

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 982572 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **982572**

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

C07C311/05

C07C311/18

C07D233/84

C07C233/78

C07C255/57

C07D261/10

C07C235/84

C07C275/30

C07C275/38

C07D209/70

A61K 31/18

A61K 31/415

A61K 31/165

A61K 31/275

A61K 31/42

A61K 31/17

A61K 31/40

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **12.05.1997**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **27.11.1998**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **27.11.1998**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **12.05.1997** PCT/US1997/007650
Internationell ansökan - International
application

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

31.05.1996 US 018794

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pharmacia & Upjohn Company, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Haadsma-Svensson, Susanne R., Portage, MI 49002, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Cleek, Kerry Anne, Kalamazoo, MI 49004, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Lin, Chiu-Hong, Portage, MI 49002, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 •Leiby, Jeffrey A., Kalamazoo, MI 49004, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

5 •Darlington, William H., Kalamazoo, MI 49009, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

6 •Romero, Arthur G., Kalamazoo, MI 49009, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Aryylisubstituoituja sykliisiä amiineja selektiivisinä dopamiini-D3-ligandeina

Arylsubstituerade cykliska aminer som selektiva dopamin-D3-ligander

Aryylisubstituoituja syklisiä amiineja selektiivisinä dopamiini-D3-ligandeina

Keksinnön tausta

5

Esillä oleva keksintö koskee ensisijaisesti dopamiini-D3-reseptoriin sitoutuvia aroyylisubstituoituja syklisiä amiineja keskushermosto- (CNS) sairauksien kuten skitsofrenian, Parkinsonin taudin, hidastuneen kyvyn suorittaa liikkeitä eli tardiivisen dyskinesian, ahdistuksen helpottamiseksi tehtyjä rituaaleja käsittävän eli obsessiiviskompulsiivisen häiriön, masennuksen ja ahdistuksen hoitamiseksi. Sokoloff et al. [Nature 347 (1990) 146] kloonasivat vast'ikään dopamiini-D3-reseptorin. Esitettiin oletus, että tämä reseptorialatyypin on tärkeä psykoosilääkkeiden vaikutukselle. Kiinnostavaa on, että tätä reseptoria esiintyy suhteellisen runsaasti emotionaalisiin ja kognitiivisiin funktioihin liittyvillä aivoalueilla.

10

15

Tämän profiilin mukaiset yhdisteet saattavat olla käyttökelpoisia CNS-sairauksien hoidossa, esim. skitsofrenian, maanisuuden, masennuksen, vanhuusiän geriatrinen sairauksien, lääke/huume-väärinkäytön ja -addiktion, Parkinsonin taudin, ahdistushäiriöiden, unihäiriöiden, sirkadiaanisten (vuorokausiliitteisten) rytmihäiriöiden ja dementian hoidossa.

20

Julkistukseen liittyvä taustainformaatio

25

PCT-patenttijulkaisussa WO 90/07 490 kuvataan 2-aminotetraliineja ja 2-aminoindaaneja, jotka käsittävät aromaattisen substituution OCH₃:lla tai OH:lla sekä Br-ryhmän.

30

PCT-patenttijulkaisussa WO 95/04 713 kuvataan dopamiini-D3-reseptoriin sitoutuvia 2-aminoindaaneja.

35

PCT-patenttihakemusjulkaisussa US96/00 020 kuvataan 2-aminoindaaneja, joiden bentseenirengas käsittää sulfonamidisubstituentin ja jotka ovat käyttökelpoisia skitsofrenian hoidossa.

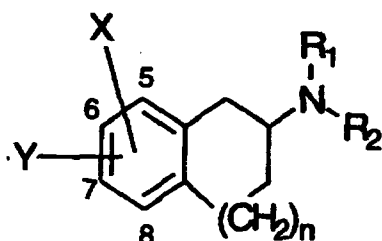
US-julkaisussa 4 968 679 julkistetaan asemassa 8 substituentin käsittäviä 2-aminotetraliineja, jotka ovat serotoniiniagonisteja/-antagonisteja.

P.J. Murry kuvaa artikkelissa "Novel 6-Substituted 2-Aminoteralins", Bioorg. & Med. Chem. Lett. 1996 403, yhdisteitä, jotka ovat selektiivisiä dopamiini-D3-reseptorin suhteen ja joissa bentseenirengas on substituoitu 5-metoksi- ja 6-aryylietyyliryhmillä, ja muita yhdisteitä, jotka käsittävät 6-CH₂SO₂(4-metoksi-fenyyli tai 4-I-fenyyli)-ryhmän.

Julkaisuissa J. Med. Chem. 30 (1987) 494 ja Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 19 (1984) 451 julkistetaan syklisiä amiineja, jotka vastaisivat yleistä kaavaa III, jos "n" olisi 2 ja "X" olisi NH₂.

Keksinnön yhteenveto

Yhtenä näkökohtana esillä oleva keksintö koskee yhdisteitä, joiden kaava on I, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja:



joissa X ja Y ovat asemassa 5, 6 tai 7 vedyn tilalla (eli korvaavat CH-ryhmän vedyn) siten, että:

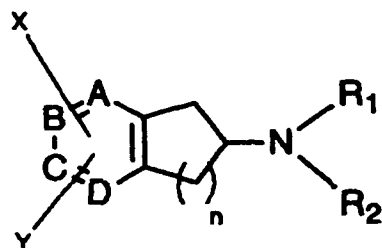
i) kun $n = 1$, X voi olla (CH₂)_mCONR₄R₅ (jossa $m = 0$ tai 1), (CH₂)_mSO₂NR₄R₅, (CH₂)_mNR₄CONHR₅, (CH₂)_mNHSO₂R₃, (CH₂)_mNHCOR₃, C(O)R₄ tai (CH₂)_mSO₂R₃ (jolloin viime mainitun kohdalla Y ei ole vety eikä halogeeni); ja

Y on R₄, (CH₂)_pCONR₄R₅ (jossa $p = 0$ tai 1), (CH₂)_pCN, (CH₂)_pSO₂NR₄R₅, OR₆, (CH₂)_pSO₂R₃, (CH₂)_pNHSO₂R₃, halogeeni tai (CH₂)_pNHCOR₃; tai

ii) kun $n = 0$ tai 1, X ja Y voivat olla toisiinsa nähden orto-asemissa ja ovat yhdessä:

- N- R_{10} -substituoitu imidi kuten $-C(O)NR_{10}C(O)-$,
 $C(O)NR_4(CH_2)_xNR_{10}C(O)-$ (jossa $x = 0$ tai 1),
 laktaami kuten $-CH_2NR_{10}C(O)-$,
 $-(CH_2)_2NR_{10}C(O)-$,
 5 $-CH_2C(O)NR_{10}-$,
 $-N(R_3)-C(O)-N(R_3)-$,
 $-N(R_3)-C(O)-O-$,
 $-N=C(R_7)-N(R_3)-$, tai
 syklinen amiini kuten $-CH_2N(R_8)CH_2-$;
 10
 iii) kun $n = 0$ ja Y on OR_9 , X voi olla $(CH_2)_mCONR_4R_5$ (jossa $m = 0$ tai 1),
 $(CH_2)_mSO_2NR_4R_5$, $(CH_2)_mNR_4CONHR_5$, $(CH_2)_mSO_2R_3$, $(CH_2)_mNHSO_2R_3$,
 $(CH_2)_mNHCOR_3$ tai $C(O)R_4$;
 15 R_1 ja R_2 ovat toisistaan riippumatta H, C_{1-8} -alkyyli mukaan lukien sen isomeeri-
 muodot tai C_{1-8} -alkyyliaryyli;
 R_3 on C_{1-8} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliaryyli tai aryyli;
 20 R_4 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta H, C_{1-8} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliaryyli tai aryyli;
 R_6 on H, SO_2CF_3 , SO_2C_{1-8} -alkyyli, SO_2-C_{1-6} -alkyyliaryyli, SO_2 aryyli, C_{1-8} -alkyyli,
 C_{1-6} -alkyyliaryyli tai aryyli;
 25 R_7 on vety, $CON(R_4)_2$, $SO_2N(R_4)_2$ tai SO_2R_4 ;
 R_8 on C_{1-8} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliaryyli, aryyli, $CON(R_4)_2$, COR_4 , $SO_2N(R_4)_2$ tai SO_2R_4
 (edellyttäen, että ryhmissä $CON(R_4)_2$, COR_4 , $SO_2N(R_4)_2$ tai SO_2R_4 R_4 ei ole vety);
 30 R_9 on C_{2-8} -alkyyli (joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 halogeenilla), C_{1-6} -
 alkyyliaryyli tai aryyli; ja
 R_{10} on H, C_{1-8} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliaryyli, aryyli tai $(CH_2)_{0-6}SO_2$ aryyli.

Toisena näkökohtana esillä oleva keksintö koskee yhdisteitä, joiden kaava on II, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja:



5

joissa yksi seuraava A, B, C tai D on tyyppi ja loput asemat ovat CH ja $n = 1$ tai 2;

R_1 ja R_2 ovat toisistaan riippumatta H, C_{1-8} -alkyyli tai sen jokin isomeerimuoto, C_{1-8} -alkyyliaryyli;

10

X ja Y on voitu substituoida asemiin A, B, C tai D vedyn tilalle (eli ne voivat korvata CH-ryhmän vedyn), jolloin:

15 i) X on $(CH_2)_mCONR_4R_5$, $(CH_2)_mCN$, $(CH_2)_mSO_2NR_4R_5$, $(CH_2)_mNR_4CONHR_5$, $(CH_2)_mSO_2R_3$, $(CH_2)_mNHSO_2R_3$, $(CH_2)_mNHCOR_3$ tai $C(O)R_4$ (joissa $m = 0$ tai 1 lukuun ottamatta, että kun $m = 0$, Y ei ole vety eikä halogeeni); ja

20 Y on R_4 , $(CH_2)_pCONR_4R_5$, $(CH_2)_pCN$, $(CH_2)_pSO_2NR_4R_5$, OR_6 , OSO_2R_3 , $(CH_2)_pSO_2R_3$, $(CH_2)_pNHSO_2R_3$, halogeeni tai $(CH_2)_pNHCOR_3$ (joissa $p = 0$ tai 1); tai

ii) X ja Y ovat ollessaan toisiinsa nähden orto-asemissa yhdessä:

25 N- R_4 -substituoitu imidi kuten $-C(O)NR_4C(O)-$,
laktaami kuten $-CH_2NR_4C(O)-$ tai $-CH_2C(O)NR_4-$, tai
syklinen amiini kuten $-CH_2NR_4CH_2-$;

R_3 on C_{1-8} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliaryyli tai aryyli;

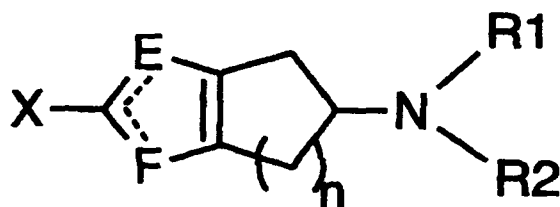
30

R_4 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta H, C_{1-8} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliaryyli tai aryyli; ja

R_6 on H, SO_2CF_3 , SO_2CH_3 , SO_2 aryyli, C_{1-8} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliaryyli tai aryyli.

Seuraavana näkökohtana esillä oleva keksintö koskee yhdisteitä, joiden kaava on III, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja:

5



joissa yksi seuraava E tai F on N ja toinen on S ja $n = 1$ tai 2 ;

- 10 R_1 ja R_2 ovat toisistaan riippumatta H, C_{1-8} -alkyyli mukaan lukien sen isomeerimuodot tai C_{1-8} -alkyyliaryyli;

jolloin X on $(\text{CH}_2)_m\text{CONR}_4\text{R}_5$, $(\text{CH}_2)_m\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, $\text{CH}_2\text{NR}_4\text{CONHR}_5$, $(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{R}_3$, $(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2\text{R}_3$ tai $\text{CH}_2\text{NHCOR}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{R}_4$;

15

R_3 on C_{1-8} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliaryyli tai aryyli;

R_4 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta H, C_{1-8} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliaryyli tai aryyli;
ja

20

$m = 0$ tai 1 .

Seuraavana näkökohtana esillä oleva keksintö koskee edeltävien kaavojen I, II ja III mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja mukaan lukien raseemiset seokset sekä molemmat enantiomeerit.

25

Esillä olevan keksinnön edelleen seuraava näkökohta on menetelmä skitsofrenian hoitamiseksi antamalla terapeuttisesti tehokas määrä kaavan I, II tai III mukaista yhdistettä skitsofreniaa sairastavalle potilaalle. Kaavan I, II tai III mukaista yhdistettä voidaan antaa potilaalle, joka sairastaa skitsofreniaa, maanisuutta, masennusta, vanhuusiän geriatria sairauksia, on lääke/huume-väärinkäyttäjä tai -addikti, sairastaa Parkinsonin tautia, potee unihäiriöitä, sirkadiaanisia rytmihäiriöitä, ahdistuneisuutta tai dementiaa. Annettava yhdistemäärä voi olla noin 0,25 - noin 100 mg/potilas.

30

Esillä olevan keksinnön vielä seuraava näkökohta koskee menetelmää dopamiini-D3-reseptoriaktiivisuuteen liittyvien keskushermoston häiriötilojen hoitamiseksi tällaista hoitoa tarvitsevalla potilaalla, jolloin menetelmän mukaan kohteelle annetaan terapeuttisesti tehokas määrä kaavan I, II tai III mukaista yhdistettä kyseessä olevan häiriötilan lievittämiseksi. Tyypillisesti kaavan I, II tai III mukainen yhdiste annetaan farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa tai laimenninta käsittävän farmaseuttisen koostumuksen muodossa.

Edelleen seuraavana näkökohtana esillä oleva keksintö koskee farmaseuttista koostumusta dopamiini-D3-reseptoriaktiivisuuteen liittyvien keskushermoston häiriötilojen hoitamiseksi, joka mainittu koostumus käsittää tehokkaan määrän kaavan I, II tai III mukaista yhdistettä farmaseuttisesti hyväksyttävässä kantajassa tai laimentimessa.

15 **Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus**

Esillä oleva keksintö koskee edellä esitettyjen kaavojen I, II tai III mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja joko raseemisessa tai enantioomeerisesti puhtaassa muodossa.

20 “Alkyyli” sisältää yhdestä kahdeksaan tai kuuteen hiiliatomiä kuten metyyli, etyyli, propyyli, butyyli, pentyyli, heksyyli, heptyyli, oktyyli ja niiden isomeerimuodot.

25 “Halogeeni” on fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomi.

30 “Aryyli” tarkoittaa fenyyliä, pyridinyyliä, imidatsolyyliä, tiofenyyliä, oksatsolyyliä, oksadiatsolia, bentsotriatsolia, bentso-oksadiatsolia, tiatsolia ja isoksatsolyyliä. Aryyli voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla seuraavalla: fluori, kloori, bromi, amino, CN, karboksamido, asetamido, metyyli, nitro, sulfonyyli, sulfonamido, trifluorometyyli, trifluorometoksi, O-alkoksi, triflaatti tai asetyyli.

35 Farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin lukeutuu sekä epäorgaanisten että orgaanisten happojen suoloja. Edullisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat seuraavien happojen suolat: metaanisulfoni-, kloorivety-, bromivety-, rikki-, fosfori-, typpi-, bentsoe-, sitruuna-, viini-, fumaari- ja maleiinihappo.

Kaavan I, II tai III mukaiset yhdisteet ovat aktiivisia oraalisesti tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti. Oraalisesti kaavan I, II tai III mukaisia yhdisteitä voidaan an-

taa kiinteinä annostusmuotoina kuten tabletteina tai kapseleina tai niitä voidaan antaa nestemäisinä annostusmuotoina kuten eliksiirit, siirapit tai suspensiot kuten alan ammattilaisille tuttua. Edullisesti kaavan I, II tai III mukaiset yhdisteet annetaan kiinteässä annostusmuodossa, jolloin tämä annostusmuoto on tabletti.

5

Tyypillisesti kaavan I, II tai III mukaisia yhdisteitä voidaan antaa määrä noin 0,5 - noin 250 mg/kohdehenkilö yhdestä kolmeen kertaa päivässä. Edullisesti annetaan noin 5 - noin 50 mg/päivä annoksiin jaettuna.

- 10 Tarkka annostus ja antotiheys ovat riippuvaisia käytetystä nimenomaisesta kaavan I, II tai III mukaisesta yhdisteestä, hoidettavasta nimenomaisesta sairaudesta, hoidettavan sairauden vakavuudesta, kyseisen nimenomaisen potilaan iästä, painosta, yleisestä terveydentilasta sekä potilaan mahdollisesta muusta lääkityksestä kuten alan ammattilaiset hyvin tietävät, ja mainitut voidaan määrittää tarkemmin mittaamalla
- 15 potilaan verestä aktiivisen yhdisteen pitoisuus ja/tai potilaan vaste hoidettavaan nimenomaiseen tilaan.

- Täten kyseessä olevia yhdisteitä yhdistettyinä farmaseuttisesti hyväksyttävään kantaan, laimentimeen tai puskuriin voidaan antaa terapeuttisesti tai farmakologisesti
- 20 tehokas määrä keskushermostohäiriön lievittämiseksi diagnostisoidussa fysiologisessa sairaudessa. Yhdisteet voidaan antaa laskimonsisäisesti, lihaksensisäisesti, paikallisesti, ihon kautta kuten käyttäen iholaastareita, poskionteloon tai oraalisesti ihmiselle tai muulle selkärankaiselle.

- 25 Esillä olevan keksinnön mukaiset koostumukset voidaan antaa ihmis- ja muu selkärankaiskäyttöön yksikköannostusmuodoissa, kuten tabletit, kapselit, pillerit, jauheet, rakeet, steriilit, ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavat liuokset tai suspensiot, oraaliset liuokset tai suspensiot, öljy-vedessä- tai vesi-öljyssä-emulsiot, jotka sisältävät sopivan määrän yhdistettä, peräpuikot, sekä nestesuspensioina tai -liuoksina.
- 30

- Oraaliseen käyttöön voidaan valmistaa joko kiinteitä tai nestemäisiä yksikköannostusmuotoja. Kiinteiden koostumusten kuten tablettien valmistamiseksi yhdiste voidaan sekoittaa tavanomaisiin aineosiin kuten talkki, magnesiumstearaatti, dikalsiumfosfaatti, magnesiumaluminiumsiliikaatti, kalsiumsulfaatti, tärkkelys, laktoosi, arabikumi, metyyliiselluloosa ja funktionaalisesti samankaltaiset farmaseuttiset laimennin- tai kantomateriaalit. Kapseleita valmistetaan sekoittamalla yhdiste inerttiin farmaseuttiseen laimentimeen ja täyttämällä seoksella sopivan kokoinen kovagela-
- 35

tiinikapseli. Pehmeitä gelatiinikapseleita valmistetaan kapseloimalla koneellisesti yhteen liete hyväksyttävässä kasviöljyssä, kevyessä vaseliiniöljyssä tai muussa inertissä öljyssä.

- 5 Oraaliseen käyttöön voidaan valmistaa nestemäisiä yksikköannostusmuotoja kuten siirapit, eliksiirit ja suspensiot. Nämä muodot voidaan liuottaa vesipohjaiseen kantajaan yhdessä sokerin, aromaattisten flavoriaineiden ja säilytysaineiden kanssa siirapin saamiseksi. Suspensioita voidaan valmistaa vesikantajaan käyttämällä suspendoimisaineita kuten arabikumia, traganttikumia, metyyliiselluloosaa ja muita vastaavia.

- 10 Ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen antoon voidaan valmistaa nestemäisiä yksikköannostusmuotoja käyttämällä yhdisteen ohella steriiliä nestemäistä kantajaa. Liuoksia valmistettaessa yhdiste voidaan liuottaa injisointiveteen ja suodatussteriloida ennen täyttöä ja sulkemista sopivaan pieneen pulloon tai ampulliin. Nestemäiseen kantajaan voidaan liuottaa apuaineita kuten paikallisesti puuduttavia, säilyttäviä ja puskuroivia aineita. Koostumus voidaan jäädättää sen täyttämisen pieneen pulloon jälkeen ja poistaa vesi tyhjössä. Lyofilisoidun jauheen sisältävä pieni pullo tai ampulli voidaan sitten sulkea tiiviisti ja sisältö rekonstituoida ennen käyttöä.

20

Sitoutumisdata esimerkkejä varten:

- 25 Kilpailevan sitoutumisen kokeissa käytettiin yhtätoista (11) laimennosta kaavan I mukaisista testiyhdisteistä, jotka kilpailevat D2- ja D3-sitoutumiskohdista vastavasti $[^3\text{H}]$ -5-(dipropyliamino)-5,6-dihydro-4H-imidatso(4,5,1-ij)kinolin-2(1H)-onin (R-enantiomeeri) ("86170") (62 Ci/mmol, 2 nM) ja $[^3\text{H}]$ -spiperonin ("SPI") (107 Ci/mmol, 0,5 nM) kanssa [Lahti, R.A., *Eur. J. Pharmacol.* **202** (1991) 289]. Kussakin kokeessa käytettiin CHO-K1-soluissa ilmennettyjä kloonattuja rottareseptoreita [Chio, C.L., *Nature* **343** (1990) 266; ja Huff, R.M., *Mol. Pharmacol.* **45** (1993) 51 - 60]. Tulokset esitetään taulukossa I.
- 30

Taulukko I

Esimerkki nro	Reseptori	Ligandi	Ki (nM)
2	D2-DOP-klooni	86170	1436
	D3-DOP-klooni	SPI	32
3	D2-DOP-klooni	86170	206
	D3-DOP-klooni	SPI	12
4	D2-DOP-klooni	86170	772
	D3-DOP-klooni	SPI	109
5	D2-DOP-klooni	86170	786
	D3-DOP-klooni	SPI	*
6	D2-DOP-klooni	86170	1684
	D3-DOP-klooni	SPI	1453
8	D2-DOP-klooni	86170	177
	D3-DOP-klooni	SPI	87
9	D2-DOP-klooni	86170	*
	D3-DOP-klooni	SPI	*
10	D2-DOP-klooni	86170	324
	D3-DOP-klooni	SPI	18
11	D2-DOP-klooni	86170	>2235
	D3-DOP-klooni	SPI	195

*merkitsee, että yhdiste oli inaktiivinen

- 5 Esimerkkeihin liittyvät selitykset: kaavan I mukainen yhdiste, jossa $n = 1$, R_1 ja R_2 ovat n-propyylijä, Y on H ja X on substituoitu asemassa 7 seuraavasti:

Esim. nro	X	Esim. nro	X
10	2 $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{-4-CN-fenyyli}$	3 $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{-4-Cl-fenyyli}$	
	4 $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{-4-NO}_2\text{-fenyyli}$	5 $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{-3-CN-fenyyli}$	
	6 $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{-4-metyyli-imidatsoli}$	8 $\text{CH}_2\text{NHC(O)-4-Cl-fenyyli}$	
	9 $\text{CH}_2\text{NHC(O)-4-CN-fenyyli}$	10 $\text{NHSO}_2\text{-4-Cl-fenyyli}$	
	11 $\text{NHSO}_2\text{-4-CN-fenyyli}$		

15

Kuten taulukon I yhteydessä kilpailevan sitoutumisen kokeissa käytettiin yhtätoista (11) laimennosta kaavan II mukaisista testiyhdisteistä, jotka kilpailivat D2- ja D3-sitoutumiskohdista vastaavasti [³H]-5-(dipropyliamino)-5,6-dihydro-4H-imidatso-(4,5,1-ij)kinolin-2(1H)-onin (R-enantiomeeri) ("86170") (62 Ci/mmol, 2 nM) ja [³H]-7-OH-DPAT:n ("7-OH-DPAT") (107 Ci/mmol, 0,5 nM) kanssa [Lahti, R.A., *Eur. J. Pharmacol.* **202** (1991) 289]. Kussakin kokeessa käytettiin CHO-K1-soluissa ilmennettyjä kloonattuja rottareseptoreita [Chio, C.L., *Nature* **343** (1990) 266; ja Huff, R.M., *Mol. Pharmacol.* **45** (1993) 51 - 60]. Ki-arvot laskettiin Chen-Prushoff-yhtälöstä. Taulukossa II esitetään tulokset kaavion 5 mukaan valmistetuille yhdisteille.

Taulukko II

Yhdiste nro	Reseptori	Ligandi	Ki (nM)
52	D2-DOP-klooni	86170	357
	D3-DOP-klooni	7-OH-DPAT	6
53	D2-DOP-klooni	86170	184
	D3-DOP-klooni	7-OH-DPAT	3

15 Kemiaallinen synteesi

Kaaviot 1 ja 2 (kaavan I analogit)

D-asparagiinihaposta valmistetulle N-karbometoksianhydridille (1, kaavio 1) suoritettiin aluminiumkloridilla katalysoitu Friedel-Crafts-reaktio bromobentseenin kanssa, jolloin saatiin ketoni 2. Tämän ketonin ketoryhmä pelkistettiin katalysoiden titaniumpetrakloridilla trietyylisilaanilla, jolloin saatiin yhdiste 3. Tämä karboksyylihappo muutettiin happokloridiksi, jolle suoritettiin sitten aluminiumkloridilla katalysoitu Friedel-Crafts-syklisaatio, jolloin saatiin tetraloni 4. Tämä ketoni pelkistettiin trietyylisilaanilla titaniumpetrakloridilla katalysoiden, jolloin saatiin tetraliini 5. Karbamaattiryhmä saippuoitiin hydroksidilla, jolloin saatiin 7-bromo-2-amino-tetraliini 6, joka sitten alkyltoitiin yhdisteeksi 7. Käsittelemällä tätä aryylibromidia t-butyylilitiumilla ja sitten trimetyylisilyyli-isosyanaatilla (*Tetrahed. Lett.* **1975** 981) ja hydrolysoimalla sitten vedellä saatiin karboksamidi 8. Tämän karboksamidin keittäminen palautusjäähdyttäen THF:ssä boraanin kanssa johti sen pelkistymiseen primaariseksi amiiniksi 9. Tätä amiinia (9) eri sulfonyyliklorideilla käsittelemällä (menettely 9) saatiin sulfonamidit 10 - 15.

Sulfonamidi **11** muutettiin edelleen yhdisteeksi **16** (kaavio 2) hydrolysoimalla nitriili vetyperoksidilla karboksamidin **16** saamiseksi (Tetrahed. Lett. 1989 949).

5 Primaarinen amiini **9** muutettiin myös karboksamideiksi **17** ja **18** kulloinkin sopivaa karboksyylihappokloridia käyttäen (kaavio 2).

Aryylibromidia **7** käsiteltiin t-butyylilitiumilla, sitten difenyylifosforyyliatsidilla ja sen jälkeen natrium-bis(2-metoksietoksi)aluminiumhydridillä (kaavio 2), jolloin saatiin amiini **19** (Tetrahed. Lett. 1984 429). Tätä amiinia sulfonyyliklorideilla käsittelemällä saatiin sulfonamidit **20** ja **21**.

Kaavio 3 (kaavan I analogit)

15 Aminotetraliini **22** (J. Org. Chem. 1995 4324) suojattiin BOC-ryhmällä, minkä jälkeen siihen kohdistettiin metalli-halogeenivaihto t-butyylilitiumia käyttäen ja sitten DMF-pysäytys aldehydin saamiseksi. Tämä aldehydi pelkistettiin natriumborohydridillä bentsyylialkoholiksi. Viime mainittua tionyylikloridilla käsittelemällä saatiin bentsyylikloridi, joka puolestaan muutettiin bentsyyliatsidiksi natriumatsidia käyttäen. Atsidia Pd/C-katalysoidusti hydraamalla saatiin bentsyyliamiini **24**. Tämä
20 amiini kondensoitiin eri aryylisulfonyyliklorideihin sulfonamidien saamiseksi. Näitä trifluoroetikkahapolla käsittelemällä BOC-suojaryhmien poistamiseksi (menettely 16) saatiin sulfonamidiyhdisteet **25** - **26**. Nämä bromopropaanilla alkyloimalla (menettely 17) saatiin tertiaarinen amiinisulfonamidit, joita edustaa yhdiste **27**.

25 Amiini **24** kondensoitiin myös aryylikarboksyylihappoklorideihin amidien saamiseksi, joista sitten trifluoroetikkahapolla suojaryhmät poistamalla saatiin amidit **28** - **29**. Näitä amideja (**28** - **29**) bromopropaanin kanssa kuumentamalla (menettely 17) saatiin tertiaarinen amiinianalogit, joita edustaa yhdiste **30**.

30 Amiini **24** kondensoitiin myös aryyli-isosyanaatteihin ureoiden saamiseksi. Näistä trifluoroetikkahapolla suojaryhmät poistamalla saatiin ureat **31** - **33**.

Kaavio 4 (kaavan I analogit)

35 Diyynihappo **34** (J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1986 1215 - 1224) indusoitiin difenyylifosforyyliatsidilla Curtius-uudelleenjärjestäytymiseen, jolloin isosyanaattivälituote sidottiin t-butanolilla BOC-suojatun tuotteen saamiseksi. BOC-ryhmä trifluoroetikkahapolla pilkkomalla saatiin primaarinen amiini, jota sitten trifluoro-

asetanhydridillä käsittelemällä saatiin yhdiste **35**. Tätä diyyiniä (**35**) Wilkinsonin katalyytillä ja 1,4-diasetoksi-2-butyynillä käsittelemällä saatiin yhdiste **36** [*Tetrahed. Lett.* **34** (1993) 23 - 26]. Asetaatit ja trifluoroasetyyli-ryhmä pilkottiin emäksellä, minkä jälkeen tuote n-bromopropaanilla alkyloimalla saatiin yhdiste **37**. Tätä diolia
 5 allyyliamiinilla käsittelemällä saatiin 5-jäseninen amiinirengas, minkä jälkeen allyyli-ryhmä palladiumkatalysoitua reaktiota käyttämällä saatiin yhdiste **38**. Amiini **38** kondensoitiin eri aryyli-sulfonyyliklorideihin (menettely 9), jolloin saatiin sulfonamidit **39 - 46**.

10 Kaavio 5 (kaavan II analogit)

Pyridoni **47** (*J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1990** 195) hydrolysoitiin (kaavio 5) käyttäen perkloorihapon vesiliuosta 95 °C:ssa, jolloin saatiin ketoni **48**. Tälle ketonille suoritettiin pelkistävä aminointi n-propyyliamiinilla käyttäen 3,5 kp/cm² (50 psi)
 15 hydrauskaasua ja etikkahappoa sekä platinaoksidia etanolissa. Propyyli-substituoitua amiinia (**49**) saatiin hyvä saanto. Di-t-butyylidikarbonaatilla THF:ssä käsittelemällä saatiin BOC-suojattu yhdiste (**50**). Tämä kondensoitiin 4-klorobentseenisulfonyylikloridiin DMAP:n ja trietyyliamiinin läsnä ollessa, jolloin saatiin sulfonyylioksi-substituoitu pyridiini **51**. Poistamalla BOC-suojaryhmä trifluoroetikkahapolla 25
 20 °C:ssa saatiin amiini **52** jatkotyöstön jälkeen. Tämä voitiin muuttaa dipropyyliamianalogiksi (**53**) kuumentamalla n-bromopropaanin kanssa asetonitrilissä kaliumkarbonaatin läsnä ollessa.

Kaavio 6 (kaavan II analogit)

25 Diyyiniä **54**, jonka valmistusta jo kuvattiin, käsiteltiin N-bentsyylioksi-2-aminoasetonitrilillä kobolttikatalysoidussa reaktiossa (*J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1982** 133 - 134), jolloin saatiin heterosykli **55**. BOC-ryhmä poistettiin trifluoroetikkahapolla, ja amiini alkyloitiin n-bromopropaanilla, jolloin saatiin yhdiste **56**. CBZ-ryhmä poistettiin palladiumilla katalysoiden hydraamalla, jolloin
 30 saatiin amiini **57**. Tätä amiinia aryyli-sulfonyyliklorideilla käsittelemällä (menettely 9) saatiin sulfonamidit, joita edustavat yhdisteet **58 - 59**.

35 Amiinia **57** käsiteltiin myös aryylikarboksyylihappoklorideilla (menettely 11), jolloin saatiin amidit, joita edustaa yhdiste **60**.

Amiinia **57** käsiteltiin myös aryyli-isosyanaateilla (menettely 33) yhdisteiden **61 - 62** edustamien ureoiden saamiseksi.

Kaavio 7 (kaavan III analogit)

Ketonille **63** (Helv. Chim. Acta 1994 1256) suoritettiin pelkistävä aminointi natriumsyanoborohydridillä etikkahapon ja propanolin läsnä ollessa, jolloin saatiin yhdiste **64**. Tämä amiini suojattiin BOC-ryhmällä ja yhdistettä käsiteltiin n-butyylilitiumilla matalassa lämpötilassa, minkä jälkeen reaktio pysäytettiin dimetyyliformamidilla aldehydin **65** saamiseksi. Tämä aldehydi hydroksyyliamiinihydrokloridiin kondensoimalla saatiin yhdiste **66**. Oksiimi **66** pelkistettiin Devardan lejeeringillä (50 % kuparia, 45 % alumiinia, 5 % sinkkiä) amiiniksi **67**. Tätä amiinia 4-klorofenyyli-isosyanaatilla käsittelemällä saatiin urea **68**.

Kaavio 8 (kaavan I analogit)

Hydroksi, triflaatti-yhdiste **69** (patentti 4714) alkyloitiin eri alkyylihalogenideilla käyttäen natriumhydridiä DMF:ssä, jolloin saatiin välituotteet **70 - 73** (menettely 38). Nämä triflaattivälituotteet konvertoitiin karbonyloinnin kautta palladiumasettaattia ja 1,3-bis(difenyylifosfinopropaania) käyttäen hiilimonoksidi-ilmakehässä (menettely 39), jolloin saatiin metyyliesterivälituotteet **74 - 77**. Nämä metyyliesterivälituotteet muutettiin joko primaarisiksi karboksamidituotteiksi **78 - 81** käyttäen formamidia ja natriummetoksidia (menettely 40) tai alkyylikarboksamidituotteiksi **82 - 84** käyttäen tarkoituksenmukaisia substituoituja formamideja ja natriummetoksidia (menettely 41). Primaarinen karboksamidi **81** jatkotyöstettiin natriumhydridiä ja alkyylihalogenidia käyttämällä (menettely 42) alkyylikarboksamidituotteeksi **85**.

Hydroksi, esteriyhdiste **86** (patentti 4714) muutettiin karboksamidiksi **87** käyttämällä natriummetoksidia ja formamidia (menettely 43) ja sitten alkyloimalla käyttäen kaliumkarbonaattia ja alkyylihalogenideja (menettely 44), jolloin saatiin yhdisteet **88 - 90**.

Kaavio 9 (kaavan I analogit)

Dimetyyliesteri **91** (patentti 4714) hydrolysoitiin dikarboksyylilihapoksi **92** käyttämällä NaOH/MeOH-vesiliuosta (menettely 45). Tämä dihapo kondensoitiin sitten ja syklistoitiin käyttäen ammoniumasettaattia ja kloorivetyhappoa etikkahapossa, jolloin saatiin yhdiste **93** (menettely 46), tai se kondensoitiin vaihtoehtoisesti eri amiineihin etikkahapossa yhdisteiden **95 - 124** saamiseksi (menettely 49). Tuotteet **93, 95 - 124** pelkistettiin vastaaviksi laktaamijohdoksiksi **94, 125 - 133** käyttäen sinkkiä etikkahapossa (menettely 47). Välituotteet **93** ja **94** alkyloitiin myös erilaisil-

la substituoiduilla halogenideilla, jolloin saatiin yhdisteet 95 - 124 ja 125 - 133 (menettelyt 48 ja 50).

Kaavio 10 (kaavan I analogit)

5

Dikarboksyylihappo 92 kondensoitiin eri hydratsiineihin etikkahapossa, jolloin saatiin yhdisteet 134 - 135 (menettely 51).

- Seuraavat menettelyt 1 - 9 kaaviosta 1 ovat käyttökelpoisia tämän keksinnön mukaisten esimerkkien 1 - 6 valmistamiseksi (lukuun ottamatta esimerkkiä 5, joka oli inaktiivinen dopamiiniseulonassa).

Menettely 1

- 15 **(R)-4-bromo- α -[(metoksikarbonyyli)amino]-gamma-okso-bentseenibutaanihappo 2**

- Seosta, jossa oli bromobentseeniä (373 g) ja (R)-2-karbometoksiaminomeripihkahappoanhydridiä (1) (90,51 g) diklorometaanissa (260 ml), jäähdytettiin jäissä, ja aluminiumkloridia (174,34 g) lisättiin 1 minuutin kuluessa (eksoterminen reaktio!). Tummanpunaista seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuutin ajan sekä huoneenlämpötilassa 1 tunnin ajan. Seos kaadettiin jäämurskalle ja lisättiin hitaasti konsentroitua kloorivetyhappoa samalla sekoittaen. Dietyylieetteriä lisättiin ja seosta sekoitettiin, kunnes punaruskea materiaali oli kokonaisuudessaan hävinnyt. Muodostuneet faasit erotettiin ja vesifaasia uutettiin vielä kahdesti dietyylieetterillä. Yhdistetyt eetteri-uutteet pestiin vedellä ja niitä uutettiin natriumkarbonaatin vesiliuoksella. Yhdistetyt uutteet pestiin dietyylieetterillä, niitä jäähdytettiin jäissä ja ne tehtiin happamaksi lisäämällä kons. kloorivetyhappoa. Hapanta uutetta uutettiin 3 kertaa dietyylieetterillä, minkä jälkeen yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella ja kuivatettiin (MgSO₄). Liuotin tyhjössä poistamalla saatiin 149,6 g otsikkoyhdistettä vaahtona. $[\alpha]_D = -41^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c=1,0352).

Menettely 2**(R)-4-bromo- α -[(metoksykarbonyyli)amino]bentseenibutaanihappo 3**

- 5 Liuos, jossa oli (R)-4-bromo- α -[(metoksykarbonyyli)amino]-gamma-oksobentseeni-butaanihappoa (2) (74,35 g) diklorometaanissa ja trietyylisilaanissa (182 ml), jäähdytettiin 0 °C:seen ja titaniومتetrakloridia (99,0 ml) lisättiin tipoittain 15 minuutin kuluessa samalla sekoittaen. 5,5 tunnin kuluttua lisättiin trietyylisilaania (72 ml), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 17 tunnin ajan sekä palautusjäähdyttäen
- 10 keittäen höyryhauteessa 3 tunnin ajan. Tämän jälkeen seos jäähdytettiin ja kaadettiin jäihin ja sitä uutettiin kahdesti dietyylieetterillä. Yhdistetyt eetteriuutteet pestiin vedellä ja niitä uutettiin 3 kertaan 250 ml erillä 10-prosenttista natriumkarbonaattiliuosta. Yhdistetyt uutteet pestiin dietyylieetterillä, niitä jäähdytettiin jäissä ja ne tehtiin happamaksi lisäämällä konsentoitua kloorivetyhappoa. Muodostunut sakka
- 15 suodatettiin eroon, se pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine. Etyyliasetatti/heksaanista kiteyttämällä saatiin otsikkoyhdistettä valkeina kiteinä (52,7 g, 74 %, sp. 136 - 137 °C). $[\alpha]_D = -12^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c=0,8709).

20 Menettely 3**Metyyli-(R)-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-1-okso-2-naftalenyyli)karbamaatti 4**

- 25 Suspensiota, jossa oli (R)-4-bromo- α -[(metoksykarbonyyli)amino]bentseeni-butaanihappoa (3) (97,0 g) diklorometaanissa, jäähdytettiin jäissä, ja siihen lisättiin dimetyyliformamidia (1,2 ml) ja oksalyylidikloridia (28,1 ml). Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 5 minuutin ajan ja huoneenlämpötilassa 1,5 tunnin ajan. Liuos jäähdytettiin -25 °C:seen ja siihen lisättiin aluminiumkloridia (86,4 g) pieninä erinä 12 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin -20 °C:ssa 40 minuutin ajan, minkä jälkeen se kaadettiin samalla sekoittaen seokseen, jossa oli jäätä, 10-prosenttista kloorivetyhappoa (300 ml) ja kloroformia (100 ml). Seosta uutettiin kahdesti dietyylieetterillä, ja saadut uutteet pestiin vedellä, kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella sekä suolaliuoksella. Liuos kuivattiin (MgSO₄) ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin hieman kellertävä kiinteä aine (91,76 g). Metanolista kiteyttämällä saatiin värittömiä kiteitä,
- 30 jotka suodatettiin eroon, pestiin heksaanilla ja kuivattiin tyhjössä (69,9 g, 76 %, sp. 116 - 117 °C). Suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin lisää otsikkoyhdistettä likaisen valkoisena kiinteänä aineena (6,81 g, sp. 111 - 112 °C). $[\alpha]_D = +43^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c=0,8143).

Menettely 4

Metyyli-(R)-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenylyli)karbamaatti 5

- 5 Kahden litran 3-kaulaiseen mekaanisella sekoittajalla, 125 ml lisäyssuppilolla ja N₂-sisääntulolla varustettuun kolviin panostettiin liuos, jossa oli metyyli-(R)-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-1-okso-2-naftalenylyli)karbamaattia (4) (68,74 g) diklorometaanissa. Lisättiin trietyylisilaania (147 ml) ja seosta jäähdytettiin jäissä. 10 minuutin aikana lisättiin titaniومتetrakloridia (76,2 ml) lisäyssuppilosta ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 tunnin ajan. Lisättiin trietyylisilaania (18,5 ml) ja seosta sekoitettiin vielä 2 tunnin ajan. Seos kaadettiin jäihin, muodostuneet faasit erotettiin ja vesifaasia uutettiin kahdesti diklorometaanilla. Yhdistetyt uutteet pestiin kahdesti 5-prosenttisella kloorivetyhapolla, kerran vedellä ja kerran 5-prosenttisella natriumhydroksidiliuoksella. Liuos kuivattiin (MgSO₄) ja liuotin poistettiin tyhjöissä, jolloin saatiin öljy, joka kiteytyi osittain (122,9 g). Seosta laimennettiin lisäämällä heksaania, se jäähdytettiin jäissä ja suodatettiin, jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta (60,88 g). Etyyliasettaatti/heksaanista kiteyttämällä saatiin otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä (52,69 g, 0,185 mol, 80,3 %, sp. 99 - 100,5 °C). Saatiin toinen (2.) saalis (5,29 g). Kiraallinen HPLC-analyysi (Chiralcel OD-pylväs, Daicel Chem. Ind., Ltd; 10 % isopropanoli/heksaani; 1 ml/min virtaus; lambda = 215; 25 cm x 4,6 mm sis. halk. pylväs) osoittaa piikit kohdissa 3,26 min (1,5 %), 8,57 min (1,7 %), 10,66 min (96,9 %), 13,97 min (1,6 %). Rasemaatti osoittaa piikit kohdissa 3,27 min (1,2 %), 8,66 min (0,3 %), 10,75 min (48,9 %), 14,30 min (49,4 %), 25,79 min (0,2 %). $[\alpha]_D = +74^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c=0,8884).

25

Menettely 5

(R)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftaleeniamiini

(Z)-2-buteenidioaatti (1:1) 6

30

- Seosta, jossa oli metyyli-(R)-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenylyli)karbamaattia (5) (51,62 g), kaliumhydroksidia (61,2 g), vettä (150 ml) ja etanolia (350 ml), keitettiin palautusjäähdyttäen kahden päivän ajan. Etanoli poistettiin tyhjöissä ja jäännös ositettiin veteen ja 2:1 dietyylieetteri/tetrahydrofuraaniin. Vesifaasia uutettiin taas samalla liuottimella, ja yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella sekä kuivattiin (MgSO₄). Liuotin tyhjöissä poistamalla saatiin öljyä (37,9 g). Näyte yhdisteestä (15,28 g) yhdistettiin maleiinihappoon (7,85 g) ja seos kiteytettiin metanoli/dietylieetteristä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä (19,24 g, sp.

35

184 - 184,5 °C). $[\alpha]_D = +40^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c= 0,7756). Saatiin toinen (2.) saalis (2,05 g).

Menettely 6

5

(R)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-N,N-dipropyli-2-naftaleeniamiini-4-metyyli-bentseenisulfonaatti 7

- Seosta, jossa oli (R)-2-amino-3-bromo-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia (6) (22,62 g),
 10 1-bromopropaania (36,4 ml) ja kaliumkarbonaattia (41,5 g) asetonitriilissä, keitettiin
 palautusjäähdyttäen ja samalla sekoittaen 16 tunnin ajan. Lisättiin 1-bromo-
 propaania (20 ml), ja jatkettiin keittämistä palautusjäähdyttäen 8 tunnin ajan. Seos
 ositettiin veteen ja dietyylieetteriin. Vesifaasia uutettiin taas dietyylieetterillä, minkä
 jälkeen saadut yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO₄).
 15 Liuotin tyhjöissä poistamalla saatiin öljyä (29,18 g). Paisuntakromatografisesti puh-
 distamalla (230 - 400 mesh silikageeli, etyyliasetaatti/heksaani) saatiin öljyä (26,4 g,
 85 %). Näyte (0,997 g) yhdistettiin p-tolueenisulfonihappohydraattiin (0,62 g), ja se
 metanoli/dietyylieetteristä kiteyttämällä saatiin otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä
 (1,39 g, sp. 182 - 183,5 °C). $[\alpha]_D = +48^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c=0,9834).

20

Menettely 7

(R)-7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaleenikarboksamidi 8

- 25 Liuos, jossa oli (R)-2-(dipropyliamino)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia (7)
 (13,02 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa, jäähdytettiin -78 °C:seen. t-butyylilitiumia
 (1,7 M liuos pentaanissa, 50,6 ml) lisättiin ruiskulla 6 minuutin aikana, minkä jäl-
 keen seosta sekoitettiin vielä 8 minuutin ajan. Trimetyylisilyyli-isosyanaatti (13,4
 ml, puhtausaste 85 %, 84,1 mmol) lisättiin yhtenä eränä ja seosta sekoitettiin -78
 30 °C:ssa 10 minuutin ajan sekä huoneenlämpötilassa 1,5 tunnin ajan. Reaktio seokses-
 sa keskeytettiin lisäämällä 10-prosenttista kloorivetyhappoa, minkä jälkeen 30 mi-
 nuutin sekoituksen jälkeen reaktioseos tehtiin emäksiseksi lisäämällä 15-prosenttista
 natriumhydroksidiliuosta. Vapaa emäs uutettiin dietyylieetterillä ja 1:1 tetrahydrofu-
 raani/dietyylieetterillä. Yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin
 35 (MgSO₄). Liuotin tyhjöissä poistamalla saatiin öljyä (15,25 g). Etyyliasetaat-
 ti/heksaanista kiteyttämällä saatiin likaisen valkoisia kiteitä (6,30 g), sp. 132 - 132
 °C. $[\alpha]_D = +67^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c=0,8139).

Menettely 8

(R)-7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaleenimetanamiini 9

- 5 Liuosta, jossa oli (R)-7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaleeni-karboksamidia (8) (8,68 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa, sekoitettiin huoneenlämpötilassa, ja siihen lisättiin hitaasti boraani-dimetyylisulfidikompleksia (10,0 M, 11,1 ml). Alkureaktion laannuttua seosta keitettiin palautusjähdyttämällä 2 päivän ajan. Seos jähdytettiin jäissä ja siihen lisättiin tipoittain vettä. Kaasun kehityksen päätyttyä li-
- 10 sätettiin 10-prosenttista kloorivetyhappoa (75 ml) ja seosta keitettiin palautusjähdyttämällä 2 tunnin ajan. Seos jähdytettiin jäissä ja tehtiin emäksiseksi lisäämällä kiinteää natriumhydroksidia. Seosta uutettiin dietyylieetterillä ja sitten 2:1 dietyylieetteri/tetrahydrofuraanilla. Yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO_4). Liuotin tyhjössä poistamalla saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena öljynä
- 15 (8,15 g), joka käytettiin sitä edelleen puhdistamatta.

Esimerkki 1

Menettely 9

- 20 (R)-N-[[7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyyli]metyyli]-metaanisulfonamidi 10

- 25 Liuos, jossa oli raakatuotteena saatua (R)-7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaleenimetaaniamiinia (9) (0,521 g) ja trietyyliamiinia (0,30 ml) tetrahydrofuraanissa, jähdytettiin 0 °C:seen. Metaanisulfonyylikloridia (0,16 ml) lisättiin tipoittain ja samalla sekoittaen. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tunnin ajan, minkä jälkeen reaktio keskeytettiin lisäämällä 10-prosenttista natriumkarbonaattiliuosta. Seosta uutettiin kahdesti dietyylieetterillä, saadut yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO_4). Liuotin tyhjössä poistamalla saatiin öljyä
- 30 (0,63 g). Paisuntakromatografisesti puhdistamalla (etyyliasetatti/heksaani) saatiin otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä (0,47 g). $[\alpha]_D = +58^\circ$ (25 °C, CH_3OH , $c=0,5221$).

Esimerkki 2**(R)-4-syano-N-[[7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyyli]-
metyyli]bentseenisulfonamidi 11**

5

Käyttäen menettelyä 9 epäpuhtaan (R)-7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaleenimetanamiinin (9) liuosta käsiteltiin 4-syanofenyylisulfonyylikloridilla. Kromatografisesti puhdistamalla saatiin näyte, joka kiteytettiin etyyliasetaatti/heksaanista yhdisteeksi 11 värittöminä kiteinä (sp. 94 - 95,5 °C). $[\alpha]_D = +46^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c= 0,7967).

10

Esimerkki 3**(R)-4-kloro-N-[[7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyyli]-
metyyli]bentseenisulfonamidi 12**

15

Käyttäen menettelyä 9 (R)-7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaleenimetanamiinia (9) käsiteltiin 4-klorobentseenisulfonyylikloridilla. Kromatografisesti puhdistamalla saatiin kiinteää ainetta, joka kiteytettiin heksaanista otsikoyhdisteeksi värittöminä kiteinä (sp. 72 °C). $[\alpha]_D = +47^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c= 0,6095).

20

Esimerkki 4**(R)-4-nitro-N-[[7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyyli]-
metyyli]bentseenisulfonamidi 13**

25

Käyttäen menettelyä 9 liuos, jossa oli (R)-7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaleenimetanamiinia 9 ja trietyyliamiinia kuivassa tetrahydrofuraanissa, jäähdytettiin 0 °C:seen ja lisättiin 4-nitrobentseenisulfonyylikloridia. Uuton jälkeen paisuntakromatografisesti puhdistamalla (etyyliasetaatti/heksaani) saatiin kiinteää ainetta, joka kiteytettiin pienen määrän etyyliasetaattia sisältävästä heksaanista yhdisteeksi 13 keltaisina kiteinä (sp. 105 °C). $[\alpha]_D = +49^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c= 0,9425).

30

Esimerkki 5

(R)-3-syano-N-[[7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyli]-metyyli]bentseenisulfonamidi 14 (inaktiivinen dopamiiniseulonnassa)

5

Käyttäen menettelyä 9 liuos, jossa oli (R)-7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaleenimetanamiinia 9 ja trietyyliamiinia kuivassa tetrahydrofuraanissa, jäädytettiin 0 °C:seen ja lisättiin 3-syanobentseenisulfonyylikloridia. Uuton jälkeen paisuntakromatografisesti puhdistamalla (etyyliasetatti/heksaani) saatiin otsikkoyhdistettä öljynä. $[\alpha]_D = +41^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c= 1,0394).

10

Esimerkki 6

(R)-N-[[7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyli]metyyli]-1-metyyli-1H-imidatsoli-4-sulfonamidi 15

15

Käyttäen menettelyä 9 liuos, jossa oli (R)-7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaleenimetanamiinia 9 ja trietyyliamiinia kuivassa tetrahydrofuraanissa, jäädytettiin 15 °C:seen ja lisättiin 1-metyyli-imidatsoli-4-sulfonyylikloridia. Uuton jälkeen paisuntakromatografisesti puhdistamalla (tetrahydrofuraani/etyyliasetatti) saatiin otsikkoyhdistettä öljynä. $[\alpha]_D = +46^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c= 0,7458).

20

Esimerkki 7**Menettely 10**

25

(R)-karboksamido-N-[[7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyli]-metyyli]bentseenisulfonamidi 16

30

(R)-4-syano-N-[[7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyli]metyyli]-bentseenisulfonamidia (11) käsiteltiin vetyperoksidilla ja natriumhydroksidilla THF:n vesiliuoksessa. Hydrolyysin päätyttyä liuosta uutettiin eetteri/vedellä. Eetterifaasi kuivattiin natriumsulfaatilla ja liuotin poistettiin. Suorittamalla jäännöksellä kromatografia-ajo etyyliasetatti/heksaanilla eluoiden saatiin yhdistettä 16 kiinteänä aineena.

Esimerkki 8**Menettely 11**

5 **(R)-4-kloro-N-[[7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyyli]-
metyyli]bentsamidi 17**

10 Liuos, jossa oli (R)-7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaleenimetan-
amiinia **9** (0,521 g) ja trietyyliamiinia (0,30 ml) tetrahydrofuraanissa (6 ml), jäähdy-
tettiin 0 °C:seen ja lisättiin 4-klorobentsoylikloridia (0,254 ml). Seoksen annettiin
15 lämmitä huoneenlämpötilaan, jossa sitä sekoitettiin 3 tunnin ajan. Reaktio keskey-
tettiin lisäämällä 10-prosenttista natriumkarbonaattiliuosta ja seosta sekoitettiin 30
minuutin ajan. Seosta uutettiin kahdesti 1:1 tetrahydrofuraani/dietyylieetterillä ja
yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin suolaliuoksella sekä kuivattiin (MgSO₄). Liuotin
tyhjössä poistamalla saatiin kiinteää ainetta, joka etyyliasetaatista kiteyttämällä
saatiin otsikkoyhdistettä värittöminä kiteinä (0,52 g, sp. 209,5 °C). $[\alpha]_D = +42^\circ$ (25
°C, CHCl₃, c=0,9118).

Esimerkki 9

20 **(R)-4-syano-N-[[7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyyli]-
metyyli]bentsamidi 18 (keksinnön verrokkiesimerkki)**

25 Käyttäen menettelyä 11 liuos, jossa oli (R)-2-(dipropyliamino)-7-amino-1,2,3,4-
tetrahydronaftaleenia **9** ja trietyyliamiinia tetrahydrofuraanissa, jäähdytettiin 0
°C:seen ja lisättiin 4-syanobentsoylikloridia. Uuton jne. jälkeen kiinteä aine etyyli-
asetaatista kiteyttämällä saatiin otsikkoyhdistettä likaisen valkoisina kiteinä (sp. 183
°C). $[\alpha]_D = +50^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c= 0,9773).

Menettely 12

30

(R)-2-(dipropyliamino)-7-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni 19

35 (R)-2-(dipropyliamino)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia **7** (5,91 g) liuotettiin
kuivaan tetrahydrofuraaniin (50 ml) typpisuojaasussa ja liuos jäähdytettiin -78
°C:seen. Viiden (5) minuutin aikana lisättiin t-butyylilitiumia (1,7 M liuos penta-
nissa, 23,0 ml), ja seosta sekoitettiin -78 °C:ssa vielä 10 minuutin ajan. Tämä liuos
lisättiin 10 minuutissa ruiskun avulla liuokseen, jossa oli difenyylifosforyyliatsidia
(5,24 g) tetrahydrofuraanissa (30 ml). Seosta sekoitettiin -78 °C:ssa 2 tunnin ajan,

minkä jälkeen sen annettiin lämmetä -20 °C:seen 45 minuutissa. Seos jäähdytettiin jälleen -78 °C:seen ja siihen lisättiin 5 minuutin aikana natrium-bis(2-metoksi-
 5 etoksi)aluminiumhydridiä (3,4 M liuos tolueenissa, 22,4 ml). Seosta sekoitettiin -78 °C:ssa vielä 10 minuutin ajan, minkä jälkeen se lämmitettiin 0 °C:seen ja sekoitettiin 45 minuutin ajan ja sitten huoneenlämpötilassa 30 minuutin ajan. Reaktio seoksessa keskeytettiin varovaisesti lisäämällä vettä ja seos kyllästettiin natriumkloridilla. Amiinia uutettiin kahdesti dietyylieetteriin ja yhdistetyt uutteen kuivattiin (MgSO₄). Liuotin tyhjössä poistamalla saatiin öljyä (6,3 g). Paisuntakromatografisesti puhdistamalla saatiin yhdistettä **19** vaaleankullankeltaisena öljynä (2,56 g).

10

Esimerkki 10**Menettely 13**

(R)-4-kloro-N-[7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyyli]-
 15 **bentseenisulfonamidi 20**

p-klorobentseenisulfonylikloridia (0,32 g) lisättiin liuokseen, jossa oli (R)-2-(dipropyliamino)-7-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia **19** (0,370 g) ja trietyyliamiinia (0,30 ml) kuivassa tetrahydrofuraanissa (4 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktio seoksessa keskeytettiin lisäämällä 10-prosenttista natriumkarbonaattiliuosta (5 ml), ja seosta sekoitettiin 10 minuutin ajan. Seosta uutettiin kahdesti dietyylieetterillä, ja yhdistetyt uutteen pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO₄). Liuotin tyhjössä poistamalla saatiin öljyä (0,63 g). Paisuntakromatografisesti puhdistamalla (etyyliasetatti/heksaani) saatiin yhdistettä **20** kullanruskeana öljynä. $[\alpha]_D = +52^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c=1,0535).

25

Esimerkki 11

(R)-4-syano-N-[7-(dipropyliamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyyli]-
 30 **bentseenisulfonamidi 21**

Menettelyä 13 käyttäen p-syanobentseenisulfonylikloridia lisättiin liuokseen, jossa oli epäpuhdasta (R)-2-(dipropyliamino)-7-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia **19** ja trietyyliamiinia kuivassa tetrahydrofuraanissa. Uuton jne. jälkeen paisuntakromatografisesti puhdistamalla (etyyliasetatti/heksaani) saatiin yhdistettä **21** kullanruskeana öljynä, joka voitiin kiteyttää fumaraattisuolanaan metanoli/eetteristä (sp. 123 °C haj.). $[\alpha]_D = +48^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c=1,0113).

35

Menettely 14**tert-butyyl-(R)-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-N-propyyli-2-naftaleeniamiini)-
karbamaatti 23**

5

Propionyylikloridia (18,5 ml) lisättiin seokseen, jossa oli (R)-2-amino-7-bromo-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia (22) (*J. Org. Chem.* 1995 4324) (43 g), trietyyliamiinia (31 ml) ja diklorometaania. Kahden (2) tunnin kuluttua tilavuus konsentroitiin tyhjässä; lisättiin THF:ää ja konsentroitiin toistamiseen tyhjässä. Lisättiin vettä, jäähdytettiin jäähauteessa ja muodostunut kiinteä aine suodatettiin eroon. Vedellä pesemällä ja tyhjässä kuivaamalla saatiin 51 g kiinteää ainetta, sp. 169 - 171 °C. Seosta, jossa oli boraani-dimetyylisulfidikompleksia (27 ml, 10 M) ja tätä amidia (51 g) THF:ssä, keitettiin palautusjäähdyttämällä 24 tunnin ajan. Lisättiin vettä ja sitten 2 N kloorivetyhappoa. Saatua seosta keitettiin palautusjäähdyttämällä 1 tunnin ajan, minkä jälkeen siitä tehtiin emäksinen lisäämällä natriumhydroksidin 15-prosenttista vesiliuosta ja uutettiin metyyli-t-butyylieetterillä. Eetterifaasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin tyhjässä poistamalla saatiin 48 g tummaa öljyä. Tämä amiini ja di-tert-butyylidikarbonaattia (44 g) sekoitettiin THF:ään. 60 minuutin kuluttua lisättiin vettä (150 ml) ja katalyyttinen määrä 4-dimetyyliaminopyridiiniä. 15 tunnin kuluttua seos ositettiin veteen ja metyyli-t-butyylieetteriin. Eetterifaasi pestiin 2 N kloorivetyhapolla, vedellä natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja suolaliuoksella sekä kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tyhjässä, minkä jälkeen jäännös heksaanista kiteyttämällä saatiin 59 g yhdistettä 23 kiinteänä aineena, sp. 67 - 69 °C.

25

Menettely 15**tert-butyyl-(R)-(6-aminometyyli-1,2,3,4-tetrahydro-N-propyyli-2-naftaleeniamiini)karbamaatti 24**

30

tert-butyylilitiumia (1,7 M liuos pentaanissa) (64 ml) lisättiin tert-butyyl-(R)-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-N-propyyli-2-naftaleeniamiini)karbamaattiin (23) (20 g) kuivassa THF:ssä (125 ml) -78 °C:ssa. Kymmenen (10) minuutin kuluttua lisättiin kuivaa N,N-dimetyyliformamidia (8 ml) ja jäähdytyslaite poistettiin. 90 minuutin kuluttua liuos ositettiin veteen ja eetteriin. Eetterifaasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin tyhjässä poistamalla saatiin 17 g kiinteää ainetta, sp. 88 - 91 °C. Tähän aldehydiin (14 g) metanolissa lisättiin pieninä erinä natriumborohydridiä (1,7 g) jäähauteessa. Kahden (2) tunnin kuluttua lisättiin vettä

35

ja liuos haihdutettiin tyhjöissä kuiviin. Jäännös ositettiin veteen ja eetteriin. Eetterifaasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin tyhjöissä poistamalla saatiin 14 g bentsyylialkoholia kiinteänä aineena, sp. 113 - 114 °C. $[\alpha]_D = +53^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c=0,96). Tähän bentsyylialkoholiin (13,6 g) THF:ssä lisättiin hitaasti tionyylikloridia (3,3 ml) 0 °C:ssa, minkä jälkeen jäähaude poistettiin. Yhden (1) tunnin kuluttua lisättiin natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja seosta uutettiin eetterillä. Eetterifaasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tyhjöissä, minkä jälkeen suorittamalla jäännöksellä kromatografia-ajo silikageelissä diklorometaani/heksaanilla eluoiden saatiin 9,6 g tämän bentsyylialkoholin kloridia kiinteänä aineena, sp. 90 - 93 °C. $[\alpha]_D = +50^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c=0,94). Seosta, jossa oli natriumatsidia (8,7 g) ja kyseistä bentsyylikloridia (9,0 g) DMF:ssä, lämmitettiin 45 °C:ssa 18 tunnin ajan, minkä jälkeen seos ositettiin eetteri/THF:ään ja veteen. Eetterifaasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tyhjöissä, jolloin saatiin 9,2 g atsidia kiinteänä aineena, sp. 73,5 - 75,0 °C. $[\alpha]_D = +50^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c=1,00). Atsidia (9,1 g) ja palladiumia hiilellä (0,5 g) ravistettiin THF:ssä 7,0 kp/cm² (45 psi) vetypaineessa 3 tunnin ajan. Seos suodatettiin piimaalla ja liuotin poistettiin tyhjöissä, jolloin saatiin 7,9 g yhdistettä **24** kiinteänä aineena. Analyysinäyte kiteytettiin heksaanista, sp. 88 - 89 °C. $[\alpha]_D = +53^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c=1,00).

Esimerkki 12

Menettely 16

(R)-4-kloro-N-[[5,6,7,8-tetrahydro-6-(propyyliamino)-2-naftalenyyli]metyyli]-bentseenisulfonamidi **25**

Seosta, jossa oli tert-butyyl-(R)-(6-aminometyyli-1,2,3,4-tetrahydro-N-propyyli-2-naftaleeniamiini)karbamaattia (**24**) (0,50 g), trietyyliamiinia (0,44 ml), 4-klorobentseenisulfonyylikloridia (0,36 g) ja THF:ää, sekoitettiin 3 tunnin ajan. Seos ositettiin natriumbikarbonaatin vesiliuokseen ja eetteri/THF:ään. Eetterifaasi pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin ja jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (diklorometaani/etyyliasetatti/heksaani), jolloin saatiin 0,77 g kiinteää ainetta, sp. 117 - 121 °C. $[\alpha]_D = +32^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c=0,78). BOC-suojaryhmän poistamiseksi tätä kiinteää ainetta sekoitettiin trifluoroetikkahapon (5 ml) kanssa 90 minuutin ajan, minkä jälkeen liuotin poistettiin tyhjöissä. Seos ositettiin natriumbikarbonaatin vesiliuokseen ja eetteri/THF:ään. Eetterifaasi pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin poistamalla saatiin 0,53 g kiteistä yhdistettä **25**, sp. 145 - 147 °C.

Esimerkki 13

(R)-4-[3,5-dimetyyli-N-[[5,6,7,8-tetrahydro-6-(propyyliamino)-2-naftalenyyli]-metyyli]]isoksatsolisulfonamidi 26

5

Käyttäen menettelyä 16 tert-butyli-(R)-(6-aminometyyli-1,2,3,4-tetrahydro-N-propyyli-2-naftaleeniamiini)karbamaattia (24) käsiteltiin 3,5-dimetyyli-isoksatsolisulfonyylikloridilla, jolloin saatiin kiteistä yhdistettä 26 sen trifluoroetikkahapposuolana BOC-suojaryhmän poistamisen jälkeen.

10

Esimerkki 14**Menettely 16**

(R)-4-kloro-N-[[5,6,7,8-tetrahydro-6-(dipropyyliamino)-2-naftalenyyli]-metyyli]bentseenisulfonamidi 27

15

Natriumtriasetoksiborohydridiä (0,20 g) lisättiin seokseen, jossa oli (R)-4-kloro-N-[[5,6,7,8-tetrahydro-6-(propyyliamino)-2-naftalenyyli]metyyli]bentseenisulfonamidia (25) (0,29 g), propionaldehydiä (0,07 ml), jääetikkaa (0,05 ml) ja diklorometaania. 3,5 tunnin kuluttua seos ositettiin natriumbikarbonaatin vesiliuokseen ja eetteri/THF:ään. Eetterifaasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin tyhjössä poistamalla saatiin 0,31 g yhdistettä 27 kiinteänä aineena, sp. 101 - 103 °C. $[\alpha]_D = +42^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c=0,93).

20

Esimerkki 15**Menettely 18**

(R)-4-kloro-N-[[5,6,7,8-tetrahydro-6-(propyyliamino)-2-naftalenyyli]metyyli]-bentsamidi 28

30

Seosta, jossa oli tert-butyli-(R)-(6-aminometyyli-1,2,3,4-tetrahydro-N-propyyli-2-naftaleeniamiini)karbamaattia (24) (0,50 g), trietyyliamiinia (0,44 ml), 4-klorobentsoylikloridia (0,21 ml) ja THF:ää, sekoitettiin 2,5 tunnin ajan. Seos ositettiin natriumbikarbonaatin vesiliuokseen ja eetteri/THF:ään. Eetterifaasi pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin ja jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (diklorometaani/etyyliasetatti/heksaani), jolloin saatiin 0,56 g kiinteää ainetta, sp. 154 - 155 °C. $[\alpha]_D = +38^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c=0,86). BOC-suojaryhmän poistamiseksi tätä kiinteää ainetta sekoit-

35

tettiin trifluoroetikkahapon (5 ml) kanssa 60 minuutin ajan, minkä jälkeen liuotin poistettiin tyhjöissä. Jäännös ositettiin natriumbikarbonaatin vesiliuokseen ja eetteri/THF:ään. Eetterifaasi pestiin vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin tyhjöissä poistamalla saatiin 0,34 g yhdistettä **28** kiinteänä aineena, sp. 147 - 148 °C. $[\alpha]_D = +49^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c=0,87).

Esimerkki 16

10 (R)-2-asetyyli-N-[[5,6,7,8-tetrahydro-6-(dipropyliamino)-2-naftalenyyli]-metyyli]bentsamidi **29**

Menettelyä 18 käyttäen tert-butyli-(R)-(6-aminometyyli-1,2,3,4-tetrahydro-N-propyyli-2-naftaleeniamiini)karbamaattia (**24**) (0,3 g) voidaan käsitellä sopivalla määrällä 2-asetyylibentsoylikloridia valkoisen kiinteän aineen saamiseksi, sp. 99 °C. $[\alpha]_D = +35^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c=0,95). Tätä kiinteää ainetta sekoitettiin trifluoroetikkahapon (5 ml) kanssa 90 minuutin ajan, minkä jälkeen liuotin poistettiin tyhjöissä. Kuivassa dietyylieetterissä trituroimalla saatiin 0,28 g kiteistä yhdistettä **29** sen trifluoroetikkahapposuolana, sp. 153 - 156 °C. $[\alpha]_D = +45^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c=0,86).

20 Esimerkki 17

25 (R)-4-kloro-N-[[5,6,7,8-tetrahydro-6-(dipropyliamino)-2-naftalenyyli]-metyyli]bentsamidi **30**

Käyttäen menettelyä 17 (R)-4-kloro-N-[[5,6,7,8-tetrahydro-6-(propyyliamino)-2-naftalenyyli]metyyli]bentsamidi (**28**) muutettiin yhdisteeksi **30** kiinteänä aineena, sp. 141 - 142 °C. $[\alpha]_D = +43^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c=0,90).

30 Esimerkki 18

Menettely 19

35 (R)-N-(4-asetyylifenyli)-N'-[[5,6,7,8-tetrahydro-6-(propyyliamino)-2-naftalenyyli]metyyli]urea **31**

Seosta, jossa oli tert-butyli-(R)-(6-aminometyyli-1,2,3,4-tetrahydro-N-propyyli-2-naftaleeniamiini)karbamaattia (**24**) (0,30 g), 4-asetyylifenyli-isosyanaattia (0,16 g) ja THF:ää, sekoitettiin 6 tunnin ajan. Se ositettiin natriumbikarbonaatin vesiliuok-

seen ja eetteri/THF:ään. Eetterifaasi pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin ja jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (diklorometaani/etyyliasetatti/-heksaani), jolloin saatiin 0,35 g kiinteää ainetta, sp. 77 - 88 °C. $[\alpha]_D = +34^\circ$ (25 °C, CH₃OH, c=0,83). Tätä kiinteää ainetta sekoitettiin trifluoroetikkahapon (5 ml) kanssa 90 minuutin ajan, minkä jälkeen liuotin poistettiin tyhjössä. Kuivassa dietyylieetterissä trituroimalla saatiin 0,30 g kiteistä yhdistettä **31** sen trifluoroetikkahapposuolana, sp. 200 °C (hajoaa).

Esimerkki 19

10

(R)-N-(4-klorofenyyl)-N'-[[5,6,7,8-tetrahydro-6-(propyyliamino)-2-naftalenyyl]metyyli]urea 32

Käyttäen menettelyä 19 tert-butyyl-(R)-(6-aminometyyli-1,2,3,4-tetrahydro-N-propyyli-2-naftaleeniamiini)karbamaattia (**24**) (0,70 g) käsiteltiin 4-klorofenyylisisosyanaatilla (0,36 g) ja sitten trifluoroetikkahapolla, jolloin saatiin 0,59 g kiteistä yhdistettä **32** sen trifluoroetikkahapposuolana, sp. 192 °C (hajoaa).

Esimerkki 20

20

(R)-N-(4-nitrofenyyl)-N'-[[5,6,7,8-tetrahydro-6-(propyyliamino)-2-naftalenyyl]metyyli]urea 33

Käyttäen menettelyä 19 tert-butyyl-(R)-(6-aminometyyli-1,2,3,4-tetrahydro-N-propyyli-2-naftaleeniamiini)karbamaattia (**24**) (0,30 g) käsiteltiin 4-nitrofenyylisisosyanaatilla (0,17 g) ja sitten trifluoroetikkahapolla, minkä jälkeen emäksiseksi tekemällä ja uuttamalla saatiin yhdistettä **33** kiinteänä aineena.

Menettely 20

30

4-(trifluoroasetyyliamino)heptan-1,6-diyyini 35

Trietyyliamiinia (19,5 g, 0,193 mol) lisättiin samalla jäähdyttäen liuokseen, jossa oli 2-(propyn-2-yyli)-4-pentynoiinihappoa (**34**, 25,0 g, 0,184 mol; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1986 1215 - 1224) tolueenissa (200 ml). Difenyylifosforyyliatsidia (50,3 g, 0,184 mol) lisättiin ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 15 minuutin ajan, minkä jälkeen sitä kuumennettiin höyryhauteessa kunnes kaasunkehitys lakkasi. Kuivaa t-butanolia (150 ml) lisättiin ja seosta kuumennettiin höyryhauteessa 24

- tunnin ajan. Liuotin poistettiin tyhjössä ja seosta laimennettiin lisäämällä siihen vettä, minkä jälkeen sitä uutettiin kahdesti dietyylieetterillä. Yhdistetyt uutteet pestiin kahdesti 10-prosenttisella natriumkarbonaattiliuoksella ja kerran suolaliuoksella. Liuos kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin kiinteää ainetta.
- 5 Paisuntakromatografisesti silikageelissä puhdistamalla etyyliasetaatti/heksaanilla eluoiden saatiin valkoista kiinteää ainetta, joka heksaanista kiteyttämällä saatiin 4-(t-butylioksikarbonyyliamino)heptan-1,6-diyyiniä värittöminä kiteinä (sp. 64 - 67 °C).
- 10 4-(t-butylioksikarbonyyliamino)heptan-1,6-diyyiniä (30,0 g, 0,145 mol) jäähdytettiin jäissä ja lisättiin trifluoroetikkahappoa (80 ml), mitä seurasi kiivas kaasunkehitys. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuutin ajan, minkä jälkeen trifluoroetikkahappoylimäärä poistettiin tyhjössä. Jäännös ositettiin dietyylieetteriin ja veteen, ja vesifaasia uutettiin 10-prosenttisella kloorivetyhapolla. Yhdistettyjä vesiuutteita jäähdytettiin jäissä ja ne tehtiin emäksiseksi lisäämällä kiinteää natriumhydroksidia sekä kyllästettiin natriumkloridilla. Vapaata emästä uutettiin kolmeen kertaan dietyylieetterillä. Yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO_4). Liuotin tyhjössä poistamalla saatiin 4-aminoheptan-1,6-diyyiniä vaaleanpunaisena öljynä.
- 20 Liuosta, jossa oli 4-aminoheptan-1,6-diyyiniä (14,63 g, 0,137 mol) ja trietyyliamiinia (20,8 g, 0,206 mol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (100 ml), jäähdytettiin jäissä ja trifluoroasetanhydridiä (37,5 g, 0,178 mol) lisättiin samalla sekoittaen 30 minuttin aikana. Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 1 tunnin ajan, minkä jälkeen se jätettiin -15 °C:seen yöksi. Seosta sekoitettiin jäähauteessa ja vettä (100 ml) lisättiin tipoitain. Muodostuneet faasit erotettiin ja vesifaasia uutettiin dietyylieetterillä. Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin 10-prosenttisella kloorivetyhapolla, kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella (2X) ja suolaliuoksella. Liuos kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin jäljelle jäi kiinteä aine. Heksaani/etyyliasetaatista kiteyttämällä saatiin yhdistettä 35 lievästi kellertävinä kiteinä (sp. 55 - 57 °C).
- 30

Menettely 21

- 35 N-[[5,6-bis(asetyylioksi)metyyli]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yyli]-2,2,2-trifluoroasetamidi 36

Magnuksen *et al.* menettelyn mukaan [*Tetrahed. Lett.* 34 (1993) 23 - 26] liuosta, jossa oli 2-butyyn-1,4-diolidiasetaattia [34,03 g, 0,200 mol; *Syn. Comm.* 9 (1979)

789 - 797] ja tris(trifenyylifosfiini)rodiumkloridia (2,78 g, 3,00 mmol) absoluutissa etanolissa (100 ml), josta oli kaasut poistettu argonilla, keitettiin palautusjäähdyttäen, ja 2,5 tunnin aikana lisättiin ruiskupumpun avulla liuos, jossa oli 4-(trifluoroasetyyliamino)heptan-1,6-diyyniä (35, 20,32 g, 0,100 mol) absoluutisessa etanolissa (70 ml), josta oli kaasut poistettu argonilla. Seosta sekoitettiin argonsuojakaasussa 75 - 80 °C:ssa 8 tunnin ajan ja sitten huoneenlämpötilassa 10 tunnin ajan, minkä jälkeen liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin jäljelle jäi tumma öljy. Paisuntakromatografisesti puhdistamalla silikageelissä etyyliasetaatti/heksaanilla eluoiden saatiin vaaleankullanruskeaa kiinteää ainetta. Etyyliasetaatti/heksaanista kiteyttämällä saatiin yhdistettä 36 kellanruskeina kiteinä (sp. 98 - 100 °C).

Menettely 22

2-(dipropyliamino)-5,6-bis(hydroksyylimetyyli)indaani 37

15

Liuos, jossa oli kaliumhydroksidia (10,10 g, 0,180 mol) vedessä (35 ml), lisättiin liuokseen, jossa oli N-[[5,6-bis(asetyylioksi)metyyli]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yyli]-2,2,2-trifluoroasetamidia (36, 20,1 g, 53,8 mmol) metanolissa (200 ml), ja seosta keitettiin palautusjäähdyttäen 2,5 tunnin ajan. Liuotin tyhjössä poistamalla saatiin puolikiinteä aine. Lisättiin 1-bromopropaania (27,1 g, 0,220 mol), kaliumkarbonaattia (22,32 g, 0,162 mol) ja asetonitriliä (100 ml), ja seosta keitettiin palautusjäähdyttäen ja samalla sekoittaen höyryhauteessa 17 tunnin ajan. Lisättiin vielä 1-bromopropaania (6,8 g, 0,055 mol), ja keittämistä palautusjäähdyttäen jatkettiin 4 tunnin ajan. Seosta laimennettiin lisäämällä etyyliasetaattia, se pestiin vedellä ja suolaliuoksella sekä kuivattiin (MgSO₄). Liuotin tyhjössä poistamalla saatiin ruskeaa öljyä. Paisuntakromatografisesti silikageelissä puhdistamalla tetrahydrofuraani/etyyliasetaatilla eluoiden saatiin kiinteää ainetta. Etyyliasetaatti/heksaanista kiteyttämällä saatiin yhdistettä 37 valkeina kiteinä (sp. 111 - 113 °C).

30 Menettely 23

1,2,3,5,6,7-heksahydro-N,N-dipropyylisyklopent[*f*]isoindoli-6-amiini 38

Tionyylikloridia (20 ml) lisättiin 2-(dipropyliamino)-5,6-bis(hydroksyylimetyyli)-indaaniin (37, 5,55 g, 20,0 mmol) samalla sekoittaen, ja seosta keitettiin palautusjäähdyttäen höyryhauteessa 1,75 tunnin ajan. Tionyylikloridiylimäärä poistettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin kloroformiin ja liuotin poistettiin tyhjössä. Tämä menettely toistamalla saatiin kullanruskeaa kiinteää ainetta. Metanoli/dietyylieetteristä ki-

teyttämällä saatiin 2-(dipropyliamino)-5,6-bis(klorometyyli)indaanihydrokloridia likaisen valkoisina kiteinä (sp. 208 - 210 °C).

Allyyliamiinia (9,3 g, 0,16 mol) lisättiin 2-(dipropyliamino)-5,6-bis(klorometyyli)-
 5 indaaniin (3,41 g, 10,9 mmol) samalla sekoittaen. Seurasi eksoterminen reaktio, jota kontrolloitiin pitämällä seosta kylmässä vesihauteessa. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tunnin ajan, minkä jälkeen sitä keitettiin palautusjäähdyttämällä höyryhauteessa 4 tunnin ajan. Allyyliamiiniylimäärä poistettiin tyhjössä, jäännöstä laimennettiin lisäämällä 10-prosenttista natriumkarbonaattiliuosta ja uutettiin kahdesti
 10 dietyylieetterillä. Yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO₄). Liuotin tyhjössä poistamalla saatiin kullanruskeaa öljyä. Paisuntakromatografisesti silikageelissä puhdistamalla tetrahydrofuraani/etyyliasetaatilla eluoiden saatiin 2-(propen-2-yyli)-1,2,3,5,6,7-heksahydro-N,N-dipropyylisyklopent[f]isoindoli-6-amiinia kullanruskeana öljynä.

15 Seoksesta, jossa oli 2-(propen-2-yyli)-1,2,3,5,6,7-heksahydro-N,N-dipropyylisyklopent[f]isoindoli-6-amiinia (7,9 g, 26,5 mmol), N,N'-dimetyyli-barbituurihappoa (12,41 g, 79,5 mmol), palladiumasetaatia (0,297 g, 1,32 mmol) ja trifenyylifosfinia (0,695 g, 2,65 mmol) diklorometaanissa (75 ml), poistettiin kaasut argonilla, minkä
 20 jälkeen seosta kuumennettiin 40 °C:ssa 5 tunnin ajan. Liuotin poistettiin tyhjössä, jäännöstä laimennettiin lisäämällä 10-prosenttista natriumkarbonaattiliuosta ja uutettiin kahdesti dietyylieetterillä. Yhdistetyt uutteet pestiin 10-prosenttisella natriumkarbonaattiliuoksella ja uutettiin kahdesti 10-prosenttisellä kloorivetyhappoliuoksella. Muodostui emulsio, joka kirkastettiin vedellä laimentamalla ja suodattamalla piimaalla. Yhdistetyt uutteet pestiin dietyylieetterillä ja tehtiin emäksiseksi lisäämällä kiinteää natriumhydroksidia. Vapaata emästä uutettiin kolmesti dietyylieetterillä. Yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (Na₂SO₄). Liuotin tyhjössä poistamalla saatiin yhdistettä **38** ruskeana kiinteänä aineena, joka voitiin kiteyttää p-tolueenisulfonihappohydraatista harmaanruskeaksi suolaksi (sp. 190 -
 30 193 °C).

Esimerkki 21

2-[(4-klorofenyyli)sulfonyyli]-1,2,3,5,6,7-heksahydro-N,N-dipropyylisyklopent[f]isoindoli-6-amiini **39**
 35

Käyttäen menettelyä 9 epäpuhdasta 1,2,3,5,6,7-heksahydro-N,N-dipropyylisyklopent[f]isoindoli-6-amiinia (**38**, 0,42 g, 1,6 mmol) käsiteltiin 4-klorobentseeni-

sulfonyylikloridilla (0,343 g, 1,63 mmol). Paisuntakromatografisesti silikageelissä puhdistamalla etyyliasetaatti/heksaanilla eluoiden ja sitten metanolista kiteyttämällä saatiin yhdistettä **39** valkeina kiteinä (sp. 152 - 153 °C).

5 Esimerkki 22

2-[(2-klorofenyyli)sulfonyyli]-1,2,3,5,6,7-heksahydro-N,N-dipropyylisyklopent[*f*]isoindoli-6-amiini 40

- 10 Käyttäen menettelyä 9 epäpuhdasta 1,2,3,5,6,7-heksahydro-N,N-dipropyylisyklopent[*f*]isoindoli-6-amiinia (**38**, 0,40 g, 1,5 mmol) käsiteltiin 2-klorobentseeni-sulfonyylikloridilla (0,36 g, 1,7 mmol). Paisuntakromatografisesti silikageelissä puhdistamalla etyyliasetaatti/heksaanilla eluoiden ja sitten metanolista kiteyttämällä saatiin yhdistettä **40** kellanruskeina kiteinä (sp. 89 - 91 °C).

15

Esimerkki 23

2-[(3-klorofenyyli)sulfonyyli]-1,2,3,5,6,7-heksahydro-N,N-dipropyylisyklopent[*f*]isoindoli-6-amiini 41

20

- Käyttäen menettelyä 9 epäpuhdasta 1,2,3,5,6,7-heksahydro-N,N-dipropyylisyklopent[*f*]isoindoli-6-amiinia (**38**, 0,60 g, 2,3 mmol) käsiteltiin 3-klorobentseeni-sulfonyylikloridilla (0,54 g, 2,6 mmol). Paisuntakromatografisesti silikageelissä puhdistamalla etyyliasetaatti/heksaanilla eluoiden ja sitten metanolista kiteyttämällä saatiin yhdistettä **41** kellanruskeina kiteinä (sp. 113 - 114 °C).

25

Esimerkki 24

2-[(3-syanofenyyli)sulfonyyli]-1,2,3,5,6,7-heksahydro-N,N-dipropyylisyklopent[*f*]isoindoli-6-amiini 42

30

- Käyttäen menettelyä 9 epäpuhdasta 1,2,3,5,6,7-heksahydro-N,N-dipropyylisyklopent[*f*]isoindoli-6-amiinia (**38**, 0,40 g, 1,5 mmol) käsiteltiin 3-syanobentseeni-sulfonyylikloridilla (0,35 g, 1,7 mmol). Paisuntakromatografisesti silikageelissä puhdistamalla etyyliasetaatti/heksaanilla eluoiden ja sitten metanolista kiteyttämällä saatiin yhdistettä **42** kellanruskeina kiteinä (sp. 134 - 135 °C).

35

Esimerkki 25**2-[(3,5-dimetyyli-isoksatsolyyli)-4-sulfonyyli]-1,2,3,5,6,7-heksahydro-N,N-dipropyylisyklopent[f]isoindoli-6-amiini 43**

5

Käyttäen menettelyä 9 1,2,3,5,6,7-heksahydro-N,N-dipropyylisyklopent[f]-isoindoli-6-amiinia (38) käsiteltiin 3,5-dimetyyli-isoksatsoli-4-sulfonyylikloridilla. Metanolista kiteyttämällä saatiin yhdistettä 43 harmaina kiteinä (sp. 113 - 114 °C).

10 **Esimerkki 26****2-[(bentsofuratsaani)-4-sulfonyyli]-1,2,3,5,6,7-heksahydro-N,N-dipropyylisyklopent[f]isoindoli-6-amiini 44**

15 Käyttäen menettelyä 9 1,2,3,5,6,7-heksahydro-N,N-dipropyylisyklopent[f]-isoindoli-6-amiinia (38) käsiteltiin bentsofuratsaani-4-sulfonyylikloridilla. Metanolista kiteyttämällä saatiin yhdistettä 44 harmaanruskeina kiteinä (sp. 115 - 118 °C).

Esimerkki 27

20

2-{[2-(bentsoyyliaiminometyyli)tiofeeni]-5-sulfonyyli}-1,2,3,5,6,7-heksahydro-N,N-dipropyylisyklopent[f]isoindoli-6-amiini 45

25 Käyttäen menettelyä 9 1,2,3,5,6,7-heksahydro-N,N-dipropyylisyklopent[f]-isoindoli-6-amiinia (38) käsiteltiin 2-(bentsoyyliaiminometyyli)tiofeeni-5-sulfonyylikloridilla. Metanolista kiteyttämällä saatiin yhdistettä 45 kellanruskeina kiteinä (sp. 160 - 161, 186 - 187 °C).

Esimerkki 28

30

2-[(2,3-diklorotiofeeni)-5-sulfonyyli]-1,2,3,5,6,7-heksahydro-N,N-dipropyylisyklopent[f]isoindoli-6-amiini 46

35 Käyttäen menettelyä 9 1,2,3,5,6,7-heksahydro-N,N-dipropyylisyklopent[f]-isoindoli-6-amiinia (38) käsiteltiin 2,3-diklorotiofeeni-5-sulfonyylikloridilla. Metanolista kiteyttämällä saatiin yhdistettä 46 kellanruskeina kiteinä (sp. 150 - 151 °C).

Menettely 30**t-butylyli-[6,7-dihydro-3-[[bentsyylioksikarbonyyli]aminometyyli]-5H-syklopenta[c]pyridin-6-yyli]karbamaatti 55**

5

Liuos, jossa oli bentsyyliklororomaattia (17,1 g, 0,100 mol) kloroformissa (50 ml), lisättiin tipoitain huoneenlämpötilassa 10 minuutissa seokseen, jossa oli aminoasetonitriilihydrokloridia (13,89 g, 0,150 mol) ja natriumkarbonaattia (21,2 g, 0,200 mol) vedessä (50 ml) ja kloroformissa (20 ml) mekaanisella sekoittajalla varustetussa reaktioastiassa. Seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan, sitä laimennettiin lisäämällä vettä ja uutettiin kahdesti dietyylieetterillä. Yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO₄). Liuotin tyhjössä poistamalla saatiin öljyä. Etyyliasetatti/heksaanista kiteyttämällä saatiin N-bentsyylioksikarbonyyli-2-aminoasetonitriiliä värittöminä kiteinä (sp. 61 - 62 °C).

15

Vollhardtin menettelyä (J. Chem. Soc., Chem. Comm. 1982 133 - 134) käyttäen liuosta, jossa oli N-bentsyylioksi-2-aminoasetonitriiliä (1,91 g, 10,0 mmol) p-ksyleenissä (50 ml), kuumennettiin argonsuojakaasussa 145 °C:ssa. Liuos, jossa oli 4-(t-butylioksikarbonyyliamino)heptan-1,6-diyyä (4,15 g, 20,0 mmol), N-bentsyylioksi-2-aminoasetonitriiliä (3,81 g, 20,0 mmol) ja syklopentadienylikobolttidikarbonyyliä (0,50 ml, n. 2,8 mmol) p-ksyleenissä (45 ml), lisättiin argonsuojakaasussa ruiskupumpun avulla kuumennettuun ksyleeniliuokseen nopeudella 1,5 ml/tunti. Lisäyksen tultua suoritetuksi liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin tumma öljy. Puhdistamalla paisuntakromatografisesti silikageelissä eluoiden etyyliasetatti/heksaanilla saatiin kellanruskeaa kiinteää ainetta. Etyyliasetatti/heksaanista kiteyttämällä saatiin yhdistettä 55 kellanruskeina kiteinä (sp. 113 - 115 °C).

25

Menettely 31

30

Fenyylimetyyli-[[6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-5H-syklopenta[c]pyridin-3-yyli]metyyli]karbamaatti 56

35

Trifluoroetikkahappoa (25 ml) lisättiin t-butylyli-[6,7-dihydro-3-[[bentsyylioksi-karbonyyli]aminometyyli]-5H-syklopenta[c]pyridin-6-yyli]karbamaattiin (55, 4,45 g, 11,2 mmol) huoneenlämpötilassa, ja seosta sekoitettiin 20 minuutin ajan. Trifluoroetikkahappoylimäärä poistettiin tyhjössä ja jäännös ositettiin 1:1 tetrahydrofuraa-ni/dietylieetteriin ja 5-prosenttiseen natriumhydroksidiliuokseen. Vesifaasia uutet-

tiin vielä kahdesti 1:1 tetrahydrofuraani/dietyylieetterillä, minkä jälkeen yhdistetyt uutteen pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (Na_2SO_4). Liuotin tyhjöissä poistamalla saatiin fenyylimetyyli-[[6-amino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[c]pyridin-3-yyli]-metyyli]karbamaattia kullanuskeana öljynä.

5

Seosta, jossa oli fenyylimetyyli-[[6-amino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[c]pyridin-3-yyli]metyyli]karbamaattia (2,96 g, 10,4 mmol), 1-bromopropaania (5,2 g, 4,2 mmol) ja kaliumkarbonaattia (3,60 g, 26,0 mmol) asetonitrilissä (30 ml), keitettiin palautusjäädystä ja samalla sekoittaen 17 tunnin ajan. Seosta laimennettiin lisäämällä siihen vettä, minkä jälkeen sitä uutettiin kahdesti dietyylieetterillä. Yhdistetyt uutteen pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO_4). Liuotin tyhjöissä poistamalla saatiin tumma öljy. Puhdistamalla paisuntakromatografisesti silikageelissä eluoiden tetrahydrofuraani/etyyliasetaatilla saatiin tummaa öljyä. Yhdistettä käsiteltiin aktiivihieillä etyyliasetaatissa, minkä jälkeen se piimaalla eroon suodattamalla saatiin yhdistettä 56 kullanuskeana öljynä.

15

Menettely 32

3-aminometyyli-6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-5H-syklopenta[c]pyridiini 57

20

Seosta, jossa oli fenyylimetyyli-[[6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-5H-syklopenta[c]pyridin-3-yyli]metyyli]karbamaattia (56, 1,35 g, 3,54 mmol) ja 10 % palladiumia hiilellä absoluuttisessa etanolissa, hydrattiin 3 tunnin ajan 3,5 kp/cm² (50 psi) vety-paineessa. Seos suodatettiin piimaalla ja suodos haihdutettiin tyhjöissä kuiviin, jolloin saatiin yhdistettä 57 keltaisena öljynä.

25

Esimerkki 29

4-kloro-N-[[6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-5H-syklopenta[c]pyridin-3-yyli]metyyli]bentseenisulfonamidi 58

30

Käyttäen menettelyä 9 3-(aminometyyli)-6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-5H-syklopenta[c]pyridiiniä (57, 0,29 g, 1,2 mmol) käsiteltiin 4-klorobentseenisulfonyylikloridilla (0,25 g, 1,2 mmol). Uuton jne. jälkeen paisuntakromatografisesti silikageelissä puhdistamalla tetrahydrofuraani/etyyliasetaatilla eluoiden saatiin likaisen valkoista kiinteää ainetta, joka etyyliasetatti/heksaanista kiteyttämällä saatiin yhdistettä 58 likaisen valkoisina kiteinä (sp. 125 - 126,5 °C).

35

Esimerkki 30**2-syano-N-[[6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-5H-syklopenta[c]pyridin-3-yyli]metyyli]bentseenisulfonamidi 59**

5

Käyttäen menettelyä 9 3-(aminometyyli)-6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-5H-syklopenta[c]pyridiiniä (57, 0,42 g, 1,7 mmol) käsiteltiin 2-syanobentseenisulfonyylikloridilla (0,35 g, 1,7 mmol). Paisuntakromatografisesti silikageelissä puhdistamalla tetrahydrofuraani/etyyliasetaatilla eluoiden saatiin öljyä, joka etyyliasetaatii/heksaanista kiteyttämällä saatiin yhdistettä **59** likaisen valkoisina kiteinä (sp. 112 - 113 °C).

10

Esimerkki 31**15 4-kloro-N-[[6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-5H-syklopenta[c]pyridin-3-yyli]metyyli]bentsamidi 60**

Käyttäen menettelyä 11 3-(aminometyyli)-6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-5H-syklopenta[c]pyridiiniä (57, 0,43 g, 1,7 mmol) käsiteltiin 4-klorobentsoyylikloridilla (0,32 g, 1,8 mmol). Paisuntakromatografisesti silikageelissä puhdistamalla tetrahydrofuraani/etyyliasetaatilla eluoiden saatiin kellanruskeaa kiinteää ainetta, joka etyyliasetaatii/heksaanista kiteyttämällä saatiin yhdistettä **60** harmaina kiteinä (sp. 101,5 - 103 °C).

20

**25 Esimerkki 32
Menettely 33****N-(4-klorofenyli)-N'-[[6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-5H-syklopenta[c]pyridin-3-yyli]metyyli]urea 61**

30

3-(aminometyyli)-6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-5H-syklopenta[c]pyridiiniä (57, 0,42 g, 1,7 mmol) lisättiin liuokseen, jossa oli 4-klorofenyli-isosyanaattia (0,28 g, 1,8 mmol) tolueenissa (5 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tunnin ajan, minkä jälkeen liuotin tyhjössä poistamalla saatiin öljy. Yhdistettä sekoitettiin 10 minuutin ajan 5-prosenttisessä kloorivetyhappoliuoksessa, siitä tehtiin emäksinen lisäämällä 10-prosenttista natriumkarbonaattiliuosta ja uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uutteen pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO₄). Liuotin tyhjössä poistamalla saatiin öljy. Paisuntakromatografisesti silikageelissä puhdistamalla

35

malla tetrahydrofuraani/etyyliasetaatilla eluoiden saatiin vaaleankullanruskeaa kiinteää ainetta, joka etyyliasetaatte/heksaanista kiteyttämällä saatiin yhdistettä **61** harmaana kiteinä (sp. 120 - 121 °C).

5 Esimerkki 33

N-(4-syanofenyyli)-N'-[[6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-5H-syklopenta[c]-pyridin-3-yyli]metyyli]urea 62

- 10 Käyttäen menettelyä 33 3-(aminometyyli)-6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-5H-syklopenta[c]pyridiiniä (**57**, 0,495 g, 2,00 mmol) käsiteltiin 4-syanofenyyliisoyanaatilla (0,29 g, 2,0 mmol). Paisuntakromatografisesti silikageelissä puhdistamalla tetrahydrofuraani/etyyliasetaatilla eluoiden saatiin vaaleankullanruskeaa öljyä, joka etyyliasetaatte/heksaanista kiteyttämällä saatiin yhdistettä **62** kellanruskeina
- 15 kiteinä (sp. 135,5 - 136,5 °C).

Menettely 34

6-propyyliamino-4,5,6,7-tetrahydrobentsotiatsoli 64

- 20 Natriumsyanoborohydridiä (25 g) lisättiin jäähauteessa seokseen, jossa oli 4,5,6,7-tetrahydrobentsotiatsol-6-onia (**63**) (*Helv. Chim. Acta* 1994 1256) (14,5 g), propyyliamiinia (40 ml), jäätikkää (54 ml), metanolia (500 ml) ja THF:ää (200 ml). 3,5 tunnin huoneenlämpötilassa jälkeen liuotin poistettiin tyhjiössä ja jäännös ositettiin
- 25 natriumkarbonaatin vesiliuokseen ja eetteri/THF:ään. Eetterifaasi pestiin ensin vedellä ja sitten 2 N kloorivetyhapolla. Tämä hapan vesifaasi tehtiin emäksiseksi, minkä jälkeen sitä uutettiin dietyylieetteri/THF:llä. Saatu eetterifaasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella sekä kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin tyhjiössä poistamalla saatiin 4,8 g yhdistettä **64** nesteenä.

30

Menettely 35

tert-butyli-(2-formyyli-4,5,6,7-tetrahydro-N-propyyli-6-bentsotiatsoliamiini)-karbamaatti 65

35

6-propyyliamino-4,5,6,7-tetrahydrobentsotiatsolia (**64**) (4,8 g) ja di-tert-butyli-dikarbonaattia (5,8 g) sekoitettiin THF:ään 45 °C:ssa. 4,5 tunnin kuluttua liuotin poistettiin ja jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä eluoiden

etyyliasettaatti/heksaanilla, minkä jälkeen liuotin poistamalla saatiin 5,8 g nestettä. Tähän karbamaattiin (3,0 g) lisättiin n-butyylilitiumia (1,6 M liuos heksaanissa, 7,4 ml) kuivassa THF:ssä (25 ml) -78 °C:ssa. 20 minuutin kuluttua lisättiin kuivaa N,N-dimetyyliformamidia (2,4 ml) ja kylmähaude poistettiin. 90 minuutin kuluttua liuos ositettiin veteen ja eetteriin. Eetterifaasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella sekä kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin tyhjössä poistamalla ja suorittamalla sitten jäännöksellä kromatografia-ajo silikageelissä (etyyliasettaatti/heksaani) saatiin 4,5 g yhdistettä **65** nesteenä.

10 Menettely 36

tert-butyli-(2-hydroksi-imino)metyyli-4,5,6,7-tetrahydro-N-propyyli-6-bentsotiatsoliamiini)karbamaatti 66

- 15 Hydroksyyliamiinihydrokloridia (1,1 g) lisättiin seokseen, jossa oli tert-butyli-(2-formyyli-4,5,6,7-tetrahydro-N-propyyli-6-bentsotiatsoliamiini)karbamaattia (**65**) (4,3 g), natriumhydroksidia (1,3 g) ja vettä. Viiden (5) minuutin kuluttua liuokseen kuplitettiin hiilidioksidia. Seos ositettiin veteen ja eetteri/THF:ään. Eetterifaasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella sekä kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin poistamalla ja suorittamalla sitten jäännöksellä kromatografia-ajo silikageelissä (diklorometaani/etyyliasettaatti/heksaani) saatiin 3,9 g yhdistettä **66** kiinteänä aineena.

Menettely 37

- 25 **tert-butyli-(2-aminometyyli-4,5,6,7-tetrahydro-N-propyyli-6-bentsotiatsoli-amiini)karbamaatti 67**

Devardan lejeerinkiä (50 % kuparia, 45 % alumiinia, 5 % sinkkiä) (75 g) lisättiin seokseen, jossa oli tert-butyli-(2-hydroksi-imino)metyyli-4,5,6,7-tetrahydro-N-propyyli-6-bentsotiatsoliamiini)karbamaattia (**66**) (4,0 g), natriumhydroksidia (2 N vesiliuos, 200 ml) ja metanolia (50 ml), ja lämmitettiin 42 °C:ssa 30 minuutin ajan. Seosta uutettiin dietyylieetteri/THF:llä, ja eetterifaasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella ja kuivattiin sitten natriumsulfaatilla. Liuotin tyhjössä poistamalla saatiin 2,9 g yhdistettä **67** nesteenä.

Esimerkki 34**N-(4-klorofenyyli)-N'-[[4,5,6,7-tetrahydro-6-(propyyliamino)-2-bentsotiatsolyyli]metyyli]urea 68**

5

Käyttäen menettelyä 19 tert-butyli-(R)-(2-aminometyyli-4,5,6,7-tetrahydro-N-propyyli-6-bentsotiatsoli-amiini)karbamaattia (67) (0,90 g) käsiteltiin 4-klorofenyyli-isosyanaatilla (0,46 g) ja sitten trifluoroetikkahapolla, jolloin saatiin 0,32 g yhdistettä 68 kiinteänä aineena, sp. 125 - 130 °C.

10

Menettely 38**2-(dipropyyliamino)-2,3-dihydro-6-(fenyylihetoksi)-1H-inden-5-yyli-trifluorometaanisulfonaatti 70**

15

Natriumhydridiä (0,96 g, 24 mmol) pestiin heksaanilla typpisuojakaasussa ja se suspendoitiin sitten DMF:ään (10 ml). Lisättiin tipoitain 0 - 5 °C:ssa 30 minuutissa liuos, jossa oli 2-(dipropyyliamino)-2,3-dihydro-6-hydroksi-1H-inden-5-yyli-trifluorometaanisulfonaattia (69, 7,6 g, 20 mmol) DMF:ssä (30 ml), ja seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan. Bentsyylibromidia (5,13 g, 30 mmol) DMF:ssä (5 ml) lisättiin ja saatua seosta sekoitettiin 1 tunnin ajan. Reaktio keskeytettiin lisäämällä kyllästettyä NaHCO₃-liuosta ja seosta uutettiin EtOAc:llä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella, se kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin raakatuote. Kromatografisesti puhdistamalla saatiin puhdasta yhdistettä 70 öljynä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja kiteytettiin EtOAc/MeOH/heksaanista valkoiseksi kiinteäksi aineeksi (sp. 162 - 163 °C).

25

6-butoksi-2-(dipropyyliamino)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yyli-trifluorometaanisulfonaatti 71

30

Käyttäen menettelyä 38 2-(dipropyyliamino)-2,3-dihydro-6-hydroksi-1H-inden-5-yyli-trifluorometaanisulfonaattia (69, 0,38 g, 1 mmol) käsiteltiin bromobutaanilla (0,27 g, 2 mmol). Kromatografisesti puhdistamalla saatiin puhdasta yhdistettä 71 öljynä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja kiteytettiin EtOAc/heksaanista valkoiseksi kiinteäksi aineeksi (sp. 148 - 149 °C).

35

2-(dipropyylimino)-2,3-dihydro-6-propoksi-1H-inden-5-yyltrifluorometaani-sulfonaatti 72

Käyttäen menettelyä 38 2-(dipropyylimino)-2,3-dihydro-6-hydroksi-1H-inden-5-yyltrifluorometaanisulfonaattia (**69**, 1,9 g, 5 mmol) käsiteltiin propyylibromidilla (2,5 g, 20 mmol). Kromatografisesti puhdistamalla saatiin puhdasta yhdistettä **72** öljynä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja kiteytettiin EtOAc/heksaanista valkoiseksi kiinteäksi aineeksi (sp. 169 - 170 °C).

2-(dipropyylimino)-6-etoksi-2,3-dihydro-1H-inden-5-yyltrifluorometaani-sulfonaatti 73

Käyttäen menettelyä 38 2-(dipropyylimino)-2,3-dihydro-6-hydroksi-1H-inden-5-yyltrifluorometaanisulfonaattia (**69**, 1,9 g, 5 mmol) käsiteltiin bromoetaanilla (2,2 g, 20 mmol). Kromatografisesti puhdistamalla saatiin puhdasta yhdistettä **73** öljynä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja kiteytettiin EtOAc/heksaanista valkoiseksi kiinteäksi aineeksi (sp. 181 - 182 °C).

Menettely 39

20

Metyyli-2-(dipropyylimino)-2,3-dihydro-6-(fenyylimetoksi)-1H-indeeni-5-karboksylaatti 74

Seosta, jossa oli 2-(dipropyylimino)-2,3-dihydro-6-(fenyylimetoksi)-1H-inden-5-yyltrifluorometaanisulfonaattia (**70**, 2,6 g, 5,6 mmol), palladiumasettaattia (0,13 g, 0,56 mmol), 1,3-bis(difenyylifosfinopropaanina) (0,3 g, 0,73 mmol), trietyyliamiinia (0,7 ml, 6,3 mmol), metanolia (6 ml) ja DMF:ää (18 ml), kuumennettiin 60 - 70 °C:ssa CO-kaasua siihen johtaen. 24 tunnin kuluttua reaktio keskeytettiin lisäämällä kyllästettyä NaHCO₃-liuosta, seosta uutettiin EtOAc:llä, se pestiin vedellä ja suola-liuoksella, kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Kromatografisesti puhdistamalla saatiin yhdistettä **74**, joka muutettiin HCl-suolaksi ja kiteytettiin EtOAc/MeOH:sta valkoiseksi kiinteäksi aineeksi (sp. 181 - 182 °C).

Metyyli-6-butoksi-2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5-karboksylaatti 75

- 5 Käyttäen menettelyä 39 6-butoksi-2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yyli-
trifluorometaanisulfonaatti (71, 2,2 g, 5 mmol) muutettiin metyyli-6-butoksi-2-
(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5-karboksylaattiksi 75, joka kiteytettiin
EtOAc/heksaanista HCl-suolana (sp. 140 - 141 °C).

10 **Metyyli-2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-6-propoksi-1H-indeeni-5-karboksy-
laatti 76**

- 15 Käyttäen menettelyä 39 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-6-propoksi-1H-inden-5-
yyli-
trifluorometaanisulfonaatti (72, 2,96 g, 7 mmol) muutettiin metyyli-2-(dipro-
pyyliamino)-2,3-dihydro-6-propoksi-1H-indeeni-5-karboksylaattiksi 76, joka kitey-
tettiin EtOAc/heksaanista HCl-suolana (sp. 175 - 176 °C).

**Metyyli-2-(dipropyliamino)-6-etoksi-2,3-dihydro-1H-indeeni-5-karboksy-
laatti 77**

- 20 Käyttäen menettelyä 39 2-(dipropyliamino)-6-etoksi-2,3-dihydro-1H-inden-5-yyli-
trifluorometaanisulfonaatti (73, 2,3 g, 5,7 mmol) muutettiin metyyli-2-(dipro-
pyyliamino)-6-etoksi-2,3-dihydro-1H-indeeni-5-karboksylaattiksi 77, joka kiteytet-
tiin EtOAc/heksaanista HCl-suolana (sp. 168 - 169 °C).

25 **Esimerkki 35
Menettely 40**

**2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-6-(fenyylimetoksi)-1H-indeeni-5-
karboksamidi 78**

- 30 Liuokseen, jossa oli metyyli-2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-6-(fenyylimetoksi)-
1H-indeeni-5-karboksylaattia (74, 0,95 g, 2,5 mmol) ja formamidia (1,1 g, 25
mmol) DMF:ssä (10 ml) 100 °C:ssa, lisättiin natriummetoksidin 25-prosenttista
metanoliliuosta (2,5 mmol, 0,57 ml) tipoittain ja seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan.
35 Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja reaktio keskeytettiin lisäämällä
vettä (100 ml). Saatua sakkaa sekoitettiin 0,5 tunnin ajan, minkä jälkeen liuotin
poistettiin suodattamalla. Saatu kiinteä aine kiteytettiin EtOAc/MeOH:sta, jolloin

saatiin valkoinen kiinteä aine, joka muutettiin HCl-suolaksi ja kiteytettiin EtOAc/MeOH:sta otsikkoyhdisteeksi **78** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 247 - 248 °C).

Esimerkki 36

5

6-butoksi-2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5-karboksamidi 79

Käyttäen menettelyä 40 metyyli-6-butoksi-2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5-karboksylaatti (**75**, 1 g, 2,9 mmol) muutettiin yhdisteeksi **79** ja kiteytettiin EtOAc/MeOH:sta HCl-suolana (sp. 215 - 216 °C).

10

Esimerkki 37

2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-6-propoksi-1H-indeeni-5-karboksamidi 80

15

Käyttäen menettelyä 40 metyyli-2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-6-propoksi-1H-indeeni-5-karboksylaatti (**76**, 1,1 g, 3,5 mmol) muutettiin yhdisteeksi **80** ja kiteytettiin EtOAc/MeOH:sta HCl-suolana (sp. 238 - 239 °C).

20

Esimerkki 38

2-(dipropyliamino)-6-etoksi-2,3-dihydro-1H-indeeni-5-karboksamidi 81

25

Käyttäen menettelyä 40 metyyli-2-(dipropyliamino)-6-etoksi-2,3-dihydro-1H-indeeni-5-karboksylaatti (**77**, 1,1 g, 3,5 mmol) muutettiin yhdisteeksi **81** ja kiteytettiin EtOAc/MeOH:sta HCl-suolana (sp. 236 - 237 °C).

Esimerkki 39

Menettely 41

30

6-butoksi-2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-N-metyyli-1H-indeeni-5-karboksamidi 82

35

Seokseen, jossa oli metyyli-6-butoksi-2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5-karboksylaattia (**75**, 0,35 g, 1 mmol) ja N-metyyliformamidia (0,59 g, 10 mmol) DMF:ssä (10 ml) 100 °C:ssa, lisättiin natriummetoksidia 25-prosenttista metanoli-liuosta (0,22 ml, 1 mmol) tipoittain 10 minuutin aikana. Saatua seosta jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja reaktio keskeytettiin lisäämällä vettä (100 ml). Saatua kiin-

teää ainetta kromatografisesti puhdistamalla saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja kiteytettiin EtOAc/MeOH:sta otsikkoyhdisteeksi **82** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 129 - 130 °C).

5 Esimerkki 40

6-etoksi-2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-N-metyyli-1H-indeeni-5-karboksamidi 83

- 10 Käyttäen menettelyä 41 metyyli-2-(dipropyliamino)-6-etoksi-2,3-dihydro-1H-indeeni-5-karboksylaattia (77, 0,32 g, 1 mmol) käsiteltiin N-metyyliformamidilla (0,58 ml, 10 mmol). Kromatografisesti puhdistamalla saatiin puhdasta yhdistettä **83** öljynä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja kiteytettiin EtOAc/MeOH:sta valkoiseksi kiinteäksi aineeksi (sp. 156 - 159 °C).

15

Esimerkki 41

2-(dipropyliamino)-6-etoksi-2,3-dihydro-N-(fenyylimetyyli)-1H-indeeni-5-karboksamidi 84

20

- Käyttäen menettelyä 41 metyyli-2-(dipropyliamino)-6-etoksi-2,3-dihydro-1H-indeeni-5-karboksylaattia (77, 0,32 g, 1 mmol) käsiteltiin N-bentsyyliformamidilla (1,35 g, 10 mmol). Kromatografisesti puhdistamalla saatiin puhdasta yhdistettä **84** öljynä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja kiteytettiin EtOAc:stä valkoiseksi kiinteäksi aineeksi (sp. 219 - 221 °C).

25

Esimerkki 42

Menettely 42

- 30 **2-(dipropyliamino)-6-etoksi-N-(2-fluoroetyyli)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5-karboksamidi 85**

35

Natriumhydridi (0,05 g, 1,2 mmol) pestiin heksaanilla typpisuojaasussa ja suspendoitiin sitten DMF:ään (5 ml). Liuos, jossa oli 2-(dipropyliamino)-6-etoksi-2,3-dihydro-1H-indeeni-5-karboksamidia (**81**, 0,15 g, 0,5 mmol) DMF:ssä (5 ml), lisättiin tipoitain 0 - 5 °C:ssa 30 minuutin aikana, minkä jälkeen seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan. Lisättiin 1-bromo-2-fluoroetaania (0,26 g, 2 mmol) DMF:ssä (5 ml) ja saatua seosta sekoitettiin 3 tunnin ajan. Reaktio keskeytettiin lisäämällä seokseen

kyllästettyä NaHCO_3 -liuosta ja seosta uutettiin EtOAc :llä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin raakatuote. Kromatografisesti puhdistamalla saatiin puhdasta yhdistettä **85** öljynä, joka muutettiin HCl -suolaksi, ja kiteytettiin EtOAc /heksaani/ MeOH :sta valkoiseksi kiinteäksi aineeksi (sp. 158 - 159 °C).

Menettely 43

2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-6-hydroksi-1H-indeeni-5-karboksamidi **87**

10

Liuokseen, jossa oli metyyli-2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-6-hydroksi-1H-indeeni-5-karboksylaattia (**86**, 0,93 g, 2,9 mmol) ja formamidia (1,2 ml, 29 mmol) DMF :ssä (20 ml) 100 °C:ssa, lisättiin natriummetoksidin 25-prosenttista metanoli-liuosta (1,3 ml, 5,8 mmol) tipoittain ja seosta sekoitettiin 4 tunnin ajan. Reaktio keskeytettiin lisäämällä kyllästettyä NaHCO_3 -liuosta ja seosta uutettiin EtOAc :llä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin raakatuote. Kromatografisesti puhdistamalla saatiin puhdasta yhdistettä öljynä, joka muutettiin HCl -suolaksi ja kiteytettiin EtOAc / MeOH :sta otsikkoyhdisteeksi **87** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 266 - 267 °C).

20

Esimerkki 43

Menettely 44

25

2-(dipropyliamino)-6-(2-fluoroetoksi)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5-karboksamidi **88**

Seosta, jossa oli 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-6-hydroksi-1H-indeeni-5-karboksamidia (**87**, 0,14 g, 0,5 mmol), kaliumkarbonaattia (0,2 g, 1,5 mmol), 1-bromo-2-fluoroetaania (0,19 g, 1,5 mmol) DMF :ssä (10 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 5 tunnin ajan. Reaktio keskeytettiin lisäämällä vettä ja seosta uutettiin EtOAc :llä. Orgaaninen faasi pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Kromatografisesti puhdistamalla saatiin vaaleankeltaista kiinteää ainetta, joka muutettiin HCl -suolaksi ja kiteytettiin EtOAc / MeOH :sta otsikkoyhdisteeksi **88** likaisen valkoisena kiinteänä aineena (sp. 232 - 233 °C).

35

Esimerkki 44**2-(dipropyliamino)-6-(3-fluoropropoksi)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5-karboksamidi 89**

5

Käyttäen menettelyä 44 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-6-hydroksi-1H-indeeni-5-karboksamidia (**87**, 0,19 g, 0,7 mmol) käsiteltiin 1-bromo-3-fluoropropaanilla (0,296 g, 2,1 mmol). Kromatografisesti puhdistamalla saatiin puhdasta yhdistettä **89** öljynä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja kiteytettiin EtOAc/MeOH:sta valkoiseksi kiinteäksi aineeksi (sp. 219 - 220 °C).

10

Esimerkki 45**2-(dipropyliamino)-6-etoksi-N-etyyli-2,3-dihydro-1H-indeeni-5-karboksamidi 90**

15

Käyttäen menettelyä 44 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-6-hydroksi-1H-indeeni-5-karboksamidia (**87**, 0,36 g, 1,15 mmol) käsiteltiin bromoetaanilla (0,38 g, 3,45 mmol). Kromatografisesti puhdistamalla saatiin puhdasta yhdistettä **90** öljynä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja kiteytettiin EtOAc/MeOH:sta valkoiseksi kiinteäksi aineeksi (sp. 145 - 146 °C).

20

Menettely 45**25 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaatti 92**

Seosta, jossa oli dimetyyli-2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**91**, 10,0 g, 30,0 mmol) sekä NaOH:ta (2,4 g, 60,0 mmol) 1:3 H₂O/MeOH:ssa (100 ml), keitettiin palautusjäähdyttäen 70 °C:ssa 3 tunnin ajan.

30

Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja jäännös lyofilisoitiin. Saatua kiinteää ainetta kuumennettiin THF/MeOH:ssa (1:1) ja annettiin jäähtyä yön aikana. Suodattamalla saatiin yhdistettä **92** kiinteänä aineena, joka kuivattiin (sp. >300 °C).



Esimerkki 46**Menettely 46****6-(dipropyylimino)-6,7-dihydro syklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dioni 93**

5

Liuosta, jossa oli 2-(dipropyylimino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (92, 3,00 g, 8,6 mmol), (NH₄)OAc:tä (6,63 g, 86,0 mmol) ja kons. kloorivetyhappoa (1,7 ml) jäätikassa (200 ml), keitettiin palautusjäähdyttäen 119 °C:ssa 20 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin, konsentroitiin sekä tislattiin atseotrooppisesti to-

10 lueenin kanssa, jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta. Jäännöstä laimennettiin lisäämällä vettä, liete tehtiin kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella emäksiseksi pH:hon >9 ja suodatettiin lasisinterillä. Talteen saatu kiinteä aine laimennettiin MeOH:hon ja tislattiin atseotrooppisesti moneen kertaan tolueenin kanssa kunnes se oli kuivaa. Saatu kiinteä aine liuotettiin kuumaan metanoliin, liuos suodatettiin suodatinpaperin

15 läpi sekä uudelleenkiteytettiin lisäerästä kuumaa metanolia, jolloin saatiin yhdistettä 93 kellanruskeana kiinteänä aineena. Kiinteä aine muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin metanolin ja etyyliasetaatin kuumasta seoksesta valkoiseksi kiinteäksi aineeksi (sp. 290 - 291 °C).

20

Esimerkki 47**Menettely 47****6-(dipropyylimino)-3,5,6,7-tetrahydro syklopent[f]isoindol-1(2H)-oni 94**

25

[Viite: Brewster, J.H., Fusco, A.M., *J. Org. Chem.* **28** (1963) 501 - 503]

Liuokseen, jossa oli 6-(dipropyylimino)-6,7-dihydro syklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dionia 93 (0,45 g, 1,6 mmol) jäätikassa (50 ml), lisättiin sinkkipölyä (1,05 g, 16,0 mmol), minkä jälkeen sitä keitettiin palautusjäähdyttäen 113 °C:ssa 24 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, sitä laimennettiin lisää-

30 mällä metanolia ja se suodatettiin Celite-kakun läpi. Suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös laimennettiin veteen, liuos tehtiin emäksiseksi lisäämällä kyllästettyä Na₂CO₃-liuosta ja uutettiin diklorometaanilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin suolaliuoksella, ne kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Saatua kiinteää ainetta puhdistettiin silikageelissä eluoiden 2:1 heptaani/asetonilla, jolloin saatiin yhdistettä 94 valkoisena kiinteänä aineena (sp. 206 - 208 °C).

35

Esimerkki 48**Menettely 48**

5 **6-(dipropyliamino)-2-etyyli-6,7-dihydrosyklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dioni 95**

Liukseen, jossa oli 6-(dipropyliamino)-6,7-dihydrosyklopent[f]isoindoli-1,3-(2H,5H)-dionia (**93**, 0,15 g, 0,52 mmol) DMF:ssä (10 ml) 0 °C:ssa, lisättiin kidevedöntä K₂CO₃:ea (0,14 g, 1,04 mmol) ja sitten etyylibromidia (0,06 ml, 0,79 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 2 tunnin ajan, minkä jälkeen sen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan. Sekoittamista jatkettiin yön yli, minkä jälkeen reaktio keskeytettiin lisäämällä vettä. Liuosta uutettiin diklorometaanilla, erotetut orgaaniset faasit pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä haihdutettiin edelleen High Vac -laitteessa mahdollisen DMF-jäämän poistamiseksi ja saatua vihertävää kiinteää ainetta puhdistettiin silikageelissä eluoiden 3:1 heksaani/asetonilla, jolloin saatiin yhdistettä **95** likaisen valkoisena kiinteänä aineena. Tämä kiinteä aine muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin kuumasta metanoli/etyyliasetaatista yhdisteeksi **95** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 225 - 230 °C).

20

Esimerkki 49

25 **6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-propyyliisyyklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dioni 96**

Käyttäen menettelyä 48 6-(dipropyliamino)-6,7-dihydrosyklopent[f]isoindoli-1,3-(2H,5H)-dionia (**93**, 0,15 g, 0,52 mmol) käsiteltiin 1-bromopropaanilla (0,07 ml, 0,78 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 3:1 heksaani/asetonilla eluoiden saatiin kiinteä aine, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin kuumasta MeOH/EtOAc:stä yhdisteeksi **96** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 217 - 218 °C).

30

Esimerkki 50

35 **4-[[6-(dipropyliamino)-3,5,6,7-tetrahydro-1,3-diokso-5,6,7-trihydro-1H-benzodisyyli]metyyli]bentsonitriili 97**

Käyttäen menettelyä 48 6-(dipropyliamino)-6,7-dihydrosyklopent[f]isoindoli-1,3-(2H,5H)-dionia (**93**, 0,12 g, 0,4 mmol) käsiteltiin α-bromo-p-tolunitriilillä (0,08 ml,

0,4 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 3:1 heksaani/asetonilla eluoiden saatiin kiinteä aine, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin kuumasta MeOH/EtOAc:stä yhdisteeksi **97** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 263 - 264 °C).

5 Esimerkki 51

2-(1H-bentsotriatsol-1-yylimetyyli)-6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro syklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dioni 98

- 10 Käyttäen menettelyä 48 6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro syklopent[f]isoindoli-1,3-(2H,5H)-dionia (**93**, 0,14 g, 0,5 mmol) käsiteltiin 1-(klorometyyli)-1H-bentsotriatsolilla (0,08 g, 0,5 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 3:1 heksaani/asetonilla eluoiden saatiin kiinteä aine, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin kuumasta MeOH/EtOAc:stä yhdisteeksi **98** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 254 -
15 256 °C).

Esimerkki 52

- 20 **6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-[(2-metyyli-5-tiatsolyyli)metyyli]syklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dioni 99**

- 25 Käyttäen menettelyä 48 6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro syklopent[f]isoindoli-1,3-(2H,5H)-dionia (**93**, 0,14 g, 0,5 mmol) käsiteltiin 4-klorometyyli-2-metyyli-tiatsolihydrokloridilla (0,18 g, 1,0 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 4:1 heksaani/asetonilla, jossa oli 0,1 % metanolia, eluoiden saatiin kiinteä aine, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin kuumasta MeOH/EtOAc:stä yhdisteeksi **99** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 235 - 236 °C).

Esimerkki 53

- 30 **6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-(1,2,4-oksadiatsol-3-yylimetyyli)syklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dioni 100**

- 35 Käyttäen menettelyä 48 6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro syklopent[f]isoindoli-1,3-(2H,5H)-dionia (**93**, 0,14 g, 0,5 mmol) käsiteltiin 3-(klorometyyli)-1,2,4-oksadiatsolilla (0,09 g, 0,75 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 7:1 diklorometaani/asetonilla eluoiden saatiin kiinteä aine, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenki-

teytettiin $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$:sta yhdisteeksi **100** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 190 - 191 °C).

Esimerkki 54

5 Menettely 49

6-(dipropyliamino)-2-[(4-fluorofenyyli)metyyli]-6,7-dihydrosyklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dioni 101

- 10 (Viite: O'Reilly, N.J., Derwin, W.S., Fertel, L.B., Lin, H.C., Synlett. 1990 609 - 610)

Liuosta, jossa oli 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,35 g, 1,0 mmol) ja 4-fluorobentsyyliamiinia (0,15 ml, 1,3 mmol) jäätikassa (30 ml), keitettiin palautusjäähdyttämällä 113 °C:ssa. Neljän (4) tunnin kuluttua reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, konsentroidtiin ja tislattiin sitten atseotrooppisesti toluenin kanssa. Jäännöstä laimennettiin lisäämällä siihen vettä ja liete tehtiin emäksiseksi lisäämällä kyllästettyä Na_2CO_3 -liuosta (tai kyllästettyä NaHCO_3 -liuosta) pH:hon >12. Liuosta uutettiin diklorometaanilla ja saadut orgaaniset faasit pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä puhdistettiin silikageelissä eluoiden 4:1 diklorometaani/asetonilla, jossa oli 0,1 % metanolia, jolloin saatiin yhdistettä **101** vaaleankeltaisena öljynä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin MeOH/EtOAc:stä valkoiseksi kiinteäksi aineeksi (sp. 251 - 253 °C).

25 Esimerkki 55

2-[(4-klorofenyyli)metyyli]-6-(dipropyliamino)-6,7-dihydrosyklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dioni 102

- 30 Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,35 g, 1,0 mmol) käsiteltiin 4-klorobentsyyliamiinilla (0,17 ml, 1,4 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 5:1 heksaani/asetonilla eluoiden saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin kuumasta MeOH/EtOAc:stä yhdisteeksi **102** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 260 - 261 °C).

Esimerkki 56**6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-[(2-metoksifenyyli)metyyli]syklopent[f]iso-indoli-1,3(2H,5H)-dioni 103**

5

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,35 g, 1,0 mmol) käsiteltiin o-metoksibentsyyliamiinilla (0,18 ml, 1,4 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 5:1 diklorometaani/asetonilla eluoiden saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin kuumasta MeOH/-
 10 EtOAc:stä yhdisteeksi **103** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 205 °C).

Esimerkki 57

15 **6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-[(3-metoksifenyyli)metyyli]syklopent[f]iso-indoli-1,3(2H,5H)-dioni 104**

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,35 g, 1,0 mmol) käsiteltiin m-metoksibentsyyliamiinilla (0,17 ml, 1,3 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 3:1 heksaani/asetonilla eluoiden saatiin öljyä,
 20 joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin kuumasta MeOH/EtOAc:stä yhdisteeksi **104** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 247 - 248 °C).

Esimerkki 58

25 **6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-[(4-metoksifenyyli)metyyli]syklopent[f]iso-indoli-1,3(2H,5H)-dioni 105**

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,10 g, 0,28 mmol) käsiteltiin p-metoksibentsyyliamiinilla (0,05 ml, 0,4 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 5:1 diklorometaani/asetonilla eluoiden saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin EtOAc:stä yhdis-
 30 teeksi **105** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 255 - 256 °C).

Esimerkki 59**2-[(3,4-dimetoksifenyyli)metyyli]-6-(dipropyliamino)-6,7-dihydrosyklopent-[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dioni 106**

5

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,35 g, 1,0 mmol) käsiteltiin veratryyliamiinilla (0,20 ml, 1,3 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 3:1 heksaani/asetonilla eluoiden saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin kuumasta MeOH/EtOAc:stä yhdisteeksi **106** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 233 - 235 °C).

10

Esimerkki 60

6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-[[4-(trifluorometoksi)fenyyli]metyyli]syklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dioni 107

15

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,35 g, 1,0 mmol) käsiteltiin 4-trifluorometoksibentsyyliamiinilla (0,25 ml, 1,3 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 3:1 diklorometaani/asetonilla eluoiden saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin kuumasta MeOH/EtOAc:stä yhdisteeksi **107** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 233 - 235 °C).

20

Esimerkki 61

6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-(2-fenyylietyyli)syklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dioni 108

25

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,35 g, 1,0 mmol) käsiteltiin 4-trifluorometyyli-bentsyyliamiinilla (0,2 ml, 1,4 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 4:1 diklorometaani/asetonilla eluoiden saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin kuumasta MeOH/EtOAc:stä yhdisteeksi **108** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 229 - 230 °C).

30

Esimerkki 62**4-[[6-(dipropyliamino)-3,5,6,7-tetrahydro-1,3-diokso-5H-indol-2(1H)-yli]metyyli]bentseenisulfonamidi 109**

5

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaatia (92, 0,35 g, 1,0 mmol) käsiteltiin p-aminometyyli-bentseenisulfonamidilla (0,31 g, 1,4 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 4:1 diklorometaani/asetonilla eluoiden saatiin öljyä, joka uudelleen kiteytettiin CH₂Cl₂/Et₂O/heksaanista yhdisteeksi 109 valkoisena kiinteänä aineena (sp. 190 - 194 °C).

10

Esimerkki 63**Metyyli-4-[[6-(dipropyliamino)-3,5,6,7-tetrahydro-1,3-diokso-5H-indol-2(1H)-yli]metyyli]bentsoaatti 110**

15

4-(aminometyyli)-bentsoehappometyyli-esteri saatiin konvertoimalla 4-(aminometyyli)-bentsoehappo esteröimällä käyttäen metanoli/rikkihappoa. Esteri muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleen kiteytettiin EtOAc:stä (sp. 238 - 240 °C).

20

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaatia (92, 0,35 g, 1,0 mmol) käsiteltiin 4-(aminometyyli)-bentsoehappometyyli-esterillä (0,28 g, 1,4 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 4:1 diklorometaani/asetonilla eluoiden saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleen kiteytettiin kuumasta MeOH/EtOAc:stä yhdisteeksi 110 valkoisena kiinteänä aineena (sp. 244 - 246 °C).

25

Esimerkki 64**4-[[6-(dipropyliamino)-3,5,6,7-tetrahydro-1,3-diokso-5H-indol-2(1H)-yli]metyyli]bentsamidi 111**

30

4-(aminometyyli)-bentsamidi saatiin konvertoimalla 4-(aminometyyli)-bentsoehappometyyli-esteri reaktiolla NH₄OH:n kanssa käyttäen Cliftonin, J.E., et al. menettelyä [J. Med. Chem. 25 (1982) 670 - 679]. Amidi muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleen kiteytettiin MeOH/EtOAc:stä (sp. 244 - 249 °C).

35

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,35 g, 1,0 mmol) käsiteltiin 4-(aminometyyli)bentsamidilla (0,26 g, 1,4 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 19:1 diklorometaani/metanonilla eluoiden saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin kuumasta

5 MeOH:sta yhdisteeksi **111** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 294 °C).

Esimerkki 65

10 **6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-(2-fenyylietyyli)syklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dioni 112**

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,35 g, 1,0 mmol) käsiteltiin fenetyyliamiinilla (0,16 ml, 1,3 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 3:1 diklorometaani/asetonilla eluoiden saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin kuumasta MeOH/EtOAc:stä yhdisteeksi **112** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 235 - 240 °C).

Esimerkki 66

20 **6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli)syklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dioni 113**

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,35 g, 1,0 mmol) käsiteltiin 4-metoksifenetyyliamiinilla (0,19 ml, 1,3 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 3:1 heksaani/asetonilla eluoiden saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin kuumasta MeOH/EtOAc:stä yhdisteeksi **113** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 211 - 215 °C).

Esimerkki 67

30 **6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-(3-fenyylipropyyli)syklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dioni 114**

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,35 g, 1,0 mmol) käsiteltiin 3-fenyylipropyyliamiinilla (0,19 ml, 1,4 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 9:1 diklorometaani/asetonilla eluoiden saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin kuumasta MeOH-/EtOAc:stä yhdisteeksi **114** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 222 - 223 °C).

Esimerkki 68**6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-(2-pyridinyylimetyyli)syklopent[*f*]isoindoli-1,3(2*H*,5*H*)-dioni 115**

5

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1*H*-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,35 g, 1,0 mmol) käsiteltiin 2-aminometyylipyridiinillä (0,4 ml, 4,0 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 2:1 diklorometaani/asetonilla eluoiden saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkitetyttiin kuumasta MeOH/-

10 EtOAc:stä yhdisteeksi **115** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 130 - 135 °C).

Esimerkki 69**6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-(3-pyridinyylimetyyli)syklopent[*f*]isoindoli-1,3(2*H*,5*H*)-dioni 116**

15

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1*H*-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,35 g, 1,0 mmol) käsiteltiin 3-aminometyylipyridiinillä (0,14 ml, 1,4 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 19:1 diklorometaani/metanolilla, joka oli kyl-

20 lästetty NH₃:lla, eluoiden saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkitetyttiin kuumasta MeOH/EtOAc:stä yhdisteeksi **116** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 141 - 146 °C).

Esimerkki 70

25

6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-(4-pyridinyylimetyyli)syklopent[*f*]isoindoli-1,3(2*H*,5*H*)-dioni 117

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1*H*-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,35 g, 1,0 mmol) käsiteltiin 4-aminometyylipyridiinillä (0,14 ml, 1,4 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 3:1 diklorometaani/asetonilla eluoiden saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkitetyttiin kuumasta MeOH/-

30 EtOAc:stä yhdisteeksi **117** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 283 - 284 °C).

Esimerkki 71**6-(dipropyylimino)-6,7-dihydro-2-[2-(1H-imidatsol-4-yyli)etyyli]syklopent[f]-isoindoli-1,3(2H,5H)-dioni 118**

5

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyylimino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,35 g, 1,0 mmol) käsiteltiin histamiinillä (0,16 g, 1,4 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 9:1 diklorometaani/metanolilla eluoiden saatiin kiinteää ainetta, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin kuumasta MeOH/-EtOAc:stä yhdisteeksi **118** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 190 - 191 °C).

10

Esimerkki 72

6-(dipropyylimino)-6,7-dihydro-2-(2-tienyyli-metyyli)syklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dioni 119

15

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyylimino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,35 g, 1,0 mmol) käsiteltiin 2-tiofeenimetyyliamiinilla (0,13 ml, 1,3 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 3:1 diklorometaani/asetonilla eluoiden saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin kuumasta MeOH/-EtOAc:stä yhdisteeksi **119** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 220 - 225 °C).

20

Esimerkki 73

6-(dipropyylimino)-6,7-dihydro-2-metyylisyklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dioni 120

25

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyylimino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,3 g, 1,0 mmol) käsiteltiin metylamiinihydrokloridilla (1,35 g, 20,0 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 2:1 heksaani/asetonilla eluoiden saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin EtOAc/2-propanolista yhdisteeksi **120** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 245 - 246 °C).

30

Esimerkki 74**6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-fenyylisyklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dioni 121**

5

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,3 g, 1,0 mmol) käsiteltiin aniliinilla (0,11 g, 1,2 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 2:1 heksaani/asetonilla eluoiden saatiin kiinteää ainetta, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin EtOAc/2-propanolista yhdisteeksi

10 **121** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 241 - 242 °C).

Esimerkki 75

15 **4-[6-(dipropyliamino)-3,5,6,7-tetrahydro-1,3-diokso-
syklopent[f]isoindol-2(1H)-yyli]bentsamidi 122**

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,3 g, 1,0 mmol) käsiteltiin 4-aminobentsamidilla (1,4 g, 10,4 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 9:1 diklorometaani/metanonilla, joka oli kyllästetty

20 NH₃:lla, eluoiden saatiin kiinteää ainetta, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin EtOAc/MeOH:sta yhdisteeksi **122** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 275 - 276 °C).

Esimerkki 76

25

**4-[6-(dipropyliamino)-3,5,6,7-tetrahydro-1,3-diokso-
syklopent[f]isoindol-2(1H)-yyli]bentsonitriili 123**

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,3 g, 1,0 mmol) käsiteltiin 4-aminobentsonitriilillä (0,47 g, 4,0 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 3:1 heksaani/asetonilla eluoiden saatiin kiinteää ainetta, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin EtOAc/EtOH:sta yhdisteeksi **123** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 250 - 251 °C).

Esimerkki 77**6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-(fenyylimetyyli)syklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dioni 124**

5

Käyttäen menettelyä 49 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (92, 0,3 g, 1,0 mmol) käsiteltiin bentsyyliamiinilla (0,44 ml, 4,0 mmol). Silikageelissä puhdistamalla 3:1 heksaani/asetonilla eluoiden saatiin kiinteää ainetta, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin EtOAc/2-propanolista yhdisteeksi 124 valkoisena kiinteänä aineena (sp. 247 - 248 °C).

10

Esimerkki 78

15 **6-(dipropyliamino)-3,5,6,7-tetrahydro-2-(fenyylimetyyli)syklopent[f]isoindol-1(2H)-oni 125**

Käyttäen menettelyä 47 6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-(fenyylimetyyli)syklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dionia (124, 0,41 g, 1,0 mmol) pelkistettiin sinkkipölyllä (0,65 g, 10,0 mmol) jäätikassa (20 ml). Silikageelissä puhdistamalla 3:1 heksaani/asetonilla eluoiden saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin EtOAc/metanolista yhdisteeksi 125 valkoisena kiinteänä aineena (sp. 235 - 236 °C).

20

Esimerkki 79

25

6-(dipropyliamino)-3,5,6,7-tetrahydro-2-metyylisyklopent[f]isoindol-1(2H)-oni 126

Käyttäen menettelyä 47 6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-metyylisyklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dionia (120, 0,13 g, 0,4 mmol) pelkistettiin sinkkipölyllä (0,26 g, 4,0 mmol) jäätikassa (10 ml). Puhdistamalla kiteyttäen EtOAc/MeOH:sta saatiin likaisen valkoista kiinteää ainetta, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin EtOAc/metanolista yhdisteeksi 126 valkoisena kiinteänä aineena (sp. 242 - 243 °C).

30

Esimerkki 80**6-(dipropyliamino)-3,5,6,7-tetrahydro-2-fenyyliisoklopent[f]isoindol-1(2H)-oni 127**

5

Käyttäen menettelyä 47 6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-fenyyliisoklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dionia (121, 0,09 g, 0,23 mmol) pelkistettiin sinkkipölyllä (0,15 g, 2,3 mmol) jäätikassa (5 ml). Puhdistamalla silikageelissä eluoiden 3:1 heksaani/asetonilla saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin EtOAc/metanolista yhdisteeksi 127 valkoisena kiinteänä aineena (sp. 248 - 249 °C).

10

Esimerkki 81**6-(dipropyliamino)-3,5,6,7-tetrahydro-2-[[4-(trifluorometoksi)fenyyli]metyyli]isoklopent[f]isoindol-1(2H)-oni 128**

15

Käyttäen menettelyä 47 6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-[[4-(trifluorometoksi)fenyyli]metyyli]isoklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dionia (107, 0,17 g, 0,37 mmol) pelkistettiin sinkkipölyllä (0,24 g, 3,7 mmol) jäätikassa (10 ml). Saatu kiinteä aine muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin EtOAc/MeOH:sta, jolloin saatiin yhdistettä 128 valkeana kiinteänä aineena (sp. 210 - 211 °C).

20

Esimerkki 82**2-[(4-klorofenyyli)metyyli]-6-(dipropyliamino)-3,5,6,7-tetrahydroisoklopent[f]isoindol-1(2H)-oni 129**

25

Käyttäen menettelyä 47 2-[(4-klorofenyyli)metyyli]-6-(dipropyliamino)-6,7-dihydroisoklopent[f]isoindoli-1,3(2H,5H)-dionia (102, 0,59 g, 1,43 mmol) pelkistettiin sinkkipölyllä (0,94 g, 14,3 mmol) jäätikassa (100 ml). Puhdistamalla silikageelissä eluoiden 4:1 heksaani/asetonilla saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin EtOAc/metanolista yhdisteeksi 129 valkoisena kiinteänä aineena (sp. 233 - 234 °C).

30

Esimerkki 83**6-(dipropyliamino)-3,5,6,7-tetrahydro-2-[(4-metoksifenyyli)metyyli]syklopent[*f*]isoindol-1(2*H*)-oni 130**

5

Käyttäen menettelyä 47 6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-[(4-metoksifenyyli)metyyli]syklopent[*f*]isoindoli-1,3(2*H*,5*H*)-dionia (**105**, 0,27 g, 0,67 mmol) pelkistettiin sinkkipölyllä (0,44 g, 6,7 mmol) jäätikassa (20 ml). Puhdistamalla silikageelissä eluoiden 8:1 diklorometaani/asetonilla saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin EtOAc/metanolista yhdisteeksi **130** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 227 - 228 °C).

10

Esimerkki 84

15 **6-(dipropyliamino)-3,5,6,7-tetrahydro-2-[[4-(trifluorometyyli)fenyyli]metyyli]syklopent[*f*]isoindol-1(2*H*)-oni 131**

Käyttäen menettelyä 47 6-(dipropyliamino)-6,7-dihydro-2-[[4-(trifluorometyyli)fenyyli]metyyli]syklopent[*f*]isoindoli-1,3(2*H*,5*H*)-dionia (**108**, 0,44 g, 1 mmol) pelkistettiin sinkkipölyllä (1,2 g, 18,4 mmol) jäätikassa (20 ml). Puhdistamalla silikageelissä eluoiden 9:1 diklorometaani/metanolilla saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin metyleenikloridi/asetonista yhdisteeksi **132** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 190 - 192 °C).

20

25 **Esimerkki 85**

6-(dipropyliamino)-2-[(4-fluorofenyyli)metyyli]-3,5,6,7-tetrahydro-2-syklopent[*f*]isoindol-1(2*H*)-oni 132

30 Käyttäen menettelyä 47 6-(dipropyliamino)-2-[(4-fluorofenyyli)metyyli]-6,7-dihydro-2-syklopent[*f*]isoindoli-1,3(2*H*,5*H*)-dionia (**101**, 0,56 g, 1,43 mmol) pelkistettiin sinkkipölyllä (0,94 g, 14,3 mmol) jäätikassa (20 ml). Puhdistamalla silikageelissä eluoiden 9:1 diklorometaani/metanolilla saatiin öljyä, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin EtOAc/MeOH:sta yhdisteeksi **132** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 227 - 228 °C).

35

Esimerkki 86**Menettely 50**

5 **4-[[6-(dipropyliamino)-3,5,6,7-tetrahydro-1-oksosyklopent[f]isoindol-2(1H)-
yyli]metyyli]bentsonitriili 133**

Lietteeseen, jossa oli pestyä NaH:ta (0,05 g, 1,32 mmol) DMF:ssä (5 ml), lisättiin liete, jossa oli 6-(dipropyliamino)-3,5,6,7-tetrahydro-1-oksosyklopent[f]isoindol-1(2H)-
 10 onia (**94**, 0,30 g, 1,10 mmol) DMF:ssä (10 ml). Lieke kuumennettiin 84 °C:seen ja 40 minuutin kuluttua siihen lisättiin liuos, jossa oli α -bromo-p-tolunitriiliä (0,43 g, 2,20 mmol) DMF:ssä (10 ml). 24 tunnin kuluttua reaktio seoksessa keskeytettiin lisäämällä vettä ja seosta uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit pestiin suolaliuoksella, ne kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin Hi-Vac-laitteessa kuiviin. Jäännöstä silikageelissä puhdistamalla metyleenikloridi/metanolilla eluoiden saatiin öljyä,
 15 joka muutettiin HCl-suolaksi, ja uudelleenkiteytettiin yhdisteeksi **133** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 141 - 145 °C).

Esimerkki 87**Menettely 51**

20

**7-(dipropyliamino)-2,3,7,8-tetrahydro-1H-syklopenta[g]ftalatsiini-1,4(6H)-
dioni 134**

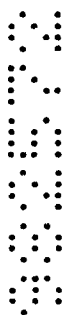
Seosta, jossa oli 2-(dipropyliamino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia
 25 (**92**, 0,17 g, 0,5 mmol) ja hydratsiinihydrokloridia (0,05 g, 0,7 mmol) jäätikassa (10 ml), keitettiin palautusjäähdyttään 125 °C:ssa 4 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin, se haihdutettiin kuiviin ja muutettiin jäännös HCl-suolaksi. Saatu kiinteä aine uudelleenkiteytettiin EtOAc/MeOH:sta valkoiseksi kiinteäksi aineeksi. Tätä valkoista kiinteää ainetta puhdistettiin edelleen käänteisfaasikromatografisesti eluoiden veden ja metanolin seoksella (95:5). Saatu tuote muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin kuumasta metanolista yhdisteeksi **134** valkoisena kiinteänä aineena (sp. >300 °C).

Esimerkki 88**7-(dipropyylimino)-2,3,7,8-tetrahydro-2-(fenyylimetyyli)-1H-syklopenta[g]ftalatsiini-1,4(6H)-dioni 135**

5

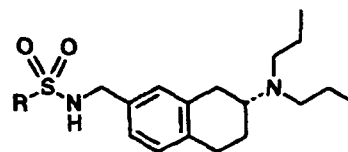
Käyttäen menettelyä 51 2-(dipropyylimino)-2,3-dihydro-1H-indeeni-5,6-dikarboksylaattia (**92**, 0,349 g, 1 mmol) käsiteltiin bentsyylihydratsiinidihydrokloridilla (0,27 g, 1,4 mmol) etikkahapossa (20 ml). Puhdistamalla silikageelissä eluoiden 19:1 metyleenikloridi/metanolilla saatiin kiinteää ainetta, joka muutettiin HCl-suolaksi ja uudelleenkiteytettiin EtOAc/MeOH:sta yhdisteeksi **135** valkoisena kiinteänä aineena (sp. 219 - 220 °C).

10

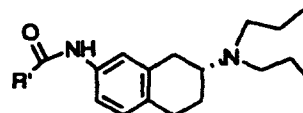


Seuraavaksi esitetään edellä kuvatut kaaviot 1 - 3. Kaaviossa 1 keksinnön mukaisten yhdisteiden rakenne esitetään seuraavasti:

R	Yhdiste nro
CH ₃	10
4-CN-Ph	11
4-Cl-Ph	12
3-NO ₂ Ph	13
3-CN-Ph	14
4-(1-metyyli-1H-imidatsoli)	15



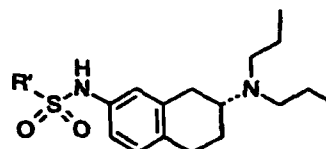
Kaaviossa 2 keksinnön mukaisten yhdisteiden rakenne esitetään seuraavasti:



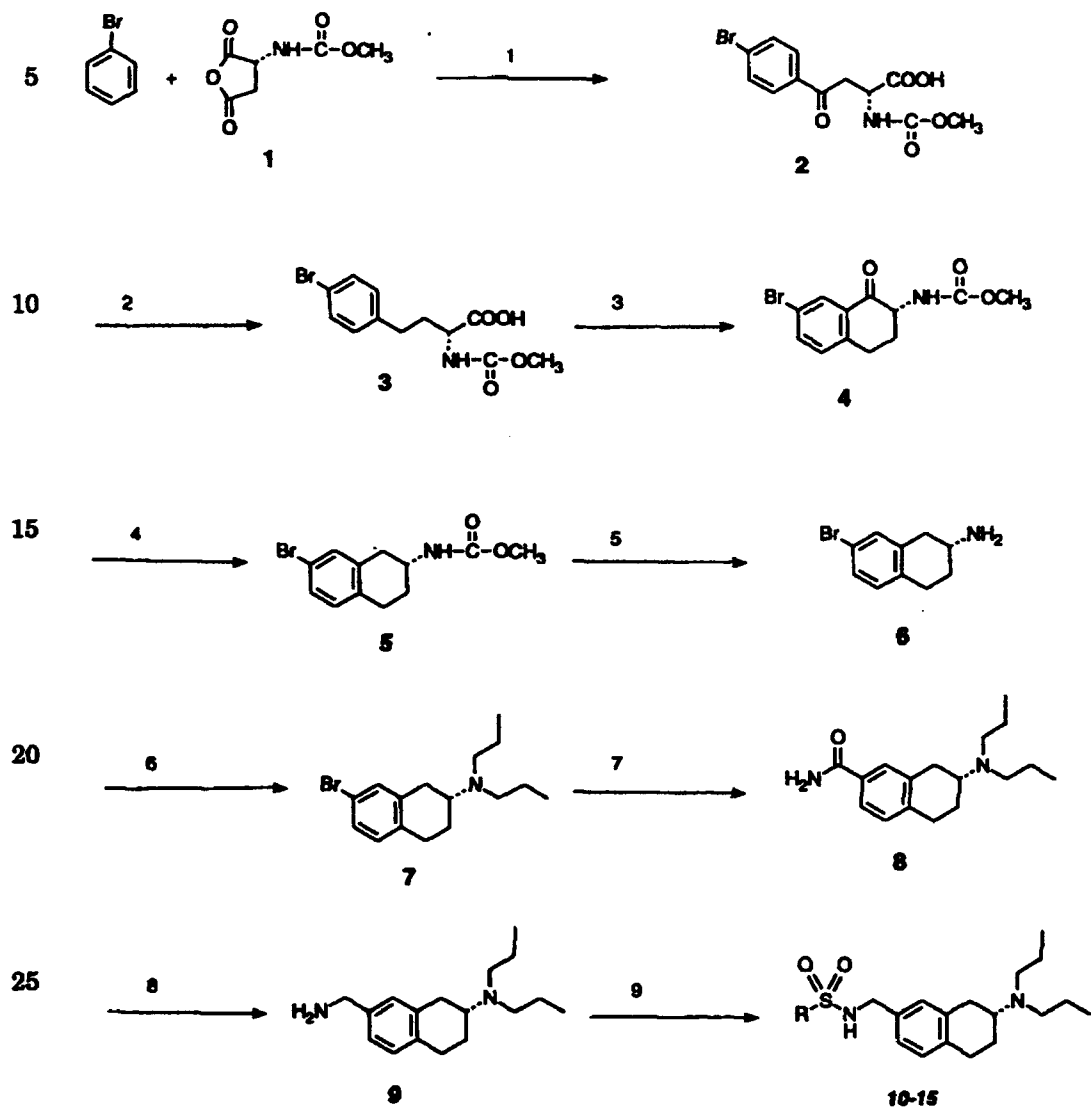
R'	Yhdiste nro
4-Cl-Ph	17
4-CN-Ph	18

ja

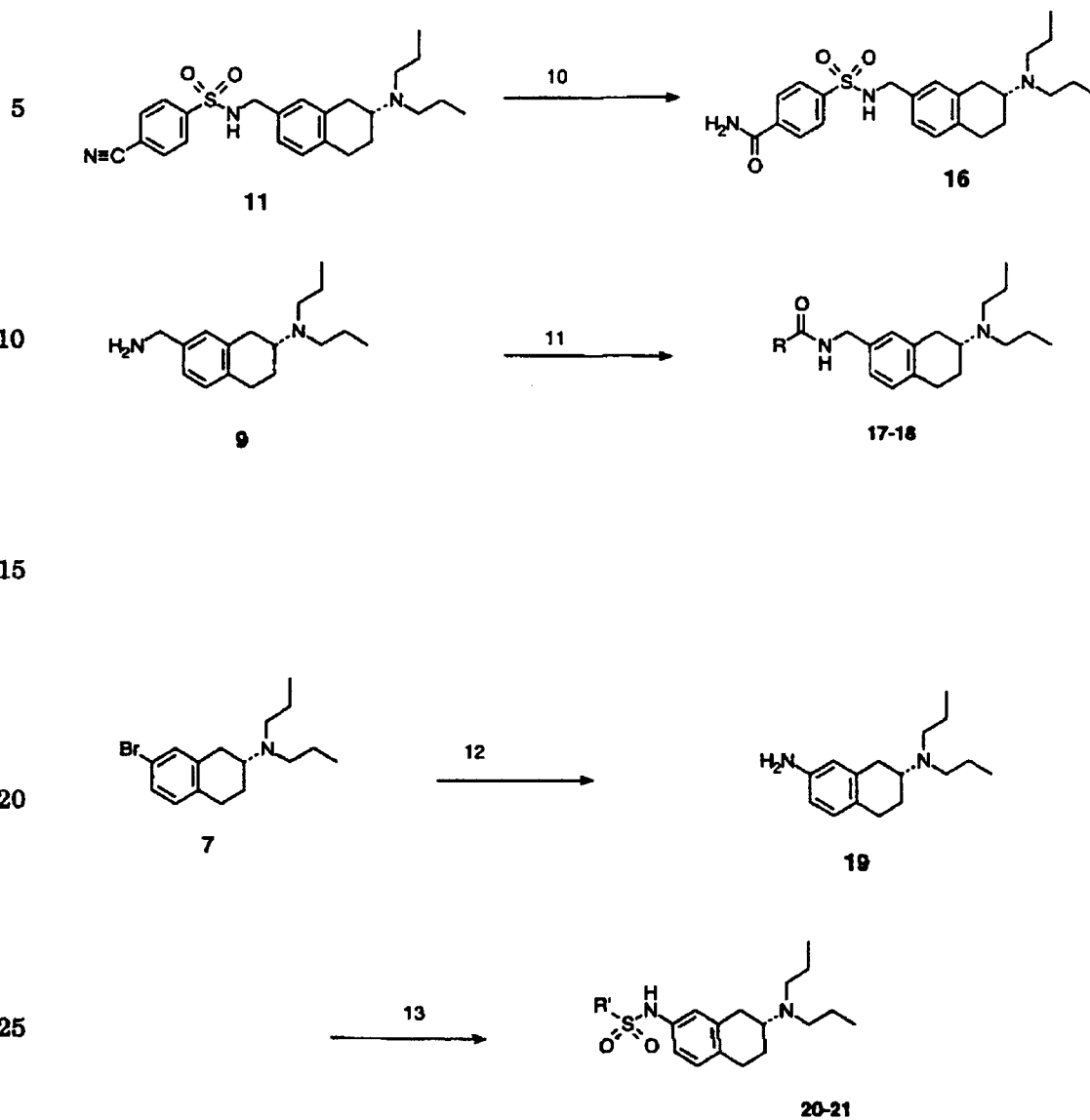
R'	Yhdiste nro
4-Cl-Ph	20
4-CN-Ph	21



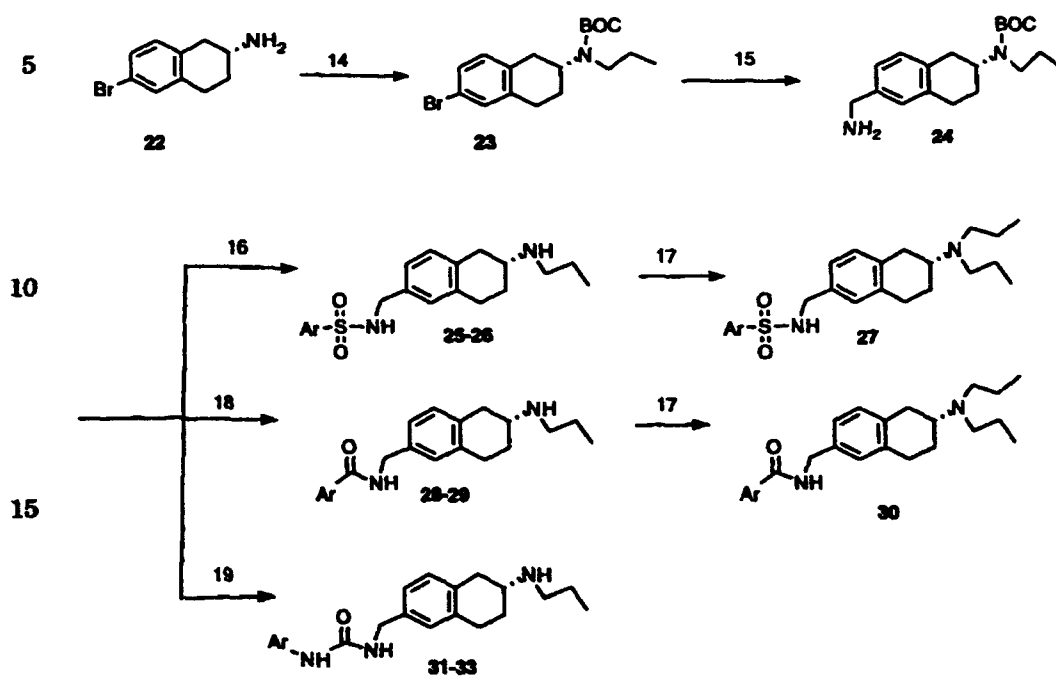
Kaavio 1



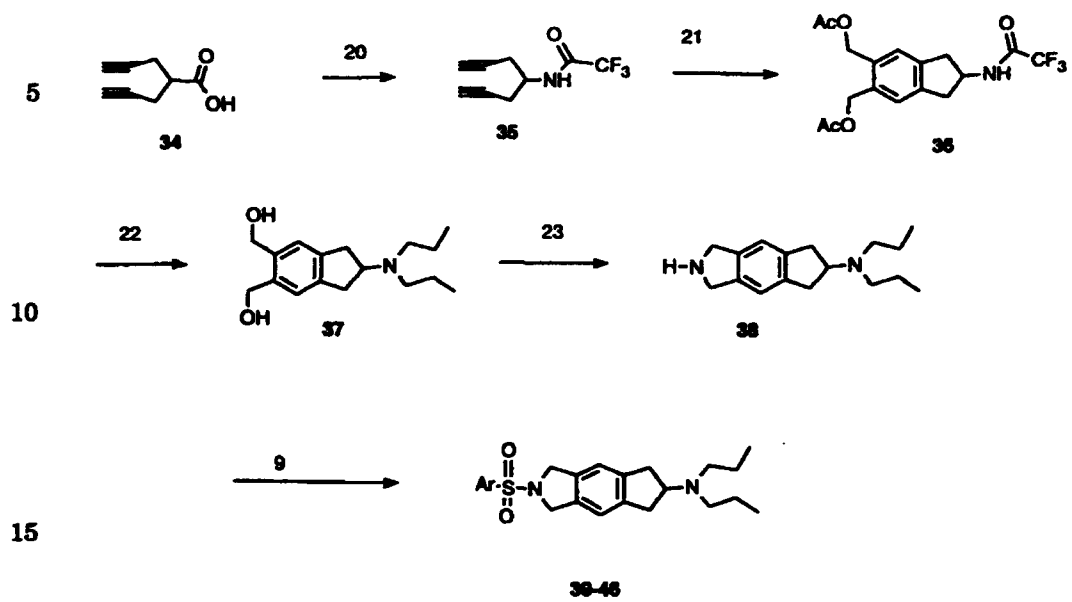
Kaavio 2



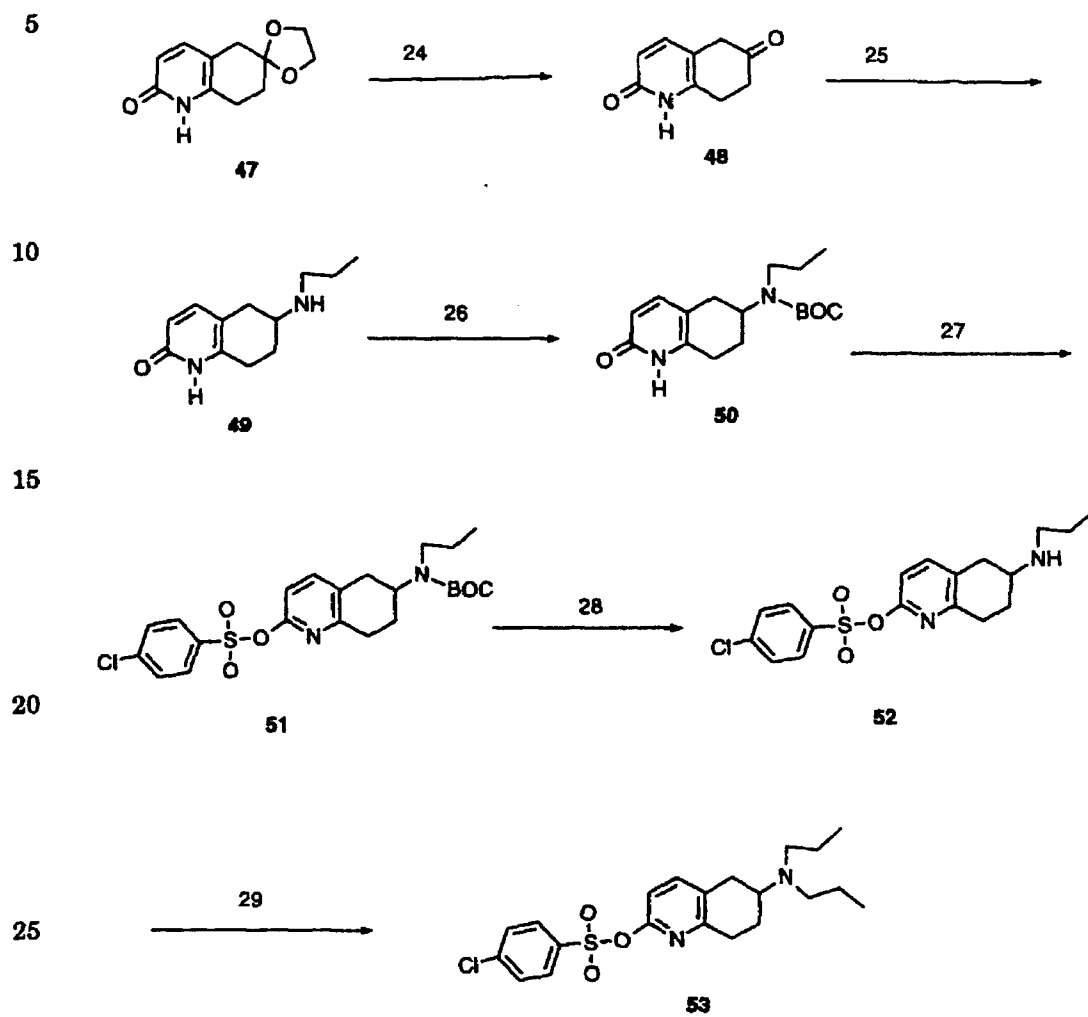
Kaavio 3



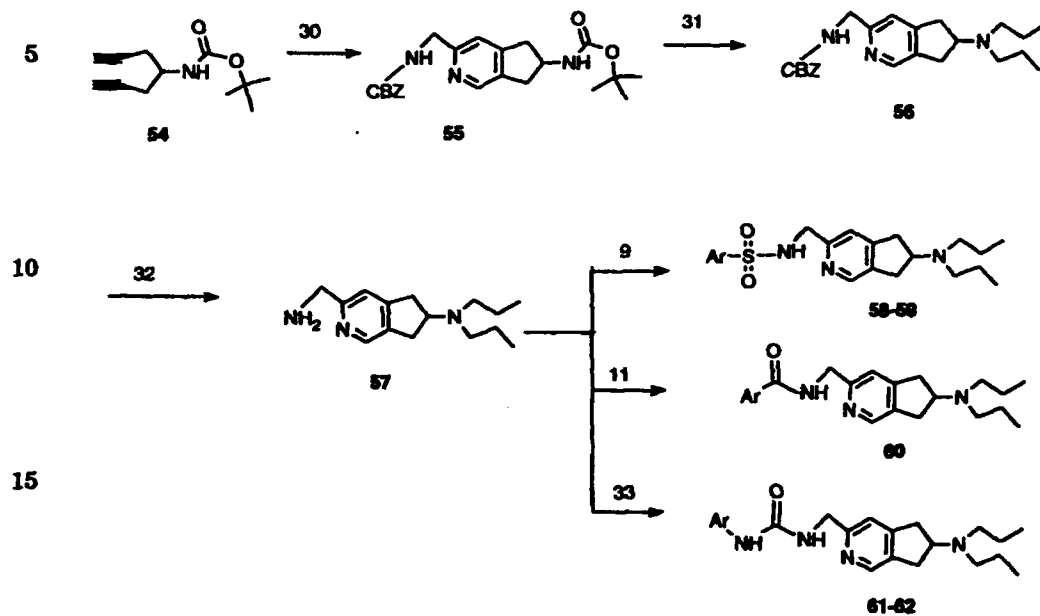
Kaavio 4



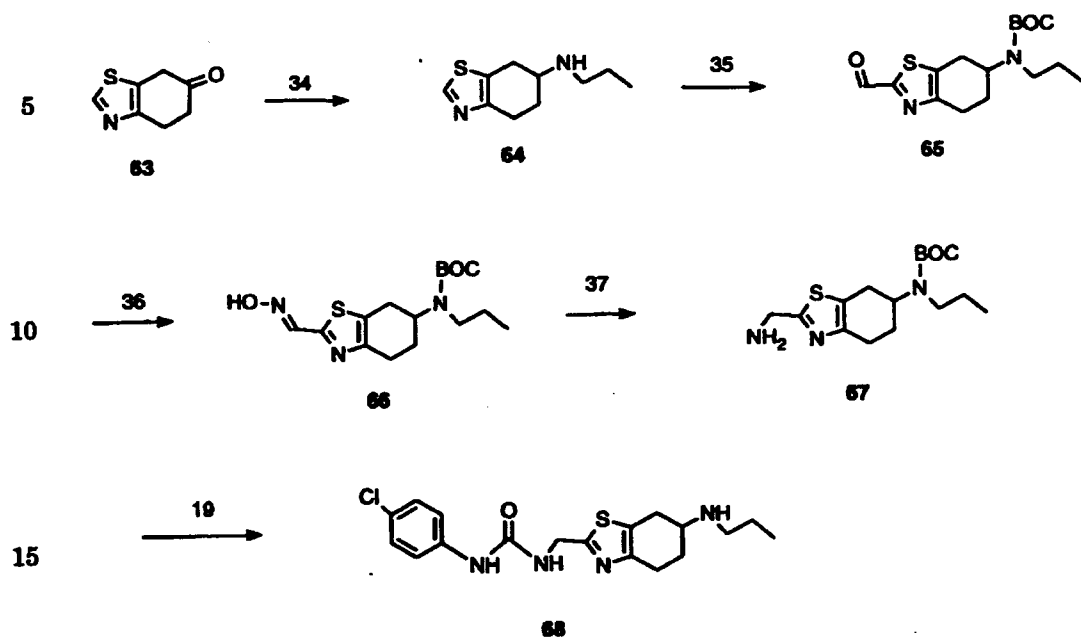
Kaavio 5



Kaavio 6

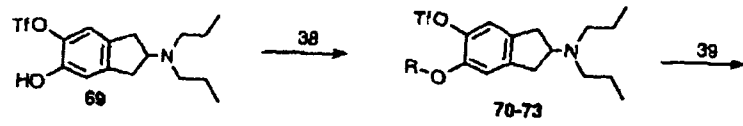


Kaavio 7

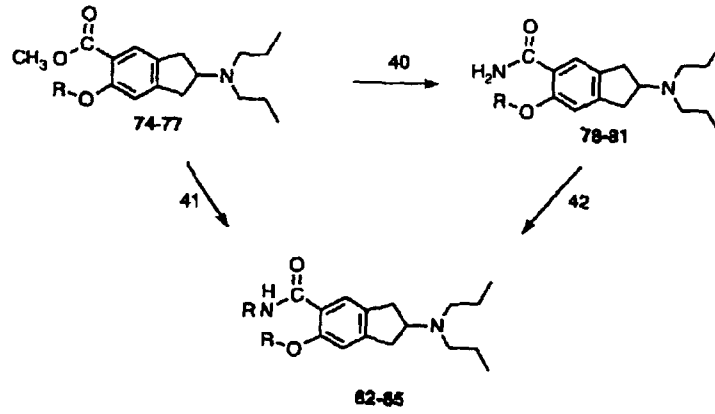


Kaavio 8

5

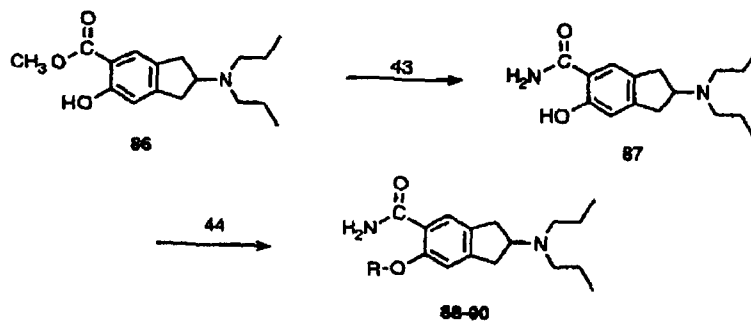


10



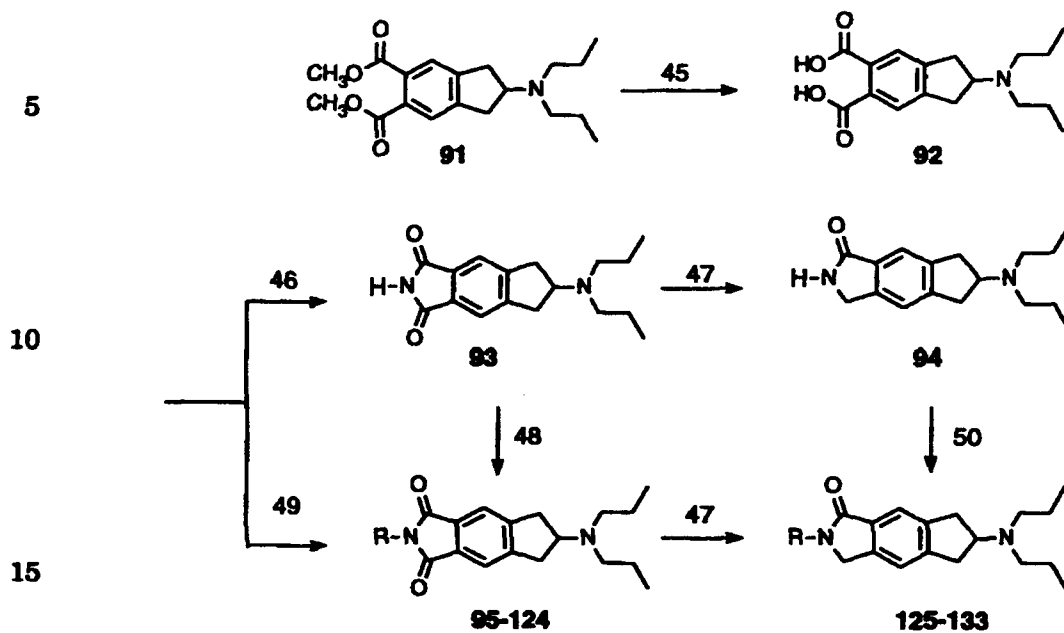
15

20

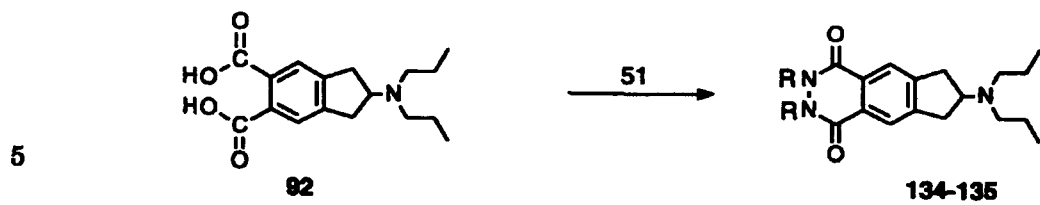


25

Kaavio 9

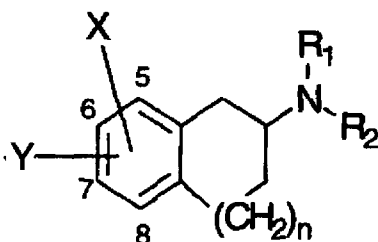


Kaavio 10



Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jonka rakennekaava on I, mukaan lukien sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat:



5

jossa X ja Y ovat asemassa 5, 6 tai 7, jolloin

i) kun $n = 1$, X on $(CH_2)_mCONR_4R_5$, $(CH_2)_mSO_2R_3$, $(CH_2)_mSO_2NR_4R_5$, $(CH_2)_mNR_4CONHR_5$, $(CH_2)_mNH SO_2R_3$, $(CH_2)_mNHCOR_3$ tai $C(O)R_4$ (joissa $m = 0$ tai 1 lukuun ottamatta, että kun $m = 0$, Y ei ole vety eikä halogeeni); ja

15

Y on R_4 , $(CH_2)_pCONR_4R_5$, $(CH_2)_pCN$, $(CH_2)_pSO_2NR_4R_5$, OR_6 , $(CH_2)_pSO_2R_3$, $(CH_2)_pNH SO_2R_3$, halogeeni tai $(CH_2)_pNHCOR_3$ (joissa $p = 0$ tai 1);

ii) kun $n = 0$ tai 1, X ja Y ovat toisiinsa nähden orto-asemissa ja ovat yhdessä:

20

a) $-C(O)NR_{10}C(O)-$,

b) $-C(O)NR_4(CH_2)_xNR_{10}C(O)-$ (jossa $x = 0$ tai 1),

c) $-CH_2NR_{10}C(O)-$,

d) $-(CH_2)_2NR_{10}C(O)-$,

e) $-CH_2C(O)NR_{10}-$,

f) $-N(R_3)-C(O)-N(R_3)-$,

g) $-N(R_3)-C(O)-O-$,

25

h) $-N=C(R_7)-N(R_3)-$, tai

j) $-CH_2N(R_8)CH_2-$; tai

30

iii) kun $n = 0$ ja Y on OR_9 , X on $(CH_2)_mCONR_4R_5$, $(CH_2)_mSO_2NR_4R_5$, $(CH_2)_mNR_4CONHR_5$, $(CH_2)_mSO_2R_3$, $(CH_2)_mNH SO_2R_3$ tai $(CH_2)_mNHCOR_3$, $C(O)R_4$ (joissa $m = 0$ tai 1);

R_1 ja R_2 ovat toisistaan riippumatta H, C_{1-8} -alkyyli tai C_{1-8} -alkyyliaryyli;

R_3 on C_{1-8} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliaryyli tai aryyli;

5 R_4 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta H, C_{1-8} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliaryyli tai aryyli;

R_6 on H, C_{1-8} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliaryyli, aryyli- SO_2CF_3 , SO_2 - C_{1-8} -alkyyli, SO_2 - C_{1-6} -alkyyliaryyli, SO_2 -aryyli;

10 R_7 on vety, $CON(R_4)_2$, $SO_2N(R_4)_2$ tai SO_2R_4 ;

R_8 on C_{1-8} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliaryyli, aryyli, $CON(R_4)_2$, COR_4 , $SO_2N(R_4)_2$ tai SO_2R_4 (edellyttäen, että kussakin tapauksessa R_4 ei ole vety);

15 R_9 on C_{2-8} -alkyyli (joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 halogeenilla), C_{1-6} -alkyyliaryyli tai aryyli; ja

R_{10} on H, C_{1-8} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliaryyli, aryyli tai $(CH_2)_{0-6}SO_2$ -aryyli.

20 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa $n = 1$.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa R_1 ja R_2 ovat toisistaan riippumatta H tai C_{1-6} -alkyyli.

25 4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, jossa R_1 ja R_2 ovat molemmat propylejä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa Y on vety.

30 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa X on $(CH_2)_mNHSO_2R_3$.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdiste, jossa R_3 on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu CN:llä, Cl:llä, NO_2 :lla tai metyyllillä.

35 8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa $n = 0$ ja X ja Y ovat yhdessä:

a) $-C(O)NR_{10}C(O)-$,

b) $-C(O)NR_4(CH_2)_xNR_{10}C(O)-$ (jossa $x = 0$ tai 1),

c) $-\text{CH}_2\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})-$ tai

j) $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{CH}_2-$.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen yhdiste, jossa X ja Y ovat yhdessä
5 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})-$, jossa R_{10} on vety, CH_2 -aryyli tai C_{1-3} -alkyylifenyyl (joka on mahdollisesti substituoitu jollain seuraavalla: F, Cl, OCH_3 , OCF_3 , CF_3 , CO_2CH_3 tai CN).

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen yhdiste, jossa mainittu aryyli on bentsotriat-
10 soli, tiofenyyli tai fenyyli.

11. Patenttivaatimuksen 8 mukainen yhdiste, jossa X ja Y ovat yhdessä
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4(\text{CH}_2)_x\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})-$, jossa $x = 0$, R_4 on vety ja R_{10} on vety.

12. Patenttivaatimuksen 8 mukainen yhdiste, jossa X ja Y ovat yhdessä
15 $-\text{CH}_2\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})-$, jossa R_{10} on vety tai CH_2 -fenyyli (joka on mahdollisesti substituoitu jollain seuraavalla: F, Cl, OCH_3 , OCF_3 , CF_3 tai CN).

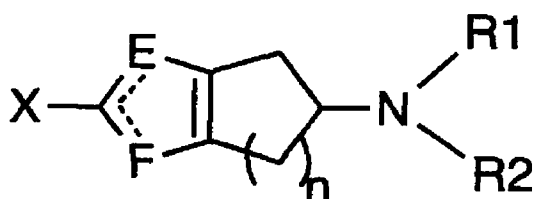
13 Patenttivaatimuksen 8 mukainen yhdiste, jossa X ja Y ovat yhdessä
20 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{CH}_2-$, jossa R_8 on SO_2 -bentso-oksadiatsoli, SO_2 -oksatsolyyli, SO_2 -tiofenyyli tai SO_2 -fenyyli (jotka kaikki voivat mahdollisesti olla substituoituja yhdellä tai kahdella ryhmällä Cl, CH_3 tai CN).

14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa $n = 0$ ja Y on OR_9 , jossa R_9
25 on C_{2-8} -alkyyli (joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 halogeenilla); ja X on $(\text{CH}_2)_m\text{CONR}_4\text{R}_5$, jossa R_4 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta H, metyyli tai etyyli.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen yhdiste, joka on 2-(dipropyliamino)-6-
etoksi-2,3-dihydro-1H-indeeni-5-karboksamidi.

30

16. Yhdiste, jonka rakennekaava on III, mukaan lukien sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat:



joissa yksi seuraava E tai F on N ja toinen on S ja $n = 1$ tai 2 ;

R_1 ja R_2 ovat toisistaan riippumatta H, C_{1-8} -alkyyli tai C_{1-8} -alkyyliaryyli;

- 5 X on $(CH_2)_mCONR_4R_5$, $(CH_2)_mCN$, $(CH_2)_mSO_2NR_4R_5$, $(CH_2)_mNR_4CONHR_5$, $(CH_2)_mSO_2R_3$, $(CH_2)_mNH SO_2R_3$, $(CH_2)NHCOR_3$ tai $C(O)R_4$ (jossa $m = 0$ tai 1);

R_3 on C_{1-8} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliaryyli tai aryyli;

- 10 R_4 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta H, C_{1-8} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliaryyli tai aryyli.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen yhdiste, jossa "F" on N ja "E" on S.

- 15 18. Patenttivaatimuksen 16 mukainen yhdiste, jossa R_1 ja R_2 ovat toisistaan riippumatta vety tai C_{1-8} -alkyyli.

19. Patenttivaatimuksen 16 mukainen yhdiste, jossa X on $(CH_2)_mNR_4CONHR_5$.

- 20 20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen yhdiste, jossa $m = 1$, R_4 on vety ja R_5 on aryyli.

21. Patenttivaatimuksen 20 mukainen yhdiste, jossa aryyli on fenyyli (joka on mahdollisesti substituoitu klooriatomilla).