(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 962070 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 962070

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D213/74
C07D215/40
C07D217/22
C07D231/56
A61K 31/435
C07C255/50
C07C311/43

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.11.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **15.05.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **15.05.1996**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **01.11.1994 PCT/US1994/012561**

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

17.11.1993 US 153706

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **American Home Products Corporation,** Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Butera, John Anthony,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Antane, Schuyler Adam,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Diaminosyklobuteeni-3,4-dioneja sileän lihaksen relaksantteina
Diaminocyklobuten-3,4-dioner som relaxanter för slät muskel

Diaminosyklobuteeni-3,4-dioneja sileän lihaksen relaksantteina

Keksinnön tausta

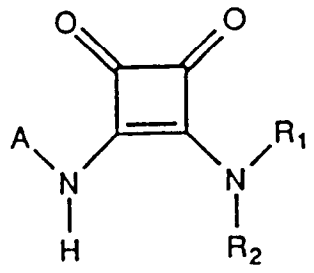
Tämä keksintö koskee syklobuteeni-3,4-dionien uusia 1,2-diaminojohdannaisia, joilla on farmakologinen aktiivisuus, menetelmää niiden valmistamiseksi, niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia ja niiden käyttöä sileän lihaksen supistumiseen liittyvien häiriöiden hoidossa kaliumkanavien säätelyn kautta. Tällaisia häiriöitä ovat näihin kuitenkaan rajoittumatta: tahaton virtsaaminen, kohonnut verenpaine, astma, ennenaikainen synnytys, ärsytyssuolioireyhtymä, kongestiivinen sydämentoiminnanvajavuus, angina pectoris ja aivoverisuonisairaus.

Stemp et al. esittävät ryhmän kromaanien aminosubstituoituja syklobuteenidionijohdannaisia, jotka kuvataan verenpainetta alentavan aktiivisuuden ja keuhkoputkia laajentavan aktiivisuuden omaavina julkaisussa EP-426 379-A2. Useista1-amino-2-fenyylialkyyliaminosyklobuteeni-3,4-dionien ryhmistä H-2-reseptoriantagonisteina ovat raportoineet Algieri et al. US-patentissa 4 390 701. Useita näiden kanssa läheisiä 1-amino-2-fenoksialkyyliaminojohdannaisia ovat esittäneet Nohara et al. US-patentissa 4 673 747.

Eri tavoin substituoitujen 1,2-diaminosyklobuteeni-3,4-dionien synteesejä on kuvattu seuraavissa julkaisuissa: Tietze et al., Chem Ber. 1991, *124*, 1215; Tietze et al., Bioconjugate Chem. 1991, *2*, 148; Ehrhardt et al., Chem. Ber. 1977, *110*, 2506, ja Neuse et al., Liebigs Ann Chem. 1973, 619. Esimerkiksi Neuse et al. esittävät 1-fenyyliamino-2-dimetyyliaminosyklobut-1-eeni-3,4-dionin. Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet eroavat Neuse et al.:n yhdisteestä sikäli, että niiden fenyyliaminoryhmä on substituoitu ja ne ovat käyttökelpoisia sileän lihaksen relaksantteina.

Keksinnön kuvaus

Siten tässä keksinnössä esitetään yhdisteet, joilla on kaava (I):

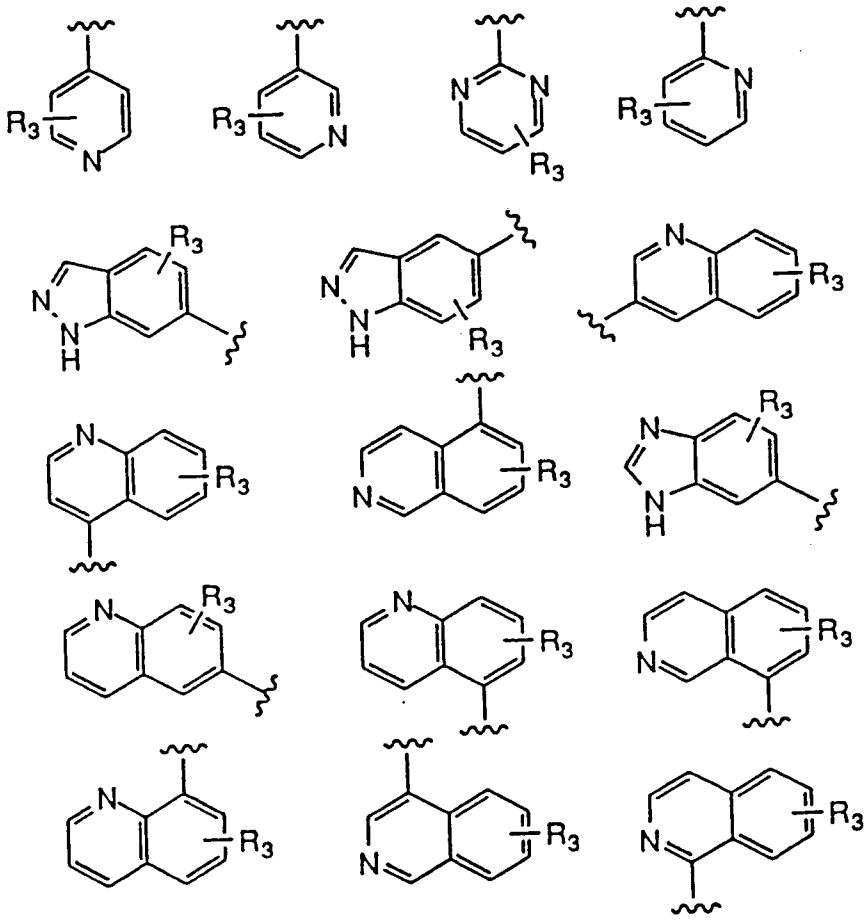


(I)

jossa:

R_1 ja R_2 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, haarautumatonta C_{1-10}-alkyyliketjua, haarautunutta C_{1-10}-alkyyliä tai C_{3-10}-syklistä tai bisyklistä alkyyliä;

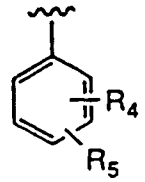
A on valittu ryhmästä, jonka muodostavat:



jolloin:

R_3 on vety, C_{1-6}-alkyyli, C_{1-6}-perfluorialkyyli, C_{1-6}-alkoksi, C_{1-6}-perfluorialkoksi, amino, C_{1-6}-alkyyliamino, C_{2-12}-dialkyyliamino, C_{1-6}-alkyylisulfonamido, alkyylikarboksiamido, joka sisältää 2 - 7 hiiliatomia, nitro, syaani, karboksyyli;

tai A on substituoitu fenyyliryhmä, jolla on seuraava kaava:



jossa:

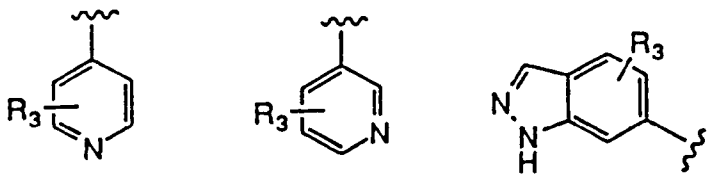
R_4 ja R_5 on valittu toisistaan riippumatta seuraavista radikaaleista: syaani, nitro, amino, C_{1-6}-alkyyli, C_{1-6}-perfluorialkyyli, C_{1-6}-alkoksi, C_{1-6}-perfluorialkoksi, amino, C_{1-6}-alkyyliamino, C_{2-12}-dialkyyliamino, sulfamyyli, C_{1-6}-alkyylisulfonamido, C_{6-12}-aryylisulfonamido, alkyylikarboksiamido, joka sisältää 2 - 7 hiiliatomia, aryylikarboksiamido, joka sisältää 7 - 13 hiiliatomia, C_{1-6}-alkyylisulfonyyli, C_{1-6}-perfluorialkyylisulfonyyli, C_{6-12}-aryylisulfonyyli, kloori, bromi, fluori, jodi, 1-imidatsolyyli, karboksyyli ja vety, edellyttäen, että R_4 ja R_5 eivät voi samanaikaisesti merkitä vetyä;

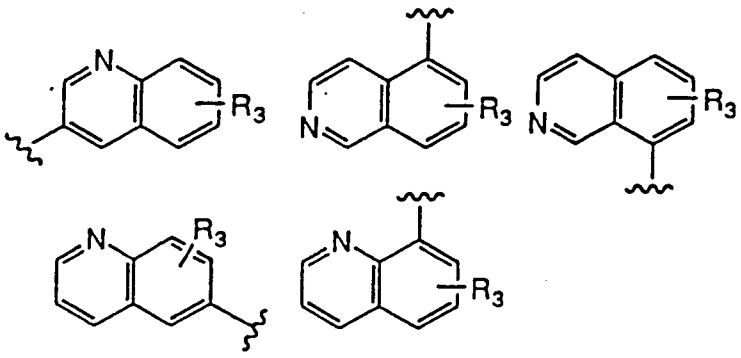
tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Tämän keksinnön edullinen aspekti käsittää kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa:

R_1 ja R_2 ovat edellä esitetyt;

A on valittu seuraavista ryhmistä:

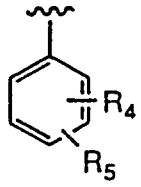




jolloin:

R_3 on edellä esitetty;

tai A on substituoitu fenyyliryhmä, jolla on seuraava kaava:



jossa:

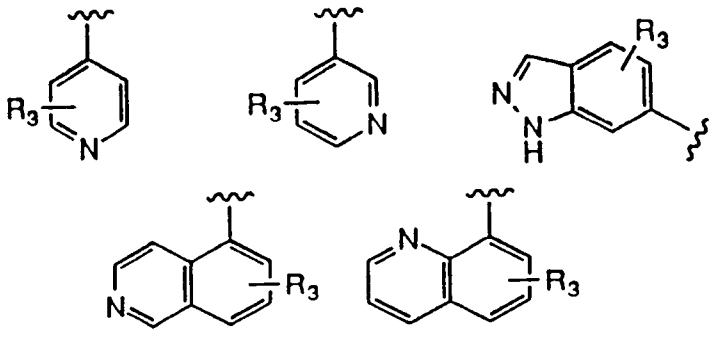
R_4 ja R_5 on valittu toisistaan riippumatta seuraavista radikaaleista: syaani, nitro, amino, kloori, bromi, fluori, jodi, 1-imidatsolyyli, karboksyyli ja vety, edellyttäen, että R_4 ja R_5 eivät voi samanaikaisesti merkitä vetyä;

tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan.

Tämän keksinnön edullisin aspekti käsittää yhdisteet, joilla on kaava (I), jossa:

R_1 ja R_2 ovat edellä esitetyt;

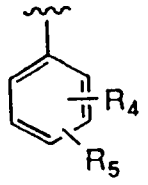
A on valittu seuraavista ryhmistä:



jolloin:

R_3 on edellä esitetty;

tai A on substituoitu fenyyliryhmä, jolla on seuraava kaava:



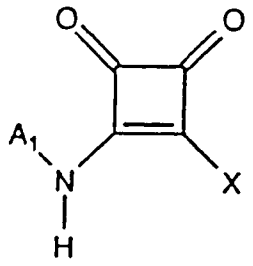
jolloin:

R_4 ja R_5 on valittu toisistaan riippumatta seuraavista radikaaleista: syaani, nitro, amino, kloori, bromi, fluori, jodi, 1-imidatsolyyli, karboksyyli ja vety, edellyttäen, että R_4 ja R_5 eivät voi samanaikaisesti merkitä vetyä;

tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan.

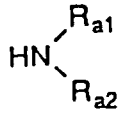
On selvää, että kaavan (I) mukaisten yhdisteiden määritelmä, kun R_1, R_2, R_3, R_4 ja R_5 sisältävät asymmetrisiä hiiliä, käsittää kaikki mahdolliset stereoisomeerit ja niiden seokset, joilla on jäljempänä esitetty aktiivisuus. Erityisesti se käsittää raseemiset modifikaatiot ja mahdolliset optiset isomeerit, joilla on osoitettu aktiivisuus. Optiset isomeerit voidaan saada puhtaassa muodossa tavanomaisilla erotusmenetelmillä. Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä nimitetään koko tässä selityksessä samaa merkitseviksi 3,4-dioneiksi tai 1,2-dioneiksi. Tämän keksinnön mukaisten emäksisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat suolat, jotka on johdettu sellaisista orgaanisista ja epäorgaanisista hapoista kuin: maito-, sitruuna-, etikka-, viini-, meripihka-, maleiini-, maloni-, kloorivety-, vetybromidi-, ortofosfori-, typpi-, rikki-, metaanisulfoni- ja samalla tavalla tunnetuista hyväksyttävistä hapoista. Kun R3, R4 tai R5 on karboksyyliryhmä, tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden suolat voidaan muodostaa emästen, kuten alkalimetallien (Na, K, Li) tai maa-alkalimetallien (Ca tai Mg), kanssa.

Tämä keksintö tarjoaa myös menetelmän kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi. Tarkemmin sanottuna kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (IIa):



(IIa)

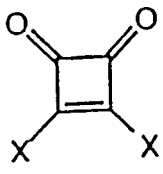
jossa X on poistuva ryhmä, esimerkiksi metoksi, etoksi, isopropoksi, halogeeni tai samankaltainen poistuva ryhmä, ja A_1 on A, kuten jäljempänä on määritelty, tai siksi muutettavissa oleva atomiryhmä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (IV):



(IV)

jossa R_{a1} ja R_{a2} ovat R_1 ja vastaavasti R_2, kuten edellä on määritelty, tai niiksi muutettavissa olevia atomiryhmiä, ja mikäli se on tarkoituksenmukaista muuttamalla A_1 A:ksi tai muuttamalla R_{a1} R_1:ksi tai muuttamalla R_{a2} R_2:ksi ja haluttaessa muuttamalla kaavan (I) mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolakseen tai muuttamalla kaavan (I) mukaisen yhdisteen suola kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi.

Kaavan (IIa) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (II):



(II)

jossa X on edellä määritelty, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (III):

$$A_1 — NH_2 \quad (III)$$

jossa A_1 on edellä määritelty.

Edellä mainitut reaktiot voidaan toteuttaa liuottimessa, kuten metanolissa tai etanolissa, korotetuissa lämpötiloissa.

Kuten edellä on mainittu, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen on todettu relaksoivan sileää lihasta. Sen vuoksi ne ovat käyttökelpoisia sileän lihaksen supistumiseen liittyvien häiriöiden hoidossa, jolloin häiriöt käsittävät liiallisen sileän lihaksen supistumisen virtsatiealueella (kuten tahaton virtsaaminen) tai gastrointestinaalisella alueella (kuten ärsytyssuolioireyhtymä), astman ja hiusten lähdön. Lisäksi kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat aktiivisia kaliumkanava-aktivaattoreina, mikä tekee ne käyttökelpoisiksi perifeerisen verisuonisairauden, kohonneen verenpaineen, kongestiivisen sydämentoiminnanvajavuuden, halvauksen, tuskaisuuden, aivoanoksian ja muiden neurodegeneratiivisten häiriöiden hoitoon.

Siten tämä keksintö tarjoaa farmaseuttisen koostumuksen, joka sisältää tämän keksinnön mukaista yhdistettä yhdistelmänä tai liittyneenä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa. Erityisesti tämä keksintö tarjoaa farmaseuttisen koostumuksen, joka sisältää tehokkaan määrän tämän keksinnön mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

Koostumukset sovitetaan edullisesti oraalista antamista varten. Ne voidaan kuitenkin sovittaa muita antotapoja varten, esimerkiksi parenteraalista antamista varten potilaille, jotka kärsivät sydämentoiminnanvajavuudesta.

Antokoostumuksen aikaansaamiseksi on edullista, että keksinnön mukainen koostumus on yksikköannoksen muodossa. Sopivia yksikköannosmuotoja ovat mm. tabletit, kapselit ja jauheet lääkepusseissa tai viaaleissa. Tällaiset yksikköannosmuodot voivat sisältää keksinnön mukaista yhdistettä 0,1 - 100 mg ja edullisesti 2 - 50 mg. Vielä edelleen edulliset yksikköannostusmuodot sisältävät 5 - 25 mg tämän keksinnön mukaista yhdistettä. Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa oraalisesti annosalueella noin 0,01 - 100 mg/kg tai edullisesti annosalueella 0,1 - 10 mg/kg. Tällaiset koostumukset voidaan antaa 1 - 6 kertaa vuorokaudessa, tavallisemmin 1 - 4 kertaa vuorokaudessa.

Keksinnön mukaiset koostumukset voidaan formuloida tavanomaisten lisäaineiden kanssa, kuten täyteaineen, hajottavan aineen, sideaineen, voiteluaineen, aromiaineen ja niiden kaltaisten kanssa. Ne formuloidaan tavalliseen tapaan, esimerkiksi samalla tavalla kuin tunnetuille kohonneen verenpaineen vastaisille aineille, diureeteille ja ß-salpausaineille käytetään.

Tämä keksintö tarjoaa edelleen keksinnön mukaisen yhdisteen aktiivisena terapeuttisena aineena käyttöä varten. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat erityisen käyttökelpoisia sileän lihaksen relaksaation indusoimisessa.

Tämä keksintö tarjoaa edelleen sileän lihaksen häiriöiden hoitomenetelmän nisäkkäissä, ihminen mukaan luettuna, joka menetelmä käsittää keksinnön mukaisen yhdisteen tai farmaseuttisen koostumuksen tehokkaan määrän antamisen sairaalle nisäkkäälle.

Seuraavat esimerkit on esitetty keksinnön mukaisten esimerkkiyhdisteiden valmistusmenetelmien valaisemiseksi, mutta ei rajoittamiseksi.

Esimerkki 1

3-(pyridin-4-yyliamino)-4-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dioni

Vaihe 1) 3-(pyridin-4-yyliamino)-4-etoksisyklobut-3-eeni-1,2-dionin valmistus

3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionin (5,00 g, 29,4 mmol) liuokseen absoluuttisessa etanolissa (100 ml) lisättiin 4-aminopyridiinin (2,77 g, 29,4 mmol) suspensio etanolissa (50 ml). Reaktioseosta refluksoitiin 4 tuntia, sitten väkevöitiin, jolloin saatiin raakatuote. Kromatografoitiin (EtOAc), jolloin saatiin 0,632 g (10 %) valkoista kiinteää ainetta: sp. 120 - 125 °C.

Vaihe2) 3-(pyridin-4-yyliamino)-4-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dionin valmistus

Edellä esitettyyn skvaraattiin (0,332 g, 1,52 mmol), joka oli asetonitriilissä (30 ml), lisättiin 2-amino-3,3-dimetyylibutaania (0,200 ml, 1,52 mmol). Muodostui sakka, kun sekoitettiin yön yli. Raakatuotereaktioseos tyhjösuodatettiin ja sakka kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 0,328 g (79 %) vaaleankeltaista kiinteää ainetta: sp. 255 - 257 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9,80 (s, 1H), 8,42 (dd, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,45 (dd, 2H), 3,96 - 4,00 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 0,91 (s, 9H). IR (KBr): 3200, 1800, 1675, 1600 cm^{-1}; MS (m/z) 274 (MH^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{15}H_{19}N_3O_2$:

Laskettu:	C 65,91;	H 7,01;	N 15,37.
Todettu:	C 65,91;	H 6,96;	N 15,22.

Esimerkki 2

(ekso)-3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yyliamino)-4-(pyridin-4-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dioni

Esimerkin 1 vaiheen 1 tuotteeseen (0,332 g, 1,52 mmol), joka oli asetonitriilissä (30 ml), lisättiin (±)-ekso-2-aminonorbornaania (0,180 ml, 1,52 mmol). Muodostuu sakka, kun sekoitetaan yön yli. Reaktioseos tyhjösuodatettiin ja sakka kuivattiin tyhjössä, jolloin saa-

tiin 0,350 g (81 %) vaaleankeltaista kiinteää ainetta: sp. 268 - 270 °C (haj.); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9,70 (s, 1H), 8,40 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 3,90 - 3,95 (m, 1H), 2,23 - 2,31 (m, 2H), 1,78 - 1,84 (m, 1H), 1,09 - 1,54 (m, 7H). IR (KBr): 3200, 1795, 1670, 1600 cm^{-1}; MS (m/z) 283 (M^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{16}H_{17}N_3O_2$:

Laskettu: C 67,83; H 6,05; N 14,83.

Todettu: C 67,48; H 6,03; N 14,66.

Esimerkki 3

3-(pyridin-3-yyliamino)-4-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dioni

Vaihe 1) 3-(pyridin-3-yyliamino)-4-etoksisyklobut-3-eeni-1,2-dionin valmistus

3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionin (5,00 g, 29,4 mmol) liuokseen absoluuttisessa etanolissa (100 ml) lisättiin 3-aminopyridiinin (2,77 g, 29,4 mmol) suspensio etanolissa (50 ml). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 18 tuntia, sitten väkevöitiin. Kromatografoitiin (4:1-suhteinen EtOAc/heksaani), jolloin saatiin 3,15 g (49 %) valkoista kiinteää ainetta: sp. 140 - 145 °C.

Vaihe 2) 3-(pyridin-3-yyliamino)-4-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)-syklobut-3-eeni-1,2-dionin valmistus

Edellä esitettyyn skvaraattiin (0,328 g, 1,50 mmol), joka oli asetonitriilissä (30 ml), lisättiin 2-amino-3,3-dimetyylibutaania (0,200 ml, 1,52 mmol). Muodostuu sakka, kun sekoitetaan yön yli. Raakatuoteseos tyhjösuodatettiin ja sakka kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 0,27 g (66 %) valkoista kiinteää ainetta: sp. 243 - 245 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9,67 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 3,96 - 4,00 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 0,95 (s, 9H); IR (KBr): 3200, 1800, 1665, 1600 cm^{-1}. MS (m/z) 273 (M^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{15}H_{19}N_3O_2$:

Laskettu: C 65,91; H 7,01; N 15,37.

Todettu: C 65,92; H 6,95; N 15,24.

Esimerkki 4

3-(1-metyylietyyliamino)-4-(pyridin-3-yyliamino)-syklobut-3-eeni-1,2-dioni

Esimerkin 3 vaiheen 1 tuotteeseen (0,180 g, 0,825 mmol), joka oli asetonitriilissä (100 ml), lisättiin isopropyyliamiinia (20 ml, 235 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli, sitten väkevöitiin. Trituroitiin etyyliasetaatilla/dietyylieetterillä, jolloin saatiin 0,135 g (71 %) valkoista kiinteää ainetta: sp. 258 - 260 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9,62 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,94 (br d, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 4,20 (br m, 1H), 1,25 (d, 6H). IR (KBr): 3200, 1800, 1660, 1610 cm^{-1}; MS (m/z) 231 (M^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{12}H_{13}N_3O_2$:

Laskettu:	C 62,32;	H 5,66;	N 18,17.
Todettu:	C 62,86;	H 5,79;	N 18,53.

Esimerkki 5

3-dimetyyliamino-4-(pyridin-3-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dioni

Esimerkin 3 vaiheen 1 tuotteeseen (0,330 g, 1,51 mmol), joka oli asetonitriilissä (200 ml), johdettiin dimetyyliamiinikaasuvirta (15 minuuttia). Saatua liuosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa, väkevöitiin ja trituroitiin dikloorimetaanilla/dietyylieetterillä, jolloin saatiin 0,278 g (85 %) valkoista kiinteää ainetta: sp. 235 - 237 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9,50 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H). IR (KBr): 1790, 1685, 1600 cm^{-1}; MS (m/z) 217 (M^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{11}H_{11}N_3O_2$:

Laskettu:	C 60,82;	H 5,10;	N 19,34.
Todettu:	C 60,71;	H 5,07;	N 19,46.

Esimerkki 6

3-amino-4-(pyridin-3-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dioni

Esimerkin 3 vaiheen 1 tuotteeseen (0,330 g, 1,51 mmol), joka oli asetonitriilissä (200 ml), johdettiin ammoniakkikaasuvirta, kunnes liuos muuttui sameaksi. Saatua seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Sakka tyhjösuodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,226 g (93 %) valkoista kiinteää ainetta: sp. 297 °C (haj.); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,56 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,37 (m, 1H). IR (KBr): 3200, 1800, 1670, 1625 cm^{-1}; MS (m/z) 189 (M^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_9H_7N_3O_2$:

Laskettu:	C 57,14;	H 3,73;	N 22,21.
Todettu:	C 57,18;	H 3,69;	N 22,10.

Esimerkki 7

3-tert-butyyliamino-4-(pyridin-3-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dioni

Esimerkin 3 vaiheen 1 tuote (2,60 g, 11,9 mmol) liuotettiin tert-butyyliamiiniin (50 ml). Liuosta refluksoitiin kolme tuntia, jäähdytettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Trituroitiin dietyylieetterillä, jolloin saatiin 1,05 g (36 %) valkoista kiinteää ainetta: sp. 250 - 252 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,57 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). IR (KBr): 1790, 1685, 1600 cm^{-1}; MS (m/z) 245 (M^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{13}H_{15}N_3O_2$:

Laskettu:	C 63,66;	H 6,16;	N 17,13.
Todettu:	C 63,28;	H 6,22;	N 17,07.

Esimerkki 8

3-tert-butyyliamino-4-(isokinolin-5-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dioni

Vaihe 1) 3-(isokinolin-5-yyliamino)-4-etoksisyklobut-3-eeni-1,2-dionin valmistus

3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionin (5,00 g, 29,4 mmol) liuokseen absoluuttisessa etanolissa (100 ml)

lisättiin 5-aminoisokinoliinin (4,24 g, 29,4 mmol) suspensio etanolissa (50 ml). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen yön yli ja sitten suodatettiin, jolloin saatiin 2,30 g (29 %) kiinteää ainetta: sp. 182 °C (haj.).

Vaihe 2) 3-tert-butyyliamino-4-(isokinolin-5-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dionin 1/8-hydraatin valmistus

Edellä esitetty skvaraatti (0,300 g, 1,12 mmol) liuotettiin tert-butyyliamiiniin (50 ml) ja refluksoitiin kolme tuntia. Seos jäähdytettiin, väkevöitiin ja trituroitiin dietyylieetterillä, jolloin saatiin 0,120 g (39 %) otsikon yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena, 1/8-hydraattina: sp. 268 - 270 °C (haj.); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9,75 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 1,47 (s, 9H). IR (KBr): 3200, 1785, 1670, 1600 cm^{-1}; MS (m/z) 295 (M^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{17}H_{17}N_3O_2 \cdot 0,125$ (H_2O):

Laskettu: C 68,61; H 5,84; N 14,12.

Todettu: C 68,08; H 5,78; N 13,75.

Esimerkki 9

3-amino-4-(isokinolin-5-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dioni

Esimerkin 8 vaiheen 1 tuotteen (0,190 g, 0,700 mmol) suspensio etanolissa (3,5 ml) kyllästettiin ammoniakilla, suljettiin ja kuumennettiin 45 °C:seen kolmeksi tunniksi. Seos jäähdytettiin, väkevöitiin ja trituroitiin dietyylieetterillä. Raakatuote uudelleenkiteytettiin dimetyyliformamidista/vedestä, jolloin saatiin 0,129 g (77 %) otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, 1/8-hydraattina: sp. 215 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9,87 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,40 - 8,60 (leveä signaali, NH2), 8,02 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,68 (t, 1H). IR (KBr): 3200, 1800, 1690, 1650 cm^{-1}; MS (m/z) 240 (MH^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{13}H_9N_3O_2 \cdot 0,125(H_2O)$:

Laskettu: C 64,66; H 3,86; N 17,40.

Todettu: C 64,10; H 3,74; N 16,99.

Esimerkki 10

3-(kinolin-8-yyliamino)-4-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dioni

Vaihe 1) 3-(kinolin-8-yyliamino)-4-etoksisyklobut-3-eeni-1,2-dionin valmistus

8-aminokinoliinin (1,00 g, 6,94 mmol) liuokseen etanolissa (20 ml) lisättiin 3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionia (1,03 ml, 6,94 mmol) ja saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 24 tuntia. Seos jäähdytettiin, laimennettiin etanolilla ja suodatettiin. Raakatuotetta trituroitiin kloroformilla/heksaaneilla, sitten puhdistettiin kromatografialla (EtOAc/heksaani), jolloin saatiin 1,31 g (70 %) tuotetta: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9,75 (br m, 1H), 8,86 (dd, 1H), 8,26 (br m, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H), 4,95 (q, 2H), 1,59 (t, 3H).

Vaihe 2) 3-(kinolin-8-yyliamino)-4-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dionin valmistus

Edellä esitettyyn skvaraattiin (0,300 g, 1,12 mmol), joka oli etanolissa (5 ml), lisättiin 2-amino-3,3-dimetyylibutaania (0,18 ml, 1,34 mmol) ja saatua seosta kuumennettiin 45 °C:ssa yön yli, laimennettiin heksaaneilla ja suodatettiin, jolloin saatiin 0,294 g (81 %) keltaista kiinteää ainetta: sp. 244 - 245 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 10,45 (s, 1H), 8,97 (dd, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,29 (dd, 1H), 7,6 (m, 3H), 4,10 (m, 1H), 1,21 (d, 3H), 0,94 (s, 9H). IR (KBr): 3280, 2960, 1790, 1670 cm^{-1}; MS (m/z) 323 (MH^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{19}H_{21}N_3O_2$:

Laskettu: C 70,56; H 6,54; N 12,99.

Todettu: C 70,38; H 6,51; N 12,94.

Esimerkki 11

3-metyyliamino-4-(kinolin-8-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dioni

Esimerkin 10 vaiheen 1 tuotteeseen (0,64 g, 2,38 mmol) lisättiin etanolipitoista metyyliamiinia (8,03 M, 13 ml) ja seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 6 tuntia. Lisättiin dietyylieetteriä ja saatu kiinteä aine suodatettiin ja pestiin lisäerällä eetteriä. Kromatografoitiin (EtOAc/heksaanit) ja sen jälkeen trituroitiin dimetyylisulfoksidilla/vedellä, jolloin saatiin 0,398 g (66 %) tuotetta keltaisena kiinteänä aineena: sp. 236 - 237 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,95 (dd, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,68 - 7,54 (m, 3H), 3,27 (d, 3H). IR (KBr) 3200, 1795, 1610 cm^{-1}; MS (m/z) 253 (M^+), 155 (100 %). Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{14}H_{11}N_3O_2$:

Laskettu: C 66,39; H 4,38; N 16,59.
Todettu: C 66,13; H 4,43; N 16,48.

Esimerkki 12

3-amino-4-(kinolin-8-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dioni

Ammoniakkikaasua kuplitettiin lietteen läpi, jonka muodosti esimerkin 10 vaiheen 1 tuote (0,640 g, 2,38 mmol) etanolissa (13 ml) -35 °C:ssa. 6 tunnin kuluttua seos laimennettiin dietyylieetterillä ja suodatettiin. Kromatografoitiin (EtOAc/heksaanit) ja sen jälkeen trituroitiin dimetyylisulfoksidilla/vedellä, jolloin saatiin 0,342 g (60 %) tuotetta keltaisena kiinteänä aineena, 1/4-hydraattina: sp. 263 °C (haj.); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 8,95 (dd, 1H), 8,45 (br s, 2H), 8,40 (dd, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 3H). IR (KBr) 3260, 1800 cm^{-1}; MS (m/z) 239 (M+), 211, 183, 155, 129 (100 %).
Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{13}H_9N_3O_2 \cdot 0,25(H_2O)$:

Laskettu: C 64,06; H 3,72; N 17,24.
Todettu: C 63,28; H 3,85; N 16,99.

Esimerkki 13

3-(kinolin-3-yyliamino)-4-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dioni

Vaihe 1) 3-(kinolin-3-yyliamino)-4-etoksisyklobut-3-eeni-1,2-dionin valmistus

3-aminokinoliinin (2,12 g, 14,69 mmol) liuokseen etanolissa (60 ml) lisättiin 3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionia (2,50 g, 14,69 mmol) ja saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 24 tuntia. Seos jäähdytettiin, suodatettiin ja tuote pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 3,14 g (80 %) keltaista kiinteää ainetta, joka käytettiin ilman puhdistusta: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 8,92 (dd, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,63 (m, 2H).

Vaihe 2) 3-(kinolin-3-yyliamino)-4-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dionin valmistus

Edellä esitettyyn skvaraattiin (0,30 g, 1,12 mmol), joka oli etanolissa (8 ml), lisättiin 2-amino-3,3-dimetyylibutaania (0,18 ml, 1,34 mmol) ja saatua seosta kuumennettiin 50 °C:ssa yön yli. Sakka suodatettiin, pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 0,30 g (83 %) tuotetta vaaleana kullanruskeana kiinteänä aineena: sp. 242 - 246 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,38 (br s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,75 - 7,55 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 1,20 (d, 3H), 0,94 (s, 9H). IR (KBr) 3160, 2960, 1795, 1650 cm^{-1}; MS (m/z) 324 (MH^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{19}H_{21}N_3O_2$:

Laskettu:	C 70,57;	H 6,55;	N 12,99.
Todettu:	C 70,97;	H 6,41;	N 13,04.

Esimerkki 14

3-tert-butyyliamino-4-(kinolin-3-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dioni

Esimerkin 13 vaiheen 1 tuotteeseen (0,30 g, 1,12 mmol), joka oli etanolissa (8 ml), lisättiin tert-butyyli-

amiinia (0,35 ml, 3,36 mmol) ja saatua seosta kuumennettiin 60 °C:ssa yön yli. Seos väkevöitiin ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin. Heksaanien lisäys aiheutti tuotteen saostumisen, joka tuote suodatettiin ja trituroitiin dietyylieetterillä/heksaaneilla. Suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,28 g (85 %) otsikon yhdistettä keltaisena kiinteänä aineena, 3/4-hydraattina: sp. 257 - 260 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 10,00 (br d, 1H), 8,9 (d, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,96 (br d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). IR (KBr) 3400, 3200, 2980, 1785, 1680 cm^{-1}; MS (m/z) 296 (MH^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{17}H_{17}N_3O_2 \cdot 0,75(H_2O)$:

Laskettu: C 66,11; H 6,04; N 13,61.

Todettu: C 66,08; H 5,86; N 13,36.

Esimerkki 15

3-(kinolin-3-yyliamino)-4-(1,1-dimetyylipropyyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dioni

Esimerkin 13 vaiheen 1 tuotteeseen (0,30 g, 1,12 mmol), joka oli etanolissa (7 ml), lisättiin tert-amyyliamiinia (0,39 ml, 3,35 mmol). Kun oli sekoitettu 48 tuntia 45 °C:ssa, lisättiin vielä erä amiinia (0,39 ml). 3 tunnin kuluttua seos väkevöitiin ja jäännöstä trituroitiin heksaanilla/dietyylieetterillä, jolloin saatiin 0,328 g (95 %) tuotetta luonnonvalkoisena kiinteänä aineena, 3/4-hydraattina: sp. 234 - 236 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 10,04 (br s, 1H), 8,9 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 1,78 (q, 2H), 1,40 (s, 6H), 0,89 (t, 3H). IR (KBr) 3370, 3240, 2960, 1785, 1680 cm^{-1}; MS (m/z) 309 (M^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{18}H_{19}N_3O_2 \cdot 0,75(H_2O)$:

Laskettu: C 66,96; H 6,40; N 13,01.

Todettu: C 67,11; H 6,26; N 13,05.

Esimerkki 16

3-(6-metoksikinolin-8-yyliamino)-4-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dioni

Vaihe 1) 3-(6-metoksikinolin-8-yyliamino)-4-etoksisyklobut-3-eeni-1,2-dionin valmistus

Menetelmässä, joka oli samanlainen kuin esimerkin 10 vaiheessa 1, 8-amino-6-metoksikinoliini (2,00 g, 11,48 mmol) saatettiin reagoimaan 3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionin (1,70 ml, 11,48 mmol) kanssa, jolloin saatiin 0,99 g (29 %) tuotetta: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,29 (dd, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 4,76 (q, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,40 (t, 3H).

Vaihe 2) 3-(6-metoksikinolin-8-yyliamino)-4-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dioninvalmistus

Menetelmässä, joka oli samanlainen kuin esimerkin 10 vaiheessa 2, edellä esitetty skvaraatti (0,25 g, 0,839 mmol) ja 2-amino-3,3-dimetyylibutaani (0,13 ml, 1,01 mmol) saatettiin reagoimaan, jolloin saatiin 0,21 g (71 %) otsikon yhdistettä luonnonvalkoisena kiinteänä aineena: sp. 243 - 245 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 10,43 (br s, 1H), 8,78 (dd, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,20 (d, 3H), 0,94 (s, 9H). IR (KBr) 3400, 3220, 2950, 1780 cm^{-1}; MS (m/z) 353 (M^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{20}H_{23}N_3O_3$:

Laskettu:	C 67,96;	H 6,55;	N 11,88.
Todettu:	C 67,72;	H 6,56;	N 11,74.

Esimerkki 17

3-(6-metoksikinolin-8-yyliamino)-4-metyyliaminosyklobut-3-eeni-1,2-dioni

Esimerkin 16 vaiheen 1 tuote (0,25 g, 0,839 mmol) lisättiin 8 N etanolipitoiseen metyyliamiiniin (7 ml). Saatua seosta sekoitettiin 4 tuntia ja suodatettiin. Kiinteä aine uudelleenkiteytettiin dimetyylisulfoksidista/ve-

destä, jolloin saatiin 0,12 g (50 %) tuotetta keltaisena kiinteänä aineena: sp. >275 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 10,29 (br s, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,68 (br q, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,26 (d, 3H). IR (KBr) 3240, 1795 cm^{-1}; MS (m/z) 283 (M^+), 185 (100 %).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{15}H_{13}N_3O_3$:

Laskettu: C 63,59; H 4,62; N 14,83.

Todettu: C 63,30; H 4,58; N 14,70.

Esimerkki 18

3-tert-butyyliamino-4-(kinolin-6-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dioni

3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionin (5,00 g, 29,4 mmol) liuokseen absoluuttisessa etanolissa (100 ml) lisättiin 6-aminokinoliinin (4,24 g, 29,4 mmol) suspensio etanolissa (50 ml). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 18 tuntia, jäähdytettiin ja tyhjösuodatettiin, jolloin saatiin 6,64 g (84 %) raakatuotetta (sp.: 185 - 187 °C, haj.), joka käytettiin ilman jatkopuhdistusta. Erä (3,00 g, 11,2 mmol) liuotettiin tert-butyyliamiiniin (50 ml). Liuosta refluksoitiin kolme tuntia, jäähdytettiin ja väkevöitiin. Jäännös uudelleenkiteytettiin kaksi kertaa etanolista, sitten trituroitiin dietyylieetterillä, jolloin saatiin 1,05 g (31 %) otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, 1/4-hydraattina: sp. 234 - 236 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9,92 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). IR (KBr): 1780, 1665, 1610 cm^{-1}; MS (m/z) 295 (M^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{17}H_{17}N_3O_2 \cdot 0,25(H_2O)$:

Laskettu: C 68,10; H 5,88; N 14,01.

Todettu: C 67,63; H 5,92; N 13,96.

Esimerkki 19

3-tert-butyyliamino-4-(1H-indatsol-6-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dioni

3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionin (4,51 g, 26,5 mmol) liuokseen absoluuttisessa etanolissa (100 ml) lisättiin 6-aminoindatsolin (3,53 g, 29,4 mmol) suspensio etanolissa (50 ml). Seosta refluksoitiin 18 tuntia, jäähdytettiin ja tyhjösuodatettiin, jolloin saatiin 3,60 g (53 %) raakatuotetta, joka käytettiin ilman jatkopuhdistusta. Erä (2,00 g, 7,77 mmol) liuotettiin tert-butyyliamiiniin (50 ml) ja saatua seosta refluksoitiin kolme tuntia, jäähdytettiin ja väkevöitiin. Raakatuote uudelleenkiteytettiin etanolista/vedestä, jolloin saatiin 0,45 g (19 %) otsikon yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena, dihydraattina: sp. 183 - 185 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 13,00 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 1,44 (s, 9H). IR (KBr): 3200, 1790, 1655, 1600 cm^{-1}; MS (m/z) 284 (M^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{15}H_{16}N_4O_2 \cdot 2(H_2O)$:

Laskettu:	C 56,24;	H 6,29;	N 17,49.
Todettu:	C 56,06;	H 6,29;	N 17,43.

Esimerkki 20

3-(isokinolin-5-yyliamino)-4-metyyliaminosyklobut-3-eeni-1,2-dioni

3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionin (5,00 g, 29,4 mmol) liuokseen absoluuttisessa etanolissa (100 ml) lisättiin 5-aminoisokinoliinin (4,24 g, 29,4 mmol) suspensio etanolissa (50 ml). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 18 tuntia, jäähdytettiin ja tyhjösuodatettiin, jolloin saatiin 2,30 g (29 %) raakatuotetta (sp.: 182 °C, haj.), joka käytettiin ilman jatkopuhdistusta. Skvaraatin erään (0,335 g, 1,25 mmol) etanolissa (1,5 ml) lisättiin 33 % metyyliamiinia etanolissa (1,4 ml). Seos kuumennettiin 40 °C:seen 15 minuutiksi, jäähdytettiin ja väkevöitiin. Trituroitiin dietyylieetterillä, jolloin saatiin

raakatuote, joka kiteytettiin mahdollisimman pienestä määrästä metanolia, jolloin saatiin 0,149 g (47 %) vaaleankeltaista kiinteää ainetta: sp. 245 - 250 °C (haj.); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9,79 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,76 (br d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,76 (br s, 1H). IR (KBr): 3200, 1800, 1680, 1605 cm^{-1}; MS (m/z) 253 (M^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{14}H_{11}N_3O_2$:

Laskettu: C 66,40; H 4,38; N 16,59.

Todettu: C 66,06; H 4,35; N 16,32.

Esimerkki 21

4-[3,4-diokso-2-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)syklobut-1-enyyliamino]bentsonitriili

Vaihe 1) 4-(3,4-diokso-2-etoksisyklobut-1-enyyliamino)bentsonitriilin valmistus

4-aminobentsonitriiliä (3,47 g, 29,4 mmol) lisättiin 3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionin (5,00 g, 29,4 mmol) liuokseen absoluuttisessa etanolissa (100 ml). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen yön yli. Seos jäähdytettiin ja saatu keltainen sakka otettiin talteen tyhjösuodatuksella. Saanto: 2,60 g (37 %): sp. 218 - 222 °C.

Vaihe 2) 4-[3,4-diokso-2-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)syklobut-1-enyyliamino]bentsonitriilin valmistus

Edellä esitettyyn skvaraattiin (1,00 g, 4,13 mmol), joka oli asetonitriilissä (250 ml), lisättiin 2-amino-3,3-dimetyylibutaania (0,600 ml, 4,48 mmol). Muodostuu sakka, kun sekoitetaan yön yli. Raakatuotereaktioseos tyhjösuodatetaan. Kiinteää ainetta trituroidaan dietyylieetterillä, jolloin saadaan 0,620 g (50 %) tuotetta keltaisena kiinteänä aineena: sp. 241 - 243 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9,89 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 3,95 - 4,00 (m, 1H), 1,18 (d, 3H), 0,91 (s, 9H). IR (KBr): 3200, 1790, 1660, 1600 cm^{-1}; MS (m/z) 297 (M^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{17}H_{19}N_3O_2$:

Laskettu: C 68,67; H 6,44; N 14,13.

Todettu: C 68,63; H 6,15; N 14,30.

Esimerkki 22

(ekso)-4-[2-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yyliamino)-3,4-dioksosyklobut-1-enyyliamino]bentsonitriili

Esimerkin 21 vaiheen 1 tuotteeseen (0,368 g, 1,52 mmol), joka oli asetonitriilissä (30 ml), lisättiin (±)-ekso-2-aminonorbornaania (0,180 ml, 1,52 mmol). Muodostuu sakka, kun sekoitetaan yön yli. Raakatuotereaktioseos tyhjösuodatetaan ja trituroidaan dietyylieetterillä, jolloin saadaan 0,370 g (79 %) keltaista kiinteää ainetta: sp. 288 - 290 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9,79 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,58 (d, 2H), 3,90 - 3,98 (m, 1H), 2,22 - 2,34 (m, 2H), 1,76 - 1,86 (m, 1H), 1,08 - 1,56 (m, 7H). IR (KBr): 2220, 1790, 1650, 1600 cm^{-1}; MS (m/z) 307 (M^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{18}H_{17}N_3O_2$:

Laskettu:	C 70,34;	H 5,57;	N 13,67.
Todettu:	C 70,17;	H 5,50;	N 13,96.

Esimerkki 23

4-[3,4-diokso-2-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)syklobut-1-enyyliamino]bentseenisulfonamidi

Sulfanilamidin (1,72 g, 10,0 mmol) lietteeseen etanolissa (10 ml) lisättiin 3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionia (2,43 g, 1,43 mmol). Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen yön yli, jäähdytettiin ja keltainen sakka otettiin talteen tyhjösuodatuksella. Saanto: 2,60 g, (98 %): sp. 210 - 212 °C.

Edellä esitettyyn skvaraattiin (0,750 g, 2,84 mmol), joka oli etanolissa (10 ml), lisättiin 2-amino-3,3-dimetyylibutaania (0,380 ml, 2,84 mmol). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen yön yli, sitten väkevöitiin. Jäännös liuotettiin asetonin ja etyyliasetaatin seokseen (1:1) ja suodatettiin silikageelitulpan läpi, jolloin saatiin 0,200 g (20 %) otsikon yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena, hemihydraattina: sp. 233 - 235 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9,87 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,58

(d, 2H), 7,25 (s, 2H), 4,00 (m, 1H), 1,18 (d, 3H), 0,92 (s, 9H). IR (KBr): 1790, 1670, 1600 cm^{-1}; MS (m/z) 351 (M^+). Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{16}H_{21}N_3O_4S \cdot \frac{1}{2}H_2O$:

Laskettu: C 53,32; H 6,15; N 11,66.

Todettu: C 52,89; H 5,81; N 11,42.

Esimerkki 24

(+)-(R)-4-[3,4-diokso-2-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)syklobut-1-enyyliamino]-3-etyylibentsonitriili

Vaihe 1) 4-(2-etoksi-3,4-dioksosyklobut-1-enyyliamino)-3-etyylibentsonitriilin valmistus

4-amino-3-etyylibentsonitriiliä (0,86 g, 5,88 mmol) ja 3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionia (1,0 g, 5,88 mmol), jotka olivat asetonitriilissä (2 ml), kuumennettiin öljyhauteessa 110 °C:ssa 21 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin 3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionia (0,5 g, 2,9 mmol) ja öljyhauteen lämpötila nostettiin 150 °C:seen. 48 tunnin kuluttua reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, sitten laimennettiin etyyliasetaatilla ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin ja saatu kiinteä aine otettiin talteen etyyliasetaattiin (5 ml) ja sonikoitiin. Suodatettiin, jolloin saatiin 0,54 g (34 %) vaaleanruskeaa kiinteää ainetta: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 10,56 (br s, 1H), 7,70 (br s, limittäinen dupletti kohdassa δ 7,69, 2H), 7,30 (d, 1H), 4,71 (q, 2H), 2,74 (q, 2H), 1,37 (t, 3H), 1,15 (t, 3H).

Vaihe 2) (+)-(R)-4-[3,4-diokso-2-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)syklobut-1-enyyliamino]-3-etyylibentsonitriili

4-(2-etoksi-3,4-dioksosyklobut-1-enyyliamino)-3-etyylibentsonitriiliä (1,26 g, 4,66 mmol) ja (R)-1,2,2-trimetyylipropyyliamiinin (9,30 mmol) liuosta etanolissa (58 ml) sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 tuntia. Saatu keltainen liuos väkevöitiin keltaiseksi öljyksi, joka liuotettiin asetonitriiliin (20 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa. Saatu keltainen kiinteä aine suodatettiin

ja huuhdottiin etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 0,79 g (52 %) luonnonvalkoista kiinteää ainetta: sp. 235 - 237 °C; $[\alpha]_D^{25}$ = +68,20° (DMSO, c 0,0072); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,04 (br s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 3H), 4,05 (m, 1H), 2,71 (q, 2H), 1,27 - 1,16 (limittäinen dupletti ja tripletti, 6H), 0,91 (s, 9H). IR (KBr): 3278, 2959, 2222, 1793, 1674, 1598, 1576, 1522 cm^{-1}; MS (m/z) 325 (M^+). Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{19}H_{23}N_3O_2$:

Laskettu: C 70,13; H 7,12; N 12,91.
Todettu: C 69,82; H 7,17; N 12,99.

Esimerkki 25

(+)-(R)-4-[3,4-diokso-2-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)syklobut-1-enyyliamino]-3-metoksibentsonitriili

Vaihe 1) 4-(2-etoksi-3,4-dioksosyklobut-1-enyyliamino)-3-metoksibentsonitriilin valmistus

Jäähdytettyyn liuokseen, jonka muodosti 3-metoksibentsonitriili (10 g, 75 mmol) etikkahappoanhydridissä (150 ml), lisättiin 70-%:ista typpihappoa (60 ml) nopeudella, joka säilytti reaktioseoksen lämpötilan alle 50 °C:ssa. 1 tunnin kuluttua reaktioseos kaadettiin jäähän (400 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä ja kuivattiin (Na_2SO_4). Väkevöitiin alipaineessa ja kromatografoitiin etyyliasetaatilla/heksaaneilla, jolloin saatiin 2,69 g (20 %) 3-metoksi-4-nitrobentsonitriiliä: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,04 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 3,97 (s, 3H). 3-metoksi-4-nitrobentsonitriili (2,6 g, 14,6 mmol) suspendoitiin etanoliin (100 ml) ja lisättiin seokseen, jonka muodosti 5-%:inen platina hiilellä (250 mg) etanolissa (150 ml). Reaktioseosta sekoitettiin vetykaasuatmosfäärissä. 24 tunnin kuluttua reaktioseos suodatettiin, väkevöitiin ja kromatografoitiin (etyyliasetaatti/heksaanit, 25/75), jolloin saatiin 1,3 g (60 %) 4-amino-3-metoksibentsonitriiliä: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 7,1 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 5,77 (br s, 2H), 3,79 (s, 3H). 4-amino-3-metoksibentsonitriiliä

(1,3 g, 8,77 mmol) ja 3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionia (1,5 g, 8,82 mmol), jotka olivat etanolissa (50 ml), kuumennettiin öljyhauteessa 110 - 115 °C:ssa 3 vuorokautta. Reaktioseos suodatettiin kuumana ja suodos pienennettiin puoleen tilavuudestaan. Suodatettiin, jolloin saatiin 0,58 g (24 %) keltaista kiinteää ainetta: sp. 159 - 161 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 10,42 (br s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 4,70 (q, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,36 (t, 3H). IR (KBr): 3413, 3026, 2650, 2576, 2439, 1719, 1630, 1548 cm^{-1}; MS (m/z) 272 (M^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{14}H_{12}N_2O_4 \cdot 0,2H_2O$:

Laskettu: C 60,95; H 4,53; N 10,15.

Todettu: C 60,96; H 4,32; N 10,23.

Vaihe 2) (+)-(R)-4-[3,4-diokso-2-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)syklobut-1-enyyliamino]-3-metoksibentsonitriili

4-(2-etoksi-3,4-dioksosyklobut-1-enyyliamino)-3-metoksibentsonitriiliä (0,58 g, 2,1 mmol) ja (R)-1,2,2-trimetyylipropyyliamiinin (4,2 mmol) liuosta etanolissa (21 ml) sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja suodos väkevöitiin vaahdoksi, joka liuotettiin asetonitriiliin (10 ml). Kun annettiin seistä huoneenlämpötilassa, muodostui höytäleisiä vaaleankeltaisia neuloja. Nämä suodatettiin ja huuhdottiin säästeliäästi asetonitriilillä, jolloin saatiin 0,46 g (67 %) vaaleankeltaisia neuloja: sp. 273 - 277 °C (haj.); $[\alpha]_D^{25}$ = +62,86° (DMSO, c 0,010); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9,49 (br s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,18 (d, 3H), 0,90 (s, 9H). MS (m/z) 327 (M^+).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{18}H_{21}N_3O_3$:

Laskettu: C 66,04; H 6,47; N 12,84.

Todettu: C 66,02; H 6,39; N 12,61.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden sileää lihasta relaksoiva aktiivisuus osoitettiin tavanomaisten farma-

seuttisesti hyväksyttyjen koemenetelmien mukaisesti esimerkkiyhdisteillä seuraavasti:

Sprague-Dawley-rotat (150 - 200 g) tainnutetaan CO_2-asfyksialla ja sitten tapetaan saattamalla kaula sijoiltaan. Virtsarakko poistetaan lämpimään (37 °C) fysiologiseen suolaliuokseen (PSS), jolla on seuraava koostumus (mM): NaCl 118,4; KCl 4,7; $CaCl_2$ 2,5; $MgSO_4$ 4,7; H_2O 1,2; $NaHCO_3$ 24,9; KH_2PO_4 1,2; glukoosi 11,1; EDTA 0,023; ja josta on poistettu kaasut käyttäen 95-%:ista O_2:a / 2/5-%:ista CO_2:a; pH 7,4. Virtsarakko avataan ja sitten leikataan 1 - 2 mm leveiksi ja 7 - 10 mm pitkiksi suikaleiksi. Seuraavaksi suikaleet kiinnitetään 10 ml:n kudoskylpyyn 1,5 g:n alkulepojännitykseen. Suikaleet pidetään paikallaan kahden haavanipistimen avulla, joista toinen on kiinnitetty kiinteään koukkuun, kun taas toinen on kiinnitetty isometriseen voimamuuntimeen. Preparaattien, joilla tavallisesti esiintyy pieniä spontaaneja supistuksia, annetaan tasapainottua 1 tunnin ajan ennen altistusta 0,1 µM karbakolille. Sen jälkeen karbakoli pestään pois ja kudoksen annetaan relaksoitua aktiivisuuden lepotasolleen. Vielä 30 minuutin tasapainottumisjakson jälkeen kudoshauteeseen lisätään vielä 15 mM KCl:a. Tämä KCl-pitoisuuden lisäys aiheuttaa suuren lisäyksen spontaanien supistusten amplitudissa (ja supistusten alkamisen aikaisemmin liikkumattomissa suikaleissa) perustason pieneen lisäykseen lisättynä. Tämän supistumisaktiivisuuden suurennetun tason stabiloitumisen jälkeen kudoskylvyn koeyhdisteen tai vehikkelin pitoisuutta lisätään kasvavin lisäyksin. Supistumisaktiivisuus mitataan kullekin yhdiste- tai vehikkelipitoisuudelle 30 minuutin altistuksen viimeisen minuutin aikana.

Virtsarakkosuikaleiden kehittämä isometrinen voima mitataan käyttäen pitoisuutta, joka vaaditaan supistumisaktiivisuuden ennen lääkettä 50-%:isen inhibition aikaansaamiseen (IC_{50}-pitoisuus), ja se lasketaan tästä pitoisuus-vastekäyrästä. Tämän yhdisteen aikaansaaman supistu-

misaktiivisuuden suurin mahdollinen inhibition prosentuaalinen osuus rekisteröidään myös koeyhdisteen pitoisuuksille, jotka ovat 30 µM tai vähemmän.

Tämän kokeen tulokset on esitetty taulukossa I.

Taulukko I

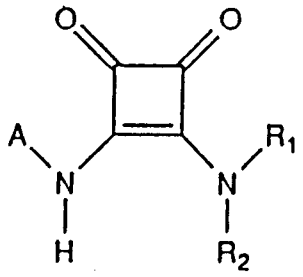
Supistusten inhibitio eristetyissä rotan virtsarakon suikaleissa

Yhdiste	**Eläinten määrä**	**IC_{50}**	**Voiman inhibitio (%), (x) µM**
Esimerkki 1	6	1,36 µM	-
Esimerkki 2	2	15,85 µM	-
Esimerkki 3	3	1,95 µM	-
Esimerkki 6	2	-	31 % (30 µM)
Esimerkki 7	2	2,8 µM	-
Esimerkki 8	4	1,84 µM	-
Esimerkki 9	4	-	43 % (30 µM)
Esimerkki 10	4	8,0 µM	-
Esimerkki 14	4	-	51 % (30 µM)
Esimerkki 19	4	6,34 µM	-
Esimerkki 21	2	0,52 µM	-
Esimerkki 24	2	0,021 µM	
Esimerkki 25	2	0,29 µM	

Siten tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on ilmeinen vaikutus sileän lihaksen supistumiseen ja ne ovat käyttökelpoisia tahattoman virtsaamisen, ärsytysvirtsarakko- ja -suolisairauden, astman, kohonneen verenpaineen, halvauksen ja samankaltaisten sairauksien hoidossa, kuten edellä on mainittu, joita voidaan hoitaa kaliumkanavia aktivoivilla yhdisteillä antamalla niitä tämän tarpeessa olevalle potilaalle oraalisesti, parenteraalisesti tai aspiraatiolla.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla yhdisteellä on kaava:

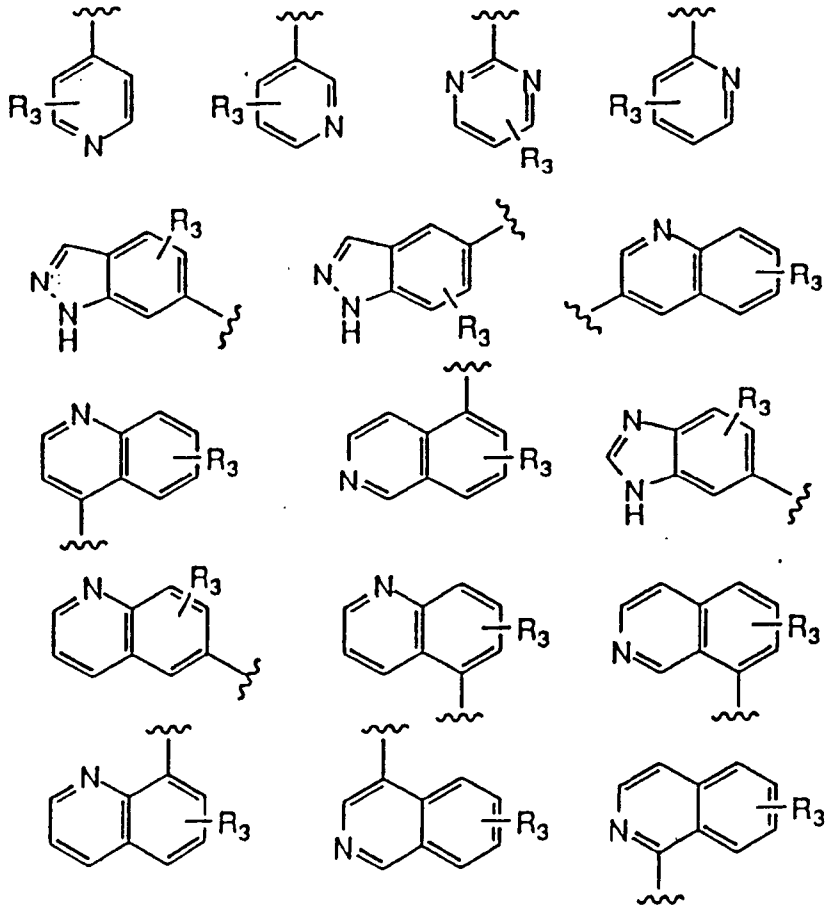


(I)

jossa:

R_1 ja R_2 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, haarautumatonta C_{1-10}-alkyyliketjua, haarautunutta C_{1-10}-alkyyliä tai syklistä tai bisyklistä C_{3-10}-alkyyliä;

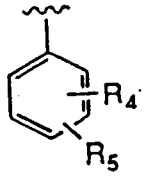
A on valittu ryhmästä, jonka muodostavat:



jolloin:

R_3 on vety, C_{1-6}-alkyyli, C_{1-6}-perfluorialkyyli, C_{1-6}-alkoksi, C_{1-6}-perfluorialkoksi, amino, C_{1-6}-alkyyliamino, C_{2-12}-dialkyyliamino, C_{1-6}-alkyylisulfonamido, alkyylikarboksiamido, joka sisältää 2 - 7 hiiliatomia, nitro, syaani, karboksyyli;

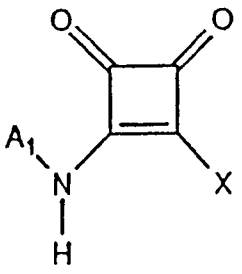
tai A on substituoitu fenyyliryhmä, jolla on seuraava kaava:



jossa:

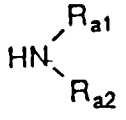
R_4 ja R_5 on valittu toisistaan riippumatta seuraavista radikaaleista: syaani, nitro, amino, C_{1-6}-alkyyli, C_{1-6}-perfluorialkyyli, C_{1-6}-alkoksi, C_{1-6}-perfluorialkoksi, amino, C_{1-6}-alkyyliamino, C_{2-12}-dialkyyliamino, sulfamyyli, C_{1-6}-alkyylisulfonamido, C_{6-12}-aryylisulfonamido, alkyylikarboksiamido, joka sisältää 2 - 7 hiiliatomia, aryylikarboksiamido, joka sisältää 7 - 13 hiiliatomia, C_{1-6}-alkyylisulfonyyli, C_{1-6}-perfluorialkyylisulfonyyli, C_{6-12}-aryylisulfonyyli, kloori, bromi, fluori, jodi, 1-imidatsolyyli, karboksyyli ja vety, edellyttäen, että R_4 ja R_5 eivät voi samanaikaisesti merkitä vetyä;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, jossa menetelmässä yhdiste, jolla on kaava (IIa):



(IIa)

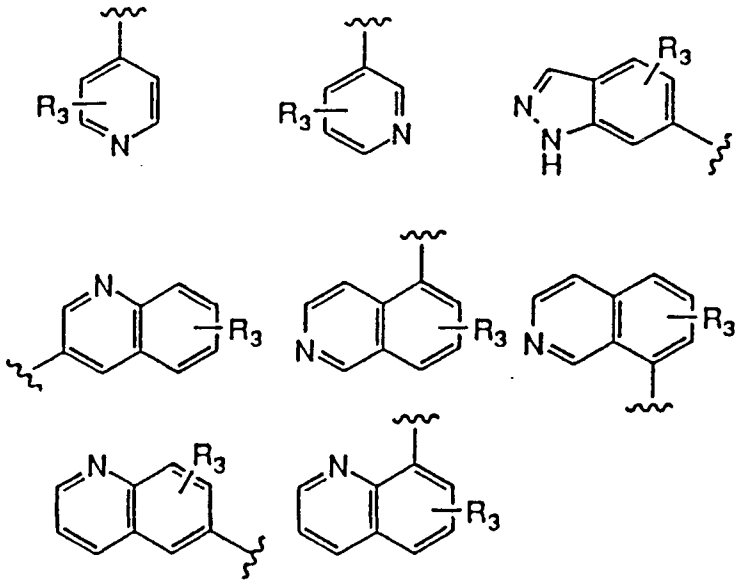
jossa A_1 on A, kuten edellä on määritelty, tai siksi muutettavissa oleva atomiryhmä ja X on poistuva ryhmä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (IV):



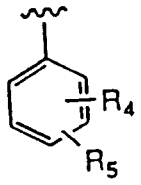
(IV)

jossa R_{a1} ja R_{a2} ovat R_1 ja vastaavasti R_2, kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritelty, tai niiksi muutettavissa olevia atomiryhmiä, ja, mikäli se on tarkoituksenmukaista, A_1 muutetaan A:ksi tai muutetaan R_{a1} ja R_1 tai R_{a2} muutetaan R_2:ksi ja haluttaessa kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolakseen tai kaavan (I) mukaisen yhdisteen suola muutetaan kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jossa A on valittu seuraavista ryhmistä:



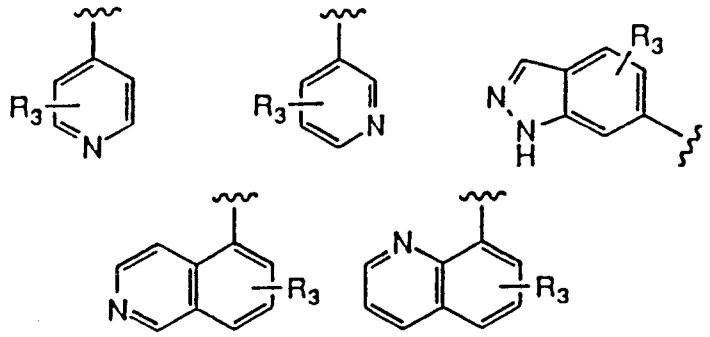
tai A on substituoitu fenyyliryhmä, jolla on seuraava kaava:



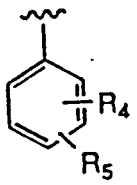
jossa:

R_4 ja R_5 on valittu toisistaan riippumatta seuraavista radikaaleista: syaani, nitro, amino, kloori, bromi, fluori, jodi, 1-imidatsolyyli, karboksyyli ja vety, edellyttäen, että R_4 ja R_5 eivät voi samanaikaisesti merkitä vetyä;
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jossa A on valittu seuraavista ryhmistä:



tai A on substituoitu fenyyliryhmä, jolla on seuraava kaava:



jolloin:

R_4 ja R_5 on valittu toisistaan riippumatta seuraavista radikaaleista: syaani, nitro, amino, kloori, bromi, fluori, jodi, 1-imidatsolyyli, karboksyyli ja vety, edellyttäen, että R_4 ja R_5 eivät voi samanaikaisesti merkitä vetyä;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 3-(pyridin-4-yyliamino)-4-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)-syklobut-3-eeni-1,2-dionin;
(ekso)-3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yyliamino)-4-(pyridin-4-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dionin;
3-(pyridin-3-yyliamino)-4-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)-syklobut-3-eeni-1,2-dionin;
3-(1-metyylietyyliamino)-4-(pyridin-3-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dionin;
3-dimetyyliamino-4-(pyridin-3-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dionin;
3-amino-4-(pyridin-3-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dionin tai
3-tert-butyyliamino-4-(pyridin-3-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dionin valmistamiseksi.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 3-tert-butyyliamino-4-(isokinolin-5-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dionin;
3-amino-4-(isokinolin-5-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dionin;
3-(kinolin-8-yyliamino)-4-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)-syklobut-3-eeni-1,2-dionin;
3-metyyliamino-4-(kinolin-8-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dionin;
3-amino-4-(kinolin-8-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dionin;
3-(kinolin-3-yyliamino)-4-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)-syklobut-3-eeni-1,2-dionin;
3-tert-butyyliamino-4-(kinolin-3-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dionin;
3-(kinolin-3-yyliamino)-4-(1,1-dimetyylipropyyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dionin;

3-(6-metoksikinolin-8-yyliamino)-4-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dionin;
3-(6-metoksikinolin-8-yyliamino)-4-metyyliaminosyklobut-3-eeni-1,2-dionin;
3-tert-butyyliamino-4-(kinolin-6-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dionin tai
3-(isokinolin-5-yyliamino)-4-metyyliaminosyklobut-3-eeni-1,2-dionin valmistamiseksi.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 3-tert-butyyliamino-4-(1H-indatsol-6-yyliamino)syklobut-3-eeni-1,2-dionin;
(ekso)-4-[2-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yyliamino)-3,4-diokso-syklobut-1-enyyliamino]bentsonitriilin tai
4-[3,4-diokso-2-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)syklobut-1-enyyliamino]bentseenisulfonamidin valmistamiseksi.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 4-[3,4-diokso-2-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)syklobut-1-enyyliamino]bentsonitriilin valmistamiseksi.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä (+)-(R)-4-[3,4-diokso-2-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)-syklobut-1-enyyliamino]-3-etyylibentsonitriilin valmistamiseksi.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä (+)-(R)-4-[3,4-diokso-2-(1,2,2-trimetyylipropyyliamino)-syklobut-1-enyyliamino]-3-metoksibentsonitriilinvalmistamiseksi.

10. 3-alkyyliamino-4-[(substituoitu fenyyli)amino]syklobut-3-eeni-1,2-dioni, jolloin mainittu alkyyliryhmä sisältää 1 - 6 hiiliatomia ja fenyyliryhmä on substituoitu 1 tai 2 syaani-, nitro-, amino-, halogeeni- tai karboksyyliryhmällä.