

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 913431 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **913431**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

C07D231/08

C07D401/12

C07D403/04

C07D413/04

C07D417/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **16.07.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **16.07.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **18.01.1992**

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

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

17.07.1990 US 553489

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, INDIANAPOLIS, IN 46285, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Brown, Raymond Frank, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Howbert, James Jeffry, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Lobb, Karen Lynn, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 • Neel, David Andrew, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

5 • Reel, Jon Kevin, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Pyratsolidinoni CCK:n ja gastriinin antagonistit ja niitä sisältävät farmaseuttiset koostumukset

Antagonister av pyrazolidinon CCK och gastrin och dessa innehållande farmaceutiska kompositioner

Pyratsolidinoni CCK:n ja gastriinin antagonistit ja niitä sisältävät farmaseuttiset koostumukset

Tämä keksintö koskee biologisesti aktiivisia pyrat-
 5 solidinoneja. Erityisesti tämä keksintö on kohdistettu tiettyihin substituoituihin pyratsolidinoneihin, jotka sitoutuvat kolekystokiniinin (CCK) reseptoreihin, esimerkiksi aivojen tai haiman mainittuihin reseptoreihin, ja gastriinin reseptoreihin, esimerkiksi mahalaukussa. Yhdis-
 10 teet ovat CCK:n ja gastriinin antagonisteja ja ne ovat käyttökelpoisia hoidettaessa tai ehkäistäessä CCK:hon ja gastriiniin liittyviä lämmilveristen selkärankaisten, esimerkiksi ihmisen, mahalaukun ja suoliston, keskushermoston ja ruokahalun säätelyjärjestelmän häiriöitä.

15 Kolekystokiniini (CCK) on neuropeptidi, joka on havaittu sekä gastrointestinaalisessa (mahalaukun ja suoliston) kudoksessa että keskushermoston kudoksessa. CCK:lla uskotaan olevan tärkeä merkitys ruokahalun säätelyssä. CCK:n vaikutuksiin sisältyvät paksunsuolen liik-
 20 kuvuuden stimulointi, sappirakon supistumisen stimulointi, haimaentsyymin erittymisen stimulointi ja mahalaukun tyhjenemisen inhibointi. CCK:n on ilmoitettu esiintyvän yhdessä dopamiinin kanssa tietyissä keskiaivojen neuroneissa ja siten ne vaikuttavat aivojen dopaminergisten järjestelmien toiminnassa. Gastriini on neuropeptidi, jota on ha-
 25 vaittu erityisesti gastrointestinaalisesta alueesta. Se on yksi mahahapon erittymisen ensisijaisista luonnollisista stimulaattoreista. Se vaikuttaa myös eri gastrointestinaalisten kudosten kasvua stimuloivasti.

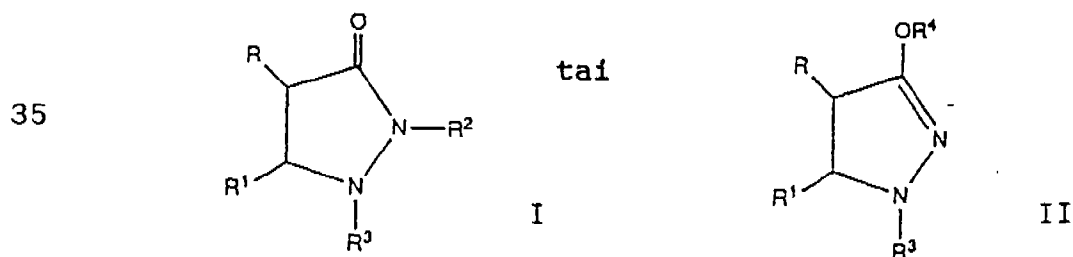
30 CCK:n ja gastriinin antagonistit ovat käyttökelpoisia hoidettaessa tai ehkäistäessä lämmilveristen selkärankaisten mahalaukun ja suoliston ja keskushermoston CCK:hon ja gastriinin liittyviä häiriöitä sekä muunnettaessa ruokahalua säännösteleviä järjestelmiä. CCK:n/gastriinin re-
 35 septoriryhmän ajatellaan sisältävän kolme reseptorien ala-

luokkaa, joille prototyyppireseptorin sijainti on annettu suluissa: CCK-A (haima), CCK-B (aivot) ja gastriini (mahanhapohja).

Kirjallisuudessa on julkaistu useita CCK-reseptorien antagonistiluokkia. Yksi luokka sisältää syklisten nukleotidien johdannaiset, esimerkiksi syklisen dibutyryyli-GMP:n. Toinen CCK:n antagonistien tunnistettu luokka sisältää CCK:n C-päätteiset fragmentit ja analogit. Vielä toinen CCK-reseptoriantagonistien luokka käsittää aminohappojohdannaiset, mukaan luettuna proglumiidi, glutaarihapon puoliamidin johdannainen ja N-asyylitryptofaanit, kuten p-klooribentsoyyl-L-tryptofaani. Äskettäin on kuvattu tietyt substituoidut aminofenyyliyhdisteet CCK-antagonisteina julkaistussa eurooppalaisessa patenttihakemuksessa EP-0166355. CCK:n sitovien yhdisteiden mahdollisten kliinisten käyttökohteiden laajuudesta johtuen on tehty intensiivistä tutkimusta muiden CCK-reseptoreihin sitoutumisominaisuuksia omaavien yhdisteiden määrittämiseksi.

Tämä keksintö on kohdistettu seuraavan kaavan I tai II esittämiin uusiin pyratsolidinoniyhdisteisiin, joilla on havaittu olevan CCK:n ja gastriinin antagonistiaktiivisuutta. Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia hoidettaessa tai ehkäistäessä lämmilveristen selkärankaisten, erityisesti ihmisen, CCK:hon liittyviä mahalaukun ja suoliston ja keskushermoston häiriöitä sekä muutettaessa ruokahalun säätelyjärjestelmiä. Gastriiniantagonisteina ne ovat erityisen käyttökelpoisia hoidettaessa tai ehkäistäessä mahalaukun ja suoliston haavaumia ja gastrointestinaalista alkuperää olevia kasvaimia.

Tämä keksintö on kohdistettu yhdisteisiin, joilla on kaava



5

10



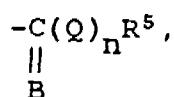
20



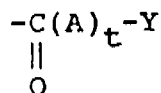
30

35

stituoitu 1:llä, 2:lla tai 3:lla substituentilla, kuten edellä on määritelty fenyylin yhteydessä; tai ryhmä $-(Q)_nR^5$ on 2-tetrahydroisokinolinyyli; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin; edellyttäen, että ainakin toinen ryhmistä R tai R^1 on muu kuin vety tai C_1-C_6 -alkyyli, ja R tai R^1 on vety vain, kun toinen R:stä ja R^1 :stä on substituoitu fenyyli, jossa substituentti on fenyyli; ja edellyttäen lisäksi, että ainakin toinen ryhmistä R^2 ja R^3 on muu kuin vety ja kun R^3 on ryhmä, jolla on kaava



R^2 on muu kuin ryhmä, jolla on kaava



Kaavan I tai II esittämissä yhdisteissä ryhmät R ja R^1 voivat olla joko cis- tai trans-konfiguraatiossa pyratolidinonirenkaan tason suhteen. Trans-konfiguraatio, joka on edullinen tämän keksinnön mukaisesti, on osoittautunut olevan termodynaamisesti suotuisa muoto.

Tässä käytettynä "halogeeni" viittaa fluoriin, klooriin tai bromiin. Termi " C_1-C_6 -alkyyli" sisältää sekä suoraketjuisen että haaraketjuisen alkyylin ja sykloalkyylin ja käsittää metyylin, etyylin, propyylin, syklopropyylin, isopropyylin, butyylin, metyyli-syklopropyylin, syklobutyylin, isobutyylin, t-butyylin, pentyylin, syklopentyylin, neopentyylin, heksyylin, sykloheksyylin, 2-metyylipentyylin ja vastaavat. " C_1-C_6 -alkoksi"- ja " C_1-C_6 -alkyyli"-substituenteissa alkyyliosuus on C_1-C_6 -alkyyli, kuten edellä on määritelty. Termi " C_1-C_6 -alkanoyyli" sisältää formyylin, asetyylin, propionyylin, butyryylin, pentanoyylin, heksanoyylin ja vastaavat.

Termi "farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat" käsittää suolat, jotka muodostuvat kaavan I tai II esittämistä yhdisteistä tavanomaisten happo-emäsreaktioiden mukaan, emäksisten ryhmien (kuten aminoryhmien) ja happamien ryhmien, erityisesti karboksyylihapporyhmien avulla. Siten tämän keksinnön farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat voidaan valmistaa käyttäen tavanomaisia kemiallisia menetelmiä emäksisen ja happaman osuuden sisältävistä kaavan I tai II esittämistä yhdisteistä. Yleensä suolat valmistetaan saattamalla vapaa emäs tai happo reagoimaan stökiometrisen määrän tai ylimäärän kanssa haluttua suolan muodostavaa happoa tai emästä sopivassa liuottimessa tai liuotinten yhdistelmässä. Sopiviin suolan muodostaviin happoihin sisältyvät epäorgaaniset hapot, kuten suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, sulfamidihappo, fosforihappo, typpihappo ja vastaavat; orgaaniset hapot, kuten etikkahappo, propioihappo, meripihkahappo, glykoliuhappo, steariinihappo, maitohappo, sitruunahappo, omenahappo, viinihappo, askorbiinihappo, pamoinihappo, maleiinihappo, hydroksimaleiinihappo, fenyylietikkahappo, glutamiinihappo, bentsoehappo, salisyylihappo, sulfaniliinihappo, 2-asetoksibentsoehappo, fumaarihappo, tolueenisulfonihappo, metaanisulfonihappo, etaanidisulfonihappo, oksaalihappo, bentseenisulfonihappo, pikriinihappo, kanelihappi ja vastaavat hapot. Emäksiin, joilla on käyttöä valmistettaessa kaavan I tai II esittämien, happo-osuuden omaavien yhdisteiden suoloja, sisältyvät alkali- tai maa-alkalimetallihydroksidit, kuten natrium-, kalium-, litium-, kalsium- tai magnesiumhydroksidit, ammoniakki, tai orgaaniset emäkset, kuten bentsyyliamiini, dibentsyyliamiini, dibentsyylietyleenidiini, trietyyliamiini, trimetyyliamiini, piperidiini, pyrrolidiini, 2-hydroksietyyliamiini, bis(2-hydroksietyyli)amiini, fenyylietyyliamiini ja vastaavat orgaaniset amiinit.

Tämän keksinnön yhdisteet sitoutuvat CCK- ja gastriinireseptoreihin aivoissa ja/tai perifeerisissä paikoissa, kuten haimassa, sappirakossa, mahalaukussa ja sykkärsuolessa (ileum). Näiden yhdisteiden kyky toimia CCK:n ja gastriinin vastavaikuttajana tekee ne käyttökelpoisiksi farmaseuttisina aineina hoidettaessa tai ehkäistäessä sairauksiloja, joissa CCK tai gastriini voivat olla osallisina, esimerkiksi mahalaukun ja suoliston häiriötiloissa, kuten ärtyneen suolen oireyhtymässä, haavaumissa, liiallisessa haiman tai mahalaukun erityksessä, äkillisessä haimatulehduksessa, suoliston liikehäiriöissä, mahalaukusta ja suolistosta peräisin olevissa kasvaimissa, keskushermoston häiriötiloissa, jotka koskevat CCK:n vuorovaikutusta dopamiinin kanssa, kuten neuroleptisissä häiriöissä, tardiiivissa dyskinesiassa, Parkinsonin taudissa, psykoosissa tai Gilles de la Tourette -oireyhtymässä, muissa keskushermoston häiriöissä, joissa CCK:n uskotaan olevan häiriön aiheuttava tekijä, kuten paniikkikohtauksissa ja muissa ahdistuksen muodoissa, ja muunnettaessa ruokahalua sääteleviä järjestelmiä.

Edullisia tämän keksinnön CCK- ja gastriinireseptoreihin sitoutuvia yhdisteitä ovat kaavan I esittämät pyratsolidinonit, erityisesti ne yhdisteet, joissa R ja R¹ ovat trans-konfiguraatiossa pyratsolidinonirenkaan tasoon nähden. Edullisesti R ja R¹ esittävät fenyyliä tai substituoitua fenyyliä. Edullinen ryhmä kaavan I esittämiä yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa R¹ on vety ja R³ on ryhmä, jolla on kaava

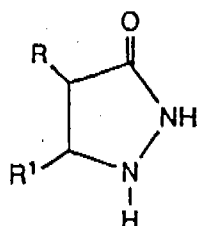


Yksi sarja tällaisia tämän keksinnön edullisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa B on rikki, n on 1, Q on -NH- ja R⁵ fenyyli tai substituoitu fenyyli.

Toinen edullinen ryhmä yhdisteitä, jotka sitoutuvat yhdenmukaisesti CCK- ja gastriinireseptoreihin, ovat kaavan I esittämät yhdisteet, joissa R^2 on vety ja R^3 on osuus, jonka määrittelee ryhmä $-\text{CONH}-[\text{CH}(R^6)]_q-(\text{CH}_2)_r-R^7$.

5 Näistä yhdisteistä erityisen edullisia ovat yhdisteet, joissa q ja r ovat 0 ja R^7 on fenyyli, substituoitu fenyyli, 2-naftyyli tai 3-kinolinyyli ja R ja R^1 ovat fenyyli, naftyyli tai substituoitu fenyyli trans-konfiguraatiossa pyratsolidinonirenkaan tasoon nähden. Kun R^7 on substituoitu fenyyli, edullisia substituentteja ovat halogeeni, erityisesti kloori, bromi tai jodi; trifluorimetyyli, C_1 - C_4 -alkyyli, C_3 - C_4 -alkyleeni, bentsyylioksi ja metyyliitio.

Tämän keksinnön yhdisteet on helppo valmistaa vastaavista kaavan III yhdisteistä



III

20

Välituotteena olevia 3-pyratsolidinoneja valmistetaan helposti saattamalla hydratsiini reagoimaan vastaavien α, β -tyydyttämättömien estereiden kanssa, joilla on kaava $R^1-\text{CH}=\text{C}(R)-\text{COOR}'$, jossa R ja R^1 ovat kuten edellä on määritelty ja R' on esterin muodostava ryhmä, tyypillisesti C_1 - C_6 -alkyyli. Näitä yhdisteitä valmistetaan yleensä asyloimalla tai alkyloimalla kaavan III esittämät 3-pyratsolidinonit neutraaleissa tai emäksisissä olosuhteissa asyloivien tai alkyloivien aineiden avulla, jotka valitaan tämän keksinnön halutun yhdisteen saamiseksi.

30

Tämän keksinnön toisessa suoritusmuodossa tuotetaan farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät aktiivisena aineena tehokkaan määrän kaavan I tai II esittämää yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan, täyteaineen tai laimennusaineen. Tällaiset valmisteet voidaan

35

valmistaa käytettäväksi suun kautta tai ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti lämmilveristen selkärankaisten, erityisesti ihmisen, mahalaukun ja suoliston, keskushermoston ja ruokahalua säätelevien järjestelmien häiriöiden
5 hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi.

Tämän keksinnön CKK:n tai gastriinin antagonistin suun kautta tapahtuvaa käyttöä varten valittu yhdiste voidaan antaa esimerkiksi tablettien tai kapseleiden muodossa tai vesipitoisen liuoksen tai suspension muodossa. Tablettien ollessa kysymyksessä yleisiin apuaineisiin sisältyvät
10 sideaineet, esimerkiksi siirappi, arabikumi, gelatiini, sorbitoli, tragantti, polyvinyylipyrrolidiini (Povidone), metyyliiselluloosa, etyyliiselluloosa, natriumkarboksimeetyyliiselluloosa, hydroksipropyylimetyyliiselluloosa, sakkaroosi ja tärkkelys; täyteaineet ja kantajat, esimerkiksi
15 maissitärkkelys, gelatiini, laktoosi, sakkaroosi, mikrokiteinen selluloosa, kaoliini, mannitoli, dikalsiumfofaatti, natriumkloridi ja algiiniinihappo; liukastusaineet, kuten magnesiumstearaatti; hajotusaineet, kuten kroskarmelloosi, mikrokiteinen selluloosa, maissitärkkelys, natriumtärkkelysglykolaatti ja algiiniinihappo; ja sopivat kostutusaineet, kuten lauryylisulfaatti. Suun kautta kapselimuodossa tapahtuvaa käyttöä varten käyttökelpoisiin laimennusaineisiin sisältyvät laktoosi ja kuivattu maissitärkkelys. Kun
20 suun kautta tapahtuvaa käyttöä varten vesipitoiset suspensiot ovat toivottavia, aktiivinen aine voidaan yhdistää emulgoivien ja suspendoivien aineiden kanssa, esimerkiksi sorbitolin, metyyliiselluloosan, glukoosin/sokerisiirapin, gelatiinin, hydroksietyyliiselluloosan, karboksimeetyyliiselluloosan, alumiinistearaattigeelin tain hydrattujen ruokaöljyjen, esimerkiksi manteliöljyn, fraktioidun kookosöljyn, öljyestereiden, propyleeniglykolin tai etyylialkoholin kanssa; aromiaineiden kanssa, kuten piparmintun, talvikkiöljyn, kirsikka-aromin tai vastaavien kanssa; säilön-

täaineiden kanssa, kuten metyyli- tai propyyli-p-hydrok-sibentsoaattien tai askorbiinihapon kanssa.

Tämän keksinnön mukaisesti farmaseuttisia valmis-teita voidaan myös valmistaa ruuansulatuskanavan ulkopuo-
5 lista käyttöä varten. Tällaiset valmisteet saatetaan tyy-pillisesti aktiivisen aineen steriilien isotoonisten liuosten muotoon tavanomaisen farmaseuttisen käytännön mukaisesti.

Tämän keksinnön yhdisteen sopiva annos käytettäväk-
10 si CCK:n tai gastriinin antagonistina ihmisellä vaihtelee yksittäisen potilaan iän, painon ja vasteen mukaan sekä potilaan oireiden ankaruuden ja hoidettavan sairauden luonteen mukaan. Siten hoitava lääkäri määrää normaalisti edullisen päivittäisen annoksen. Kuitenkin monissa tapauk-
15 sissa tämän keksinnön yhdisteiden tehokkaat päivittäiset annokset ovat noin 0,05 mg - 50 mg/kg ja edullisesti noin 0,5 - 20 mg/kg yksittäisenä tai jaettuna annoksena.

Seuraavat esimerkit on tuotettu kuvaamaan edelleen tämän keksinnön yhdisteitä ja menetelmiä niiden valmis-
20 tamiseksi.

Tetrahydrofuraani (THF) kuivattiin tislaamalla nat-riumista/bentsofenonista. Reaktiot ja työvaiheet toteutet-tiin huoneenlämpötilassa, ellei toisin mainita. Liuottimet poistettiin käyttäen kiertohaihdutinta alennetussa pai-
25 neessa. Kromatografia toteutettiin käyttäen normaalifaasin piihappopylväitä, ellei toisin mainita. Titraukset suori-tettiin käyttäen liuottimena DMF:a ja H₂O:ta suhteessa 2:1.

Esimerkki 1

1-[(4-kloori-3-trifluorimetyylifenyyli)aminokarbo-
30 nyyli]-4,5-difenyyli-3-pyratsolidinoni
[Menetelmä A]

4,5-difenyyli-3-pyratsolidinoni (3,00 g, 12,6 mmol)
liuotettiin 40 ml:aan THF:a typen alla, sitten lisättiin
2 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 4-kloori-3-trifluori-
35 metyyllifenyyli-isosyanaattia (2,87 g, 13,0 mmol,

1,03 ekv.) 10 ml:ssa THF:a. Sitten 2,3 tunnin kuluttua liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännöstä trituroitiin 25 ml:lla tolueenia. Tulokseksi saatu kiinteä aine jauhettiin, pestiin kahdesti tolueenilla ja kuivattiin tyhjössä 65 °C:n lämpötilassa, jolloin saatiin 4,94 g (85 %) valkoista kiinteätä ainetta.

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 3,81 (br s, 1H), 5,56 (br s, 1H), 7,26 - 7,50 (m, 10H), 7,62 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 8,13 (br s, 1H), 9,64 (br s, 1H), 10,90 (br s, 1H), massaspektrit (MS) 460 ($M+1$) $^+$;

$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$:n analyysi

laskettu: C 60,07, H 3,73, N 9,14;

havaittu: C 59,99, H 3,60, N 8,89.

Esimerkki 2

1-[(4-N,N-dimetyyliaminofenyyli)aminokarbonyyli]-4,5-difenyyli-3-pyratsolidinoni

[Menetelmä B]

4-N,N-dimetyyliaminoaniliini (2,00 g, 14,68 mmol) ja trietyyliamiini (3,63 g, 35,87 mmol, 2,44 ekv.) liuotettiin 50 ml:aan tolueenia typen alla, sitten liuokseen lisättiin trifosgeenia (1,45 g, 4,89 mmol, 0,333 ekv.) yhtenä eränä puhtaana kiinteänä aineena. Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttären 2,5 tunnin ajan, se jäähdytettiin ja suodatettiin sitten nopeasti, talteenotettu kiinteä aine pestiin kahdesti tolueenilla, sitten yhdistetyt suodokset haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 2,57 g 4-N,N-dimetyyliaminofenyyli-isosyanaattia ruskeana öljynä. Tämä liuotettiin uudelleen 50 ml:aan THF:a ja liuokseen lisättiin 4,5-difenyyli-3-pyratsolidinonin (3,50 g, 14,69 mmol, 1,00 ekv.) liuos 50 ml:ssa THF:a 3 minuutin kuluessa. Sitten 20,7 tunnin kuluttua liuotin poistettiin tyhjössä ja tuote eristettiin kromatografian avulla (preparatiivinen HPLC; 0 - 50 % EtOAc : tolueeni -gradientti), jolloin saatiin 1,73 g keltaista öljyä, joka kiteytyi hi-

taasti. Uudelleenkiteyttäminen tolueenista tuotti 744 mg (13 %) valkoista kiteistä kiinteätä ainetta:

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 2,84 (s, 6H), 3,71 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,12 - 7,52 (m, 12H), 8,86 (br s, 1H), 10,70 (br s, 1H); MS 400 (M⁺); titraus, pK_a-arvot 4,0, 7,9.

C₂₄H₂₄N₄O₂:n analyysi:

laskettu: C 71,98, H 6,04, N 13,99;

havaittu: C 72,08, H 6,06, N 14,06.

10 Esimerkki 3

1-[(4-bentsyylioksifenyyli)aminokarbonyyli]-4,5-difenyyli-3-pyratsolidinoni

[Menetelmä C]

4-bentsyylioksibentsoehappo (2,0 g, 8,8 mmol) suspendoitiin 50 ml:aan tolueenia oksalyylikloridin (5 ml) kanssa ja suspensiota kuumennettiin palautusjäähdyttään 15 minuutin ajan. Liuotin poistettiin tyhjössä, jäännös liuotettiin uudelleen 30 ml:aan asetonia ja siihen lisättiin NaN₃:n vesiliuos (1,16 g, 17,6 mmol, 2,0 ekv. 10 ml:ssa H₂O:ta) tipoittain jäähdyttään ulkopuolisesti vesihauteella. Seosta sekoitettiin 1 tunnin ajan, se laimennettiin H₂O:lla, sitä uutettiin kahdesti tolueenilla, sitten yhdistetyt uutteen pestiin vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin Na₂SO₄:lla. Tätä asyyliatsidiliuosta käsiteltiin 4,5-difenyyli-3-pyratsolidinonilla (1,6 g, 6,8 mmol, 0,76 ekv.), sitä lämmitettiin kunnes muodostui kuplia, ja lämmitystä ylläpidettiin 30 minuutin ajan. Liuosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa, liuotin poistettiin tyhjössä ja tuote eristettiin kromatografian avulla (0 - 30 % EtOAc : heksaani -gradientti), jolloin saatiin 1,6 g (52 %) valkoista kiinteätä ainetta: sulamispiste 127 - 130 °C;

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,95 (d, J = 6 Hz, 1H), 5,0 (s, 2H), 5,55 (d, J = 6 Hz, 1H), 6,8 (d, J = 10 Hz, 2H), 6,86 - 7,46 (m,

16H), 7,05 (d, J = 10 Hz, 2H), 8,95 (s, 1H); MS 463 (M⁺);
titraus, pK_a-arvo 7,7.

C₂₉H₂₅N₃O₃:n analyysi:

laskettu: C 75,14, H 5,44 N 9,07;

5 havaittu: C 75,15, H 5,49, N 9,14.

Esimerkki 4

1-[(2-[1,2,3,4-tetrahydronaftyyli])aminokarbonyyli]-4,5-difenyyli-3-pyratsolidinoni

[Menetelmä D]

- 10 1,2,3,4-tetrahydro-2-naftoehappo (6,39 mg, 3,63 mmol) liuotettiin 80 ml:aan bentseeniä typen alla, liuos kuivattiin atseotrooppisesti tislaamalla pieni osa liuotimesta, sitten liuokseen lisättiin difenyylifosfori-
15 foryyliatsidia (1,12 g, 4,08 mmol, 1,1 ekv.) ja Et₃N:a (0,41 g, 4,02 mmol, 1,1 ekv.) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttären 1 tunnin ajan. Liuotin poistettiin tyh-
jössä, jäännös liuotettiin kuivaan THF:iin typen alla ja siihen lisättiin 4,5-difenyyli-3-pyratsolidinonia (784 mg, 3,29 mmol, 0,91 ekv.) ja seosta sekoitettiin yön yli.
20 Liuotin poistettiin tyhjössä ja tuote eristettiin kromatografian avulla (25 - 50 % EtOAc : heksaani -gradientti), jolloin saatiin 0,92 g (68 %) valkoista vaahtoa. Kiteytettiin uudelleen 120 mg:n näyte i-Pr₂O : i-PrOH:sta, jolloin saatiin 94 mg valkoista kiinteätä ainetta, joka sisälsi
25 NMR:n mukaan kahden diastereomeerin 1 : 1 -seoksen: sulamispiste 82 - 95 °C;
1H NMR (CDCl₃) δ 1,46 - 1,66 (m, 1H), 1,79 - 1,97 (m, 1H), 2,30 - 2,84 (m, 2H), 2,95 (ilmeinen t d:stä, J = 6, 16 Hz, 1H), 3,87 (ilmeinen d, J = 6 Hz, 1H), 4,09 (m, 1H), 5,12
30 (m, 1H), 5,34 (ilmeinen d d:stä, J = 6, 14 Hz, 1H), 6,86 - 7,40 (m, 14H), noin 9,0 (v br s, 1H); MS 411 (M⁺).

C₂₆H₂₅N₃O₂:n analyysi:

laskettu: C 75,89, H 6,12, N 10,21;

havaittu: C 75,75, H 6,32, N 9,72.

Esimerkki 5

1-[(3-trifluorimetyyllibentsoyyli]-4,5-difenyyli-3-pyratsolidinoni

[Menetelmä E]

5 Liuosta, jossa oli 4,5-difenyyli-3-pyratsolidinonia (2,0 g, 8,4 mmol) 50 ml:ssa CH_2Cl_2 :ssa ja 5 ml:ssa pyridiinia, käsiteltiin tipoitain liuoksella, jossa oli 3-trifluorimetyyllibentsoyylikloridia (1,4 g, 8,4 mmol) 25 ml:ssa CH_2Cl_2 :a, ja seosta sekoitettiin yön yli. Seos
10 pestiin 1N HCl:lla, kuivattiin Na_2SO_4 :lla, haihdutettiin ja tuote eristettiin kromatografian avulla (preparatiivinen HPLC), jolloin saatiin 840 mg (24 %) purppuranpunaisena vaahtona:

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,83 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 7,2 - 7,64 (m, 15H); MS 410 (M^+); titraus, pK_a -arvo 7,15.

$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$:n analyysi:

laskettu: C 67,31, H 4,18, N 6,83;

havaittu: C 67,52, H 4,18, N 6,66.

Esimerkki 6

20 1-[(4-kloorifenyyli)oksikarbonyyli]-4,5-difenyyli-3-pyratsolidinoni

[Menetelmä F]

 Liuos, jossa oli 4,5-difenyyli-3-pyratsolidinonia (1,25 g, 5,26 mmol) 50 ml:ssa CHCl_3 :a, käsiteltiin liuoksella, jossa oli 4-kloorifenyyliklooriformaattia (1,0 g, 5,26 mmol) 10 ml:ssa CHCl_3 :a, ja seosta sekoitettiin yön yli. Liuotin poistettiin tyhjässä ja jäännös kiteytettiin uudelleen EtOAc : heksaanista, jolloin saatiin 1,6 g (58 %) valkoisena kiinteänä aineena: sulamispiste 175 -
30 177 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,98 (d, J = 6 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 6 Hz, 1H), 6,8 - 7,5 (m, 15H); MS 392 (M^+); titraus, pK_a -arvo 7,8.

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$:n analyysi:

35 laskettu: C 67,26, H 4,36, N 7,13;

havaittu: C 67,49, H 4,54, N 7,17.

Esimerkki 7

1-[(3,4-diklooribentsyyli)aminokarbonyyli]-4,5-difenyli-3-pyratsolidinoni

[Menetelmä M]

5 Liuosta, jossa oli 1-[(4-nitrofenyyli)oksikarbonyyli]-4,5-difenyli-3-pyratsolidinonia (1,00 g, 2,48 mmol) ja 3,4-diklooribentsyyliamiinia (5 ml) 50 ml:ssa absoluuttista EtOH:a, palautusjäähdytettiin 8 tunnin ajan. Liuotin poistettiin tyhjöissä, jäännös otettiin CH_2Cl_2 :iin, pestiin
10 kahdesti 1 N HCl:lla ja kerran puskurilla, jonka pH-arvo oli 7, ja kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Liuotin poistettiin tyhjöissä, minkä jälkeen tuote puhdistettiin kromatografian avulla (0 - 35 % EtOAc : heksaani -gradientti), jolloin saatiin 250 mg (23 %) kiinteätä ainetta:

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,93 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 4,28 (dABq, $J = 7$, 15 (JAB) Hz, $\Delta u = 48$ Hz, 2H), 5,50 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 5,56 (br t, $J = 7$ Hz, 1H), 6,92 - 7,44 (m, 13H), 8,73 (br s, 1H); MS 439 (M^+); titraus, pK_a 8,4.

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$:n analyysi:

20 laskettu: C 62,74, H 4,35, N 9,54;

havaittu: C 62,49, H 4,53, N 9,25.

Esimerkki 8

2-[(4-kloori-3-trifluorimetyylifenyyli)aminokarbonyyli]-4,5-difenyli-3-pyratsolidinoni

25 [Menetelmä N]

1-[(4-kloori-3-trifluorimetyylifenyyli)aminokarbonyyli]-4,5-difenyli-3-pyratsolidinonia (2,00 g, 4,35 mmol) 100 ml:ssa tolueenia, kuumennettiin palautusjäähdyttään 24 tunnin ajan. Liuotin poistettiin tyhjöissä, minkä jälkeen uudelleen järjestetty tuote eristettiin kromatografian avulla (CH_2Cl_2), sitten kiteytettiin uudelleen $i\text{-Pr}_2\text{O}$: heksaanista, jolloin saatiin 300 mg (15 %) valkoista kiinteätä ainetta: sulamispiste 72 - 74 °C.

35 ^1H NMR (CDCl_3) δ 4,22 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4,82 (dd, $J = 9$, 12 Hz, 1H), 5,44 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,32 -

7,42 (m, 8H), 7,46 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=3, 9 Hz, 1H), 7,87 (d, J=3 Hz, 1H), 10,56 (br s, 1H); MS 459 (M⁺).

$C_{23}H_{17}ClF_3N_3O_2$:n analyysi:

laskettu: C 60,07, H 3,73, N 9,14;

5 havaittu: C 59,95, H 3,92, N 8,88.

Esimerkki 9

1-[6-kloori-2-bentsotiatsolyyli]-4,5-difenyyli-3-pyratsolidinoni

[Menetelmä O)

10 Reaktio toteutettiin kuivassa typpi-ilmakehässä. Suspensio, jossa oli 4,5-difenyyli-3-pyratsolidinonia (1,19 g, 5,00 mmol) 35 ml:ssa tolueenia, käsiteltiin 0,40 g:lla NaH:a (60 %:nen mineraaliöljyssä, hydridipitoisuus 0,24 g, 10,0 mmol, 2,00 ekv.), ja seosta sekoitettiin 15 45 °C:n lämpötilassa 2 tunnin ajan. Siihen lisättiin 2,6-diklooribentsotiatsolia (1,02 g, 5,00 mmol, 1,00 ekv.) ja sekoittamista jatkettiin 80 °C:n lämpötilassa 20 tunnin ajan. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos kaadettiin 30 ml:aan jäällä jäähdytettyä 0,5 N HCl:a, sitä uutettiin 20 EtOAc:lla, ja erotettu orgaaninen faasi pestiin kahdesti kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin Na₂SO₄:lla, ja liuotin haihdutettiin tyhjöissä. Jäännös kiteytettiin uudelleen Et₂O : heksaanista, jolloin saatiin 1,46 g (72 %) vaaleanruskeita kiteitä: sulamispiste 170,5 - 172,5 °C.

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 4,07 (br d, J = 6 Hz, 1H), 5,24 (br d, J = 6 Hz, 1H), 7,16 - 7,58 (m, 14H); MS 405 (M⁺); titraus, pK_a-arvo 6,6.

$C_{22}H_{16}ClN_3OS$:n analyysi:

laskettu: C 65,10, H 3,97, N 10,35;

30 havaittu: C 64,85, H 4,13, N 10,12.

Esimerkki 10

1-[(4-aminofenyyli)aminokarbonyyli]-4,5-difenyyli-3-pyratsolidinoni

1-[(4-nitrofenyyli)aminokarbonyyli]-4,5-difenyyli-3-pyratsolidinonia (500 mg, 1,24 mmol) liuotettiin

50 ml:aan EtOH:a ja liuosta hydrattiin 5 %:sen Pd/C-katalyytin (500 mg) läsnäollessa 420 kPa:n vetypaineessa yön yli huoneenlämpötilassa. Seos suodatettiin katalyytin poistamiseksi, liuotin poistettiin tyhjössä ja tuote eristettiin kromatografian avulla (0 - 50 % EtOAc : heksaani - gradientti), jolloin saatiin 125 mg (27 %) kiinteänä aineena.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,97 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 10$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 10$ Hz, 2H), 7,2 - 7,5 (m, 10H); MS 372 (M^+); titraus, pK_a -arvot 4,5, 8,1.

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$:n analyysi:

laskettu: C 70,95, H 5,41, N 15,04;

havaittu: C 70,65, H 5,42, N 14,75.

Esimerkki 11

15 1-[(4-bromifenyyli)aminokarbonyyli]-2-(O-t-butyyliekarboksimetyyli)-4,5-difenyyli-3-pyratsolidinonija
1-[(4-bromifenyyli)aminokarbonyyli]-3-(O-t-butyyliekarboksimetoksi)-4,5-difenyyli-2-pyratsoliini

20 Suspensioon, jossa oli 1-[(4-bromifenyyli)aminokarbonyyli]-4,5-difenyyli-3-pyratsolidinonia (2,0 g, 4,6 mmol) 30 ml:ssa absoluuttista EtOH:a, lisättiin liuos, jossa oli KOH:a (1,1 ekv.) absoluuttisessa EtOH:ssa ja t-butyylibromiasetaatissa (5 ml).

25 Sekoitettiin 3 päivän ajan, minkä jälkeen KBr-sakka oli ilmestynyt. Seos laimennettiin H_2O :lla, sitä uutettiin Et_2O :lla, sitten Et_2O -kerros pestiin H_2O :lla ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja haihdutettiin tyhjössä. Kahden tuotteen erottamaton seos eristettiin kromatografian avulla (0 - 25 % EtOAc : heksaani - gradientti), jolloin saatiin 1,3 g (52 %) vaahtoa, joka sisälsi NMR:n mukaan suhteessa 3 : 2 N-alkyloituja ja O-alkyloituja tuotteita (ensimmäinen ja toinen otsikon yhdisteistä, tässä järjestyksessä):

35 ^1H NMR (CDCl_3) N-alkyloitu: δ 1,53 (s, 9H), 3,96 (d, $J = 19$ Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,65 (d, $J = 19$ Hz, 1H), 5,95 (s,

1H), 7,23 - 7,46 (m, 14H), 9,70 (s, 1H); O-alkyloitu: δ 1,53 (s, 9H), 4,18 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 5,40 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,23 - 7,46 (m, 14H), 7,74 (s, 1H); MS 549, 551 (Br-isotooppien M^+ -arvot).

5 $C_{28}H_{28}BrN_3O_4$:n analyysi:

laskettu: C 61,10, H 5,13, N 7,63;

havaittu: C 60,94, H 4,93, N 7,85.

Esimerkki 12

10 1-[(4-bromifenylyli)aminokarbonyyli]-2-karboksime-
tyyli-4,5-difenylyli-3-pyratsolidinoni ja 1-[(4-
bromifenylyli)aminokarbonyyli]-3-karboksimetoksi-
4,5-difenylyli-2-pyratsoliini

Esimerkin 11 t-butyyliestereiden alueisomeerinen
seos (N- ja O-alkyloitujen estereiden seos suhteessa noin
15 3 : 2) (500 mg, 0,91 mmol) liuotettiin 30 ml:aan CH_2Cl_2 :a
ja 5 ml:aan trifluorietikkahappoa. Neljän tunnin kuluttua
TLC (CH_2Cl_2) osoitti, että lähtöaineita ei ollut enää jäl-
jellä. Liuotin poistettiin tyhjössä ja kahden tuotteen
seos erotettiin kromatografian avulla (0 - 100 % EtOAc :
20 heksaani -gradientti), jolloin saatiin 180 mg (40 %) vaah-
toa, joka koostui NMR:n mukaan N-alkyloiduista ja O-alky-
loiduista yhdisteistä suhteessa 4 : 3 (ensimmäinen ja toi-
nen otsikon yhdiste, tässä järjestyksessä).

25 1H NMR ($CDCl_3$) N-alkyloitu: δ 4,09 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4,10
(d, $J = 19$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 19$ Hz, 1H), 5,83 (d, $J =$
2 Hz, 1H), 7,20 - 7,50 (m, 14H), 9,08 (s, 1H); O-alkyloi-
tu: δ 4,19 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 4,83 (ABq, $J = 16$ Hz, $a_u =$
30 Hz, 2H), 5,46 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,20 - 7,50 (m, 14H),
7,75 (s, 1H); MS 493, 495 (Br-isotooppien M^+ -arvot); tit-
30 raus, pK_a -arvot 4,8.

$C_{24}H_{20}BrN_3O_4$:n analyysi:

laskettu: C 58,31, H 4,08, N 8,50;

havaittu: C 58,59, H 4,03, N 8,24.

35 N- ja O-alkyloidut tuotteet erotettiin kromatogra-
fisesti Waters C_{18} -käänteisfaasipylvään avulla käyttäen

30 - 40 % CH_3CN : H_2O :ta, joka oli puskuroitu 0,3 - 0,5 %:sella NH_4OAc :lla. Ensimmäiset fraktiot ensimmäisestä läpäisystä haihdutettiin, lyofioitiin, sitten ne otettiin CH_2Cl_2 :iin, pestiin kahdesti 1 N HCl :lla ja liuotin poistettiin tyhjöissä, jolloin saatiin 28 mg O-alkyloitua tuotetta:

^1H NMR (CDCl_3) δ 4,19 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4,84 (ABq, $J = 17$ Hz, $\Delta\nu = 25$ Hz, 2H), 5,45 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6,39 (br s, 1H), 7,20 - 7,40 (m, 14H), 7,70 (s, 1H).

Jälkimmäiset fraktiot puhdistettiin vielä kahdesti kromatografian avulla ja käsiteltiin sitten samalla tavalla, jolloin saatiin 8 mg N-alkyloitua tuotetta:

^1H NMR (CDCl_3) δ CDCl_3 4,05 (s, 1H), 4,08 (br d, $J = 18$ Hz, 1H), 4,70 (br d, $J = 18$ Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 7,21 - 7,50 (m, 14H), 9,0 (br s, 1H).

Esimerkki 13

1-[(4-trifluorimetyylifenyyli)aminokarbonyyli]-3-metoksi-4,5-difenyyli-2-pyratsoliini

Liuos, jossa oli 1-[(4-trifluorimetyylifenyyli)aminokarbonyyli]-4,5-difenyyli-3-pyratsolidinonia (740 mg, 1,74 mmol) ja KOH :a (122 mg, puhtaus 88 %, 1,1 ekv.) 30 ml:ssa absoluuttista EtOH :a, käsiteltiin jodimetaanilla (5 ml) ja seosta sekoitettiin yön yli. Seos laimennettiin H_2O :lla, sitä uutettiin kahdesti CH_2Cl_2 :lla ja yhdistetyt uutteet pestiin H_2O :lla, kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja haihdutettiin tyhjöissä. Tuote eristettiin kromatografian avulla (0 - 15 % EtOAc : heksaani -gradientti), jolloin saatiin 61 mg (8 %) kiinteätä ainetta.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4,0 (s, 3H), 4,11 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 5,48 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,2 - 7,74 (m, 14H), 8,09 (s, 1H); MS 439 (M^+).

Myös 1-[(4-trifluorimetyylifenyyli)aminokarbonyyli]-2-metyyli-4,5-difenyyli-3-pyratsolidinoni eristettiin vastaten valmistettua tuotetta esimerkin 1 menetelmän mu-

kaisesti 2-metyyli-4,5-difenyyli-3-pyratsolidinonista ja 4-trifluorimetyylifenyyli-isosyanaatista.

Esimerkki 14

1-(indoli-2-karbonyyli)-4,5-difenyyli-3-pyratsolidinoni

- 5 Indoli-2-karboksyylihappo (1,35 g, 8,38 mmol), oksalylikloridi (4 ml) ja DMF (3 tippaa) lisättiin yksi kerrallaan 50 ml:aan tolueenia, ja seosta sekoitettiin, kunnes kaasun kehittyminen asettui ja saatiin homogeeninen
- 10 liuos (noin 20 min). Liuotin poistettiin tyhjössä, jäännös otettiin CH_2Cl_2 :iin ja lisättiin liuokseen, jossa oli 4,5-difenyyli-3-pyratsolidinonia (2,0 g, 8,40 mmol, 1,00 ekv.) 50 ml:ssa CH_2Cl_2 :a ja 5 ml:ssa pyridiinia. Sekoitettiin yön yli, minkä jälkeen liuos pestiin 1 N HCl:lla, kuivattiin
- 15 Na_2SO_4 :lla ja liuotin poistettiin tyhjössä. Jäljelle jäänyttä kiinteätä ainetta sekoitettiin CH_2Cl_2 :n kanssa, se suodatettiin ja kiteytettiin uudelleen DMF : H_2O :sta, jolloin saatiin 1,42 g (44 %) valkoista kiinteätä ainetta: sulamispiste 248 - 250 °C.
- 20 ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 3,82 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 6,95 - 7,6 (m, 16H), 11,84 (br s, 1H); MS 381 (M^+); titraus, pK_a -arvo 6,75.

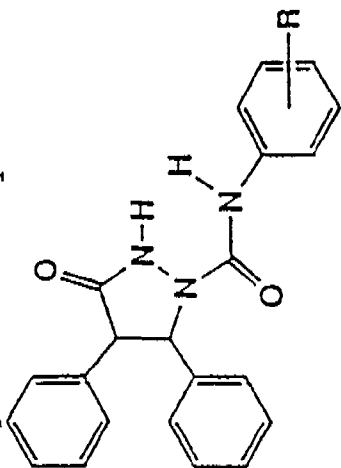
$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$:n analyysi:

- laskettu: C 75,57, H 5,02, N 11,02;
- 25 havaittu: C 75,38, H 5,21, N 10,99.

- Esimerkeistä 15 - 135 esitetään yhteenveto seuraavassa taulukossa I. Jokaisen esimerkin yhdiste on identifioitu viitaten rakennekaavaan, joka edeltää kutakin esimerkkiryhmää. Menetelmä kunkin yhdisteen valmistamiseksi ilmaistaan viitaten menetelmiin A - O, vastaten menetelmiä, jotka on identifioitu edellä olevissa esimerkeissä
- 30 1 - 9. Esimerkkien 1 - 67 ja 74 - 109 yhdisteiden pyratsolidinonirenkaan fenyyli-ryhmät ovat trans-asemassa.

TAULUKKO I

CCK:n ja gastriinin antagonistiteja koskevat fysikaalisen kemian tiedot



Seuraavien esimerkkien 15-59 rakenne

Esim.-n	H	Valmistus- menetelmä	Kiteyttämisen liuotin (a)	Saanto %	Sp. °C	MS	1H NMR	Kaava	Analyysi, % teoria/havaittu			
									C	H	N	
15	11	A	EtOAc: heksaani	2.20 g 43.3%	168-70	357 (M+)	DMSO 3.75 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 6.96-7.53 (m, 15H), 9.16 (s, 1H), 10.8 (s, 1H)	C22H19N3O2	73.93 73.84	5.36 5.42	11.76 11.75	
16	4-CF3	A (THF)	PhMe	2.32 g 43.3%	168-70	426 (M+)	DMSO 3.80 (br s, 1H), 5.58 (br s, 1H), 7.30-7.80 (m, 14H), 9.54 (br s, 1H), 10.90 (br s, 1H)	C23H18F3N3O2	64.94 64.67	4.26 4.09	9.88 9.75	
17	4-F	A	EtOAc: heksaani	1.76 g 65%	189-91	375 (M+)	CDCl3 3.99 (d, J=6 Hz, 1H), 5.53 (d, J=6 Hz, 1H), 6.85-7.5 (m, 14H), 8.95 (br s, 1H)	C22H18FN3O2	70.37 70.24	4.83 4.85	11.17 11.09	
18	4-Cl	A	EtOAc: heksaani	2.44 g 48%	173-5	391 (M+)	DMSO 3.78 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 7.24-7.6 (m, 14H), 9.32 (s, 1H), 10.81 (s, 1H)	C22H18ClN3O2	67.43 67.30	4.63 4.79	10.72 10.67	
19	4-Cl (H-Mo)	B	kromi (prepara- tiiviset levyt)	60 mg 40%		405 (M+)	CDCl3 3.18 (s, 3H), 3.53 (d, J=3 Hz, 1H), 4.86 (d, J=3 Hz, 1H), 6.9- 7.42 (m, 15H)	C23H20ClN3O2				

Analyyysi, %
teoria/havaittu

Valmistus- Kiteytymisen

Esim. A	menetelmä	liuotin (a)	Saanto %	Sn. C	MS	JHNMR	Kaava	C	H	N
20 4-Br	A (THF)	PhMe (PhMe-hemi-58% solvaatin saamiseksi)	2.64 g 58%	174.6b	435, 437 (Br-iso- tooppien M+-arvot)	DMSO 3.77 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 7.12-7.55 (m, 14H), 9.31 (br s, 1H), 10.81 (br s, 1H)	C22H18BrN3O2· 1/2 (C7H8)	63.49 63.15	4.60 4.60	8.71 8.81
21 4-I	C	EtOAc: heksaani	90 mg 2%	177.9	483 (M+)	CDCl3 4.0 (d, J=6 Hz, 1H), 5.54 (d, J=6 Hz, 1H), 6.9-7.5 (m, 14H)	C22H18IN3O2	54.67 54.46	3.75 3.70	8.69 8.51
22 4-CO2Et	A	kromi	480 mg 11%		430 (M+)	CDCl3 1.38 (t, J=8 Hz, 3H), 4.02 (d, J=6 Hz, 1H), 4.34 (q, J=8 Hz, 2H), 5.56 (d, J=6 Hz, 1H), 7.18-7.95 (m, 14H)	C25H22N3O4			
23 4-COMe	A	kromi	31 mg 1.2%		399 (M+)	CDCl3 2.52 (s, 3H), 4.03 (d, J=6 Hz, 1H), 5.55 (d, J=6 Hz, 1H), 7.31 (d, J=12 Hz, 2H), 7.2-7.5 (m, 11 Hz), 7.83 (d, J=12 Hz, 2H), 9.18 (br s, 1H)	C24H21N3O3			
24 4-NO2	A	EtOAc: heksaani	1.8 g 71%	168-70	402 (M+)	DMSO 3.83 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 7.25-7.5 (m, 10H), 7.82 (d, J=14 Hz, 2H), 8.2 (d, J=14 Hz, 2H), 9.77 (s, 1H), 11.03 (br s, 1H)	C22H18N4O4	65.67 65.43	4.51 4.56	13.92 13.70
25 4-Me	A	PhMe	1.72 g 44%		371 (M+)	DMSO 2.25 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 7.08 (d, J=8 Hz, 2H), 7.3-7.5 (m, 12H), 9.03 (br s, 1H), 10.74 (br s, 1H)	C23H21N3O2	74.37 74.52	5.70 5.50	11.31 11.10
26 4-Et	A	trituroitu PhMe:lla	3.74 g 92%		385 (M+)	DMSO 1.16 (t, J=8 Hz, 3H), 2.55 (q, J=8 Hz, 2H), 3.74 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 7.12 (d, J=9 Hz, 2H), 7.14-7.54 (m, 12H), 9.06 (br s, 1H), 10.76 (br s, 1H)	C24H23N3O2	74.78 75.00	6.01 6.13	10.90 10.71
27 4-n-Pr	C	EtOAc: heksaani	230 mg 6%	169-71	400 (M+)	CDCl3 0.9 (t, J=10 Hz, 3H), 1.58 (m, 2H), 2.5 (t, J=10 Hz, 2H), 4.0 (d, J=6 Hz, 1H), 5.54 (d, J=6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.03 (d, J=12 Hz, 2H), 7.1 (d, J=12 Hz, 2H), 7.23-7.5 (m, 10H), 8.62 (br s, 1H)	C25H25N3O2	75.16 75.07	6.31 6.23	10.52 10.50

Valmistus- Kiteyttämisen					Analyysi, % teoria/havaittu			
Esim. A	menetelmä	liuotin (a)	Saanto %	SD, °C	MS	HNMR	Kaava	C, H, N
28	4-n-Bu	A	EIOAc: heksaani	1.22 g 47%	165-7 413 (M ⁺)	CDC13 0.95 (t, J=10 Hz, 3H), 1.3 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 2.56 (t, J=10 Hz, 2H), 3.96 (d, J=6 Hz, 1H), 5.54 (d, J=6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.03 (d, J=12 Hz, 2H), 7.1 (d, J=12 Hz, 2H), 7.23-7.46 (m, 10H), 9.04 (s, 1H)	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₂	75.52 6.58 10.16 75.23 6.35 9.97
29	4-i-Pr	A	THF: EtOAc	1.0 g 40%	191-3 399 (M ⁺)	CDC13 1.21 (d, J=10 Hz, 6H), 2.83 (m, J=10 Hz, 1H), 4.0 (d, J=6 Hz, 1H), 5.53 (d, J=6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 14H), 8.65 (s, 1H)	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₂	75.16 6.31 10.52 75.37 6.42 10.46
30	4-t-Bu	C	EtOAc	790 mg 30%	204-7 413 (M ⁺)	CDC13 1.26 (s, 9H), 4.0 (d, J=6 Hz, 1H), 5.50 (d, J=6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.12 (d, J=12 Hz, 2H), 7.35 (d, J=12 Hz, 2H), 7.2-7.44 (m, 10H), 8.6 (s, 1H)	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₂	75.52 6.58 10.16 75.74 6.78 10.18
31	4-c-heksyyli	B	kromi, sit- ten EtOAc, 3% sitten kromi	104 mg 3%	200-3 439 (M ⁺)	DMSO 1.15-1.85 (m, 10H), 2.22 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 7.13 (d, J=12 Hz, 1H), 7.46 (d, J=12 Hz, 1H), 7.3-7.43 (m, 10H), 9.08 (s, 1H), 10.76 (s, 1H)	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₂	76.51 6.65 9.56 76.29 6.81 9.38
32	4-Ph	C	kromi, sit- ten EtOAc, 17% heksaani	312 mg 17%	180-2 433 (M ⁺)	CDC13 4.02 (d, J=6 Hz, 1H), 5.60 (d, J=6 Hz, 1H), 7.2-7.56 (m, 20H), 9.4 (br s, 1H)	C ₂₈ H ₂₃ N ₃ O ₂	76.94 5.50 9.97 76.86 5.39 9.96
33	4-OMe	A	EtOAc: heksaani	1.9 g 79%	154-7 387 (M ⁺)	CDC13 3.74 (s, 3H), 3.96 (d, J=6 Hz, 1H), 5.53 (d, J=6 Hz, 1H), 6.74 (d, J=12 Hz, 2H), 7.15 (d, J=12 Hz, 2H), 6.9-7.43 (m, 11H), 9.0 (br s, 1H)	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	71.30 5.46 10.85 70.71 5.67 10.71
34	4-OEt	A	trituroitu OhMe:lii	293 g 87%	401 (M ⁺)	DMSO 1.31 (t, J=7 Hz, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.97 (q, J=7 Hz, 2H), 5.55 (br s, 1H), 6.84 (d, J=8 Hz, 2H), 7.3-7.53 (m, 12H), 8.99 (br s, 1H), 10.72 (br s, 1H)	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₃	71.80 5.77 10.47 72.05 5.89 10.21

Analyysi, %
teoria/havaittu

Valmistus- Kiteyttämisen

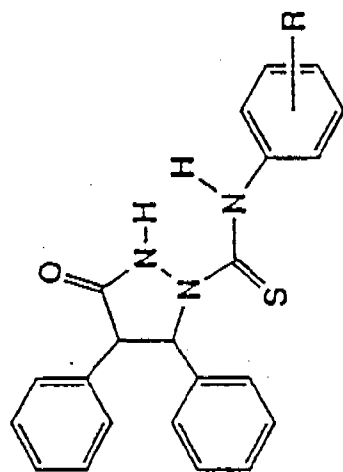
Esim. B	menetelmä	Saanto %		MS	JHNMR	Kaava	Analyysi, %		
		liuotin (a)	Et ₂ O:lla				C	H	N
35	4-OiPr	B	trituroitu Et ₂ O:lla 74%	134 g 178-80	CDC13 1.27 (d, J=8 Hz, 6H), 3.93 (d, J=5 Hz, 1H), 4.42 (septet, J=6 Hz, 1H), 5.54 (d, J=5 Hz, 1H), 5.72 (d, J=9 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.05 (d, J=9 Hz, 2H), 7.13-7.39 (m, 1H)	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₃	72.27 72.25	6.06 6.04	10.11 10.06
36	4-OC12CH2Ph	B	kromatografiassa (EtOAc: heksaani) 31% sitten trituroitu roitu PhMe:lla	324 mg 178-80	DMSO 3.01 (t, J=7 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 4.14 (t, J=7 Hz, 2H), 5.55 (br s, 1H), 6.86 (d, J=9 Hz, 2H), 7.18-7.52 (m, 1H), 9.01 (br s, 1H), 10.72 (br s, 1H)	C ₃₀ H ₂₇ N ₃ O ₃	75.45 75.71	5.70 5.78	8.80 8.67
37	4-OPh	A	EIOAc: 2.9 g ClOH 68%	188-90	DMSO 3.75 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.95-7.56 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 10.8 (s, 1H)	C ₂₈ H ₂₃ N ₃ O ₃	74.82 74.58	5.16 5.22	9.35 9.34
38	4-SMe	A	EIOAc: 1.6 g heksaani 65%	160-2	CDC13 2.42 (s, 3H), 4.0 (d, J=6 Hz, 1H), 5.54 (d, J=6 Hz, 1H), 6.95-7.44 (m, 1H), 8.98 (br s, 1H)	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	68.46 68.28	5.25 5.28	10.41 10.25
39	3-CF3	A	EIOAc: 3.0 g heksaani 83%	165-7	DMSO 3.8 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 7.3-7.56 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 10.88 (s, 1H)	C ₂₃ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₂	64.94 65.07	4.27 4.19	9.88 9.77
40	3-NO2	A	EIOAc: 2.11 g heksaani 84%	164-6	CDC13 4.03 (d, J=6 Hz, 1H), 5.62 (d, J=6 Hz, 1H), 7.2-8.1 (m, 1H)	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₄	65.57 65.53	4.51 4.25	13.92 13.67
41	3-Me	A	ClOH 1.05 g heksaani 46%	188-90	DMSO 3.3 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.8-7.54 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 10.86 (s, 1H)	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₂	74.37 74.17	5.70 5.63	11.31 11.04
42	3-OMe	A	EIOAc: 2.1 g heksaani 51%	163-5	CDC13 3.7 (s, 3H), 3.98 (d, J=6 Hz, 1H), 5.54 (d, J=6 Hz, 1H), 6.56-7.48 (m, 1H)	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	71.30 71.29	5.46 5.72	10.85 10.59
43	3-OiPr	B	ClOH: 450 mg heksaani 22%	80-85	CDC13 1.26 (d, J=6 Hz, 6H), 3.96 (d, J=5 Hz, 1H), 4.45 (septet, J=6 Hz, 1H), 5.51 (d, J=5 Hz, 1H), 6.54-6.62 (m, 2H), 6.91-7.08 (m, 3H), 7.21-7.50 (m, 1H)	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₃	72.27 71.99	6.06 6.18	10.11 9.94

Analyyysi, %
teoria/havaittu

Valmistus- Kiteyttämisen

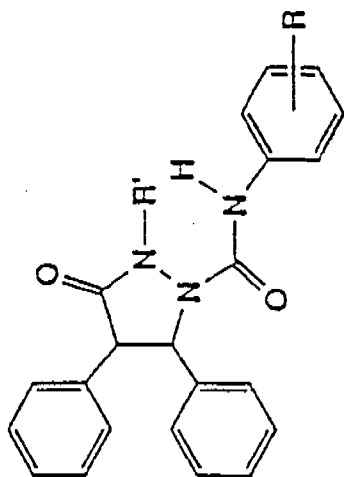
Esim.-R	menetelmä	liuotin (a)	Saanto% Sn.C	MS	¹ H NMR	Kaava	C	H	N		
44	3-OCH ₂ Ph	B	trituroitu Et ₂ O:lla	1.64 g 85%	143- 44.5	463 (M+)	CDCl ₃ 3.99 (d, J=5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 5.54 (d, J=5 Hz, 1H), 6.66-6.68 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.23-7.44 (m, 16H)	C ₂₉ H ₂₅ N ₃ O ₃	75.14 75.01	5.44 5.49	9.07 8.84
45	3-CF ₃ .4-Br	B	kromi	120 mg 12%		503, 505 (Br-iso- tooppien M+-arvot)	CDCl ₃ 4.03 (d, J=6 Hz, 1H), 5.58 (d, J=6 Hz, 1H), 7.2-7.56 (m, 15H)	C ₂₃ H ₁₇ BrF ₃ N ₃ O ₂	54.78 55.05	3.40 3.51	8.33 8.07
46	3,4-diCl	A	EtOAc: heksaani	2.2 g 49%	169-71	425 (M+)	CDCl ₃ 4.04 (d, J=6 Hz, 1H), 5.57 (d, J=6 Hz, 1H), 6.97-7.5 (m, 15H)	C ₂₂ H ₁₇ O ₂ N ₃ O ₂	61.99 62.22	4.02 4.11	9.86 9.75
47	3-Cl.4-F	A	EtOAc: heksaani	2.0 g 84%	174-6	409 (M+)	CDCl ₃ 4.0 (d, J=6 Hz, 1H), 5.56 (d, J=6 Hz, 1H), 6.95-7.5 (m, 15H)	C ₂₂ H ₁₇ O ₂ FN ₃ O ₂	64.47 64.03	4.18 4.76	10.25 9.53
48	3-NO ₂ .4-Cl	A	EtOAc: heksaani	910 mg 41%	149-51	436 (M+)	CDCl ₃ 4.03 (d, J=6 Hz, 1H), 5.58 (d, J=6 Hz, 1H), 7.2-7.82 (m, 14H), 9.3 (s, 1H)	C ₂₂ H ₁₇ ClN ₄ O ₄	60.49 60.23	3.92 4.03	12.83 12.79
49	3,4-(CH ₂) ₃	B	EtOAc: heksaani, sitten kromi, (EtOAc: heksaani, sitten kromi, (EtOAc: heksaani), sitten EtOAc	380 mg 12%	179-81	397 (M+)	DMSO 1.97 (m, 2H), 2.8 (m, 4H), 3.7 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 7.12-7.5 (m, 13H), 9.0 (s, 1H), 10.75 (s, 1H)	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂	75.55 75.67	5.83 5.95	10.57 10.46
50	3,4-(CH ₂) ₄	D	kromi (EtOAc: CH ₂ Cl ₂) sitten EtOAc: CH ₂ Cl ₂	354 mg 20%	177- 8.5	411 (M+)	CDCl ₃ 1.74 (t, J=3 Hz, 4H), 2.66 (d, J=7 Hz, 4H), 3.97 (d, J=5 Hz, 1H), 5.55 (d, J=5 Hz, 1H), 6.83-6.92 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 7.24-7.44 (m, 10H), 9.06 (br s, 1H)	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₂	75.89 76.08	6.12 6.33	10.21 10.05
51	3,4-diOMe	B	kromi	640 mg 11%		418 (M+)	CDCl ₃ 3.74 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.97 (d, J=6 Hz, 1H), 5.58 (d, J=6 Hz, 1H), 6.53-7.5 (m, 14H), 8.7 (s, 1H)	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₄	69.05 68.92	5.55 5.54	10.07 10.12

Valmistus- Kiteytämisen						Analyysi, % teoria/havaittu					
Esim. R	menetelmä	liuotin (a)	Saanto %	SD, °C	MS	JHNMR	Kaava	C	H	N	
52	3,4-OC12O	B	EIOAc	390 mg 7%	179-81	401 (M+)	DMSO 3.73 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 6.8-7.6 (m, 13 H), 9.05 (s, 1H), 10.75 (s, 1H)	C23H19N3O4	68.82 68.96	4.77 4.76	10.47 10.29
53	2-CF3	A	EIOAc	3.46 g 77%	143-5	425 (M+)	DMSO 3.8 (s, 1H), 5.6 (s, 1H), 7.2- 7.75 (m, 14H), 8.68 (s, 1H), 10.95 (s, 1H)	C23H18F3N3O2	64.94 65.15	4.26 4.19	9.88 9.60
54	2,3-diCl	A	THF: heksaani	3.9 g 70%	191-3	425 (M+)	DMSO 3.78 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 7.3-7.6 (m, 13H), 8.88 (s, 1H), 11.05 (s, 1H)	C22H17Cl2N3O2	61.93 62.00	4.02 3.96	9.86 9.94
55	2,4-diCl	A	EIOAc: heksaani	1.7 g 63%	150-3	425 (M+)	CDCl3 4.02 (d, J=6 Hz, 1H), 5.38 (d, J=6 Hz, 1H), 7.15-7.5 (m, 13H), 8.1 (d, J=10 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H)	C22H17Cl2N3O2	61.98 62.16	4.02 4.28	9.86 9.96
56	2,4-diF	A	kromi	800 mg 32%		393 (M+)	CDCl3 4.03 (d, J=6 Hz, 1H), 5.43 (d, J=6 Hz, 1H), 6.8 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 9H), 7.93 (m, 1H), 8.8 (br s, 1H)	C22H17F2N3O2			
57	2-Cl,5-CF3	A	EIOAc: heksaani	1.38 g 29%	130-2	459 (M+)	CDCl3 4.05 (d, J=6 Hz, 1H), 5.41 (d, J=6 Hz, 1H), 7.2-7.5 (m, 14H), 8.53 (s, 1H)	C23H17ClF3N3O2	60.07 60.37	3.73 3.95	9.14 9.03
58	3,5-diCF3	A	kromi	3.6 g 69%		493 (M+)	CDCl3 4.03 (d, J=6 Hz, 1H), 5.62 (d, J=6 Hz, 1H), 7.2-7.58 (m, 13H), 7.75 (s, 2H)	C24H17F6N3O2	58.42 58.59	3.47 3.75	8.52 8.69
59	3,5-diCl	A	EIOAc: heksaani	800 mg 30%	166-8	425 (M+)	DMSO 3.82 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.15-7.5 (m, 10H), 7.71 (s, 2H), 9.5 (s, 1H), 10.95 (s, 1H)	C22H17Cl2N3O2	61.99 61.75	4.02 3.94	9.86 9.65



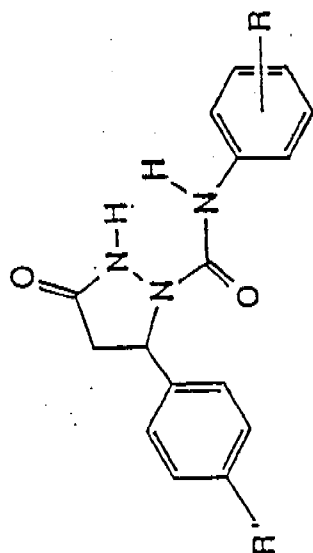
Analyyysi, %
teoria/havaittu

Esim. R	Valmistus- menetelmä	Kiteyttämisen liuotin (a)	Saanto %	SM	MS	JHNMR	Kaaava	Analyyysi, %		
								C	H	N
60 H	A (11F)	PhMe:heksaa- ni, sitten Et ₂ O:heksaa- ni ² (Et ₂ O-sol- vaatin saa- miseksi) kromi	117 mg 5%	69-79	373 (M+)	CDC13 4.03 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 7.10-7.54 (m, 16H), 9.6 (br s, 1H) [plus for Et ₂ O: 1.20 (t, 6H), 3.48 (q, 4H)]	C22H19N3OS- C4H10O	69.77 69.72	6.53 6.38	9.39 9.37
61 3-CF3	A		1.5 g 33%		442 (M+)	CDC13 4.07 (d, J=6 Hz, 1H), 5.82 (d, J=6 Hz, 1H), 7.12-7.63 (m, 15H)	C23H18F3N3OS	62.58 62.87	4.11 4.22	9.52 9.34
62 4-CF3	A	PhMe	800 mg 29%	87-90	441 (M+), 442 (M+)	CDC13 4.09 (d, J=6 Hz, 1H), 5.77 (d, J=6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=9 Hz, 1H), 7.2-7.28 (m, 3H), 7.3-7.44 (m, 7H), 7.44-7.64 (m, 5H)	C23H18F3N3OS	62.51 62.51	4.11 4.15	9.52 9.46
63 3-CF3,4-Cl	A	kromi, sit- ten tituroi- tu heksaanilla	200 mg 10%	80-2	475 (M+), 476 (M+)	CDC13 4.09 (d, J=6 Hz, 1H), 5.83 (d, J=6 Hz, 1H), 7.06-7.6 (m, 15H)	C23H17ClF3N3O S	58.05 58.15	8.02 8.55	3.60 3.62
64 2,3-diCl	A	EtOAc: heksaani	2.5 g 67%	154-6	441 (M+), 442, 444	DMSO 3.95 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.2-7.6 (m, 13H), 9.5 (br s, 1H), Cl ₂ -isotööp ² 11.5 (br s, 1H) pien ¹ M ⁺ -arvot	C22H17Cl2N3OS	59.73 59.92	3.87 4.11	9.50 9.73
65 penta-F	A	kromi	600 mg 21%		463 (M+)	CDC13 4.04 (d, J=5 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.2-7.55 (m, 11H)	C22H14F5N3OS			



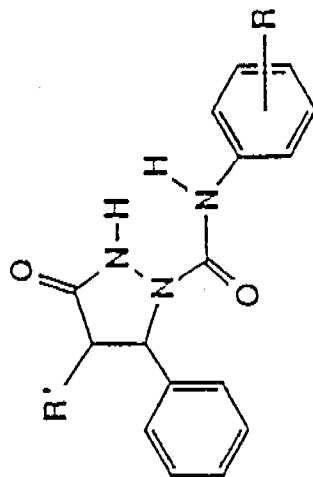
Valmistus- Kiteyttämisen

Esim. R	menetelmä	liuotin (a)	Saanto %	Sol. °C	MS	¹ H NMR	Kaava	Analyysi, % teoria/havaittu		
Me	A	EIOAc: heksaani	670 mg 76%	172-4	439 (M+)	DMSO 3.35 (s, 3H), 3.88 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 7.16-7.56 (m, 13H), 9.26 (s, 1H)	C ₂₃ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₂	C	H	N
66	2,3-diCl	Me						62.74	4.35	9.54
								62.55	4.26	9.37
67	4-CF ₃	Me	210 mg 40%		439 (M+)	CDCl ₃ 3.36 (s, 3H), 3.93 (d, J=3 Hz, 1H), 5.54 (d, J=3 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.15-7.6 (m, 14H)	C ₂₄ H ₁₂ O ₂ F ₃ N ₃ O ₂	65.60	4.59	9.56
								65.35	4.51	9.30



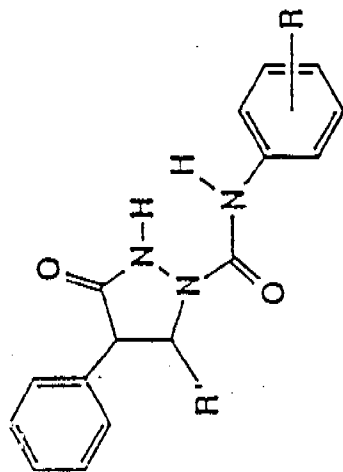
Analyyysi, %
teoria/havaittu

Valmistus- Kiteyttämisen			
Esim. A	menetelmä	liuotin (a)	Saanto & Sp. G MS
68	2,3-diCl Ph A	EIOAc	170 mg 63%
1H NMR			
DMSO 2.5 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 7.3-7.76 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.6 (br s, 1H)			
Kaava			
C ₂₂ H ₁₇ O ₂ N ₃			
C			
61.96			
H			
4.02			
N			
9.86			



Analyyysi, %
teoria/havaittu

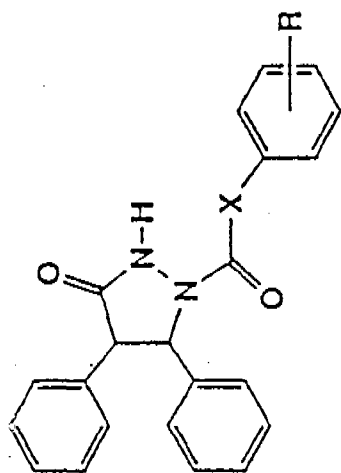
Valmistus- Kiteyttämisen			
Esim. A	menetelmä	liuotin (a)	Saanto & Sp. G MS
69	4-Br n-Bu A	kromi	670 mg 56%
1H NMR			
DMSO 0.84 (t, J=12 Hz, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 7.2-7.6 (m, 9H), 9.17 (s, 1H), 10.34 (s, 1H)			
Kaava			
C ₂₀ H ₂₂ BrN ₃ O ₂			
C			
61.96			
H			
4.02			
N			
9.86			



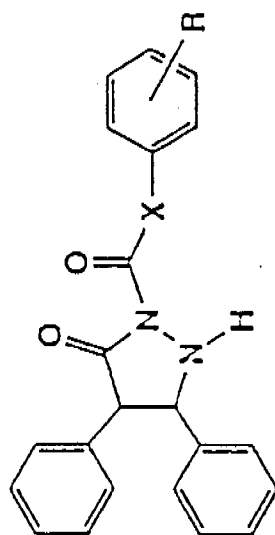
Analyyysi, %
teoria/havaittu

Valmistus- Kiteyttämisen

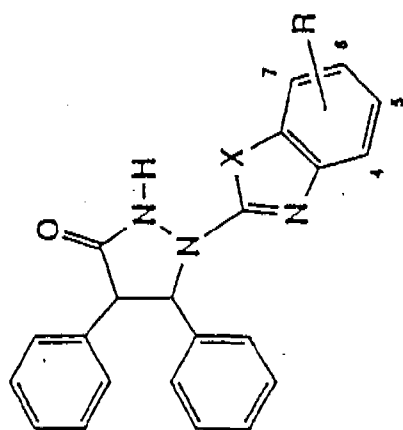
Esim.-A	menetelmä	liuotin (a)	Saanto %	Sa. °C	MS	1H NMR	Kaava	C	H	N	
70	3-CF3	n-Bu	A	kromi	290 mg 21%	405 (M+)	CDCl3 0.93 (t, J=12 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 4.83 (m, 1H), 7.2-7.6 (m, 9H), 7.74 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)	C21H22F3N3O2	62.21 62.40	5.47 5.66	10.36 10.26
71	4-CF3	n-Bu	A	kromi	136 mg 15%	405 (M+)	CDCl3 0.95 (t, J=8 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 3.53 (s, 1H), 4.82 (t, J=8 Hz, 1H), 7.18-7.35 (m, 5H), 7.44 (ABq, J=8 Hz, Δv=18 Hz, 4H), 7.65 (s, 1H), 8.55 (v br s, 1H)	C21H22F3N3O2	62.21 61.97	5.47 5.56	10.36 10.22
72	4-Br	Cl12Ph	A	EtOAc: heksaani	248 mg 51%	449, 451 (Br-iso- tooppien M+-arvot)	DMSO 2.97-3.15 (m, 2H), 3.47 (br s, 1H), 4.70 (br s, 1H), 7.01 (d, J=8 Hz, 2H), 7.15-7.42 (m, 12H), 9.05 (br s, 1H), 10.47 (br s, 1H)	C23H20BrN3O2	61.34 61.16	4.48 4.73	9.33 9.12
73	4-Br	i-Pr	A	kromi (EtOAc: heksaani)	45 mg 42%	401, 403, (Br-isotoop- pien M+-ar- vot)	CDCl3 1.12 (d, J=6 Hz, 6H), 2.05 (m, J=7 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 4.56 (d, J=8 Hz, 1H), 7.20-7.51 (m, 9H), 8.28 (br s, 1H)	C19H12OBrN3O2			



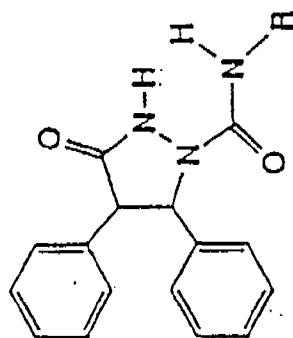
Valmistus- Kiteyttämisen				Analyysi, %			
Esim.-R	menetelmä	liuotin (a)	Saanto% Sn: C MS	teoria/havaittu			
74	4-CF3	E (E13N) c	100 mg 72-5 410 (M+) 6%	Kaava	C	H	N
				C23H17F3N2O2	67.31	4.18	6.63
					67.57	4.45	6.64
				1H NMR			
				CDCl3 3.89 (d, J=4 Hz, 1H), 5.16 (br s, 1H), 7.18-7.26 (m, 5H), 7.26-7.50 (m, 8H), 7.50-7.57 (m, 2H)			
75	3,4-diCl	(ei emäs- tä)	508 mg 68-70 410, 412 29% (Cl-isotoop- pien M+-arvot)	C22H16Cl2N2O2	64.25	3.92	6.81
					64.21	3.99	6.60
76	3-CF3	E (ei emästä)	600 mg 424 (M+) 17%	C24H19F3N2O2	67.92	4.51	6.60
					67.76	4.56	6.79
77	4-CF3	c	101 mg 66-68 424 (M+) 6%	C24H19F3N2O2	67.92	4.51	6.60
					67.78	4.56	6.45
78	3,4-diCl	E (E13N) E12O: heksaani 17%	1.0 g 70-72 426 (M+) heksaani 17%	C23H18Cl2N2O2	64.95	4.27	6.58
					64.93	4.67	6.60
79	H	O	E1OAc: 980 mg 164-6 358 (M+) heksaani 43%	C22H18N2O3	73.73	5.06	7.02
					73.94	5.29	7.88
80	4-IO2	O	E1OAc 1.3 g 175-7 403 (M+) 32%	C22H17N2O5	65.51	4.25	10.42
					65.49	4.31	10.34
81	4-Br	S	E1OAc: 610 mg 156-7 452, 454 heksaani 13% (Br-iso- tooppien M+-arvot)	C22H17BrN2O2S	58.29	3.78	6.18
					58.04	3.79	6.07



Valmistus- Kiteyttämisen				Analyysi, %		
menetelmä				teoria/havaittu		
Esim.-A	Valmistus-	liuotin (a)	Saanto% Sa-C	MS	HNMR	Kaava
02 3-CF3	NI	N				
		kromi	1.72 g	425 (M+)	CDCl ₃ 4.22 (d, J=12 Hz, 1H), 4.82 (dd, J=9 Hz, 12 Hz, 1H), 5.46 (d, J=9 Hz, 1H), 7.18-7.75 (m, 13H), 7.84 (s, 1H), 10.35 (s, 1H)	C ₂₃ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₂
		(CH ₂ Cl ₂)	48%			
03 4-CF3	NI	N		425 (M+)	CDCl ₃ 4.23 (d, J=12 Hz, 1H), 4.82 (dd, J=9, 12 Hz, 1H), 5.44 (d, J=9 Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.3-7.42 (m, 8H), 7.56-7.7 (m, 4H), 10.4 (br s, 1H)	C ₂₄ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₂
		kromi,	530 mg	74-6		
		(CH ₂ Cl ₂),	30%			
		sitten tritu-				
		roitu heksaa-				
		nilla				



Valmistus- Kiteytämisen					Analyysi, %		
Esim.-R		menetelmä	liuotin (a)	Saanto %	Sp. C	MS	teoria/havaittu
84	H	S	O (C6H6)	Et2O	233 mg 42%	186.8 371 (M ⁺)	Kaava C22H17N3OS ¹H NMR CDCl3 4.05 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 7.15-7.68 (m, 15H) ¹³C 71.14 4.61 11.31 71.38 4.89 11.11
85	6-Br	S	O (PhMe)	Et2O: heksaani	1.67 g 57%	180.6 449, 451 (Br-iso- tooppien M ⁺ -arvot)	Kaava C22H16BrN3OS CDCl3 4.06 (d, J=7 Hz, 1H), 5.24 (d, J=7 Hz, 1H), 7.16-7.52 (m, 13H), 7.64 (d, J=1 Hz, 1H) ¹³C 58.67 3.58 9.33 58.87 3.83 9.08
86	4,5-diCl	S	O (PhMe)	Et2O: heksaani	1.10 g 83%	200.4 440 (Cl-iso- tooppien M ⁺ -arvot)	Kaava C22H15Cl2N3OS CDCl3 4.13 (d, J=8 Hz, 1H), 5.19 (d, J=8 Hz, 1H), 7.18-7.45 (m, 13H) ¹³C 60.01 3.43 9.54 60.30 3.70 9.62
87	H	O	O (PhMe)	Et2O	660 mg 62%	174. M ⁺ -arvot) 5.5	Kaava C22H17N3O2 CDCl3 4.04 (d, J=4.5 Hz, 1H), 5.60 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.14-7.54 (m, 15 H) ¹³C 74.35 4.82 11.82 74.56 4.98 11.67



Seuraavien esimerkkien 88-108 rakenne

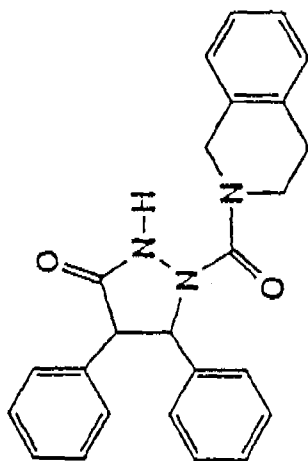
Analyyysi, %
teoria/havaittu

Esim. n ^o	Valmistus- menetelmä	Kiteytämisen liuotin (a)	Saanto %	Smp. °C	MS	1H NMR	Kaava	Analyyysi, %			
								C	H	N	
88	3-pyridiyyli	C	3.5 g 73%	208-10	358 (M ⁺)	DMSO 3.8 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 7.27-7.5 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.7 (m, 1H), 9.38 (br s, 1H), 10.94 (br s, 1H)	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₂	70.38 70.34	5.06 5.16	15.63 15.35	
89	4-pyridiyyli	C	183 mg 28%		358 (M ⁺)	CDCl ₃ 3.93 (d, J=6 Hz, 1H), 5.46 (d, J=6 Hz, 1H), 7.18-7.35 (m, 10H), 7.62 (d, J=10 Hz, 2H), 7.95 (d, J=10 Hz, 2H)	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₂				
90	1-naftiyyli	A	790 mg 33%	145-7	407 (M ⁺)	CDCl ₃ 4.03 (d, J=6 Hz, 1H), 5.51 (d, J=6 Hz, 1H), 6.8-7.8 (m, 18H), 9.0 (br s, 1H)	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₂	76.64 76.41	5.19 5.33	10.31 10.12	
91	2-naftiyyli	A	1.13 g 44%	172-4	407 (M ⁺)	CDCl ₃ 4.02 (d, J=6 Hz, 1H), 5.60 (d, J=6 Hz, 1H), 7.1-7.9 (m, 18H), 9.38 (br s, 1H)	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₂	76.64 76.83	5.19 5.27	10.31 10.26	
92	3-kinolinyyli	D	157 mg 12%	244- 6.5	409 (M ⁺)	DMSO 3.81 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 7.29-7.62 (m, 12H), 7.85 (d, J=8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8 Hz, 1H), 8.44 (d, J=2 Hz, 1H), 8.97 (d, J=2 Hz, 1H), 9.62 (br s, 1H), 11.00 (br s, 1H)	C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₂	73.51 73.48	4.93 4.74	13.71 13.55	

Analyysi, %
teoria/havaittu

Valmistus- Kiteyttämisen												
Esim.-A	menetelmä	liuotin (a)	Saanto %	Sp.-C	MS	JHNMR			Kaaava	C	H	N
						D	ClDCN: PhMe	224 mg 32%				
93	6-kinoo- linyyli											
94	n-Bu	A	kromi	2.68 g 76%	337 (M+)				C20H23N3O2	71.19 6.87 12.45 71.33 6.71 12.27		
95	c-heksyyli	A	EIOAc: heksaani	1.9 g 93%	363 (M+)				C22H25N3O2	72.70 6.93 11.56 72.59 7.03 11.30		
96	ClH2Ph	A	kromi	2.6 g 67%	371 (M+)				C23H21N3O2	74.37 5.70 11.31 74.11 5.77 11.12		
97	ClH2Ph (N-Me)	M	kromi (EIOAc: heksaani	380 mg 39%	385 (M+)				C24H23N3O2			
98	ClH2Ph-2-Cl	M	kromi	149 mg 15%	405 (M+)				C23H20ClN3O2	68.06 4.97 10.35 68.30 5.13 10.01		
99	ClH2Ph-3-Cl	C	EIOAc: heksaani	750 mg 29%	405 (M+)				C23H20ClN3O2	68.08 4.97 10.35 67.78 5.07 10.46		
100	ClH2Ph-4-Cl	A	EIOAc: heksaani	182 mg 30%	405 (M+)				C23H20ClN3O2	68.06 4.97 10.35 68.22 5.09 10.15		

Valmistus- Kiteytymisen				Analyysi, %	
Esim. A	menetelmä	liuotin (a)	Saanto %	Q	N
CH(Me)Ph(S)	A	kromi	900 mg	74.78	6.01
101	(diastereomee- rien 1:1-seos - kumpikin opti- sesti aktiivinen) (d)	A	900 mg 34%	75.04	6.10
102	CH(Me)Ph(R) (diastereomee- rien 1:1-seos - kumpikin optisesti aktiivinen) (f)	A	172 mg 7%	74.78	6.01
103	CH(Me)Ph-4 Br (+/-) (kitey- tyksessä saatu yksi diastereo- meeri) (g)	A	670 mg 33%	62.27	4.75
104	CH(Me)-1-naftyy- li (R) (diaste- reomeerien 3:1- seos - kumpikin optisesti aktii- vinen) (h)	A	137 mg 12%	62.27	4.75
105	Cl12Cl12Ph	A	720 mg 30%	74.78	6.01
106	Cl12Cl12Ph-2-Cl	C	2.2 g 53%	68.86	5.36
107	Cl12Cl12Ph-4-Cl	C	1.5 g 66%	68.84	5.36
108	Cl12Cl12H2Ph	D	239 mg 48%	75.16	6.31



Valmistus- Ki-ayttämisen

Esim. A

109 B

kromi

75 mg
4%

liuotin (a)

160-6

Saanto & Sp. C

MS

¹H NMR

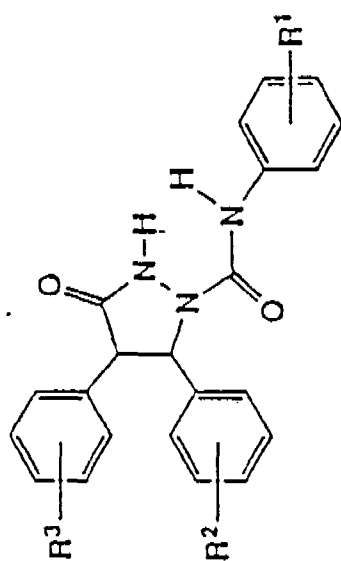
CDC13 2.58-2.82 (m, 2H), 3.37-3.48 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.64 (d, J=2, 1H), 4.37 (d, J=3.5, 2H), 4.95 (d, J=2, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.02-7.46 (m, 13H), 8.18 (br s, 1H)

Kaava

C25H23N3O2

Analyyysi, %
teoria/havaittu

C H N



Seuraavien esimerkkien 110-133 rakenne

Esim. R1	R2	R3	Valmis- tus- netelmä	Kiteytty- misen liuotin to %	Sa- an- to %	MS	¹ H NMR	Kaava	Analyysi, %		
									Q	H	N
110 4-CF ₃	2-Cl	H	A	EtOAc	185 mg 19%	459 (M ⁺)	DMSO 3.57 (br s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 7.14-7.82 (m, 13H), 9.72 (br s, 1H), 11.01 (br s, 1H)	C ₂₃ H ₁₇ ClF ₃ N ₃ O ₂	60.07 59.85	3.73 3.80	9.14 8.82
111 4-CF ₃	3-CN	H	A	trituroi- tu PhMe: lla	1.80 g 88%	450 (M ⁺)	DMSO 3.90 (br s, 1H), 5.67 (br s, 1H), 7.12-7.98 (m, 13H), 9.63 (br s, 1H), 10.83 (br s, 1H)	C ₂₄ H ₁₁ F ₃ N ₄ O ₂	64.00 64.09	3.80 3.98	12.44 12.26
112 4-CF ₃	3-OMe	H	A	kromi (2x EtOAc:hek- saanilla) sitten tri- turoitu PhMe: heksaanilla	160 mg 9%	455 (M ⁺)	CDCl ₃ 3.82 (s, 3H), 4.03 (d, J=7 Hz, 1H), 5.51 (d, J=7 Hz, 1H), 6.92-7.00 (m, 3H), 7.14-7.50 (m, 10H), -8.8 (br s, 1H)	C ₂₄ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₃	63.29 63.00	4.43 4.36	9.23 9.03
113 4-CF ₃	4-N(Me) ₂	H	A	EtOAc:hek- saani	95 mg 32%	468 (M ⁺)	DMSO 2.90 (s, 6H), 3.73 (br s, 1H), 5.46 (br s, 1H), 6.77 (d, J=8 Hz, 2H), 7.23-7.40 (m, 7H), 7.62 (d, J=8 Hz, 2H), 7.76 (d, J=8 Hz, 2H), 9.42 (br s, 1H), 10.81 (br s, 1H)	C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂	64.10 64.26	4.95 5.18	11.96 11.71

Analyyssi, %
teoria/havaittu

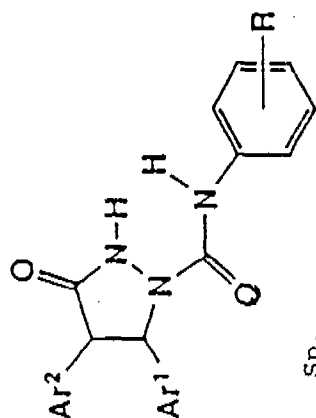
Esim. R1	R2	R3	Valmis- Kiteyttä- tusme- misen Saan- netelmä liuotin to %	MS	¹ H NMR	Laava	C	H	N
114 4-Br	2-Cl	H	A PnMe, sitten EtOAc; heksaani	47 mg 10% (Br-isotoop- pien M+-ar- vot)	469, 471 DMSO 3.53 (br s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 7.12-7.60 (m, 13H), 9.49 (br s, 1H), 10.93 (br s, 1H)	C22H17BrCN3O2	56.13 56.24	3.64 3.62	8.94 8.82
115 4-Br	2-OMe	H	A EtOAc; heksaani	52 mg 17% (Br-isotoop- pien M+-ar- vot)	465, 467 DMSO 3.72 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 5.50 (br s, 1H), 6.87-7.04 (m, 3H), 7.27-7.52 (m, 10H), 9.29 (br s, 1H)	C23H20BrN3O3	59.24 59.46	4.32 4.23	9.01 8.90
116 4-Br (trans)	2,3-diCl	H	A trituroitu 69% EtOAc:lla sitten CH2Cl2; heksaanilla (CH2Cl2 hemisolvaa- tin saamiseksi)	189 g 69% (Cl-, Br- isotooppien M+-arvot)	503, 505 DMSO 3.58 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.70 (s, 2H for 1/2 CH2Cl2), 7.28-7.46 (m, 12H), 9.43 (br s, 1H), 10.91 (br s, 1H)	C22H16BrCl2N3O2 • 1/2 CH2Cl2	49.35 49.60	3.13 3.25	7.67 7.78
117 4-Br (cis)	2,3-diCl	H	A Cl2CCl2 (2X)	198- 205 503, 505, 507 (Cl-, Br- isotoop- pien M+-arvot)	503, 505, 507 (Cl-, Br- isotoop- pien M+-arvot)	C22H16BrCl2N3O2	52.31 52.59	3.19 3.27	8.32 8.35
118 4-Br	3-CONH2	H	A Cl3CCN	237 mg 45% (Br-isotoop- pien M+-arvot)	479, 481 DMSO 3.78 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 7.25-7.59 (m, 12H), 7.80 tooppien (d, J=8 Hz, 1H), 7.94 (d, J=24 Hz, 2H), 9.28 (s, 1H), 10.78 (br s, 1H)	C23H19BrN4O3	57.63 57.57	4.00 3.96	11.69 11.66
119 4-Br	4-NO2	H	A EtOAc; PnMe	343 mg 60% (Br-isotoop- pien M+-ar- vot)	480, 482 DMSO 3.88 (br s, 1H), 5.69 (br s, 1H), 7.30-7.53 (m, 9H), 7.76 tooppien (br d, J=7 Hz, 2H), 8.31 (d, J=8 Hz, 2H), 9.39 (br s, 1H), 10.93 (br s, 1H)	C22H17BrN4O4	51.90 55.15	3.56 3.64	11.64 11.55

Analyyssi, %
teoria/havainto

Valmis- Kiteytetty-
tusme- misen Saan-
etelmä liuotoin to %

Ex.	R1	R2	R3	MS	HNMR	Kiava	δ	H	U
120	3-CF ₃ , 4-Cl	2-Cl	H	493, 495 (Br-isotoop- pien M+- arvot)	DMSO 3.58 (br s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 7.30-7.50 (m, 7H), 7.58-7.67 (m, 3H), 7.93 (d, J=9 Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H), 11.04 (br s, 1H)	C23H16Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₂	55.89 55.85	3.26 3.21	8.50 8.43
121	4-i-Pr	2-Cl	H	434 (M+)	DMSO 1.18 (d, J=7 Hz, 6H), 2.84 (m, J=7 Hz, 1H), 3.51 (br s, 1H), 5.74 (br s, 1H), 7.14- 7.64 (m, 13H), 9.27 (br s, 1H), 10.88 (br s, 1H)	C25H ₂₄ ClN ₃ O ₂	69.20 69.00	5.58 5.55	9.68 9.73
122	4-Br	H	2-Cl	182- 2.5 470 (M+)	DMSO 4.16 (br s, 1H), 5.66 (br s, 1H), 7.48-7.88 (m, 13H), 9.56 (br s, 1H), 11.26 (br s, 1H)	C22H17BrClN ₃ O ₂	56.13 56.35	3.64 3.62	8.93 8.92
123	4-Br	H	3-OMe	154- 5 467 (M+)	CDCl ₃ 3.72 (s, 3H), 4.94 (d, J=6 Hz, 1H), 5.57 (d, J=6 Hz, 1H), 6.74-6.88 (m, 3H), 7.04- 7.32 (m, 7H), 7.42 (br s, 4H), 9.2 (br s, 1H)	C23H ₂₀ BrN ₃ O ₃	59.24 59.44	4.32 4.39	9.01 9.06
124	4-Br	H	3-O-i- Pr	148- 51 493, 495 (Br-iso- tooppien M+-arvot)	CDCl ₃ 1.22 (t, J=6 Hz, 6H), 3.90 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.43 (septet, J=6 Hz, 1H), 5.58 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.74-6.82 (m, 3H), 7.08 (dd, J=2, 9 Hz, 2H), 7.19-7.29 (m, 5H), 7.36-7.42 (m, 5H)	C25H ₂₄ BrN ₃ O ₃	60.74 60.53	4.89 4.94	8.50 8.70
125	4-Br	H	3-NO ₂	150- 1.5 480, 482 (Br-iso- tooppien M+-ar- vot)	DMSO 4.05 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 7.27-7.52 (m, 9H), 7.66 (t, J=8 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8, 1H), 8.22 (s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H)	C22H17BrN ₄ O ₄	54.90 54.63	3.56 3.67	11.64 11.74
126	4-Br	H	3-Cl	142- 3 470 (M+)	CDCl ₃ 4.0 (d, J=6 Hz, 1H), 5.46 (d, J=6 Hz, 1H), 6.87 (br s, 1H), 7.0-7.12 (m, 3H), 7.22- 7.54 (m, 10H), 8.78 (br s, 1H)	C22H17BrClN ₃ O ₂	56.13 56.21	3.64 3.76	8.93 8.84

Esim. R1	R2	R3	Valmis- Kiteyttä- tusme- misen Saan- netelmä liuotin to %	MS	JHNMR	Analyysi, % teoria/havaittu		
						Kaava	Q	H N
127	4-Br	H	3-Br A krömi, 128 mg sitten 17% tituroitu Et ₂ O:hek- saanilla	515.517 (Br-iso- tooppien M+1-arvo)	COC13 3.94 (br d, J=11 Hz, 1H), 5.46 (br d, J=4 Hz, 1H), 7.04- 7.44 (m, 15H)	C22H17Br2N3O2	51.29 51.55	3.33 3.50 8.16 7.88
128	4-Br	H	4-OMe A kromi, 296 mg (EtOAc), 34% sitten ti- turoitu heksaanilla	467 (M+)	COC13 3.78 (s, 3H), 3.95 (d, J=6 Hz, 1H), 5.49 (d, J=6 Hz, 1H), 6.85 (d, J=12 Hz, 2H), 7.0-7.18 (m, 5H), 7.24-7.5 (m, 7H), 9.1 (br s, 1H)	C23H20BrN3O3	59.24 59.30	4.32 4.53 9.01 8.78
129	4-Br	H	4-Cl A trituroi- 1.92 g tu Et ₂ O: 82% illa	172- 469, 471, 4.5 473 (Cl-, Br- isotoop- pien M+1- arvo)	DMSO 3.78 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 7.28-7.50 (m, 13H), 9.22 (br s, 1H), 10.84 (br s, 1H)	C22H17ClBrN3O2	56.13 56.03	3.64 3.57 8.93 9.02
130	4-CF3	H	2-Cl A trituroi- 260 mg tu EtOAc: 38% heksaanilla	178- 459 (M+) 9	COC13 4.4 (d, J=6 Hz, 1H), 5.58 (d, J=6 Hz, 1H), 7.2-7.54 (m, 13H), 7.64 (br s, 1H), 9.48 (br s, 1H)	C23H17ClF3N3O2	60.07 60.07	3.73 3.77 9.14 9.18
131	3-CF3, 4-Cl	H	2-Cl A trituroi- 250 mg tu EtOAc: 34% heksaanilla	109- 493 (M+) 10	COC13 4.38 (d, J=6 Hz, 1H), 5.6 (d, J=6 Hz, 1H), 7.16-7.66 (m, 12H), 7.86 (br s, 1H), 9.58 (br s, 1H)	C23H16ClF3N3O2	55.89 55.60	3.26 3.24 8.50 8.45
132	4-i-Pr	H	2-Cl A EtOAc: 200 mg heksaani 31%	226- 433 (M+) 7	DMSO 1.16 (d, J=7 Hz, 6H), 2.82 (m, 1H), 3.92 (br s, 1H), 5.46 (br s, 1H), 7.12 (d, J=12 Hz, 2H), 7.28-7.64 (m, 1H), 9.14 (br s, 1H), 10.98 (br s, 1H)	C25H24ClN3O2	69.20 69.45	5.57 5.50 9.68 9.68
133	4-Br	2-Cl	2-Cl A EtOAc: 4.32 g. heksaani 88%	505 (M+)	DMSO 4.02 (br s, 1H), 5.75 (br s, 1H), 7.28-7.58 (m, 12H), 9.41 (br s, 1H), 11.06 (br s, 1H)	C22H16BrCl2N3O2	52.30 52.07	3.19 3.27 8.32 8.09



Valmis- Kiteyt-			Sp.		Analyysi, %		
tuumene- tamisen			(°C)		teoria/havaittu		
Esim. R	Ar1	Ar2	Saan- to %	Sp. (°C)	Kaava	C	H N
134 4-Br	Ph	1-naftyyl- A	1.48 g 61%	187-9 486, 488 (Br-iso- tooppien M+1-arvot)	COC13 4.70 (d, J=6 Hz, 1H), 5.59 (d, J=6 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9 Hz, 2H), 7.15-7.52 (m, 12H), 7.70- 7.88 (m, 3H), 9.10 (br s, 1H)	64.21 64.02	4.15 4.20 8.64 8.61
135 4-Br	3-pyri- dyyli	Ph	848 mg 24%	184- 87.5 (Br-iso- tooppien M+1-ar- vot)	DMSO 3.84 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 7.23-7.46 (m, 10H), 7.83 (d, J=8 Hz, 1H), 8.53 (dd, J=1.1, 4.5 Hz, 1H), 8.65 (d, J=1.7 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 10.86 (br s, 1H)	57.68 57.74	3.92 3.99 12.81 13.07

- a) Sisältää muut puhdistusmenetelmät, kuten kromatografian (krom.), trituroinnin ja saostamisen, kuten ilmoitettu. Jos vain liuottimet on annettu, yhdiste on puhdistettu kiteyttämällä uudelleen noista liuottimista. Muiden puhdistusmenetelmien ollessa kysymyksessä, käytetyt liuottimet seuraavat sulkumerkeissä.
- 5 b) Uudelleenkiteyttämisen jälkeen EtOAc : heksaanista.
- c) Puhdistettu uuttamalla 1 N NaOH:iin, ja sen jälkeen tekemällä happamaksi 1 N HCl:lla ja uuttamalla orgaaniseen liuottimeen (Et₂O tai EtOAc). Liuottimen haihduttaminen tuotti aineen homogeenisena TLC:n mukaan ja puhtaudeltaan tyydyttävänä.
- 10 d) Valmistettu käyttäen S-(-)- α -metyyllibentsyyli-isosyanaattia.
- 15 e) Kaikki ilmoitetut halkaisumallit ovat malleja, jotka ovat ilmeisiä kuvan visuaalisen tarkastelun jälkeen ja heijastavat todellisten protoni-protoni-magneettisten kytkentöjen yhdistelmää ja kerrannaisuutta johtuen kahden
- 20 diastereomeerin seoksen läsnäolosta.
- f) Valmistettu käyttäen R-(+)- α -metyyllibentsyyli-isosyanaattia.
- g) Valmistettu käyttäen (+)-4-bromi- α -metyyllibentsyyli-isosyanaattia.
- 25 h) Valmistettu käyttäen (R)-(-)-1-(1-naftyyli)etyyli-isosyanaattia.

Koemenetelmät CCK:n gastriinin reseptorisitoutumisen (IC_{50}) määrittämiseksi

Aivot

Aivojen CCK:n reseptorisitoutuminen toteutettiin käyttäen hiiren aivomembraania Changin ja Lottin menetelmän mukaan (Proc. Natl. Acad. Sci. 83 : 4923 - 4926, 1986): Urospuoliset CF-1-hiiret, jotka painoivat 23 - 25 g, lopetettiin vääntämällä kaula sijoiltaan, etuaivot poistettiin ja asetettiin jääkylmään 50 mM Tris-puskuriin, jonka pH-arvo oli 7,4. Kudos homogenoitiin 100 tilavuuteen Tris-puskuria Brinkman Polytron- tai Tekmar Tissumizer-laitteen avulla ja sitten sentrifugoitiin kierrosnopeudella 40 000 g 10 minuutin ajan. Pelletit suspendoitiin uudelleen Tris-puskuriin, sentrifugoitiin kuten edellä ja sitten suspendoitiin uudelleen 100 tilavuuteen koepuskuria, jonka pH-arvo oli 6,5 (20 mM N-2-hydroksietyyli-piperatsiini-N'-2-etaanisulfonihappoa (HEPES), 1mM etyleeniglykoli-bis-(2-aminoetyylietteri-N,N,N',N'-tetraetikkahappoa) (EGTA), 5 mM $MgCl_2$:a, 130 mM NaCl:a ja 0,25 mg/ml basitrasiinia). Sitoutumismääritys koostui 50 μ l:sta yhdistettä (tai puskuria kokonaissitoutumista varten), 50 μ l:sta ^{125}I -CCK-8-sulfaattia (20 pM) (Amersham IM-159), 200 μ l:sta koepuskuria ja 200 μ l:sta homogenoitua tuotetta (80 - 120 μ g proteiinia). Näytteitä inkuboitiin huoneenlämpötilassa (25 °C) 2 tunnin ajan ja sitten ne suodatettiin GF/B-lasikuitusuodatinten (liotettu pesupuskurissa 2 tuntia ennen käyttöä) läpi käyttäen 48 kuoppaista Brandel-solukerääjää, joka on suunniteltu reseptorisitoutumista varten. Suodattimet pestiin kahdesti 3 ml:lla 50 mM Tris-puskuria, jonka pH-arvo oli 7,4 ja joka sisälsi 0,01 %:sta BSA:ta ja sitten radioaktiivisuus laskettiin muoviputkissa automaattisella Micromedic 10/600 -gammalaskurilla. Yhdisteet liuotettiin dimetyylisulfoksidiin (DMSO) konsentraation ollessa 10 mM ja sitten niitä laimennettiin edelleen koepuskurilla. DMSO:n konsentraatio inkuboinnissa oli

0,1 % tai vähemmän eikä sillä ollut vaikutusta kokeeseen tällä tasolla. Korvautumiskäyrän IC-50-arvot määritettiin käyttäen yhdisteestä 7 konsentraatiota ja ne laskettiin käyttäen De Leanin, Munsonin ja Rodbartin (Am. J. Physiol. 235 : E97 - E102, 1978) ALLFIT-tietokoneohjelmaa. Ei-spesifinen sitoutuminen määritettiin 100 nM CCK-8-sulfaatin aiheuttamana radioligandin syrjäyttämisenä.

Haima

Sitoutuminen perifeerisen tyyppin CCK-reseptoreihin rotan haimassa toteutettiin Changin et al. menetelmän (Mol. Pharmacol. 30 : 212 - 217, 1986) avulla käyttäen ³H-L364, 718:sta. Haima saatiin urospuolisilta Sprague-Dawley-rotilta, jotka painoivat 150 - 200 g, sen jälkeen kun rotilta oli katkaistu pää ja näytteistä oli leikattu pois rasvakudos ja johtava kudus. Kudos homogenoitiin 30 tilavuuteen 50 mM Tris-puskuria, jonka pH-arvo oli 7,4 ja saatua tuotetta sentrifugoitiin kierrosnopeudella 40 000 g 10 minuutin ajan. Kudospelletti pestiin suspendoimalla se uudelleen ja sentrifugoimalla kuten edellä. Lopullinen pelletti suspendoitiin 500 tilavuuteen koepuskuria (50 mM Tris-puskuria, pH 7,4, 5 mM MgCl₂:a, 0,14 mg/ml basitrasii-nia ja 5 mM ditiotreitolia), jolloin proteiinin konsentraatioksi saatiin 30 - 60 µg/200 µl. Kokeessa reagenssin tilavuudet olivat samat kuin aivomembraanien CCK-sitoutumisessa käytetyt. Käytettiin tritiumilla merkittyä L-364 718:sta (Dupont NEN, NET-971) ligandina konsentraation ollessa 0,4 - 0,6 nM. Näytteitä inkuboitiin 1 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja sitten se suodatettiin samoin kuin CCK-aivoreseptoreiden tapauksessa. Tuikecocktail lisättiin suodattimiin, joista laskettiin radioaktiivisuus käyttäen automaattista Micromedic Taurus -nestetuikelaskuria.

Yhdisteen näytteet valmistettiin ja IC-50-arvot määritettiin kuten CCK-aivokokeiden yhteydessä on selostettu. Ei-spesifinen sitoutuminen oli määrä, joka jäi si-

toutuneeksi suodattimiin 100 nM L-364,718:n lisäämisen jälkeen.

Mahalaukun limakalvo

Menetelmä, jota käytettiin gastriinin sitoutumises-
 5 sa marsun mahalaukun limakalvoihin, oli samanlainen kuin
 Taceuchi, Speir ja Johnson (Am. J. Physiol. 237 (3): E284
 - E294, 1979) ovat kuvanneet. Marsun mahanpohja saatiin
 urospuolisilta Hartley-marsuilta, joiden paino oli 300 -
 350 g, ja limakalvo kaavittiin pois lasilevyllä. Limakalvo
 10 homogenoitiin 50 mM Tris-puskuriin, jonka pH oli 7,4 ja
 joka sisälsi 1 mM fenyyylimetaanisulfonyylifluoridia, käyt-
 täen Dounce-lasihomogenointilaitetta, ja suspensiota
 sentrifugoitiin kierrosnopeudella 40 000 g 10 minuutin
 ajan. Tulokseksi saatu pelletti suspendoitiin uudelleen ja
 15 sentrifugoitiin kerran vielä, lopullinen pelletti suspen-
 doitiin sitten 100 ml:aan koepuskuria/1 marsun maha, jol-
 loin proteiinikonsentraatioksi saatiin 200 - 300 µg/200
 µl. Koepuskuri sisälsi 50 mM Tris-puskuria, jonka pH oli
 7,4, 5 mM MgCl₂:a, 0,14 mg/ml basitrasiinia ja leupep-
 20 tiiniä, kymostatiinia, aprotiniinia ja pepstatiinia
 1 µg/ml kutakin. Koetta varten reagenssien tilavuudet oli-
 vat samat kuin CCK:n sitoutumisessa aivomembraaneihin.
 Radioaktiivinen ligandi oli 20 pM ¹²⁵I-gastriini I, joka oli
 saatu yhtiöltä DuPont NEN (NEX-176). Näytteitä inkuboitiin
 25 3 tuntia huoneenlämpötilassa ja ne suodatettiin ja lasken-
 ta toteutettiin kuten CCK:n sitoutumisessa aivomembraa-
 neihin. Yhdisteen näytteet valmistettiin ja IC-50-arvot
 määritettiin kuten CCK:n aivoreseptorisitoutumisen yhtey-
 dessä on selostettu. Ei-spesifinen sitoutuminen määritet-
 30 tiin käyttäen 100 nM gastriini I:tä (synteettinen ihmisen
 gastriini yhtiöltä Sigma Chemical Co.).

Seuraavassa taulukossa II esitetään yhteenveto
 edustavien CCK:n ja gastriinin sitoutumiskokeiden tulokset
 koskien esimerkkinä olleita tämän keksinnön mukaisia yh-
 35 disteitä.

Taulukko II.

CCK:n ja gastriinin reseptorisitoutumistiedot

5 IC₅₀, μ M tai inhibitio-% (konsentraatio
1 tai 10 esim:stä μ M)

	Yhdiste esim.nro	Aivot	Haima	Gastriini
10				
	1	0,022	0,19	0,15
	2	0,29	14(10)	
	3	0,054	34(10)	1,1
	4	0,39	78(10)	
15	5	77(10)	18(10)	
	6	4,4	15(10)	
	7	1,1	81(10)	
	8	34(10)	2(10)	
	9	3,7	33(10)	
	10	57(10)	4(10)	
	11	67(10)		
20	12	0,34 (O-)	64(10)	
		1,9 (N-)	55(10)	
	13	67(10)		
	14	2,6	60(10)	
	15	69(10)	10(10)	
	16	0,044	62(10)	0,42
	17	0,52	6(10)	
	18	0,093	22(10)	
25	19	68(10)	36(10)	
	20	0,031	11,6	0,49
	21	0,057	77(10)	
	22	42(1)	27(10)	
	23	0,49	23(10)	

30

Taulukko II.

CCK:n ja gastriinin reseptorisitoutumistiedot

IC₅₀, µM tai inhibitio-% (konsentraatio

5 1 tai 10 esim:stä µM)

	Yhdiste esim.nro	Aivot	Haima	Gastriini
10	24	0,15	45(10)	
	25	0,21	14(10)	
	26	0,075	47(10)	
	27	0,23	60(10)	
	28	0,44	55(10)	
	29	0,025	47(10)	0,26
	30	0,031	49(10)	0,35
15	31	54(1)	71(10)	
	32	42(1)	69(10)	
	33	0,34	20(10)	
	34	1,5	12(10)	
	35	0,39	48(10)	
	36	0,45	33(10)	
	37	82(1)	75(10)	
20	38	0,056	53(10)	0,24
	39	0,33	52(10)	
	40	0,75	38(10)	
	41	57(10)	21(10)	
	42	0,78	37(10)	
	43	0,23	24(10)	
	44	0,26	67(10)	
	45	0,022	0,16	
25	46	0,042	1,2	0,21
	47	0,39	51(10)	
	48	0,080	98(10)	
	49	0,043	40(10)	0,25
	50	0,013	87(10)	0,081
	51	18(1)	25(10)	
	52	60(1)	21(10)	
30	53	1,2	17(10)	
	54	1,15	53(10)	
	55	0,60	47(10)	
	56	25(1)	15(10)	
	57	1,0	45(10)	
	58	10(1)	85(10)	
	59	44(1)	75(10)	
	60	34(10)	37(10)	
35	61	56(10)	78(10)	

Taulukko II.

CCK:n ja gastriinin reseptorisitoutumistiedot

IC₅₀, µM tai inhibitio-% (konsentraatio
1 tai 10 esim:stä µM)

5

	Yhdiste esim.nro	Aivot	Haima	Gastriini
10	62	2,2	37(10)	
	63	0,51	0,075	
	64	5,3	34(1)	
	65	50(10)	37(10)	
	66	40(10)	23(10)	
	67	46(10)		
	68	4,3	70(10)	
15	69	0,5	12(10)	
	70	13(1)	36(10)	
	71	1,2	39(10)	
	72	88(10)	22(10)	
	73	16(10)	20(10)	
	74	23(10)	15(10)	
	75	60(10)	40(10)	
20	76	55(10)	4(10)	
	77	56(10)	20(10)	
	78	1,8	49(10)	
	79	43(10)	9(10)	
	80	5,2	9(10)	
	81	95(10)	59(10)	
	82	23(10)		
	83	37(1)	12(10)	
25	84	70(10)	26(10)	
	85	78(10)	19(10)	
	86	1,1	58(10)	
	87	47(10)	23(10)	
	88	40(10)	37(10)	
	89	34(10)	21(10)	
	90	45(1)	63(10)	
30	91	0,010	94(10)	0,062
	92	0,064	88(10)	0,16
	93	0,29	75(10)	0,66
	94	50(10)		
	95	55(10)	18(10)	
	96	42(10)	13(10)	
	97	42(10)		
	98	74(10)	33(10)	
35	99	3,3	86(10)	

Taulukko II.

CCK:n ja gastriinin reseptorisitoutumistiedot

IC₅₀, µM tai inhibitio-% (konsentraatio
1 tai 10 esim:stä µM)

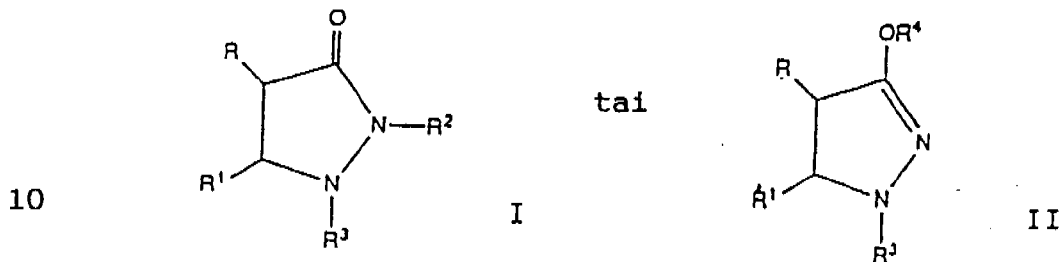
5

	Yhdiste esim.nro	Aivot	Haima	Gastriini
10	100	2,2	78(10)	
	101	1,3	7(10)	
	102	4,7	11(10)	
	103	0,87	78(10)	
	104	0,9	47(10)	
	105	0,49	43(10)	
	106	0,19	78(10)	0,87
15	107	86(10)	61(10)	
	108	1,3	87(10)	
	109	6,0	11(10)	
	110	0,007	47(10)	0,13
	111	0,020	35(10)	0,61
	112	0,072	42(10)	1,4
	113	25(1)	21(10)	
20	114	0,020	38(10)	0,36
	115	0,15	53(10)	0,32
	116	0,031	80(10)	0,23
	117	0,40	64(10)	1,0
	118	0,36	41(10)	5,2
	119	1,2	64(10)	
	120	0,016	87(10)	0,12
	121	0,014	26(10)	0,12
25	122	0,015	8,6	0,22
	123	0,068	23(10)	0,69
	124	0,15	36(10)	0,73
	125	0,10	42(10)	0,59
	126	0,011	59(10)	0,21
	127	0,032	73(10)	0,21
	128	0,49	39(10)	
30	129	0,16	69(10)	0,86
	130	0,012	42(10)	0,10
	131	0,012	61(10)	0,062
	132	0,008	48(10)	0,070
	133	0,006	7,9	0,025
	134	0,033	75(10)	0,093
	135	0,14	18(10)	1,7

35

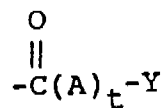
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä, jonka avulla tuotetaan yhdiste, jolla
5 on kaava



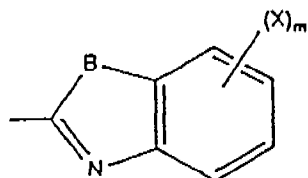
jossa R ja R¹ ovat toisistaan riippumatta vety, C₁-C₆-alkyyli, fenyyli, bentsyyli, naftyyli, pyridyyli tai substitu-
15 oitu fenyyli, jolla on 1, 2 tai 3 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, joka käsittää C₁-C₆-alkyylin, C₁-C₆-alkoksin, C₁-C₆-alkyyllition, halogeenin, trifluorimetyylin, fenyylin, fenoksin, fenyyli(C₁-C₄-alkyyli):n, fenyyli(C₁-C₄-alkoksi):n, fenyyliasetyylin, C₁-C₆-alkanoyylin, syanon, karbamyylin, nitron, C₁-C₆-alkoksikarbonyylin, metyleenidi-
20 oksin, C₃-C₆-alkyleenin, aminon, -NH(C₁-C₄-alkyyli tai bentsyyli):n ja N(C₁-C₄-alkyyli)₂:n; R² on vety, C₁-C₆-alkyyli, karboksिमetyyli, C₁-C₄-alkoksikarbonyylimetyylin tai ryhmä, jolla on kaava

25

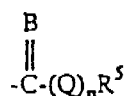


30 jossa t on 1 tai 0; A on -CH₂-, -O-, -NH- tai -N(C₁-C₆-alkyyli)-; ja Y on fenyyli tai substituoitu fenyyli, kuten edellä on määriteltä; R⁴ on C₁-C₆-alkyyli, karboksिमetyyli tai C₁-C₄-alkoksikarbonyylimetyyli; R³ on vety tai ryhmä, jolla on kaava

35



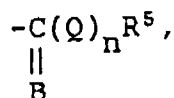
tai



5

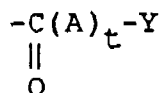
jossa B on O tai S; X on valittu edellä määritellyistä
 fenyyliisubstituenteista; m on 0, 1 tai 2; n on 0 tai 1;
 10 Q on -NH-, -N(C₁-C₆-alkyyli)-, -S- tai -O- ja R⁵ on ryhmä,
 jolla on kaava -[CH(R⁶)]_q-(CH₂)_r-R⁷, jossa R⁶ on vety tai
 C₁-C₆-alkyyli; q on 0 tai 1; r on 0, 1 tai 2; R⁷ on vety,
 C₁-C₈-alkyyli, C₃-C₈-sykloalkyyli, pentafluorifenyyli, pyri-
 dyyli, tetrahydronaftyli, indolyli, kinolinyli, fenyy-
 15 li, naftyli tai fenyyli tai naftyli, joka on substituoi-
 tu 1:llä, 2:lla tai 3:lla substituentilla, kuten edellä on
 määritelty fenyylin yhteydessä; tai ryhmä -(Q)_nR⁵ on 2-tet-
 rahydroisokinolinyli; ja niiden farmaseuttisesti hyväk-
 syttävät suolat; edellyttäen, että ainakin toinen ryhmistä
 20 R tai R¹ on muu kuin vety tai C₁-C₆-alkyyli, ja R tai R¹ on
 vety vain, kun toinen R:stä ja R¹:stä on substituoitu
 fenyyli, jossa substituentti on fenyyli; ja edellyttäen
 lisäksi, että ainakin toinen ryhmistä R² ja R³ on muu kuin
 vety ja kun R³ on ryhmä, jolla on kaava

25



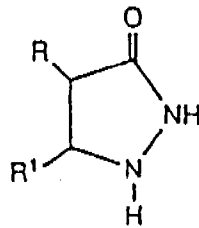
R² on muu kuin ryhmä, jolla on kaava

30



t u n n e t t u siitä, että menetelmä asyloidaan tai al-
 35 kyloidaan 3-pyratsolidinoni, jolla on kaava

5

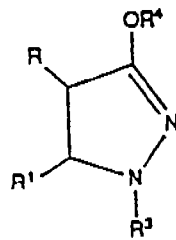


neutraaleissa tai emäksisissä olosuhteissa käyttäen asy-
lointi- tai alkylointiainetta, joka on valittu siten, että
se tuottaa halutun yhdisteen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R ja R¹ ovat trans-stereokon-
figuraatiossa tai cis-stereokonfiguraatiossa.

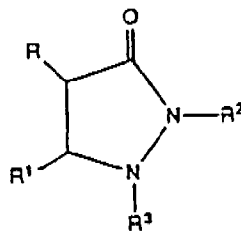
3. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 2 mukai-
nen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tuotteella on
kaava

20



25 tai kaava

30



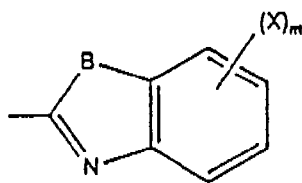
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R² on ryhmä, jolla on kaava

-CONHY, R^3 on vety, R^2 on metyyli tai karboksimetyyli tai R ja R^1 esittävät fenyyliä tai substituoitua fenyyliä.

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että R^2 on vety.

5 6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että R^3 on ryhmä, jolla on kaava

10



15

7. Patenttivaatimuksen 5 tai 6 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että R ja R^1 esittää fenyyliä.

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 5 - 7 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että B on S tai O.

9. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 5 - 7 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että R^3 on ryhmä
20 $-CB(Q)_n-[CH(R^6)]_q-(CH_2)_r-R^7$ tai $-CSNH-[CH(R^6)]_q-(CH_2)_r-R^7$.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että q ja r ovat 0 ja R^7 on fenyyli tai substituoitu fenyyli tai että R ja R^1 esittävät fenyyliä tai substituoitua fenyyliä.

25

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US P 3 957 814 , P 4 081 596 ja P 4 902 708

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

TUK

Allekirjoitus