaryyli; ja m on kokonaisluku 0 tai 1); ja E on valinnaisesti substituoitu aryyli tai valinnaisesti substitu-

oituu heteroaryyli], tai vaihtoehtoisesti R^7 ja R^8 voivat yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, muodostaa sykli-sen ryhmän, joka voi olla substituoitu;

sillä edellytyksellä, että (1) kun yhdestä kolmeen jäsentä $X:n$, $Y:n$ ja $Z:n$ muodostamasta ryhmästä on typpi-atomeita ja yksi tai kaikki typpi-atomit ovat sitoutuneet yhteen viereiseen atomiinsa kaksoissidoksella, tai (2) kun yksi ryhmästä X , Y ja Z on tyyppi ja toiset niistä ovat happia tai rikkejä, silloin vastaavalla ryhmällä X , Y ja/tai Z ei ole niitä vastaavia substituentteja R^2 , R^3 ja/tai R^4 , ja että ainakin yksi ryhmästä X , Y ja Z on substituoimaton.

Keksintö tarjoaa käyttöön menetelmän estää tai hoitaa sairautta, jota vastaan adenosini-antagonismi vaikuttaa, antamalla farmakologisesti vaikuttava määrä edellä määritettyä yhdistettä tai sen farmakologisesti sopivaa suolaa kohteelle, joka kärsii tai tulee kärsimään sairaudesta, ja yhdisteen tai sen farmakologisesti sopivan suolan käytön sellaisen sairauden ehkäisyyn tai hoitoon tarkoitettua aineen valmistamiseen, johon adenosini-antagonismi vaikuttaa.

Yleiskaavassa (I) ryhmissä R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} ja W määritetty alempi alkyyliryhmä viittaa suoraan tai haarautuneeseen alkyyliin, jossa on 1-6 hiiliatomia, ja esimerkiksi sellaisista ovat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek. butyyli, tert. butyyli, pentyyli (amyyli), isopentyyli, neopentyyli, tert. pentyyli, 2-metyyllibutyyli, 3-metyyllibutyyli, heksyyli, isohexyyli, 2-metyyllipentyyli, 3-metyyllipentyyli, 1,1-dimetyyllibutyyli, 2,2-dimetyyllibutyyli, 2,3-dimetyyllibutyyli, 3,3-dimetyyllibutyyli, 2-etyyllibutyyli, 1,1,2-trimetyyllipropyyli, 1-etyyli-1-metyyllipropyyli ja 2-etyyli-3-metyyllipropyyli, joiden joukossa metyyli ja etyyli ovat edullisia.

Ylläoleva alempi alkyyli voi olla substituoitu halogeenilla, esimerkiksi trifluorimetyyli.

Ryhmiä R^2 , R^3 ja R^4 suhteen määritetty alempi alkenyyli viittaa

sellaiseen ryhmään, joka on saatu edelläolevasta alemmasta alkyylistä.

Ryhmien R^2 , R^3 ja R^4 suhteen määriteltä alempi alkynylyli viittaa sellaiseen ryhmään, joka on saatu edelläolevasta alemmasta alkyylistä.

Ryhmien R^7 , R^8 , R^{12} , R^{13} ja Q suhteen määriteltä alempi alkoksi viittaa edellä olevasta alemmasta alkyylistä saatuun alkoksiin.

Aryyli, joka muodostaa valinnaisesti substituoidun aryylin, joka määriteltiin ryhmien R^1 , R^7 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , E ja Q suhteen, viittaa fenyyliin, naftyyliin tai vastaavaan.

Heteroaryyli, joka muodostaa valinnaisesti substituoidun heteroaryylin, joka määriteltiin ryhmien R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , E ja Q käsittää monosykliset ryhmät, kuten pyridyyli, furanyyli, tienyyli, imidatsolyyli, triatsolyyli, oksatsolyyli, pyratsyyli, pyrimidyyli, pyridatsinyyli, tiatsyyli ja isoksatsolyyli; ja fuusioituneet heterosykliryhmät, kuten bentsimidatsolyyli, kinolyyli, isokinolyyli ja bentsotiatsolyyli, joiden joukossa pyridyyli, tienyyli, furanyyli, kinolyyli ja bentsimidatsolyyli ovat edullisia.

Aryyli, joka muodostaa valinnaisesti substituoidun aryylialkyylin, joka määriteltiin ryhmissä R^7 , R^8 , R^{11} ja R^{12} , on kuten edellä määriteltiin valinnaisesti substituoidun aryylin suhteen. Ryhmää muodostamassa oleva alkyyli on sellainen, joka edellä määriteltiin alemmalle alkyyylille.

Heteroaryyli, joka muodostaa valinnaisesti substituoidun heteroaryylialkyylin, joka määriteltiin ryhmissä R^7 , R^8 ja R^{12} , on kuten edellä määriteltiin valinnaisesti substituoidulle heteroaryylille. Alkyyli on tässäkin tapauksessa sama, joka edellä määriteltiin alemmalle alkyyylille.

Asyyli, joka määriteltiin ryhmien R^9 ja R^{10} suhteen, viittaa sellaiseen, joka on saatu mistä tahansa karboksyylihaposta, ja esimerkkejä niistä ovat sellaiset, jotka on saatu alifaattisista, tyydyttyneistä karboksyylihapoista, kuten formyyli, asetyyli ja

propionyyli; sellaiset, jotka on saatu alifaattisista, tyydyttymättömistä karboksyylihapoista, kuten akryloyyli, propiolyli ja maleolyli; sellaiset, jotka on saatu karbocyklisistä karboksyylihapoista, kuten bentsoyli, sinnamoyli ja toluoyli; ja sellaiset, jotka on saatu heterosyklisistä karboksyylihapoista, kuten furoyli, nikotinoyli ja isonikotinoyli, joiden joukossa formyli ja asetuyli ovat edullisia.

Alkyylikarbamoyli, joka on määritelty ryhmien R^9 ja R^{10} suhteen, viittaa karbamoyliryhmään, johon edelläoleva alempi alkyyli on sitoutunut.

Ryhmän Q suhteen määritelty asyylioksi viittaa sellaiseen, joka on saatu edelläolevasta asyylistä.

Ryhmän Q suhteen määritelty sykloalkyyli viittaa sellaiseen, jossa on 3-8 hiiliatomia, edullisesti 5 tai 6 hiiliatomia.

Valinnaisesti suojattu karboksyyli, joka on määritelty ryhmän R^{12} suhteen, käsittää vapaan karboksyyliryhmän ja karboksyyliryhmät, jotka on suojattu alemmilla alkyylioryhmillä, kuten metyyllillä ja etyyllillä; halogeenialkyylioryhmillä, kuten 2,2,2-trikloorietyyllillä, 2-jodietyyllillä ja trikloorimetyyllillä; alemmilla alkanoylioksisalkyylioryhmillä, kuten pivaloylioksimetyyllillä, 1-asetoksietyyllillä ja 2-asetoksietyyllillä; ja heterosyklisillä ryhmillä, kuten 3-ftaalidyyllillä. Edelleen se käsittää myös erilaiset happoamidit. Lyhyesti sanottuna suojattu karboksyyliryhmä voi olla mikä tahansa, joka voidaan lohkaista millä tahansa tavalla in vivo muodostamaan karboksyyliryhmän.

Valinnaisesti suojattu karboksyyli, joka muodostaa valinnaisesti suojatun karboksialkyylin, joka on määritelty ryhmien R^7 ja R^8 suhteen, on kuten määriteltiin edellä valinnaisesti suojatulle karboksyylille.

Tämän keksinnön mukainen farmakologisesti sopiva suola käsittää epäorgaanisten happojen suolat, kuten hydrokloridi, sulfaatti, hydrobromidi, nitraatti ja fosfaatti; ja orgaanisten happojen suolat, kuten formiaatti, aseaatti, trifluoriaseaatti, maleaatti, fumaraatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, bentseenisul-

fonaatti ja tolueenisulfonaatti.

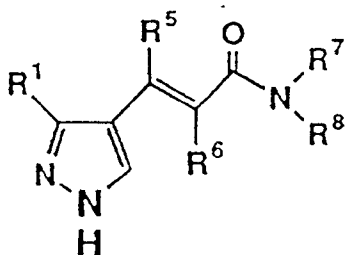
Jotkut näistä suoloista muodostavat hydraatteja, ja on tarpeetonta sanoa, että tämä keksintö käsittää nämä hydraatit.

Kuten kemiallisesta rakenteesta voidaan ymmärtää, voi tämän keksinnön yhdiste esiintyä erilaisina isomeereinä, kuten geometriset isomeerit, kuten cis- ja trans-isomeerit, ja optiset isomeerit, kuten d- ja l-isomeerit. On tarpeetonta sanoa, että tämä keksintö käsittää kaikki nämä isomeerit.

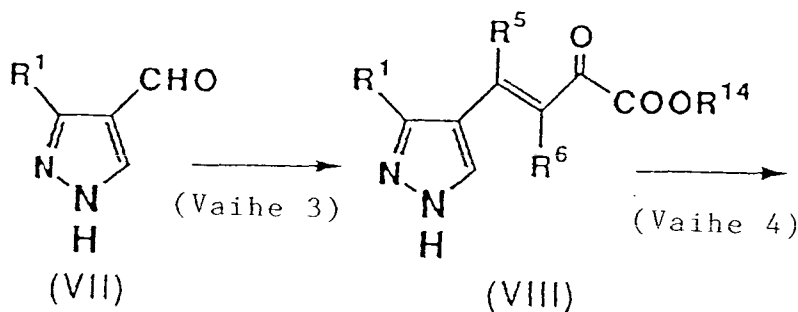
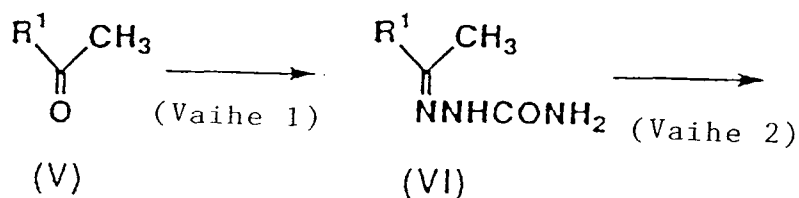
Edustavia menetelmiä tämän keksinnön yhdisteen valmistamiseksi kuvataan seuraavassa.

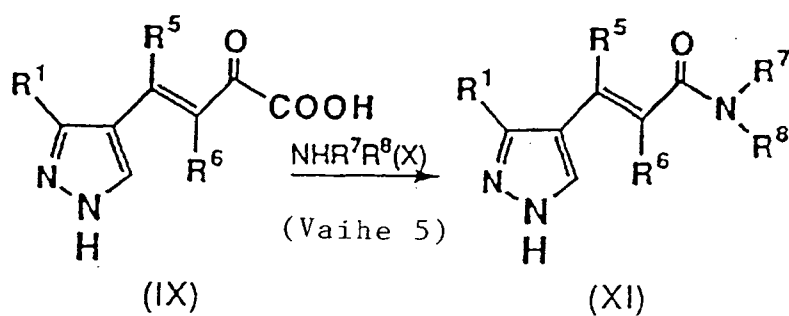
Valmistusmenetelmä 1

Niiden yhdisteiden joukossa, joita esittää yleiskaava (I), voidaan seuraavan yleiskaavan mukainen yhdiste:



(jossa R¹, R⁵, R⁶, R⁷ ja R⁸ ovat kuten edellä määriteltiin) valmistaa seuraavalla menetelmällä:





jossa R^1 , R^5 , R^6 , R^7 ja R^8 ovat kukin kuten edellä määriteltiin; ja R^{14} on karboksyyლისუოjaryhmä.

(Vaihe 1)

Tässä vaiheessa yleiskaavan (VI) mukainen yhdiste valmistetaan antamalla yleiskaavan (V) mukaisen ketoniyhdisteen reagoida semikarbatsidihydrokloridin kanssa tavanomaisella tavalla.

Tässä reaktiossa käytettävä liuotin on edullisesti vesipitoinen, joka sisältää sopivan määrän alkoholia, ja reaktiolämpötila on edullisesti alueella huoneenlämmöstä liuottimen palautusjäähdytyslämpötilaan.

(Vaihe 2)

Tässä vaiheessa vaiheessa 1 valmistetulle yhdisteelle (VI) suoritetaan renkaansulkemisreaktio tavanomaisella tavalla.

Tarkkaan sanoen, ainakin kaksi ekvivalenttia fosforioksikloridia tiputetaan dimetyyliformamidiin ja annetaan reagoida yhdisteen (VI) kanssa. Reaktiolämpötila on edullisesti alueella huoneenlämmöstä palautusjäähdytyslämpötilaan saakka.

(Vaihe 3)

Tässä vaiheessa vaiheessa 2 valmistettu yhdiste (VII) muutetaan yleiskaavan (VIII) mukaiseksi imidatsolijohdannaiseksi Wittig-reaktion avulla.

Tarkkaan sanoen imidatsolijohdannainen (VIII) voidaan valmistaa käsittelemällä Wittig-reagenssia tai Wittig-Horner-Emmons-reagenssia emäksellä orgaanisessa liuottimessa, ja antamalla aldehydin (VII) reagoida saadun yhdisteen kanssa. Orgaaninen liuotin voi olla mikä tahansa reaktiolle inertti liuotin, ja esimerkkejä sellaisesta ovat eetterit, kuten tetrahydrofuraani ja dioksaani; ja hiilivedyt, kuten bentseeni. Emäs on edullisesti alkalimetallihydridi, kuten natriumhydridi, alkoksidi, kuten kalium-t-butoksidi, tai amidi, kuten natriumamidi tai litiumdi-isopropyyliamidi.

Reaktiolämpötila on alueella 0°C - liuottimen palautusjäähdytyslämpötila.

(Vaihe 4)

Tässä vaiheessa vaiheessa 3 valmistettu propeenihappojohdannainen (VIII) irrotetaan karboksyyliuojaryhmästä tavanomaisella tavalla.

Tämä suojauksenpoisto voidaan suorittaa hydrolysoimalla johdannainen (VIII) emäksisissä tai happamissa olosuhteissa.

Kun suojauksenpoisto suoritetaan emäksisissä olosuhteissa, on edullista käyttää natriumhydroksidia tai kaliumhydroksidia, kun taas happamissa olosuhteissa suoritettaessa on edullista käyttää vetykloridi- tai rikkihappoa. Suojauksenpoistossa käytettävä liuotin on edullisesti vettä sisältävä orgaaninen liuotin, ja orgaaninen liuotin voi olla mikä tahansa reaktiolle inertti.

Reaktiolämpötila on alueella 0°C - liuottimen palautusjäähdytyslämpötila.

(Vaihe 5)

Tässä vaiheessa vaiheessa 4 valmistettu propeenihappojohdannainen (IX) kondensoidaan amiinin (X) kanssa.

Tässä reaktiossa käytettävä liuotin voi olla mikä tahansa reaktiolle inertti, ja esimerkkejä sellaisesta ovat tetrahydrofuraa-

ni, dioksaani, etyyliasetatti, bentseeni, dimetyyliformamidi, dikloorimetaani, kloroformi ja asetonitriili.

Kondensaatio voidaan suorittaa millä tahansa tavanomaisella menetelmällä. Esimerkkejä menetelmästä ovat 1,3-disykloheksyyli-karbodi-imidi (tässä jäljessä lyhennettynä "DCC")-menetelmä, DCC-[1-hydroksibentsotriatsoli (tässä jäljessä lyhennettynä "HOBT)]-menetelmä, DCC-[N-hydroksisukkiini-imidi (tässä jäljessä lyhennettynä "HONSu")] -menetelmä, ja näihin menetelmiin perustuvat parannetut menetelmät, kuten [1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-imidi (tässä jäljessä lyhennettynä "EDCl")] -HOBT-menetelmä.

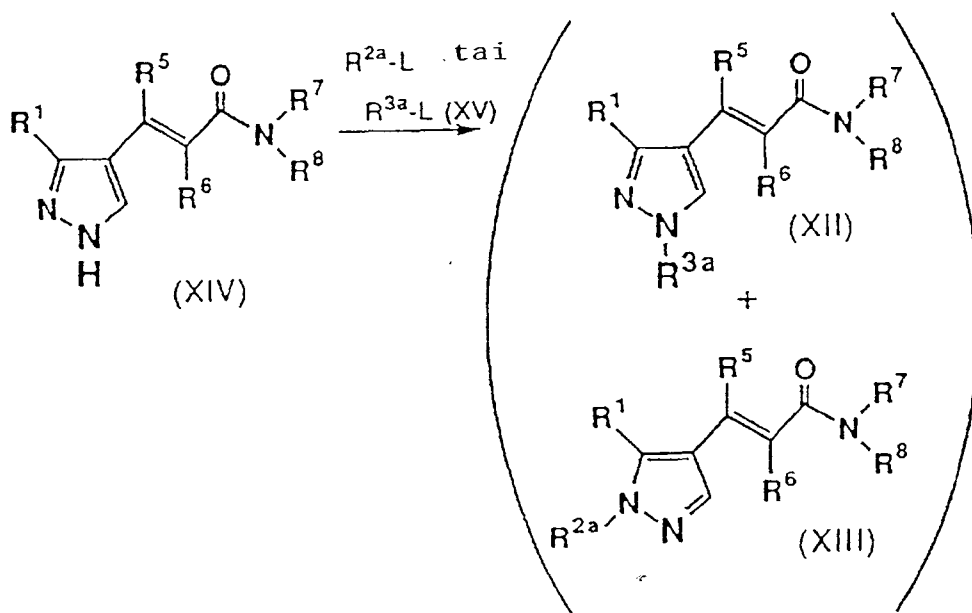
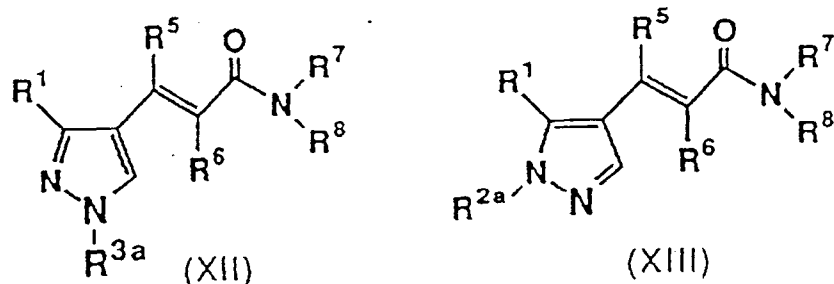
Vaihtoehtoisesti yhdiste (IX) voidaan muuttaa tavalliseksi reaktiiviseksi johdannaisekseen ennen amiinin kanssa kondensoimista.

Esimerkkejä tavanomaisesta reaktiivisesta johdannaisesta ovat happohalogenidit, jotka on valmistettu käsittelemällä yhdistettä (IX) fosforioksidikloridilla tai tionyylikloridilla; sekahappoanhydridit, jotka on valmistettu antamalla yhdisteen (IX) reagoida isobutyrylikloroformaatin (IBCF), 1-etoksikarbonyyli-2-etoksi-1,2-dihydrokinoliinin (EEDQ) tai etyylikloorikarbonaatin kanssa; ja happoatsidit, jotka on valmistettu yhdisteestä (IX) käyttämällä difenyylifosforyyliatsidia (DPPA). Edelleen yhdiste (IX) voidaan muuttaa aktiiviseksi esteriksi, kuten p-nitrofenyyli (-ONp)-esteriksi tai N-hydroksisukkiini-imidi (-ONSu)-esteriksi. Kohdeyhdiste (XI) voidaan valmistaa antamalla tällaisen reaktiivisen johdannaisen reagoida amiinin (X) kanssa orgaanisessa liuottimessa.

Reaktiolämpötila on alueella 0°C - liuottimen palautusjäähdytyslämpötila.

Valmistusmenetelmä 2

Niiden yhdisteiden joukossa, joita esittää yleiskaava (I), voidaan yleiskaavan (XII) tai (XIII) mukainen yhdiste valmistaa seuraavan menetelmän mukaan:



jossa R^1 , R^5 , R^6 , R^7 ja R^8 ovat kukin kuten edellä määriteltiin; R^{2a} ja R^{3a} ovat kumpikin ryhmiä, joita esittää kaava -W-Q (jossa W ja Q ovat kuten edellä määriteltiin); ja L on poistuva ryhmä, kuten halogeeni tai p-tolueenisulfonyyli.

Tarkkaan sanottuna kohdeyhdiste imidatsolijohdannainen, jota esittää yleiskaava (XII) tai (XIII) valmistetaan antamalla yleiskaavan (XIV) mukaisen imidatsolijohdisteen reagoida yhdisteen kanssa, jota esittää yleiskaava (XV), emäksen läsnäollessa.

Vaikka yhdisteet (XII) ja (XIII) yleensä saadaan molempia sisältävänä seoksena, voidaan kumpikin yhdiste eristää suorittamalla

seokselle pylväskromatografia.

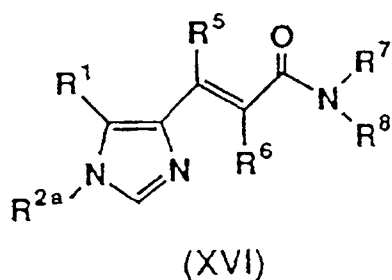
Yhdisteessä (XV) L esittää poistuvaa ryhmää, kuten halogeenia tai p-tolueenisulfonyyliä.

Reaktiossa käytettävä liuotin voi olla mikä tahansa orgaaninen liuotin, joka on reaktiolle inertti, ja edullisia esimerkkejä sellaisesta ovat dimetyyliformamidi, tolueeni, dioksaani ja tetrahydrofuraani. Emäs on edullisesti alkalimetallihydridi, kuten natriumhydridi, alkalimetallialkoksidi, kuten kalium-t-butoksidi tai natriummetoksidi, tai litiumdi-isopropyyliamidi.

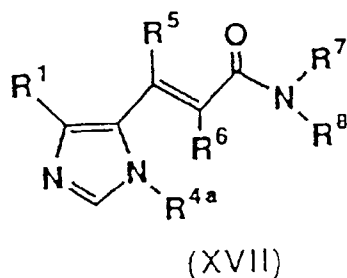
Reaktiolämpötila on alueella -50°C - liuottimen palautusjäähdytyslämpötila.

Valmistusmenetelmä 3

Niiden yhdisteiden joukossa, joita esittää yleiskaava (I), voidaan yleiskaavan (XVI) mukainen yhdiste:

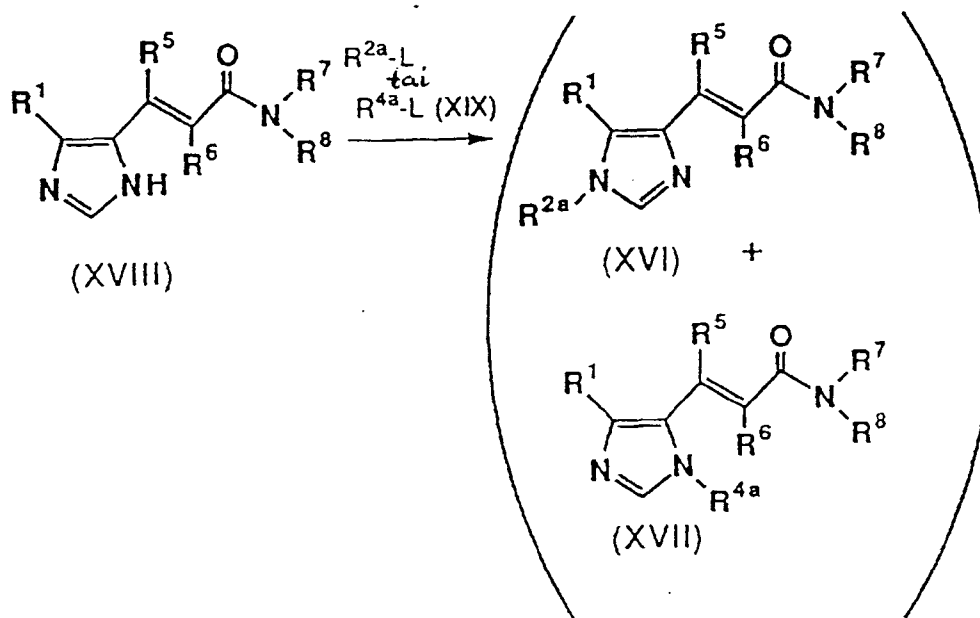


(jossa R^1 , R^{2a} , R^5 , R^6 , R^7 ja R^8 ovat kukin kuten edellä määriteltiin) tai yleiskaavan (XVII) mukainen yhdiste:



(jossa R^1 , R^5 , R^6 , R^7 ja R^8 ovat kukin kuten edellä määriteltiin; ja R^{4a} on ryhmä, jota esittää kaava $-W-Q$, jossa W ja Q ovat kum-

pikin kuten edellä määriteltiin) valmistaa seuraavan menetelmän mukaan:



jossa R¹, R^{2a}, R^{4a}, R⁵, R⁶, R⁷ ja R⁸ ovat kukin kuten edellä määriteltiin.

Tarkkaan sanoen, kohdeyhdiste (XVI) tai (XVII) valmistetaan antamalla yleiskaavan (XVIII) mukaisen yhdisten reagoida yhdisteen (XIX) kanssa emäksen läsnäollessa.

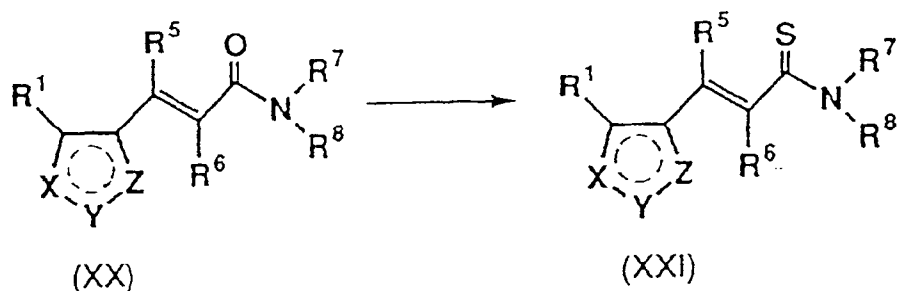
Reaktiossa käytettävä liuotin voi olla mikä tahansa orgaaninen liuotin, joka on reaktiolle inertti, ja esimerkkejä sellaisesta ovat eetterit, kuten tetrahydrofuraani ja dioksaani; hiilivedyt, kuten tolueeni; dimetyyliformamidi ja aseton.

Edullisia esimerkkejä emäksestä ovat alkalimetallihydridit, kuten natriumhydridi; alkalimetallialkoksidit, kuten kalium-t-butoksidi ja natriummetoksidi; ja litiumdi-isopropyylimidi.

Reaktiolämpötila on edullisesti alueella noin -50°C - liuottimen palautusjäähdytyslämpötila.

Valmistusmenetelmä 4

Yleiskaavan (I) esittämä yhdiste, jossa B on rikki, voidaan valmistaa seuraavalla menetelmällä:



jossa R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X, Y ja Z ovat kukin kuten edellä on määritelty.

Tarkkaan ottaen kohdeyhdiste (XXI) valmistetaan muuttamalla yleiskaavan (XX) mukainen ketoni vastaavaksi tioketonyhdisteeksi tavallisella tavalla.

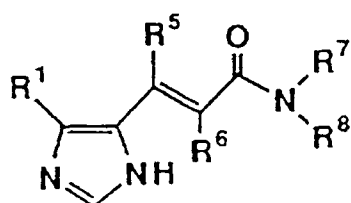
Muutoksessa käytettävä reagenssi voi olla mikä tahansa tavallisesti käytetty, ja esimerkkejä siitä ovat Lawsonin reagenssi ja fosforipentasulfidi.

Reaktiossa käytettävä liuotin voi olla mikä tahansa orgaaninen, reaktiolle inertti, ja edullisia esimerkkejä niistä ovat hiilivedyt, kuten tolueeni ja bentseeni; eetterit, kuten dioksaani ja tetrahydrofuraani; ja kloroformi.

Reaktiolämpötila on edullisesti alueella huoneenlämpötilasta liuottimen palautusjäähdytyslämpötilaan.

Valmistusmenetelmä 5

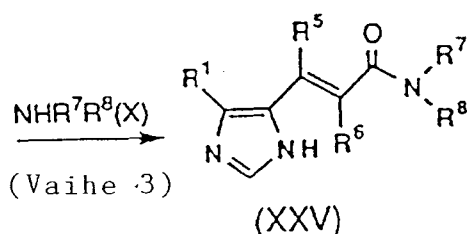
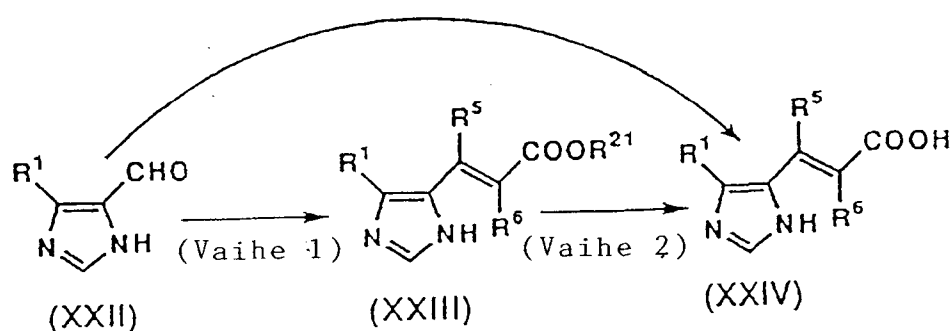
Yleiskaavan (I) esittämien yhdisteiden joukossa voidaan yleiskaavan (XVIII) mukainen yhdiste:



(XVIII)

(jossa R^1 , R^5 , R^6 , R^7 ja R^8 ovat kukin kuten edellä on määritetty), valmistaa myös seuraavan menetelmän mukaan:

Knoevenagel - reaktio, jne.



jossa R^1 , R^5 , R^6 , R^7 ja R^8 ovat kukin kuten edellä on määritetty; ja R^{21} on karboksyyli-suojarahyhmä.

(Vaihe 1)

Tässä vaiheessa yleiskaavan (XXIII) mukainen propeenihappojohdannainen valmistetaan imidatsolyyli-aldehydistä, jota esittää yleinen kaava (XXII), Wittig-reaktion avulla. Propeenihappojohdannainen (XXIII) valmistetaan käsittelemällä Wittig-reagenssia tai Wittig-Horner-Emmons-reagenssia emäksellä liuotuksessa ja antamalla aldehydin reagoida saadun reagenssin kanssa.

Liuotin voi olla mikä tahansa orgaaninen, reaktiolle inertti, ja esimerkkejä niistä ovat eetterit, kuten tetrahydrofuraani ja dioksaani; ja hiilivedyt, kuten bentseeni.

Emäs voi olla mikä tahansa tavanomainen, ja edullisia esimerkkejä niistä ovat alkalimetallihydridit, kuten natriumhydridi; alkalimetallialkoksidit, kuten kalium-t-butoksidi; ja amidit, kuten natriumamidi ja litiumdi-isopropyylimidi.

(Vaihe 2)

Tässä vaiheessa Vaiheessa 1 valmistettu propeenihappojohdannainen (XXIII) hydrolysoidaan tavallisella tavalla karboksyyli-suojaryhmän poistamiseksi.

Tämä hydrolyysi suoritetaan happamissa olosuhteissa vetykloriditai rikkihapon kanssa, tai emäksisissä olosuhteissa natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin kanssa.

Reaktiossa käytettävä liuotin voi olla mikä tahansa tavanomainen, reaktiolle inertti liuotin.

Reaktiolämpötila on alueella 0°C:sta liuottimen palautusjäähdytyslämpötilaan.

Vaihtoehtoisesti voidaan yhleiskaavan (XXIV) mukainen propeenihappojohdannainen valmistaa myös suoraan imidatsolyylialdehydistä (XXII) ilman vaihetta 2. Esimerkiksi voidaan yhdiste (XXIV) valmistaa suorittamalla yhdisteelle (XXII) Knoevenagelin kondensaatio. Tämä kondensaatio suoritetaan siten, että läsnä on katalyyttinen määrä amiinia, ja edullisia esimerkkejä niistä ovat ammoniumsuolat ja primääriset ja sekundääriset amiinit.

Edelläolevassa kondensaatiossa käytettävä liuotin voi olla mikä tahansa orgaaninen, kondensaatiolle inertti liuotin, ja edullisia esimerkkejä niistä ovat hiilivedyt, kuten bentseeni ja tolueni.

Reaktiolämpötila on edullisesti alueella huoneenlämpötilasta liuottimen palautusjäähdytyslämpötilaan.

(Vaihe 3)

Tässä vaiheessa valmistetaan kohdeyhdiste (XXV) kondensoimalla edellä olevassa vaiheessa 2 valmistettu propeenihappojohdannainen (XXIV) amiinin kanssa, jota esittää yleiskaava (X). Tässä reaktiossa käytettävä liuotin voi olla mikä tahansa orgaaninen, reaktiolle inertti liuotin, ja esimerkkejä niistä ovat eetterit, kuten tetrahydrofuraani ja dioksaani; hiilivedyt, kuten bentseeni; dikloorimetaani, kloroformi, asetonitriili ja dimetyyliformamidi.

Tässä vaiheessa voidaan käyttää kaikkia tavanomaisia kondensointimenetelmiä, ja esimerkkejä niistä ovat DCC-menetelmä; DCC-additiivimenetelmät, kuten DCC-HOBT-menetelmä ja DCC-HONSu-menetelmä; ja näihin menetelmiin perustuvat parannetut menetelmät, kuten EDC1-HOBT-menetelmä.

Vaihtoehtoisesti voidaan kohdeyhdiste (XXV) valmistaa myös yhdisteen (XXIV) reaktiivisen johdannaisen kanssa.

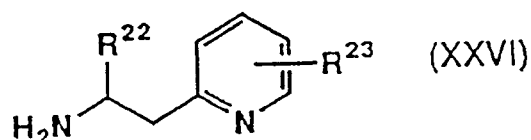
Tarkkaan ottaen voidaan yhdiste (XXV) valmistaa myös muuttamalla yhdiste (XXIV) happohalogenidiksi käsittelemällä tionyylikloridilla tai fosforioksikloridilla, happoatsidiksi käyttämällä isobutyylikloroformaattia (IBCF), 1-etoksikarbonyyli-2-etoksi-1,2-dihydroksikinoliinia (EEDQ) tai klooriatsidia (DPPA), tai aktiiviseksi esteriksi, kuten p-nitrofenyylifenyli- (-ONP)-esteriksi tai N-hydroksisukkiini-imidi- (-ONSu)-esteriksi, ja antamalla näin valmistetun reaktiivisen johdannaisen reagoida amiinin (X) kanssa edellämainitussa orgaanisessa liuottimessa.

Sekä edellinen reaktio että jälkimmäinen reaktio voidaan suorittaa lämpötila-alueella 0°C - liuottimen palautusjäähdytyslämpötila.

Seuraavassa kuvataan menetelmiä ylläolevissa valmistusmenetelmissä käytettyjen edustavien lähtöyhdisteiden valmistamiseksi.

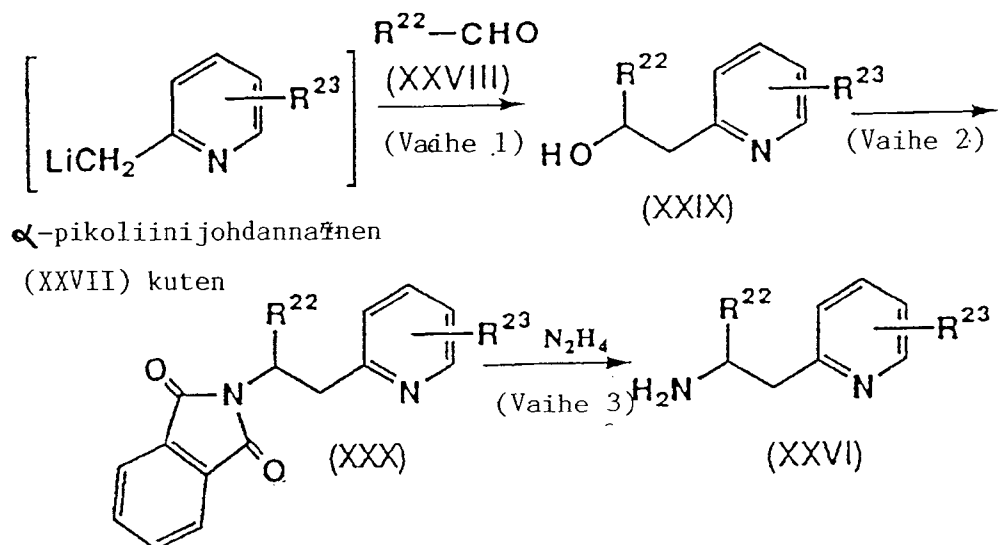
Valmistusmenetelmä A

Kun amiini (X), jota käytetään valmistusmenetelmässä 1, on sellainen, jota esittää kaava (XXVI):



(jossa R^{22} ja R^{23} kumpikin ovat ryhmä, jota esittää kaava -V-E, jossa V ja E ovat sellaisia kuin edellä on määritelty);

voidaan tämä amiini valmistaa seuraavan menetelmän mukaan:



jossa R^{22} ja R^{23} ovat kumpikin sellaisia kuin edellä määriteltiin.

(Vaihe 1)

Tässä vaiheessa valmistetaan yleiskaavan (XXIX) mukainen alkoholi antamalla α -pikoliinijohdannaisten (XXVII) reagoida aldehydin kanssa, jota esittää yleiskaava (XXVIII), emäksen läsnäollessa.

Emäs on edullisesti vahva emäs, kuten n-butyylilitium.

On edullista, että reaktio suoritetaan alhaisessa lämpötilassa, vielä edullisemmin lämpötilassa $-78 - -20^{\circ}\text{C}$.

(Vaihe 2)

Tässä vaiheessa valmistetaan yleiskaavan (XXX) mukainen ftaali-imidijohdannainen suorittamalla vaiheessa 1 valmistetulle alkoholille (XXIX) Mitsunobu-reaktio.

Tässä reaktiossa käytetty orgaaninen liuotin voi olla mikä tahansa orgaaninen, reaktiolle inertti liuotin ja edullisia esimerkkejä niistä ovat tetrahydrofuraani, dioksaani, kloroformi ja bentseeni. Tämä vaihe suoritetaan liuottamalla alkoholi (XXIX) tällaiseen orgaaniseen liuottimeen ja lisäämällä trifenyylifosfiinia, ftaali-imidiä ja dietyyliatsodikarboksylaattia saatuun liuokseen. Näiden yhdisteiden lisäysjärjestystä liuottimeen voidaan sopivasti muuttaa.

Reaktiolämpötila on alueella $-50 - 60^{\circ}\text{C}$, edullisesti alueella -30°C - huoneen lämpötila.

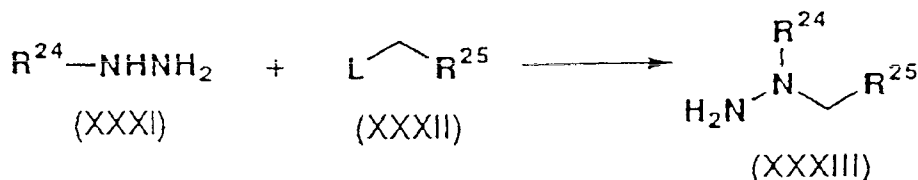
(Vaihe 3)

Tässä vaiheessa valmistetaan kohdeyhdiste, amiini (XXVI), antamalla vaiheessa 2 valmistetun ftaali-imidijohdannaisen (XXX) reagoida hydratsiinin kanssa alkoholissa.

Reaktiolämpötila voi olla alueella huoneenlämpötilasta liuottimen palautusjäähdytyslämpötilaan.

Valmistusmenetelmä B

Valmistusmenetelmässä 1 käytettyjen amiinien (X) joukossa kaavan $\text{H}_2\text{N}-\text{NR}^{24}-\text{CH}_2-\text{R}^{25}$ mukainen yhdiste (XXXIII) voidaan myös valmistaa seuraavalla menetelmällä:



jossa R^{24} ja R^{25} voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia, ja kumpikin on valinnaisesti substituoitu aryylili tai valinnaisesti substituoitu heteroaryyli; ja L on poistuva ryhmä, kuten halogeeni tai p-tolueenisulfonyyli.

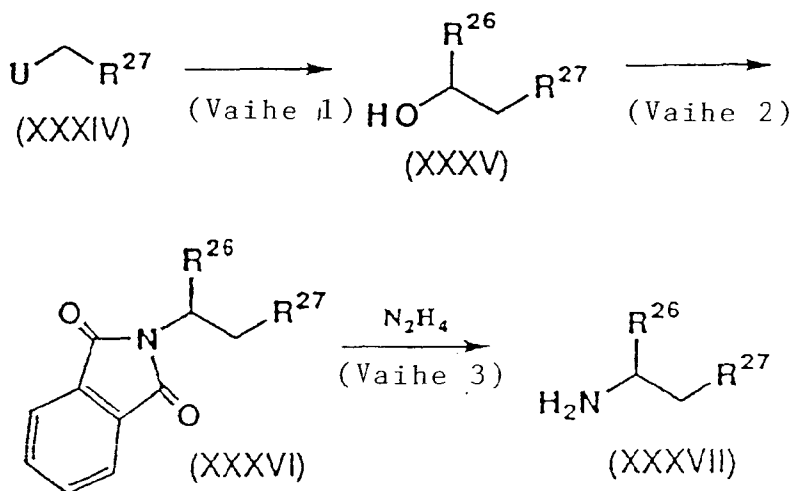
Tarkkaan esitettynä kohdeyhdiste (XXXIII) valmistetaan antamalla yleiskaavan (XXXI) mukaisen yhdisteen reagoida orgaanisessa liuottimessa yhdisteen kanssa, jota esittää yleinen kaava (XXXII).

Orgaaninen liuotin voi olla mikä tahansa reaktiolle inertti liuotin, ja edullisia esimerkkejä niistä ovat alkoholi, kuten metanoli, etanoli ja isopropanoli; eetterit, kuten dioksaani ja tetrahydrofuraani; hiilivedyt, kuten tolueeni, ja dimetyyliformamidi.

Reaktiolämpötila voidaan mielivaltaisesti valita alueelta huoneenlämpötilan ja liuottimen palautusjäähdytyslämpötilan väliltä.

Valmistusmenetelmä C

Valmistusmenetelmässä 1 käytettävien amiinien (X) joukossa voidaan yleiskaavan $H_2N-CHR^{26}-CH_2-R^{27}$ mukainen yhdiste (XXXVII) (jossa R^{26} ja R^{27} voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia, ja kumpikin on valinnaisesti substituoitu aryylili tai valinnaisesti substituoitu heteroaryyli), valmistaa seuraavalla menetelmällä:



jossa R^{26} ja R^{27} ovat kumpikin kuten edellä määriteltiin; ja U on halogeeni.

Tarkemmin, alkoholi (XXV) valmistetaan antamalla yleiskaavan (XXXIV) mukaisen halogenidin reagoida sopivan metallin kanssa aktiivisen johdannaisen muodostamiseksi, ja antamalla tämän aktiivisen johdannaisen reagoida aldehydin kanssa.

Erityisesti voidaan edelläolevassa reaktiossa käyttää mitä tahansa tavanomaista menetelmää, ja esimerkkejä niistä ovat Barbier-reaktio ja Grignard-reaktio.

Barbier-reaktion mukaan alkoholi (XXXV) valmistetaan antamalla yhdisteen (XXXIV) reagoida litiumin kanssa reaktiolle inertissä liuottimessa ja antamalla sen jälkeen saadun tuotteen reagoida aldehydin kanssa. Edullisia esimerkkejä liuottimesta ovat eetterit, kuten tetrahydrofuraani ja dioksaani; ja hiilivedyt, kuten tolueeni. Lisäksi toivottuja tuloksia voidaan saada suorittamalla ultraäänisäteilytys aktiivisen johdannaisen valmistusvaiheessa.

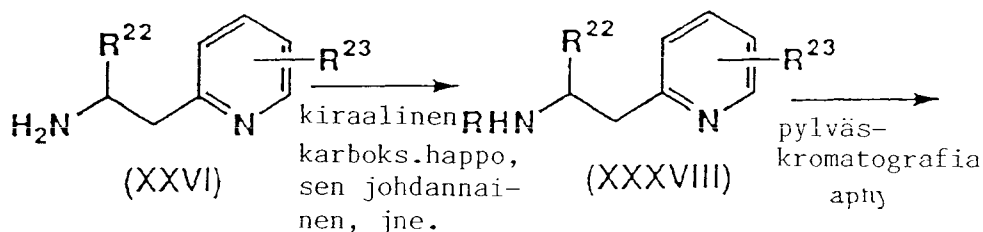
Grignard-reaktion mukaan alkoholi (XXXV) valmistetaan antamalla yhdisteen (XXXIV) reagoida magnesiumin kanssa orgaanisessa liuottimessa aktiivisen johdannaisen saamiseksi, ja antamalla tämän aktiivisen johdannaisen reagoida aldehydin kanssa.

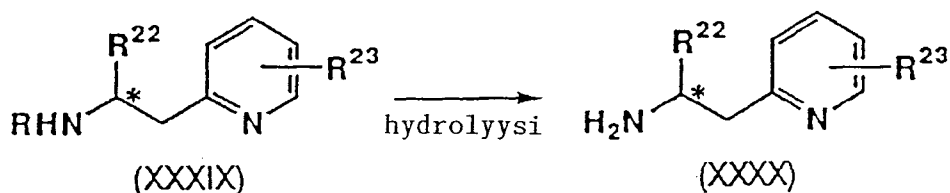
Reaktiolämpötila voidaan mielivaltaisesti valita väliltä -50°C ja liuottimen kiehumispiste.

Valmistusmenetelmä D

Valmistusmenetelmässä A valmistettujen yhdisteiden joukossa voidaan kiraalinen yhdiste (XXXX) valmistaa seuraavalla menetelmällä:

(1)





Kohdeyhdiste, optisesti aktiivinen amiini (XXXX), valmistetaan kondensoimalla valmistusmenetelmässä A valmistettu raseeminen yhdiste (XXVI) kiraalisen karboksyyli- tai sulfonihapon tai niiden johdannaisen kanssa diastereomeeriseoksen (XXXVIII) valmistamiseksi, hajottamalla diastereomeeriseos (XXXVIII) kiraalisiksi yhdisteiksi (XXXIX) tavanomaisella pylväskromatografialla ja hydrolysoimalla kumpikin yhdiste (XXXIX) happamissa olosuhteissa.

Yhdisteen (XXVI) kondensaatio yhdisteeksi (XXXVIII) voidaan suorittaa tavanomaisella menetelmällä. Esimerkkejä menetelmästä ovat DCC-menetelmä, DCC-HOBT-menetelmä, DCC-HONSu-menetelmä, ja näihin menetelmiin perustuvat parannetut menetelmät, kuten EDCI-HOBT-menetelmä. Tässä kondensaatiossa käytettävä liuotin voi olla mikä tahansa orgaaninen, reaktiolle inertti liuotin, ja esimerkkejä niistä ovat tetrahydrofuraani, dioksaani, etyyliasetatti, bentseeni, dimetyyliformamidi, dikloorimetaani, kloroformi ja asetonitriili.

Ylläoleva reaktiivinen johdannainen käsittää happohalogenidit, happoanhydridit, happoatsidit ja aktiiviset esterit.

Kiraalinen karboksyylihappo ja sen johdannainen käsittävät (+)-mantelihapon, (-)-mantelihapon, kiraaliset aminohappojohdannaiset, (+)-viinihapon, (+)-kamferisulfonihapon, (+)-fenyylietaanisulfonihapon, (-)-fenyylietaanisulfonihapon ja niiden johdannaiset.

Yhdisteen (XXXIX) hydrolyysi yhdisteeksi (XXXX) suoritetaan vesipitoisessa aineessa voimakkaasti happamissa olosuhteissa vetykloridi- tai rikkihapon kanssa, yleensä lämpötila-alueella huoneenlämmöstä palautusjäähdytyslämpötilaan.

(2)

Vaihtoehtoisesti voidaan optisesti aktiivinen yhdiste (XXXX) valmistaa myös suoraan raseemisesta yhdisteestä (XXVI) fraktiokiteytyksellä.

Tarkemmin, kiraalinen amiini voidaan valmistaa antamalla yhdisteen (XXVI) reagoida kiraalisen karboksyyli- tai sulfonihapon kanssa suolaseoksen muodostamiseksi, suorittamalla seokselle fraktioudelleenkiteytys toistuvasti puhdistumisen aikaansaamiseksi, ja muuttamalla saatu puhdas suola amiiniksi.

Erotusaineena käytettävä kiraalinen karboksyylihappo tai sulfonihappo voidaan valita niistä, jotka kuvattiin edelläolevassa kappaleessa (1).

Esimerkkejä fraktioudelleenkiteytyksessä käyttökelpoisesta liuottimesta ovat asetoni, metanoli, etanoli, isopropanoli, vesi ja seokset kahdesta tai useammasta näistä.

Reaktiolämpötila voidaan edullisesti valita väliltä -20°C ja liuottimen palautusjäähdytyslämpötila.

Seuraavassa kuvataan farmakologisia kokeellisia esimerkkejä tämän keksinnön yhdisteiden käyttökelpoisuuden kuvaamiseksi tarkemmin.

Farmakologinen kokeellinen esimerkki

Tässä esimerkissä käytettiin koeyhdisteenä (+)-(E)-N-{1-(4-klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyyli}-3-{3-(3-fluorifenyyli)-1H-pyratsol-4-yyli}-2-propenamidia, joka on tämän keksinnön yhdisteen edustava esimerkki.

1. Aktiivisuus glyserolilla aiheutettua munuaisvikamallia vastaan

(i) Koemenetelmä

Urospuolisia Fisher 344-rottia, joiden ikä oli 8 viikkoa ja jotka painoivat 200-230 g, pidettiin ilman vettä 18 tuntia ennen käyttämistä. Sen jälkeen annettiin koeyhdistettä oraalisesti

väkisin rottakoeryhmälle 0,3 mg/5 ml/kg, samalla kun rottaverrokkiryhmälle annettiin liuotinta [2% Tween 80-liuos] 5 ml/kg. 60 minuutin kuluttua koeyhdisteen tai liuottimen antamisesta annettiin kullekin rotalle 50% glyseroliliuosta fysiologisessa suolaliuoksessa 10 ml/kg lihaksen sisään sekä vasempaan että oikeaan reisilihakseen. Kun lihaksensisäiset ruiskeet oli annettu, rotille annettiin vettä. Noin 24 tunnin kuluttua rotat nukutettiin eetterillä ja kustakin rotasta otettiin verinäyte. Näin otetut verinäytteet sentrifugoitiin kukin seerumin talteenottamiseksi, josta sitten analysoitiin ureatyyppi ja kreatiniini.

(ii) Koetulokset

Tulokset on annettu Taulukossa 1.

Taulukko 1

	Seerumin ureatyyppi (mg/dl)	seerumin kreatiniini (mg/dl)
Verrokkiryhmä	185.4 ± 3.2	4.76 ± 0.21
Koeryhmä	142.4 ± 10.5*	3.47 ± 0.30*

$P < 0,05$ {pariton t-testi verrokkeja vastaan}

2. Aktiivisuus cisplatiinilla aiheutettua vatsavaivamallia vastaan

(i) Koemenetelmä

Cisplatiinia annettiin 6 mg/5 ml/kg ihon alle urospuolisille Fisher 344-rotille, jotka olivat 7 viikon ikäisiä ja painoivat 170-200 g. Välittömästi yhdisteen antamisen jälkeen koeyhdistettä annettiin väkisin rottien koeryhmälle 1 mg/5 ml/kg, kun taas rottien verrokkiryhmälle annettiin liuotinta (2% Tween 80-liuos) 5 ml/kg. Kuusi tuntia antamisen jälkeen annettiin koeyhdistettä ja liuotinta koeryhmälle ja verrokkiryhmälle vastaavasti samalla tavalla kuin edellä kuvattiin. Sen jälkeen sama toistettiin seu-

raavana päivänä kahdesti, ja kolmantena ja neljäntenä päivänä kumpanakin kerran. Viidentenä päivänä rotat nukutettiin eetterillä ja kustakin rotasta otettiin verinäyte. Näin saaduista verinäytteistä analysoitiin seerumin ureatyyppi ja kreatiniini.

(ii) Koetulokset

Koetulokset on annettu Taulukossa 2.

Taulukko 2

	Seerumin ureatyyppi (mg/dl)	seerumin kreatiniini (mg/dl)
Verrokkiryhmä	93.4 ± 6.5	2.15 ± 0.16
Koeryhmä	52.9 ± 2.3*	1.49 ± 0.04*

* $P < 0,05$ {pariton t-testi verrokkeja vastaan}

3. Diureettinen aktiivisuus

(1) Koemenetelmä

8 viikon ikäisiä ja 190-210 g painoisia urospuolisia Fisher-rotia pidettiin nälässä 18 tuntia ennen käyttämistä. Koeyhdistettä annettiin oraalisesti väkisin rottakoeryhmälle dispergoituna 0,4% Tween 80-liuokseen fysiologisessa suolaliuoksessa 1 mg/25 ml/kg, kun taas rottien verrokkiryhmä sai 0,4% Tween 80-liuosta fysiologisessa suolaliuoksessa saman määrän kuin annettiin koeryhmälle. Välittömästi antamisen jälkeen rotat pantiin yksittäin aineenvaihduntahäkkeihin virtsan keräämiseksi kultakin rotalta 2 tunnin ajan. Kunkin rotan virtsaamistilavuus määritettiin, ja sen jälkeen virtsasta tutkittiin poistunut virtsahappopitoisuus. Verrokkiryhmä koostui kuudesta rotasta, kun taas koeryhmässä oli kolme rottaa. Kunkin ryhmän rotilta erittyneistä virtsahapon määristä otettiin keskiarvo, jotta voitiin määrittää keskiarvoihin perustuva virtsahapon erittymisen lisääntyminen.

(ii) Koetulokset

Koeryhmän virtsaamistilavuus oli 605% ja niiltä erittyneen virtsahapon määrä oli 166%, kun verrokkiryhmän virtsaamistilavuudeksi ja erittyneen virtsahapon määräksi otetaan 100%.

4. Adenosiiniantagonismi

(i) Koemenetelmä

Urospuoliset Hartley-marsut, joiden paino oli 250-400 g, iskettiin kuoliaaksi. Sydän irrotettiin välittömästi kustakin marsusta ja pantiin Krebs-Henseleit-liuokseen, joka oli kyllästetty kaasuseoksella, jossa oli 95% happea ja 5% hiilidioksidia. Sen jälkeen oikea eteinen irrotettiin sydäimestä. Näin preparoidut näytteet suspendoitiin kukin pystysuoraan Magnus-putkeen (vetoisuus: 6 ml), joka oli täytetty ravintoliuoksella 37°C:een, ja samaa edellä käytettyä kaasuseosta kuljetettiin putken läpi.

Muutos jännityksessä määritettiin isometrisesti noin 0,5 g:n kuormalla ja spontaani sydämen lyöntinopeus mitattiin ja rekisteröitiin kardiotakometrillä käyttäen hyväksi muutossignaalia laukaisijana.

Näytteen stabiloitumisen jälkeen lisättiin kuhunkin Magnus-putkeen 10^{-5} mol dipyridamolia. Sen jälkeen koeyhdistettä lisättiin suoraan kuhunkin koeryhmän Magnus-putkeen liuotettuna DMSO:hon, kun taas kuhunkin verrokkiryhmän Magnus-putkeen lisättiin sama määrä liuotinta (DMSO) kuin oli lisätty koeryhmän kuhunkin Magnus-putkeen. Saatujen Magnus-putkien annettiin seistä 20 minuuttia. Sen jälkeen kuhunkin Magnus-putkeen lisättiin kumulatiivisesti 10^{-8} - 10^{-2} mol adenosiinia, kunnes spontaani sydämenlyönti keskeytyi.

EC₅₀-arvo suhteessa adenosiinin sydämen lyöntejä vähentävään vaikutukseen laskettiin, ja adenosiiniantagonismi esitettiin pA₂-arvona (-log M).

(ii) Koetulokset

pA₂-arvo = 10,41

Kuten edellä kuvattiin, on tämän keksinnön yhdisteellä adenosiiniantagonismia ja se on tehokas estettäessä ja hoidettaessa sairauksia, joita vastaan tämä antagonismi tehoaa.

Spesifisiä esimerkkejä näistä sairauksista ovat turvotukset, kuten hepaattiset, munuais- ja sydänsairauksien aiheuttamat turvotukset; korkea verenpaine; ja akuutti ja krooninen munuaisvika. Erityisesti munuaisvikaa, kuten edelläolevassa farmakologiassa koe-esimerkissä kuvattiin, voidaan estää äkkipahenemiselta antamalla tämän keksinnön yhdistettä etukäteen. Toisin sanoen, on ilmeistä, että tämän keksinnön yhdiste on myös tehokas edellä olevien sairauksien ehkäisyssä.

Lisäksi tämän keksinnön yhdiste on vähemmän myrkyllinen ja erittäin turvallinen, ollen arvokas siis myös tässä suhteessa.

Tämän keksinnön yhdistettä annetaan oraalisesti tai parenteraalisesti suojaamaan edellämainituilta sairauksilta tai terapeutisena aineena niihin. Sen annos vaihtelee riippuen potilaan oireista ja niiden laajuudesta; potilaan iästä, sukupuolesta, painosta ja lääkeherkkyydestä; antomenetelmästä, -ajoituksesta ja -väliajoista; sen kanssa annettavan lääkkeen lajista ja niin edelleen, eikä ole erityisen rajoitettu. Esimerkiksi, kun yhdistettä annetaan oraalisesti, annos aikuiselle päivässä on yleensä noin 0,1-1000 mg, edullisesti 0,5-500 mg, vielä edullisemmin 1-10 mg, joka voidaan antaa yhdessä tai useammassa erässä, edullisesti 1-2 erässä päivässä. Kun lääke annetaan injektiona, annos on 0,1-100 µg/kg.

Tämän keksiinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet valmistetaan käyttämällä tavanomaista kantajaa tavanomaisella tavalla. Tarvemmin, tämän keksinnön kiinteä valmiste annettavaksi oraalisesti valmistetaan lisäämällä täyteainetta ja tarpeen vaatiessa sideainetta, hajotusainetta, liukastusainetta, väri- ja/tai maunkorjausainetta vaikuttavaan aineeseen ja muotoilemalla saatu seos tabletksi, päällystetabletksi, rakeiksi, jauheeksi tai kapseliksi.

Esimerkkejä täyteaineesta ovat laktoosi, maissitärkkelys, sakkaroosi, glukoosi, sorbitoli, kiteinen selluloosa ja piidioksidi;

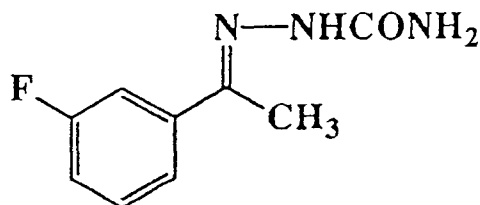
esimerkkeitä sideaineesta ovat polyvinyylialkoholi, polyvinyylietteri, etyyliiselluloosa, metyyliiselluloosa, akaasia, tragakanti, gelatiini, shellakka, hydroksipropyyliselluloosa, hydroksipropyylimetyyliiselluloosa, kalsiumsitraatti, dekstriini ja pektiini; esimerkkejä liukastusaineista ovat magnesiumstearaatti, talkki, polyetyleeniglykoli, piidioksidi ja kovetettu kasviöljy; esimerkkejä väriaineista ovat farmaseuttisiksi lisäaineiksi hyväksytyt; ja esimerkkejä maunkorjausaineesta ovat kaaokajauhe, mentoli, aromaattinen jauhe, minttuöljy, borneoli ja jauhettu kanelinkuori. Luonnollisesti tabletti ja rakeet voivat olla sopivasti päällystettyjä sokerilla, gelatiinilla tai vastaavalla, jos tarpeen. Tämän keksinnön mukainen injektio valmistetaan lisäämällä pH:n säätäjää, puskuria, stabiloijaa ja/tai liuotusainetta vaikuttavaan aineeseen tarvittaessa, ja muodostamalla seoksesta sopiva injektio ihon alle, lihaksen sisään tai suonon sisään annettavaksi tavanomaisella tavalla.

Esimerkit

Seuraavassa kuvataan esimerkkejä tämän keksinnön ymmärtämisen helpottamiseksi, vaikka onkin tarpeetonta sanoa, että tämä keksintö ei rajoitu niihin. Lisäksi ennen esimerkkejä kuvataan preparatiivisia esimerkkejä kuvaamaan tämän keksinnön yhdisteiden valmistukseen käytettyjen lähtöaineiden valmistamista.

Preparatiivinen esimerkki 1

3-Fluoriasetofenonisemikarbatsoni



500 ml vesipitoista liuosta, jossa oli 66,9 g natriumasetaattia ja 49,9 g semikarbatssidihydrokloridia, lisättiin 50 ml:aan etanoliliuosta, jossa oli 51,2 g 3-fluoriasetofenonia. Saatua seosta kuumentettiin palautusjäähdytyksessä 3 tuntia kiteiden saostamiseksi, jotka otettiin talteen suodattamalla. Saanto: 72,3 g.
s.p.: 205-207°C

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm)

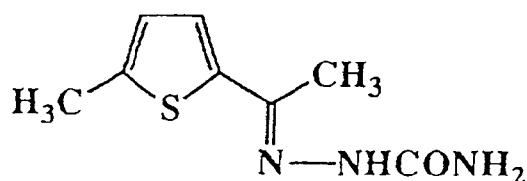
2.16(3H, s) 6.58(2H, br-s) 7.12(1H, dt, $J=8\text{Hz}$,
1Hz) 7.37(1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 8Hz) 7.61(1H, d,
 $J=8\text{Hz}$) 7.50(1H, dt, $J=8\text{Hz}$, 1Hz) 9.39(1H, s)

Preparatiiviset esimerkit 2 ja 3

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla kuin preparatiivisen esimerkin 1 yhdiste.

Preparatiivinen esimerkki 2

2-Asetyyli-5-metyylitiofeenisemikarbatsoni



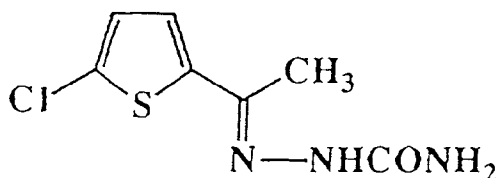
s.p.: 215-218°C

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm)

2.15(3H, s) 6.24(2H, br-s) 6.73(1H, d, $J=3\text{Hz}$)
7.15(1H, d, $J=3\text{Hz}$) 9.35(1H, s)

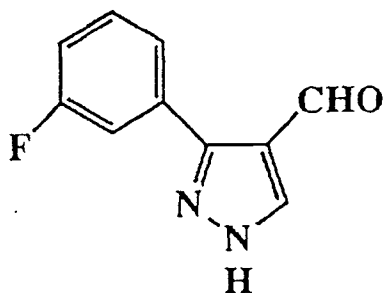
Preparatiivinen esimerkki 3

2-Asetyyli-5-klooritiofeenisemikarbatsoni



^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm)

2.16(3H, s) 6.32(2H, br-s) 7.04(1H, d, $J=4\text{Hz}$)
7.21(1H, d, $J=4\text{Hz}$) 9.49(1H, s)

Preparatiivinen esimerkki 43-(3-Fluorifenyyli)-1H-4-pyratsolikarbaldehydi

Otsikon yhdisteen synteesi suoritettiin käyttämällä 3-fluoriasetofenonia, joka valmistettiin preparatiivisessa esimerkissä 1, menetelmän mukaan, joka on kuvattu julkaisussa J. Heterocyclic Chem. 7, 25 (1970), ja saatu epäpuhdas tuote uudelleenki-
teytettiin etanolin ja veden seoksesta. Saanto: 48,5 g.

s.p.: 132-134°C

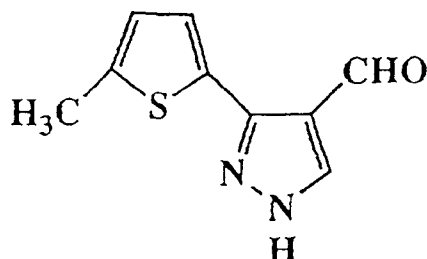
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm)

7.25-7.32(1H, m) 7.42-7.52(m, 3H) 8.18(1H, s)

10.00(1H, s)

Preparatiiviset esimerkit 5 ja 6

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla kuin preparatiivisen esimerkin 4 yhdiste.

Preparatiivinen esimerkki 53-(5-Metyylitiofen-2-yyli)-1H-4-pyratsolikarbaldehydi

Otsikon yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin preparatiivisen esimerkin 4 yhdiste.

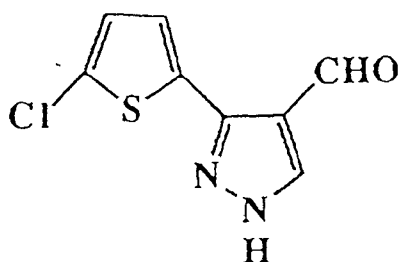
s.p. : 97-99°C

^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm)

2.54(3H, s) 6.81(1H, d, $J=4\text{Hz}$) 7.54(1H, d,
 $J=4\text{Hz}$) 8.13(1H, s) 10.06(1H, s)

Preparatiivinen esimerkki 6

3-(5-Klooritiofen-2-yyli)-1H-4-pyratsolikarbaldehydi

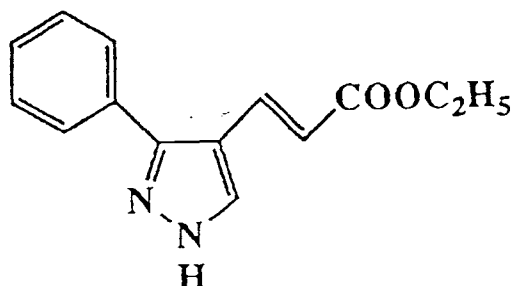


^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm)

6.95(1H, d, $J=4\text{Hz}$) 7.74(1H, d, $J=4\text{Hz}$) 8.17(1H,
s) 10.03(1H, s)

Preparatiivinen esimerkki 7

Etyyli-(E)-(3-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli)-2-propenoaatti



180 ml liuosta, jossa oli 49,3 g etyyldietyyllifosfonoasetaattia tetrahydrofuraanissa, tiputettiin 30 ml:aan suspensiota, jossa oli 8,8 g 60% natriumhydridiä tetrahydrofuraanissa, jäällä jääh-

dyttäen. Saatua seosta sekoitettiin 30 minuuttia, jonka jälkeen siihen lisättiin 250 ml liuosta, jossa oli 34,4 g 3-fenyyli-1H-pyratsoli-4-karbaldehydiä tetrahydrofuraanissa, jäällä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 12 tuntia, käsiteltiin ammoniumkloridin vesiliuoksella, ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivattiin ja konsentroitiin. Jäännös uudelleenkiteytettiin isopropyylieetterin ja n-heksaanin seoksesta. Saanto: 36,3 g.
s.p.: 91-94°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

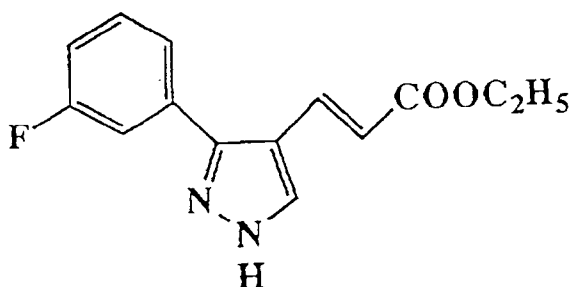
1.31(3H, t, $J=7\text{Hz}$) 4.23(2H, q, $J=7\text{Hz}$) 6.26(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 7.43-7.55(5H, m) 7.67(1H, d, $J=7\text{Hz}$) 7.85(1H, s)

Preparatiiviset esimerkit 8-11

Seuraavat yhdisteet valmistettiin kukin samalla tavalla kuin preparatiivisen esimerkin 7 yhdiste.

Preparatiivinen esimerkki 8

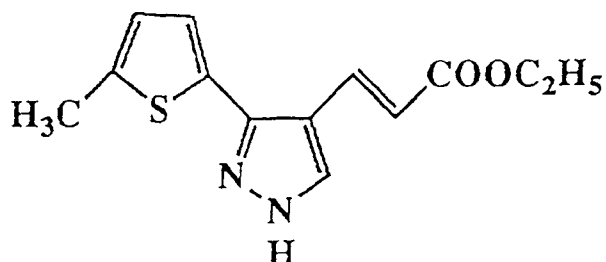
Etyyli-(E)-{3-(3-fluorifenyyli)-1H-pyratsol-4-yyli}-2-propeno-
aatti



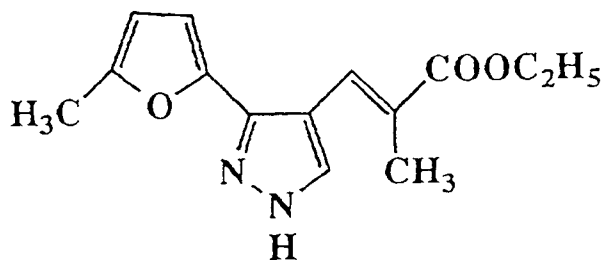
s.p.: 106-108°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

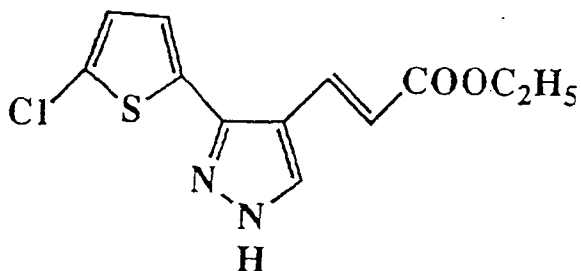
1.32(3H, t, $J=7\text{Hz}$) 4.24(2H, q, $J=7\text{Hz}$) 6.27(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 7.15(1H, m) 7.11-7.32(2H, m) 7.45(1H, m) 7.66(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 7.88(1H, s)

Preparatiivinen esimerkki 9Etyyli-(E)-{3-(5-metyylitiofen-2-yyli)-1H-pyratsol-4-yyli}-2-propenoaatti¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm)

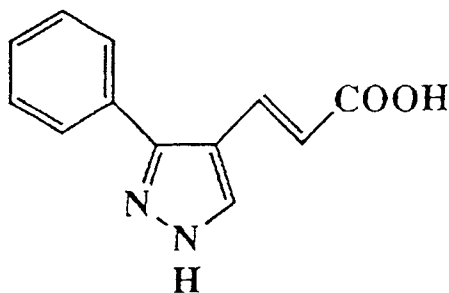
1.32(3H, t, J=7Hz) 2.53(3H, s) 4.25(2H, d, J=7Hz) 6.26(1H, d, J=16Hz) 6.79(1H, d, J=4Hz)
 7.08(1H, d, J=4Hz) 7.80(1H, d, J=16Hz) 7.85(1H, s)

Preparatiivinen esimerkki 10Etyyli-(4)-2-metyyli-{3-(5-metyylifuran-2-yyli)-1H-pyratsol-4-yyli}-2-propenoaatti¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm)

1.36(3H, t, J=7Hz) 2.14(3H, s) 2.39(3H, s)
 4.27(2H, q, J=7Hz) 6.13(1H, d, J=3Hz) 6.59(1H, d, J=3Hz) 7.27(1H, s) 7.83(1H, s)

Preparatiivinen esimerkki 11Etyyli-(E)-3-{3-(5-klooritiofen-2-yyli)-1H-pyratsol-4-yyli}-2-propenoaatti¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm)

1.33(3H, t, J=7Hz) 4.26(2H, q, J=7Hz) 6.28(1H, d, J=15Hz) 6.96(1H, d, J=4Hz) 7.07(1H, d, J=4Hz) 7.73(1H, d, J=15Hz) 7.87(1H, s)

Preparatiivinen esimerkki 12(E)-(3-Fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli)-2-propeenihappo

200 ml etanolia ja 180 ml 10% natriumhydroksidin vesiliuosta lisättiin 35,7 g:aan etyyli-(E)-(3-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli)-2-propenoaattia, joka valmistettiin preparatiivisessa esimerkissä 7. Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 1,5 tuntia ja konsentroitiin noin kahteen kolmasosaan alkuperäisestä tilavuudesta. Konsentraatti neutraloitiin 3N vetykloridihapolla kiteiden saostamiseksi, jotka sitten otettiin talteen suodattamalla. Saanto: 31,3 g.
s.p.: 263°C (haj.)

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm)

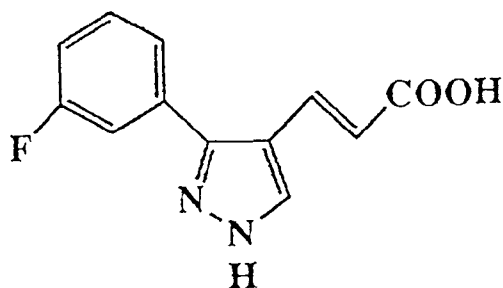
6.32 (1H, d, $J=16\text{Hz}$) 7.46~7.58(5H, m) 7.49(1H,
d, $J=16\text{Hz}$) 8.26(1H, bs)

Preparatiiviset esimerkit 13-16

Seuraavat yhdisteet valmistettiin kukin samalla tavalla kuin preparatiivisen esimerkin 12 yhdiste.

Preparatiivinen esimerkki 13

(E)-{3-(3-Fluorifenyyli)-1H-pyratsol-4-yyli}-2-propeenihappo



s.p.: 281°C (suunn. haj.)

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm)

6.33(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 7.26~7.39(3H, m) 7.49(1H,
d, $J=16\text{Hz}$) 7.59(1H, m) 8.33(1H, br-s)

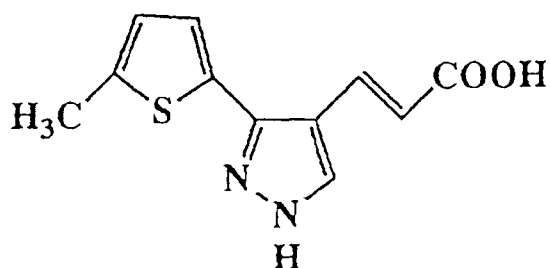
Tämä yhdiste voitiin valmistaa myöskin seuraavalla menetelmällä.

Nestemäistä seosta, jossa oli 3-(3-fluorifenyyli)-1H-pyratsoli-4-karbaldehydiä (2 g, 10,5 mmol), etyyliidietyylifosfonoasetattia (3,25 g, 14,5 mmol), natriummetylaatin metanoliliuosta (28%, 2,6 g, 12,0 mmol) ja tetrahydrofuraania (20 ml), sekoitettiin 50 ml:n pullossa huoneenlämmössä 24 tuntia reaktion saamiseksi tapahtumaan kokonaan. Reaktioseokseen lisättiin 50 ml 1N kaustisen soodan vesiliuosta. Saatua seosta sekoitettiin 36 tuntia ja neutraloitiin 1N vetykloridihapon vesiliuoksella. Saatuun seokseen lisättiin vettä (50 ml) sakan muodostamiseksi, joka otet-

tiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä, kuivattiin hyvin ja lisättiin asetoniin (15 ml). Näin saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla. Saatiin 1,89 g otsikon yhdistettä (saanto: 79%).

Preparatiivinen esimerkki 14

(E)-{3-(5-Metyylitiofen-2-yyli)-1H-pyratsol-4-yyli}-2-propeenihappo



s.p.: 228°C (suunn. haj.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm)

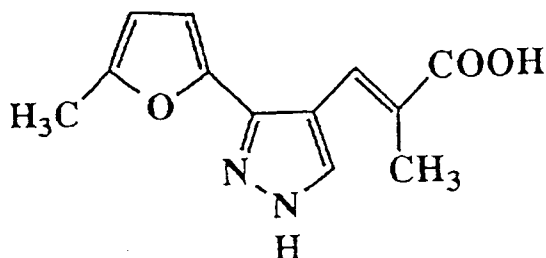
2.50(3H, s) 6.33(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 6.90(1H, br-s)

7.12(1H, br-s) 7.64(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 8.27(1H,

br-s)

Preparatiivinen esimerkki 15

(E)-2-Metyyli-{3-(5-metyylifuran-2-yyli)-1H-pyratsol-4-yyli}-2-propeenihappo

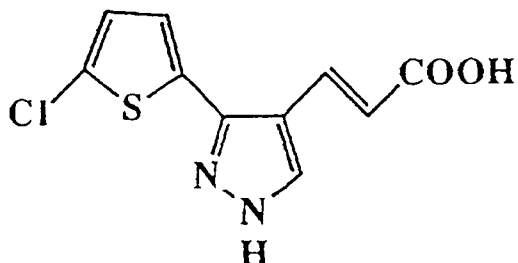


s.p.: 215-218°C

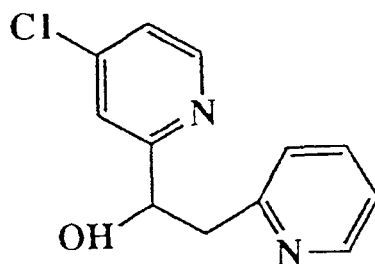
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm)

2.02(3H, s) 2.35(3H, s) 6.26(1H, d, $J=3\text{Hz}$)

6.57(1H, d, $J=3\text{Hz}$) 7.79(1H, s) 8.01(1H, br-s)

Preparatiivinen esimerkki 16(E)-3-{3-(5-Klooritiofen-2-yyli)-1H-pyratsol-4-yyli}-2-pro-
peenihappo $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm)

6.37(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 7.18(1H, d, $J=4\text{Hz}$) 7.21(1H,
d, $J=4\text{Hz}$) 7.60(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 8.39(1H, s)

Preparatiivinen esimerkki 17{1-(4-Klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)}etyylialkoholi

21,2 g α -pikoliinia liuotettiin 500 ml:aan tetrahydrofuraania ja saatu seos jäähdytettiin lämpötilaan -60 - -55°C . Saatuun liuokseen tiputettiin 99,6 ml 2,5 M n-butyylilitiumin liuosta heksaanissa siten, että massan lämpötila ei ylittänyt -55°C :tta. Kun tiputus oli suoritettu, saatua seosta sekoitettiin 20 minuuttia. Saatuun seokseen tiputettiin liuos, jossa oli 32,0 g 4-kloori-2-pyridiinikarbaldehydiä tetrahydrofuraanissa siten, että massan lämpötila ei ylittänyt -55°C :tta. Jäähdytys haude otettiin pois ja seosta sekoitettiin 20 minuuttia, ja sen jälkeen lisättiin vettä. Saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla ja tislattiin vakuuissa liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (etyyliasetaatin ja heksaanin 2:1-seoksel-

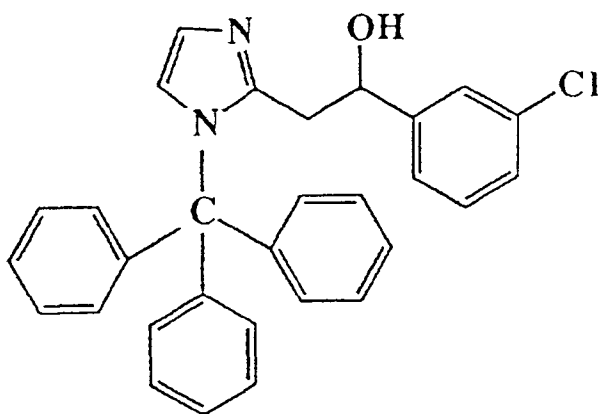
1a), jolloin saatiin 21,9 g otsikon yhdistettä öljynä.

NMR (CDCl₃) δ (ppm)

3.13(1H, dd, J=9Hz 15Hz) 3.39(1H, dd, J=3Hz, 15Hz) 5.20(1H, dd, J=3Hz, 9Hz) 6.34(1H, br-s) 7.15-7.21(3H, m) 8.44(1H, d, J=6Hz) 8.52(1H, ddd, J=1, 2, 5Hz)

Preparatiivinen esimerkki 18

1-(3-Kloorifenyyli)-2-(1-trifenyyylimetyyli-imidatsol-2-yyli)-etyylialkoholi



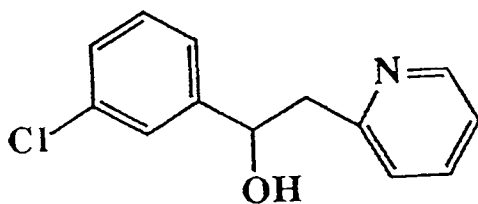
Otsikon yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin preparatiivisen esimerkin 17 yhdiste.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm)

2.20(1H, dd, J=3Hz, 16Hz) 2.28(1H, dd, J=10Hz, 16Hz) 4.20(1H, dd, J=3Hz, 10Hz) 6.73(1H, d, J=2Hz) 6.82-6.85(2H, m) 6.98(1H, d, J=2Hz) 7.06-7.10(8H, m) 7.30-7.35(9H, m)

Preparatiivinen esimerkki 19

1-(3-Kloorifenyyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyylialkoholi



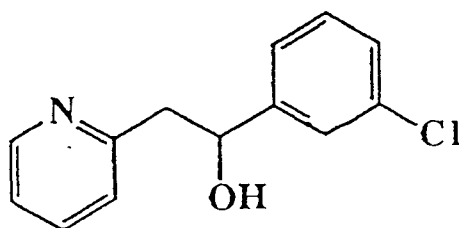
50 ml liuosta, jossa oli 5,58 g 2-pikoliinia tetrahydrofuraanis-
sa, jäähdytettiin -65°C :een, jonka jälkeen siihen lisättiin pi-
saroittain 26,4 ml n-butyylilitiumin 2,5 M liuosta heksaanissa.
Saatua seosta sekoitettiin massan lämpötilassa $-50 - -30^{\circ}\text{C}$ 30
minuuttia, jonka jälkeen lisättiin pisaroittain 50 ml tetrahyd-
rofuraaniliuosta, jossa oli 8,85 g 3-klooribentsaldehydiä, läm-
pötilassa -50°C . Saadun seoksen lämpötila nostettiin 0°C :een.
Saatu seos jäähdytettiin, käsiteltiin ammoniumkloridin vesiliu-
oksella, ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kui-
vattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin
(saanto: 13,5 g). Tämä konsentraatti käytettiin seuraavaan vai-
heeseen puhdistamattomana.

^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm)

3.11(3H, d, $J=6\text{Hz}$) 5.15(2H, t, $J=6\text{Hz}$) 7.11(1H,
d, $J=8\text{Hz}$) 7.17-7.33 (m, 4H) 7.44(1H, d, $J=2\text{Hz}$)
7.64(1H, m) 8.54(1H, d, $J=5\text{Hz}$)

Preparatiivinen esimerkki 20

1-(6-Klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyylialkoholi



50,2 g 2-pikoliinia liuotettiin 1363 ml:aan tetrahydrofuraania
ja saatuun liuokseen lisättiin -50°C :ssa typpivirrassa 237,2 ml
n-butyylilitiumin 2,5 M liuosta heksaanissa. Saatua seosta se-
koitettiin tässä lämpötilassa 50 minuuttia, jonka jälkeen siihen

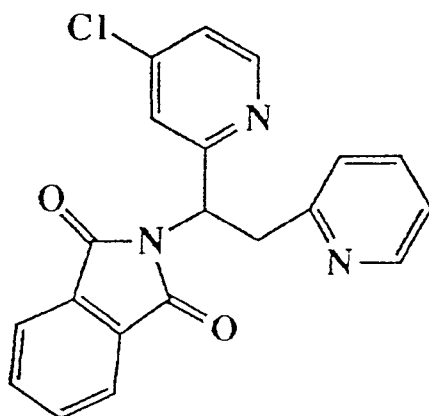
lisättiin liuos, jossa oli 76,2 g 6-kloori-2-pyridiinikarbaldehydiä 1363 ml:ssa tetrahydrofuraania -50°C :ssa. Saatua seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 30 minuuttia ja annettiin lämmettä huoneenlämmössä 0°C :een. Saatuun seokseen lisättiin vettä reaktion pysäyttämiseksi. Saatuun seokseen lisättiin etyyliasettaattia ja vettä seoksen uuttamiseksi. Etyyliasettaattifaasi pestiin kyllästetyllä tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, ja konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografiolla (heksaanin ja etyyliasettaatin 2:1-seoksella, jolloin saatiin 38,7 g otsikon yhdistettä.

^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm)

3.12(1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 15Hz) 3.40(1H, dd, $J=3\text{Hz}$, 15Hz) 5.19(1H, dd, $J=3\text{Hz}$, 9Hz) 6.37(1H, br-s)
7.15-7.20(3H, m) 7.51-7.66(3H, m) 8.50(1H, ddd, $J=1\text{Hz}$, 2Hz , 5Hz)

Preparatiivinen esimerkki 21

N-[{1-(4-Klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)}etyyli]-ftaali-imidi



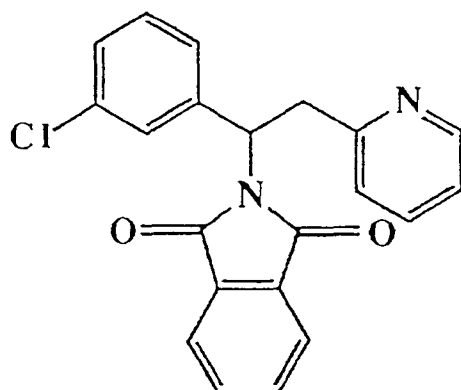
21,9 g {1-(4-klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)}-etyylialkoholia, 27,1 g trifenyylifosfiinia ja 15,2 g ftaali-imidiä liuotettiin 200 ml:aan tetrahydrofuraania. Saatu liuos jäähdytettiin -20°C :een, jonka jälkeen siihen lisättiin pisaroittain tetrahydrofuraaniliuos, jossa oli 18,0 g dietyyliatsodikarboksylaattia. Kun tiputus oli suoritettu, seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöön ja sekoitettiin 20 minuuttia.

Saatuun seokseen lisättiin vesipitoista vetykloridihappoa ja

saatu seos pestiin etyyliasetaatilla, jonka jälkeen vetykloridihapon vesiliuos neutraloitiin natriumvetykarbonaatilla. Saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla ja kuumennettiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografiolla (heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella 3:1 - 1:1), jolloin saatiin 23,4 g otsikon yhdistettä kiteinä (saanto: 68,8%).

Preparatiivinen esimerkki 22

N-{1-(3-Kloorifenyyli)-2-(pyridin-2-yyli)-etyyli}-ftaali-imidi



70 ml liuosta, jossa oli 16,5 g trifenyylifosfiinia tetrahydrofuraanissa, jäähdytettiin -50°C :een, jonka jälkeen siihen lisättiin vähän kerrallaan pisaroittain 40 ml liuosta, jossa oli 11,0 g dietyyliatsodikarboksylaattia tetrahydrofuraanissa. Saatua seosta sekoitettiin -30°C :ssa 30 minuuttia, jonka jälkeen siihen lisättiin pisaroittain 50 ml tetrahydrofuraaniliuosta, jossa oli 13,4 g 1-(3-kloorifenyyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyylialkoholia, joka valmistettiin preparatiivisessa esimerkissä 19. Saatua seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 30 minuuttia, jonka jälkeen siihen lisättiin 9,28 g ftaali-imidiä. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuuttia ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja konsentroitiin. Jäännökselle suoritettiin pylväskromatografia ja eluoiitiin tolueenin ja etyyliasetaatin seoksella. Saanto: 12,9 g.

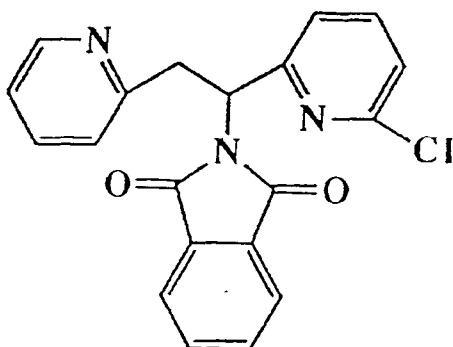
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

3.64(1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 14Hz) 4.14(1H, dd, $J=11\text{Hz}$, 14Hz) 5.95(1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 11Hz) 7.05(1H, m)

7.14(1H, d, J=8Hz) 7.22~7.29(2H, m)
 7.47~7.53(2H, m) 7.60(1H, d, J=2Hz)
 7.63~7.68(2H, m) 7.73~7.78(2H, m) 8.48(1H, d,
 J=5Hz)

Preparatiivinen esimerkki 23

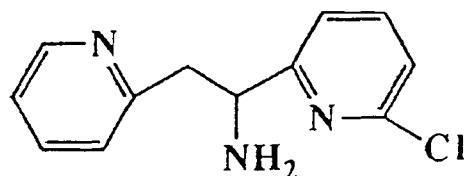
N-{1-(6-Klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyyli}-
 ftaali-imidi



38,6 g 1-(6-klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyylialkoholia, joka valmistettiin preparatiivisessa esimerkissä 20, 47,8 g trifenyylifosfiinia ja 26,8 g ftaali-imidiä liuotettiin 500 ml:aan tetrahydrofuraania, jonka jälkeen siihen lisättiin 31,7 g dietyyliatsodikarboksylaattia. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli ja konsentroitiin, jonka jälkeen siihen lisättiin dietyylieetteriä. Saatu seos suodatettiin liukenemattomien aineiden poistamiseksi ja suodos puhdistettiin silikageelikromatografialla (heksaanin ja etyyliasetaatin 2:1-seoksella), jolloin saatiin 77,1 g otsikon yhdistettä karkeasti puhdistettuna tuotteena.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

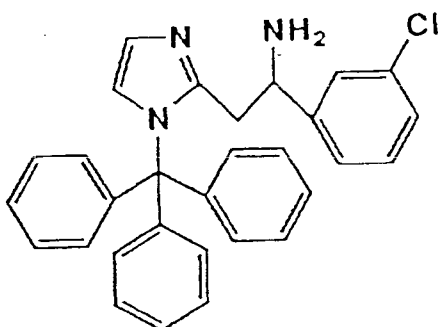
3.92(1H, dd, J=6Hz, 14Hz) 4.00(1H, dd, J=11Hz, 14Hz) 6.04(1H, dd, J=6Hz, 11Hz) 7.04(1H, ddd, J=1, 5, 6Hz) 7.22(1H, d, J=8Hz) 7.33(1H, d, J=8Hz) 7.44~7.80(7H, m) 8.41(1H, ddd, J=1, 2, 5Hz)

Preparatiivinen esimerkki 241-(6-Klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyyliamiini

1 l metanolia sekoitettiin 77 g:n kanssa epäpuhdasta N-{1-(6-klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyyli}-ftaali-imidiä, joka valmistettiin preparatiivisessa esimerkissä 23, ja 16,5 g:n kanssa hydratsiinimonohydraattia. Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 2 tuntia reaktion suorittamiseksi. Kun reaktioseoksen oli annettu seistä huoneenlämmössä, saostuneet kiteet suodatettiin pois ja suodos konsentroitiin. Vettä ja etyyliasetaattia lisättiin konsentraattiin sen uuttamiseksi. Orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin silikageelikromatografialla (metanolin ja dikloorimetaanin 5:95-seoksella), jolloin saatiin 22,38 g otsikon yhdistettä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

3.09(1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 14Hz) 3.26(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 14Hz) 4.48(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 9Hz) 7.09(1H, d, $J_K=8\text{Hz}$) 7.13(1H, ddd, $J=1\text{Hz}$, 5Hz , 8Hz) 7.19(1H, t, $J=8\text{Hz}$) 7.20(1H, t, $J=8\text{Hz}$) 7.56(1H, t, $J=8\text{Hz}$) 7.57(1H, td, $J=8$, 2Hz) 8.56(1H, ddd, $J=1$, 2 , 5Hz)

Preparatiivinen esimerkki 251-(3-Kloorifenyyli)-2-(1-trifenyyylimetyyli-imidatsol-2-yyli)-etyyliamiini

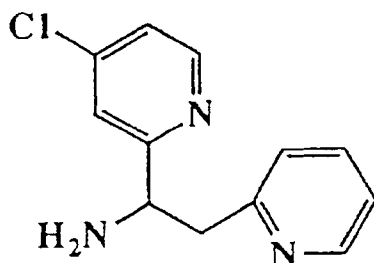
Otsikon yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin preparatiivisen esimerkin 24 yhdiste.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

2.19(2H, d, $J=7\text{Hz}$) 3.94(1H, t, $J=7\text{Hz}$) 6.75(1H, d, $J=2\text{Hz}$) 6.83-6.86(1H, m) 6.90-6.93(1H, m) 6.99(1H, d, $J=2\text{Hz}$) 7.03-7.13(8H, m) 7.25-7.36(9H, m)

Preparatiivinen esimerkki 26

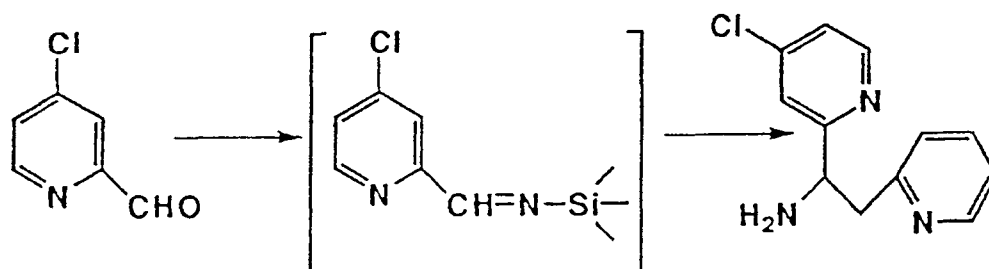
{1-(4-Klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)}etyyliamiini



99 g N-[{1-(4-klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)}etyyli]-ftaali-imidiä, joka valmistettiin preparatiivisessa esimerkissä 21, liuotettiin 1 l:aan etanolia, ja sen jälkeen lisättiin 41 ml hydratsiinimonohydraattia. Saatua seosta palautusjäähdytettiin noin yksi tunti. Saostunut valkoinen kiinteä aine suodatettiin pois ja suodokselle suoritettiin vakuumierotus. Jäännös suodatettiin liukenemattomien jäännösten poistamiseksi. Suodos puhdistettiin silikageelikromatografialla (kloroformin ja metanolin 20:1-seoksella), jolloin saatiin 38,6 g otsikon yhdistettä öljynä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

2.26(2H, br-s) 3.07(1H, dd, $J=9, 14\text{Hz}$) 3.28(1H, dd, $J=5, 14\text{Hz}$) 4.50(1H, dd, $J=5, 9\text{Hz}$) 7.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$) 7.14(1H, ddd, $J=1, 5, 8\text{Hz}$) 7.17(1H, dd, $J=2, 5\text{Hz}$) 7.34(1H, d, $J=2\text{Hz}$) 7.57(1H, td, $J=8, 2\text{Hz}$) 8.47(1H, d, $J=6\text{Hz}$) 8.57(1H, ddd, $J=1, 2, 5\text{Hz}$)

Preparatiivinen esimerkki 27{1-(4-Klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)}-etyyliamiini

(1)

Liuos, jossa oli 2,5 g (15,5 mmol) 1,1,1,3,3,3-heksametyyli-disilatsaania 6 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytettiin lämpötilaan -20°C . Saatuun liukokseen tiputettiin 9,4 ml (15,5 mmol) n-butyylilitiumin 1,65 M liuosta n-heksaanissa 3 minuutissa silällä tavalla, ettei lämpötila ylittänyt -15°C :tta. Saatua seosta sekoitettiin -20°C :ssa 15 minuuttia. Saatuun seokseen tiputettiin liuos, jossa oli 2,0 g (14,1 mmol) 4-kloori-2-pyridyyli-aldehydiä 6 ml:ssa tetrahydrofuraania, 3 minuutissa siten, ettei lämpötila ylittänyt -15°C :tta. Seoksen lämpötila nostettiin arvoon -10°C . Saatua seosta sekoitettiin 15 minuuttia, jolloin saatiin 2-(metyyli-N-trimetyylisilanyyli-imino)-4-klooripyridiiniä.

(2)

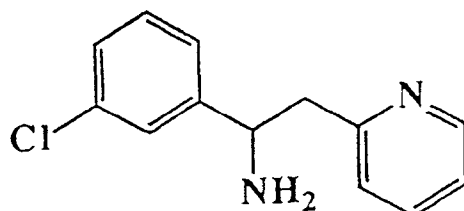
Liuos, jossa oli 1,6 g (17,2 mmol) α -pikoliinia 60 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytettiin lämpötilaan -65°C . Liukokseen tiputettiin 10,3 ml (17,0 mmol) n-butyylilitiumin 1,65 M liuosta n-heksaanissa 3 minuutissa siten, ettei lämpötila ylittänyt arvoa -55°C . Saatua liuosta sekoitettiin -65°C :ssa 45 minuuttia.

2-(Metyyli-N-trimetyylisilanyyli-imino)-4-klooripyridiini, joka valmistettiin vaiheessa (1), tiputettiin saatuun liukokseen kahdessa minuutissa siten, ettei lämpötila ylittänyt -60°C :tta. Saatua seosta sekoitettiin -65°C :ssa 15 minuuttia, laimennettiin 100 ml:lla kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta, ja uutettiin 100 ml:lla etyyliasetaattia kahdesti. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin vakuuissa kuiviin, jolloin saatiin otsikon yhdiste epäpuhtaana tuotteena.

Tämä epäpuhdas tuote puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (metanolin ja dikloorimetaanin seoksella), jolloin saatiin otsikon yhdiste vihreänä öljynä.

Preparatiivinen esimerkki 28

1-(3-Kloorifenyyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyyliamiini



150 ml liuosta, jossa oli 5,25 g hydratsiinihydraattia etanolissa, lisättiin 12,7 g:aan N-{1-(3-kloorifenyyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyyli}ftaali-imidiä, joka valmistettiin preparatiivisessa esimerkissä 22. Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 2 tuntia. Saostuneet kiteet suodatettiin pois ja suodos konsentroitiin, jonka jälkeen lisättiin etyyliasetaattia. Saostuneet epäpuhtaudet suodatettiin pois ja suodos konsentroitiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste. Saanto: 7,9 g.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

3.01(1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 14Hz) 3.11(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 14Hz) 4.48(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 9Hz) 7.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$) 7.15(1H, ddd, $J=2\text{Hz}$, 5Hz , 8Hz)
7.18~7.27(3H, m) 7.41(1H, d, $J=2\text{Hz}$) 7.58(1H, td, $J=2\text{Hz}$, 8Hz) 8.58(1H, d, $J=5\text{Hz}$)

Preparatiivinen esimerkki 29

(-)-N-{1-(2,5-Difluorifenyyli)-2-(pyridin-2-yyli)}etyyliamiini

Seosta, jossa oli 36 g {1-(2,5-difluorifenyyli)-2-(pyridin-2-yyli)}etyyliamiinia, 25,73 g R-(-)-mantelihappoa, 32,43 g 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-imidihydrokloridia, 22,86 g 1-hydroksibentsotriatsolia, 23,57 mg trietyyliamiinia ja

500 ml tetrahydrofuraania, kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 45 minuuttia ja jäähdytettiin antamalla seistä, jonka jälkeen siihen lisättiin natriumvetykarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja vettä tässä järjestyksessä. Saatua seosta uutettiin kloroformilla. Orgaaninen faasi kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja tislattiin vakuuissa liuottimen poistamiseksi. Jäännökselle suoritettiin silikageelikromatografia ja sitten gradienttieluointi kloroformi/isopropyylialkoholiseoksella (100:1 (v/v) - 50:1 (v/v), ensin eluoituneen diastereomeerin talteen saamiseksi, joka uudelleen kiteytettiin etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta, jolloin saatiin 24,3 g puhtaita kiteitä. Kiteet lisättiin 6 N vetykloridihappoon ja saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 2 tuntia, tehtiin emäksiseksi 1N natriumhydroksidin vesiliuoksella, ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja tislattiin vakuuissa liuottimen poistamiseksi. Näin saatiin 13,1 g otsikon yhdistettä.

$$[\alpha]_D^{20} = -55.9^\circ \quad (c=1, \text{metanoli})$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

3.03(1H, dd, $J=14$, 9Hz) 3.20(1H, dd, $J=14$, 5Hz)

4.72(1H, dd, $J=9$, 5Hz) 6.85-6.91(1H, m)

6.94-7.00(1H, m) 7.09(1H, d, $J=8$ Hz)

7.13-7.21(2H, m) 7.58(1H, dt, $J=8$, 2Hz)

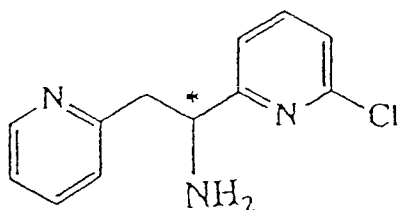
8.57(1H, ddd, $J=5$, 2, 1Hz)

(+)-N-{1-(2,5-Difluorifenyyli)-2-(pyridin-2-yyli)}etyyliamiini

$$[\alpha]_D^{20} = +55.9^\circ \quad (c=1, \text{metanoli})$$

Preparatiivinen esimerkki 30

(-)-1-(6-Klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyyliamiini



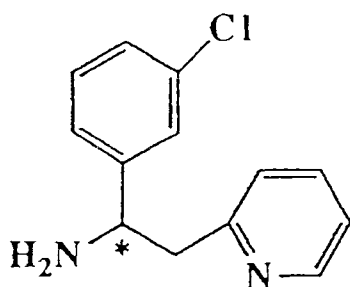
Tetrahydrofuraania (1000 ml) sekoitettiin 22,4 g:n kanssa (+)-1-(6-klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyyliamiinia, 14,6 g:n kanssa (R)-(-)-mantelihappoa, 20,3 g:n kanssa 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodiimidihydrokloridia, 16,1 g:n kanssa 1-hydroksibentsotriatsolia ja 16,6 ml:n kanssa trietyyliamiinia. Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä yksi tunti ja reaktioseos konsentroitiin, pestiin vedellä ja kyllästetyllä tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, konsentroitiin ja puhdistettiin silikageelikromatografialla (isopropyylialkoholien ja kloroformin seoksella (1:99)). Ensin eluoituvana fraktiona saatiin talteen 15,2 g kohdeyhdistettä amiinidiastereomeeriä. Diastereomeeriin (15,2 g) lisättiin 300 ml 6 N vetykloridihapon vesiliuosta. Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 1,5 tuntia hydrolyysin suorittamiseksi. Reaktioseos jäähdytettiin antamalla sen seistä, säädettiin pH arvoon 13 laimealla natriumhydroksidin vesiliuoksella, ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja konsentroitiin, jolloin saatiin 8,9 g otsikon yhdistettä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

3.09(1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 14Hz) 3.26(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 14Hz) 4.48(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 9Hz) 7.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$) 7.13(1H, ddd, $J=1\text{Hz}$, 5Hz , 8Hz) 7.19(1H, t, $J=8\text{Hz}$) 7.20(1H, t, $J=8\text{Hz}$) 7.56(1H, t, $J=8\text{Hz}$) 7.57(1H, td, $J=2\text{Hz}$, 8Hz) 8.56(1H, ddd, $J=1\text{Hz}$, 2Hz , 5Hz)

Preparatiivinen esimerkki 31

(-)-1-(3-Kloorifenyyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyyliamiini



35,9 g 1-(3-kloorifenylyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyyliamiinia, joka valmistettiin preparatiivisessa esimerkissä 28, ja 23,2 g D-viinihappoa liuotettiin seokseen, jossa oli 500 ml etanolia ja 100 ml vettä, 90°C:ssa. Saadun liuoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön ja saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla. Näin saadut kosteat kiteet liuotettiin seokseen, jossa oli 300 ml etanolia ja 60 ml vettä, 90°C:ssa, ja saadun liuoksen annettiin lämmitä huoneenlämpöön. Näin saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla ja suspendoitiin natriumhydroksidin vesiliuokseen. Saatu suspensio uutettiin tolueenilla. Tolueenifaasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin vakuumissa liuottimen poistamiseksi, jolloin saatiin 7,7 g otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena öljynä. Tämän tuotteen optinen puhtaus määritettiin korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (heksaanin ja isopropanolin seoksella (8:1), joka sisälsi 0,1% dietyyliamiinia) (>97%ee).

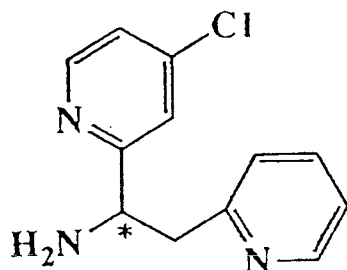
$$[\alpha]_D^{20} = -78.9^\circ \quad (c=0.598, \text{metanoli})$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

3.01(1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 14Hz) 3.12(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 14Hz) 4.49(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 9Hz) 7.15(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz) 7.19-7.28(3H, m) 7.41(1H, s) 7.58(1H, td, $J=2\text{Hz}$, 8Hz) 7.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$) 8.59(1H, d, $J=5\text{Hz}$)

Preparatiivinen esimerkki 32

(-)-{1-(4-Klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)}etyyliamiini



Otsikon yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin preparatiivisen esimerkin 30 yhdiste.

^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm)

3.07(1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 14Hz) 3.28(1H, dd, $J=5\text{Hz}$,
 14Hz) 4.50(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 9Hz) 7.08(1H, d,
 $J=8\text{Hz}$) 7.14(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 5Hz) 7.17(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$) 7.34(1H, s) 7.57(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 5Hz)
 8.47(1H, d, $J=8\text{Hz}$) 8.57(1H, $J=5\text{Hz}$)

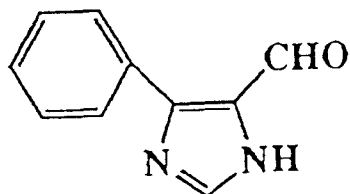
$[\alpha]_D^{20} = -55.4^\circ$ ($c=0.386$, metanoli)

(+)-{1-(4-Klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)}etyyliamiini

$[\alpha]_D^{20} = +55.4^\circ$ ($c=0.386$, metanoli)

Valmistusesimerkki 33

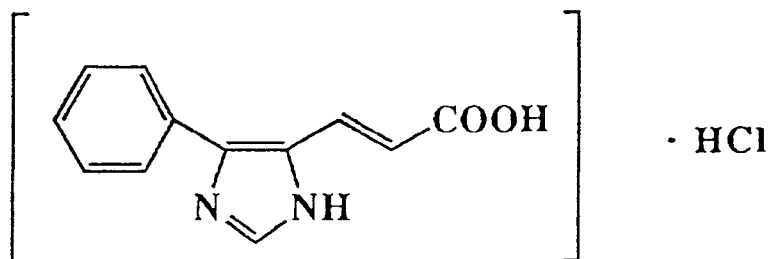
4-Fenyyli-1H-imidatsoli-5-karbaldehydi



1,4-Dioksaania (10 ml) sekoitettiin 1 g:n kanssa (4-fenyyli-1H-imidatsol-5-yyli)metyylialkoholia ja 3 g:n kanssa aktivoitua mangaanidioksidia. Saatua seosta pidettiin 80°C :ssa 30 minuuttia reaktion suorittamiseksi. Reaktioseos kuljetettiin kuuman suodattimen läpi ja suodatinkakku pestiin asetonilla. Pesunesteet ja suodos yhdistettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin 0,7 g otsikon yhdistettä.

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm)

7.42-7.52(3H, m) 7.81-7.84(2H, m) 8.03(1H, s)
 9.87(1H, s)

Valmistusesimerkki 34(E)-3-(4-Fenyyli-1H-imidatsol-5-yyli)-2-propeenihappohydrokloridi

17,7 g 55% natriumhydridin öljydispersiota suspendoitiin 500 ml:aan tetrahydrofuraania, jonka jälkeen siihen lisättiin vähän kerrallaan liuos, jossa oli 95 g etyyliidietyylifosfonoasettaattia 200 ml:ssa tetrahydrofuraania. Saatua seosta sekoitettiin sellaisenaan huoneenlämmössä 30 minuuttia, jonka jälkeen siihen lisättiin liuos, jossa oli 63,6 g 4-fenyyli-1H-imidatsoli-5-karbaldehydiä 500 ml:ssa tetrahydrofuraania. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli ja konsentroitiin uuttamisen suorittamiseksi. Orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, ja konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin silikageelikromatografiolla. Kaksi päätuotetta erotettiin eluoimalla metanolin ja dikloorimetaanin seoksella (2:98). Tuotteiden välillä ensimmäisenä eluoitunut oli kohdeyhdisteen etyyliesteri. Saatiin 21,5 g esterinä epäpuhtaana tuotteena.

Tämä epäpuhdas tuote liuotettiin seokseen, jossa oli 200 ml metanolia ja 2N natriumhydroksidin vesiliuos. Saatua liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä yksi tunti hydrolyysin suorittamiseksi. Reaktioseos konsentroitiin, ja konsentraattiin lisättiin vettä ja dikloorimetaania uuttamisen suorittamiseksi. Vesifaasi pestiin dikloorimetaanilla ja pH säädettiin arvoon 2-3 vetykloridihapolla. Saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 13,5 g otsikon yhdistettä.

MS m/z: 215 (MH⁺)

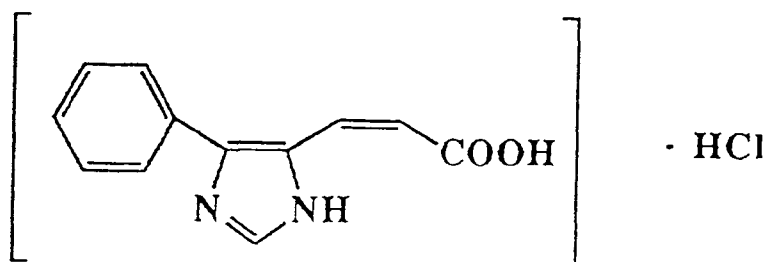
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm)

6.15(1H, d, $J=13\text{Hz}$) 6.97(1H, d, $J=13\text{Hz}$)

7.53-7.67(5H, m) 9.13(1H, s)

Valmistusesimerkki 35

(Z)-3-(4-Fenyyli-1H-imidatsol-5-yyli)-2-propenoidihappohydrokloridi



76,5 g etyyli-(Z)-3-(4-fenyyli-1H-imidatsol-5-yyli)-2-propenoaattia saatiin toisena fraktiona esimerkissä 29 suoritetusta silikageelikromatografiasta. Tämä esteri liuotettiin seokseen, jossa oli 500 ml metanolia ja natriumhydroksidin 2N vesiliuosta. Saatua liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä yksi tunti hydrolyysin suorittamiseksi. Reaktioseos konsentroitiin, ja konsentraattiin lisättiin vettä uuttamisen suorittamiseksi. Vesifaasi pestiin dikloorimetaanilla ja pH säädettiin arvoon 4 vettykloridihapolla. Saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 51,3 g otsikon yhdistettä.

MS m/z : 215 (MH^+)

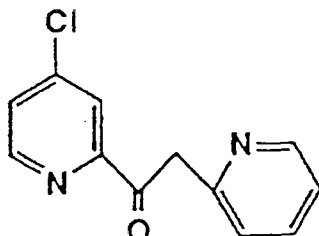
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm)

6.90(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 7.40(1H, d, $J=16\text{Hz}$)

7.54-7.65(6H, m) 9.40(1H, s)

Valmistusesimerkki 36

{1-(4-Klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)}-etanoni



Liuos, jossa oli 1 g (11 mmol) pikoliinia tetrahydrofuraanissa (20 ml), jäähdytettiin -78°C :een. Liuokseen tiputettiin 6,4 ml (11 mmol) n-butyylilitiumin 1,6M liuosta heksaanissa pitäen samalla seosta -60°C :ssa tai sen alapuolella. Kun tiputus oli suoritettu, saatua seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 30 minuuttia, jonka jälkeen siihen lisättiin liuos, jossa oli 1,84 g (11 mmol) metyyli-4-klooripikolinaattia 40 ml:ssa tetrahydrofuraania, jota oli pidetty jäähdytettynä -40°C :ssa. Saatua seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 30 minuuttia ja annettiin lämmetä huoneenlämpöön, jonka jälkeen siihen lisättiin 200 ml etyyliasetaatia ja 200 ml vettä. Saatu seos neutraloitiin natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella. Etyyliasetaatifaasi otettiin talteen, pestiin vedellä ja tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ketomuoto : enolimuoto = 1 : 10

ketomuoto: δ (ppm)

4.70(10H, s) 7.17-7.34(10H, m) 7.48(10H, d, $J=6\text{Hz}$) 8.06(10H, s) 8.52-8.60(10H, m)

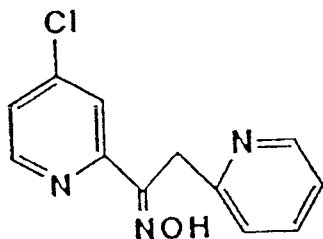
enolimuoto: δ (ppm)

6.81(10H, s) 7.61(10H, dd, $J=5, 6\text{Hz}$)
7.20(10H, d, $J=6\text{Hz}$) 7.27(10H, d, $J=5\text{Hz}$)
7.67(10H, dd, $J=5, 6\text{Hz}$) 7.98(10H, s)
8.35(1H, d, $J=5\text{Hz}$) 8.51(1H, d, $J=5\text{Hz}$)

MS m/z : 233 (MH^+)

Valmistusesimerkki 37

{1-(4-Klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)}-etanonioksiimi

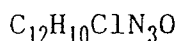


50 ml metanoliliuosta, jossa oli 1,4 g (22 mmol) hydroksyyliamiinihydrokloridia ja 1,8 g (22 mmol) natriumvetykarbonaattia, lisättiin esimerkissä 31 valmistettuun 1-(4-kloori-2-pyridyyli)-2-(2-pyridyyli)etanoniin. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 18 tuntia ja konsentroitiin vakuuissa, jonka jälkeen siihen lisättiin 300 ml etyyliasetaattia ja 200 ml vettä. Saadun vesifaasin pH säädettiin arvoon 7 orgaanisen faasin saamiseksi talteen. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin vakuuissa. Jäännökseen lisättiin asetonia (20 ml), ja saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla. Saatiin 1,77 g otsikon yhdistettä. Saanto: 67%.

s.p. 162-3°C

MS m/z: 248 (MH⁺)

alkuaineanalyysi



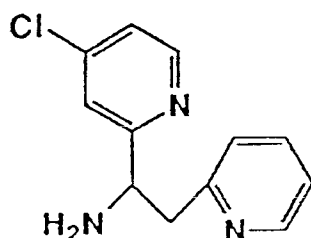
	C	H	N
lask.:	58.19	4.07	16.97%
löyd.:	58.29	4.10	16.83%

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm)

4.70(2H, s) 7.17-7.24(2H, m) 7.35(1H, d, J=6Hz)
 7.66(1H, dd, J=6, 6Hz) 8.00(1H, s) 8.34(1H, d, J=5Hz) 8.42(1H, d, J=5Hz)

Valmistusesimerkki 38

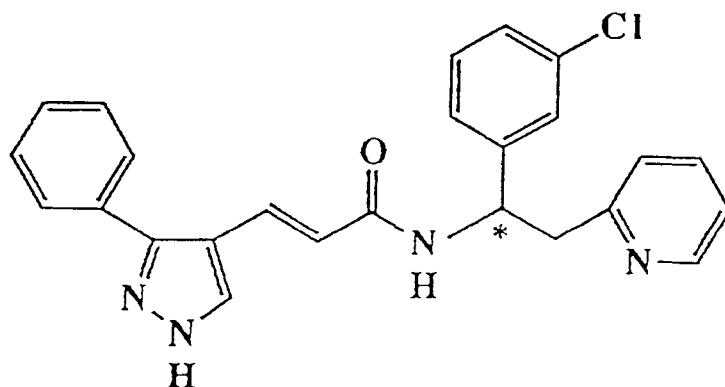
{1-(4-Klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)}etyyliamiini



15 g (60,6 mmol) 1-(4-kloori-2-pyridyyli)-2-(2-pyridyyli)etanoliksiimia, joka valmistettiin esimerkissä 32, liuotettiin 120 ml:aan trifluorietikkahappoa, jonka jälkeen siihen lisättiin 22 g jauhattua sinkkiä useissa erissä. Kun lisäys oli suoritettu, reaktioseos lisättiin seokseen, jossa oli 900 ml 2N natriumhydroksidin vesiliuosta ja 500 ml dikloorimetaania, jäällä jäähdyttäen. Orgaaninen faasi otettiin talteen, pestiin vedellä ja tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja konsentroitiin vakuuissa, jolloin saatiin 13,47 g otsikon yhdistettä. Saanto: 96%.

Esimerkki 1

(+)-(E)-N-{1-(3-Kloorifenyyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyyli}-3-(3-1H-fenyylipyratsol-4-yyli)-2-propenamidi



2,93 g (E)-(3-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli)-2-propeenihappoa, 3,18 g (-)-1-(3-kloorifenyyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyyliamiinia, 2,76 g 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-imidihydrokloridia, 1,94 g 1-hydroksibentsotriatsolia ja 2,01 ml trietyyliamiinia suspendoitiin tetrahydrofuraaniin. Saatua suspensiota sekoitettiin 60°C:ssa yksi tunti, jonka jälkeen siihen lisättiin vettä. Saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaattilla. Saadusta seoksesta poistettiin magnesiumsulfaatti suodattamalla ja tislattiin vakuuissa liuotimen poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin silikageelikromatografialla (dikloorimetaanin ja etanolin seoksella (20:1)), jolloin saatiin 5,32 g otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena amorfisena aineena.

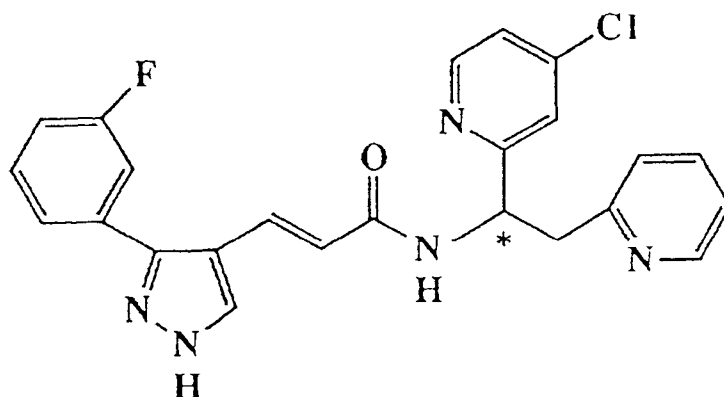
$[\alpha]_D^{20} = +76.6^\circ$ (c=0.483, metanoli).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

3.18(1H, dd, J=8Hz, 14Hz) 3.32(1H, dd, J=5Hz, 14Hz) 5.42(1H, m) 6.28(1H, d, J=16Hz) 7.06(1H, d, J=8Hz) 7.10~7.24(5H, m) 7.36~7.50(3H, m) 7.44~7.50(2H, m) 7.55(1H, d, J=16Hz) 7.58(1H, td, J=2Hz, 8Hz) 7.80(1H, s) 8.20(1H, d, J=8Hz) 8.45(1H, d, J=5Hz)

Esimerkki 2

(+)-(E)-N-{1-(4-Klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyyli}-3-{3-(3-fluorifenyyli)-1H-pyratsol-4-yyli}-2-propenamidi



7,1 g (E)-{3-(3-fluorifenyyli)-1H-pyratsol-4-yyli}-2-propenihappoa, 6,5 g (-)-1-(4-klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)-etyyliamiinia, 5,9 g 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-imidihydrokloridia, 4,1 g 1-hydroksibentsotriatsolia ja 4,3 ml trietyyliamiinia suspendoitiin tetrahydrofuraaniin. Saatua suspensiota sekoitettiin 60°C:ssa yksi tunti, ja sen jälkeen siihen lisättiin vettä. Saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla, ja magnesiumsulfaatti suodatettiin pois. Suodos tislattiin vakuumissa liuottimen poistamiseksi ja jäännös puhdistettiin silikageeli-kromatografiolla (dikloorimetaanin ja etanolin seoksella (20:1 - 10:1). Eluaatti tislattiin vakuumissa liuottimen poistamiseksi,

jolloin saatiin kiinteä aine. Dikloorimetaania lisättiin tähän kiinteään aineeseen geelin muodostamiseksi, joka suodatettiin kiinteän aineen poistamiseksi. Tämä geeli suodatettiin, jolloin saatiin 5,22 g otsikon yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena.

$$[\alpha]_D^{20} = +52.5^\circ \quad (c=0.594, \text{metanoli})$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

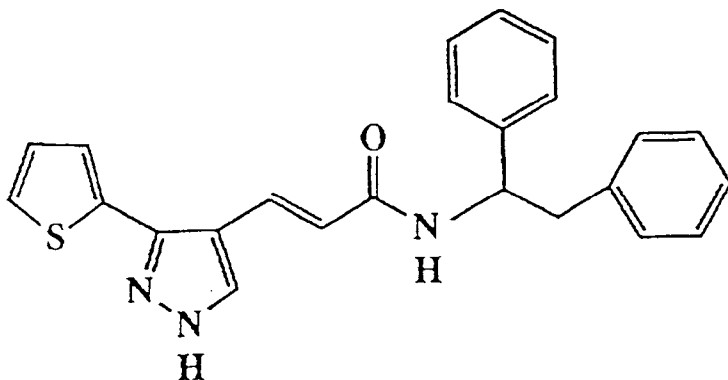
3.34-3.46(2H, m) 5.55(1H, m) 6.30(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 7.04-7.20(5H, m) 7.20-7.30(2H, m) 7.38(1H, dt, $J=6\text{Hz}$, 9Hz) 7.56(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 7.57(1H, dt, $J=2\text{Hz}$, 8Hz) 7.83(1H, s) 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$) 8.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$) 8.46(1H, d, $J=5\text{Hz}$)

Esimerkit 3-16

Otsikon yhdisteet valmistettiin kukin samalla tavalla kuin esimerkin 1 tai 2 yhdiste.

Esimerkki 3

(E)-N-(1,2-Difenyylietyyli)-3-{3-tiofen-2-yyli}-1H-pyratsol-4-yyli}-2-propenamidi

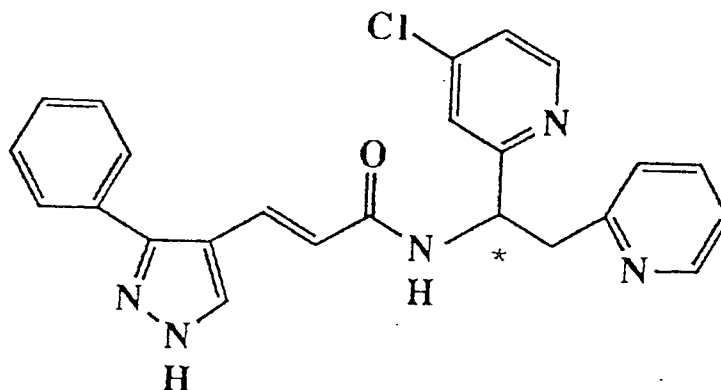


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

3.08-3.22(2H, m) 5.40(1H, td, $J=8\text{Hz}$, 8Hz) 6.14(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 6.76(1H, d, $J=8\text{Hz}$) 6.86(1H, dd, $J=3\text{Hz}$, 5Hz) 7.04-7.28(12H, m) 7.47(1H, s) 7.61(1H, d, $J=16\text{Hz}$)

Esimerkki 4

(+)-(E)-N-{1-(4-Klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)}etyyli-3-(3-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli)-2-propenamidi

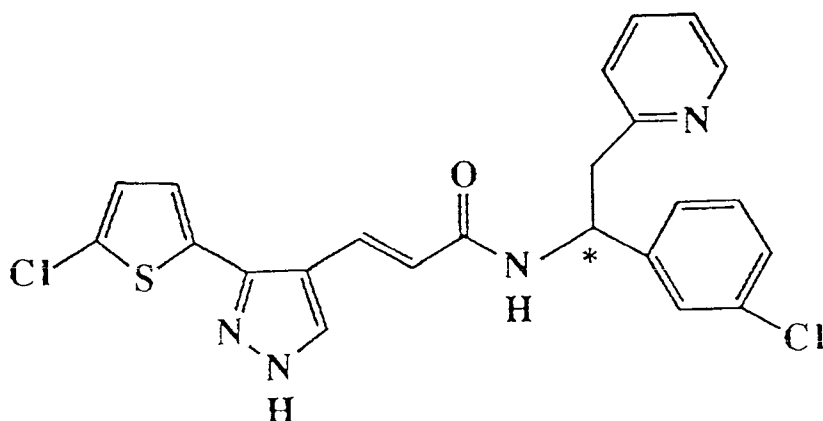


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

3.37(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 14Hz) 3.41(1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 14Hz) 5.53-5.58(1H, m) 6.33(1H, d, $J=16\text{Hz}$)
 7.10-7.14(3H, m) 7.20(1H, d, $J=2\text{Hz}$)
 7.37-7.42(3H, m) 7.48-7.50(2H, m) 7.56(1H, dt, $J=2\text{Hz}$, 8Hz) 7.59(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 7.82(1H, s)
 8.13(1H, br) 8.38(1H, d, $J=5\text{Hz}$) 8.44(1H, ddd, $J=1\text{Hz}$, 2Hz , 5Hz)

Esimerkki 5

(+)-(E)-N-{1-(3-Kloorifenyyli)-2-(pyridin-2-yyli)}etyyli-3-{3-(2-klooritiofen-5-yyli)-1H-pyratsol-4-yyli}-2-propenamidi



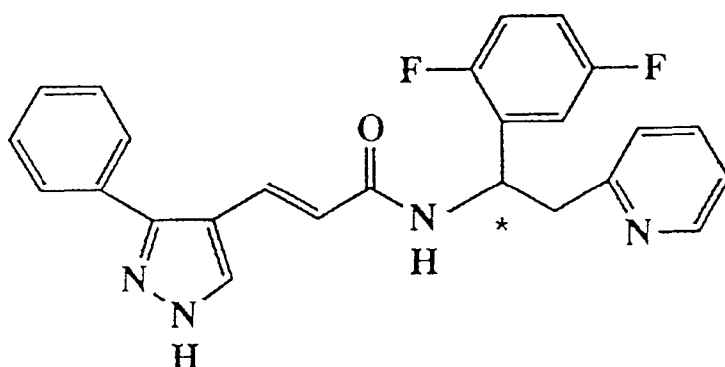
$$[\alpha]_D^{20} = +73.4^\circ$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

3.18(1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 14Hz) 3.33(1H, dd, $J=4\text{Hz}$, 14Hz) 5.45(1H, m) 6.26(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 6.79(1H, d, $J=4\text{Hz}$) 6.96(1H, d, $J=4\text{Hz}$) 7.12-7.26(6H, m) 7.55-7.63(2H, m) 7.68(1H, s) 8.44(1H, d, $J=7\text{Hz}$) 8.49(1H, ddd, $J=1\text{Hz}$, 2Hz , 5Hz)

Esimerkki 6

(+)-(E)-N-{1-(2,5-Difluorifenyyli)-2-(pyridin-2-yyli)}etyyli-3-(3-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli)-2-propenamidi

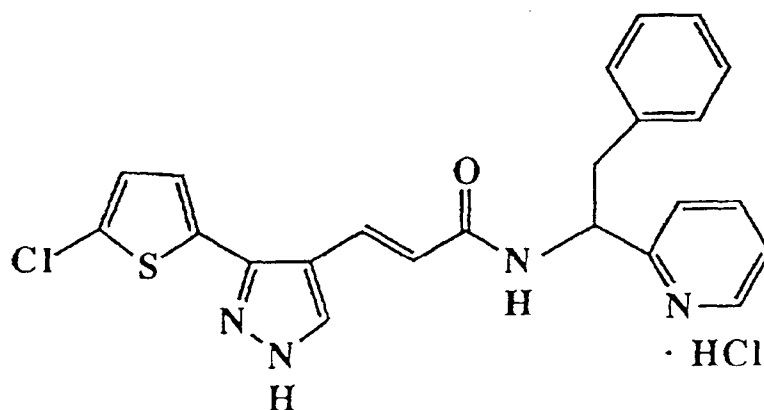


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

3.22(1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 14Hz) 3.35(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 14Hz) 5.62-5.67(1H, m) 6.35(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 6.95-7.02(2H, m) 7.17(1H, ddd, $J=1\text{Hz}$, 5Hz , 8Hz) 7.40-7.61(7H, m) 7.91(1H, s) 8.02(1H, br-s) 8.50(1H, m)

Esimerkki 7

(E)-{3-(2-Klooritiofen-5-yyli)-1H-pyratsol-4-yyli}-N-{1-(pyridin-2-yyli)-2-fenyyli}etyyli-2-propenamidihydrokloridi

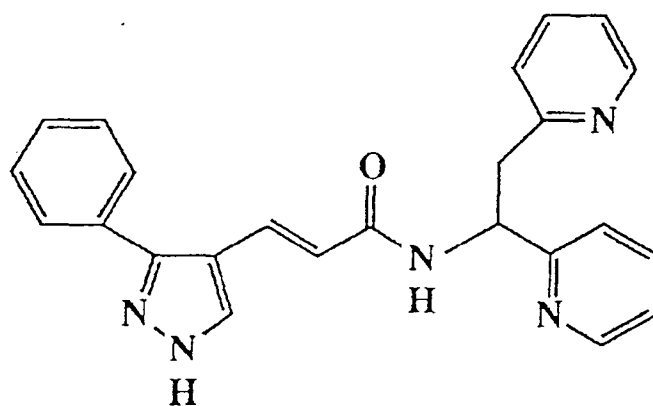


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm)

3.24(2H, m) 5.50(1H, m) 6.51(1H, d, $J=16\text{Hz}$)
 7.13(1H, d, $J=4\text{Hz}$) 7.17(1H, d, $J=4\text{Hz}$)
 7.20-7.37(5H, m) 7.41(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 7.91(1H,
 m) 8.03(1H, d, $J=8\text{Hz}$) 8.17(1H, s) 8.52(1H, m)
 8.84(1H, d, $J=6\text{Hz}$) 9.23(1H, m)

Esimerkki 8

(E)-(3-Fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli)-N-{1,2-di(pyridin-2-yyli)-
etyyli-2-propenamidi



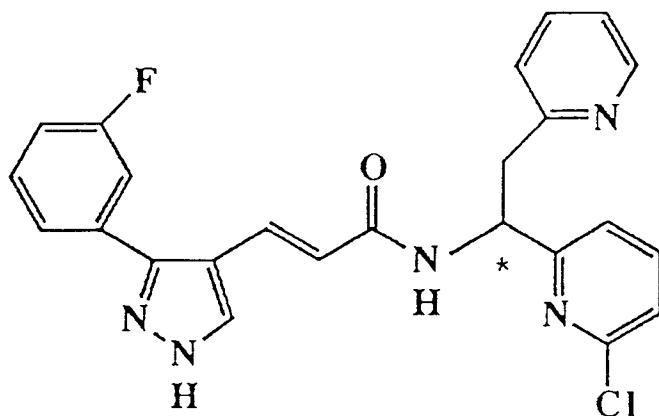
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

3.37(1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 14Hz) 3.43(1H, dd, $J=8\text{Hz}$,
 14Hz) 5.60(1H, m) 6.33(1H, d, $J=15\text{Hz}$)

7.09~7.14(3H, m) 7.17(1H, d, J=8Hz)
 7.36~7.60(8H, m) 7.82(1H, s) 8.09(1H, d, J=8Hz)
 8.44(1H, dd, J=2Hz, 5Hz) 8.48(1H, ddd, J=1Hz,
 2Hz, 5Hz)

Esimerkki 9

(+)-(E)-N-{1-(6-Klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyyli-
 3-{3-(3-fluorifenyyli)-1H-pyratsol-4-yyli}-2-propenamidi



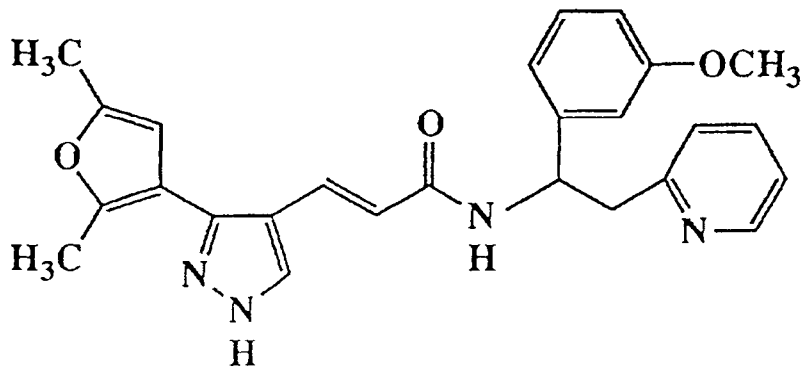
$[\alpha]_D^{20} = +104.3^\circ$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

3.37(1H, dd, J=6Hz, 14Hz) 3.42(1H, dd, J=8Hz,
 14Hz) 5.56(1H, m) 6.29(1H, d, J=16Hz)
 7.02~7.37(8H, m) 7.49~7.58(2H, m) 7.77(1H, s)
 8.01(1H, d, J=8Hz) 8.46(1H, dd, J=2Hz, 6Hz)

Esimerkki 10

(E)-3-{3-(2,5-Dimetyylifuran-3-yyli)-1H-pyratsol-4-yyli}-N-{1-
 (3-metoksifenyyli)-2-(pyridin-2-yyli)}etyyli-2-propenamidi

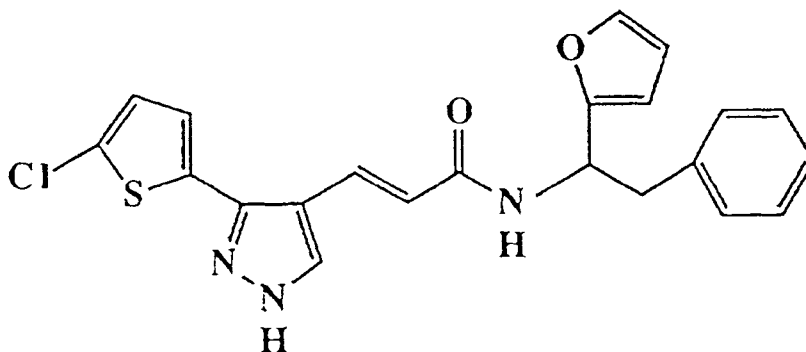


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

2.25(3H, s) 2.26(3H, s) 3.20(1H, dd, $J=8\text{Hz}$,
 14Hz) 3.34(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 14Hz) 3.73(3H, s)
 5.42(1H, m) 6.01(1H, s) 6.22(1H, d, $J=16\text{Hz}$)
 6.50~6.78(2H, m) 6.83(1H, d, $J=8\text{Hz}$) 7.05(1H, d,
 $J=8\text{Hz}$) 7.12~7.20(2H, m) 7.40(1H, d, $J=16\text{Hz}$)
 7.56(1H, td, $J=2\text{Hz}$, 8Hz) 7.75(1H, d, $J=7\text{Hz}$)
 7.81(1H, s) 8.50(1H, d, $J=5\text{Hz}$)

Esimerkki 11

(E)-3-{3-(2-Klooritiofen-5-yyli)-1H-pyratsol-4-yyli}-N-{1-(furan-2-yyli)-2-fenyyli}etyyli-2-propenamidi

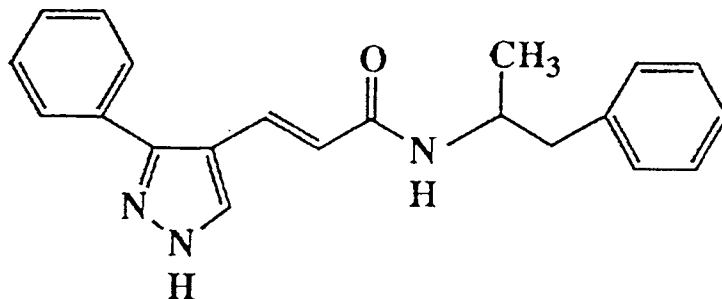


$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm)

3.02(1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 14Hz) 3.13(1H, dd, $J=5\text{Hz}$,
 14Hz) 5.23(1H, m) 6.23(1H, d, $J=3\text{Hz}$)
 6.32~6.44(2H, m) 7.04~7.26(8H, m) 7.38(1H, d,
 $J=16\text{Hz}$) 7.57(1H, s) 8.16(1H, bs) 8.52(1H, d,
 $J=9\text{Hz}$)

Esimerkki 12

(E)-N-(1-Metyyli-2-fenyyl)etyyli-3-(3-fenyyl-1H-pyratsol-4-yyli)-2-propenamidi

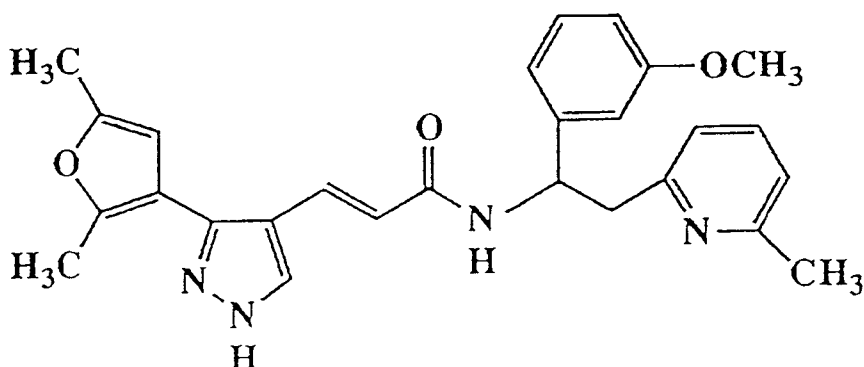


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm)

1.04(3H, d, $J=6\text{Hz}$) 2.63(1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 13Hz)
 2.79(1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 13Hz) 4.05(1H, m) 6.35(1H,
 d, $J=16\text{Hz}$) 7.14~7.36(6H, m) 7.40~7.60(5H, m)
 7.94(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Esimerkki 13

(E)-3-{3-(2,5-Dimetyyllifuran-3-yyli)-1H-pyratsol-4-yyli}-N-{1-(3-metoksifenyyl)-2-(2-metyyllipyridin-6-yyli)etyyli}-2-propenamidi



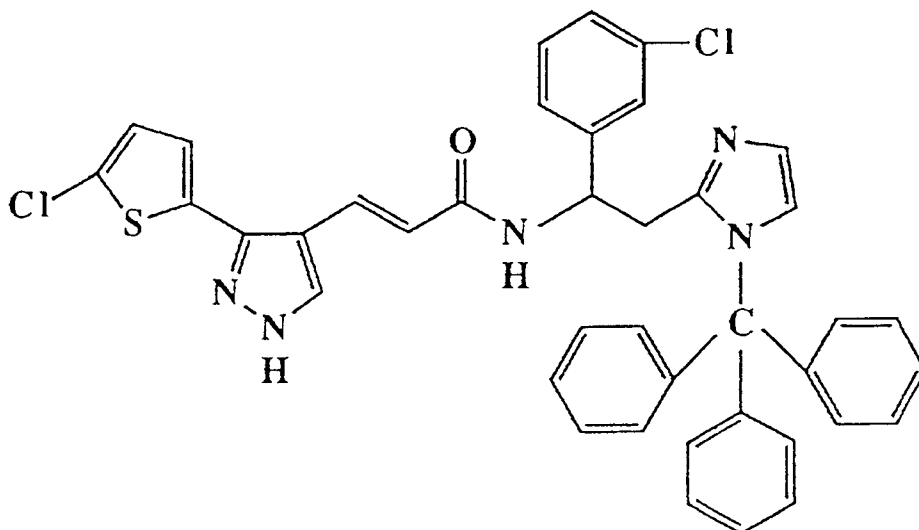
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ (ppm)

2.23(3H, s) 2.24(3H, s) 2.51(3H, s) 3.13(1H,
 dd, $J=8\text{Hz}$, 14Hz) 3.28(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 14Hz)
 3.73(3H, s) 5.39(1H, m) 6.01(1H, d, $J=2\text{Hz}$)
 6.23(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 6.72(1H, dd, $J=3\text{Hz}$, 8Hz)

6.78(1H, t, J=2Hz) 6.83(1H, d, J=8Hz) 6.88(1H, d, J=8Hz) 7.00(1H, d, J=8Hz) 7.17(1H, t, J=8Hz) 7.41(1H, d, J=16Hz) 7.46(1H, t, J=8Hz) 7.80(1H, s) 8.04(1H, d, J=7Hz)

Esimerkki 14

(E)-N-{1-(3-Kloorifenyyli)-2-(1-trifenyylimetyyli-imidatsol-2-yyli)}etyyli-3-{3-(2-klooritiofen-5-yyli)-1H-pyratsol-4-yyli}-2-propenamidi



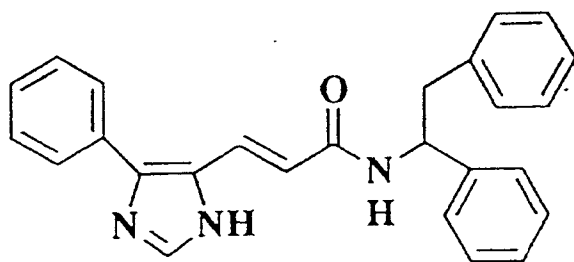
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

2.32(1H, dd, J=4Hz, 16Hz) 2.68(1H, dd, J=8Hz, 16Hz) 4.32~4.40(1H, m) 6.10(1H, d, J=16Hz) 6.73(1H, s) 6.80(1H, d, J=4Hz) 6.88~7.14(11H, m) 7.25~7.35(9H, m) 7.53(1H, d, J=15Hz) 7.67(1H, s) 8.82(1H, d, J=8Hz)

Esimerkki 15

(E)-N-(1,2-Difenyylietyyli)-(4-fenyyli-1H-imidatsol-5-yyli)-2-propenamidi

66



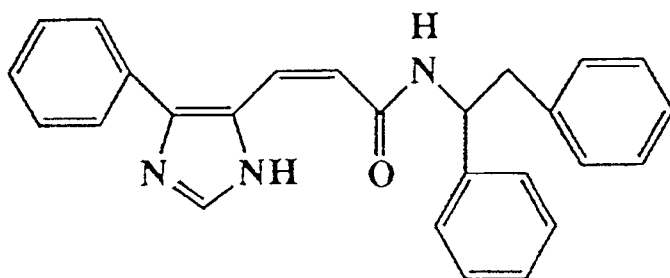
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

3.04(2H, d, $J=8\text{Hz}$) 5.28(1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 15Hz)

6.40(1H, br-s) 6.98~7.30(16H, m) 7.56(1H, d, $J=15\text{Hz}$)

Esimerkki 16

(Z)-N-(1,2-Difenyyl dietyyli)-(4-fenyyl-1H-imidatsol-5-yyli)-2-propenamidi



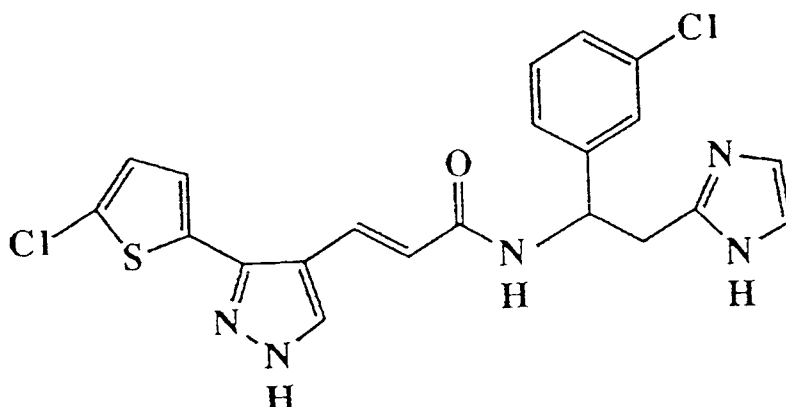
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

3.15(2H, d, $J=8\text{Hz}$) 5.32(1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 15Hz)

5.51(1H, d, $J=13\text{Hz}$) 6.46(1H, d, $J=8\text{Hz}$) 6.82(1H, d, $J=13\text{Hz}$) 7.07~7.61(16H, br-s)

Esimerkki 17

(E)-N-{1-(3-Kloorifenyyl)-2-(1H-imidatsol-2-yyli)}etyyli-3-[{3-(2-klooritiofen-5-yyli)}-1H-pyratsol-4-yyli]-2-propenamidi



Trifluorietikkahappoa (0,5 ml) lisättiin 10 ml:aan dikloorime-taaniliuosta, jossa oli 0,25 g (E)-N-{1-(3-kloorifenyyli)-2-(1-trifenyyylimetyyli-imidatsol-2-yyli)}etyyli-3-{3-(2-klooritiofen-5-yyli)-1H-pyratsol-4-yyli}-2-propenamidia, joka valmistettiin esimerkissä 14, ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli.

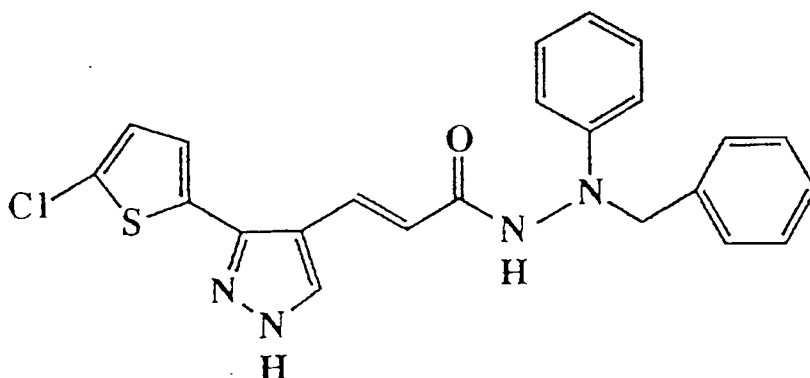
Reaktioseokseen lisättiin trifluorietikkahappoa (0,5 ml). Saatua seosta sekoitettiin 6 tuntia ja tislattiin vakuuissa suurimman trifluorietikkahappomäärän poistamiseksi. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja sitten gradienttieluointi dikloorimetaanin ja metanolin seoksella (80:1 - 70:1(v/v)), jol-loin saatiin 0,126 g otsikon yhdistettä.

• $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm)

3.05-3.16(2H, m) 5.37(1H, q, $J=8\text{Hz}$) 6.47(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 6.91(2H, s) 7.15-7.34(6H, m) 7.44(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 8.21(1H, br-s) 8.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$) 13.4(1H, br-s)

Esimerkki 18

(E)-3-{(2-Klooritiofen-5-yyli)-1H-pyratsol-4-yyli}-N²-fenyyli-N²-bentsyyli-2-propenohydratsidi



1,0 g (E)-3-{3-(2-klooritiofen-5-yyli)-1H-pyratsol-4-yyli}pro-peenihappoa liuotettiin dikloorimetaaniin, jonka jälkeen lisät-tiin 1,4 ml oksalyylikloridia ja katalyyttinen määrä dimetyyli-formamidia. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 5 tuntia

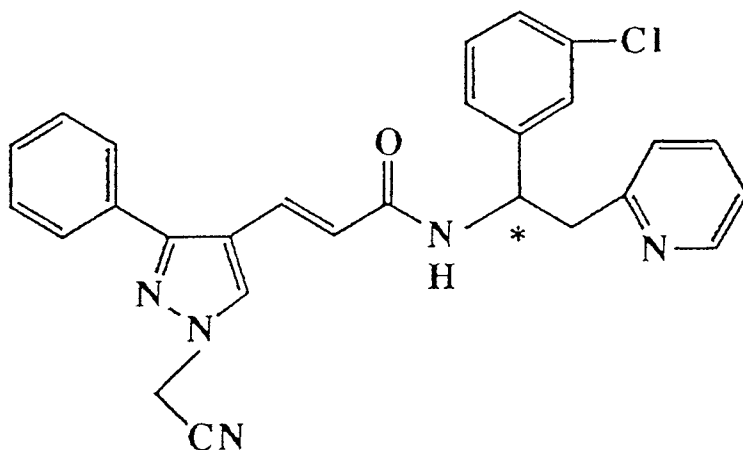
ja tislattiin vakuuissa liuottimen ja ylimääräisen oksalyyli-kloridin poistamiseksi. Jäännös liuotettiin tetrahydrofuraaniin, jonka jälkeen lisättiin 1,6 ml trietyyliamiinia ja 940 mg 1-fenyyli-1-bentsyylihydratsiinia. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuuttia, jonka jälkeen lisättiin vettä. Saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tislattiin vakuuissa liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla, jolloin saatiin 620 mg otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena amorfisena aineena.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm)

4.72(2H, s) 6.46(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 6.70~6.81(3H, m) 7.10~7.46(10H, m) 7.54(1H, d, $J=16\text{Hz}$)

Esimerkki 19

(+)-(E)-N-{1-(3-Kloorifenyyli)-2-(pyridin-2-yyli)-etyyli}-3-(1-syanometyyli-3-fenyyli-pyratsol-4-yyli)-2-propenamidi



19,1 g (-)-(E)-N-{1-(3-kloorifenyyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyyli}-3-(3-fenyyli-1H-pyratsol-4-yyli)-2-propenamidia liuotettiin 150 ml:aan dimetyyliformamidia, jonka jälkeen lisättiin 2,73 g 60% natriumhydridiä pienissä erissä jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen. Saatua seosta sekoitettiin 45 minuuttia, jonka jälkeen lisättiin pisaroittain 4,76 ml bromiasetonitriiliä. 30 minuutin kuluttua saatuun seokseen lisättiin jäävettä, jonka jälkeen uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja magnesiumsulfaatti suodatettiin pois. Suo-

dos tislattiin vakuuissa liuottimen poistamiseksi ja jäännös puhdistettiin silikageelikromatografialla (etyyliasetatin ja n-heksaanin muodostamalla järjestelmällä). Ensimmäisenä eluoitui (+)-(E)-N-{1-(3-kloorifenyyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyyli}-3-(2-syanometyyli-3-fenyylipyratsol-4-yyli)-2-propenamidi, joka kiteytettiin etyyliasetatin ja dietyylieetterin seoksesta, jolloin saatiin 3,34 g vaaleankeltaista kiinteätä ainetta. Toinen eluaatti oli otsikon yhdiste, joka kiteytettiin etanolin ja isopropyylieetterin seoksesta, jolloin saatiin 11,7 g valkoisia kiteitä.

$$[\alpha]_D^{20} = +44.5^\circ$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

3.13(1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 14Hz) 3.33(1H, dd, $J=5\text{Hz}$,

14Hz) 5.13(2H, s) 5.38(1H, m) 6.27(1H, d,

$J=16\text{Hz}$) 6.95(1H, d, $J=8\text{Hz}$) 7.06(1H, m)

7.12-7.20(4H, m) 7.37-7.46(3H, m) 7.30-7.60(4H,

m) 7.86(1H, s) 8.01(1H, d, $J=7\text{Hz}$) 8.50(1H, d,

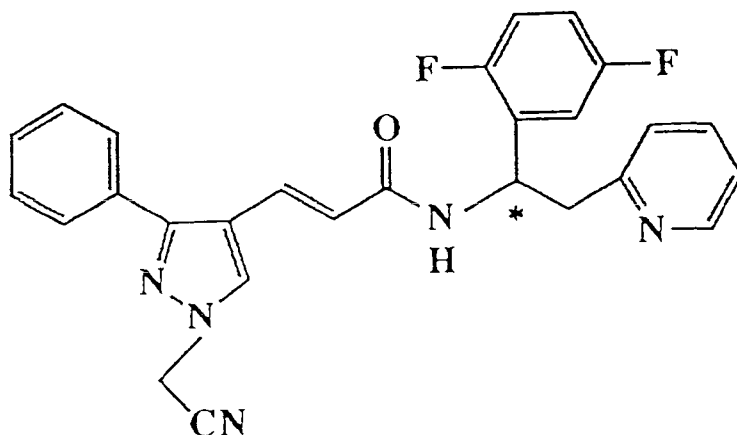
$J=5\text{Hz}$)

Esimerkit 20-26

Seuraavat yhdisteet valmistettiin kukin samalla tavalla kuin esimerkin 19 yhdiste.

Esimerkki 20

(+)-(E)-3-(1-Syanometyyli-3-fenyylipyratsol-4-yyli)-N-{1-(2,5-difluorifenyyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyyli}-2-propenamidi



s.p. 175-176°C

MS m/z: 470 (MH⁺)

alkuaineanalyysi yhdisteenä C₂₇H₂₁F₂N₅O

lask.: C 69.08 H 4.51 N 14.92%

löyd.: C 69.10 H 4.56 N 14.88%

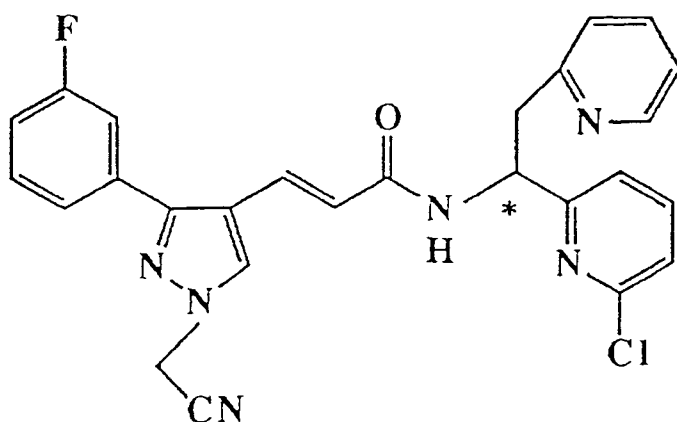
[α]_D²⁰ = +20.3°

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm)

3.19(1H, dd, J=7Hz, 14Hz) 3.33(1H, dd, J=5Hz, 14Hz) 5.12(2H, s) 5.63(1H, dd, J=5Hz, 7Hz) 6.29(1H, d, J=16Hz) 6.63-6.67(1H, m) 6.79-6.85(1H, m) 6.94-7.00(2H, m) 7.15(ddd, J=1Hz, 5Hz, 5Hz) 7.36-7.58(6H, m) 7.87(1H, s) 8.05(1H, d, J=7Hz) 8.49(1H, ddd, J=1Hz, 2Hz, 5Hz)

Esimerkki 21

(+)-(E)-N-{1-(2-Klooripyridin-6-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)etyyli}-3-{1-syanometyyli-3-(3-fluorifenyyli)pyratsol-4-yyli}-2-pro-penamidi



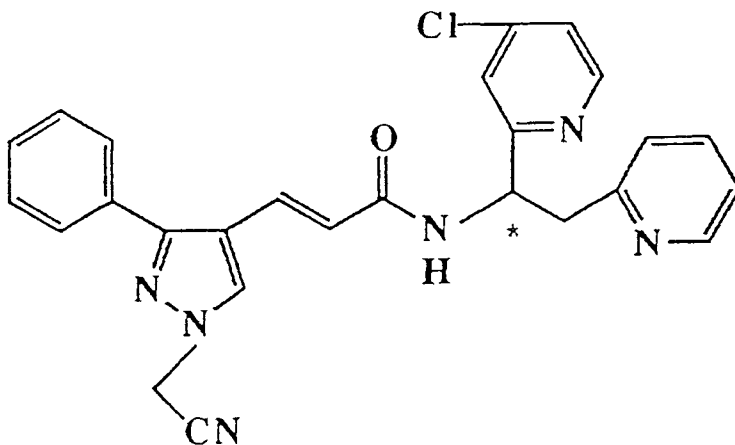
[α]_D²⁰ = +75.3°

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm)

3.31(1H, dd, J=6Hz, 14Hz) 3.43(1H, dd, J=7Hz, 14Hz) 5.13(2H, s) 5.51(1H, dd, J=7Hz, 13Hz) 6.30(1H, d, J=16Hz) 7.00~7.16(5H, m) 7.26~7.56(6H, m) 7.71(1H, d, J=7Hz) 7.86(1H, s) 8.47(1H, m)

Esimerkki 22

(+)-(E)-N-{1-(4-Klooripyridin-2-vyli)-2-(pyridin-2-vyli)etyyli-3-(1-syanometyyli)-3-fenyylipyratsol-4-vyli}-2-propenamidi

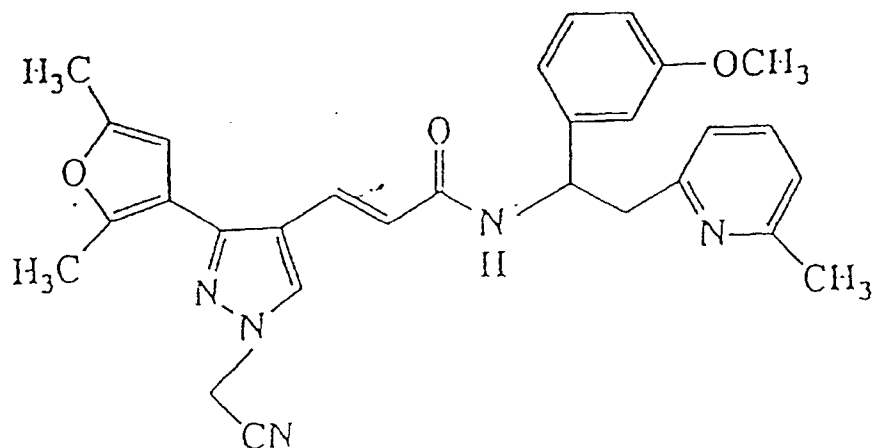


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

3.33(1H, dd, J=5Hz, 14Hz) 3.43(1H, dd, J=7Hz, 14Hz) 5.12(2H, s) 5.51(1H, dd, J=5Hz, 7Hz) 6.30(1H, d, J=16Hz) 7.03(1H, d, J=7Hz) 7.10~7.15(3H, m) 7.40~7.59(6H, m) 7.84(1H, d, J=7Hz) 7.86(1H, s) 7.84(1H, d, J=7Hz) 7.86(1H, s) 8.41(1H, d, J=5Hz) 8.47(1H, ddd, J=1Hz, 2Hz, 5Hz)

Esimerkki 23

(E)-3-{1-(Syanometyyli-3-(2,5-dimetyyllifuran-3-vyli)-pyratsol-4-vyli)-N-{1-(3-metoksifenyyli)-2-(2-metyyllipyridin-6-vyli)etyyli}-2-propenamidi

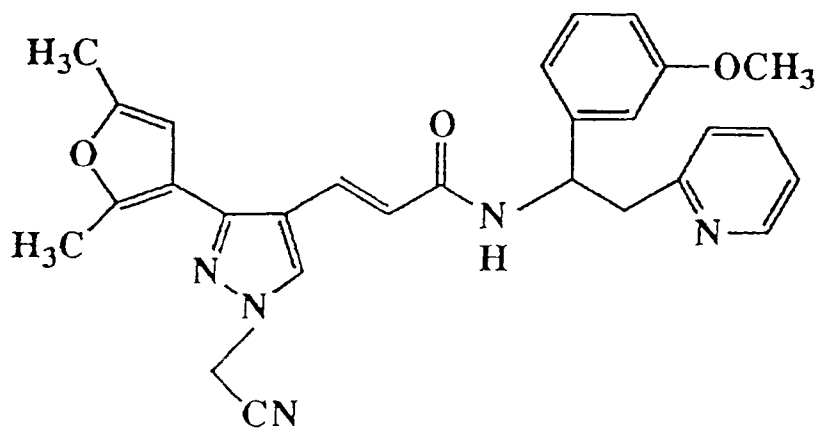


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

2.26(3H, s) 2.29(3H, s) 2.53(3H, s) 3.11(1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 14Hz) 3.29(1H, dd, $J=4\text{Hz}$, 14Hz) 3.73(3H, s) 5.35(1H, m) 6.06(1H, s) 6.18(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 6.70-6.74(2H, m) 6.77-6.82(2H, m) 7.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$) 7.16(1H, m) 7.42(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 7.43(1H, t, $J=8\text{Hz}$) 7.74(1H, s) 7.94(1H, d, $J=7\text{Hz}$)

Esimerkki 24

(E)-3-{1-[2-(3-metoksyfenyyli)-2-(pyridin-2-yyli)}etyyli-2-pro-
penamidi

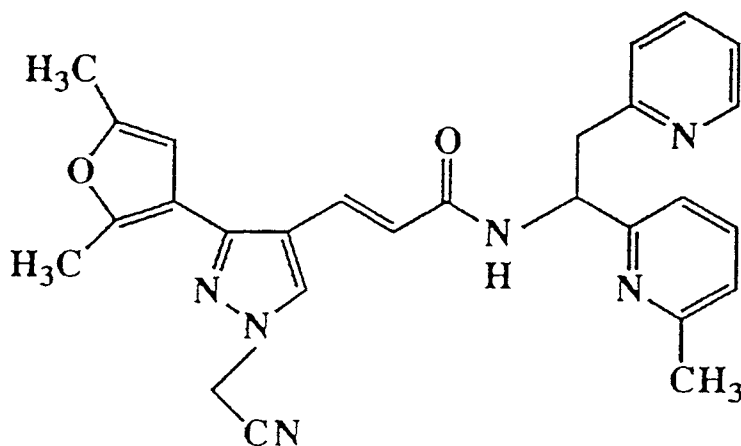


¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm)

2.27(3H, s) 2.30(3H, s) 3.17(1H, dd, J=8Hz, 14Hz) 3.33(1H, dd, J=5Hz, 14Hz) 3.72(3H, s) 5.05(2H, s) 5.39(1H, m) 6.06(1H, s) 6.20(1H, d, J=16Hz) 6.70-6.76(2H, m) 6.79(1H, d, J=8Hz) 7.00(1H, d, J=8Hz) 7.12-7.20(2H, m) 7.40(1H, d, J=16Hz) 7.55(1H, td, J=2Hz, 8Hz) 7.76(1H, s) 7.78(1H, d, J=8Hz) 8.51(1H, d, J=5Hz)

Esimerkki 25

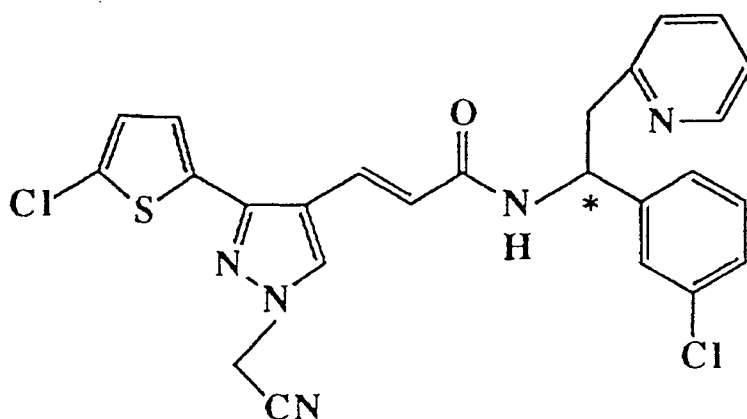
(E)-(1-Syanometyyli-3-(2,5-dimetyyllifuran-3-yyli)-pyratsol-4-yyli)-N-{1-(2-metyyllipyridin-6-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)}etyyli-2-propenamidi

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm)

2.27(3H, s) 2.31(3H, s) 2.52(3H, s) 3.28(1H, dd, J=6Hz, 14Hz) 3.42(1H, dd, J=7Hz, 14Hz) 5.08(2H, s) 5.49(1H, dd, J=7Hz, 14Hz) 6.07(1H, s) 6.25(1H, d, J=16Hz) 6.81(1H, d, J=8Hz) 6.83(1H, d, J=8Hz) 7.05(1H, d, J=8Hz) 7.11(1H, m) 7.40(1H, m) 7.42(1H, d, J=16Hz) 7.53(1H, td, J=2Hz, 8Hz) 7.67(1H, d, J=7Hz) 7.79(1H, s) 8.48(1H, m)

Esimerkki 26

(+)-(E)-N-{1-(3-Kloorifenyyli)-2-(pyridin-2-yyli)}etyyli-3-{1-syanometyyli-3-(2-klooritiofen-5-yyli)-pyratsol-4-yyli}-2-propenamidi



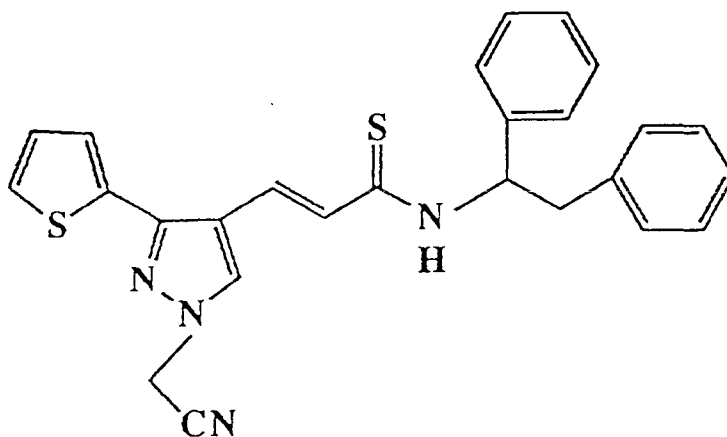
$$[\alpha]_D^{20} = +54.9^\circ$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

3.14(1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 14Hz) 3.35(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 14Hz) 5.08(2H, s) 5.39(1H, m) 6.32(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 6.88(1H, d, $J=4\text{Hz}$) 6.95(1H, d, $J=8\text{Hz}$) 7.05-7.20(6H, m) 7.54-7.60(2H, m) 7.82(1H, s) 8.13(1H, d, $J=6\text{Hz}$) 8.55(1H, m)

Esimerkki 27

(E)-3-{1-Syanometyyli-3-(tiofen-2-yyli)pyratsol-4-yyli}-N-(1,2-difenyylietyyli)-2-propentioamidi



720 mg (E)-3-{1-syanometyyli-3-(tiofen-2-yyli)-pyratsol-4-yyli}-N-(1,2-difenylylietyyli)-2-propenamidia ja 2,2 g Lawsonin reagenssia suspendoitiin tolueeniin. Saatua suspensiota palautusjäähdytettiin 40 minuuttia ja annettiin jäähtyä huoneenlämpöön. Saostunut kiinteä aine suodatettiin pois ja suodos tislattiin vakuumissa liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin sili-kageelikromatografialla, jolloin saatiin 180 mg otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena amorfisena aineena.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

3.25(1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 14Hz) 3.42(1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 14Hz) 6.04(1H, td, $J=7\text{Hz}$, 7Hz) 6.57(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 7.08-7.45(14H, m) 7.73(1H, s) 7.84(1H, d, $J=16\text{Hz}$)

Esimerkki 28

Esimerkin 2 yhdiste saadaan vaihtoehtoisesti seuraavalla tavalla.

4,0 g (-)-[1-(4-klooripyridin-2-yyli)-2-(pyridin-2-yyli)]etyyliamiinia valmistusesimerkistä 32 liuotettiin tetrahydrofuraaniin tyypikaasuilmakehässä, ja sitten liuokseen lisättiin 4,2 g (E)-[3-(3-fluorifenyyli)-1H-pyratsol-4-yyli]-2-propeenihappoa ja 3,6 g 1-(3-dimetyyliaminopropyli)-3-etyylikarbodi-imidihydrokloridia. Seosta sekoitettiin 24°C :ssa 19 tuntia. Reaktioseos laimennettiin 120 ml:lla vettä ja uutettiin 240 ml:lla 15% etyyliasettaattiliuosta metanolissa, ja 40 ml:lla etyyliasettaattia. Kaksi uuteneestettä yhdistettiin toisiinsa ja pestiin erikseen järjestyksessä 80 ml:lla 1% etikkahapon vesiliuosta, 80 ml:lla natriumvetykarbonaatin kylläistä vesiliuosta ja 80 ml:lla kyllästettyä suolavettä. Seos konsentroitiin ja kuivattiin alipaineessa epäpuhtaan tuotteen saamiseksi ylläolevasta otsikon yhdisteestä, HPLC-puhtauden ollessa 98,1%. Tuote liuotettiin 120 ml:aan 1N vetykloridihappoa, pestiin kahdesti 80 ml:lla dikloorimetaania ja neutraloitiin natriumvetykarbonaatilla. Sakat kerättiin suodattamalla, pestiin hyvin vedellä ja kuivattiin ilmassa 50°C :ssa 5 tuntia, jolloin saatiin 17,25 g ylläolevaa otsikon yhdistettä 95%:n saannolla, ja HPLC-puhtaus oli 98,6%. Tuote oli vaaleankeltaista jauhetta.

$$[\alpha]_D^{20} = +52.5^\circ \quad (c=0.594, \text{metanoli})$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)

3.34~3.46(2H, m) 5.55(1H, m) 6.30(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 7.04~7.20(5H, m) 7.20~7.30(2H, m) 7.38(1H, dt, $J=6\text{Hz}$, 9Hz) 7.56(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 7.58(1H, dt, $J=2\text{Hz}$, 8Hz) 7.83(1H, s) 8.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$) 8.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$) 8.46(1H, d, $J=5\text{Hz}$)

Esimerkki 29

Esimerkin 2 yhdisteen monofumaraattimonohydraatti

38,0 g esimerkissä 2 saatua yhdistettä liuotettiin 480 ml:aan etanolia ja 160 ml:aan vettä, kuumennettiin ja liukenemattomat aineet suodatettiin pois. Nestettä sekoitettiin jäiden kanssa ja lisättiin siemenkide. 40 minuutin kuluttua saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja kuivattiin ilmassa 80°C :ssa 2 päivää, jolloin saatiin 39,0 g otsikon monofumaraattimonohydraattia, jonka sulamispiste oli $153,5\text{--}156^\circ\text{C}$.

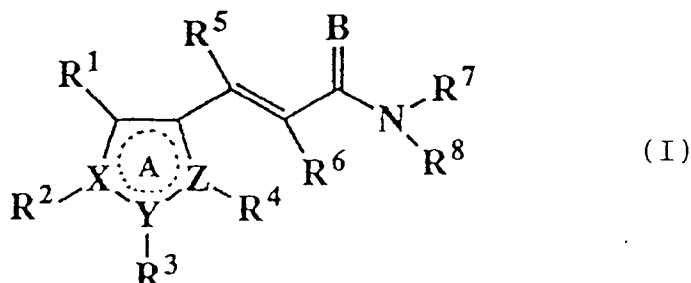
$$[\alpha]_D = +44.8^\circ \quad (c=1, \text{metanoli})$$

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ)

3.18(1H, dd $J=14\text{Hz}$, 9Hz) 3.32(1H, dd, $J=14\text{Hz}$, 5Hz) 5.43~5.50(1H, m) 6.44(1H, d, $J=16\text{Hz}$) 6.63(2H, s) 7.17~7.35(6H, m) 7.40~7.44(2H, m) 7.52~7.59(1H, m) 7.66(1H, ddd, $J=8\text{Hz}$, 8Hz , 2Hz) 8.07(1H, bs) 8.48(1H, ddd, $J=5\text{Hz}$, 2Hz , 1Hz) 8.52(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 1Hz) 8.63(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Seuraavan yleiskaavan (I) mukainen propeenihappojohdannainen tai sen farmakologisesti sopiva suola:



jossa A on aromaattinen rengas;

X, Y ja Z ovat kukin hiili, typpi, happi tai rikki;

R¹ on valinnaisesti substituoitu aryyli tai valinnaisesti substituoitu heteroaryyli;

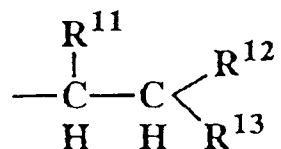
R², R³ ja R⁴ voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kukin on vety, alempi alkyyli, alempi alkenyyli, alempi alkynyyli tai ryhmä, jota esittää kaava -W-Q (jossa W on alemmasta alkyylistä saatu ryhmä; ja Q on valinnaisesti substituoitu aryyli, valinnaisesti substituoitu heteroaryyli, sykloalkyyli, syano, hydroksyyli, alempi alkoksi, asyylioksi, karboksyyli tai ryhmä, jota esittää kaava -NR⁹R¹⁰ (jossa R⁹ ja R¹⁰ voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia, ja kumpikin on vety, alempi alkyyli, asyyli, karbamoyyli tai alkyylikarbamoyyli, tai vaihtoehtoisesti R⁹ ja R¹⁰ voivat yhdessä tyypiatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, muodostaa syklisen ryhmän);

R⁵ ja R⁶ voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia, ja kumpikin on vety tai alempi alkyyli;

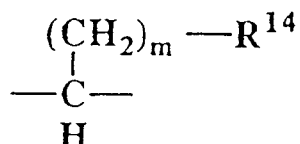
B on happi tai rikki; ja

R⁷ ja R⁸ voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi, valinnaisesti substituoitu aryyli, valinnaisesti substituoitu aryylialkyyli,

valinnaisesti substituoitu heteroaryyli, valinnaisesti substituoitu heteroaryylialkyyli, valinnaisesti suojattu karboksialkyyli, ryhmä, jota esittää seuraava yleiskaava:



(jossa R^{11} on vety, alempi alkyyli, valinnaisesti substituoitu aryyli, valinnaisesti substituoitu heteroaryyli, R^{12} on vety, hydroksyyli, alempi alkyyli, alempi alkoksi, valinnaisesti suojattu karboksyyli, valinnaisesti substituoitu amino, valinnaisesti substituoitu aryyli, valinnaisesti substituoitu heteroaryyli, valinnaisesti substituoitu aryylialkyyli tai valinnaisesti substituoitu heteroaryylialkyyli; ja R^{13} on vety, hydroksyyli, alempi alkyyli, alempi alkoksi, valinnaisesti substituoitu aryyli tai valinnaisesti substituoitu heteroaryyli), tai ryhmä, jota esittää kaava $-\text{V}-\text{E}$ [jossa V on ryhmä, jota esittää kaava $-\text{CO}-$, ryhmä, jota esittää kaava $-(\text{CH}_2)-$ tai ryhmä, jota esittää seuraava kaava:

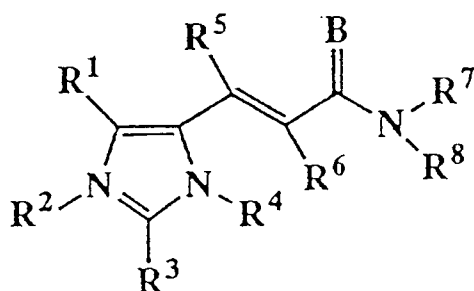


(jossa R^{14} on valinnaisesti substituoitu aryyli tai valinnaisesti substituoitu heteroaryyli; ja m on kokonaisluku 0 tai 1); ja E on valinnaisesti substituoitu aryyli tai valinnaisesti substituoitu heteroaryyli], tai vaihtoehtoisesti R^7 ja R^8 voivat yhdessä typpiätomien kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, muodostaa sykliksen ryhmän, joka voi olla substituoitu;

sillä edellytyksellä, että (1) kun yhdestä kolmeen jäsentä X:n, Y:n ja Z:n muodostamasta ryhmästä on typpiätoimeita ja yksi tai kaikki typpiätoimet ovat sitoutuneet yhteen viereiseen atomiinsa kaksoissidoksella, tai (2) kun yksi ryhmästä X, Y ja Z on typpi

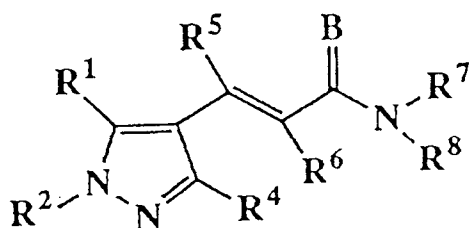
ja toiset niistä ovat happia tai rikkejä, silloin vastaavalla ryhmällä X, Y ja/tai Z ei ole niitä vastaavia substituentteja R², R³ ja/tai R⁴, ja että ainakin yksi ryhmästä X, Y ja Z on substituoimaton.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen propeenihappojohdannainen tai sen farmakologisesti sopiva suola, t u n n e t t u siitä, että sitä esittää seuraava yleiskaava:



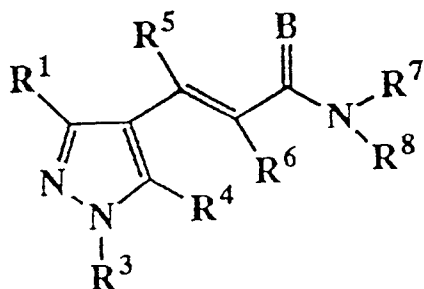
jossa R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ ja B ovat kuten edellä on määritelty.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen propeenihappojohdannainen tai sen farmakologisesti sopiva suola, t u n n e t t u siitä, että sitä esittää seuraava yleiskaava:



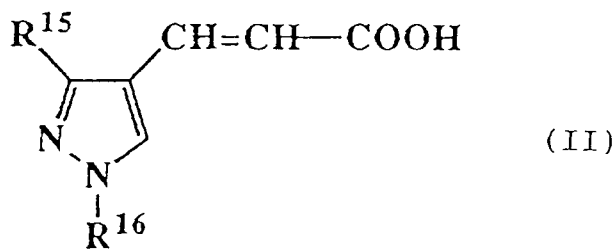
jossa R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ ja B ovat kuten edellä on määritelty.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen propeenihappojohdannainen tai sen farmakologisesti sopiva suola, t u n n e t t u siitä, että sitä esittää seuraava yleiskaava:



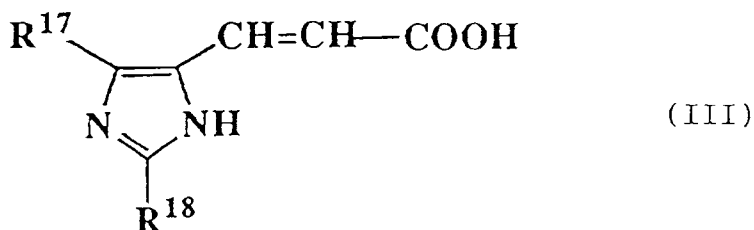
jossa R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 ja B ovat kuten edellä on määritetty.

5. Seuraavan yleiskaavan (II) mukainen propeenihappojohdannainen tai sen farmakologisesti sopiva suola:



t u n n e t t u siitä, että R^{15} on kuten määriteltiin R^1 :n suhteen; ja R^{16} on kuten määriteltiin R^3 :n suhteen.

6. Seuraavan yleiskaavan (III) mukainen propeenihappojohdannainen tai sen farmakologisesti sopiva suola:



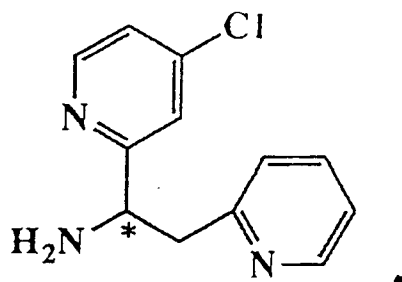
t u n n e t t u siitä, että R^{17} on kuten määriteltiin R^1 :n suhteen; ja R^{18} on kuten määriteltiin R^3 :n suhteen.

7. Seuraavan yleiskaavan (IV) mukainen amiini:



t u n n e t t u siitä, että R^{19} ja R^{20} voivat olla samoja tai erilaisia ja kumpikin on valinnaisesti substituoitu aryyli, valinnaisesti substituoitu aryylialkyyli, valinnaisesti substituoitu heteroaryyli tai valinnaisesti substituoitu heteroaryylialkyyli.

8. Seuraavan kaavan mukainen amiini:



9. Menetelmä ehkäisemään tai hoitamaan sairautta, jota vastaan adenosiniinantagonismi tehoaa, t u n n e t t u siitä, että annetaan farmakologisesti vaikuttava määrä patenttivaatimuksessa 1 määriteltyä ainetta tai sen farmakologisesti sopivaa suolaa kohteelle, joka kärsii tällaisesta sairaudesta.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että adenosiniinantagonismi on adnosiini A1-reseptorin antagonismi.