

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 915530 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **915530**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07C279/28
C07C275/26
C07C275/28
C07D215/42**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **25.11.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **25.11.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **27.05.1992**

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

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

26.11.1990 US 618357

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •E.R. Squibb & Sons Inc., P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Atwal, Karnail, Newton, PA 18940, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

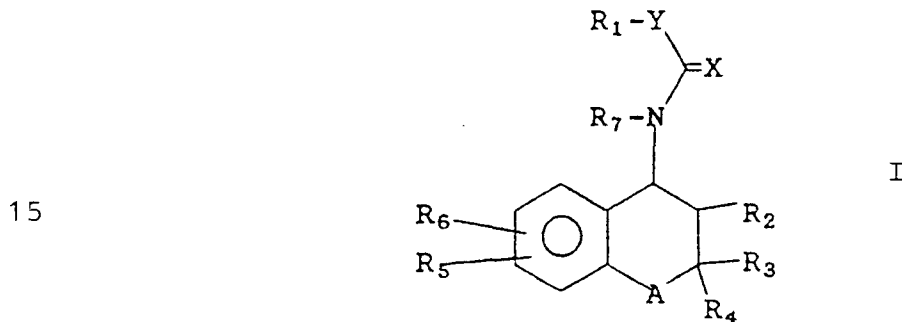
Indaani- ja kinoliinijohdannaisia

Indan- och kinolinderivat

Indaani- ja kinoliinijohdannaisia

Tämä keksintö koskee uusia kaliumkanava-aktivaattoreita ja kohdistuu erityisemmin indaani- ja kinoliinijohdannaisiin, joilla on kaliumkanavaa aktivoiva vaikutus.

Tämän keksinnön mukaisesti paljastetaan uusia kaliumkanava-aktivaattoreita, joilla on kaliumkanavaa aktivoiva vaikutus. Näiden yhdisteiden, ioita on käytetty esimerkiksi sydän-verisuoni- ja anti-sokeemisina lääkeaineina, yleiskaava on



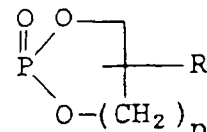
jossa X voi olla O, S tai NCN; edellyttäen, että kun X on O tai S, silloin A on yksinkertainen sidos; tai kun X on NCN, silloin A voi olla yksinkertainen sidos, -CH₂-, -NR₉-, -S-, -SO- tai -SO₂-, jolloin R₉ on vety tai alempialkyyli, jossa on 1 - 4 hiiltä;

Y on -NR₈, -O-, -S- tai -CH-;
 R₁ on aryyli, aryylialkyyli, heterosyklo tai (heterosyklo)alkyyli;
 R₂ on vety, hydroksi, -OCCH₃;

30 R₃ ja R₄ ovat kumpikin itsenäisesti vety, alkyyli tai aryylialkyyli, tai R₃ ja R₄ yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, muodostavat 5- → 7-jäsenisen karbosyklisen renkaan;

35 R₅ on jäsen ryhmästä H, alkyyli, halogeenialkyyli, alkenyyli, alkinyyli, sykloalkyyli, aryylialkyyli, syklo-

alkyylialkyyli, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}$, $-\text{COOR}$, $-\text{CONHR}$, $-\text{CONR}_2$,
 $-\text{CF}_3$, S-alkyyli, $-\text{SOalkyyli}$, $-\text{SO}_2\text{alkyyli}$

5 $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{P}(-\text{alkyyli})_2$,  , halogeeni, OCF_3 , OCH_2CF_3 ,

jolloin R kussakin edellä olevista ryhmistä voi olla
vety, alkyyli, aryyli, aryylialkyyli, sykloalkyyli, (syk-
loalkyyli)alkyyli tai halogeenialkyyli;

10 R_6 on jäsen ryhmästä H, alkyyli, halogeeni, OH, O-
alkyyli, amino ja substituoitu amino, O-alkyyli, $-\text{OCOalk}$ -
kyyli, $-\text{CONRalkyyli}$, $-\text{NRCOalkyyli}$ ja NRCOOalkyyli ,
 NRCONR_2 , jolloin R kussakin edellä olevista ryhmistä voi
olla vety, alkyyli, aryyli, aryylialkyyli, sykloalkyyli,
(sykloalkyyli)alkyyli tai halogeenialkyyli;

15 R_7 ja R_8 ovat kumpikin itsenäisesti jäseniä ryhmästä
vety, alkyyli, aryylialkyyli; tai

R_1 ja R_8 tai R_1 ja R_7 , tai R_7 ja R_8 yhdessä voivat
muodostaa 5-, \rightarrow 7-jäsenisen renkaan, jossa voi edelleen
olla aryyli-ryhmä kondensoituneena sellaisen 5- \rightarrow 7-jäseni-
sen renkaan kahteen hiiliatomiin;

n on 1, 2 tai 3; ja

R_{10} on vety, hydroksi, alkyyli tai O-alkyyli.

25 Termi "alkyyli", jota on käytetty määriteltäessä
erilaisia symboleja, viittaa suora- tai sivuketjuisiin
tyydytettyihin hiilivetyradikaaleihin, joissa on enintään
kahdeksan hiiltä, ensisijaisesti yksi - viisi hiiltä.
Samalla tavalla, termit "alkoksi" ja "alkyyli" viittaa-
vat sellaisiin alkyyli-ryhmiin, jotka ovat sitoutuneet hap-
peen tai rikkiin.

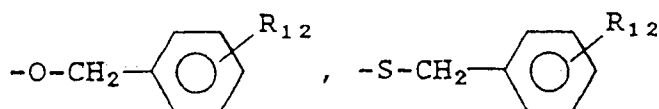
30 Termi "alkenyli" viittaa suora- tai sivuketjuisiin
hiilivetyradikaaleihin, joissa on kaksi - kahdeksan hiil-
tä ja yksi kaksoissidos, ensisijaisesti kolme - viisi hiil-
tä. Termi "alkinyli" viittaa suora- tai sivuketjuisiin
hiilivetyradikaaleihin, joissa on kaksi - kahdeksan ja
35 yksi kolmoissidos, ensisijaisesti kolme - viisi hiiltä.

Termi "sykloalkyyli" viittaa tyydytettyihin karbo-
syklisiin renkaisiin, joissa on 3 - 7 hiiliatomia, syklo-
propyylin, syklopentyylin ja sykloheksyylin ollessa ensi-
sijaisimpia.

5 Termi "halo" tai "halogeeni" viittaa atomeihin
kloori, bromi, jodi ja fluori.

Termi "halogeeni-substituoitu alkyyli" viittaa sel-
laisiin edellä selostettuihin alkyyliiryhmiin, joissa yksi
tai useampia vetyjä on korvattu kloori-, bromi- tai fluori-
10 ryhmillä kuten trifluorimetyylissä, joka on ensisijainen,
pentafluorietyylissä 2,2,2-trikloorietyylissä, kloorime-
tyylissä, bromimetyylissä jne.

Termi "aryyli" viittaa fenyyliin, 1-naftyyliin,
2-naftyyliin tai monosubstituoituun fenyyliin, 1-naftyy-
15 liin, 2-naftyyliin, jolloin mainittu substituentti on
alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiltä, alkyyliitio, jossa on
1 - 4 hiiltä, alkoksi, jossa on 1 - 4 hiiltä, halogeeni,
nitro, syaano, hydroksi, amino, -NH-alkyyli, jolloin al-
kyyliissä on 1 - 4 hiiltä, -N(alkyyli)₂, jolloin alkyyliissä
20 on 1 - 4 hiiltä, N(R₁₁)COR₁₁', N(R₁₁)CO-halogeenialkyyli,
N(R₁₁)CO-amino, N(R₁₁)CO-substituoitu amino, COR₁₁, COOR₁₁
(jolloin R₁₁ ja R₁₁' ovat itsenäisesti H, alkyyli, halo-
geenialkyyli, aryyli, aryylialkyyli), -CF₃, -OCHF₂,

25  (joissa R₁₂ on vety,
alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiltä, alkoksi, jossa on 1 - 4
hiiltä, alkyyliitio, jossa on 1 - 4 hiiltä, halogeeni,
hydroksi tai CF₃), -O-CH₂-sykloalkyyli tai -S-CH₂-syklo-
30 alkyyli, ja di-substituoitu fenyyli, 1-naftyyli, 2-naf-
tyyli, jolloin mainitut substituentit ovat jäseniä ryh-
mästä metyyli, metoksi, metyyliitio, halogeeni, CF₃, nit-
ro, amino ja OCHF₂.

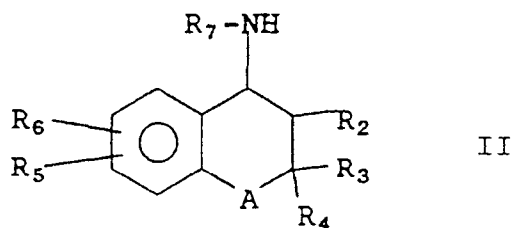
Ensisijaisia aryyliiryhmiä ovat substituentiton fenyyli ja monosubstituoitu fenyyli, jossa substituentteja ovat nitro, halogeeni, $-CF_3$, alkyyli, syaano tai metoksi.

Termi "heterosyklinen" viittaa täysin tyydyttyihin tai tyydyttämättömiin renkaisiin, joissa on 5 tai 6 atomia, joissa on yksi tai kaksi O- ja S-atomia ja/tai yksi-neljä N-atomia edellyttäen, että heteroatomien kokonaisluukumäärä renkaassa on 4 tai vähemmän. Heterorengas on sitoutunut käytettävissä olevan atomin avulla. Ensisijaisia monosyklisiä heteroryhmiä ovat 2- ja 3-tienyyli, 2- ja 3-furyyli, 2-, 3- tai 4-pyridyyli ja imidatsolyyli. Termin hetero puitteisiin sisältyvät myös bisykliset renkaat, joiden viisi- tai kuusijäseninen, edellä määritellyllä tavalla O-, S- ja N-atomeja sisältävä rengas on kondensoitunut bentseenirenkaaseen ja bisyklinen rengas on sitoutunut käytettävissä olevan hiiliatomin avulla. Ensisijaisia bisyklisiä heteroryhmiä ovat 4-, 5-, 6- tai 7-indolyyli, 4-, 5-, 6- tai 7-isoindolyyli, 5-, 6-, 7- tai 8-kinolinyyli, 5-, 6-, 7- tai 8-isokinolinyyli, 4-, 5-, 6- tai 7-bentsotiatsolyyli, 4-, 5-, 6- tai 7-bentsoksatsolyyli, 4-, 5-, 6- tai 7-bentsimidatsolyyli, 4-, 5-, 6- tai 7-bentsoksadiatsolyyli ja 4-, 5-, 6- tai 7-bentsofurantsanyyli.

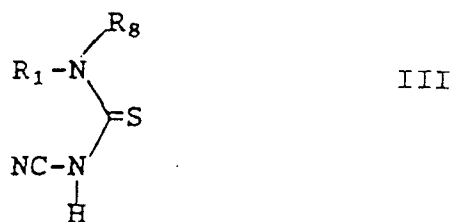
Termin heterosyklo piiriin sisältyvät myös sellaiset monosykliset ja bisykliset renkaat, joiden käytettävissä olevassa hiiliatomissa on substituenttina alempi-alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiltä, alempialkyylitio, jossa on 1 - 4 hiiltä, alempialkoksi, jossa on 1 - 4 hiiltä, halogeeni, nitro, keto, syaano, hydroksi, amino, $-NH$ -alkyyli, jonka alkyylissä on 1 - 4 hiiltä, $-N(alkyyli)_2$, jonka alkyylissä on 1 - 4 hiiltä, CF_3 , tai $OCHF_2$ tai sellaiset monosykliset ja bisykliset renkaat, joiden kahdessa tai kolmessa käytettävissä olevista hiilistä on substituentteja sarjasta metyyli, metoksi, metyyllitio, halogeeni, CF_3 , nitro, hydroksi, amino ja $OCHF_2$.

Termi "substituoitu amino" viittaa ryhmää, jonka kaava on $-NZ_1Z_2$, jossa Z_1 on vety, alkyylili, sykloalkyyli, aryyli, aryyliäökyylili, sykloalkyyliälyalkyyli, ja Z_2 on alkyylili, sykloalkyyli, aryyli, aryyliälyalkyyli, sykloalkyyliälyalkyyli tai Z_1 ja Z_2 yhdessä typpiätomini kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, ovat ryhmiä 1-pyrrolidinyyli, 1-piperidinyyli, 1-atsepinyyli, 4-morfolinyyli, 4-diamorfolinyyli, 1-piperatsinyyli, 4-alkyyli-1-piperatsinyyli, 4-aryyliälyalkyyli-1-piperatsinyyli, 4-diaryyliälyalkyyli-1-piperatsinyyli, 1-pyrrolidinyyli, 1-piperidinyyli tai 1-atsepinyyli, jossa on substituenttina alkyylili, alkoksi, alkyylitiö, halogeeni, trifluorimetyyli tai hydroksi.

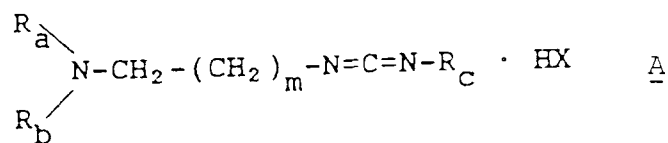
Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa X on NCN ja Y on NR_8 , voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, jonka kaava on



reagoida tioureaan kanssa, jonka kaava on



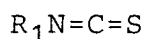
kytkentäaineen, esim. karbodiimidini läsnä ollessa, orgaanisessa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, tetrahydrofuraanissa, asetonitriilissä tai dikloorimetaanissa. Jos esimerkiksi käytetään disykloheksyylikarbodiimidiä, sitä on käytettävä happolähteen kanssa. Ensisijaisesti karbodiimidinkaava on



5 jossa X on halogeeni, R_a , R_b ja R_C ovat itsenäisesti al-
 kyyli, sykloalkyyli, fenyylili, fenyylialkyyli, sykloal-
 kyyli tai R_a ja R_b yhdessä typpiätomien kanssa, johon ne
 ovat sitoutuneet, muodostavat ryhmän 1-pyrrolidinyyli,
 1-piperatsinyyli, 4-morfolinyyli, 4-tiomorfolinyyli,
 10 4-alkyyli-1-piperatsinyyli tai 4-fenyylialkyyli-1-piperat-
 sinyyli.

Ensisijaisimmin karbodi-imidi on 1-(3-dimetyyliä-
 minopropyli)-3-etyylikarbodi-imidi-hydrokloridi.

15 Kaavan III mukaista tioureaa voidaan valmistaa
 lämmittämällä isotiosyanaattia, jonka kaava on



IV

20 joko mononatriumsyanamidin kanssa, tai syanamidin kanssa
 emäksen, esim. trietyyliamiinin läsnä ollessa.

Kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistus voidaan
 suorittaa käyttämällä kirjallisuudessa selostettuja mene-
 telmiä. Esimerkiksi kaavan II mukaisia yhdisteitä, joissa
 A on NH, voidaan valmistaa käyttämällä menetelmää, jota
 25 on selostettu julkaisussa WO 85/00602A.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä, joissa A on S, SO
 tai SO₂, voidaan valmistaa käyttämällä menetelmää, jota
 on selostettu EP 322-251-S:ssä.

30 Kaavan II mukaisia yhdisteitä, joissa A on CH₂,
 voidaan valmistaa käyttämällä menetelmää, jota on selos-
 tettu EP 168-619-A:ssä.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä, joissa A on yksin-
 kertainen sidos, voidaan valmistaa käyttämällä menetel-
 mää, jota on selostettu EP 321-175:ssä.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa X on O ja Y on NR_3 , voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, jonka kaava on

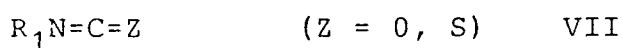


reagoida 4-nitrofenyyliklooriformiaatin kanssa, jolloin saadaan välituotetta, jonka kaava on

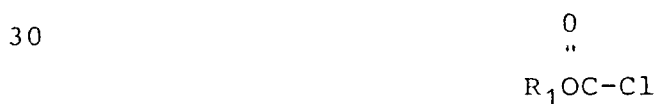


Välituotteen VI voidaan sen jälkeen antaa reagoida kaavan II mukaisen amiinin kanssa orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, tetrahydrofuraanissa, asetoniitriilissä tai dikloorimetaanissa, jolloin saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa X on happi ja Y on NR_8 .

20 Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa X on happi tai rikki ja Y on NR_8 (R_8 :n ollessa vety), voidaan valmistaa myös kaavan II mukaisesta yhdisteestä käsittelemällä isosyanaatin tai isotiosyanaatin kanssa, jonka kaava on



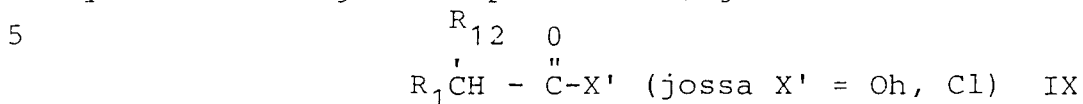
25 Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa X ja Y ovat happi, voidaan valmistaa kaavan II mukaisesta yhdisteestä käsittelemällä klooriformiaatin kanssa, jonka kaava on



orgaanisessa liuottimessa ja amiini-katalyytin läsnä ollessa.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa X on happi ja

$\overset{R_{12}}{\underset{|}{\text{C}}}$
 Y on -CH-, voidaan valmistaa antamalla kaavan II mukaisen
 yhdisteen reagoida hapon kanssa, jonka kaava on



ja karbodi-imidin tai asyylikloridin kanssa, jonka kaava
 on XIX, orgaanisessa liuotimessa ja emäksen kuten trie-
 tyyliamiinin ja pyridiinin kanssa.

10 Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa X on rikki,
 voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan I mukaisia yhdis-
 teitä, joissa X on happi, Lawensson'in reagenssin tai
 P_4S_{10} :n kanssa orgaanisissa liuottimissa kuten tetrahyd-
 rofuraanissa ja tolueenissa.

15 Jos missä tahansa vastaineista R edellä esitetyissä
 reaktioissa on yksi tai useampia hydroksi- tai aminoryh-
 miä, heterosyklo, jonka heterosyklo-renkaassa on NH ku-
 ten imidatsolyyli, silloin hydroksyyli-, amino- tai
 merkaptaanifunktion on oltava suojattu reaktion aikana.
 20 Sopivia suojaryhmiä ovat bentsyylioksikarbonyyli, t-
 butoksikarbonyyli, bentsyyli, bentshydriyyl, jne. Suoja-
 ryhmä poistetaan tavallisin keinoin reaktion päättymisen
 jälkeen.

Tämän keksinnön yhdisteissä voi olla asymmetrisisiä
 25 keskuksia rengashiilien kohdalla. Myöskin missä tahansa
 vastaineista R voi olla asymmetrinen hiili. Sen vuoksi
 kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä diastereomee-
 ri-muodoissa tai niiden seoksina. Edellä selostetussa
 menetelmässä voidaan käyttää lähtöaineina rasemaatteja,
 30 enantiomeereja tai diastereomeereja. Valmistettaessa di-
 astereomeeri-tuotteita, ne voidaan erottaa tavallisin
 kromatograafisin tai fraktiokiteytysmenetelmin.

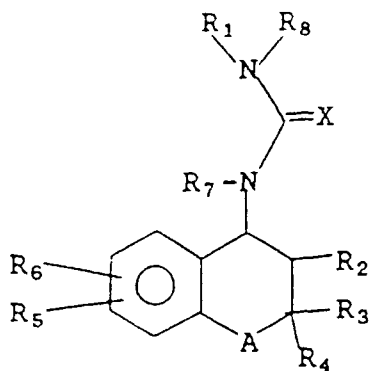
Tämän keksinnön yhdisteet, joissa R_7 on vety, Y on
 NR_8 ja R_8 on vety, voivat esiintyä tautomeerien seoksena,
 35 joita esittävät seuraavat rakennekaavat. Tautomeerisia

tuotteita saadaan suhteellisin määrin, jotka eroavat yhdisteestä yhdisteeseen. Kaikki muodot sisällytetään kaavan I piiriin.

5

I'

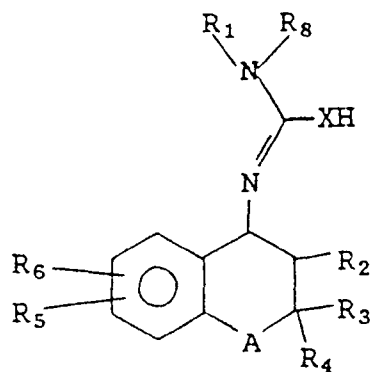
10



15

I''

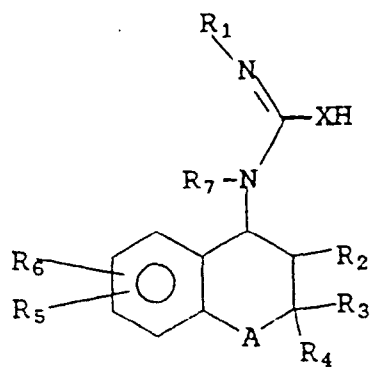
20



25

I'''

30



Kaavojen I' ja I" kaltaiset kaavan I mukaiset tauteerit, joissa

Y on 0, S ja $\overset{R_{10}}{\underset{|}{-CH-}}$, ovat myöskin mahdollisia ja sisällytetään myöskin tämän keksinnön piiriin.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat toimivat kaliumkanavan aktivaattoreina. Täten tämän keksinnön yhdisteet ovat käyttökelpoisia sydän-verisuoni-lääkeaineina, esim. rytmihäiriöiden vastaisina aineina ja anti-iskeemisinä lääkeaineina.

Kuten aikaisemmin on selostettu, kaavan I mukaiset yhdisteet ovat erityisesti käyttökelpoisia anti-iskeemisinä aineina koska niiden on todettu omaavan vähän tai ei lainkaan verenpainetta alentavaa vaikutusta. Täten kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia iskeemisten tilojen hoitamiseksi, esim. sydänlihaksen paikallisen verettömyyden, aivojen paikallisen verettömyyden, alaraajan paikallisen verettömyyden ja näiden kaltaisten tilojen hoitamiseksi. Ensisijaisia ovat sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on aryyli. Nämä yhdisteet näyttävät olevan "selektiivisiä" anti-iskeemisiä aineita, toisin sanoen, niillä on vähän tai ei lainkaan verisuonia laajentavaa vaikutusta normaalissa kudoksessa. Vähäisellä tai ei lainkaan verisuonia laajentavalla vaikutuksella tarkoitetaan, että näillä aineilla IC_{50} (rotan aortta) -arvot ovat suuremmat kuin tunnetulla kaliumkanava-aktivaattorilla, cromakalim'illa. Ensisijaisesti näillä yhdisteillä IC_{50} (rotan aortta) -arvot ovat >10 kertaa suuremmat kuin cromakalim'in IC_{50} -arvot, ja ensisijaisimmin >50 kertaa cromakalim'in arvoja suuremmat. Selektiivisyys, toisin sanoen, anti-iskeemisellä aktiivisuudella verisuonia laajentavan vaikutuksen ollessa vähäinen tai olematon, tarkoittaa, että hoidettaessa esimerkiksi paikallisesti veretöntä sydäntä, näillä yhdisteillä on vähemmän taipumusta aiheuttaa poikkeumaa sepelvaltimovirtauksessa, pe-

rusteellista alipaineisuutta ja sepelvaltimon vajaata perfuusiota.

Täten esimerkiksi annettaessa yhdistelmää, joka sisältää yhtä (tai yhdistelmää) tämänkeksinnön yhdisteistä, saaja-nisäkkään (esim. ihmisen) iskeeminen yleistila 5
redusoituu. Yksi annos tai ensisijaisesti kaksi - neljä jaettua päivittäistä annosta, edellytetyn perusnoksen ollessa noin 0,001 - 100 mg kehon painon kiloa kohden päivässä, ensisijaisesti noin 0,1 - noin 25 mg kiloa kohden 10
päivässä, on sopiva alentamaan iskeemisiä yleistiloja. Aine annetaan ensisijaisesti suunkautta, mutta voidaan käyttää myös parenteraalisia teitä, kuten antoa ihonalaisesti, lihaksensisäisesti tai laskimonsisäisesti tai mitä tahansa muuta sopivaa antosysteemiä, kuten antoa sisäänhengitystietä tai nenänsisäisinä liuoksina tai ihonläpaisevinä laastareina. Edellä mainitut annokset soveltuvat myös muihin sydänverisuoni- ja sydänverisuonettomiin 15
käyttötarkoituksiin.

Seurauksena tämän keksinnön yhdisteiden kaliumkanavaa aktivoivasta vaikutuksesta, nämä yhdisteet ovat myös 20
käyttökelpoisia hoidettaessa sydänverisuonisairauksia. Esimerkiksi tämän keksinnön yhdisteet ovat käyttökelpoisia verentungosta aiheutuvan sydämen toiminnanvajavuuden hoidossa, kurkkutulehduksen vastaisina aineina, värinän vastaisina aineina, veritulppaa liuottavina aineina ja rajoitettaessa sydänlihaseinfarktia. 25

Tämän keksinnön yhdisteiden odotetaan lisäksi olevan hyödyllisiä hoidettaessa keskushermostosysteemin sairauksia (esim. Parkinsonin tautia, vapinan vastaisina aineina, epilepsiaa). 30

Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan formuloida myös yhdistelmänä diureettisten aineiden, kuten klooritiatsidin, hydroklooritiatsidin, flumetiatsidin, hydroflumetiatsidin, bendroflumetiatsidin, metyyliklooritiatsidin, 35
trikloorimetiatsidin, polytiatsidin tai bentstiatsidin,

samoin kuin ethacrynic-hapon, tricrynafen'in, kloorithalidonin, furosemide'n, musolimine'n, bumetanide'n, triamterene'n, amiloride'n ja spironolaktonin ja sellaisten yhdisteiden suolojen kanssa, angiotensiiniä muuttavien entsyymi-inhibiittorien kuten captopril'in, zofenopril'in, fosinopril'in, enalapril'in, ceranopril'in, cilazopril'in, delapril'in, pentopril'in, quinapril'in, ramipril'in, lisinopril'in ja sellaisten yhdisteiden suolojen kanssa, veritulppaa liuottavien aineiden kuten kudus-plasminogeeni-aktivaattorin (tPA), recombinant-tPA:n, streptokinaasin, urokinaasin, prourokinaasin ja anisoyloidun plasminogeenin-streptokinaasi-aktivaattori-kompleksin (APSAC, Emi-nase, Beecham Laboratories) kanssa, tai kalsiumkanavaa salpaavien aineiden kuten nifedipine'n tai diltiazem'in kanssa. Sellaisissa yhdistelmätuotteissa, jos ne on formuloitu kiinteäksi annokseksi, tämän keksinnön yhdisteitä käytetään edellä selostetuissa annosrajoissa ja toista farmaseuttisesti aktiivista ainetta sen hyväksyttävissä annosrajoissa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, ja niiden yhdistelmät, voidaan formuloida, kuten edellä on selostettu, sellaisiksi yhdistelmiksi kuten tableteiksi, kapseleiksi tai eliksiireiksi suun kautta antoa varten, steriileiksi liuoksiksi tai suspensioiksi parenteraalista antoa varten, ja niitä voidaan antaa myös ihon kautta laastarina tai nenän kautta sisäänhengitettävänä liuoksina. Noin 10 - 500 milligrammaa kaavan I mukaista yhdistettä sekoitetaan fysiologisesti hyväksyttävän väliaineen, kantajan, täyteaineen, sideaineen, säilytysaineen, stabilisaattorin, makuaineen, jne. kanssa, yksikkö-annosmuotoon vaadittavan hyväksyttävän farmaseuttisen käytännön mukaisesti. Aktiivisen aineen määrä näissä yhdistelmissä tai valmisteissa on sellainen, että sopiva annos mainituissa rajoissa saavutetaan.

Ensisijaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa

- A on yksinkertainen sidos, CH_2 ;
 R_1 on aryyli, aryyylimetyyli;
 R_2 on H, trans-OH;
 5 R_3 ja R_4 ovat kumpikin metyyli;
 R_5 on H;
 R_6 on CN, NO_2 ;
 R_7 on H;
 X on O, S, NCN;
 10 Y on NR_8 , CH_2 ; ja
 R_8 on H.

Ensisijaisimpia ovat sellaiset yhdisteet, joissa

- A on yksinkertainsn sidos;
 R_1 on fenyyli, fenyyylimetyyli;
 15 R_2 on trans-OH;
 R_3 ja R_4 ovat kumpikin metyyli;
 R_5 on H;
 R_6 on CN, NO_2 ;
 R_7 on H;
 20 X on O, NCN;
 Y on NR_8 ; ja
 R_8 on H.

Tämän keksinnön spesifisiä suoritusmuotoja selostetaan tämän jälkeen seuraavissa esimerkeissä.

25 Esimerkki 1

(trans)-N"-syaano-N-(2-hydroksi-3,3-dimetyyli-6-nitro-1-indanyyli)-N'-fenyyliguanidiini

A. 4-metyyli-4-fenyyli-2-pentanoni

- Lietteeseen, jossa oli aluminiumkloridia (40,0 g,
 30 0,3 moolia) bentseenissä (90 ml) jota pidettiin 10°C :ssa argonin suojaamana, lisättiin tiputtamalla mesityylioksidia (19,63 g, 0,2 moolia). Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktioseos kaadettiin jään ja 10-%:sen HCl:n seokseen (350 g).
 35 Orgaaninen kerros erotettiin ja vesikerros uutettiin etyyli-

asetaatilla (100 ml). Yhdistetyt orgaaniset osat pestiin tislattulla vedellä, kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaattilla. Liuotin haihdutettiin pois vakuuissa ja raaka tuote (31,6 g) tislattiin vakuuissa (kp. = 107 °C 3,0 mmHg:n vakuuissa), jolloin saatiin 24,5 g otsikon A yhdistettä värittömänä öljynä.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,38-7,19 (m, 5H), 2,74 (s, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,43 (s, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 207,94, 148,16, 128,26, 125,95, 125,46, 56,96, 37,29, 31,76, 28,88.

B. 3-metyyli-3-fenylibutaanihappo

Liuokseen, jossa oli natriumhydroksidia (47,2 g, 1,18 mmoolia) jää/vesi-seoksessa (270 g), jota pidettiin 4-5 °C:ssa, lisättiin bromia (68,7 g 0,43 moolia), sen jälkeen otsikon A yhdistettä (23,7 g, 0,135 moolia). Reaktioseosta sekoitettiin 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Raaka reaktioseos uutettiin hiilitetrakloridilla (hävitettiin), tehtiin happameksi pH-arvoon 1 - 2 väkevällä kloorivetyhappoliuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset osat pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin 22,5 g otsikon B yhdistettä harmahtavan valkeana kiinteänä aineena. Tätä käytettiin seuraavassa vaiheessa enempää puhdistamatta.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,88-7,16 (m, 5H), 2,64 (s, 2H), 1,46 (s, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 177,87, 147,96, 128,23, 126,04, 125,38, 47,97, 36,97, 28,79.

C. 3,3-dimetyyli-1-indanoni

Liukseen, jossa oli otsikon B yhdistettä (17,1 g, 95,5 mmoolia) bentseenissä (70 ml), lisättiin fosforipentakloridia (23,0 g, 0,11 moolia, 1,15 ekv.) annoksittain jäädyttäen. Lisäyksen päätyttyä reaktio-
 5 seosta kiehutettiin 30 minuuttia ja jäädytettiin huoneen lämpötilaan. Lisättiin annoksittain alumiinioksidia (13,1 g 98,3 mmoolia) ja reaktioseosta lämmitettiin kie-
 10 huttaen 30 minuuttia. Reaktioseos kaadettiin jäihin; öljykerros erotettiin ja vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset osat pestiin 5-%:sella kloorivetyhappoliuoksella, kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella, kyllästetyllä natriumkloridiliuok-
 15 sella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla. Liuotin haihdutettiin pois vakuuissa ja raaka tuote (14,3 g) tislattiin vakuuissa (kp. = 103 °C/2,3 mmHg), jolloin saatiin 9,98 g otsikon C yhdistettä värittömänä öljynä.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,70 (d, J = 7,62 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,50 (d, J = 7,62 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 2,59 (s, 2H), 1,42 (s, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 205,78, 163,76, 135,26, 134,88, 127,34, 123,45, 123,28, 52,93, 38,47, 29,92, 29,48.

D. 1,1-dimetyyli-5-nitro-3-indanoni

25 Seos, jossa oli typpihappoa (90 % savuavaa, 35 ml) ja ureaa (0,17 g), jäädytettiin -10 °C:seen ja huuhdeltiin ilmalla 20 minuuttia; lisättiin otsikon C yhdistettä (8,68 g, 54,2 mmoolia) ja reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia -10 °C:ssa -> 5 °C:ssa. Reaktioseos kaadettiin
 30 jää/vesi-seokseen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uutteen pestiin tislattulla vedellä, kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla. Liuotin haihdutettiin pois vakuuissa, jolloin
 35 saatiin 10,0 g kertaista kiinteätä ainetta. Raaka tuote

kiteytettiin uudelleen metanolista kahtena eränä, jolloin saatiin 8,08 g otsikon D yhdistettä keltaisina neulasina.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,49 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 2,34$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H), 2,71 (s, 2H), 1,49 (s, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 203,36, 169,15, 147,84, 136,29, 129,24, 124,84, 118,82, 52,96, 39,13, 29,63.

E. 1,1-dimetyyli-5-nitro-indan-3-oli

10 Liuos, jossa oli otsikon D yhdistettä (6,75 g, 32,9 mmoolia) metanolissa (200 ml), jäähdytettiin 0°C :een ja käsiteltiin kaliumboorihydridin (1,77 g, 32,9 mmoolia) kanssa. Reaktioseosta sekoitettiin tunnin ajan $0 - 10^\circ\text{C}$:ssa ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös
15 jaettiin etyyliasetaattiin ja tislattuun veteen liukeneviin osiin; vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset osat pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin
20 6,61 g otsikon E yhdistettä keltaisena kiinteänä aineena. Raaka tuote käytettiin seuraavassa vaiheessa enempää pundistamatta.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,21$, 1H), 7,22 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 5,24 (m, 1H), 2,39 (dd, $J = 7,04$ ja $12,90$ Hz, 1H), 1,85 (dd, $J = 7,04$ ja $12,90$ Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,17 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 159,16, 147,49, 145,36, 124,14, 122,99, 119,79, 73,31, 51,69, 42,56, 29,40, 29,23.

F. 1,1-dimetyyli-5-nitro-2-indeeni

30 Liuosta, jossa oli otsikon E yhdistettä (6,58 g, 31,8 mmoolia) ja p-tolueenisulfonihappoa (0,5 g) bentseenissä (165 ml), kiehutettiin 18 tuntia poistamalla vettä
35 aseotrooppisesti. Reaktioseos jäähdytettiin, pestiin

2-norm. natriumhydroksidilla, kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin vakuuissa, jolloin saatiin 5,91 g

5 otsikon F yhdistettä harmahtavan valkeana kiinteänä aineena. Reaktiotuotetta käytettiin seuraavassa vaiheessa enempää puhdistamatta.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 7,62$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 5,86$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 5,86$ Hz, 1H), 1,26 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 160,22, 150,06, 147,44, 143,92, 126,64, 121,36, 120,74, 116,14.

10

G. 1,1-dimetyyli-2,3-epoksi-5-nitro-indaani

Liuosta, jossa oli otsikon F yhdistettä (4,5 g, 23,8 mmoolia) dikloorimetaanissa (100 ml) 0°C :seen jäädytettynä, käsiteltiin m-klooriperbentsoehapon kanssa (80 %, 5,64 g, 26,2 mmoolia, 1,1 ekv.) ja sekoitettiin 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuotin otettiin talteen vakuuissa ja jäännös jaettiin etyyliasetaattiin ja

15

20 10-%:seen natriumvetysulfiittiin liukeneviin osiin. Orgaaninen kerros pestiin 2-norm. natriumhydroksidiliuoksella (kunnes pesuneste oli emäksinen), kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin pois vakuuissa, jolloin saatiin 4,84 g otsikon G yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. Tuotetta käytettiin seuraavassa vaiheessa enempää puhdistamatta.

25

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,23 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 2,35$ ja $8,21$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 2,93$ Hz, 1H), 3,73 (d, $J = 2,93$, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,20 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 160,22, 147,00, 141,24, 124,43, 120,45, 120,31, 64,90, 56,50, 44,43, 26,69, 22,08.

30

H. (trans)-3-amino-1,1-dimetyyli-2-hydroksi-5-nitroindaani

5 Liuosta, jossa oli otsikon G yhdistettä (4,80 g, 23,4 mmoolia) etanolin (24 ml), tetrahydrofuraanin (24 ml) ja kyllästetyn ammoniumhydroksidiliuoksen (24 ml) seoksessa, lämmitettiin paksuseinäisessä lasisessa painepullossa 55 - 60 °C:ssa 24 tuntia. Haihtuvat osat haihdutettiin pois vakuuissa, jolloin saatiin 5,16 g vihreätä kiinteätä ainetta. Raaka aines kiteytettiin uudelleen kuumasta etanolista kahtena eränä, jolloin saatiin 4,40 g
10 otsikon H yhdistettä keltaisena, kiteisenä kiinteänä aineena.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,02 (s, 3H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 156,67, 146,91, 145,36, 123,41, 122,87, 118,89, 88,40, 59,40, 44,02, 25,22, 22,37.
15

I. (trans)-N"-syaano-N-(2-hydroksi-3,3-dimetyyli-6-nitro-1-indanyyli)-N'-fenyyliguanidiini

20 Liuosta, jossa oli otsikon H yhdistettä (1,0 g, 4,5 mmoolia), N-syaano-N'-fenyyliitioureaa (1,04 g, 5,85 mmoolia) ja 1-(3-dimetyyliaminopropyli)-2-etyyli-karbodi-imidi-hydrokloridia (1,12 g, 5,85 mmoolia) N,N-dimetyyliformamidissa (8,5 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa argonin suojaamana kolme tuntia. Reaktioseos jaettiin etyyliasetattiin ja 1-norm. kloorivetyhappoliuokseen liukeneviin osiin. Vesikerros uutettiin etyyliasetatilla. Yhdistetyt orgaaniset osat pestiin kyllästetyllä
25 natriumvetykarbonaattiliuoksella, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin 0,58 g harmattavan valkeata kiinteätä ainetta. Vesipitoinen kloorivetyhappofaasi neutraloitiin natriumvetykarbonaatilla ja uutettiin etyyliasetatilla, jolloin saatiin vielä 0,44 g raa-
35

kaa tuotetta. Tuotefraktiot yhdistettiin, kiteytettiin uudelleen metanoli/isopropanoli-seoksesta ja trituroitiin isopropyylieetterin kanssa, jolloin saatiin 0,70 g otsikon yhdistettä harmahtavan valkeana kiinteänä aineena,
 5 sp. 249 - 251 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,16 (m, 1H), 5,81 (leveä s, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,06 (m, 10 1H), 1,31 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 158,86, 156,64, 146,85, 140,92, 137,61, 129,03, 124,77, 123,99, 123,62, 123,50, 118,63, 116,99, 83,82, 60,06, 43,99, 24,90, 22,51.

Analyysi laskettu

15 yhdisteelle: $C_{19}H_{19}N_5O_3$:
 C, 62,46; H, 5,24; N, 19,17;
 saatu: C, 62,28; H, 5,17; N, 19,06.

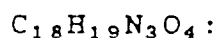
Esimerkki 2

20 (trans-(N-(2-hydroksi-3,3-dimetyyli-6-nitro-1-indanyyli)-N'-fenyliurea

Liuokseen, jossa oli trans-3-amino-1,1-dimetyyli-2-hydroksi-5-nitroindaania (0,75 g, 3,37 mmoolia, valmistettu esimerkin 1 osan H mukaisesti) kiehuvasa etanolissa (6 ml), lisättiin fenyyli-isosyanaattia (0,40 g, 3,37 mmoolia). Reaktioseosta lämmitettiin kiehua 3 tuntia ja jäädytettiin huoneen lämpötilaan. Tuote, joka oli saostunut liuoksesta, koottiin talteen suodattamalla imussa ja pestiin isopropyylieetterillä. Tällä tavalla
 25 saatiin 0,82 g otsikon yhdistettä valkeana kiinteänä aineena, sp. 194 - 195 °C.
 30

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,79$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,73 (d, $J = 7,62$ Hz, 1H), 5,67 (d, $J = 5,28$ Hz, 1H), 5,00 (t, $J = 8,21$ Hz, 1H), 3,86 (dd, $J = 5,86$ ja $8,79$ Hz, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 156,53, 155,75, 146,91, 142,36, 140,26, 128,74, 123,96, 123,47, 121,37, 118,63, 117,91, 84,71, 57,70, 44,11, 25,07, 22,42.

10 Analyysi laskettu yhdisteelle



C, 63,33; H, 5,61; N, 12,31;
saatu: C, 63,21; H, 5,62; N, 12,38.

15 Esimerkki 3

(trans)-N-(2-hydroksi-3,3-dimetyyli-6-nitro-1-indanyyli)-
N'-(fenyylimetyyli)urea

20 Liuosta, jossa oli trans-3-amino-1,1-dimetyyli-2-hydroksi-5-nitroindaania (0,75 g, 3,37 mmoolia, valmistettu kuten esimerkin 1 osassa H) ja bentsyyli-isosyanaattia (0,45 g, 3,37 mmoolia) etanolissa (6 ml), lämmitettiin kiehua kolme tuntia ja jäädytettiin huoneen lämpötilaan. Reaktiotuote, joka oli saostunut liuoksesta, koottiin talteen suodattamalla imussa ja kuivattiin vaakuumissa, jolloin saatiin 1,13 g otsikon yhdistettä puhtaan valkeanakiinteänä aineena, sp. 202 - 204 °C.

25 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,14 (dd, $J = 2,34$ ja $8,21$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H), 7,39-7,25 (m, 5H), 6,61 (m, 1H), 5,63 (d, $J = 5,28$ Hz, 1H), 4,93 (dd, $J = 8,21$ ja $8,79$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 5,68$ Hz, 2H), 3,79 (dd, $J = 5,87$ ja $8,79$ Hz, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,06 (s, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 158,63, 156,50, 146,85, 142,88, 140,81, 128,25, 127,01, 126,61, 123,87, 123,33, 118,66, 84,74, 57,93, 44,05, 44,07, 25,04, 22,42.

Analyysi laskettu

yhdisteelle

$C_{19}H_{21}N_3O_4$:

C, 64,21; H, 5,96; N, 11,82;

saatu: C, 64,07; H, 5,92; N, 11,66.

5

Esimerkki 4

(trans)-N-(6-bromi-1,2,3,4-tetrahydro-3-hydroksi-2,2-dimetyyli-4-kinolinyyli)-N"-syaano-N'-fenyyliguanidiini
A. 3-kloori-3-metyyli-3-butin-2-olia

10 Seosta, jossa oli 2-metyyli-3-butin-2-olia (84,1 g, 100 mmoolia) (98,8 ml), hydrokinonia (1,0 g), kalsiumkloridia (110 g, 100 mmoolia) väkevässä kloorivetyhapossa (420 ml), sekoitettiin voimakkaasti (riippusekoitin) pitämällä lämpötila jäiden avulla 20 °C:ssa. Reaktio-

15 Sitten orgaaninen kerros erotettiin ja kuivattiin vedetömällä kaliumkarbonaatilla. Poistamalla kuivausaine ja tislaamalla ilmekehän paineessa saatiin haluttua tuotetta (47,0 g) kp. 76 - 80 °C.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 2,6 (s, 1H) 1,85 (s, 6H).

20

B. 4-bromi-N-(1,1-dimetyyli-2-propionyyli)-aniliini

Otsikon A yhdistettä (48,0 g 470 mmoolia) lisättiin tiputtamalla voimakkaasti sekoitettuun seokseen, jossa oli 4-bromianiliinia (51,2 g, 298 mmoolia), trietyyliamiinia (41,0 g, 406 mmoolia), kupari(I)kloridia (0,8 g), kuparipronssia (0,8 g) vesipitoisessa etyylietterissä (40/200 ml), pitämällä lämpötila 15 - 22 °C:ssa. Reaktio-
25 seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Se kaadettiin sitten vesipitoiseen etyylietteriin (100/200 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin vedellä (100 ml),
30 suolaliuoksella (100 ml) ja kuivattiin kaliumkarbonaatilla ja kaliumhydroksidilla. Poistamalla kuivausaine ja haihduttamalla liuotin pois saatiin ruskeata öljyä, joka tislattiin vakuuissa, jolloin saatiin otsikon B yhdistettä (70,0 g) kp. 120 - 125 °C/0,1 mm.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,26 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,6 (s, 1H), 2,4 (s, 1H), 1,58 (s, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 144,6, 131,6, 118,1, 110,8, 70,9, 40,1, 30,4.

5 C. 6-bromi-2,2-dimetyyli-2H-1-dihydrokinoliini

Otsikon B yhdiste (70,0 g 295 mmoolia) liuotettiin dioksaaniin (250 ml) ja käsiteltiin kupari(I)kloridin (43,5 g) kanssa. Reaktioseosta lämmitettiin kiehumislämpötilassa neljä tuntia typen suojaamana. Reaktioseos jäähdytettiin ja laimennettiin etyylietterillä (300 ml).
10 Sitten se pestiin vedellä (3 x 100 ml), suolaliuksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsilfaatilla. Tämä haihdutettiin kuiviin vakuumissa ja puhdistettiin flash-kromatografioimalla eluoimalla seoksella heksaani/etyyli-
15 asetaatti (8/2), jolloin saatiin 70,0 g otsikon C yhdistettä.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,06 (m, 2H), 6,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,34 (s, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ
20 142,0, 132,0, 130,8, 128,8, 122,6, 121,7, 114,2, 108,3, 52,2, 31,0.

D. 1-asetyyli-6-bromi-2,2-dimetyyli-1,2-dihydrokinoliini

Asetyylikloridia (12 ml) lisättiin tiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jossa oli otsikon C yhdistettä
25 (19,8 g, 83,3 mmoolia) ja N,N-dimetyylianiilinia (24 ml) metyleenikloridissa (200 ml) 0 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin edelleen 24 tuntia huoneen lämpötilassa ja kaadettiin sitten veteen (100 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin peräkkäin 1-norm. kloorivetyhapolla,
30 1-norm. natriumvetykarbonaattiliuksella, vedellä ja suolaliuksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Poistamalla kuivausaine ja haihduttamalla liuotin pois saatiin raakaa tuotetta hartsina (22,4 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,26 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,73 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,54 (s, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 172,1, 140,3, 135,6, 129,6, 129,0, 128,4, 124,6, 121,4, 117,0, 58,3, 26,2, 25,8.

E. 1-asetyyli-3,6-dibromi-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-4-oli

N-bromisukkiini-imidiä (16,0 g, 89,0 mmoolia) lisättiin voimakkaasti sekoitettuun liuokseen, jossa oli otsikon D yhdistettä (22,4 g, 80,0 mmoolia) 10-%:ssa vesipitoisessa dimetyylisulfoksidissa (150 ml) 0°C :ssa. Seosta sekoitettiin tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja laimennettiin sitten vedellä (100 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 150 ml). Orgaaniset uutteen pestiin vedellä, suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Poistamalla kuivausaine ja haihuttamalla liuotin pois saatiin otsikon E yhdistettä hartsina (30,0 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,73 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 2,0$ & $7,0$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,76 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,71 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 172,2, 135,8, 134,9, 130,9, 130,7, 128,4, 128,2, 126,5, 126,4, 118,9, 61,3, 26,4, 26,0, 22,8.

F. 1-asetyyli-6-bromi-3,4-epoksi-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Seosta, jossa oli otsikon E yhdistettä (30,0 g 80,0 mmoolia) ja kaliumhydroksidi-pillereitä (25,0 g, 438 mmoolia) etyylietterissä (500 ml), sekoitettiin voimakkaasti huoneen lämpötilassa 72 tuntia. Liuos suodatettiin ja emäliuos haihnutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin otsikon F yhdistettä (23,0 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 2,0$ & 6,0 Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,40 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

5 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 173,3, 136,9, 132,0, 131,8, 128,0, 126,9, 117,6, 66,76, 56,1, 51,2, 26,4, 25,6, 22,4.

G. 1-asetyyli-6-bromi-3-hydroksi-4-amino-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

10 Liuosta, jossa oli otsikon F yhdistettä (18,0 g, 61,0 mmoolia) etanolissa (150 ml), käsiteltiin väkevän ammoniumhydroksidin (150 ml) kanssa ja lämmitettiin kie-
huttaen 24 tuntia. Sitten haihdutettiin kuiviin vakuu-
missa ja trituroitiin etyylietterin kanssa, jolloin saa-
15 tiin otsikon G yhdistettä kiinteänä aineena (14,0 g).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,07 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,9 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,71 (t, $J = 9,0$ & 10,0 Hz, 1H), 3,33 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).

20 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 170,2, 143,3, 130,0, 129,8, 123,2, 115,5, 106,2, 73,5, 53,6, 50,3, 27,4, 23,0, 20,5.

H. 6-bromi-3-hydroksi-4-amino-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

25 Liuokseen, jossa oli otsikon G yhdistettä (20,0 g, 64,1 mmoolia) dioksaanissa (100 ml), lisättiin väkevää rikkihappoa (20 g) vedessä (50 ml) ja reaktio-
seosta lämmitettiin kiehuaen 16 tuntia. Dioksaani tis-
30 lattiin pois ja reaktioseos laimennettiin vedellä (50 ml),
tehtiin emäkiseksi pH-arvoon 13 lisäämällä 10-norm.
natriumhydroksidia, ja uutettiin etyyliasetaatilla
(3 x 150 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin
vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla.
35 Haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja trituroitiin isopro-
pyylieetterin kanssa, jolloin saatiin otsikon H yhdis-
tettä kiinteänä aineena (13,0 g).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,55 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 2,0 & 6,0 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,60 (leveä signletti, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 171,9, 142,3, 130,1, 129,8, 115,2, 107,3, 75,5, 53,5, 50,8, 26,7, 22,4, 19,9.

I. (trans)-N-(6-bromi-1,2,3,4-tetrahydro-3-hydroksi-2,2-dimetyyli-4-kinolinyyli)-N"-syaano-N'-fenyyli-guaniidiini

Liuosta, jossa oli N-syaano-N'-fenyyliitioureaa (4,3 g, 24,2 mmoolia) ja otsikon H yhdistettä (5,0 g, 18,6 mmoolia) dimetyyli-formamidissa (30 ml) argonin suojaamana, käsiteltiin 1-(3-dimetyyliaminopropyli)-2-etyylikarbodi-imidi-hydrokloridinkanssa (4,6 g, 24,2 mmoolia). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia ja jaettiin sitten 1-norm. kloorivetyhappoon ja etyyliasetattiin liukeneviin osiin. Vesifaasi uutettiin uudelleen etyyliasetatilla ja yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, natriumvetykarbonaatilla ja suolaliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen liuotin haihdutettiin pois ja jäännös flash-kromatografioitiin silikageelillä eluoimalla seoksin heksaanit/etyyliasetatti (1:1/21, 1:2/21), etyyliasetatti (21), jolloin saatiin otsikon yhdistettä (3,4 g), sp. 232 - 233 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,2 (s, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,16 (m, 1H), 6,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,0 (s, 1H), 5,6 (br s, 2H), 4,92 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,6 (m, 1H), 1,27, 1,10 (s, 3H kumpikin). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 159,1, 143,2, 137,8, 130,2, 129,6, 128,9, 124,3, 122,9, 122,2, 117,2, 115,5, 106,0, 73,0, 53,8, 27,2, 20,5. IR (KBr) 3419,2 2968,0, 2927,7, 2174,7, 1581,5, 1489,6, 1456,0, 1383,9, 1076,7 cm^{-1} .

Analyysi, laskettu

yhdisteelle

$C_{19}H_{20}BrN_5O$:

C, 55.08; H, 4.87; N, 16.91;

saatu: C, 55.59; H, 4.92; N, 16.67.

Esimerkki 5

5 (trans)-N-(6-syaano-1,2,3,4-tetrahydro-3-hydroksi-2,2-dimetyyli-4-kinolinyyli)-N"-syaano-N'-fenyyliguanidiini

A. 1-asetyyli-6-bromi-3-hydroksi-4-amino-N-asetyyli-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Suspensiota, jossa oli 1-asetyyli-6-bromi-3-hydroksi-
10 4-amino-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia
(2,6 g, 8,0 mmoolia, valmistettu kuten on selostettu
esimerkin 4 osassa G) etikkahappoanhydridissä (30 ml),
käsiteltiin natriumasetaatin (2,4 g) kanssa ja lämmitet-
tiin 90 °C:ssa 3 tuntia. Sitten se kaadettiin veteen ja
15 uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 150 ml). Yhdistetyt
orgaaniset kerrokset pestiin vedellä, kuivattiin mag-
nesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa.
Jäännöstä trituroitiin isopropyylieetterin kanssa, jol-
loin saatiin otsikon A yhdistettä kiinteänä aineena
20 (2,0 g).

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,31 (s, 1H), 7,18 (dd J = 3,0 &
7,0 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,70 (d,
J = 9,0 Hz, 1H), 5,36 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 4,97
(d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H),
25 1,28 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

B. 1-asetyyli-6-syaano-3-hydroksi-4-amino-N-asetyyli-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Liuosta, jossa oli otsikon A yhdistettä (2,9 g,
5,6 mmoolia) ja kupari(I)syanidia (1,0 g) N-metyylipro-
pylidionissa (15 ml), lämmitettiin 200 °C:ssa 4 tuntia.
30 Jäähdyttämisen jälkeen seos kaadettiin 6-norm. ammo-
niumhydroksidiliuokseen (100 ml) ja uutettiin etyyliase-
taatilla (3 x 150 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä
ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Poista-
35 malla liuotin vakuuissa saatiin otsikon B yhdistettä
öljynä (1,6 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,18 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 2,25 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,13 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 171,0, 170,8, 146,2, 132,4, 120,0, 119,6, 114,0, 99,2, 75,1, 53,5, 49,3, 48,5, 30,6, 26,9, 23,1, 22,3, 20,7.

10 C. 6-syaano-3-hydroksi-4-amino-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Liuokseen, jossa oli otsikon B yhdistettä (1,6 g, 5,3 mmoolia) dioksaanissa (15 ml), lisättiin väkevää rikkihappoa (1,6 g) vedessä (10 ml) ja reaktioseosta lämmitettiin kiehua 16 tuntia. Dioksaani tislattiin pois ja reaktioseos laimennettiin vedellä (50 ml), tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 13 10-norm. natriumhydroksidilla ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 150 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin pois vakuumissa ja jäännöstä trituroitiin isopropyylieetterin kanssa, jolloin saatiin otsikon C yhdistettä kiinteänä aineena (0,7 g).

25 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,58 (s, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,5 (s, 1H), 3,55 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,14 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,06 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 146,3, 131,9, 131,5, 113,2, 76,8, 53,9, 51,8, 27,9, 22,4, 21,9.

30 D. (trans)-N-(6-syaano-1,2,3,4-tetrahydro-3-hydroksi-2,2-dimetyyli-4-kinolinyyli)-N''-syaano-N'-fenyyli-guanidiini

35 Liuosta, jossa oli N-syaano-N'-fenyyliureaa (0,72 g, 4,1 mmoolia) ja otsikon C yhdistettä (0,68 g, 3,1 mmoolia) dimetyyliformamidissa (10 ml) argonin

suojaamana, käsiteltiin 1-(3-dimetyyliaminopropyli)-
 2-etyylikarbodi-imidi-hydrokloridin (0,89 g, 4,7 mmoo-
 lia) kanssa. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpö-
 tilassa 2 tuntia ja jaettiin sitten 1-norm. kloorivsty-
 5 happoon ja etyyliasetaattiin liukeneviin osiin. Vesi-
 faasi uutettiin uudelleen etyyliasetaatilla ja yhdiste-
 tyt uutteen pestiin vedellä, natriumvetykarbonaatilla ja
 suolaliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kui-
 vaamisen jälkeen liuotin haihdutettiin pois ja jäännöstä
 10 trituroitiin eetterin kanssa, jolloin saatiin väritöntä
 kiinteätä ainetta (1,0 g). Se kiteytettiin uudelleen etyy-
 liasetaatista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä,
 so. 218 - 219 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,32 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,0
 15 Hz, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,22 (m, 1H), 6,96 (s, 1H),
 6,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,6 (br s, 2H), 4,91 (t,
 J = 9,0 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 1,30, 1,13 (s, 3H
 kumpikin). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 159,2, 147,5, 137,8,
 131,7, 129,0, 124,4, 123,2, 120,2, 117,3, 113,5,
 20 95,4, 54,0, 53,2, 27,1, 21,3. IR(KBr) 3427,7,
 2214,4, 2175,8, 1610,7, 1581,7, 1510,4 cm⁻¹.

Analyysi laskettu

yhdisteelle $C_{20}H_{20}N_6O \cdot 0,4 H_2O$:

C, 65,35; H, 5,70; N, 22,87;

25 saatu: C, 65,24; H, 5,45; N, 23,07.

Esimerkki 6

N-(6-syaano-3,3-dimetyyli-1-indanyyli)-N'-fenyyliurea

A. 5-amino-1,1-dimetyyli-indan-3-oni

30 Liuosta, jossa oli 1,1-dimetyyli-5-nitro-indan-3-
 onia (6,5 g, 3,17 mmoolia, valmistettu esimerkin 1 osan
 D mukaisesti) metanolissa (150 ml), jossa oli 5 % palla-
 diumia hiilellä (0,75 g), sekoitettiin vetykaasun alai-
 sena 15 psi:n paineessa neljä tuntia. Katalyytti suodatet-
 35 tiin pois ja metanoli otettiin talteen vakuuissa, jolloin

saatiin vihreätä kiinteätä ainetta (5,72 g). Reaktiotuotetta käytettiin seuraavassa vaiheessa enempää puhdistamatta. ^1H NMR

(CDCl_3) δ 7,26 (d, $J = 8,20$ Hz, 1H), 6,95 (m, 2H),
 5 3,82 (leveä s, 2H), 2,55 (s, 2H), 1,36 (s, 6H); ^{13}C
 NMR (CDCl_3) δ 206,25, 154,53, 146,05, 136,27,
 124,04, 123,03, 107,14, 53,41, 37,74, 30,04.

B. 5-syaano-1,1-dimetyyli-indan-3-oni

Liukeseen, jossa oli otsikon A yhdistettä (5,70 g,
 10 32,5 mmoolia) etanolissa (28,5 ml) jäädytettynä 0°C :seen,
 lisättiin kylmää laimeata kloorivetyhapon vesiliuosta
 (7,98 ml väkevää kloorivetyhappoa 57 ml:ssa vettä), sen
 jälkeen liuos, jossa oli natriumnitriittiä (2,51 g)
 liuotettuna veteen (17 ml), tiputtamalla kunnes tärkke-
 15 lys-jodi-koe oli saatu positiiviseksi. Diatsoniumsuola-
 liuos siirrettiin vaipalliseen lisäyssuppiloon (jäädy-
 tetty 0°C :seen) ja lisättiin tiputtamalla suspensioon,
 jossa oli KCN:a (8,44 g, 0,13 moolia) ja CuCN (11,57 g,
 0,13 moolia) vedessä (115 ml) lämmitettynä 90°C :seen.
 20 Reaktioseosta sekoitettiin vielä 25 minuuttia 90°C :ssa,
 jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja jaettiin veteen ja
 dietyylieetteriin liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi
 pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivat-
 tiin vsdettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin
 25 kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin 7,25 g oranssinvä-
 ristä kiinteätä ainetta. Raaka tuote kiteytettiin isopro-
 panolista, jolloin saatiin otsikon B yhdistettä keltai-
 sena kiinteänä aineena (3,7 g). Jäännös, joka saatiin
 haihduttamalla emäliuos kuiviin (1,54 g), kromatografioi-
 30 tiin piidioksidilla eluoimalla heksaani/etikahappo-seok-
 sella (4:1), jolloin saatiin vielä 0,44 g tuotetta koko-
 naissaannon ollessa 70,2 %.

^1H NMR

(CDCl_3) δ 7,98 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H),
 7,66 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H), 2,66 (s, 2H), 1,49 (s,
 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 203,42, 167,45, 137,59,
 5 135,89, 127,68, 124,86, 117,95, 111,79, 52,58,
 39,16, 29,60; MS: ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ~203, M^- ~185.

C. 5-syaano-1,1-dimetyyli-indan-3-oli

Lietteeseen, jossa oli otsikon B yhdistettä
 (3,50 g, 18,89 mmoolia) absoluuttisessa etanolissa
 10 (195 ml) jäädytettynä 0 °C:seen, lisättiin natriumboo-
 rihydridiä (0,72 g, 18,89 mmoolia). Reaktioseos lämmitet-
 tiin huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin argonin suojaa-
 mana kolme tuntia. Etanoli otettiin talteen vakuu-
 missa; jäännös jaettiin etyyliasettaattiin ja veteen liukene-
 15 viin osiin. Vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla. Yh-
 distetyt orgaaniset osat pestiin kyllästetyllä natrium-
 kloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsul-
 faatilla ja haihdutettiin kuiviin vakuu-
 missa, jolloin
 20 saatiin 3,66 g keltaista hartsia Raaka tuote kromatogra-
 fioitiin piidioksidilla eluoimalla heksaani/etyyliase-
 taatti-seoksella 7:3, jolloin saatiin otsikon C yhdistet-
 tä värittömänä hartsina (3,15 g). ^1H NMR

(CDCl_3) δ 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 7,63$ Hz, 1H),
 7,28 (d, $J = 7,63$ Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 2,42 (dd,
 25 $J = 7,04, 12,90$ Hz, 1H), 1,88 (dd, $J = 6,74, 13,20$
 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,22 (s 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3)
 δ 157,13, 145,01, 132,38, 128,20, 123,15, 119,17,
 110,20, 73,22, 51,18, 42,59, 29,32, 29,09; MS:
 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ ~205.

30 D. 3-kloori-5-syaano-1,1-dimetyyli-indaani

Liuokseen, jossa oli otsikon C yhdistettä (3,15 g,
 16,82 mmoolia) pyridiinissä (31,5 ml) jäädytettynä
 0 °C:seen, lisättiin tiputtamalla metaanisulfonyyli-
 kloridia (3,85 g, 33,6 mmoolia, 2 ekv.). Reaktioseos
 35 lämmitettiin huoneen lämpötilaan, sekoitettiin argonin
 suojaamana neljä tuntia, jaettiin sitten etyyliasetaat-

tiin ja kylmään laimeaan (5 %) kloorivetyhapon vesiliuokseen liukeneviin osiin. Vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin 5 %:sella kloorivetyhappoliuoksella, kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihduutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin otsikon D yhdistettä oranssinvärisenä öljynä (3,01 g), joka muuttui kiinteäksi paikoillaan ollessaan.

Reaktiotuotetta käytettiin seuraavassa vaiheessa enempää puhdistamalla. ^1H NMR (CDCl_3) δ

7,71 (s, 1H), 7,62 (dd, $J = 1,10, 7,92$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,92$ Hz, 1H), 5,40 (dd, $J = 5,42, 7,13$ Hz, 1H), 2,62 (dd, $J = 7,48, 14,06$ Hz, 1H), 2,30 (dd, $J = 5,22, 13,92$ Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 156,89, 142,96, 133,01, 129,19, 123,45, 118,84, 111,06, 58,61, 51,41, 43,91, 29,20, 28,94; MS: $(\text{M}+\text{NH}_4)^+ \sim 223$, $\text{M}^- \sim 205$.

E. 3-atsido-5-syaano-1,1-dimetyyli-indaani

Liuosta, jossa oli otsikon D yhdistettä (3,0 g, 14,6 mmoolia) ja natriumatsidia (1,9 g, 29,2 mmoolia, 2 ekv.) N,N-dimetyyliformamidissa (30 ml) sekoitettiin argonin suojaamana huoneen lämpötilassa 18 tuntia. Reaktioseos jaettiin veteen ja etyyliasetattiin liukeneviin osiin. Vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset osat pestiin vedellä, 10-%:sella natriumkarbonaattiliuoksella, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihduutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin otsikon E yhdistettä oranssinvärisenä hartsina (2,14 g). Reaktiotuote käytettiin seuraavassa vaiheessa enempää puhdistamatta.

^1H NMR

(CDCl_3) δ 7,64 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H), 4,95 (d, $J = 6,74$ Hz, 1H), 2,40 (dd, $J = 7,32, 13,20$ Hz, 1H), 2,02 (dd, $J = 6,15, 13,20$ Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 157,14, 140,67, 132,81, 128,06, 123,39, 118,55, 110,58, 62,69, 46,96, 42,53, 28,71; MS: $(\text{M}+\text{NH}_4)^+ \sim 230$.

F. 3-amino-5-syaano-1,1-dimetyyli-indaani

10 Liusota, jossa oli otsikon E yhaistettä (2,14 g, 10,1 mmoolia) etanolissa (55 ml), jossa oli 5 % palladiumia hiilellä (0,29 g), sekoitettiin vetykaasun alaisena kolme tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos suodatettiin katalyytin poistamiseksi. Suodos tehtiin 15 happameksi pH-arvoon 1-2 väkevällä kloorivetyhapolla ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin harmahtavan valkeata puolikiinteätä ainetta. Raaka tuote jaettiin veteen ja etyyliasetaattiin liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi hävitettiin; vesifaasin pH säädettiin 20 arvoon 11-12 50-%:sella natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin dietyylieetterillä. Uute pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin otsikon F yhdistettä vaaleanvihreänä hartsina (1,16 g).

25 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,62$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,62$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 7,92$ Hz, 1H), 2,42 (dd, $J = 7,32, 12,60$ Hz, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 156,62, 147,15, 131,22, 127,05, 30 122,53, 119,01, 109,89, 53,96, 52,84, 41,92, 28,65, 28,07; MS: $(\text{M}+\text{H})^+ \sim 187$, $(\text{M}-\text{H})^- \sim 185$.

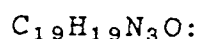
G. N-(6-syaano-3,3-dimetyyli-1-indanyyli)-N'-fenyliurea

Liuosta, jossa oli otsikon F yhdistettä (0,40 g, 2,15 mmoolia) ja fenyli-isosyanaattia (0,26 g, 2,15 mmoolia) etanolissa (3,5 ml) argonin suojaamana, lämmitettiin kiehattaen kolme tuntia. Liuotin otettiin talteen vakuuissa ja jäännös kromatografioitiin silikageelillä eluoimalla heksaani/etyyliasetatti-seoksella 7:3, jolloin saatiin valkeata amorfista kiinteätä ainetta (0,49 g). Tämä aine puhdistettiin edelleen kiteyttämällä isopropyylieetteristä, jolloin saatiin otsikon yhdistettä puhtaanvalkeana kiinteänä aineena (0,39 g), sp. 150 - 152 °C.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8,47 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 7,62$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,25 (d, $J = 7,62$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 7,33$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,20$ Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 2,37 (dd, $J = 7,62, 12,90$ Hz, 1H), 1,77 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ 157,05, 155,12, 144,81, 140,26, 132,11, 128,68, 127,73, 123,59, 121,25, 119,06, 117,80, 109,48, 51,88, 48,72, 42,18, 28,64, 28,38.

Analyysi laskettu

yhdisteelle



C, 74,73; H, 6,27; N, 13,76;

saatu: C, 74,94; H, 6,34; N, 13,65.

Esimerkki 7

N-(6-syaano-3,3-dimetyyli-1-indanyyli)-N'-(fenyylimetyyli)urea

Liuosta, jossa oli 3-amino-5-syaano-1,1-dimetyyli-indaania (0,40 g, 2,15 mmoolia, valmistettu esimerkin 6 osan F mukaisesti) ja bentsyyli-isosyanaattia (0,29 g, 2,15 mmoolia) etanolissa (3,5 ml) argonin suojaamana, lämmitettiin kiehattaen kolme tuntia. Liuotin otettiin talteen vakuuissa, jolloin saatiin 0,87 g kerltaista hartsia. Raaka tuote kromatografioitiin piidioksidilla eluoimalla etyyliasetatti/heksaani-seoksella 1:1,

jolloin saatiin amorfista valkeata kiinteätä ainetta (0,44 g). Kromatografioimalla eristetty tuote puhdistettiin edelleen kiteyttämällä isopropyylieetteristä, jolloin saatiin otsikon yhdistettä puhtaan valkeana kiinteänä aineena (0,40 g), sp. 130 - 132 °C.

$^1\text{H NMR } \delta$ 7,71 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,63$ Hz, 1H), 7,31 (m, 5H), 6,44 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 4,28 (d, $J = 5,86$, 2H), 2,30 (dd, $J = 7,04, 12,90$ Hz, 1H), 1,71 (dd, $J = 9,38, 12,31$ Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,17 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR } \delta$ 157,97, 156,88, 145,38, 140,75, 131,88, 128,19, 127,59, 126,98, 126,58, 123,50, 119,06, 109,33, 52,06, 48,74, 42,98, 42,00, 28,64, 28,21.

15 Analyysi, laskettu

yhdisteelle $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$:
 C, 75.21; H, 6,63; N, 13,16;
 saatu: C, 75.31; H, 6,79; N, 12,95.

Esimerkki 8

20 N''-syaano-N'-(6-syaano-3,3-dimetyyli-1-indanyyli)-N'-fenyyliguanidiini

Liuosta, jossa oli 3-amino-5-syaano-1,1-dimetyyli-indaania (0,30 g, 1,58 mmoolia, valmistettu esimerkin 6 osan F mukaisesti), N-syaano-N'-fenyylitioureaa (0,36 g, 2,05 mmoolia) ja 1-(3-dimetyyliaminopropyli)-2-etyylikarbodi-imidi. HCl:a (0,39 g, 2,05 mmoolia) N,N-dimetyyliformamidissa (2 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa kolme tuntia. Reaktioseos jaettiin 10-%:seen sitruunahappoliuokseen ja etyyliasetaattiin liukeneviin osiin. Orgaaninen fraktio pestiin tislattulla vedellä, kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin 0,54 g harmahtavan valkeata kiinteätä ainetta. Raaka reaktiotuote kiteytettiin minimimäärästä

etanolia, jolloin saatiin otsikon yhdistettä puhtaan-
valkeana kiinteänä aineena (0,35 g), sp. 215 - 217 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,25

(s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,79 Hz, 1H),
5 7,46 (d, J = 7,62 Hz, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,13 (m,
1H), 5,49 (dd, J = 8,21, 16,42 Hz, 1H), 2,34 (dd, J
= 7,62, 12,31 Hz, 1H), 1,92 (dd, J = 9,38, 12,32
Hz, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,18 (s, 3H); ¹³C NMR
10 (DMSO-d₆) δ 158,06, 156,96, 143,48, 137,61, 132,20,
128,94, 127,76, 124,77, 123,70, 123,56, 119,12,
116,96, 109,42, 54,22, 47,65, 42,12, 28,93, 27,87.

Analyysi laskettu

yhdisteelle $C_{20}H_{19}N_5 \cdot 0,22H_2O$:

C, 72,05; H, 5,88; N, 21,01;

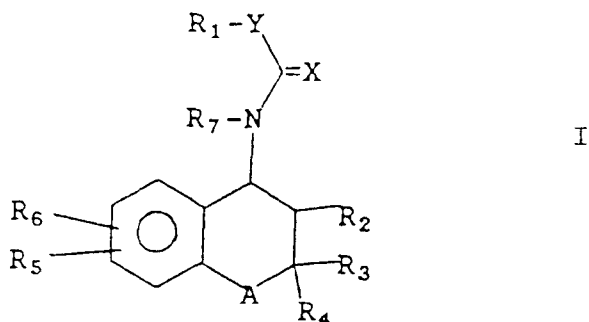
15 saatu: C, 72,40; H, 5,92; N, 20,66.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on

5

10



15

jossa X voi olla O, S tai NCN; edellyttäen, että kun X on O tai S, silloin A on yksinkertainen sidos; tai kun X on NCN, silloin A voi olla yksinkertainen sidos, -CH₂-, -NR₉-, -S-, -SO- tai -SO₂, jolloin R₉ on vety tai alempialkyyli, jossa on 1 - 4 hiiltä;

20

Y on -NR₈, -O-, -S- tai -CH-;

R₁ on aryyli, aryylialkyyli, heterosyklo tai (heterosyklo)alkyyli;

R₂ on vety, hydroksi, -OC(=O)CH₃;

25

R₃ ja R₄ ovat kumpikin itsenäisesti vety, alkyyli tai aryylialkyyli, tai R₃ ja R₄ yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, muodostavat 5- → 7-jäsenisen karbosyklisen renkaan;

30

R₅ on jäsen ryhmästä H, alkyyli, halogeenialkyyli, alkenyyli, alkinyyli, sykloalkyyli, aryylialkyyli, sykloalkyylialkyyli, -CN, -NO₂, -COR, -COOR, -CONHR, -CONR₂, -CF₃, S-alkyyli, -SOalkyyli, -SO₂alkyyli

-P(=O)(-alkyyli)₂, , halogeeni, OCF₃, OCH₂CF₃,

jolloin R kussakin edellä olevista ryhmistä voi olla vety, alkyyli, aryyli, aryylialkyyli, sykloalkyyli, (sykloalkyyli)alkyyli tai halogeenialkyyli;

5 R_6 on jäsen ryhmästä II, alkyyli, halogeeni, OH, O-alkyyli, amino ja substituoitu amino, O-alkyyli, -OCOalkyyli, -ONRalkyyli, -NRCOalkyyli ja NRCOOalkyyli, NRCONR₂, jolloin R kussakin edellä olevista ryhmistä voi olla vety, alkyyli, aryyli, aryylialkyyli, sykloalkyyli, (sykloalkyyli)alkyyli tai halogeenialkyyli;

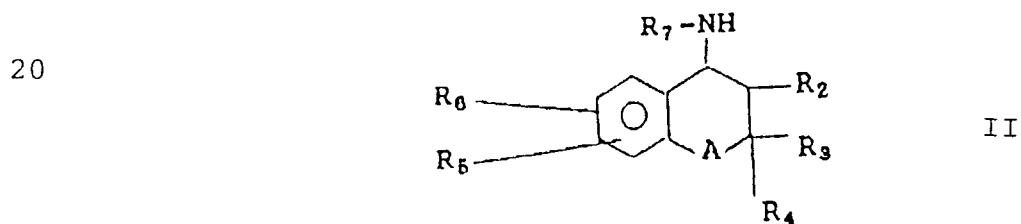
10 R_7 ja R_8 ovat kumpikin itsenäisesti jäseniä ryhmästä vety, alkyyli, aryylialkyyli; tai

R_7 ja R_8 tai R_7 ja R_7 , ta R_7 ja R_8 yhdessä voivat muodostaa 5-, —> 7-jäsenisen renkaan, jossa voi edelleen olla aryyli-ryhmä kondensoituneena sellaisen 5- —> 7-jäsenisen renkaan kahteen hiiliatomiin;

n on 1, 2 tai 3; ja

R_{10} on vety, hydroksi, alkyyli tai O-alkyyli.

t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava II



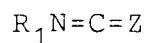
saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava III



30 liuottimessa ja kytkentäaineen läsnä ollessa; tai kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



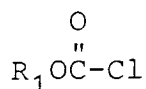
liuottimessa; tai kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



5

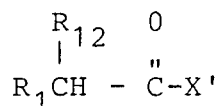
jossa Z on happi tai rikki; tai kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

10



liuottimessa tai aminokatalyytin läsnä ollessa; tai kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

15



20

ossa X' on -OH tai -Cl, liuottimessa karbodi-imidin tai asyylikloridin läsnä ollessa ja emäksen läsnä ollessa; tai kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on happi, saatetaan reagoimaan Lawesson'in reagenssin tai P_4S_{10} :n kanssa liuottimessa.

25

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että

30

A on yksinkertainen sidos, CH_2 ;

R_1 on aryyli, aryyylimetyyli;

R_2 on H, trans-OH;

R_3 ja R_4 ovat kumpikin metyyli;

R_5 on H;

R_6 on CN, NO_2 ;

R_7 on H;

X on O, S, NCN;

Y on NR_8 , CH_2 ; ja

35

R_8 on H.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että

- A on yksinkertainen sidos;
 R₁ on fenyyli, fenyyylimetyyli;
 5 R₂ on trans-OH;
 R₃ ja R₄ ovat kumpikin metyyli;
 R₅ on H;
 R₆ on CN, NO₂;
 R₇ on H;
 10 X on O, NCN;

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan (trans)-N"-
syaano-N-(2-hydroksi-3,3-dimetyyli-6-nitro-1-indanyyli)-
N'-fenyyliguanidiini.

15 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan (trans)-N-(2-hyd-
roksi-3,3-dimetyyli-6-nitro-1-indanyyli)-N'-fenyyliurea.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan (trans)-N-(2-hydroksi-
20 3,3-dimetyyli-6-nitro-1-indanyyli)-N'-(fenyyylimetyyli)-
urea.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan (trans)-N-(6-bromi-
1,2,3,4-tetrahydro-3-hydroksi-2,2-dimetyyli-4-kinolinyy-
25 li)-N"-syaano-N'-fenyyliguanidiini.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan (trans)-N-(6-syaano-
1,2,3,4-tetrahydro-3-hydroksi-2,2-dimetyyli-4-kinolinyy-
li)-N"-syaano-N'-fenyyliguanidiini.

30 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan N-(6-syaano-3,3-
dimetyyli-1-indanyyli)-N'-fenyyliurea.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan N-(6-syaano-3,3-di-
35 metyyli-1-indanyyli)-N'-(fenyyylimetyyli)urea.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N"-syaano-N'-
(6-syaano-3,3-dimetyyli-1-indanyyli)-N'-fenyyliguanidiini.