

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 875395 A7

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **875395**

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

C07C217/74

C07C219/16

C07C229/14

C07C233/35

C07C233/62

C07C237/04

C07C255/24

C07C255/58

C07C271/20

C07C275/14

C07C275/28

C07C311/05

C07C311/18

C07C317/28

C07C323/25

C07D209/14

C07D209/44

C07D209/48

C07D211/26

C07D211/58

C07D211/88

C07D213/82

C07D275/02

C07D275/06

C07D279/02

C07D285/14

C07D295/08

C07D453/02

C07D471/10

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.12.1987**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.12.1987**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **11.06.1988**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

10.12.1986 DE P_3642192.8

01.06.1987 DE P_3718317.6

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Bayer Aktiengesellschaft, 51368 Leverkusen, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Schohe, Rudolf, Germany, SAKSA, (DE)

2 • Glaser, Thomas, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

3 • Traber, Jörg, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Allen, George S., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Substituoituja emäksisiä 2-aminotetraliineja.

Substituerade basiska 2-aminotetraliner.

Substituoituja emäksisiä 2-aminotetraliineja

Keksintö koskee substituoituja emäksisiä 2-amino-tetraliineja, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niiden
5 käyttöä lääkeaineina.

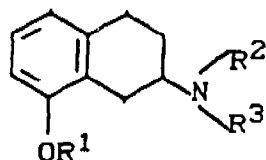
EP-A1-41 488:n perusteella on tunnettua, että 2-aminotetraliinit, joiden työssä on yksi tai kaksi alkyyli-substituenttia, vaikuttavat keskushermostosysteemiin.

Samoin on tunnettua [Biochem. Pharmacol. 34, (6),
10 883-92], että 2-(N-2'-klooripropyli-N-propyyli)amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini-hydrokloridi sitoutuu palautumattomasti erilaisiin 5-HT-reseptori-tyyppeihin.

Sen lisäksi 2-(N-3-hydroksipropyli-N-propyyli)-amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini on tunnettu
15 keskushermostosysteemiin vaikuttavien aineiden valmistuksessa käytettävänä välituotteena [Eur. J. Pharm., 127, 67-81, 1986].

On keksitty uusia substituoituja emäksisiä 2-amino-tetraliineja, joiden yleiskaava (I) on

20



(I),

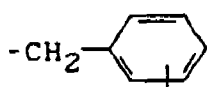
jossa

25

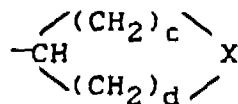
R¹ merkitsee vetyä tai alkyyliä;R² merkitsee vetyä, alkyyliä tai asyyliä; jaR³ merkitsee kinuklidiinia tai ryhmää, jonka kaava

on

30

-(CH₂)_a-R⁴, -CH₂-CH=CH-(CH₂)_b-R⁴, -CH₂-C≡C-(CH₂)_b-R⁴,(CH₂)_b-R⁴

tai



joissa

35

a merkitsee lukua 1-10;

b merkitsee lukua 0, 1, 2, 3 tai 4;

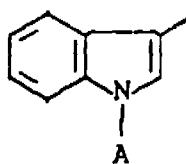
c merkitsee lukua 0, 1 tai 2;

d merkitsee lukua 2 tai 3;

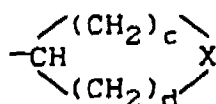
x merkitsee happea, rikkiä tai ryhmää NR^5 , jossa R^5 merkitsee vetyä tai sykloalkyyliä, tai merkitsee alkyyliä, jossa voi olla substituenttina halogeeni, hydroksi, amino, alkyyliamino, dialkyyliamino, karbamoyyli tai sulfamoyyli, tai merkitsee aryyliä, heteroalrvyliä, aralkyyliä, alkoksikarbonyyliä, alkyylisulfonyyliä, fenyyli-sulfonyyliä, tolyylisulfonyyliä, bentsyylisulfonyyliä, formyyliä, karbamoyyliä tai sulfamoyyliä; ja

R^4 merkitsee syaanoa tai ryhmää, jonka kaava on $-\text{OR}^6$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_m\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$,

15



tai



joissa c:llä, d:llä ja X:llä on edellä mainittu merkitys;

A merkitsee vetyä, alkyylisulfonyyliä, fenyylisulfonyyliä, tolyylisulfonyyliä, bentsyylisulfonyyliä, asyyliä tai alkoksikarbonyyliä; R^6 merkitsee vetyä, alkyyliä, alkenyyliä, sykloalkyyliä, aryyliä, aralkyyliä, asyyliä, alkoksikarbonyyliä, aryylioksikarbonyyliä, aralkoksikarbonyyliä, tetrahydronaftalin-1-yyliä tai bentsotiadiatsolyyliä;

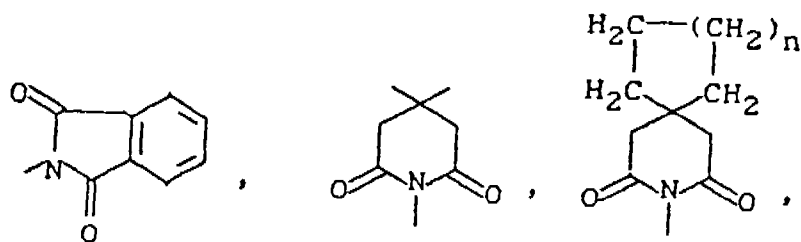
R^7 merkitsee vetyä, alkyyliä, alkenyyliä, aryyliä tai aralkyyliä; R^8 ja R^9 ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, alkyyliä, aryyliä tai aralkyyliä; R^{10} merkitsee alkyyliä, sykloalkyyliä, aryyliä tai aralkyyliä, jolloin aryyli-tähteissä voi olla substituentteina enintään kolme samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, syaano, alkyyli, alkoksi, trifluorimetyyli tai trifluorimetoksi; m merkitsee lukua 0, 1 tai 2;

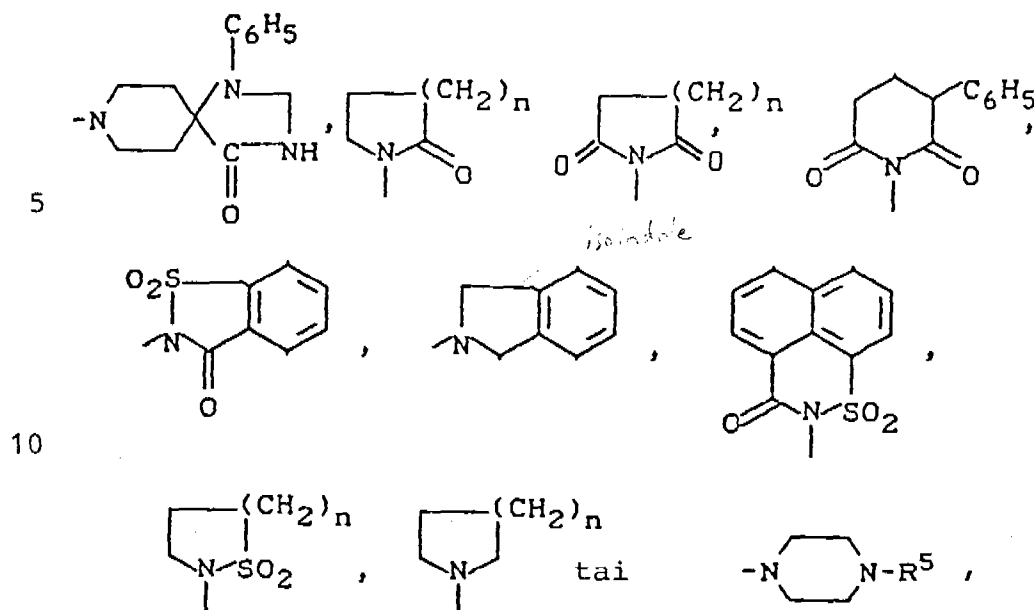
R^{11} ja R^{12} ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, alkyyliä, aryyliä tai aralkyyliä, jolloin aryyli-tähteissä voi olla substituentteina halogeeni, syaano,

alkyyli, alkoksi tai trifluorimetyyli, tai merkitsevät ryhmää, jonka kaava on $-\text{COR}^{13}$ tai $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, joissa R^{13} merkitsee vetyä, tai ryhmää NHR^{15} , tai merkitsee alkyyliä tai alkoksia, tai merkitsee aryyliä, aryylioksia, aralkyyliä, aralkoksia tai heteroaryyliä, jolloin mainituissa tähteissä voi olla enintään kolme samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä alkyyli, alkoksi, alkyyylitio, halogeeni, syaano, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, trifluorimetyylitio, amino, alkyyliamino tai dialkyyliamino; R^{14} merkitsee sykloalkyyliä, tai merkitsee alkyyliä, jossa voi olla substituenttina syaano, halogeeni, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai alkoksikarbonyyli, tai merkitsee aryyliä, aralkyyliä tai heteroaryyliä, jolloin mainituissa tähteissä voi olla substituentteina enintään kolme samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä alkyyli, alkoksi, alkyyylitio, halogeeni, syaano, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, trifluorimetyylitio, amino, alkyyliamino tai dialkyyliamino, tai merkitsee ryhmää NR^8R^9 , jossa R^8 :lla ja R^9 :llä on edellä mainittu merkitys; ja R^{15} merkitsee vetyä, tai merkitsee sykloalkyyliä, tai merkitsee alkyyliä, jossa on mahdollisesti substituenttina syaano, halogeeni, trifluorimetyyli tai trifluorimetoksi, tai merkitsee aryyliä, aralkyyliä tai heteroaryyliä, jolloin aryyliä tähteissä voi olla enintään kolme samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä alkyyli, alkoksi, alkyyylitio, halogeeni, syaano, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, trifluorimetyylitio, amino, alkyyliamino tai dialkyyliamino; tai jossa R^{11} ja R^{12} yhdessä typpiätoimin kanssa muodostavat renkaan sarjasta

30

35





- joissa n merkitsee lukua 1 tai 2; tai jossa kaavassa R^2 ja R^3 yhdessä typpiä atomin kanssa muodostavat ryhmän, jonka kaava on

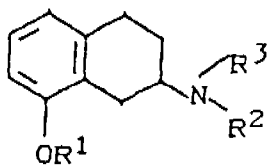


- joissa c:llä ja d:llä on edellä mainittu merkitys; ja Y merkitsee happea, rikkiä tai ryhmää, jonka kaava on NR^5 tai $CH(CH_2)_e-NHR^5$, joissa R^5 :llä on edellä mainittu merkitys, ja e merkitsee lukua 0-4; jolloin kuitenkin
- 25 R^3 ei merkitse 3-hydroksipropyyliä, jos R^1 merkitsee metyyliä ja R^2 propyyliä; ja jolloin R^3 ei merkitse 2-metyyllitioetyyliä, jos R^1 merkitsee vetyä tai metyyliä ja R^2 merkitsee vetyä, propyyliä tai propionyliä; ja niiden suoloja.

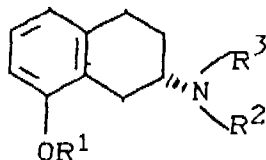
- 30 Keksinnön mukaisilla aineilla osoittautuu yllättäen olevan hyvä vaikutus keskushermostosysteemiin ja niitä voidaan käyttää ihmisten ja eläinten ^{my}terapeuttiseen hoitokäsittelyyn.

Keksinnön mukaisissa aineissa on useita epäsymmetrisiä hiiliatomeja ja ne voivat sen vuoksi esiintyä erilaisissa stereokemiallisissa muodoissa. Sen lisäksi yhdisteet, joissa on sulfoksidiryhmä, voivat myöskin esiintyä erilaisissa stereokemiallisissa muodoissa. Sekä yksityiset isomeerit, että myös niiden seokset ovat keksinnön kohteena. Esimerkkeinä mainittakoon seuraavat substituoitujen emäksisten 2-aminotetraliinien isomeerimuodot:

10



15



Keksinnön mukaiset substituoitujen emäksisten 2-aminotetraliinien suolat voivat olla myös suolojensa muodossa. Yleisesti mainittakoon tällöin suolat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa.

Tämän keksinnön puitteissa ensisijaisina pidetään fysiologisesti vaarattomia suoloja. Fysiologisesti vaarattomia substituoitujen emäksisten 2-aminotetraliinien suoloja voivat olla keksinnön mukaisten aineiden suolat epäorgaanisten happojen, karboksyylihappojen tai sulfonihappojen kanssa. Erityisen ensisijaisia ovat esimerkiksi suolat kloorivetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon, fosforihapon, metaanisulfonihapon, etaanisulfonihapon, toluenisulfonihapon, bentseenisulfonihapon, naftaliinidisulfonihapon, etikkahapon, propionihapon, maitohapon, oksaalihapon, malonihapon, meripihkahapon, maleiinihapon, fumaarihapon, omenahapon, viinihapon, sitruunahapon tai bentsoehapon kanssa.

Alkyyli vastaa yleensä sivuketjuista hiilivetytäh-
dettä, jossa on 1-12 hiiliatomia. Ensisijaisena pidetään
alempialkyyliä, jossa on 1 - noin 6 hiiliatomia. Esimerk-
keinä mainittakoon metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli,
5 butyyli, isobutyyli, pentyyli, isopentyyli, heksyyli, iso-
heksyyli, heptyyli, isoheptyyli, oktyyli ja iso-oktyyli.

Alkenyyli vastaa yleensä suoraketjuista tai sivu-
ketjuista hiilivetytähdettä, jossa on 2-12 hiiliatomia ja
yksi tai useampia, ensisijaisesti yksi tai kaksi kaksois-
10 sidosta. Ensisijainen on alempialkyyli­tähde, jossa on 2 -
noin 6 hiiliatomia ja yksi kaksoissidos. Erityisen ensi-
sijainen on alkenyyli­tähde, jossa on 2-4 hiiliatomia ja
yksi kaksoissidos. Esimerkkeinä mainittakoon allyyli,
propenyyli, isopropenyyli, butenyyli, isobutenyyli, pen-
15 tenyyli, isopentenyyli, heksenyyli, isoheksenyyli, hep-
tenyyli, isoheptenyyli, oktenyyli ja iso-oktenyyli.

Sykloalkyyli vastaa yleensä syklistä hiilivetytäh-
dettä, jossa on 5-8 hiiliatomia. Ensisijaisia ovat syklo-
pentaani- ja sykloheksaanirengas. Esimerkkeinä mainitta-
20 koon syklopentyyli, sykloheksyyli, sykloheptyyli ja syklo-
oktyyli.

Aryyli vastaa yleensä aromaattista tähdettä, jossa
on 6 - noin 12 hiiliatomia. Ensisijaisia aryyli­tähteitä
ovat fenyyli, naftyyli ja bifenyyli.

25 Aralkyyli vastaa yleensä alkyleeniketjun välityk-
sellä sitoutunutta aryyli­tähdettä, jossa on 7-14 hiili-
atomia. Ensisijaisina pidetään aralkyyli­tähteitä, joiden
alifaattisessa osassa on 1-6 hiiliatomia ja aromaattises-
sa osassa 6-12 hiiliatomia. Esimerkkeinä mainittakoon seu-
30 raavat aralkyyli­tähteet: bentsyyli, naftyyli­metyyli, fe-
netyyli ja fenyyli­propyyli.

Alkoksi vastaa yleensä happiatomin välityksellä si-
toutunutta suoraketjuista tai sivuketjuista hiilivetytäh-
dettä, jossa on 1-12 hiiliatomia. Ensisijainen on alempi-
35 alkoksi, jossa on 1 - noin 6 hiiliatomia. Erityisen ensi-

sijainen on alkoksitähde, jossa on 1-4 hiiliatomia. Esimerkkeinä mainittakoon metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, pentoksi, isopentoksi, heksoksi, isoheksoksi, heptoksi, isoheptoksi, oktoksi tai
5 iso-oktoksi.

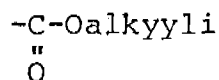
Aryylioksi vastaa yleensä aromaattista tähdettä, jossa on 6 - noin 12 hiiliatomia, joka on sitoutunut happiatomin välityksellä. Ensisijaisia aryylioksitähhteitä ovat fenoksi tai naftyylioksi.

10 Aralkoksi vastaa yleensä aralkyyliähdettä, jossa on 7-14 hiiliatomia, jolloin alkyleeniketju on sitoutunut happiatomin välityksellä. Ensisijaisina pidetään aralkoksitähhteitä, joiden alifaattisessa osassa on 1-6 hiiliatomia ja aromaattisessa osassa 6-12 hiiliatomia. Esimerkkeinä
15 mainittakoon seuraavat aralkoksitähhteet: bentsyylioksi, naftyyliometoksi, fenetoksi ja fenyylipropoksi.

Alkyyli- tio vastaa yleensä rikkiatomin välityksellä sitoutunutta suora- tai sivuketjuista hiilivetytähdettä, jossa on 1-12 hiiliatomia. Ensisijainen on alempialkyyli-
20 tio, jossa on 1 - noin 6 hiiliatomia. Erityisen ensisijainen on alkyyli- tiotähde, jossa on 1-4 hiiliatomia. Esimerkkeinä mainittakoon metyyli- tio, etyyli- tio, propyyli- tio, isopropyyli- tio, butyyli- tio, isobutyyli- tio, pentyyli- tio, isopentyyli- tio, heksyyli- tio, isoheksyyli- tio, heptyyli- tio, iso-
25 heptyyli- tio, oktyyli- tio tai iso-oktyyli- tio.

Asyyli vastaa yleensä fenyyliä tai suoraketjuista tai sivuketjuista alempialkyyliä, jossa on 1 - noin 6 hiiliatomia, joka on sitoutunut karbonyyliryhmän välityksellä. Ensisijaisia ovat fenyyli- ja alkyyli- tähteet, joissa
30 on enintään 4 hiiliatomia. Esimerkkeinä mainittakoon: bentsoyyli, asetyyli, etyylikarbonyyli, propyylikarbonyyli, isopropyylikarbonyyli, butyylikarbonyyli ja isobutyylikarbonyyli.

Alkoksikarbonyyli voidaan esimerkiksi esittää
kaavan



5 muodossa.

Alkyyli vastaa tällöin suoraketjuista tai sivuketjuista hiilivetytähdettä, jossa on 1-12 hiiliatomia. Ensisijaisena pidetään alempialkoksikarbonyyliä, jonka alkyyliosassa on 1 - noin 6 hiiliatomia. Erityisen ensisijaisena pidetään alkoksikarbonyyliä, jonka alkyyliosassa on 1-4 hiiliatomia. Esimerkkeinä mainittakoon seuraavat alkoksikarbonyylitähdeet: metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, isopropoksikarbonyyli, butoksikarbonyyli tai isobutoksikarbonyyli.

15 Aryylioksikarbonyyli voidaan esittää esimerkiksi kaavan -COO-aryyli avulla. Aryyli vastaa tällöin yleensä aromaattista tähdettä, jossa on 6-12 hiiliatomia. Esimerkkeinä mainittakoon: fenoksikarbonyyli ja naftyylioksikarbonyyli.

20 Aralkoksikarbonyyli voidaan esittää esimerkiksi kaavan -COO-aralkyyli avulla. Aralkyyli vastaa tällöin yleensä alkyleeniketjun välityksellä sitoutunutta aryyli-tähdettä, jossa on 7-14 hiiliatomia, ensisijaisina pidetään aralkyyli-tähdeitä, joiden alifaattisessa osassa on
25 1-6 hiiliatomia ja aromaattisessa osassa 6-12 hiiliatomia. Aralkoksikarbonyylitähdeinä mainittakoon esimerkiksi: bentsyylioksikarbonyyli, naftyyli-metyylioksikarbonyyli.

Heteroaryyli vastaa yedellä mainitun määritelmän
30 puitteissa yleensä 5-6-jäsenistä aromaattista rengasta, jossa voi olla heteroatomeina happi, rikki ja/tai typpi ja johon voi olla kondensoituneena edelleen toinen aromaattinen rengas. Ensisijaisia ovat 5- ja 6-jäseniset aromaattiset renkaat, joissa on yksi happiatomi, yksi
35 rikkiatomi ja/tai enintään 2 typpiatomia ja jotka ovat

mahdollisesti bentsokondensoituja. Erityisen ensisijaisina heteroaryylitähteinä mainittakoon: tienyyli, furyyli, pyridyyli, pyrimidyyli, pyratsinyyli, pyridatsinyyli, kinolyyli, isokinolyyli, kinatsolyyli, konoksalyyli, tiatsolyyli, bentsotiatsolyyli, isotiatsolyyli, oksatolyyli, bentsoksatsolyyli, isoksatsolyyli, imidatsolyyli, bentsimidatsolyyli, pyratsolyyli ja indolyyli.

Halogeeni vastaa yleensä fluoria, klooria, bromia tai jodia, ensisijaisesti fluoria, klooria tai bromia.

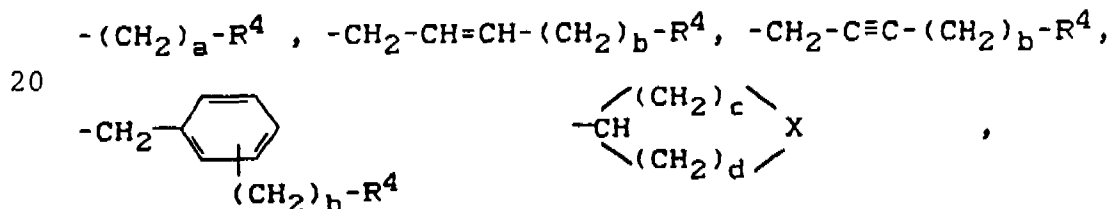
10 Erityisen ensisijaisesti halogeeni vastaa fluoria tai klooria.

Ensisijaisina pidetään yleiskaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa

R^1 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä;

15 R^2 merkitsee vetyä, alempialkyyliä, alempialkyyli-karbonyyliä tai bentsyyliä; ja

R^3 merkitsee kinuklidiinia tai ryhmää, jonka kaava on



joissa

25 a merkitsee lukua 1-8;

b merkitsee lukua 0, 1, 2 tai 3;

c merkitsee lukua 0, 1 tai 2;

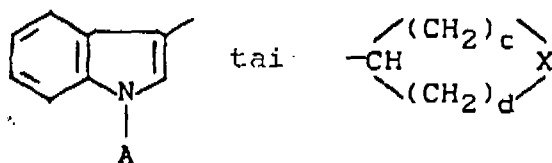
d merkitsee lukua 2 tai 3;

X merkitsee happea tai ryhmää NR^5 , jossa

30 R^5 merkitsee vetyä, tai alempialkyyliä, jossa mahdollisesti on substituenttina hydroksi tai amino, tai merkitsee fenyyliä, bentsyyliä, alempialkoksikarbonyyliä, alempialkyyli-sulfonyyliä tai karbamoyyliä; ja

R^4 merkitsee syaanoa tai ryhmää, jonka kaava on

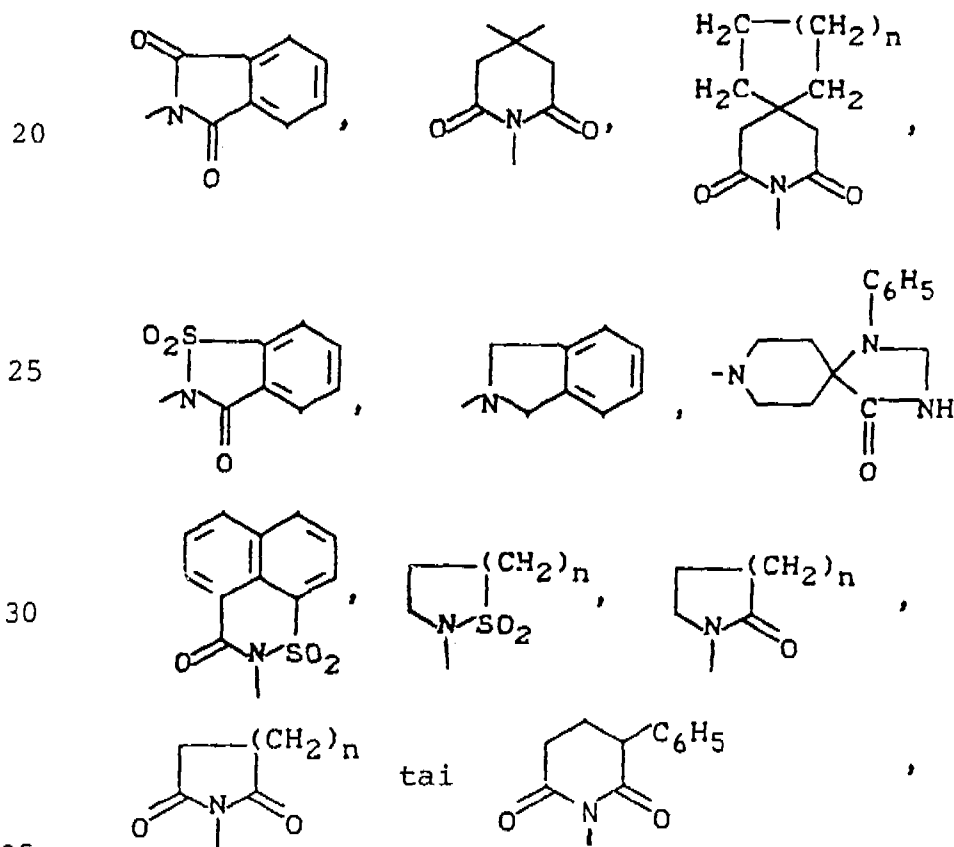
35 $-OR^6$, $-COOR^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2NR^8R^9$, $-SO_mR^{10}$, $NR^{11}R^{12}$,



- 5 joissa c:llä, d:llä ja X:llä on edellä mainittu merkitys; A merkitsee vetyä, alempialkyyli-sulfonyyliä, asetyyliä, fenyyli-sulfonyyliä, tolyyli-sulfonyyliä tai alempialkoksikarbonyyliä; R^6 merkitsee vetyä, alempialkyyliä, fenyyliä, bentsyyliä, alempialkyylikarbonyyliä, alempialkoksikarbonyyliä, tetrahydronaftalin-1-yyliä tai 1,2,3-bentsotia-
- 10 diatsol-6-yyliä; R^7 merkitsee vetyä, alempialkyyliä tai fenyyliä; R^8 ja R^9 ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, alempialkyyliä tai fenyyliä; R^{10} merkitsee alempialkyyliä, tai fenyyliä, jossa voi olla enintään kak-
- 15 si samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä fluori, kloori, bromi, alempialkyyli tai alempialkoksi; m merkitsee lukua 0, 1 tai 2; R^{11} ja R^{12} ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, alempialkyyliä, fenyyliä tai bentsyyliä, jolloin fenyyli-tähteissä voi olla substituent-
- 20 teina fluori, kloori, bromi, alempialkyyli, alempialkoksi tai trifluorimetyyli, tai merkitsevät ryhmää, jonka kaava on $-COR^{13}$ tai $-SO_2R^{14}$, joissa R^{13} merkitsee vetyä, tai merkitsee ryhmää NHR^{15} , tai merkitsee alempialkyyliä tai alempialkoksia, tai merkitsee mahdollisesti alempialkyyli-,
- 25 alempialkoksi-, fluori-, kloori-, bromi-, trifluorimetyyli-, dimetyyliamino- tai dietyyliamino-substituentin omaavaa fenyyliä, bentsyyliä, bentsyylioksia, tienyyliä, furyyliä, pyridyyliä, pyrimidyyliä, kinolyyliä, isokinolyyliä, bentsotiatsolyyliä, bentsoksatsolyyliä, tiatsolyyliä,
- 30 oksatsolyyliä, isoksatsolyyliä tai isotiatsolyyliä; R^{14} merkitsee syklopropyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä, tai alempialkyyliä, jossa on mahdollisesti substituenttina syaano, fluori, kloori, bromi, trifluorimetyyli, tai alempialkoksikarbonyyli, tai merkitsee mahdollisesti
- 35 alempialkyyli-, alempialkoksi-, fluori-, kloori, bromi-, trifluorimetyyli-, dimetyyliamino- tai dietyyliamino-

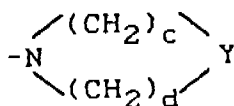
substituentin omaavaa fenyyliä, bentsyyliä, tienyyliä, furyyliä, pyrimidyyliä, pyridyyliä, kinolyyliä, isokinolyyliä, bentsotiatsolyyliä, bentsoksatsolyyliä, tiatsolyyliä, oksatsolyyliä, isoksatsolyyliä tai isotiatsolyyliä, tai merkitsee ryhmää NR^8R^9 , jossa R^8 :lla ja R^9 :llä on edellä mainittu merkitys; ja R^{15} merkitsee alempialkyyliä, jossa on mahdollisesti substituenttina syaano, fluori, kloori tai bromi, tai merkitsee mahdollisesti alempialkyyli-, alempialkoksi-, fluori-, kloori-, bromi-, trifluorimetyyli-, dimetyyliamino- tai dietyyliamino-

substituentin omaavaa fenyyliä, bentsyyliä, tienyyliä, furyyliä, pyridyyliä, pyrimidyyliä, kinolyyliä, isokinolyyliä, bentsotiatsolyyliä, bentsoksatsolyyliä, tiatsolyyliä, oksatsolyyliä, isoksatsolyyliä; tai isotiatsolyyliä, tai R^{11} ja R^{12} muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa renkaan sarjasta



joissa n merkitsee lukua 1 tai 2; tai jossa kaavassa

R^2 ja R^3 yhdessä typpiätoimin kanssa muodostavat ryhmän, jonka kaava on



5

jossa c:llä ja d:llä on edellä mainittu merkitys; ja Y merkitsee happea tai ryhmää NR^5 tai $\text{CH}(\text{CH}_2)_e\text{-NHR}^5$, joissa R^5 :llä on edellä mainittu merkitys, ja e merkitsee lukua 0, 1 tai 2; jolloin kuitenkin

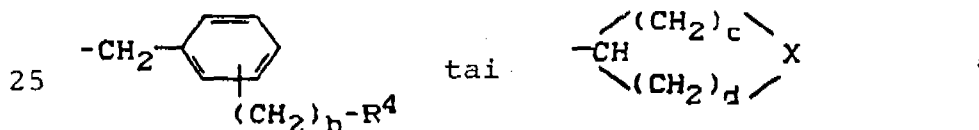
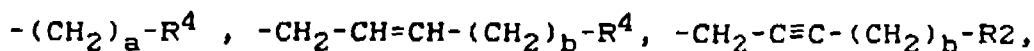
- 10 R^3 ei merkitse 3-hydroksipropyyliä, jos R^1 merkitsee metyyliä ja R^2 propyyliä; ja R^3 ei merkitse 2-metyylitioetyyliä, jos R^1 merkitsee vetyä tai metyyliä ja R^2 vetyä, propyyliä tai propionyyliä; ja niiden suoloja.

- 15 Erityisen ensisijaisia ovat sellaiset yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa

R^1 merkitsee vetyä tai metyyliä;

R^2 merkitsee vetyä, metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, asetyyliä tai propionyyliä; ja

- 20 R^3 merkitsee kinuklidiinia tai ryhmää, jonka kaava on



joissa

a merkitsee lukua 1-6;

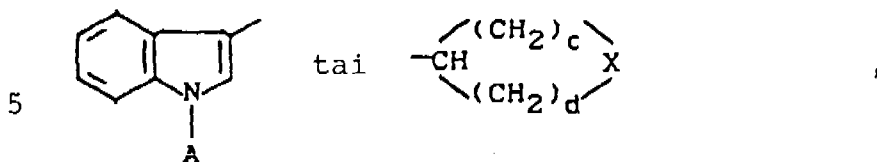
b merkitsee lukua 0, 1 tai 2;

- 30 c merkitsee lukua 1 tai 2;

d merkitsee lukua 2;

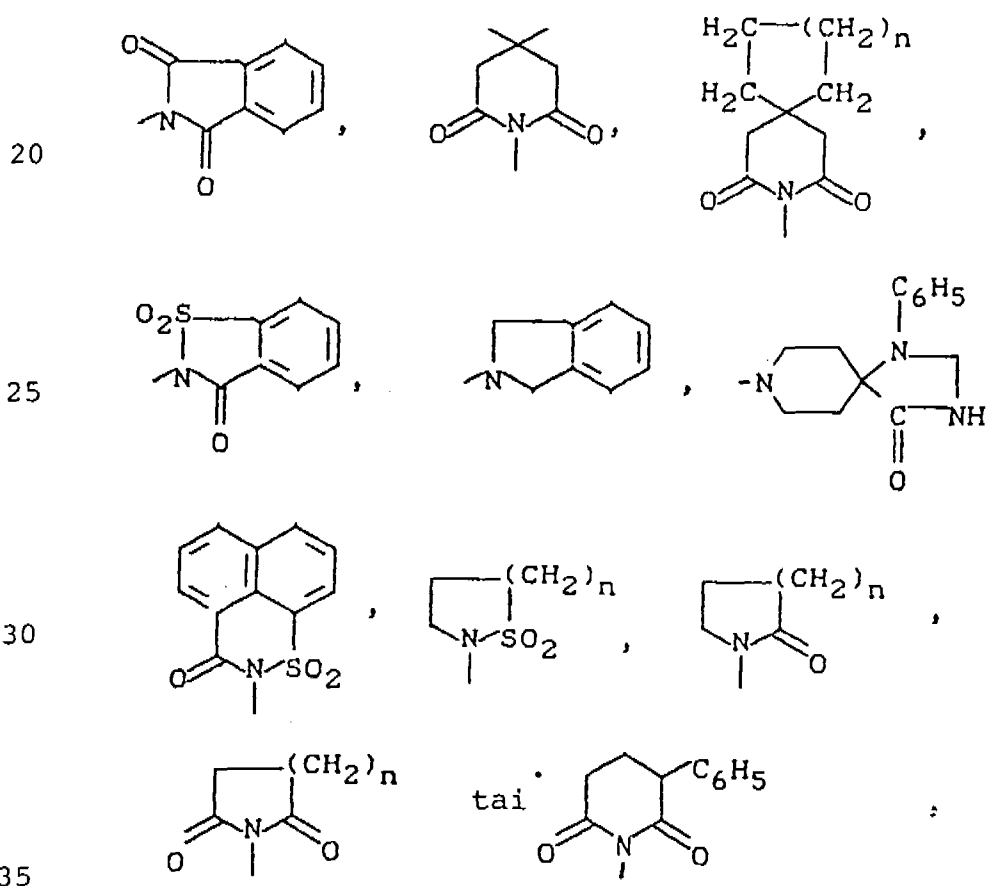
- X merkitsee ryhmää NR^5 , jossa R^5 merkitsee vetyä, metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, isobutyyliä, fenyyliä, bentsyyliä, metoksikarbonyyliä, etoksikarbonyyliä, propoksikarbonyyliä, isopropoksikarbonyyliä, metyyliisulfonyyliä, etyyliisulfonyyliä tai karbonyyliä; ja
- 35

R^4 merkitsee syaanoa tai ryhmää, jonka kaava on $-OR^6$, $-COOR^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_mR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$,



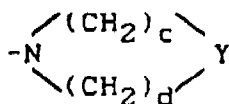
- joissa c:llä, d:llä ja X:llä on edellä mainittu merkitys; A merkitsee vetyä, metyyllisulfonyyliä, fenyyllisulfonyyliä, tolyyllisulfonyyliä, metoksikarbonyyliä tai etoksikarbonyyliä; R^6 merkitsee vetyä, metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, isobutyyliä, asetyyliä, etyylikarbonyyliä, propyylikarbonyyliä, metoksikarbonyyliä, etoksikarbonyyliä, propoksikarbonyyliä, isopropoksikarbonyyliä, butoksikarbonyyliä, isobutoksikarbonyyliä, tetrahydro-
- 10 naftalin-1-yyliä tai 1,2,3-bentsotiadiatsol-6-yyliä; R^7 merkitsee vetyä, metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä tai isobutyyliä; R^8 ja R^9 ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä tai isobutyyliä;
- 15 R^{10} merkitsee metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, isobutyyliä, tai fenyyliä, jossa on mahdollisesti substituenttina fluori, kloori, metyyli, etyyli, propyyli tai isopropyyli; m merkitsee lukua 0, 1 tai 2; R^{11} ja R^{12} ovat samoja tai erilaisia, ja merkitsevät
- 20 vetyä, metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, isobutyyliä, tai fenyyliä, jossa on mahdollisesti substituenttina fluori, kloori, metyyli tai metoksi, tai ryhmää $-COR^{13}$ tai $-SO_2R^{14}$, joissa R^{13} merkitsee ryhmää NHR^{15} , tai metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä,
- 25 metoksia, etoksia, propoksia, isopropoksia, tai merkitsee mahdollisesti metyyli-, metoksi-, fluori- tai kloori-substituentin omaavaa fenyyliä, bentsyyliä, bentsyyliok-
- 30 sia, tienyyliä, furyyliä, pyridyyliä, pyrimidyyliä, kinolyyliä tai isokinolyyliä; R^{14} merkitsee mahdollisesti
- 35 fluori-, kloori-, metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-,

propoksikarbonyyli-, isopropoksikarbonyyli-, butoksi-
 karbonyyli- tai isobutoksikarbonyyli-substituentin omaa-
 vaa metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä
 tai isobutyyliä, tai merkitsee mahdollisesti metyyli-,
 5 etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, metoksi-, fluori- tai
 kloori-substituentin omaavaa fenyyliä, tienyyliä, furyy-
 liä, pyridyyliä, pyrimidyyliä, kinolyyliä tai isokinolyy-
 liä, tai merkitsee ryhmää NR^8R^9 , jossa R^8 :lla ja R^9 :llä
 on edellä mainittu merkitys; ja R^{15} merkitsee mahdollises-
 10 ti fluori- tai kloori-substituentin omaavaa metyyliä,
 etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, isobutyyliä,
 pentyyliä, isopentyyliä, heksyyliä tai isoheksyyliä, tai
 merkitsee fenyyliä, jossa voi olla substituenttina fluori,
 kloori, metyyli tai metoksi; tai R^{11} ja R^{12} yhdessä
 15 typpiätoimin kanssa muodostavat renkaan sarjasta



joissa n merkitsee lukua 1 tai 2; tai jossa kaavassa

R^2 ja R^3 yhdessä typpi-atomin kanssa muodostavat ryhmän, jonka kaava on



5

jossa

c :llä ja d :llä on edellä mainittu merkitys; ja
 Y merkitsee ryhmää, jonka kaava on NR^5 tai
 $\text{CH}(\text{CH}_2)_e\text{-NHR}^5$, joissa R^5 :llä on edellä mainittu merkitys
 10 ja e merkitsee lukua 1 tai 2; jolloin kuitenkin
 R^3 ei merkitse 3-hydroksipropyyliä, jos
 R^1 merkitsee metyyliä ja R^2 propyyliä; ja
 R^3 ei merkitse 2-metyylitioetyyliä, jos
 R^1 merkitsee vetyä tai metyyliä ja R^2 vetyä, pro-
 15 pyyliä tai propionyyliä;
 ja niiden suolat.

Erityisen ensisijaisia ovat yleiskaavan (I) mukai-
 set yhdisteet, joissa on emäksinen typpi. Emäksisellä ty-
 pellä ymmärretään typpiryhmiä, esim. aminoryhmiä, joita
 20 ei ole desaktivoitu. Typpiryhmä voidaan desaktivoida
 elektroneja puoleensa vetävillä ryhmillä. Sellaisia des-
 aktivoivia ryhmiä voivat olla asyyli- tai sulfonyyli-
 ryhmät, jotka ovat sitoutuneet typpeen. Näitä ovat ensi-
 sijaisesti alkyyli-, aryyli- tai aralkyylikarbonyyliryh-
 25 mät, alkyyli-, aryyli-, tai aralkyylisulfonyyli- tai
 -sulfamoyyliryhmät, karboksi, karbamoyyli, tai alkoksi-,
 aryyli-oksi- tai aralkoksikarbonyyliryhmät.

Esimerkkeinä mainittakoon seuraavat substituoidut
 emäksiset 2-aminotetraliinit:

30 N-6-klooriheksyyli-N'-{3-[N-(8-metoksi-1,2,3,4-tetra-
 hydro-2-naftyyli)-N-propyyli]amino}propyyliurea
 8-metoksi-2-[N-propyyli-N-(3-ftaali-imidoyyli-propyyli)]-
 amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
 2-(2-etoksikarbonyyliamido-etyyli)amino-8-metoksi-1,2,3,4-
 35 tetrahydronaftaliini

- 2- $\overline{N}$ -(dietyylikarboniamidoetyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
- 2-{N- $\overline{3}$ -(4-fluoribentseenisulfoniamido)propyyli]-N-propyyli} amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
- 5 2- $\overline{N}$ -(e-aminopropyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
- 8-metoksi-2- $\overline{N}$ -(2-tolueenisulfoniamidoetyyli)-N-propyyli]-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
- 2-{4- $\overline{N}$ -(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-2-)yyli-N-propyyli]amino-butyyli}-1,2,-bentsisotiatslo-3(2H)-oni-1,1-dioksidi
- 10 2- $\overline{N}$ -(2-metaanisulfoniamido-etyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
- 2- $\overline{N}$ -(2-aminoetyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
- 15 2-(N-etoksikarbonyylimetyyli-N-propyyli) amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
- 2-(N-syaanometyyli-N-propyyli) amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
- 20 N{2- $\overline{N}$ -(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-2-yyli)-N-propyyli]amino}etyyli-N'-fenyylurea
- 8-metoksi-2- $\overline{N}$ -propyyli-N-(2-nikotionoyyliamino-etyyli)]-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
- 2-{N- $\overline{2}$ -(3-klooripropyyliisulfoniamido)etyyli]-N-propyyli}-amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
- 25 2-{N- $\overline{2}$ -(4-klooributyyliisulfoniamido)etyyli]-N-propyyli}-amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
- 2- $\overline{N}$ -(2-dimetyyliaminosulfonyyliamido)etyyli-N-propyyli]-amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
- 30 2- $\overline{N}$ -(2-syaanoetyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
- 2- $\overline{N}$ -(2-karboniamido-etyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
- 2- $\overline{N}$ -(2-etyylikarbonyylidioksietyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
- 35

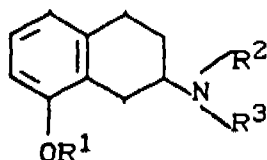
- 2- $\{2-\text{[N-propyyli-N-(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-2-yyli)]amino}\}$ etyyliperhydrotiatsiini-1,1-dioksidi
 2- $\{2-\text{[N-propyyli-N-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-2-yyli)]amino}\}$ etyyli-isotiatsolidiini-1,1-dioksidi
- 5 2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
 2-(N-kinuklidin-3-yyli-N-propyyli) amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
 2-(N-dietyylikarboniamidometyyli-N-propyyli) amino-8-
- 10 metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
 2-[N-(2-metoksikarbonyyliamidoetyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
 2-(2-dietyyliaminoetyyli) amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
- 15 2-[N-(2-metyyliaminoetyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
 2-[N-(2-dietyyliaminoetyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
 2-(1-etoksikarbonyylipiperidin-4-yyli) amino-8-metoksi-
- 20 1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
 2-(4-etoksikarbonyyliaminometyyli)piperidin-1-yyli-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
 2-(3-dimetyyliaminopropyyli) amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
- 25 2-[N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
 2-(1-metyylipiperidin-4-yyli) amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
 2-[N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-N-propionyyli]amino-8-
- 30 metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
 2-[N-(2-dietyyliaminoetyyli)-N-asetyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini
 N-6-klooriheksyyli-N'- $\{3-\text{[N-(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyyli)-N-propyyli]amino}\}$ propyyliureahydro-
- 35 kloridi

- 8-metoksi-2- $\overline{N}$ -propyyli-N-(3-ftaali-imidoyyilipropyyli)]-
amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi
- 2-(2-etoksikarbonyyliamidoetyyli) amino-8-metoksi-1,2,3,4-
tetrahydronaftaliinihydrokloridi
- 5 2- $\overline{N}$ -(dietyylikarboniamidoetyyli)-N-propyyli] amino-8-
metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi
- 2-{N-[3-(4-fluoribentseenisulfoniamido) propyyli]-N-
propyyli} amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini-
hydrokloridi
- 10 8-metoksi-2- $\overline{N}$ -(2-tolueenisulfoniamidoetyyli)-N-propyyli]-
amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi
- 2- $\overline{N}$ -(2-metaanisulfoniamidoetyyli)-N-propyyli] amino-8-
metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi
- 2- $\overline{N}$ -(2-aminoetyyli)-N-propyyli] amino-8-metoksi-1,2,3,4-
15 tetrahydronaftaliinidihydrokloridi
- 2-(N-syaanometyyli-N-propyyli) amino-8-metoksi-1,2,3,4-
tetrahydronaftaliinihydrokloridi
- N-{2- $\overline{N}$ -(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-2-yyli)-N-
propyyli] amino} etyyli-N'-fenyylureahydrokloridi
- 20 8-metoksi-2- $\overline{N}$ -propyyli-N-(2-nikotinoyyliaminoetyyli)]-
amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi
- 2-{N-[2-(3-klooripropyyლისulfoniamido) etyyli]-N-propyyli}-
amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydro-
kloridi
- 25 2-{N-[2-(4-klooributyylisulfoniamido) etyyli]-N-propyyli}-
amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi
- 2- $\overline{N}$ -(2-dimetyyliaminosulfoniamido) etyyli-N-propyyli]-
amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi
- 2- $\overline{N}$ -(2-syaanoetyyli)-N-propyyli] amino-8-metoksi-1,2,3,4-
30 tetrahydronaftaliinihydrokloridi
- 2- $\overline{N}$ -(2-karboniamidoetyyli)-N-propyyli] amino-8-metoksi-
1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi
- 2- $\overline{N}$ -(2-etyylikarbonyylidioksietyyli)-N-propyyli] amino-
8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi
- 35 2-{2- $\overline{N}$ -propyyli-N-(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-
2-yyli)] amino} etyyli-perhydrotiatsiini-1,1-dioksidi-
hydrokloridi

- 2-{2-[N-propyyli-N-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-2-yyli)]amino}etyyli-isotiatsolidiini-1,1-dioksidi-hydrokloridi
- 2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-8-metoksi-1,2,3,4-tetra-
- 5 hydronaftaliinihydrokloridi
- 2-(N-kinuklidin-3-yyli-N-propyyli) amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydrokloridi
- 2-(N-dietyyliaminokarboniamidometyyli-N-propyyli) amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydrokloridi
- 10 2-[N-(2-metoksikarbonyyliamidoetyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi
- 2-(2-dietyyliaminoetyyli) amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi
- 2-[N-(2-metyyliaminometyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-
- 15 1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydrokloridi
- 2-[N-(2-dietyyliaminoetyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydrokloridi
- 2-(1-karbetoksipiperidin-4-yyli) amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydrokloridi
- 20 2-(4-etoksikarbonyyliamido-metyyli)piperidin-1-yyli-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi
- 2-(3-dimetyyliaminopropyyli) amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi
- 2-[N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-
- 25 si-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydrokloridi
- 2-(1-metyylipiperidin-4-yyli) amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydrokloridi
- 2-[N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-N-propionyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydrokloridi
- 30 2-[N-(2-dietyyliaminoetyyli)-N-asetyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

Edelleen on keksitty menetelmä keksinnön mukaisesti substituoitujen emäksisten 2-aminotetraliinien, joiden yleiskaava (I) on

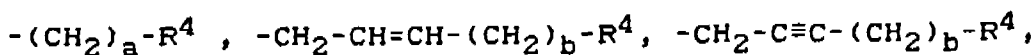
5



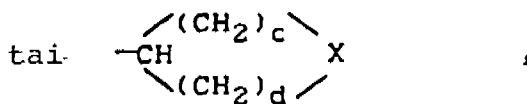
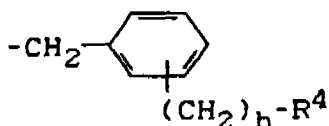
(I),

jossa

- 10 R^1 merkitsee vetyä tai alkyyliä;
 R^2 merkitsee vetyä, alkyyliä tai asyyliä; ja
 R^3 merkitsee kinuklidiinia tai ryhmää, jonka kaava on



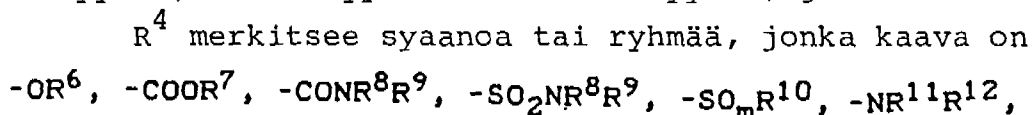
15



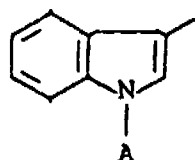
joissa

- 20 a merkitsee lukua 1-10;
b merkitsee lukua 0, 1, 2, 3 tai 4;
c merkitsee lukua 0, 1 tai 2;
d merkitsee lukua 2 tai 3;

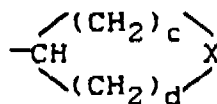
- 25 X merkitsee happea, rikkiä tai ryhmää NR^5 , jossa R^5 merkitsee vetyä tai sykloalkyyliä, tai merkitsee alkyyliä, jossa voi olla substituenttina halogeeni, hydroksi, amino, alkyyliamino, dialkyyliamino, karbomoyyli tai sulfamoyyli, tai merkitsee aryyliä, heteroaryyliä, aralkyyliä, alkoksikarbonyyliä, alkyyლისulfonyyliä, fenyyლისulfonyyliä, tolyylisulfonyyliä, bentsyyლისulfonyyliä, formyyliä, karbamoyyliä tai sulfamoyyliä; ja



35

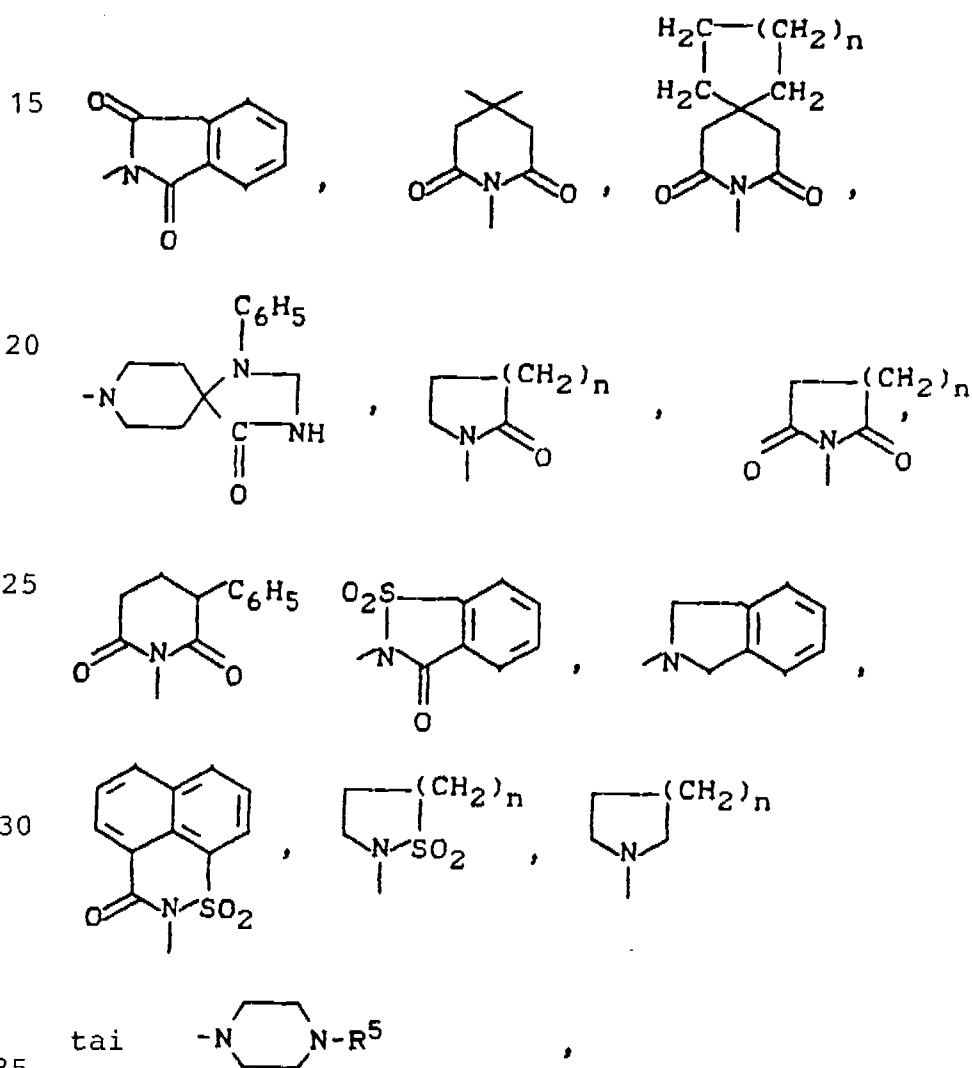


tai



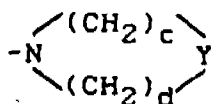
joissa c:llä, d:llä ja X:llä on edellä mainittu merkitys; A merkitsee vetyä, alkyylisulfonyyliä, fenyylisulfonyyliä, tolyylisulfonyyliä, bentsyylisulfonyyliä, asyyliä tai arkoksikarbonyyliä; R^6 merkitsee vetyä, alkyyliä, alkenyyliä, sykloalkyyliä, aryyliä, aralkyyliä, asyyliä, alkoksikarbonyyliä, aryylioksikarbonyyliä, aralkoksikarbonyyliä, tetrahydronaftalin-1-yyliä tai bentsotiadiatsolyyliä; R^7 merkitsee vetyä, alkyyliä, alkenyyliä, aryyliä tai aralkyyliä; R^8 ja R^9 ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, alkyyliä, aryyliä tai aralkyyliä; R^{10} merkitsee alkyyliä, sykloalkyyliä, aryyliä tai aralkyyliä, jolloin aryyliähteissä voi olla enintään kolme samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, syaano, alkyyli, alkoksi, trifluorimetyyli tai trifluorimetoksi; m merkitsee lukua 0, 1 tai 2; R^{11} ja R^{12} ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä alkyyliä, aryyliä tai aralkyyliä, jolloin aryyliähteissä voi olla substituenttina halogeeni, syaano, alkyyli, alkoksi tai trifluorimetyyli, tai merkitsevät ryhmää, jonka kaava on $-\text{COR}^{13}$ tai $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, joissa R^{13} merkitsee vetyä, tai ryhmää RNH^{15} , tai merkitsee alkyyliä tai alkoksia, tai merkitsee aryyliä, aryylioksia, aralkyyliä, aralkoksia tai heteroaryyliä, jolloin mainituissa tähteissä voi olla enintään kolme samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä alkyyli, alkoksi, alkyylitio, halogeeni, syaano, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, trifluorimetyylitio, amino, alkyyliamino tai dialkyyliamino; R^{14} merkitsee sykloalkyyliä, tai merkitsee alkyyliä, jossa voi olla substituenttina syaano, halogeeni, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai alkoksikarbonyyli, tai merkitsee aryyliä, aralkyyliä tai heteroaryyliä, jolloin mainituissa tähteissä voi olla enintään kolme samanlaista tai erilaisista substituenttia ryhmästä alkyyli, akoksi, alkyylitio, halogeeni, syaano, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, trifluorimetyylitio, amino, alkyyliamino tai dialkyyliamino, tai merkitsee ryhmää NR^8R^9 , jossa R^8 :lla ja

R^9 :llä on edellä mainittu merkitys; ja R^{15} merkitsee vet-
 tyä, tai merkitsee sykloalkyyliä, tai merkitsee alkyyliä,
 jossa on mahdollisesti substituenttina syaano, halogeeni,
 trifluorimetyyli tai trifluorimetoksi, tai merkitsee
 5 aryyliä, aralkyyliä tai heteroaryyliä, jolloin aryyli-
 teissä voi olla enintään kolme samanlaista tai erilaista
 substituenttia ryhmästä alkyyli, alkoksi, alkyyli-
 tio, halogeeni, syaano, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, tri-
 fluorimetyyli-
 tio, amino, alkyyliamino tai dialkyyliamino;
 10 tai jolloin R^{11} ja R^{12} yhdessä typpi-
 atomin kanssa muodostavat renkaan sarjasta



joissa n merkitsee lukua 1 tai 2; tai jossa kaavassa

R^2 ja R^3 yhdessä typpiätomien kanssa muodostavat ryhmän, jonka kaava on

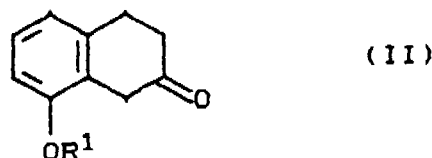


jossa

c :llä ja d :llä on edellä mainittu merkitys; ja Y merkitsee happea, rikkiä tai ryhmää, jonka kaava on NR^5 tai $\text{CH}(\text{CH}_2)_e\text{-NHR}^5$, joissa R^5 :llä on edellä mainittu merkitys, ja e merkitsee lukua 0-4; jolloin kuitenkin

R^3 ei merkitse 3-hydroksipropyyliä, jos R^1 merkitsee metyyliä ja R^2 propyyliä; ja jolloin R^3 ei merkitse 2-metyylitiotyliä, jos R^1 merkitsee vetyä tai metyyliä ja R^2 vetyä, propyyliä tai propionyliä; ja

niiden suolojen valmistamiseksi, joka menetelmä on tunnettu siitä, että tetralonien, joiden yleiskaava (II) on



jossa

R^1 :llä on mainittu merkitys; annetaan reagoida amiinien kanssa, joiden yleiskaava (III) on

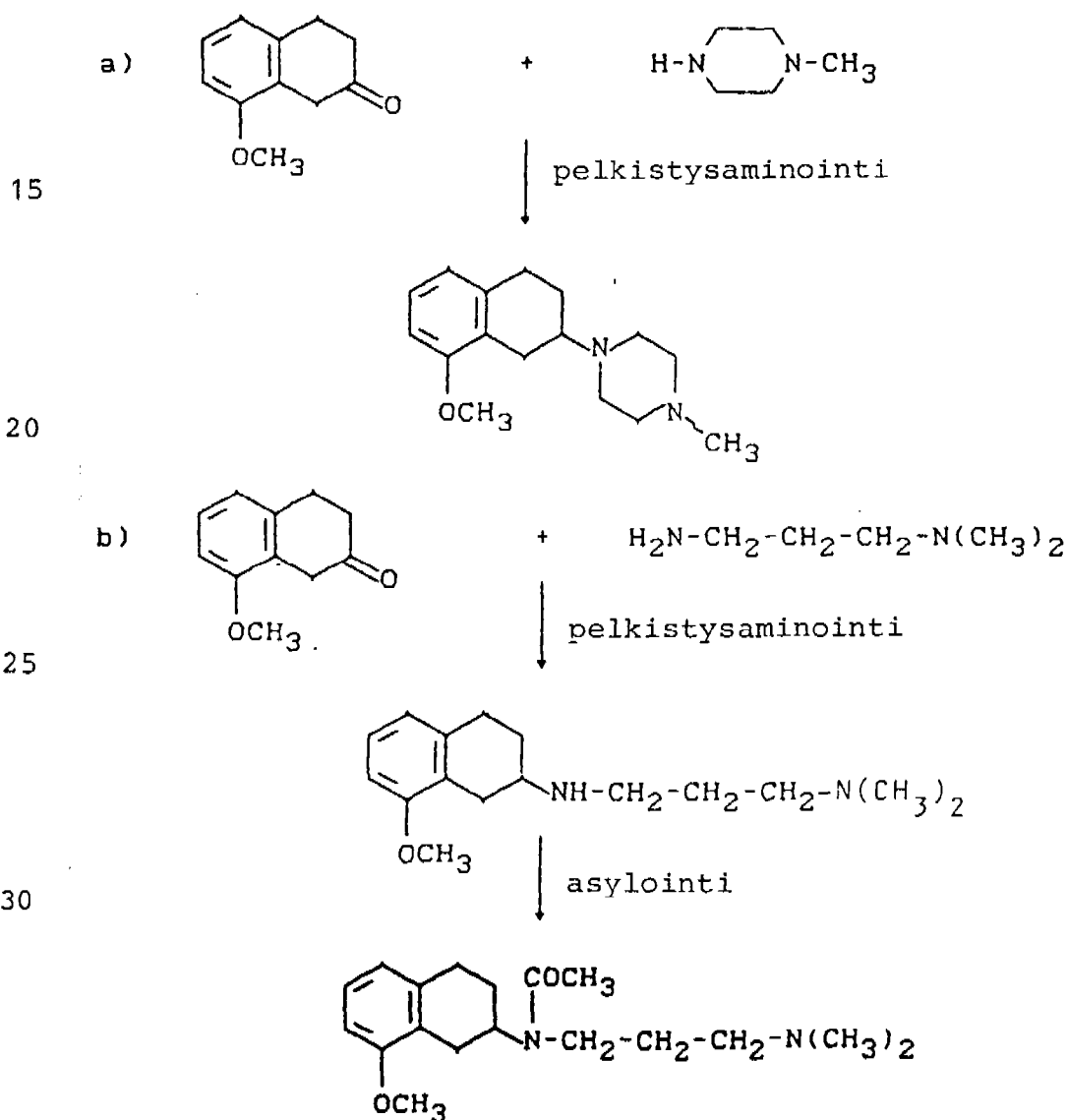


jossa

R^2 :lla ja R^3 :lla on mainittu merkitys; R^2 ei kuitenkaan saa merkitä asyyliä; inertissä liuottimessa, mahdollisesti apuaineiden läsnäollessa; sitten pelkistetään välituotteen inertissä liuottimessa; sitten, kun kyseessä on asyyliyhdisteiden (R^2 = asyyli) valmistus, reaktion annetaan tapahtua

asylointiaineen kanssa; sitten mahdollisesti toiminnalliset ryhmät muutetaan pelkistämällä, hydrolysoimalla, hapettamalla tai antamalla niiden reagoida elektrofiilisten reagenssin kanssa toisiksi toiminnallisiksi ryhmiksi; ja sitten, kun kyseessä on suolojen valmistus, reaktion annetaan tapahtua vastaavan hapon kanssa.

Kun kyseessä on reaktio syklisten amiinien kanssa, keksinnön mukainen menetelmä voidaan esittää reaktiokaavion (a) mukaisesti ja kun kyseessä on reaktio avoketjuisten amiinien kanssa reaktiokaavion (b) mukaisesti:



Lähtöaineina käytettävät yleiskaavan (II) mukaiset tetralonit ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin [P. A. Robins, J. Walker, J. Chem. Soc. 1958, 409; Cornforth ym., J. Chem. Soc. 1942, 189].

- 5 Lähtöaineina käytettävät yleiskaavan (III) mukaiset amiinit ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin [Houben-Weyl's "Methoden der organischen Chemie", Bd XI/1 ja XI/2].

- 10 Kun kyseessä on reaktio primääristen amiinien kanssa, välituotteet ovat Schiff'in emäksiä, ja kyseen ollessa reaktiosta sekundääristen amiinien kanssa, välituotteet ovat enamiini- tai immoniumsuoloja.

- 15 Väliyhdisteiden valmistus tetralonien (II) ja amiinien (III) reaktion avulla tapahtuu inerteissä orgaanisissa liuottimissa, mahdollisesti katalyytin läsnä ollessa ja mahdollisesti vettä sitovan aineen läsnä ollessa.

- 20 Keksinnön mukainen menetelmä voidaan suorittaa kahdessa vaiheessa, so. eristämällä välituotteet. Samoin keksinnön mukainen menetelmä voidaan suorittaa yksivaiheisena menetelmänä.

- 25 Inerteiksi liuottimiksi soveltuvat tällöin tavalliset orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktioolosuhteissa. Näitä ovat ensisijaisesti alkoholit kuten metanoli, etanoli, propanoli tai isopropanoli, tai eetterit kuten dietyylieetteri, butyyli-metyylieetteri, dioksaa-
ni, tetrahydrofuraani, glykolidimetyylieetteri tai dietyleeniglykolidimetyylieetteri, tai halogeenihiilivedyt kuten esimerkiksi metyleenikloridi, kloroformi tai tetra-
kloorimetaani, tai hiilivedyt kuten bentseeni, tolueeni,
30 ksyleeni, tai maaöljyfraktiot, tai amidit kuten dimetyyli-formamidi tai heksametyylifosforihappotriamidi, tai etikkahappo.

Sen lisäksi voidaan käyttää mainittujen liuottimien seoksia.

Katalyytteinä käytetään yleensä protonihappoja. Näitä ovat ensisijaisesti epäorgaaniset hapot kuten esimerkiksi suolahappo tai rikkihappo, tai orgaaniset karboksyylihapot, joissa on 1-6 C-atomia, joissa mahdollisesti on substituenttina fluori, kloori ja/tai bromi, kuten esimerkiksi etikkahappo, trifluorietikkahappo, trikloorietikkahappo tai propionihappo, tai sulfonihapot, joissa on C₁-C₄-alkyyilitähteitä tai aryyilitähteitä kuten esimerkiksi metaanisulfonihappo, etaanisulfonihappo, bentseenisulfonihappo tai tolueenisulfonihappo.

Reaktiossa muodostunut vesi voidaan poistaa mahdollisesti seoksena käytettävän liuottimen kanssa reaktion aikana tai sen jälkeen esim. tislamalla tai lisäämällä vettä sitovia aineita, kuten esimerkiksi fosforipentoksidia tai ensisijaisesti molekyyliseulan avulla.

Reaktio suoritetaan yleensä lämpötila-alueella
0 °C - +150 °C, ensisijaisesti alueella +20 °C - +100 °C.

Tislattaessa aseotrooppisesti reaktiossa muodostunut vesi käytettävien liuottimien kanssa, työskentely
20 tapahtuu ensisijaisesti aseotroopin kiehumislämpötilassa.

Reaktio voidaan suorittaa normaalipaineessa, sitä korkeammassa ja sitä alemmassa paineessa (esim. välillä 0,5-5 baaria). Yleensä suoritus tapahtuu normaalipaineessa.

25 Reaktiota suoritettaessa lähtöaineita käytetään yleensä tetralonin (II) ja amiinin (III) moolisuhteen ollessa 0,5:2-1:2. Ensisijaisesti reagoivia aineita käytetään samoin moolimäärin.

Välituotteiden pelkistys tapahtuu joko vedessä
30 tai inerteissä orgaanisissa liuottimissa kuten alkoholeissa, eettereissä tai halogeenihiilivedyissä, tai niiden seoksissa, katalyyteillä kuten Raney-nikkelin, palladiumin, luuhiilellä olevan palladiumin tai platinan läsnä ollessa, tai myös hydrideillä inerteissä liuottimissa,
35 mahdollisesti katalyytin läsnä ollessa.

5

10

20

30

35

Tässä tapauksessa reaktio suoritetaan lämpötila-
alueella 0°C - $+150^{\circ}\text{C}$, ensisijaisesti välillä 0°C -
 $+100^{\circ}\text{C}$ normaalipaineessa. Samoin reaktio voidaan suorit-
taa alipaineessa tai ylipaineessa (esim. pommiputkessa).

5 Jos keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan
yksi-astia-rekationa, on osoittautunut edulliseksi,
että amiinia käytetään yksi-kymmenkertainen, ensisijai-
sesti enintään 5-kertainen ylimäärä tetralonin suhteen.

Asylointi tapahtuu yleensä inerteissä liuottimissa
10 antamalla keksinnön mukaisten yhdisteiden, joissa $R^2 = H$,
reagoida asylointiaineiden, ensisijaisesti reaktiokykyis-
ten karboksyylihappojohdannaisten kanssa, mahdollisesti
emästen läsnä ollessa.

Inerttejä liuottimia ovat tällöin yleensä vesi tai
15 orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktio-olosuh-
teissa. Näitä ovat ensisijaisesti alkoholit kuten meta-
noli, etanoli, propanoli, tai isopropanoli, tai eetterit
kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai
glykolidimetyylieetteri, tai hiilivedyt kuten bentseeni,
20 tolueeni, ksyleeni tai maaöljyfraktiot, tai halogeenihiili-
vedyt kuten metyleenikloridi, kloroformi tai tetrakloori-
metaani, tai karboksyylihapot kuten etikkahappo tai pro-
pionihappo, tai karboksyylihappoanhydridit kuten propioni-
happoanhydridi tai asetanhydridi. Samoin voidaan käyttää
25 myös mainittujen liuottimien seoksia.

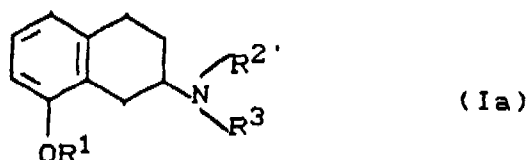
Reaktiokykyisiä karboksyylihappojohdannaista ovat
yleensä karboksyylihappohalogenidit tai karboksyylihappo-
anhydridit. Ensisijaisia ovat tällöin alifaattiset kar-
boksyylihappobromidit, -kloridit tai -anhydridit. Erityi-
30 sen ensisijaisia ovat etikkahappokloridi, etikkahappo-
bromidi, etikkahappoanhydridi, propionihappokloridi, pro-
pionihappobromidi, propionihappoanhydridi.

Emäksinä voidaan käyttää tavallisia emäksisten
reaktioiden emäksiä yhdisteit. Näitä ovat ensisijaisesti
35 alkali- tai maa-alkalimetallihydroksidit tai -karbonaatit

kuten esimerkiksi litiumhydroksidi, natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi tai bariumhydroksidi, natriumkarbonaatti tai kaliumkarbonaatti, tai alkalialkoholaatit kuten esimerkiksi natriummetanolaatti, natriumetanolaatti, kalium-
5 metanolaatti tai kaliumetanolaatti.

Asylointi suoritetaan yleensä lämpötila-alueella $-20^{\circ}\text{C} - +100^{\circ}\text{C}$, ensisijaisesti välillä $0^{\circ}\text{C} - +50^{\circ}\text{C}$, normaalipaineessa.

Tämän keksinnön puitteissa disubstituoidut 2-amino-
10 tetraliinit (Ia) vastaavat yleiskaavaa

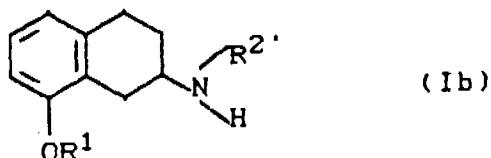


15 jossa

R¹:llä ja R³:lla on mainittu merkitys ja R²' merkitsee alkyyliä.

Tämän keksinnön puitteissa alkyyli-substituoidut 2-aminotetraliinit (Ib) vastaavat yleiskaavaa

20



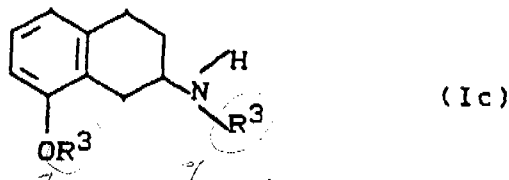
jossa

25

R¹:llä on edellä mainittu merkitys ja R²' merkitsee alkyyliä.

Tämän keksinnön puitteissa monosubstituoidut emäk-
siset 2-aminotetraliinit (Ic) vastaavat kaavaa

30



jossa

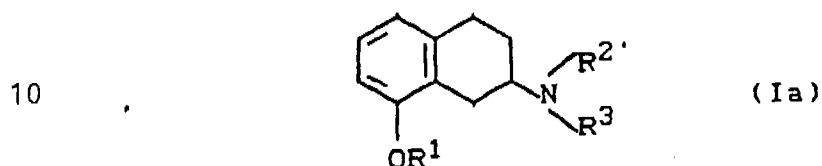
R¹:llä ja R³:lla on edellä mainittu merkitys.

tarkis-
tettava

Edelleen on keksitty muu menetelmä yleiskaavan (Ia) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi lähtemällä kaavojen (Ib) ja (Ic) mukaisista keksinnön mukaisista yhdisteistä, jolloin lähtöyhdisteitä (Ib) ja (Ic) saadaan edellä maini-

5 tun keksinnön mukaisen pelkistysaminointimenetelmän mukaisesti.

Yleiskaavan (Ia) mukaisia yhdisteitä



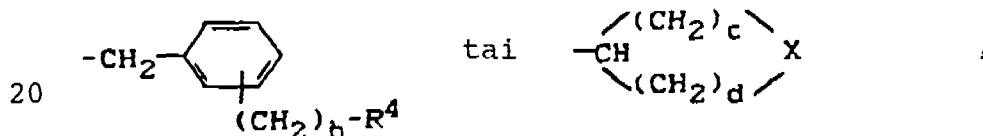
jossa

R^1 merkitsee vetyä tai alkyyliä;

$R^{2'}$ merkitsee alkyyliä; ja

15 R^3 merkitsee kinuklidiinia tai ryhmää, jonka kaava on

$-(CH_2)_a-R^4$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_b-R^4$, $-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_b-R^4$,



joissa

a merkitsee lukua 1-10;

b merkitsee lukua 0, 1, 2, 3 tai 4;

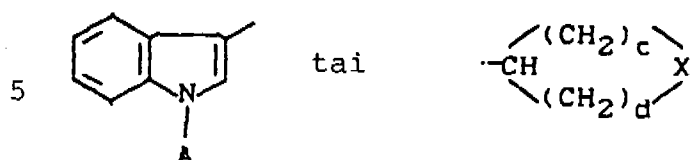
25 c merkitsee lukua 0, 1 tai 2;

d merkitsee lukua 2 tai 3;

X merkitsee happea, rikkiä tai ryhmää NR^5 , jossa R^5 merkitsee vetyä tai sykloalkyyliä, tai merkitsee alkyyliä, jossa voi olla substituenttina halogeeni, hydroksi, amino, alkyyliamino, dialkyyliamino, karbamoyyli tai

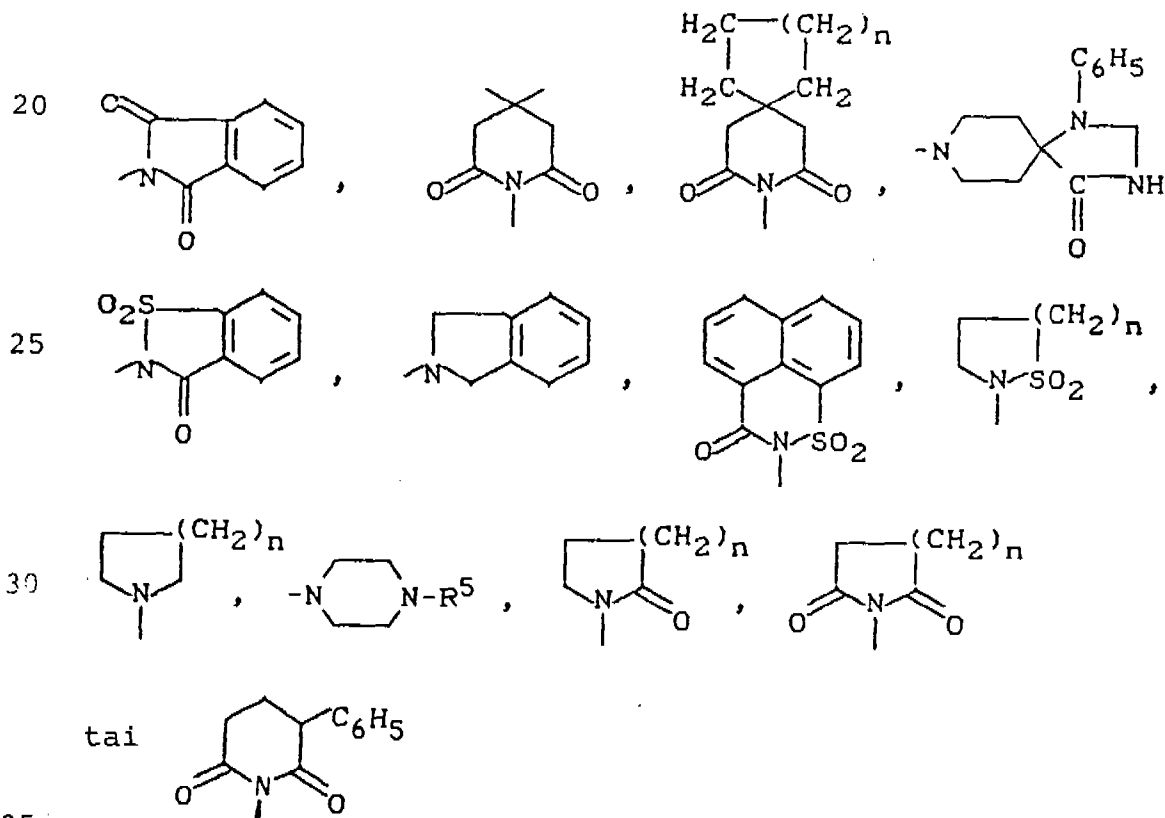
30 sulfamoyyli, tai merkitsee aryyliä, heteroaryyliä, aralkyyliä, alkoksikarbonyyliä, alkyylisulfonyyliä, fenyyli-sulfonyyliä, tolyylisulfonyyliä, bentsyylisulfonyyliä, formyylia, karbamoyyliä tai sulfamoyyliä; ja

R^4 merkitsee syaanoa tai ryhmää, jonka kaava on $-OR^6$, $-COOR^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2NR^8R^9$, $-SO_mR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$,



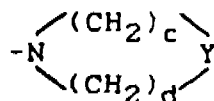
- joissa c:llä, d:llä ja X:llä on edellä mainittu merkitys; A merkitsee vetyä, alkyylisulfonyyliä, fenyylisulfonyyliä, tolyylisulfonyyliä, bentsyylisulfonyyliä, asyyliä tai
- 10 alkoksikarbonyyliä; R^6 merkitsee vetyä, alkyyliä, alkenyyliä, sykloalkyyliä, aryyliä, aralkyyliä, asyyliä, alkoksikarbonyyliä, aryylioksikarbonyyliä, aralkoksikarbonyyliä, tetrahydronaftalin-1-yyliä tai bentsotiadiatsolyyliä;
- 15 R^7 merkitsee vetyä, alkyyliä, alkenyyliä, aryyliä tai aralkyyliä; R^8 ja R^9 ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, alkyyliä, aryyliä tai aralkyyliä;
- R^{10} merkitsee alkyyliä, sykloalkyyliä aryyliä tai aralkyyliä, jolloin aryyliä tähteissä voi olla enintään kolme samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä syaano,
- 20 alkyyli, alkoksi, trifluorimetyyli tai trifluorimetoksi; m merkitsee lukua 0, 1 tai 2; R^{11} ja R^{12} ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, alkyyliä, aryyliä tai aralkyyliä, jolloin aryyliä tähteissä voi olla substituenttina halogeeni, syaano, alkyyli, alkoksi tai trifluorimetyyli,
- 25 tai merkitsevät ryhmää, jonka kaava on $-COR^{13}$ tai $-SO_2R^{14}$, joissa R^{13} merkitsee vetyä, tai merkitsee ryhmää NHR^{15} , tai merkitsee alkyyliä tai alkoksia, tai merkitsee aryyliä, aryylioksia, aralkyyliä, aralkoksia tai heteroaryyliä, jolloin mainituissa tähteissä voi olla enintään
- 30 kolme samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä alkyyli, alkoksi, alkyylitio, halogeeni, syaano, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, trifluorimetyylitio, amino, alkyyliamino tai dialkyyliamino, R^{14} merkitsee sykloalkyyliä tai merkitsee alkyyliä, jossa voi olla substituenttina
- 35 syaano, halogeeni, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai alkoksikarbonyyli, tai merkitsee aryyliä tai hetero-

- aryyliä, jolloin mainituissa tähteissä voi olla enintään kolme samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä alkyyli, alkoksi, alkyyliitio, halogeeni, syaano, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, trifluorimetyyliitio, amino, alkyyliamino tai dialkyyliamino, tai merkitsee ryhmää NR^8R^9 , jossa R^8 :lla ja R^9 :llä on edellä mainittu merkitys ja R^{15} merkitsee vetyä, tai merkitsee syklo-alkyyliä, tai merkitsee alkyyliä, jossa on mahdollisesti substituenttina syaano, halogeeni, trifluorimetyyli tai trifluorimetoksi, tai merkitsee aryyliä, aralkyyliä tai heteroaryyliä, jolloin aryyliä tähteissä voi olla enintään kolme samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä alkyyli, alkoksi, alkyyliitio, halogeeni, syaano, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, trifluorimetyyliitio, amino, alkyyliamino tai dialkyyliamino; tai jossa R^{11} ja R^{12} yhdessä tyypiatomin kanssa muodostavat renkaan sarjasta



joissa n merkitsee lukua 1 tai 2, tai jossa kaavassa

R^2 ja R^3 yhdessä typpiätoimin kanssa muodostavat ryhmän, jonka kaava on

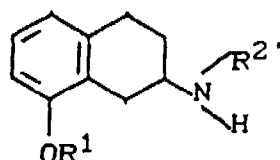


jossa

c :llä ja d :llä on edellä mainittu merkitys; ja Y merkitsee happea, rikkiä tai ryhmää, jonka kaava on NR^5 tai $\text{CH}(\text{CH}_2)_e\text{-NHR}^5$, joissa R^5 :llä on edellä mainittu merkitys, ja e merkitsee lukua 0-4; jolloin kuitenkin

R^3 ei merkitse 3-hydroksipropyyliä, jos R^1 merkitsee metyyliä ja R^2 propyyliä; ja jolloin R^3 ei merkitse 2-metyylitioetyyliä, jos R^1 merkitsee vetyä tai metyyliä ja R^2 propyyliä; ja niiden suoloja voidaan valmistaa antamalla (A) alkyylisubstituoitujen 2-aminonitriilien, joiden yleiskaava (Ib) on

20



(Ib)

jossa

25 R^1 :llä ja R^2 :llä on edellä mainittu merkitys; reagoida halogeeniyhdisteiden kanssa, joiden yleiskaava (IV) on

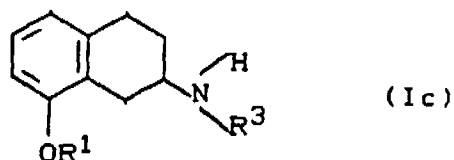


jossa

30 R^3 :lla on edellä mainittu merkitys ja Hal merkitsee halogeenia, ensisijaisesti klooria, bromia tai jodia, inerteissä liuottimissa, emästen läsnä ollessa, mahdollisesti reaktiokiihdyttimien läsnä ollessa; sitten mahdollisesti toiminnalliset ryhmät muutetaan pelkistämällä, hydrolysoimalla, hapettamalla tai antamalla niiden reagoida elektrofiilisten reagenssien kanssa, muik-

toiminnallisiksi ryhmiksi; ja sitten, kysymyksen ollessa suolojen valmistamisesta, niiden annetaan reagoida vastaavien happojen kanssa; tai antamalla

(B) monosubstituoitujen emäksisten 2-aminotetra-
5 liinien, joiden yleiskaava (Ic) on



10 jossa

R¹:llä ja R³:lla on edellä mainittu merkitys, reagoida yleiskaavan (V) mukaisten yhdisteiden kanssa



15 jossa

R²':lla on edellä mainittu merkitys ja

D merkitsee karbonyyli-hapetta,

inerteissä liuottimissa, mahdollisesti katalyytin läsnä ollessa; sitten saatut välituotteet pelkistetään inerteissä liuottimissa; sitten mahdollisesti toiminnalliset

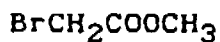
20 ryhmät muutetaan pelkistämällä, hydrolysoimalla, hapettamalla tai antamalla niiden reagoida elektrofiilisten reagenssien kanssa, muiksi toiminnallisiksi ryhmiksi; ja sitten, kysymyksen ollessa suolojen valmistamista, niiden annetaan reagoida vastaavien happojen kanssa.

Käytettävien lähtöaineiden lajista riippuen molemmat menetelmävaihtoehdot A ja B ovat valaistavissa seuraavien kaavioiden avulla:

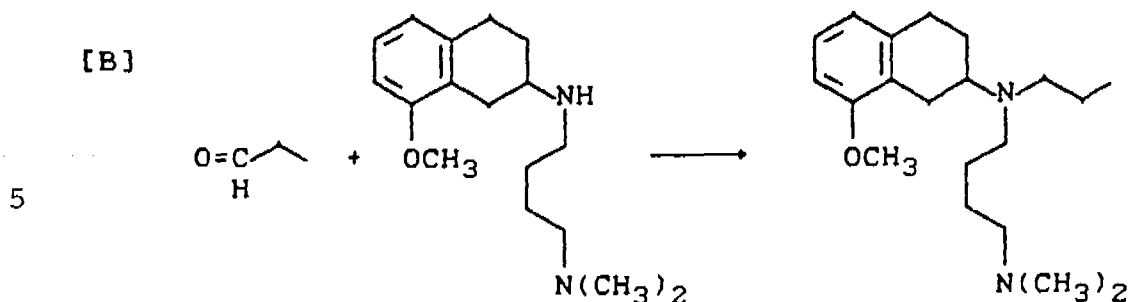
30 [A]



35



[B]



Menetelmävaihtoehto A

10 Liuottimina voidaan tällöin käyttää tavallisia
 orgaanisia liuottimia, jotka eivät muutu reaktio-olosuh-
 teissa. Näitä ovat ensisijaisesti alkoholit kuten metanoli,
 etanoli, propanoli tai isopropanoli, tai eetterit kuten
 dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, glykoli-
 15 dimetyylieetteri tai butyylimetyylieetteri, tai ketonit
 kuten asetoni tai butanoni, tai amidit kuten dimetyyli-
 formamidi tai heksametyylifosforihappotriamidi, tai di-
 metyyylisulfoksidi, asetonitriili, etyyliasetaatti, tai
 halogeenihiilivedyt kuten metyleenikloridi, kloroformi tai
 20 tetrakloorimetaani, tai pyridiini, pikoliini tai N-metyy-
 lipiperidiini. Samoin voidaan käyttää mainittujen liuotti-
 mien seoksia.

Emäksiksi soveltuvat tavalliset epäorgaaniset tai
 orgaaniset emäkset. Näitä ovat ensisijaisesti alkalihyd-
 25 rokdisit kuten esimerkiksi natrium- tai kaliumhydroksidi,
 tai alkalikarbonaatit kuten natrium- tai kaliumkarbonaatti,
 tai alkalialkoholaatit kuten esimerkiksi natrium- tai ka-
 liummetanolaatti, tai natrium- tai kaliumetanolaatti, tai
 orgaaniset amiinit kuten trietyyliamiini, pikoliini tai
 30 N-metyylipiperidiini, tai amidit kuten natriumamidi tai
 litiumdi-isopropyyliamidi, tai orgaaniset yhdisteet, ku-
 ten butyyllitium tai fenyyllitium.

Reaktio suoritetaan yleensä lämpötila-alueella
 0 °C - +150 °C, ensisijaisesti välillä huoneen lämpötila -
 35 +80 °C.

Reaktio suoritetaan yleensä normaalipaineessa. Reaktio voidaan kuitenkin suorittaa samoin myös korkeamassa tai alemmassa paineessa.

Reaktiokiihdyttiminä käytetään yleensä alkalijodideja, ensisijaisesti natriumjodidia tai kaliumjodidia.

Emästä käytetään tällöin määrin 1-5, ensisijaisesti 1-2 moolia moolia kohden halogeeniyhdistettä laskien. Halogeeniyhdistettä käytetään ensisijaisesti enintään 10-kertaisin ylimäärin, ensisijaisesti enintään 5-kertaisin ylimäärin alkyyli-substituoidun 2-aminotetraliini (Ib) suhteen.

Menetelmävaihtoehto B

Kun kyseessä on reaktio primääristen amiinien kanssa, välituotteet ovat Schiff'in emäksiä, ja kun kyseessä on reaktio sekundääristen amiinien kanssa, välituotteet ovat enamiini- tai immoniumsuoloja.

Välituotteiden valmistus ensimmäisessä vaiheessa tapahtuu inerteissä orgaanisissa liuottimissa, mahdollisesti katalyytin läsnä ollessa ja mahdollisesti vettä sitovan aineen läsnä ollessa.

Keksinnön mukainen menetelmä voidaan suorittaa kahdessa vaiheessa, so. eristämällä välituotteet. Samoin pelkistys voidaan suorittaa yksiastia-menetelmällä.

Inerteiksi liuottimiksi soveltuvat tällöin tavalliset orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktioolosuhteissa. Näitä ovat ensisijaisesti alkoholit kuten metanoli, etanoli, propanoli tai isopropanoli, tai eetterit kuten dietyylieetteri, butyyli-metyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, glykolidimetyylieetteri tai dietyyliyglykolidietyylieetteri, tai halogeenihiilivedyt kuten esimerkiksi metyleenikloridi, kloroformi tai tetra-kloorimetaani, tai hiilivedyt kuten bentseeni, tolueni, ksyleeni, tai maaöljyfraktiot, tai amidit kuten dimetyyli-formamidi tai heksametyylifosforihappotriamidi tai etikkahappo. Sen lisäksi on mahdollista käyttää mainittujen liuottimien seoksia.

Katalyytteinä käytetään yleensä protonihappoja.

Näitä ovat ensisijaisesti epäorgaaniset hapot kuten esimerkiksi suolahappo tai rikkihappo, tai orgaaniset karboksyylihapot, joissa on 1-6 C-atomia, joissa on mahdollisesti substituentteina fluori, kloori ja/tai bromi, kuten esimerkiksi etikkahappo, trifluorietikkahappo, trikloorietikkahappo tai propionihappo, tai sulfonihapot, joissa on C₁-C₄-alkyylitähhteitä tai aryylitähhteitä kuten esimerkiksi metaanisulfonihappo, etaanisulfonihappo, bentseenisulfonihappo tai tolueenisulfonihappo.

Reaktiossa muodostunut vesi voidaan poistaa mahdollisesti seoksena käytettävän liuottimen kanssa reaktion aikana tai sen jälkeen esim. tislamalla tai lisäämällä vettä sitovia aineita, kuten esimerkiksi fosforipentoksidia tai ensisijaisesti molekyyliseulaa.

Reaktio suoritetaan yleensä lämpötila-alueella
0 °C - +150 °C, ensisijaisesti välillä +20 °C - +100 °C.

Tislattaessa reaktiossa muodostunutta vettä aseotrooppisesti käytettävien liuottimien kanssa, työskennellään ensisijaisesti aseotroopin kiehumislämpötilassa.

Reaktio voidaan suorittaa normaalipaineessa, sitä korkeammassa ja alemmassa paineessa (esim. 0,5-5 baaris-
sa). Yleensä työskentely tapahtuu normaalipaineessa.

Reaktiota suoritettaessa yhdistettä (V) käytetään
25 määrin 0,1-10, ensisijaisesti 0,5-5 moolia, moolia kohden
monosubstituoitua emäksistä 2-aminotetraliinia (Ic) las-
kien.

Väli­tuot­teiden pel­kistys tapahtuu joko vedyllä vedessä tai inerteissä orgaanisissa liuottimissa kuten al­koholeissa, eettereissä tai halogeeni­hiilivedyissä, tai
30 niiden seoksissa, katalyyttien kuten Raney-nikkelin, pal­ladiumin, luuhiilellä olevan palladiumin, tai platinan kanssa, tai hydridien kanssa inerteissä liuottimissa, mahdolisesti katalyytin läsnäollessa.

35 Reaktio suoritetaan ensisijaisesti hydridien kuten
kompleksisten boorihydridien tai aluminiumhydridien kanssa.

Erityisen ensisijaisesti tällöin käytetään natriumboori-
hydridiä, litiumaluminiumhydridiä tai natriumsyaani-
boorihydridiä.

- Liuottimiksi soveltuvat tällöin kaikki inertit
5 orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktio-olosuh-
teissa. Näitä ovat ensisijaisesti alkoholit kuten meta-
noli, etanoli, propanoli tai isopropanoli, tai eetterit
kuten dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, gly-
kolidimetyylieetteri, tai dietyleeniglykolidimetyyli-
10 eetteri tai amidit kuten heksametyylifosforihappotriami-
di tai dimetyyliformamidi, tai etikkahappo. Samoin voi-
daan käyttää mainittujen liuottimien seoksia.

- Katalyytteinä pelkistyksessä käytetään yleensä
protonihappoja. Näitä ovat ensisijaisesti epäorgaaniset
15 hapot kuten esimerkiksi suolahappo tai rikkihappo, tai
orgaaniset karboksyylihapot, joissa on 1-6 C-atomia,
substituentteina mahdollisesti fluori, kloori ja/tai
bromi, kuten esimerkiksi etikkahappo, trifluorietikka-
happo, trikloorietikkahappo tai propionihappo, tai sul-
20 fonihappo, tai sulfonihapot, joissa on C_1 - C_4 -alkyyli-
tähteitä tai aryyliähteitä kuten esimerkiksi metaani-
sulfonihappo, etaanisulfonihappo, bentseenisulfonihappo
tai tolueenisulfonihappo.

- Keksinnön mukaista menetelmää suoritettaessa on
25 osoittautunut edulliseksi, että yhdisteiden (V) reaktio
amiinien (Ic) kanssa suoritetaan inerteissä liuottimes-
sa, ensisijaisesti etikkahapossa tai alkoholeissa kuten
esimerkiksi metanolissa, etanolissa, propanolissa tai
isopropanolissa tai niiden seoksissa, epäorgaanisten tai
30 orgaanisten happojen kuten esimerkiksi kloorivetyhapon
tai etikkahapon läsnäollessa, ja pelkistysaineen, ensi-
sijaisesti kompleksisten hydridien kuten esimerkiksi nat-
riumboorihydridin tai natriumsyaaniboorihydridin läsnä
ollessa, mahdollisesti vettä sitovan aineen, ensisijai-
35 sesti molekyylliseulan läsnä ollessa, yksiastia-menetel-
mänä.

Tässä tapauksessa reaktio suoritetaan lämpötila-
alueella $0^{\circ}\text{C} - +150^{\circ}\text{C}$, ensisijaisesti välillä $0^{\circ}\text{C} -$
 $+100^{\circ}\text{C}$ normaalipaineessa. Reaktio voidaan suorittaa sa-
moin alipaineessa tai ylipaineessa (esim. pommiputkessa).

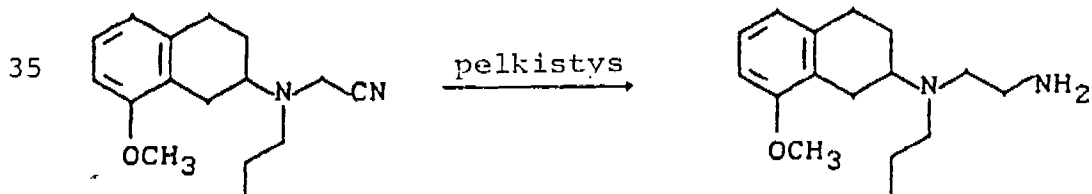
- 5 Jos keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan yksi-
astia-reaktiona, on osoittautunut edulliseksi käyttää
aminotetraliinia (Ic) määrin 0,1-10, ensisijaisesti 0,5-
5 moolia, moolia kohden yhdistettä (V) laskien.

10 Toiminnallisten ryhmien muuttaminen toiseksi toi-
minnallisiksi ryhmiksi edellä esitetyissä valmistusmene-
telmissä tapahtuu, riippuen toiminnallisten ryhmien la-
jista, hapettamalla, pelkistämällä, hydrolysoimalla tai
antamalla reaktion tapahtua elektrofiilisten reagenssien
kanssa, ja sitä valaistaan seuraavassa.

- 15 1. Nitriiliryhmän pelkistys aminoryhmäksi tapah-
tuu yleensä metallihydrideillä, ensisijaisesti litium-
aluminiumhydridillä, aluminiumhydridillä (valmistettu
esim. antamalla litiumaluminiumhydridin reagoida 100-
prosenttisen rikkihapon tai aluminiumkloridin kanssa) tai
20 niiden seoksilla, inerteissä liuottimissa kuten eettereis-
sä tai kloorihiilivedyissä, ensisijaisesti eettereissä ku-
ten esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, dietyylieetterissä
tai dioksaanissa lämpötila-alueella $-20^{\circ}\text{C} - +100^{\circ}\text{C}$,
ensisijaisesti välillä $0^{\circ}\text{C} - +50^{\circ}\text{C}$ normaalipaineessa.

- 25 Pelkistäminen on sen lisäksi mahdollista hydraa-
malla nitriilejä inerteissä liuottimissa kuten alkoho-
leissa, esim. metanolissa, etanolissa, propanolissa tai
isopropanolissa jalometallikatalyytin kuten platinan,
palladiumin, luuhiilellä olevan palladiumin tai Raney-
30 nikkelin läsnä ollessa, lämpötila-alueella $0^{\circ}\text{C} - +150^{\circ}\text{C}$,
ensisijaisesti huoneen lämpötilan ja $+100^{\circ}\text{C}$:n välillä
normaalipaineessa tai sitä korkeammassa paineessa.

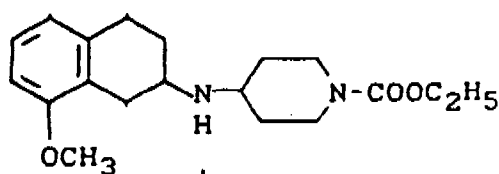
Reaktiota voidaan valaista seuraavan kaavan avulla:



2. Karbamaattien muuttaminen N-metyyliamiineiksi tapahtuu yleensä pelkistämällä hydrideilla, ensisijaisesti litiumaluminiumhydridillä inerteissa liuottimissa kuten eettereissä, hiilivedyissä tai kloorihiilivedyissä, 5 ensisijaisesti eettereissä kuten esimerkiksi dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, lämpötila-alueella $0^{\circ}\text{C} - +150^{\circ}\text{C}$, ensisijaisesti välillä $+20^{\circ}\text{C} - +100^{\circ}\text{C}$ normaalipaineessa.

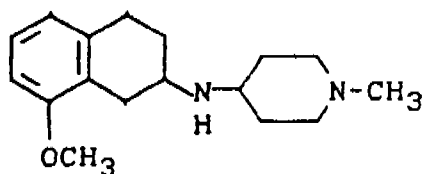
Reaktiota voidaan valaista seuraavan kaavan avulla:

10



15

pelkistys

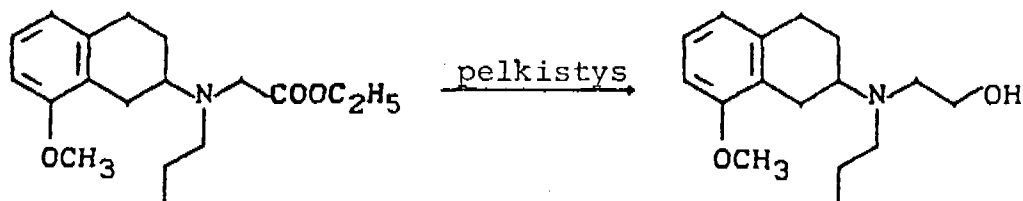


20

3. Alkoksikarbonyyliryhmien pelkistys alkoholi-ryhmiksi tapahtuu yleensä hydrideilla, ensisijaisesti litiumaluminiumhydridillä inerteissa liuottimissa kuten eettereissä, hiilivedyissä tai halogeenihiilivedyissä tai niiden seoksissa, ensisijaisesti eettereissä kuten esimerkiksi dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa lämpötila-alueella $0^{\circ}\text{C} - +150^{\circ}\text{C}$, ensisijaisesti välillä $+20^{\circ}\text{C} - +100^{\circ}\text{C}$ normaalipaineessa. 25

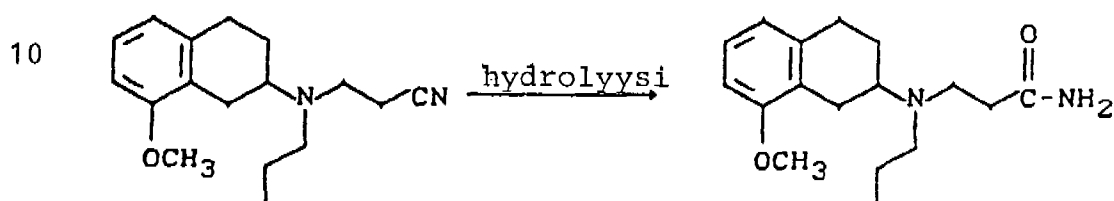
Reaktiota voidaan valaista seuraavan kaavan avulla:

30



4. Nitriiliryhmän hydrolyysi karboniamidiryhmäksi tapahtuu yleensä vahvojen mineraalihappojen avulla, ensisijaisesti kloorivedyllä inerteissä liuottimissa kuten vedessä ja/tai alkoholeissa kuten esimerkiksi metanolissa, etanolissa, propanolissa tai isopropanolissa lämpötila-alueella $0^{\circ}\text{C} - +150^{\circ}\text{C}$, ensisijaisesti välillä $+20^{\circ}\text{C} - +100^{\circ}\text{C}$, normaalipaineessa.

Reaktiota voidaan valaista seuraavan kaavan avulla:



5. Antamalla NH- tai OH-happoisten yhdisteiden
15 ($R^4 = \text{OH}$ tai NR^5R^6 , jossa $R^5 = \text{H}$ ja $R^6 = \text{H}$, alkyyli, aryyli tai aralkyyli) reagoida elektrofiilisten reagenssien kanssa, saadaan lukuisia muita keksinnön mukaisia yhdisteitä.

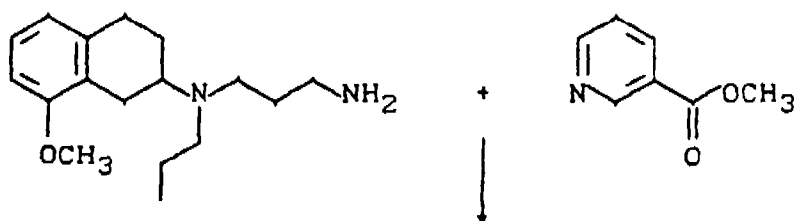
- a) Amiinien muuttaminen karboniamideiksi tapahtuu yleensä antamalla reaktion tapahtua karboksyylihappo-
20 esterien kanssa inerteissä liuottimissa kuten eettereissä tai niiden seoksissa tai hiilivedyissä, ensisijaisesti eettereissä kuten esimerkiksi dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, mahdollisesti emästen
25 kuten alkalimetallien, alкалиhydridien, alkalialkoholaattien tai orgaanisten litiumyhdisteiden läsnä ollessa, ensisijaisesti alkalimetallien kuten esimerkiksi natriumin tai alkalihydridien kuten natriumhydridin tai kaliumhydridin läsnä ollessa lämpötila-alueella $+20^{\circ}\text{C} - +150^{\circ}\text{C}$, ensisijaisesti käytettävän liuottimen kiehumislämpötilassa
30 normaalipaineessa.

- Sen lisäksi amideja voidaan valmistaa karboksyylihappohalogenidien tai -anhydridien kanssa, ensisijaisesti karboksyylihappokloridien kanssa inerteissä liuottimissa
35 kuten eettereissä, hiilivedyissä tai halogeenihiilivedyissä tai niiden seoksissa, ensisijaisesti eettereissä

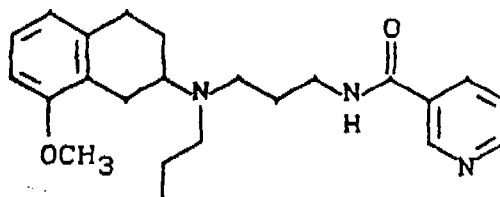
kuten esimerkiksi dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanis-
sa tai halogeenihiilivedyissä kuten metyleenikloridissa
tai kloroformissa, mahdollisesti emästen kuten alkali-
5 karbonaattien, esimerkiksi natriumkarbonaattien tai ka-
liumkarbonaatin, tai orgaanisten amiinien kuten esimer-
kiksi trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnä ollessa läm-
pötila-alueella $-20^{\circ}\text{C} - +100^{\circ}\text{C}$, ensisijaisesti välillä
 $0^{\circ}\text{C} - +60^{\circ}\text{C}$ normaalipaineessa.

Reaktiota voidaan valaista seuraavan kaavan avulla:

10



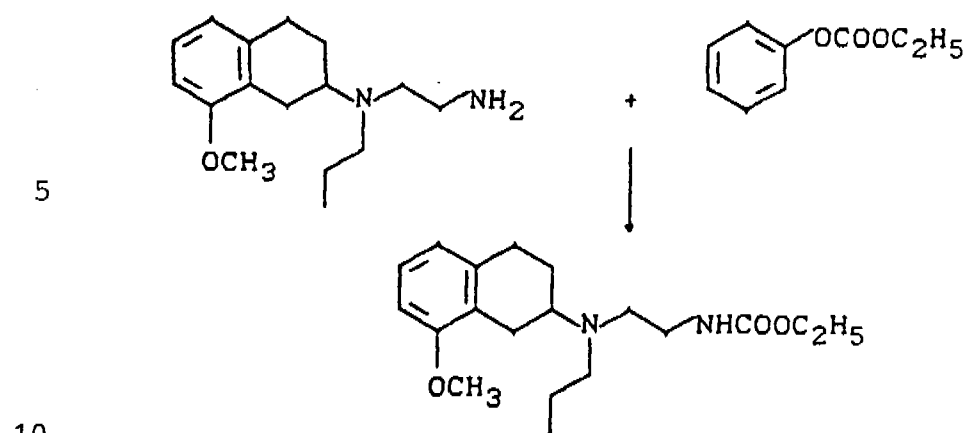
15



20

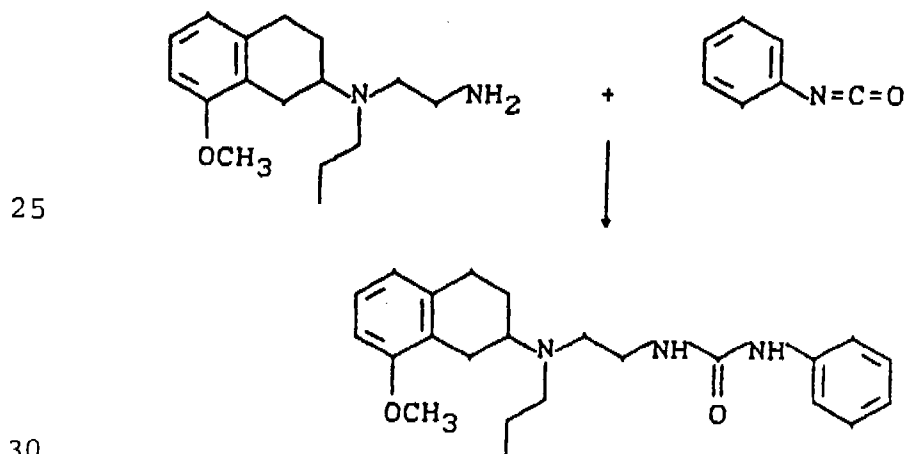
b) Amiinien muuttaminen karbamaateiksi tapahtuu
yleensä karboksyylihappojohdannaisten kuten karboksyyli-
happoestereiden tai -halogenidien kanssa, ensisijaisesti
epäsymmetristen karboksyylihappoesterien, erityisen ensi-
sijaisesti karboksyylihappoesterien kanssa, joissa on fe-
25 nyyliesteritähde, tai karboksyylihappoklordien kanssa
inerteissä liuottimissa kuten eettereissä, hiilivedyissä
tai halogeenihiilivedyissä tai niiden seoksiss, ensisijai-
sesti eettereissä kuten esimerkiksi dietyylieetterissä,
tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa lämpötila-alueella
30 $+20^{\circ}\text{C} - +150^{\circ}\text{C}$, ensisijaisesti välillä $+20^{\circ}\text{C} - +100^{\circ}\text{C}$
normaalipaineessa.

Reaktiota voidaan valaista seuraavan kaavan avulla:



c) Amiinien muuttaminen ureoiksi tapahtuu yleensä antamalla reaktion tapahtua isosyanaattien kanssa inerteissä liuottimissa kuten eettereissä, hiilivedyissä tai halogeenihiilivedyissä tai niiden seoksissa, ensisijaisesti eettereissä kuten esimerkiksi dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa, tai halogeenihiilivedyissä kuten esimerkiksi metyylikloridissa tai kloroformissa, lämpötila-alueella $-20^{\circ}\text{C} - +150^{\circ}\text{C}$, ensisijaisesti välillä $0^{\circ}\text{C} - +100^{\circ}\text{C}$, normaalipaineessa.

20 Reaktiota voidaan valaista seuraavan kaavan avulla:

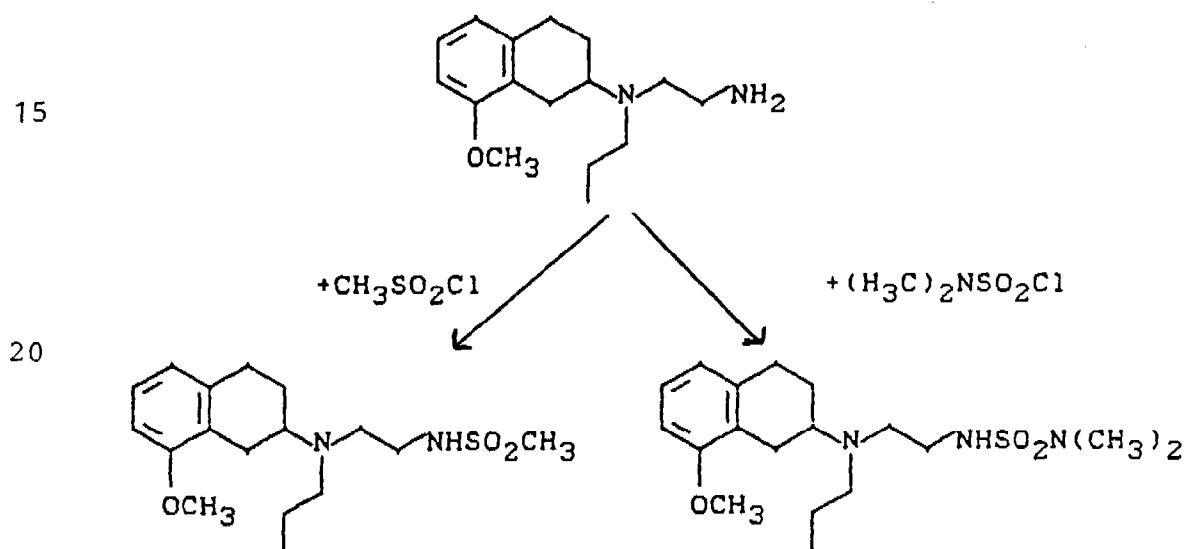


d) Amidien muuttaminen sulfoniamideiksi tai aminosulfamoyyli-johdannaisiksi tapahtuu yleensä sulfonihappohalogenidien kanssa tai aminosulfonihappohalogenidien kanssa, ensisijaisesti vastaavien kloridien kanssa inerteissä liuottimissa kuten eettereissä, hiilivedyissä tai

35

halogeenihiilivedyissä tai niiden seoksissa, ensisijaisesti halogeenihiilivedyissä kuten esimerkiksi metyleenikloridissa tai kloroformissa, mahdollisesti emästän kuten alkalihydroksidien, alkalikarbonaattien, alkalialkoholaattien tai orgaanisten amiinien, ensisijaisesti alkalihydroksidien kuten natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin, alkalikarbonaattien kuten esimerkiksi natriumkarbonaatin tai kaliumkarbonaatin, tai orgaanisten amiinien kuten trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnä ollessa, lämpötila-
 10 alueella $-20^{\circ}\text{C} - +100^{\circ}\text{C}$, ensisijaisesti välillä $0^{\circ}\text{C} - +50^{\circ}\text{C}$, normaalipaineessa.

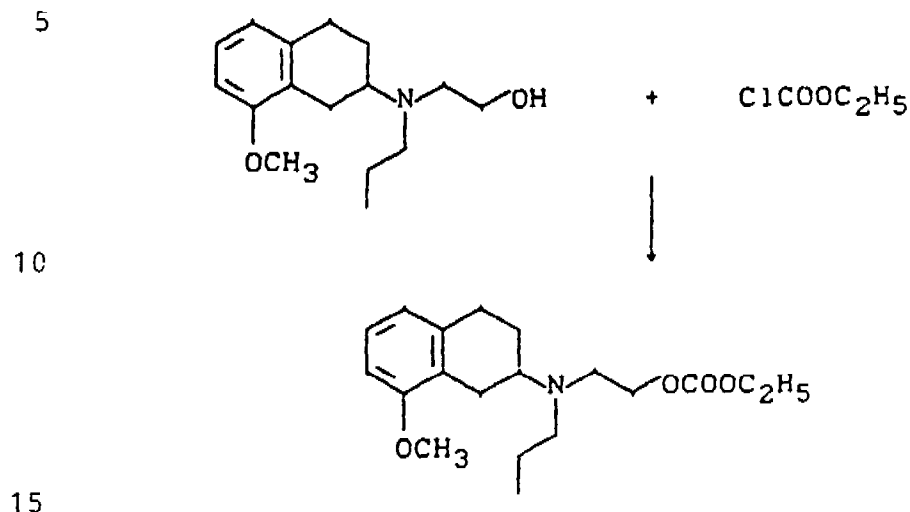
Reaktiota voidaan valaista seuraavan kaavan avulla:



e) Hydroksiryhmien muuttaminen karboksyylihappestereiksi tapahtuu yleensä antamalla reaktion tapahtua halogeenimuurahaishappesterien, ensisijaisesti kloorimuurahaishappesterien kanssa inerteissä liuottimissa kuten eettereissä, hiilivedyissä tai halogeenihiilivedyissä, ensisijaisesti halogeenihiilivedyissä kuten metyleenikloridissa tai kloroformissa, tai eettereissä kuten dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa, mahdollisesti emästen kuten alkalihydroksidien, alkalikarbonaattien tai orgaanisten amiinien, ensisijaisesti orgaanisten
 35 amiinien kuten trietyyliamiinin, pyridiinin, pikoliinin

tai dimetyyliaminopyridiinin läsnä ollessa lämpötila-
alueella -20°C - 100°C , ensisijaisesti välillä 0°C -
 $+30^{\circ}\text{C}$, normaalipaineessa.

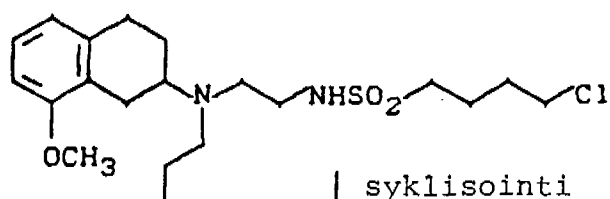
Reaktiota voidaan valaista seuraavan kaavan avulla:



f) Syklisiä sulfoniamideja valmistetaan yleensä
antamalla molekyylinsisäisten elektrofiilien reagoida
inerteissä dipolaarisissa, aproottisissa liuottimissa,
ensisijaisesti dimetyyliformamidissa, heksametyylifosfori-
20 happotriamidissa tai dimetyylisulfoksidissa, mahdollisesti
emästen kuten alkalimetallien, alkalihydridien, alkali-
amidien, alkalialkoholaattien tai orgaanisten litiumyh-
disteiden läsnä ollessa, erityisesti alkalihydridien ku-
ten natriumhydridin tai kaliumhydridin, tai alkaliamidien
25 kuten natriumamidin tai litiumdi-isopropyyliamidin läsnä
ollessa, mahdollisesti katalyyttisten alkalijodidi-, esi-
merkiksi natriumjodidi- tai kaliumjodidi-määrien läsnä
ollessa lämpötila-alueella -20°C - $+100^{\circ}\text{C}$, ensisijaises-
ti välillä 0°C - $+50^{\circ}\text{C}$, normaalipaineessa.

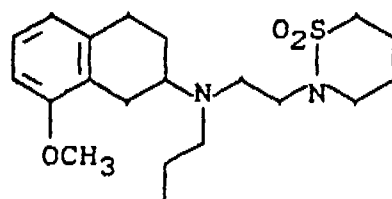
30 Reaktiota voidaan valaista seuraavan kaavan avulla:

5



syklisointi

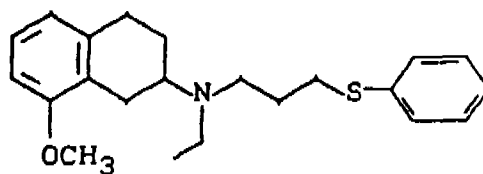
10



5. Tioetteriryhmän hapettaminen sulfoksideiksi tai sulfoneiksi tapahtuu yleensä hapettavilla aineilla kuten peroksiyhdisteillä tai itse vetyperoksidilla, ensisijaisesti vetyperoksidilla, inerteissä liuottimissa kuten karboksyylihapoissa ja karboksyylihapoanhydrideissa, ensisijaisesti etikkahapossa, lämpötila-alueella -20°C - $+100^{\circ}\text{C}$, ensisijaisesti välillä 0°C - $+50^{\circ}\text{C}$.

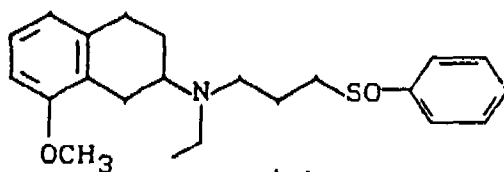
Reaktiota voidaan valaista seuraavan kaavion avulla:

20



hapetus

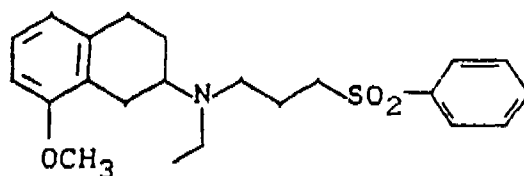
25



hapetus

30

35



Vaihtelemalla toiminnallisia ryhmiä R^3 :ssa vastavista 8-metoksi-substituoiduista yhdisteistä ($R^1 = CH_3$) tunnetuin dealkylointimenetelmin voidaan saada 8-hydroksisubstituoituja 2-aminotetraliineja ($R^1 = H$) [T. Green, 5 Protective Groups in Organic Chemistry, sivu 89, 1. painos, J. Wiley & Sons, New York, 1981]. Tarkoituksenmukaisuussyistä käytetään kulloinkin menetelmiä, jotka ovat sovellettavissa yhteen tähteen R^4 luonteen kanssa.

Sen lisäksi disubstituoituja 2-aminotetraliineja 10 (Ia), joissa R^1 :llä ja R^2 :lla on edellä mainittu merkitys ja R^3 merkitsee 2-syaanoetyyliryhmää, voidaan valmistaa antamalla alkyylisubstituoitujen 2-aminotetraliinien (Ib) reagoida akryylnitriilin kanssa, mahdollisesti katalyyttien, erityisesti kupariasetaatin läsnäollessa.

15 Sen lisäksi tähde R^3 voidaan liittää Mannion-reaktion avulla (antamalla alkyylisubstituoitujen 2-aminotetraliinien (Ib) reagoida formaldehydin ja CH-happoisten yhdisteiden, erityisesti asetyleeniryhmiä sisältävien kanssa).

20 Tetraloneina voidaan keksinnön mukaisesti käyttää esimerkiksi: 8-hydroksitetralonia, 8-metoksitetralonia.

Lähtöaineina käytettävät yleiskaavan (III) mukaiset amiinit ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin [Houben-Weyl's "Methoden der organischen 25 Chemie" Bd XI/1 ja XI/2].

Amiineina voidaan keksinnön mukaisesti käyttää esimerkiksi amiineja: metyyliamiini, etyyliamiini, propyyliamiini, isopropyyliamiini, butyyliamiini, 4-dimetyyliaminobutyyliamiini, 4-dietyyliaminobutyyliamiini, 3-di- 30 metyyliaminopropyyliamiini, 3-dietyyliaminopropyyliamiini, 2-dimetyyliaminoetyyliamiini, 2-dietyyliaminoetyyliamiini, 2-amino-1-etoksikarbonyyliamido-etaani, 3-amino-1-etoksikarbonyyliamido-propaani, 4-amino-1-etoksikarbonyyliamido-butaani, 3-aminokinuklidiini, 2-[(fenyyliaminokarbonyyli)- 35 amino]etyyliamiini, 2-[(fenyyliaminokarbonyyli)amino]-propyyliamiini, 4-aminometyyliipiperidiini, 4-(etoksikarbo-

nyyli)amino-etyyli-piperidiini, N-metyylipiperatsiini,
 4-amino-1-karboksietyyli-piperidiini, N,N-dimetyylipro-
 pylideeni-diamiini, N,N-dietyylipropylideeni-diamiini,
 N,N-dietyylipropylideeni-diamiini, N,N-dietyylietylideeni-
 5 diamiini, N,N,-dimetyylietyleenen-diamiini, N-(2-amino-
 etyyli)etyylikarbamaatti, N-(2-aminoetyyli)propyylikarba-
 maatti.

Yleiskaavan (IV) mukaiset halogeeniyhdisteet ovat
 tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnetuin mene-
 10 telmien [Beilstein's Handbuch der organischen Chemie 2,
 197, 201, 205, 278; 3, 9, 10; 21, 461, 462, 463].

Halogeeniyhdisteinä voidaan keksinnön mukaisesti
 käyttää esimerkiksi halogeeniyhdisteistä:
 klooriasetonitriili, 2-klooripropioninitriili, 3-kloori-
 15 butyronitriili, 3-bromipropylyliftaali-imidi, 3-kloori-
 propyylyliftaali-imidi, 2-bromimetylyliftaali-imidi, 2-
 bromietylyliftaali-imidi, 4-bromibutylyliftaali-imidi, 4-
 klooributylyliftaali-imidi, kloorietikkahappodietyyli-
 amidi, kloorietikkahappodimetyyliamidi, kloorietikkahappo-
 20 metyyliesteri, kloorietikkahappoetyyliesteri, bromietikka-
 happoetyyliesteri, bromietikkahappometyyliesteri, 2- δ -
 bromibutyli-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H9-oni-1,1-dioksidi,
 2- γ -bromipropyli-1,2-bentsotiatsol-3(2H9-oni-1,1-di-
 oksidi.

25 Lähtöaineina käytettävät yleiskaavan (V) mukaiset
 karbonyyliyhdisteet ovat tunnettuja tai niitä voidaan val-
 mistaa tunnetuin menetelmin [Beilstein's Handbuch der
 organischen Chemie, 1, 594, 629, 662].

Ketonyhdisteinä voidaan keksinnön mukaisesti käyt-
 30 tää esimerkiksi yhdisteitä: asetaldehydi, propionaldehydi,
 butyyrialdehydi.

Yleiskaavan (I) mukaisilla keksinnön mukaisilla ai-
 neilla on suuri affiniteetti aivokuoren 5-HT₁-tyyppisiin
 5-hydroksi-tryptamiini-reseptoreihin. Tämä keksinnön mu-
 35 kaisten yhdisteiden affiniteetti on, verrattuna tunnetun
 teknillisen tason yhdisteiden affiniteettiin, suurentunut

entisestään (EP-A1-41 488). Täten tähän liittyviä ovat agonistiset, osittain agonistiset tai antagonistiset vaikutukset serotoniini-reseptoriin, jota vastoin tunne-
tuilla aineilla on puhtaasti agonistiasia ominaisuuksia.

5 Tässä keksinnössä esitetyt seretoniini-1-reseptoriin suuren affiniteetin omaavat ligandit merkitsevät siten parempia vaikutusaineita sairauksien torjumiseksi, joille on tunnusomaista häiriöt serotoninergisessä systeemissä, erityisesti reseptorien yhteydessä, joilla on
10 suuri affiniteetti 5-hydroksitryptamiiniin (5-HT₁-tyyppi). Ne soveltuvat sen vuoksi keskushermostosysteemin sairauksien kuten tuska-, jännitys- ja masennustilojen, keskushermostovälitteisten sekusaalihäiriöiden ja unihäiriöiden hoitamiseen. Keksinnön mukaiset aineet soveltuvat edelleen
15 havaintovajavuuksien hoitamiseen, joita esiintyy vanhuudentylyksistymisen ja Alzheimer-sairauden yhteydessä, ja muiden aviotoimintahäiriöiden yhteydessä. Edelleen nämä vaikutusaineet soveltuvat myös sydänverisuonisysteemin modulointiin. Ne osallistuvat myös aivoverenkierron säätelyyn ja ovat siten vaikuttavia aineita migreenin torjumiseksi. Samoin keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan
20 käyttää tuskatilojen torjumiseen. Ne soveltuvat myös suolistoseudun sairauksien torjumiseen- joille on tunnusomaista serotoninergisen systeemin häiriöt.

25 Uudet vaikutusaineet voidaan muuttaa tunnetulla tavalla tavallisiksi seosmuodoiksi, kuten tableteiksi, lääkerakeiksi, pillereiksi, granulaateiksi, aerosoleiksi, siirapeiksi, emulsioiksi, suspensioiksi ja liuoksiksi käyttämällä inerttejä, toksittomia, farmaseuttisesti sopivia kantaja-aineita tai liuottimia. Tällöin terapeutti-
30 sesti tehoavaa yhdistettä on oltava kulloinkin läsnä konsentraatioin noin 0,5-90 paino-% koko seoksesta las-
kien, se on määrin, jotka riittävät mainitun annosalueen saavuttamiseen.

35 Seosmuotoja valmistetaan esimerkiksi laimentamalla vaikutusaineita liuottimilla ja/tai kantaja-aineilla, mah-

dollisesti käyttämällä emulgointiaineita ja/tai dispergointiaineita, jolloin esim. käytettäessä vettä laimentimena, apuliuottimina voidaan mahdollisesti käyttää orgaanisia liuottimia.

5 Apuaineita mainittakoon esimerkkeinä:

vesi, toksittomat orgaaniset liuottimet, kuten paraffiinit (esim. maaöljyfraktiot), kasvisöljyt (esim. maapähkinä/seesamiöljy), alkoholit (esim. etyylialkoholi, glyseriini), kantaja-aineet, kuten esim. luonnon mineraalijauheet
10 (esim. kaoliinit, savimaat, talkki, liitu), synteettiset mineraalijauheet (esim. erittäin hienojakoinen piihappo, silikaatit), sokeri (esim. ruoko-, maito- ja rypälesokeri), emulgointiaineet (esim. polyoksietyleenirasvahappo-esterit, polyoksietyleenirasva-alkoholi-eetterit, alkyyli-
15 lisulfonaatit, aryylisulfonaatit), dispergointiaineet (esim. ligniini, sulfiittijäteliuokset, metyyliisellulosa, tärkkelys ja polyvinyylipyrrolidoni) ja luistoaineet (esim. magnesiumstearaatti, talkki, steariinihappo ja natriumlauryylisulfaatti).

20 Anto tapahtuu tavalliseen tapaan, ensisijaisesti suun kautta tai parenteraalisesti, erityisesti kielenalaisesti tai laskimonsisäisesti. Suun kautta käytettäessä tabletit voivat tietenkin sisältää mainittujen kantaja-
25 aineiden lisäksi myös lisäaineita, kuten natriumkarbonaattia, kalsiumkarbonaattia ja dikalsiumfosfaattia yhdessä erilaisten lisäaineiden, kuten tärkkelyksen, lähinnä perunatärkkelyksen, gelatiinin ja niiden kaltaisten aineiden kanssa. Edelleen tabletointiin voidaan käyttää luistoaineita, kuten magnesiumstearaattia, natriumlauryylisulfaattia ja talkkia. Vesisuspensioiden yhteydessä
30 vaikutusaineisiin voidaan lisätä edellä mainittujen apuaineiden lisäksi erilaisia makua parantavia aineita tai väriaineita.

Parenteraalisen käytön yhteydessä voidaan käyttää
35 vaikutusaineiden lioksia käyttämällä sopivia nestemäisiä kantaja-aineita.

Laskimonsisäisen annon yhteydessä yleensä ovat osoittautuneet edullisiksi määrät, jotka ovat välillä noin 0,001-1 mg/kg, ensisijaisesti noin 0,01-0,5 mg kehon painokiloa kohden, tehoavien tulosten saavuttamiseksi, ja suun kautta annettaessa annos on noin 0,01-20 mg/kg, lähinnä 0,1-10 mg kehon painokiloa kohden.

Kuitenkin mainituista määristä on mahdollista poikettava, riippuen kehon painosta tai antotien lajista, yksilöllisestä suhtautumisesta lääkkeeseen, tämän formulointilajista ja ajankohdasta tai aikavälistä, jona anto tapahtuu. Siten eräissä tapauksissa voidaan riittävän hyvin tulla toimeen mainittua vähimmäismäärää pienemmällä määrällä, kun taas toisissa tapauksissa mainittu yläraja joudutaan ylittämään. Suurempia määriä annettaessa voi olla suositeltavaa jakaa nämä useammiksi yksittäisiksi, päivän kuluessa annettaviksi annoksiksi.

Valmistusesimerkkejä

Kulloinkin esitetyt R_f -arvot - mikäli toisin ei ole mainittu - määritettiin lohkokromatografisesti silikaageelillä (Alufolie, Kieselgel 60 F254, Fa. E. Merck). Ainetäplän näkyväksi tekeminen tapahtui katselemalla UV-valossa ja/tai suihkuttamalla 1-%:ista kaliumpermanganaattiliuosta.

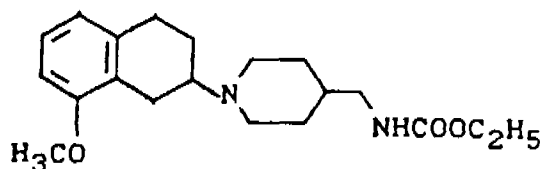
Flash-kromatografointi suoritettiin tuotteella Kieselgel 60, 0,040-0,063 mm, Fa. E. Merck (katso Still et al., J. Org. Chem. 43, 2923, 1978; yksinkertaisempien erotusongelmien osalta katso Aldrichimica Acta 18, 25, 1985). Eluointi liuotingradientein tarkoittaa: puhtaasta, polaarittomasta liuotinseoskomponentista lähtien sen joukkoon lisätään enenevin määrin polaarista liuotinkomponenttia kunnes haluttu tuote eluoituu (DC-kontrolli).

Kaikkien tuotteiden yhteydessä liuotin erotettiin noin 0,1 torrin vakuuissa. Hydroklorideja pidettiin tämän paineen alaisena yön ajan kaliumhydroksidi/fosforipentoksidi-seoksen päällä.

Esimerkki 1

2-[4-(etoksikarbonyyliaminometyyli)piperidin-1-
yyli]-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

5



D 211 / 26

- Liukseen, jossa oli 1,70 g (9,0 mmoolia) 4-(etoksikarbonyyliaminometyyli)piperidiiniä (saatu 4-amino-
- 10 metyyli-piperidiinistä ja dietyyli-karbonaatista 4-dimetyyliaminopyridiinin läsnä ollessa) 18 ml:ssa metanolia, lisättiin 9,0 ml (9,0 mmoolia) 1-norm. suolahapon metanoliliuosta. Sen jälkeen kun oli lisätty 0,53 g (3,0 mmoolia) 8-metoksi-2-tetralonia, sekoitettiin vielä 5 minuuttia.
- 15 Sen jälkeen lisättiin 0,20 g (3,3 mmoolia) natriumsyaani-boorihydridiä ja sekoitettiin 15 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen pidettiin paikoillaan 18 päivää noin +4 °C:ssa.

- Reaktioseos haihdutettiin suurin piirtein kuiviin
- 20 rotaatiohaiduttimessa, liuotettiin tert.-butyyli-metyyli-eetteriin ja sekoitettiin tehokkaasti 30 minuuttia laimean natrolipeän kanssa (vesifaasin pH säädettiin arvoon 10). Vesifaasi uutettiin huolellisesti tert.-butyyli-metyyli-eetterillä. Pesemällä yhdistetyt orgaaniset faasit vedellä ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivaamalla
- 25 magnesiumsulfaatilla ja haihduttamalla kuiviin rotaatiohaiduttimessa, saatiin raakatuotetta öljynä.

- Kromatografioimalla silikageelillä (tolueeni-
etanoli-gradien-tein) saatiin talteen 0,45 g (43 %) otsi-
- 30 kon yhdistettä kellertävänä siirappina.

R_f (tolueeni:metanoli 4:1): 0,38

IR (Kloroformi): 3460, 3003, 2920, 1681, 1587.

Esimerkki 2

2-[4-etoksikarbonyyliaminometyyli)piperidin-1-
yyli]-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

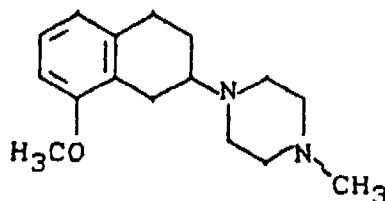
Esimerkin 1 yhdisteen hydrokloridia saatiin käsit-
5 telemällä yhdistettä suolahapon eetteriliuoksella.
Sulamispiste: 85 °C, sintrautuu, 105 - 110 °C hajoten.

Esimerkki 3

8-metoksi-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-1,2,3,4-
tetrahydronaftaliini

D 235/68

10



- 15 Seosta, jossa oli 1,76 g (10 mmoolia) 8-metoksi-2-
tetralonia, 3,00 g (30 mmoolia) N-metyylipiperatsiinia ja
1,80 g (30 mmoolia) jääetikkaa, lämmitettiin kiehuaen
4 tuntia 30 ml:ssa metanolia. Sen jälkeen lisättiin 1,30 g
(20 mmoolia) natriumsyaaniboorihydridiä ja lämmitettiin
20 vielä edelleen kiehuaen tunnin ajan. Reaktioseos haih-
dutettiin suurin piirtein kuviin rotaatiohaiduttimessa,
liuotettiin tert.-butyyylimetyylieetteriin ja sekoitettiin
tehokkaasti 30 minuuttia 20-%:isessa natron-lipeässä. Ve-
sifaasi uutettiin huolellisesti tert.butyyylimetyyli-
25 eetterillä. Pesemällä yhdistetyt orgaaniset faasit vedel-
lä ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivaamalla
kaliumkarbonaatilla ja haihduttamalla kuviin rotaatio-
haiduttimessa, saatiin raakatuotetta öljynä (2,9 g). Tä-
mä raakatuote yhdistettiin samansuuruisesta erästä saadun
30 tuotteet kanssa (tämän reaktion suoritus tapahtui Molsieb
3 Å:n länsä ollessa, muuten samalla tavalla) ja kromatog-
rafioitiin silikageelillä (tolueeni-metanoli 4:1). Tällä
tavalla saatiin 4,20 g otsikon yhdistettä ruskehtävänä
öljynä (80 %).
- 35 R_f (kloroformi-metanoli 2:1): 0,61.

Esimerkki 4

8-metoksi-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydrokloridi

Suolahapon eetteriliuoksella esimerkin 3 yhdisteestä saatiin dihydrokloridia lähes värittömänä kiinteänä aineena.

Sulamispiste: $> 265^{\circ}\text{C}$

Analyysi ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \times 2\text{HCl} \times 0,5 \text{H}_2\text{O}$):

laskettu: C 56,1 H 7,9 N 8,2 Cl 20,7

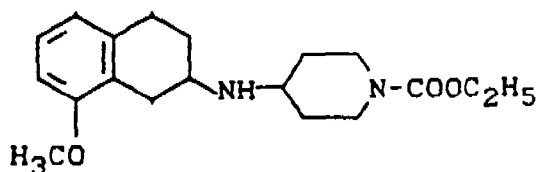
10 saatu: C 56,0 H 7,9 N 8,1 Cl 20,6

Esimerkki 5

2-(1-etoksikarbonylipiperidin-4-yyli)amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

D 211/58

15



20 Liuosta, jossa oli 2,00 g (11,4 mmoolia) 8-metoksi-2-tetralonia, 2,90 g (17 mmoolia) 4-amino-1-etoksikarbonylipiperidiniä ja 3,40 g (57 mmoolia) jääetikkaa 80 ml:ssa metanolia, sekoitettiin 30 minuuttia 0°C :ssa. Sen jälkeen kun oli lisätty 3,85 g (45,6 mmoolia) natriumsyaaniboorihydridiä, sekoitettiin 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin suurin piirtein kuiviin, liuotettiin tolueeniin, haihdutettiin uudelleen kuiviin, lisättiin tert.butyyylimetyylieetteriä ja sekoitettiin tehokkaasti 30 minuuttia laimean natrolipeän kanssa (vesifaasin pH säädettyä arvoon 10). Vesifaasi uutettiin huolellisesti tert.-butyyylimetyylieetteriin kanssa. 30 Pesemällä yhdistetyt orgaaniset faasit vedellä ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivaamalla kaliumkarbonaatilla ja haihduttamalla kuiviin rotaatiohaihduttimessa, saatiin raakatuotetta öljynä.

Silikageelillä kromatografioinnin jälkeen (tolueeni-etyyliasetatti-gradien-
teihin lisäämällä 0,5 % tri-
etyyliamiinia) saatiin 2,10 g (55 %) otsikon yhdistettä.
 R_f (tolueeni-metanoli 4:1): 0,26.

5 IR (kloroformi): 3005, 2931, 1679, 1587.

Esimerkki 6

2-(1-etoksikarbonylipiperidin-4-yyli) amino-8-
metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

Esimerkin 5 yhdisteestä suolahapon eetteriliuok-
10 sella käsittelemällä muodostuva hydrokloridi saatiin vä-
rittömänä kiinteänä aineena.

Sulamispiste: > 270 °C.

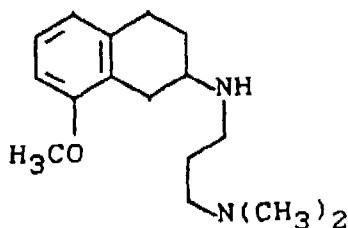
Analyysi ($C_{19}H_{28}N_2O_3 \times HCl$)

laskettu: C 61,9 H 7,9 N 7,6 Cl 9,6
15 saatu: C 61,3 H 8,0 N 7,6 Cl 9,4

Esimerkki 7

2-(3-dimetyyliamonopropyyli) amino-8-metoksi-
1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

20



25 Liuosta, joka oli 7,04 g (40 mmoolia) 8-metoksi-2-
tetralonia, 6,12 g (60 mmoolia) 3-dimetyyliamino-1-pro-
pyyliamiinia ja 18 g (300 mmoolia) jääetikkaa, sekoitet-
tiin 0 °C:ssa 30 minuuttia. Sen jälkeen kun oli lisätty
10,0 g (160 mmoolia) natriumsyaaniboorihydridiä, sekoi-
30 tettiin 3 tuntia huoneen lämpötilassa.

Reaktioseos haihdutettiin suurin piirtein kuiviin
rotaatiohaihduttimessa, liuotettiin tert.-butyyylimetyyli-
eetteriin ja sekoitettiin 30 minuuttia tehokkaasti 20-
prosenttisen natrolipeän kanssa. Vesifaasi uutettiin huo-
35 tellisesti tert.butyyylimetyylieetterin kanssa. Pesemällä

yhdistetyt orgaaniset faasit vedellä ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivaamalla kaliumkarbonaatilla ja haihduttamalla kuiviin rotaatiohaihduttimessa, saatiin raakatuotetta öljynä. Raakatuote puhdistettiin kromatogra-

5 fioimalla silikageelillä (kloroformi-metanoli-gradientein lisäämällä 1 % trietyyliamiinia). Tällä tavalla saatiin 5,10 g (49 %) otsikon yhdistettä ruskeana öljynä.

R_f (kloroformi-metanoli-trietyyliamiini 20:10:0,1): 0,1.

IR (kloroformi): 3666, 3006, 1587, 1470.

10 Esimerkki 8

2-(3-dimetyyliaminopropyli) amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydrokloridi

Käsittelemällä suolahapon eetteriliuoksella, esi-

merkin 7 yhdisteen dihydrokloridia saatiin vaalenaharmai-

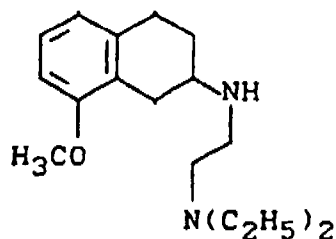
15 den kiteiden muodossa.

Sulamispiste: 173 - 178 °C.

Esimerkki 9

2-(2-dietyyliaminoetyyli) amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

20



25

Seosta, jossa oli 3,50 g (20 moolia) 8-metoksi-2-tetralonia, 4,60 g 2-dietyyliamino-1-etyyliamiinia ja 4,80 g (80 mmoolia) jäätikkää 150 ml:ssa metanolia, sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia. Sen jälkeen kun oli li-

30 sätty 5,00 g natriumsyaaniboorihydridiä, seoksen annettiin olla paikoillaan 15 tuntia huoneen lämpötilassa.

Reaktioseos haihdutettiin suurin piirtein kuiviin rotaatiohaihduttimessa, liuotettiin tert.-butyyylimetyyli-

35 eetteriin ja sekoitettiin tehokkaasti 30 minuuttia 20-prosenttisen natrolipeän kanssa. Vesifaasi uutettiin huo-

lellisesti tert.-butyyylimetyylietterillä. Pesemällä yhdistetyt orgaaniset faasit vedellä ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivaamalla kaliumkarbonaatilla ja haihduttamalla kuiviin rotaatiohaiduttimessa, saatiin 5 raakatuotetta öljynä. Kromatografioimalla silikageelillä (tolueeni-etanoli-gradientein) saatiin 3,80 g (69 %) otsikon yhdistettä siirappina.

R_f (kloroformi-metanoli 2:1): 0,18.

IR (kloroformi, CHCl_3): 3282, 2970, 1586, 1470.

10 Esimerkki 10

2-(2-dietyyliaminoetyyli)amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

Esimerkin 9 yhdisteestä suolahapon eetteriliuoksella käsittelemällä saatu dihydrokloridi saostui beigen 15 värisenä kiinteänä aineena.

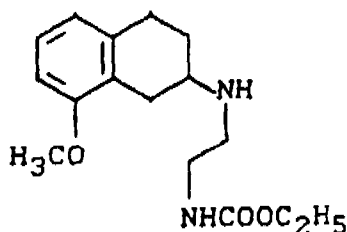
Sulamispiste: 60 °C, sintrautui, noin 100 °C hajoten.

Esimerkki 11

2-(2-etoksikarbonyyliaminoetyyli)amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

C 125/065

20



25

Liukseen, jossa oli 7,00 g (40 mmoolia) 8-metoksi-2-tetralonia, 8,00 g (61 mmoolia) N-(2-aminoetyyli)-etyylikarbamaattia ja 9,60 g (160 mmoolia) jäätikkää, lisättiin 10,0 g (159 mmoolia) natriumsyaaniboorihydridiä, 15 tuntia huoneen lämpötilassa oltuaan seos haihdutettiin kuiviin, liuotettiin tert.-butyyylimetyyli- 30 eetteriin ja lisättiin vettä. Vesifaasin pH säädettiin natronlipeällä arvoon 10. Seosta sekoitettiin tehokkaasti 30 minuuttia. Orgaaninen faasi erotettiin, vesifaasi 35 uutettiin hyvin viimeksi mainitulla liuottimella. Kuivat-

tamalla orgaaninen faasi ja haihduttamalla kuiviin saatiin öljyä, joka puhdistettiin kromatografioimalla sili-kageelillä (tolueeni-etanoli-gradien-tein lisäämällä 0,3 % trietyyliamiinia). Saatiin 5,40 g (46 %) puhdasta otsikon

5 yhdistettä ruskehtavana öljynä.

Kun haluttua tuotetta oli saatu vielä lisää 6,00 g, se eluoitui yhdessä vähäisten määrien kanssa polaarisia epäpuhtauksia. (Tämä fraktio oli riittävän puhdasta jat-koreaktioissa käytettäväksi.)

10 R_f (tolueeni-metanoli 4:1): 0,17.

Esimerkki 12

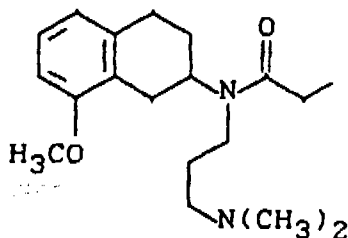
2-(2-etoksikarbonyyliaminoetyyli)amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

Esimerkin 11 puhtaasta tuotteesta saatiin suola-
 15 hapon eetteriliuoksen kanssa hydrokloridia.
 Sulampispiste: 80 °C (hajoten).

Esimerkki 13

2-[N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-N-propionyyli]-
 amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

20



C103/44

25

Seokseen, jossa oli 1,30 g (5 mmoolia) 2-(3-di-metyyliaminopropyyli)amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-naftaliinia 35 ml:ssa eetteriä ja 7 ml vettä, lisättiin 0 °C:ssa 3,3 g (25 mmoolia) propionihappoanhydridiä ja
 30 22 ml 3-norm. natrolipeää. Tunnin tehokkaan sekoittamisen jälkeen lisättiin vielä kerran samat määrät propioni-happohydridiä sekä 16 ml 3-norm. natrolipeää. Edelleen tunnin lultua lisättiin vielä 2,5 g propionihappo-hydridiä ja 12 ml 3-norm. natrolipeää. 15 tunnin sekoit-
 35 tamisen jälkeen huoneen lämpötilassa erotettiin orgaaninen

faasi. Vesifaasi uutettiin kaksi kertaa eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin vakuuissa. Siten saatiin 1,20 g
5 (75 %) vapaata emästä kirkkaana öljynä.

R_f (tolueeni-metanoli 4:1): 0,22.

IR (kloroformi): 2981, 1626, 1588, 1469.

MS: 318, 217, 190, 160.

Esimerkki 14

10 2-[N-(3-dimetyyliaminopropyli)-N-propionyli]-7-amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

Kloorivetyhapon eetteriliuoksen kanssa saatiin esimerkin 13 yhdisteen hydrokloridia vaahdon muodossa.

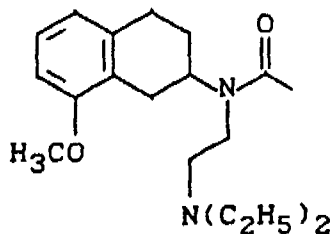
Analyysi ($C_{19}H_{30}N_2O_2 \times HCl \times H_2O$):

15 laskettu: C 61,2 H 8,9 N 7,5

saatu: C 61,5 H 8,9 N 7,5

Esimerkki 15 koavassa

2-[N-(2-dimetyyliaminoetyyli)-N-asetyyli]-7-amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni



Seokseen, jossa oli 1,20 g (4,3 mmoolia) 2-(2-dimetyyliaminoetyyli)amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia 35 ml:ssa eetteriä ja 7 ml vettä, lisättiin 0 °C:ssa 2,2 g (22 mmoolia) etikkahappoanhydridiä ja 20 ml
30 3-norm. natrolipeää. Tunnin tehokkaan sekoittamisen jälkeen lisättiin vielä kerran sama määrä etikkahappoanhydridiä sekä 15 ml 3-norm. natronlipeää. Edelleen tunnin kulu-
luttua lisättiin vieläkin 1,6 g etikkahappoanhydridiä ja 12 ml 3-norm. natrolipeää. 15 tunnin sekoittamisen jäl-
35 keen huoneen lämpötilassa etotettiin orgaaninen faasi.

Vesifaasi uutettiin kaksi kertaa eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin vakuuissa. Siten saatu raakatuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä (tolueeni-etikka-estteri-gradien-
5 tiin). Näin saatiin 0,50 g (37 %) otsikon yhdistettä keltaisena öljynä.

R_f (tolueeni-metanoli 4:1): 0,22.

IR (kloroformi): 3002, 2970, 1625, 1588, 1470.

10 MS: 318, 246, 161.

Esimerkki 16

2- $\overline{N}$ -(2-dietyyliaminoetyyli)-N-asetyyliamino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

Suolahapon eetteriliuoksella esimerkin 15 yhdisteen hydrokloridi voitiin saostaa eetterissä värittömänä kiinteänä aineena.

Sulamispiste: noin 100 °C sintrautuen, noin 150 °C:ssa hajaantuen.

Analyysi ($C_{19}H_{30}N_2O_2 \times HCl$)

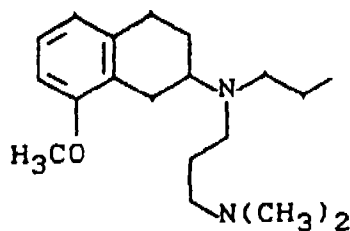
20 laskettu: C 64,3 H 8,8 N 7,9

saatu: C 63,9 H 8,8 N 7,9

Esimerkki 17

2- $\overline{N}$ -(3-dimetyyliaminopropyyli)-N-propyyliamino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

25



30

Liuosta, jossa oli 1,30 g (5,0 mmoolia) 2-(3-dimetyyliaminopropyyli)amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia, 2,90 g (50 mmoolia) propionaldehydiä ja 1,50 g (25 mmoolia) etikkahappoa, sekoitettiin 30 minuut-
35 tia 0 °C:ssa. Sen jälkeen kun oli lisätty 0,70 g (10 mmoolia) natriumsyaaniboorihydridiä, sekoitettiin 15 tuntia

- huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin suurin piirtein kuiviin rotaatiohaihduttimessa, liuotettiin tert.-butyyylimetyylieetteriin ja sekoitettiin tehokkaasti 30 minuuttia 20-%:isen natronlipeän kanssa. Vesifaasi uutettiin huolellisesti tert.-butyyylimetyylieetterillä.
- 5 Pesemällä yhdistetyt orgaaniset faasit vedellä ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivaamalla kaliumkarbonaatilla ja haihduttamalla kuiviin rotaatiohaihduttimessa, saatiin haluttua yhdistettä kirkkaana öljynä.
- 10 Saanto: 1,50 g (98 %).
- R_f (kloroformi-metanoli-trietyyliamiini 20:10:0,1): 0,26.
 IR (kloroformi): 3040, 3007, 2936, 1653, 1587.
 MS: 304, 259, 232, 218, 204.

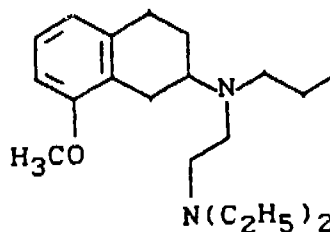
Esimerkki 18

- 15 2-[N-(3-dimetyyliaminopropyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydrokloridi
- Suolahapon eetteriliuoksella esimerkin 17 yhdisteestä saatiin 1,3 g (70 %) dihydrokloridia amorfisena, hyvin hygroskooppisena jauheena.

- 20 Analyysi ($C_{19}H_{32}N_2O_2 \times 2 HCl \times H_2O$):
- | | | | | | | | | |
|-----------|---|------|---|-----|---|-----|----|------|
| laskettu: | C | 55,2 | H | 9,3 | N | 6,8 | Cl | 17,2 |
| saatu: | C | 55,8 | H | 9,1 | N | 6,3 | Cl | 17,3 |

Esimerkki 19

- 25 2-[N-(2-dietyyliaminoetyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini



30

- Liuosta, jossa oli 1,20 g (4,3 mmoolia) 2-(2-dietyyliaminoetyyli)amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia, 2,50 g (43 mmoolia) propionaldehydiä ja 0,80 g
- 35 (13 mmoolia) jääetikkaa, sekoitettiin 30 minuuttia 0 °C:ssa.

Tämän jälkeen lisättiin 1,10 g (17 mmoolia) natrium-syaaniboorihydridiä ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön ajan.

- Reaktioseos haihdutettiin suurin piirtein kuiviin
- 5 rotaatiohaiduttimessa, liuotettiin tert.-butyyylimetyylieetteriin ja sekoitettiin tehokkaasti 30 minuuttia 20-prosenttisen natronlipeän kanssa. Vesifaasi uutettiin huolellisesti tert.-butyyylimetyylieetterillä. Pesemällä yhdistetyt orgaaniset faasit vedellä ja kyllästetyllä
- 10 keittosuolaliuoksella, kuivaamalla kaliumkarbonaatilla ja haihduttamalla kuiviin rotaatiohaiduttimessa, saatiin raakatuotetta öljynä. Kromatografioimalla silikaageelillä (tolueeni-etikkaesteri-gradientein) saatiin 0,85 g (62 %) otsikon yhdistettä keltaisena öljynä.
- 15 R_f (tolueeni-metanoli 4:1): 0,17.
MS: 318, 232, 161.
IR (kloroformi): 3058, 2972, 1586.

Esimerkki 20

- 2-[N-(2-dietyyliaminoetyyli)-N-propyyli]amino-8-
- 20 metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydrokloridi

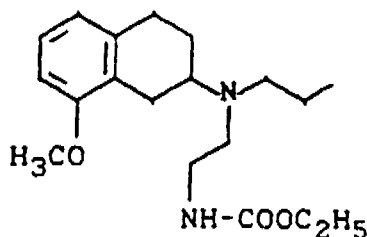
Esimerkin 19 yhdisteestä suolahapon eetteriliuoksella käsittelemällä saatava dihydrokloridi saostui amorfisena aineena ja oli hyvin hygroskooppista.

Analyysi ($C_{20}H_{34}N_2O \times 2 HCl \times 2 H_2O$):

- 25 laskettu: C 56,2 H 9,4 N 6,6
saatu: C 56,7 H 9,4 N 6,5

Esimerkki 21

- 2-[N-(2-etoksikarbonyyliamidoetyyli)-N-propyyli]-
- 30 amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini



Seosta, jossa oli 5,09 g (20 mmoolia) 2-(2-etoksi-karbonyyliamidoetyyli)amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia, 11,6 g (200 mmoolia) propionaldehydiä ja 2,40 g (40 mmoolia) jääetikkaa, sekoitettiin 30 minuuttia 0 °C:ssa 150 ml:ssa metanolia. Sen jälkeen lisättiin 2,50 g (40 mmoolia) natriumsyaaniboorihydridiä ja sekoitettiin 15 tuntia huoneen lämpötilassa.

Reaktioseos haihdutettiin suurin piirtein kuiviin rotaatiohaiduttimessa, liuotettiin tert.-butyyylimetyyli-eetteriin ja sekoitettiin tehokkaasti 30 minuuttia natronlipeä/vesi-seoksessa pH-arvossa 10. Vesifaasi uutettiin huolellisesti tert.-butyyylimetyylieetterillä. Pesemällä yhdistetyt orgaaniset faasit vedellä ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivaamalla magnesiumsulfaatilla ja haihduttamalla kuiviin rotaatiohaiduttimessa, saatiin raakatuotetta öljynä. Saatu raakatuote kromatografioitiin silikageelillä (tolueeni-etanoli-gradientein). Siten saatiin 5,20 g (78 %) haluttua yhdistettä kirkkaanruskeana öljynä.

20 R_f (tolueeni-metanoli 4:1): 0,25.

IR (kloroformi, CHCl_3): 3403, 2931, 1702, 1585.

Esimerkki 22

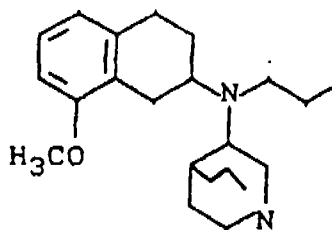
2- $\overline{N}$ -(2-etoksikarbonyyliamidoetyyli)-N-propyyli-7-amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

25 Suolahapon eetteriliuoksen kanssa esimerkin 21 yhdisteestä saatiin hydrokloridia vaahdon muodossa.

MS (C.I., reagenssikaasu: NH_3): 335, 289, 232, 161.

Esimerkki 23

30 2-(N-kinuklidin-3-yyli-N-propyyli)amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini



D 453/02

- Seosta, jossa oli 1,60 g (5,6 mmoolia) 2-(kinukli-
din-3-yyli)amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia
(saatu 8-metoksi-2-tetralonista ja 3-aminokinuklidiinista
pelkistymisaminoimalla tavalliseen tapaan), 3,20 g
5 (56 mmoolia) propionaldehydiä ja 1,70 g (28 mmoolia)
jääetikkaa sekoitettiin 30 minuuttia 0 °C:ssa. Sitten li-
sättiin 0,80 g (11 mmoolia) natriumsyaaniboorihydridiä ja
sekoitettiin 15 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos
haihdutettiin kuiviin, liuotettiin tolueeniin ja haihdu-
10 tettiin vielä kerran kuiviin, liuotettiin tert.-butyyli-
metyylieetteriin ja sekoitettiin tehokkaasti 30 minuut-
tia 20-%:isen natronlipeän kanssa. Vesifaasi uutettiin
huolellisesti tert.-butyylimetyylieetterillä. Pesemällä
yhdistetyt orgaaniset faasit vedellä ja kyllästetyllä
15 keittosuolaliuoksella, kuivaamalla kaliumkarbonaatilla ja
haihduttamalla kuiviin rotaatiohaihduttimessa, saatiin
raakatuotetta öljynä (2,0 g). Kromatografioimalla silika-
geelillä (tolueeni-etanoli 3:1) saatiin otsikon yhdistet-
tä siirappina.
20 Saanto: 0,50 g (27 %).
 R_f (kloroformi-metanoli 2:1): 0,13.
MS: 328, 216, 168, 160.

Esimerkki 24

- 2-(N-kinuklidin-3-yyli-N-propyyli)amino-8-metoksi-
25 1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydrokloridi

Suolahapon eetteriliuoksella esimerkin 23 yhdis-
teen eetteriliuoksesta saostettiin dihydrokloridia värit-
tömien kiteiden muodossa.

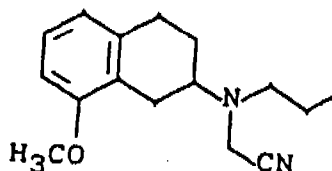
Sulamispiste: 200 - 250 °C.

- 30 Esimerkki 25

2-(N-syaanimetyyli-N-propyyli)amino-8-metoksi-
1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

C 121/78 (opäätös)

35



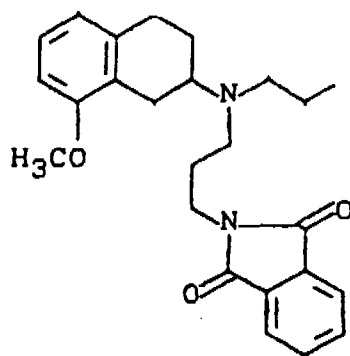
- 3,2 g (15 mmoolia) 8-metoksi-2-propyyliamino-
1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia, 5,6 g (72 mmoolia) kloori-
asetonitriiliä, 9,6 g (72 mmoolia) kaliumkarbonaattia
suspendoitiin 65 ml:aan 2-butanonia, lisättiin 80 mg
5 natriumjodidia ja sekoitettiin yön ajan 60 °C:ssa.
Celitellä suodattamisen jälkeen poistettiin liuotin
(rotaatiohaiduttimessa). Silikageelillä kromatografioin-
nin jälkeen (tolueeni-etikkaesteri-gradientein) saatiin
3,65 g (98 %) heikosti keltaista öljyä.
- 10 R_f (tolueeni-metanoli 4:1): 0,81.
MS: 258, 229, 161.

Esimerkki 26

- 2-(N-syaanimetyyli-N-propyyli)amino-8-metoksi-
1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi
- 15 Suolahapon eetteriliuoksella vapaasta emäksestä
(esimerkki 25) saatiin hydrokloridia värittöminä kiteinä.
Sulamispiste: 164 - 166 °C.

Esimerkki 27

- 8-metoksi-N-propyyli-N-(3-ftaali-imidoyyli-
20 propyyli)amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini



D 209/48

- 25
- Seosta, jossa oli 1,55 g (7,0 mmoolia) 8-metoksi-
30 2-N-propyyliamino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia, 1,40 g
(14 mmoolia) trietyyliamiinia, 1,90 g (7,0 mmoolia)
N-(3-bromipropyyli)ftaali-imidiä ja spaatelikärjellinen
natriumjodidia, sekoitettiin 35 ml:ssa absoluuttista di-
metyyliformamidia 4 tuntia 60 °C:ssa. Sen jälkeen kun
35 liuotin oli poistettu rotaatiohaiduttimessa (lopuksi

0,2 torrin vakuuissa), päätuotetta saatiin flash-kromatogarioimalla silikageelillä (tolueeni-etikkaesteri-
gradientein 0-33 % etikkaesteriä) kellertävänä öljynä.
Saanto: 0,90 g.

5 R_f (tolueeni-etikkaesteri 1:1): 0,12.

Esimerkki 28

8-metoksi-2-[N-propyyli-N-(3-ftaali-imidoyyli-
propyyli)]amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

Suolahapon eetteriliuoksen kanssa esimerkiksi 27
10 yhdisteestä saatiin hydrokloridia värittömänä, hygros-
koopisena kiinteänä aineena.

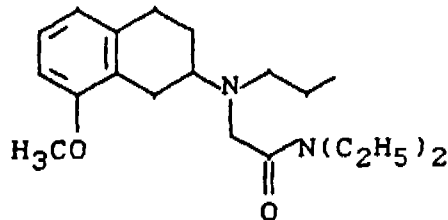
Saanto: 0,58 g.

Sulamispiste: 80 - 100 °C.

Esimerkki 29

15 2-[N-(N,N-dietyylikarbamoyylimetyyli)-N-propyyli]-
amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

20



103/50
(yht. 103/45)

Seoksen, jossa oli 0,80 g (3,7 mmoolia) 8-metoksi-
2-propyyliamino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia, 2,75 g
25 (18 mmoolia) kloorietikkahappodietyyliamidia, 2,50 g
(18 mmoolia) jauhattua kaliumkarbonaattia ja 30 mg nat-
riumjodidia 10 ml:ssa 2-butanonia, annettiin reagoida
60 °C:ssa. Reaktioseos laimennettiin 100 ml:lla tert.-
butyylimetyylieetteriä. Liukenematon aines suodatettiin
30 pois ja liuotin haihdutettiin pois. Tällöin jäljelle jää-
nyt jäännös liuotettiin tert.-butyylimetyylieetteriin.
Happameksi tekemisen jälkeen erotettiin orgaaninen faasi
ja heitettiin pois. Vesifaasi tehtiin emäksiseksi ja uutet-
tiin viimeksi mainitulla liuottimella. Orgaanisen faasin
35 kuivaamisen ja kuiviin haihduttamisen jälkeen jäljelle
jäi 1,2 g raakatuotetta ruskeana öljynä.

R_f (tolueeni-metanoli 4:1): 0,5.

MS (C.I.-spektri, reagenssikaasu NH_3): 333, (M+1), 232, 161.

Esimerkki 30

- 5 2-[N-(N,N-dietyyli^{wy}karbamoyyli^{wy}etyyli)-N-propyyli]-amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

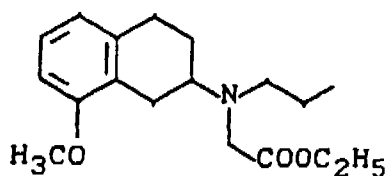
Esimerkin 29 raakatuotteesta saatiin suolahapon eetteriliuoksella 795 mg (58 %) hydrokloridia vaaleanruskeana kiinteänä aineena.

- 10 MS (C.I., reagenssikaasu: NH_3): 333 (M + 1), 232, 161.

Esimerkki 31

2-(N-etoksikarbonyylimetyyli-N-propyyli)amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

15



- Seosta, jossa oli 2,6 g (12 mmoolia) 8-metoksi-2-propyyliamino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia, 1,7 g (12 mmoolia) kaliumkarbonaattia, 6,0 g molekyyliseulaa (3 Å), 2,0 g (12 mmoolia) bromietikkahappoetyyliesteriä ja 100 mg natriumjodidia 42 ml:ssa etanolia, lämmitettiin kiehattaen 2 tuntia. Tämän ajan kuluttua lisättiin vielä kerran 0,25 ekvivalenttia kaliumkarbonaattia ja 0,25 ekvivalenttia bromietikkahappoetyyliesteriä ja lämmitettiin edelleen kiehattaen 2 tuntia. Suodattamalla Celitel-lä ja haihduttamalla kuiviin saatiin raakatuotetta, joka puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä (tolueeni-etikkaesteri-gradien-tein). Tällä tavalla saatiin 3,5 g väritöntä siirappia (sisälsi NMR:n perusteella vielä noin 4 % tolueenia).

R_f (tolueeni-metanoli 4:1): 0,79.

IR (kloroformi): 1736, 1587, 1378, 1255.

Esimerkki 32

2-(N-etokikarbonyylimetyyli-N-propyyli) amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

Käsittelemällä suolahapon eetteriliuoksen kanssa
5 600 mg:sta esimerkin 31 vapaata emästä saatiin 580 mg hydrokloridia värittömänä, amorfisena, hygroskooppisena kiinteänä aineena.

Analyysi ($C_{18}H_{27}NO_3 \times HCl \times H_2O$):

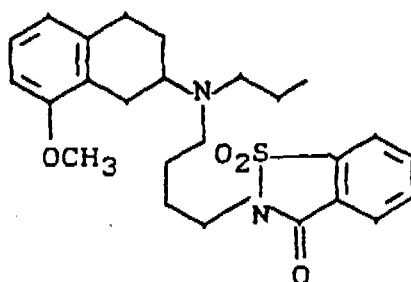
laskettu: C 60,0 H 8,3 N 3,9

10 saatu: C 60,0 H 8,4 N 3,7

Esimerkki 33

2-{4-[N-(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyyli)-N-propyyliamino]butyyli}-1,2-bentsisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi

15



D 275/06

20

Liuokseen, jossa oli 1,3 g (6,0 mmoolia) 8-metoksi-2-propyyliamino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia ja 1,3 g (12 mmoolia) trietyyliamiinia 15 ml:ssa dimetyyliformami-
25 dia, lisättiin tiputtamalla 1,9 g (6,0 mmoolia) 2-(4-bromibutyyli)-1,2-bentsotiatsol-3(2H)-oni-1,1,-dioksidia. 15 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa lisättiin spaatelinkärjellinen natriumjodidia ja lämmitettiin 60 °C:seen. Seoksen oltua 4 tuntia tässä lämpötilassa,
30 sa, lisättiin 0,4 g edellä mainittua aminotetraliinia ja 0,3 g trietyyliamiinia. Kromatografioimalla liuottimen vakuumissa poistamisen jälkeen saatu raakatuote silika-geelillä (tolueenietikka-esteri-gradientein) saatiin 0,70 g (25 %) otsikon yhdistettä kellertävänä öljynä.
35 R_f (tolueeni-etikkaesteri 1:1): 0,36.
MS: 456, 427, 232, 219, 196, 190, 161.

Esimerkki 34

2-[4-[N-(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyyli)-
N-propyyliamino]butyyli]-1,2-bentsisotiatsol-3(2H)-oni-
1,1-dioksidihydrokloridi

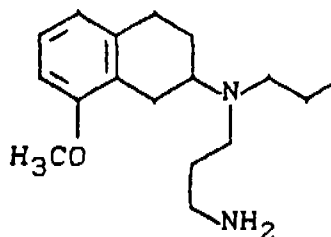
5 Käsittelemällä esimerkin 33 yhdistettä suolahapon
eetteriliuoksen kanssa saatiin hydrokloridia värittömänä
kiinteänä aineena.

Sulamisalue: 65 - 80 °C.

Esimerkki 35

10 2-[N-(3-aminopropyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-
1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

15



Seokseen, jossa oli huoneen lämpötilassa 135 mmoo-
lia aluminiumhydridiä 100 ml:ssa eetteriä (valmistettu
20 0 °C:ssa 5,1 grammasta litiumaluminiumhydridiä ja seokses-
ta, jossa oli 3,3 g 95-%:ista rikkihappoa ja 3,3 g
20-%:ista savuavan rikkihapon eetteriliuosta ja sekoitta-
malla sen jälkeen tunnin ajan huoneen lämpötilassa, li-
sättiin varovasti liuos, jossa oli 12,2 g (45 mmoolia)
25 2-[N-(2-syaanietyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-
tetrahydronaftaliinia 20 ml:ssa eetteriä. Lämmitettiin
kiehuttaen 2 tuntia, sen jälkeen sekoitettiin 15 tuntia
huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen kun oli lisätty 30 ml
vettä ja 60 ml 10-%:ista natronlipeää, orgaaninen faasi
30 erotettiin tilavasta sakasta. Jälkimmäistä lietettiin
kolme kertaa kiehumislämpötilassa eetterin kanssa. Kui-
vaamalla orgaaninen faasi (kaliumkarbonaatilla) ja haih-
duttamalla liuotin pois, saatiin 9,30 g (75 %) ruskeata,
sitkeätä öljyä.

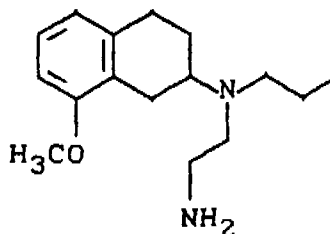
35 R_f (kloroformi-metanoli-ammoniakki 30:10:1): 0,52.

MS: 276, 247, 232.

Esimerkki 36

2-[N-(2-aminoetyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-
1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

5



- 10 0 °C:ssa olevaan seokseen, jossa oli 1,4 g (13 mmoolia) litiumaluminiumhydridiä 25 ml:ssa eetteriä, lisättiin hitaasti seos, jossa oli 0,9 g 95-%:ista rikkihappoa ja 0,9 g 20-%:ista oleumia. Tunnin ajan huoneen lämpötilassa sekoittamisen jälkeen lisättiin tiputtamalla liuos, jossa
15 oli 3,1 g (12 mmoolia) 2-(N-syaanimetyyli-N-propyyli)-amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia 5 ml:ssa eetteriä. Lämmitettiin 2 tuntia kiehua. Sen jälkeen lisättiin varovasti 10 ml vettä, sen jälkeen seurasi 20 ml 10-%:ista natronlipeää. Liukenematon aines erotet-
20 tiin; tämä kiinteä aine pestiin useaan kertaan eetterillä. Sen jälkeen kun orgaaninen faasi oli kuivattu kaliumkarbonaatilla ja liuotin poistettu vakuuissa (lopuksi korkeavakuuissa), saatiin 2,3 g (75 %) otsikon yhdistettä öljynä.
- 25 R_F (kloroformi-metanoli 2:1 + 1 % trietyyliamiinia): 0,1.
MS (C.I., reagenssikaasu: NH_3): 263, 232, 161.

Esimerkki 37

2-[N-(2-aminoetyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-
1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydrokloridi

Käsittelemällä 1,0 g esimerkin 3⁶ vapaata emästä suolahapon eetteriliuoksen kanssa saatiin 1,3 g dihydrokloridia värittömänä kiinteänä aineena.
Sulamispiste: sintrautui 73 °C:sta alkaen.

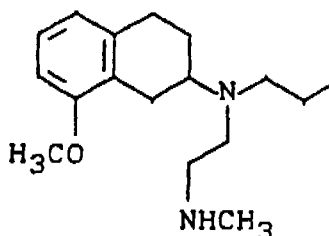
huuhtelu-
va
(ei analysoitu
esim. 3)

30

Esimerkki 38

8-metoksi-2-[N-(2-metyyliaminoetyyli)-N-propyyli]-
amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

5



- 10 Suspensioon, jossa oli 0,75 g (20 mmoolia) litium-
alumiiniumhydridiä 25 ml:ssa eetteriä, lisättiin huoneen
lämpötilassa hitaasti tiputtamalla 3,40 g (10 mmoolia)
2-[N-(2-etoksikarbonyyliamido-etyyli)-N-propyyli]-amino-
8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia 25 ml:ssa eette-
15 riä. Yön ajan sekoittamisen jälkeen laimennettiin 15 ml:lla
eetteriä. Sen jälkeen lisättiin varovasti peräkkäin 1 ml
vettä, 0,75 ml natronlipeää ja 3,0 ml vettä. Kuivaamista
varten lisättiin 10 g kaliumkarbonaattia ja sekoitettiin
20 minuuttia. Suodattamalla ja haihduttamalla kuiviin saa-
tiin 2,7 g raakatuotetta. Kromatografioimalla kahdesti
silikageelillä (kloroformi-metanoli-gradientein) saatiin
0,60 g (33 %) otsikon yhdistettä värittömänä siirappina.
R_f (kloroformi-metanoli-trietyyliamiini 2:1:0,1): 0,29.

Esimerkki 39

- 25 8-metoksi-2-[N-(2-metyyliaminoetyyli)-N-propyyli]-
amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydrokloridi

Esimerkin 38 yhdisteestä voitiin saada, käsittlemäl-
lä suolahapon eetteriliuoksella, hyvin hygroskooppisena,
amorfisena, värittömänä kiinteänä aineena dihydrokloridia.

- 30 Analyysi (C₁₇H₂₈N₂O x 2 HCl x H₂O):

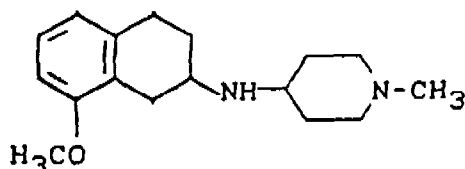
laskettu: C 55,6 H 8,8 N 7,6

saatu: C 55,4 H 8,7 N 7,3

Esimerkki 40

8-metoksi-2-(1-metyylipiperidin-4-yyli)amino-
1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

5



Suspensioon, jossa oli 0,27 g (7,2 mmoolia) litium-
aluminiumhydridiä 10 ml:ssa eetteriä, lisättiin huoneen
10 lämpötilassa tiputtamalla liuos, jossa oli 1,20 g (3,6
mmoolia) 2-(1-etoksikarbonyylipiperidin-4-yyli)-amino-8-
metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia 10 ml:ssa eetteriä.
15 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa lai-
mennettiin 30 ml:lla eetteriä. Sen jälkeen lisättiin ti-
puttamalla peräkkäin varovasti 0,3 ml vettä, 0,25 ml
20-%:ista natronlipeää ja 1 ml vettä. Kuivaamista varten
lisättiin 3 g kaliumkarbonaattia ja sekoitettiin 20 mi-
nuuttia. Suodattamalla ja haihduttamalla kuiviin (lopuksi
korkeavakuuissa) saatiin 0,90 g (91 %) otsikon yhdistet-
tä öljynä.

20

R_f (kloroformi-metanoli-trietyyliamiini 20:10:0,1): 0,26.

Esimerkki 41

8-metoksi-2-(1-metyylipiperidin-4-yyli)amino-
1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydrokloridi

25

Esimerkin 40 yhdisteen reagoidessa suolahapon
eetteriliuoksen kanssa saatava dihydrokloridi saostui
vaaleankeltaisten kiteiden muodossa.

Sulamispiste: $> 260^{\circ}\text{C}$.

Analyysi ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \times 2 \text{HCl} \times \text{H}_2\text{O}$)

30

laskettu: C 56,2 H 8,3 N 7,7

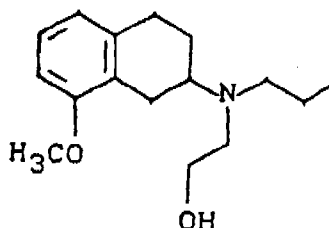
saatu: C 55,9 H 8,2 N 7,7

Esimerkki 42

2-[N-(2-hydroksietyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-
1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

c 93/14

5



- 10 Suspensioon, jossa oli 0,22 g (5,7 mmoolia) litium-
aluminiumhydridiä 10 ml:ssa eetteriä, lisättiin tiputta-
malla 2,9 g (9,5 mmoolia) 2-(N-etoksikarbonyylietyyli-N-
propyyli)amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia
20 ml:ssa eetteriä. Tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen
15 lämpötilassa lisättiin peräkkäin 0,3 ml vettä, 0,35 ml
20-%:ista natronlipeää ja 1,0 ml vettä. Lisättiin kuivaus-
ainetta (magnesiumsulfaattia), sekoitettiin 20 minuuttia
huoneen lämpötilassa, suodatettiin Celiten läpi ja liuo-
tin poistettiin vakuuissa (lopuksi korkeavakuuissa).
20 Jäljelle jäi 1,8 g (72 %) kirkasta öljyä.

R_f (tolueeni-etanoli 6:1): 0,25.

MS: 263, 232, 161.

IR (kloroformi: 3670, 3430, 1587.

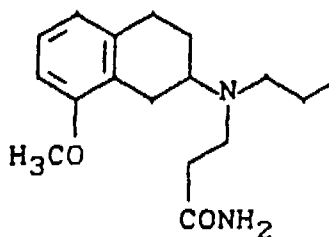
Esimerkki 43

- 25 2-[N-(2-karbamoyylietyyli)-N-propyyli]amino-8-
metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

c 103/183

(tai 103/20)

30



- 0,54 g (2,0 mmoolia) 2-[N-(2-syaanietyyli)-N-
propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia
35 sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia 2 ml:n kanssa

väkevää suolahappoa. 20 ml:lla vettä laimentamisen jäl-
keen pH säädettiin 20-%:isella natronlipeällä arvoon 7 ja
vesifaasi uutettiin huolellisesti etikkaesterillä. Orgaa-
nisen faasin kuivaamisen ja kuiviin haihduttamisen jäl-
5 keen saatu raakatuote puhdistettiin kromatografioimalla
aluminiumoksidilla (neutraali, aktiivisuusaste III) to-
lueeni-etikkaesteri-gradientein.

R_F (aluminiumoksidi, tolueeni-etikkaesteri 1:1): 0,1.

MS: 290, 261, 232, 161.

10 Esimerkki 44

2-[N-(2-karbamoyylietyyli)-N-propyyli]amino-8-
metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

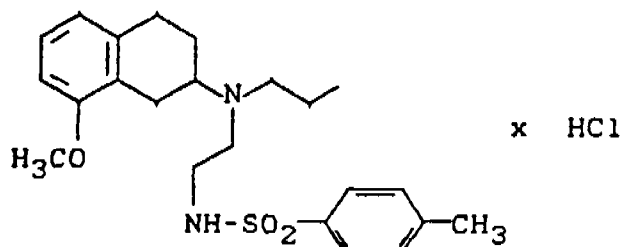
Käsittelemällä suolahapon eetteriliuoksella eette-
riss esimerkin 43 yhdisteestä saatiin hydrokloridia vä-
15 rittömänä kiinteänä aineena.

Sulamispiste: 80 °C (sintrautuu 65 °C:sta alkaen).

Esimerkki 45

8-metoksi-2-[N-(2-(4-tolueenisulfoniamido)etyyli]-
N-propyyli]amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

20



25

Liuokseen, jossa oli 1,00 g (4,0 mmoolia) 2-[N-
(2-aminoetyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetra-
hydronaftaliinia 10 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin
0 °C:ssa tiputtamalla 0,77 g (4,0 mmoolia) tosyylilordia
30 5 ml:ssa dikloorimetaania. 15 tuntia huoneen lämpötilas-
sa sekoittamisen jälkeen liuotin poistettiin vakuumissa.
Digeroimalla jäännöstä eetterissä saatiin 1,6 g otsikon
yhdisteen hydrokloridia kellertävänä, hienokiteisenä kiin-
teänä aineena.

35 Sulamisalue: 100 °C:sta alkaen hajoten.

Esimerkki 46

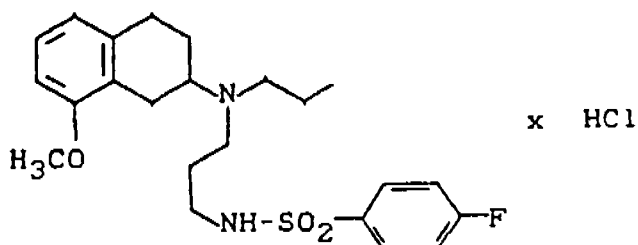
8-metoksi-2-{N-[2-(4-tolueenisulfoniamido)etyyli]-N-propyyli}amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

Käsittelemällä esimerkin 45 yhdistettä natriumvetykarbonaattiliuoksella saatiin vapaata emästä.

R_f (tolueeni etanoli 3:1): 0,53.

Esimerkki 47

2-{N-[3-(4-fluorifenyyli)sulfoniamido)propyyli]-N-propyyli}-amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi



15

Liuokseen, jossa oli 0,55 (2,0 mmoolia) 2-/N-(3-aminopropyyli)-N-propyyli/amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia 8 ml:ssa metyleenikloridia 0 °C:ssa, lisättiin tiputtamalla 0,39 g (2,0 mmoolia) 4-fluorifenyyli-sulfokloridia 5 ml:ssa metyleenikloridia. 15 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa haihdutettiin kuiviin ja lisäämällä eetteriä etanoliliuoksesta saostettiin hydrokloridi beigen värisinä kiteinä.

Saanto: 0,82 g (94 %).

25 Sulamispiste: 120 - 140 °C (sintrautumisen jälkeen).

MS: 434, 405, 232, 219, 186, 161.

Esimerkki 48

2-{N-[3-(4-fluorifenyyli)sulfoniamido)propyyli]-N-propyyli}-amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

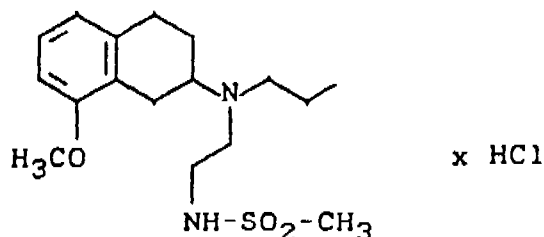
30 Käsittelemällä esimerkin 47 yhdistettä natriumvetykarbonaattiliuoksella saatiin vapaata emästä.

R_f (tolueeni-etanoli 3:1): 0,45.

Esimerkki 49

2-[N-(2-metaanisulfoniamidoetyyli)-N-propyyli]-
amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

5



- 10 Liuokseen, jossa oli 250 mg (2,0 mmoolia) 2-[N-(2-aminoetyyli)-N-propyyli]-amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-
naftaliinia 5 ml:ssa metyleenikloridia 0 °C:ssa, lisättiin
tiputtamalla 230 mg (2,0 mmoolia) metaanisulfonihappoklo-
ridia 2 ml:ssa metyleenikloridia. 15 tunnin sekoittamisen
15 jälkeen huoneen lämpötilassa liuotin poistettiin rotaatio-
hahduttimessa hauteen lämpötilan ollessa enintään +25 °C.
Digeroimalla jäännöstä dietyylieetterin kanssa saatiin
kiinteän aineen kuivaamisen jälkeen korkeavakuumissa
673 mg (89 %) hydrokloridia.

20 Sulamispiste: 100 °C:sta alkaen hajoten.

MS (C.I., reagenssikaasu: NH₃): 341 (M+1), 232, 161.

Esimerkki 50

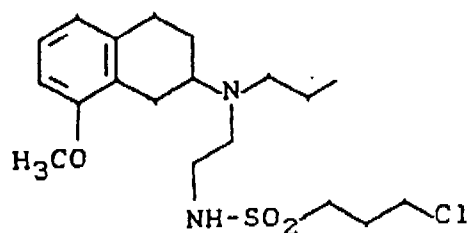
2-[N-(2-metaanisulfoniamidoetyyli)-N-propyyli]-^{amino}-8-
metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

- 25 Käsittelemällä esimerkin 49 yhdistettä natrium-
vetykarbonaattiliuoksen kanssa saatiin vapaata emästä.
R_f (kloroformi-metanoli 2:1): 0,65.

Esimerkki 51

- 30 2-[N-[2-(3-klooripropyyლისulfoniamido)etyyli]-N-
propyyli]-amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

35



Liuokseen, jossa oli 2,70 g (10 mmoolia) 2-[N-(2-aminoetyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia 50 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin hitaasti tiputtamalla kosteudelta suojaten 0 °C:ssa 1,80 g
 5 (10 mmoolia) 3-klooripropaanisulfonihappokloridia 20 ml:ssa dikloorimetaania. Seoksen oltua 15 tuntia huoneen lämpötilassa, laimennettiin 150 ml:lla etikkaesteriä ja 50 ml:lla vettä. pH säädettiin natronlipeällä arvoon 7. Uttamalla etikkaesterillä, pesemällä orgaaninen faasi kyllästetyllä
 10 keittosuolaliuoksella ja kuivaamalla magnesiumsulfaatilla, liuottimen haihduttamisen jälkeen saatiin 4,3 g raakatuotetta.

Flash-kromatografioimalla silikageelillä (tolueeni-etikkaesteri-gradientein) saatiin 4,10 g puhdasta tuotetta
 15 jossa oli vielä siihen tarttuneena merkityksetön määrä liuosta.

R_f (tolueeni-etanoli 3:1): 0,62.

IR (kloroformi): 3319, 3019, 2961, 1587, 1470.

MS (C.I., reagenssikaasu: NH_3): 405/403 ($M+1$), 367, 232,
 20 161.

Esimerkki 52

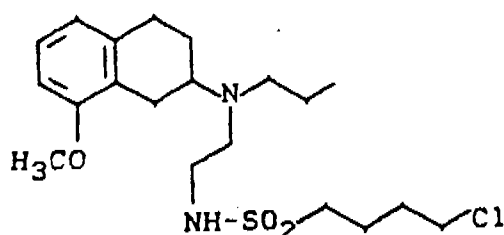
2-{N-[2-(3-klooripropyylisulfoniamido)etyyli]-N-propyyli}amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

25 Esimerkin 51 vapaasta emäksestä saatiin suolahapon eetteriliuoksella käsitellen hydrokloridia 92 %:n saannoin heikosti kellertävänä, hygroskooppisena kiinteänä aineena. Sulamisalue: 60 - 70 °C.

Esimerkki 53

30 2-{N-[2-(4-klooributaanisulfoniamido)etyyli]-N-propyyli}amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

35



Liukokseen, jossa oli 2,70 g (10 mmoolia) 2- $\sqrt{N}$ -(2-aminoetyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydroftaliinia 50 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin hitaasti tiputtamalla kosteudelta suojaten 0 °C:ssa 2,00 g
 5 (10 mmoolia) 4-klooributaanisulfonihappokloridia 20 ml:ssa dikloorimetaania. Seoksen oltua 15 tuntia huoneen lämpötilassa laimennettiin 150 ml:lla etikkaesteriä ja 50 ml:lla vettä. pH säädettiin natronlipeällä arvoon 7. Uttamalla etikkaesterillä, pesemällä orgaaninen faasi kyllästetyllä
 10 keittosuolaliuoksella ja kuivaamalla magensiumsulfaatilla, liuottimen haihduttamisen jälkeen saatiin 4,5 g raakatuotetta.

Suorittamalla flash-kromatografointi silikageelillä (tolueeni-etikkaesteri-gradientein) saatiin 3,2 g
 15 (77 %) otsikon yhdistettä siirappina.

R_f (tolueeni-etanoli-trietyyliamiini 30:10:0,5): 0,46.

IR (kloroformi): 3296, 3010, 2964, 1587, 1470.

MS (C.I., reagenssikaasu: NH_3): 419/417 (M+1), 381, 232, 161.

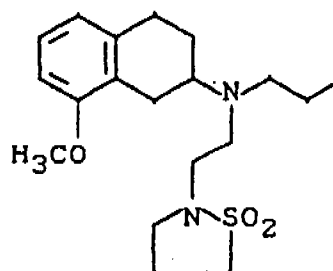
20 Esimerkki 54

2-{N-[2-(4-klooributaanisulfoniamido)etyyli]-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

Vapaasta emäksestä (yhdisteestä 53) saatiin suolahapon eetteriliuoksella käsitellen hydrokloridia heikosti
 25 kellertävänä, hygroskooppisena kiinteänä aineena.
 Sulamispiste: 70 °C.

Esimerkki 55 N-propyyli-

30 2-{2- $\sqrt{N}$ -(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyyli)]-amino}etyyli-isotiatsolidiini-1,1-dioksidi



D 275/02

35

enke tämä
sivu virallinen ?

Suspensioon, jossa oli 144 mg (4,8 mmoolia) natriumhydridiä (80 % parafiinissa) ja spaatelinkärjellinen natriumjodidia 20 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin 1,60 g (4,0 mmoolia 2- N-[2-(3-klooripropyylisulfonyl-
5 amido)etyyli]-N-propyyli amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia 3 ml:ssa dimetyyliformamidia. Tunnin ajan huoneen lämpötilassa sekoittamisen jälkeen listääiin 0,3 ml vettä. Rotaatiohaiduttimessa kuiviin haihduttamisen jälkeen jäännös jaettiin tolueeniin ja veteen liu-
10 keneviin osiin. Uttamalla perusteellisesti, kuivaamalla magnesiumsulfaatilla ja haihduttamalla kuiviin saatiin 1,2 g (82 %) otisikon yhdistettä öljynä.

R_f (tolueeni-etikkaesteri 1:1): 0,28.

MS (C.I., reagenssikaasu: NH_3): 367 (M+1), 232.

15 Esimerkki 56

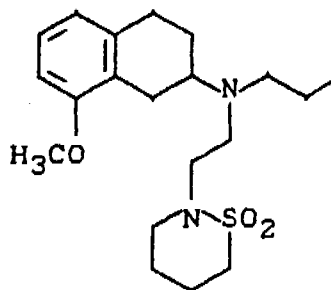
2-{2-[N-propyyli-N-(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyyli)]amino}etyyli-isotiatsolidiini-1,1-dioksidi-
hydrokloridi

Käsittelemällä suolahapon eetteriliuoksella eetterissä saatiin esimerkin 55 yhdisteen hydrokloridia värit-
20 tömänä, hygroskooppisena kiinteänä aineena.

Sulamispiste: 90 - 100 °C.

Esimerkki 57

2-[2-N-propyyli-N-(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-
25 2-naftyyli)amino]etyyliperhydro-1,2-tiatsiini-1,1-dioksidi



D 249/02

Suspensioon, jossa oli 126 mg (4,2 mmoolia) natriumhydridiä (80 % parafiinissa) ja 175 mg (1,1 mmoolia)
35

natriumjodidia 18 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin 1,46 g (3,5 mmoolia) 2-{N-[2-(4-klooributaanisulfonyl-amido)etyyli]-N-propyyli}amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia 7 ml:ssa dimetyyliformamidia. Tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa lisättiin 0,1 ml vettä. Rotaatiohaiduttimessa kuiviin haihduttamisen jälkeen jäännös jaettiin tolueeniin ja veteen liukeneviin osiin. Uttamalla perusteellisesti, kuivaamalla magnesiumsulfaattilla ja haihduttamalla kuiviin saatiin 1,2 g (90 %) otsikon yhdistettä öljynä.

R_f (tolueeni-etikkaesteri 1:1): 0,4.

MS (C.I., reagenssikaasu: NH_3): 381 (M+1), 232, 161.

Esimerkki 58

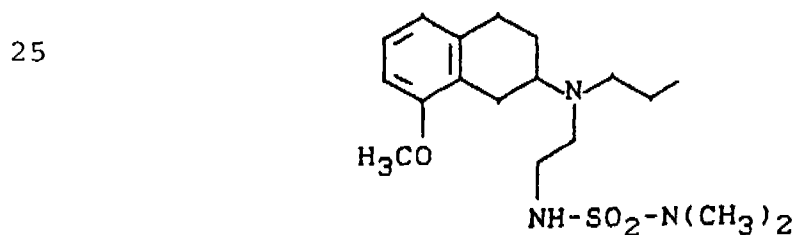
2-[2-N-propyyli-N-(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyyli)amino]etyyliperhydro-1,2-tiatsiini-1,1-dioksidihydrokloridi

Käsittelemällä esimerkin 57 yhdistettä suolahapon eetteriliuoksen kanssa eetterissä saatiin hydrokloridia värittömänä, hygroskooppisena kiinteänä aineena.

Sulamispiste: 80 - 90 °C.

Esimerkki 59

2-{N-[2-(N,N-dimetyyliaminosulfonyl-amido)etyyli]-N-propyyli}amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini



c 148/833

Liuokseen, jossa oli 0,53 g (2,0 mmoolia) 2-/N-(2-aminoetyyli)-N-propyyli/amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia 8 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia, lisättiin hitaasti tiputtamalla 0 °C:ssa 0,30 g (2,0 mmoolia) dimetyyliaminodisulfonylihappokloridia 5 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia. Yön ajan sekoittamisen jälkeen laimen-

nettiin 50 ml:lla etikkaesteriä ja 30 ml:lla vettä, pH
säädettiin natronlipeällä arvoon 7 ja erotettiin orgaaninen faasi. Kuivaamalla orgaaninen faasi (magnesiumsulfaattilla) ja haihduttamalla kuiviin saatiin 0,6 g
5 raakatuotetta.

Flash-kromatografioimalla silikageelillä (tolueeni-etikkaesteri-gradientein) saatiin 0,38 g (52 %) otsikon yhdistettä värittömänä siirappina.

R_F (tolueeni-etanoli-trietyyliamiini 30:10:0,5): 0,47.

10 IR (kloroformi): 3009, 2929, 1584, 1468, 1372.

MS (C.I., reagenssikaasu; NH_3): 370 (M+1), 232, 153, 121.

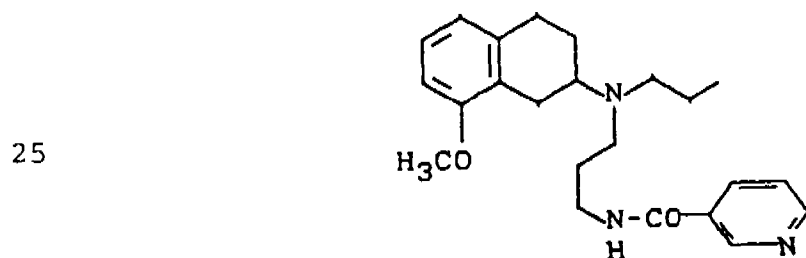
Esimerkki 60

2-{N-[2-(N,N-dimetyyliaminosulfoniamido)]etyyli-N-propyyli} amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini-
15 hydrokloridi

Yhdisteen 59 hydrokloridia saadaan suolahapon eetteriliuoksen kanssa hygroskooppisena kiinteänä aineena. Sulamispiste: 65 - 70 °C.

Esimerkki 61

20 8-metoksi-2-[N-propyyli-N-(2-nikotinoyyliamido-propyyli)]amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini



D 213/82

Liuokseen, jossa oli 0,55 g (2,0 mmoolia) 2-(N-3-aminopropyyli-N-propyyli)amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia ja 0,28 g (2,0 mmoolia) nikotiinihappometyyliesteriä 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin
30 20 mg natriumhydridisuspensiota (80 % parafiinissa) ja lämmitettiin kiehua 5 tuntia. Liuotin poistettiin rotaatiohaihduttimessa. Jäljelle jäänyt jäännös liuotettiin 30 ml:aan tolueenia ja 30 ml:aan jääkylmää pH-7-
35

puskuria. Erottamalla faasit, uuttamalla vesifaasi etikka-
 esterillä, kuivaamalla yhdistetyt orgaaniset faasit mag-
 nesiumsulfaatilla ja haihduttamalla liuotin pois saatiin
 680 mg raakatuotetta. Tämän raakatuotteen puhdistus ta-
 5 pahtui flash-kromatografioimalla silikageelillä (eluoini-
 tiaine: tolueeni, tolueenietikkaesteri 1:1 ja tolueeni-
 etanoli 5:1). Saatiin 520 mg (76 %) otsikon yhdistettä
 ruskehtavana siirappina.

R_f (HPTLC-Fertigplatte NH_2 F254s, Fa. Merck; tolueeni-
 10 etikkaesteri 1:1): 0,3.

Esimerkki 62

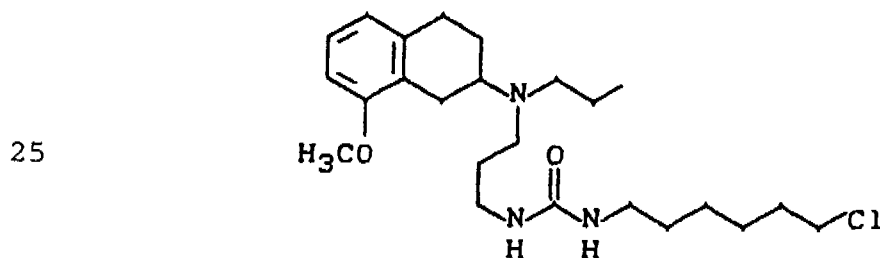
8-metoksi-2-[N-propyyli-N-(2-nikotinoyyliamido-
 propyyli)]amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydro-
 kloridi

15 Suolahapon eetteriliuoksen kanssa esimerkin 61 yh-
 disteestä saatiin dihydrokloridia värittömänä, hygros-
 kooppisena kiinteänä aineena.

Sulamispiste: 110 °C.

Esimerkki 63

20 N-6-klooriheksyyli-N'-[3-[N-(8-metoksi-1,2,3,4-
 tetrahydro-2-naftyyli)-N-propyyli]aminopropyyli]urea



Liuokseen, jossa oli 550 mg (2,0 mmoolia) 2-[N-(3-
 aminopropyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetra-
 30 hydronaftaliinia 10 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania,
 lisättiin hitaasti tiputtamalla 0 °C:ssa 330 mg (2,0
 mmoolia) 6-klooriheksyyli-isosyanaattia 3 ml:ssa tetra-
 hydrofuraania. Tunnin ajan 0 °C:ssa oltuaan seosta sekoi-
 tettiin vielä tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Liuotti-
 35 men haihduttamisen jälkeen saatu raakatuote puhdistettiin

flash-kromatografioimalla silikageelillä (tolueeni-metanoli-gradien-
teihin).

Saanto: 950 mg kellertävää siirappia (sisälsi vielä
liuotintähteitä).

5 R_f (tolueeni-metanoli 4:1): 0,26.

MS: 439/437, 410/408, 396/394, 372, 232, 161.

Esimerkki 64

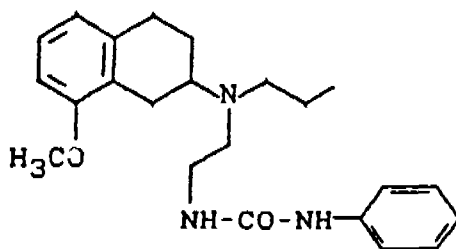
N-6-klooriheksyyli-N'-{3-[N-(8-metoksi-1,2,3,4-
tetrahydro-2-naftyyli)-N-propyyli]aminopropyyli}urea-
10 hydrokloridi

Käsittelemällä esimerkin 64 yhdistettä suolahapon
eetteriliuoksen kanssa saatiin hydrokloridia värittömänä,
amorfisena kiinteänä aineena (795 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 1,05 (t, 2H); 1,25 - 2,05 (m, 13H);
15 2,30 (m, 1H); 2,78 (m, 1H); 2,9 - 3,6
(m); 3,75 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 6,7 (m,
2H); 7,15 (m, 1H).

Esimerkki 65

N-{2-[N-(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyyli)-
20 N-propyyli]aminoetyyli}-N'-fenyyliurea



0,50 g (1,91 mmoolia) 2-[N-(2-aminoetyyli)-N-
propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia
liuotettiin 10 ml:aan tetrahydrofuraania ja 0 °C:ssa li-
sättiin hitaasti 0,23 g (1,92 mmoolia) fenyyli-isosyanaat-
tia samassa määrässä tetrahydrofuraania. Seoksen oltua
tunnin ajan 0 °C:ssa ja tunnin ajan huoneen lämpötilassa,
haihdutettiin kuiviin. Raakatuote puhdistettiin flash-
kromatografioimalla silikageelillä (tolueeni-metanoli-
35 gradienttein). Sitten saatiin 0,60 g (82 %) otsikon yh-
distettä siirappina.

R_f (tolueeni-etanoli-trietyyliamiini 3:1:0,05): 0,35.

IR (kloroformi): 3430, 3360, 3030, 1666.

MS (FAB): 382 (M+1), 232, 161.

Esimerkki 66

- 5 $N\{2-[N-(8\text{-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyyli})-$
 $N\text{-propyyli}]\text{aminoetyyli}\}-N'\text{-fenyyliureahydrokloridi}$

Suolahapon eetteriliuoksella esimerkin 65 vapaasta emäksestä saatiin hydrokloridia amorfisena, hygroskoop-
 pisena kiinteänä aineena.

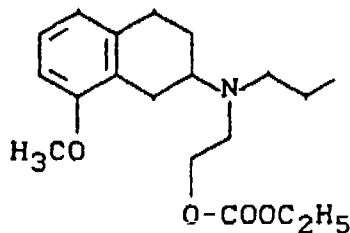
- 10 Analyysi ($C_{23}H_{31}N_3O_2 \times HCl \times H_2O$):

laskettu: C 63,5 H 7,8 N 9,6

saatu: C 64,0 H 7,8 N 10,1

Esimerkki 67

- $2-[N-(2\text{-etyylikarbonyylidioksietyyli})-N\text{-propyyli}]-$
 15 $\text{amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini}$



C 33/16

PC 9: 2040 219/16

20

- Liuokseen, jossa oli 0,70 g (8,8 mmoolia) pyri-
 diiniä ja 1,10 g (4,0 mmoolia) $2-[N-(2\text{-hydroksietyyli})-N$
 $\text{propyyli}]\text{amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia}$
 25 20 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin 0 °C:ssa tiput-
 tamalla liuos, jossa oli 0,50 g (4,4 mmoolia) kloorimuu-
 rahaishappoetyyliesteriä 15 ml:ssa metyleenikloridia.
 15 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa suo-
 datettiin ja orgaaninen faasi pestiin vedellä sekä kyl-
 30 lästetyllä keittosuolaliuoksella. Kuivaamalla (magnesium-
 sulfaatilla) ja haihduttamalla kuiviin saatiin 0,8 g raa-
 katuotetta. Kromatografioimalla silikageelillä (tolueeni-
 etikkaesteri-gradientein) saatiin 0,25 g (19 %) otsikon
 yhdistettä.

- 35 R_f (tolueeni-etikkaesteri 3:1): 0,56.

MS: 335, 306, 232, 176, 161.

Esimerkki 68

2-[N-(2-etyylikarbonyylidioksietyyli)-N-propyyli]-
amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

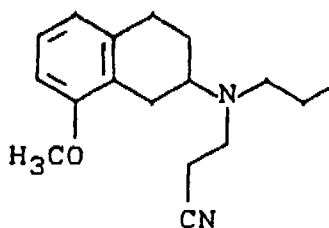
Suolahapon eetteriliuoksella esimerkin 67 yhdisteen
5 hydrokloridia saadaan värittömänä, amorfisena kiinteänä
aineena.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 1,05 (t, 3H); 1,38 (t, 3H); 1,82 (m,
3H); 2,35 (m, 1H); 2,7 - 3,85 (m); 4,25
(q, 2H); 4,5 (m, 2H); 6,75 (m, 2H); 7,15
10 (m, 1H).

Esimerkki 69

2-[N-(2-syaanoetyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-
1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

15



20 Seosta, jossa oli 1,10 g (5,0 mmoolia) 8-metoksi-
2-propyyliamino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia, 1,30 g
(25 mmoolia) akryylinitriiliä ja 20 mg kupariasetaattia,
sekoitettiin 3,5 tuntia 100 °C:ssa. Flash-kromatografioi-
malla reaktioerä silikageelillä (tolueeni-etikkaesteri-
25 gradientein) saatiin 1,10 g (81 %) otsikon yhdistettä
kellertävänä öljynä.

R_f (tolueeni-etikkaesteri 3:1): 0,62.

MS: 272, 243, 232, 161.

IR (kloroformi): 2249, 1587.

30

Esimerkki 70

2-[N-(2-syaanoetyyli)-N-propyyli]amino-8-metoksi-
1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

Suolahapon eetteriliuoksella esimerkin 69 yhdistees-
tä saatiin hydrokloridia värittömänä kiinteänä aineena.

35 Sulalmisalue: 60 - 67 °C.

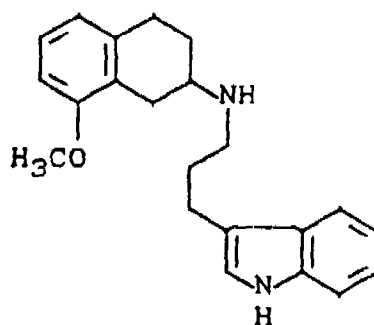
Esimerkkien 1-12 mukaisesti valmistettiin:

Esimerkki 71

2-[3-(indol-3-yyli)propyyli]amino-8-metoksi-
1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia

D 203/14

5



10

Sulamispiste: 154 °C.

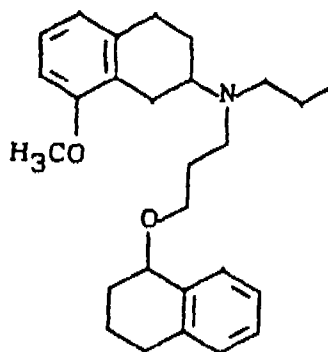
Esimerkkien 17-24 mukaisesti valmistettiin:

15

Esimerkki 72

2-{N-propyyli-N-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalin-1-
yylioksi)propyyli]}amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-
naftaliinihydrokloridia, (diastereomeeriseos)

20



x HCl

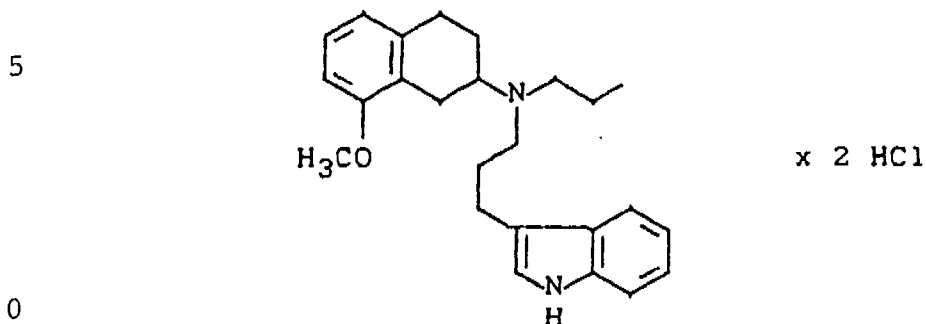
25

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 1,0 (m, 3H); 1,6 - 2,3 (m, 10 H); 2,6
- 3,9 (m); 4,5 (m, 1H); 6,7 (2d, 2H); 7,0 - 7,4 (m,
5H).

30

Esimerkki 73

2-{N-[3-(indol-3-yyli)propyyli]-N-propyyli} amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydrokloridia

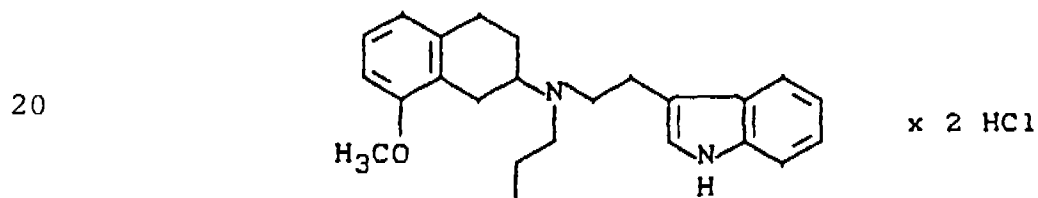


Sulamisaue: 70 - 130 °C (hygroskooppinen).

¹H-NMR (CD₃OD): δ = 0,95 (t, 3H); 1,6 - 1,9 (m, 3H); 2,1 - 2,2 (m, 3H); 2,6 - 3,75 (m); 3,8 (s, 3H); 6,7 (2d, 2H); 6,9 - 7,1 (m); 7,35 (d, 1H); 7,55 (d, 1H).

15 Esimerkki 74

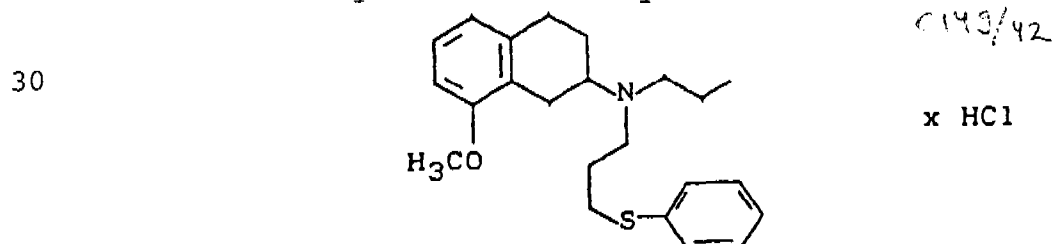
2-{N-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-N-propyyli} amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydrokloridia



¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1,05 (t, 3H); 1,7 - 2,0 (m, 3H); 2,3 (m, 1H); 2,7 - 3,9 (m,); 6,6 - 6,8 (m, 2H); 7,0 (m, 3H); 7,25 (d, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,6 (dd, 1H).

Esimerkki 75

2-[N-(3-fenyylitiopropyyli)-N-propyyli] amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridia



¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1,0 (d, 3H); 1,6 - 1,9 (m, 3H); 2,1 (m, 2H); 2,25 (m, 1H); 2,1 - 3,5 (m); 3,65 (m, 1H); 3,8 (s, 3H); 6,7 (d, 1H); 6,75 (d, 1H); 7,15 (dd, 1H); 7,15 - 7,4 (m, 5H).

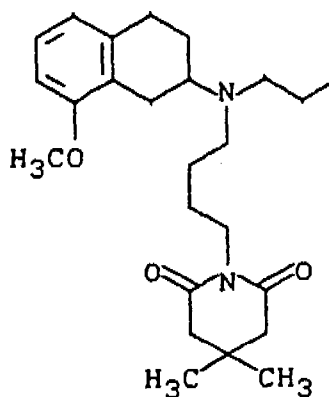
Esimerkkien 25-34 mukaisesti valmistettiin:

Esimerkki 76

2-[N-4-(4,4-dimetyyli-2,6-dioksopiperidin-1-yyli)-
butyyli-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-
5 naftaliinihydrokloridia

D 211/88

10



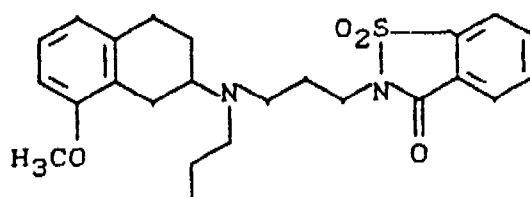
x HCl

15 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 1,0 - 1,1$ (m, 9H); $1,6 - 2,0$ (m, 7H)
2,3 (m, 1H); 2,55 (s, 4H); 2,8 - 3,9 (m); 6,85
(2d, 2H), 7,1 (dd, 1H).

Esimerkki 77

20 2-{3-[N-(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-2-
yyli)-N-propyyliamino]propyyli}-1,2-bentsisotiatsol-3(2H)-
oni-1,1-dioksidihydrokloridia

25



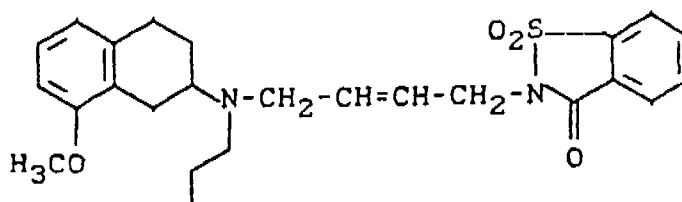
x HCl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,0$ (t, 3H); $1,8 - 2,2$ (m); $2,5 -$
4,0, (m); $6,6 - 6,8$ (m, 2H); 7,15 (dd, 1H); 7,8 -
30 8,2 (m, 4H) 12,3 (1H).

Esimerkki 78

2-{4-[N-(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-2-
yyli)-N-propyyliamino]but-2-enyyli}-1,2-bentsisotiatsol-
3(2H)-oni-1,1-dioksidia (trans-muoto)

5



10

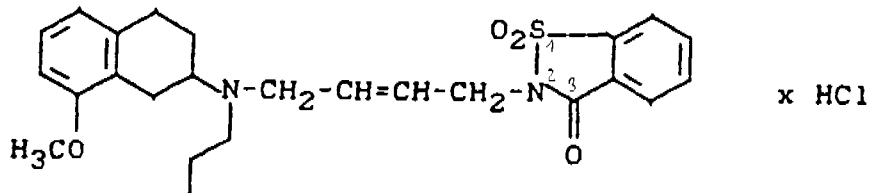
IR (kloroformi): 3008, 2935, 2840, 1732, 1587, 1470,
1440.

Esimerkki 79

2-{4-[N-(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-2-
yyli)-N-propyyliamino]but-2-enyyli}-1,2-bentsoisotiatsol-
3(2H)-oni-1,1-dioksidihydrokloridia (trans-muoto)

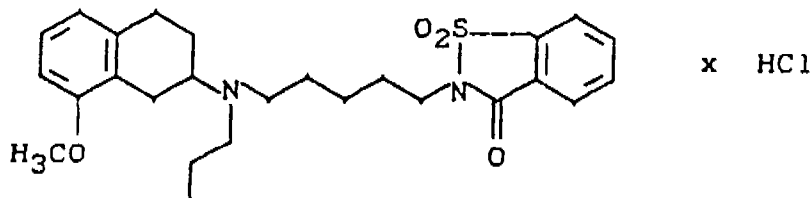
ks. kuva

20

Esimerkki 80

2-{5-[N-(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-2-
yyli)-N-propyyliamino]pentyyli}-1,2-bentsisotiatsol-3(2H)-
oni-1,1-dioksidihydrokloridia

30

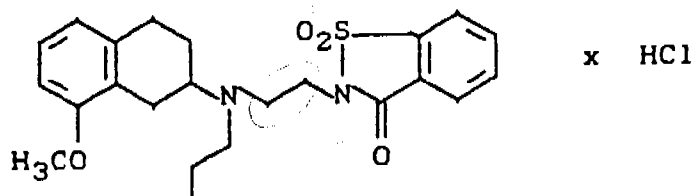


$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 1,05$ (t, 3H); 1,5 (m, 2H); 1,7 - 2,0
(m, 7H); 2,3 (m, 1H); 2,7 - 3,9 (m); 6,7 (2d, 2H);
7,15 (t, 1H); 7,9 - 8,1 (m, 4H).

Esimerkki 81

2-{2-[N-(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-2-
yyli)-N-propyyliamino]propyyli}-1,2-bentsimidatsol-3(2H)-
oni-1,1,-dioksidihydrokloridia *bentsimidatsol*

5



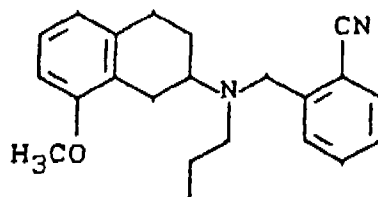
10 Sulamisalue: 90-110 °C (hygroσκοoppinen).

¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1,05 (t, 3H); 1,7 - 2,0 (m, 3H); 2,3 (m, 1H); 2,7 - 4,1 (m); 3,8 (s, 3H); 4,3 (m, 2H); 6,75 (2d, 2H); 7,15 (dd, 1H); 7,9 - 8,2 (m, 4H).

Esimerkki 82

15 8-metoksi-2-[N-(2-syaanobentsyyli)-N-propyyli]amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia

20

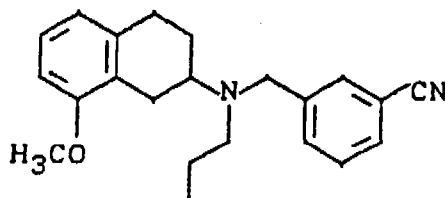


IR (kloroformi): 3010, 2965, 2938, 2227, 1603, 1588, 1471, 1441.

Esimerkki 83

25 8-metoksi-2-[N-(3-syaanobentsyyli)-N-propyyli]amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia

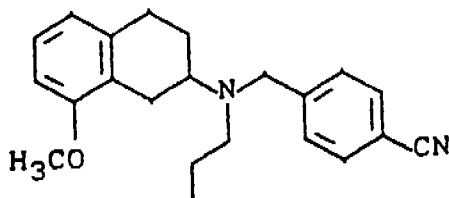
30



IR (kloroformi): 3008, 2964, 2938, 2842, 2234, 1604, 1588, 1471, 1442.

Esimerkki 84

2-[N-(4-syaanobentsyyli)-N-propyyli]amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia

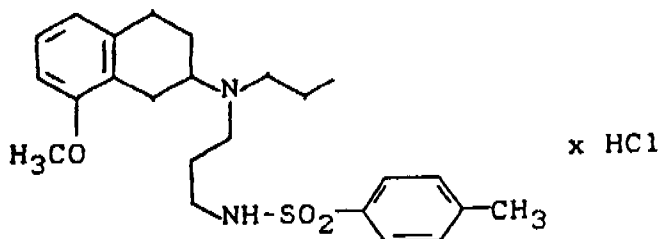


IR (kloroformi): 3010, 2934, 2876, 2230, 1610, 1588, 1471, 1441.

Esimerkkien 45-54 mukaisesti valmistettiin:

Esimerkki 85

2-{N-[3-(4-metyylifenyyli)sulfoniamido]propyyli]-N-propyyli}amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridia

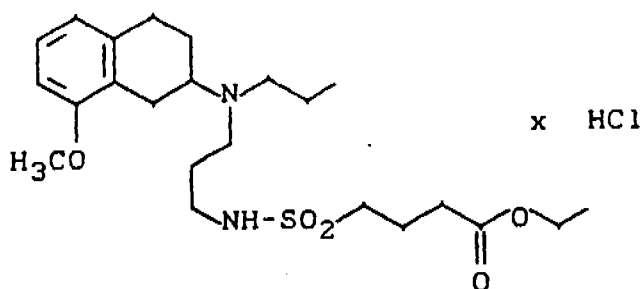


Sulamisalue: 80 - 90 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 1,05$ (t, 3H); 1,7 - 2,0 (m, 5H); 2,25 (m, 1H); 2,4 (s, 3H); 2,6 - 3,8 (m); 3,85 (s, 3H); 6,75 (2d, 2H); 7,15 (dd, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,75 (d, 2H).

Esimerkki 86

2-{N-[3-(3-etoksykarbonylipropyyli)sulfonimido]-propyyli]-N-propyyli}amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridia



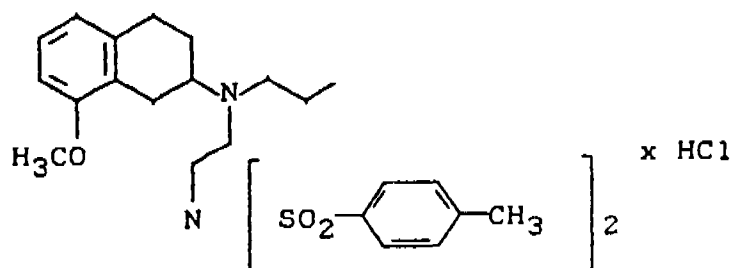
C143/74 → 143/72

Sulamispiste: $> 50^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 1,0$ (2t, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,8 - 2,2 (m, 7H); 2,35 (m, 1H), 2,5 (m, 2H); 2,7 - 3,9 (m); 3,85 (s, 3H); 4,1 (q, 2H); 6,75 (2d, 2H); 7,15 (dd, 1H).

Esimerkki 87

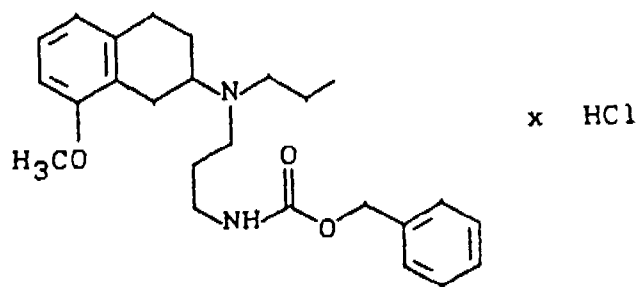
8-metoksi-2-{N-[2-[N',N'-bis(4-metyylifenyyli)sulfonyyli)-amino]etyyli]-N-propyyli}amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridia



Sulamisalue: $105 - 110^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 88

8-metoksi-2-[N-3-bentsyylioksidikarbonyyliamido]propyyli-N-propyyli]amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydroklorida

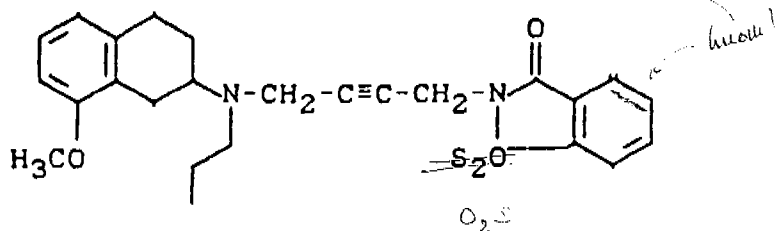


$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 1,05$ (t, 3H); 1,7 - 2,1 (m, 5H); 2,25 (m, 1H), 2,6 - 3,8 (m); 3,85 (s, 3H); 5,1 (ws, 2H); 6,75 (2d, 2H); 7,15 (t, 1H); 7,2 - 7,4 (m, 5H).

Esimerkki 89

2-{4-[N-(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyyli)-
N-propyyliamino]-but-2-inyyli}-1,2-bentsisotiatsol-3(2H)-
oni-1,1-dioksidi

5



10 Seokseen, jossa oli 2,19 g (10 mmoolia) 8-metoksi-2-propyyliamino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia, 0,36 g (12 mmoolia) paraformaldehydiä ja 0,1 g kupari(II)asetaatimonohydraattia 10 ml:ssa dioksaania 50 °C:ssa, lisättiin tiputtamalla 2,21 g propyaryyylisakkariinia 20 ml:ssa dioksaania. Seoksen oltua 5 tuntia 80 °C:ssa poistettiin liuotin. Jäljelle jäänyt raakatuote puhdistettiin flash-kromatografioimalla silikageelillä tolueeni-etikkaesterigradien-
15 tein. Saatiin 3,4 g (75 %) otsikon yhdistettä jäykänä öljynä.

20 Sulamispiste: 80 - 84 °C (etanolista).

R_f (tolueeni-etanoli 1:1): 0,51.

IR (kloroformi): 3008, 2967, 2949, 2839, 1740, 1589, 1470, 1440.

Esimerkki 90

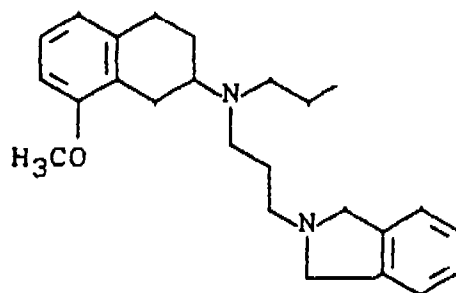
25 2-{4-[N-(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyyli)-N-propyyliamino]-but-2-inyyli}-1,2-bentsisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidihydrokloridi

Käsittelemällä esimerkin 89 yhdistettä suolahapon
eetteriliuoksella saatiin 2,0 g hydrokloridia värittöminä
30 kiteinä.

Sulamispiste: 195 - 200 °C.

Esimerkki 91

8-metoksi-2-{N-propyyli-N-[3-(2-isoindolinyyli)-
propyyli]}amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini



D 209/44

Suspensioon, jossa oli 0,88 g (23 mmoolia) litium-
aluminiumhydridiä 35 ml:ssa tetrahydrofuraania 0 °C:ssa,
lisättiin tiputtamalla 2,35 g 8-metoksi-2-{N-propyyli-N-
(3-ftaali-imidoyylipropyyli)}amino-1,2,3,4-tetrahydro-
naftaliinia 15 ml:ssa tetrahydrofuraania. 3 tunnin kie-
huttamisen jälkeen hydrolysoitiin varovasti 10 ml:lla
tetrahydrofuraani-vesiseosta 2:1. Tämän jälkeen lisät-
tiin 2 ml laimeata natronlipeää. Kaliumkarbonaatilla
kuivaamisen ja suodattamisen jälkeen haihdutettiin kui-
viin. Siten saatu raakatuote puhdistettiin flas-kromato-
grafioimalla silikageelillä tolueeni-etikkaesteri-gra-
dientein, jolloin läsnä oli 2 % trietyyliamiinia. Saa-
tiin 1,0 g (46 %) otsikon yhdistettä öljynä.

R_f (tolueeni-etikkaesteri 1:1): ~ 0,1.

IR (kloroformi): 3010, 2938, 2840, 1585, 1470, 1439.

Esimerkki 92

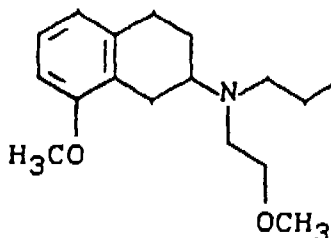
8-metoksi-2-{N-propyyli-N-[3-(2-isoindolinyyli)-
propyyli]}amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydrokloridi

Esimerkin 91 yhdisteestä saatiin suolahapon eette-
riliuoksen kanssa dihydrokloridia vaalenaharmaina kiteinä.
Sulamispiste > 75 °C (sintrautui, hajoten).

Esimerkki 93

2- $\overline{N}$ -(2-metoksietyyli)-N-propyyliamino-8-metoksi-
1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

5



10 Liuos, jossa oli 2,0 g (6,9 mmoolia) 2-(N-metoksi-
asetyyli-N-propyyli)amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-
naftaliinia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin ti-
puttamalla kiehuvaan suspensioon, jossa oli 0,53 g (8,3
mmoolia) litiumaluminiumhydridiä 20 ml:ssa tetrahydro-
15 furaania. Reaktioseoksen oltua 2 tuntia kiehumislämpöti-
lassa siihen lisättiin peräkkäin 0,5 ml vettä, 0,3 ml
20-%:ista natronlipeää ja 1,8 ml vettä. Orgaaninen faasi
kuivattiin kaliumkarbonaatilla ja haihdutettiin kuiviin.
Tällä tavalla saatiin 1,5 g (79 %) otsikon yhdistettä
20 öljynä.

R_f (tolueeni-etikkaesteri 1:1): 0,36.

MS: 277, 248, 232, 205, 161.

IR (kloroformi): 3009, 2963, 2934, 1588, 1471, 1441.

Esimerkki 94

25 2- $\overline{N}$ -(2-metoksietyyli)-N-propyyliamino-8-metoksi-
1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

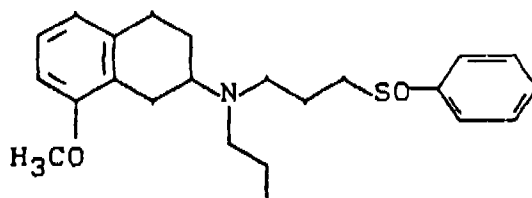
Suolahapon eetteriliuoksella 1,5 g:sta esimerkin 93
yhdistettä saatiin hydrokloridia amorfisena, hygroskooppi-
sena kiinteänä aineena (1,6 g).

30 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 1,05 (t, 3H); 1,8 (m, 3H); 2,3 (m,
1H); 2,75 (m, 1H); 2,95 (m, 2H); 3,2 - 3,9 (m,); sen
alapuolella 3,42 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 6,75 (dd, 2H);
7,15 (dd, 1H).

Esimerkki 95

8-metoksi-2-[N-(3-fenyylisulfinyyli)propyyli]-N-propyyliamino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

5



C 147/14 → 147/00

Liukseen, jossa oli 3,7 g (10 mmoolia) 8-metoksi-
 10 2-[N-(3-fenyylitiopropyyli)-N-propyyli]amino-1,2,3,4-
 tetrahydronaftaliinia 50 ml:ssa jääetikkaa, lisättiin
 0 °C:ssa 1,2 g 30-%:ista vetyperoksidia. Tunnin kulues-
 sa reaktioseos lämmitettiin huoneen lämpötilaan. Sitten
 lisättiin 0,3 g 30-%:ista vetyperoksidia ja sekoitettiin
 15 edelleen 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaa-
 dettiin 10-%:iseen kaliumkarbonaattiliuokseen ja etikka-
 esteriin. Etikkaesterifaasi etotettiin ja vesifaasi
 uutettiin useaan kertaan etikkaesterillä. Kuivaamalla or-
 gaaninen faasi ja haihduttamalla kuiviin saatiin raaka-
 20 tuotetta, joka puhdistettiin flash-kromatografioimalla
 silikageelillä tolueeni-etikkaesteri-gradientein. Saa-
 tiin 2,35 g (61 %) otsikon yhdistettä 1:1 diastereomee-
 riseoksena (väritöntä öljyä).

MS: 385, 368, 340, 232, 161.

25 ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 11,8 (q), 21,1 (t), 21,9 (t), 22,0
 (t), 24,9 (t), 25,0 (t), 25,8 (t), 25,9 (t), 30,0
 (t), 48,2 (t), 48,6 (t), 52,1 (t), 52,1 (t), 54,8
 (t), 54,9 (t), 55,1 (q), 56,1 (d), 106,7 (d),
 120,7 (d), 123,9 (d), 124,9 (s), 125,9 (d), 129,0
 30 (d), 130,7 (d), 137,6 (s), 143,9 (s), 157,4 (s).

Esimerkki 96

8-metoksi-2- $\overline{N}$ -(3-fenyylisulfinyyli)propyyli)-N-propyyliamino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

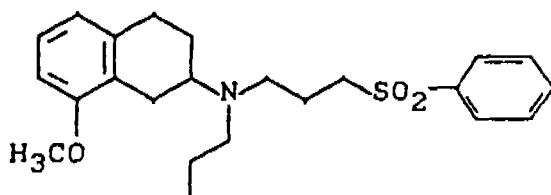
Esimerkin 95 yhdisteestä saatiin suolahapon eetteriliuoksen kanssa hydrokloridia värittömän, hygroskooppi-

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 1,05 (m, 3H); 1,8 (m, 3H); 2,2 (m, 3H); 2,6 - 3,9 (m) sen alapuolella 3,85 (2s), kaikkiaan 3H; 6,85 (2d, 2H); 7,15 (dd, 1H); 7,5 - 7,8 (m, 5H).

Esimerkki 97

8-metoksi-2- $\overline{N}$ -(3-fenyylisulfonyl)propyyli)-N-propyyliamino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

$\text{C}_{147}/_{12} \rightarrow 147/_{00}$



Liuosta, jossa oli 3,7 g (10 mmoolia) 2- $\overline{N}$ -(3-fenyyli)tiopropyyli)-N-propyyliamino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia ja 2,6 g 30-%:ista vetyperoksidia 50 ml:ssa jääetikkaa, lämmitettiin tunnin ajan 90°C :ssa. Sitten lisättiin 0,4 g 30-%:ista vetyperoksidia. Seoksen oltua toisen tunnin 90°C :ssa lisättiin 0,4 g 30-%:ista vetyperoksidia. Seoksen oltua edelleen 2 tuntia 90°C :ssa se jäähdytettiin. Reaktioseos kaadettiin non 10-%:iseen kaliumkarbonaattiliuokseen ja etikkaesteriin. Etikkaesterifaasi erotettiin, vesifaasi uutettiin. Kuivaamalla ja haihduttamalla kuiviin saatiin raakatuotetta, joka puhdistettiin flash-kromatografioimalla silikageelillä tolueeni-etikkaesteri-gradientein. Tällä tavalla saatiin 1,65 g (41 %) otsikon yhdistettä sitkeänä siirappina.

R_f (tolueeni-etikkaesteri 3:1): 0,23.

MS: 401, 372, 232, 161.

Esimerkki 98

8-metoksi-2- $\overline{N}$ -(3-fenyylisulfonylpropyyli)-N-propyyliamino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

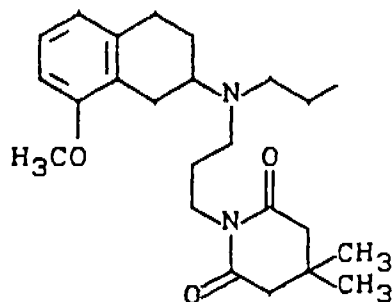
Esimerkin 97 yhdisteestä saatiin suolahapon eetteriliuoksen kanssa hydrokloridia värittömän, hyvin hygroskooppisen kiinteän aineen muodossa.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 1,05$ (t, 3H); 1,8 - 2,0 (m, 3H); 2,1 - 2,4 (m, 3H); 2,7 - 3,9 (m), sen alapuolella 3,85 (s, 3H); 6,75 (2d, 2H); 7,15 (t, 1H); 7,6 - 7,8 (m, 3H); 8,0 (d, 2H).

Esimerkki 99

2- $\overline{N}$ -3-(4,4-dimetyyli-2,6-dioksopiperidin-1-yyli)-propyyli-N-propyyliamino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

D211/88



Seosta, jossa oli 2,2 g (8 mmoolia) 2- $\overline{N}$ -(3-amino-propyyli)-N-propyyliamino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia, 1,1 g (8 mmoolia) 3,3-dimetyyliglutaarihappoandhydridiä, 1 pisara tirbutyyliamiinia, 0,5 g molekyyli-seulaa 3 Å, lämmitettiin kiehua 5 ml:ssa tolueenia 2 tuntia. Suodattamisen ja kuiviin haihduttamisen jälkeen saatu raakatuote puhdistettiin flash-kromatografioimalla silikageelillä tolueeni-etikkaesteri-sitten tolueeni-etanoli-gradien-tein. Siten saatiin 1,6 g (50 %) otsikon yhdistettä sitkeänä siirappina.

R_f (tolueeni-metanoli 4:1): 0,3.

MS: 400, 371, 232, 182, 161.

IR (kloroformi): 3007, 2965, 2875, 2841, 1727, 1670, 1602, 1588, 1471, 1441.

Esimerkki 100

2-[N-3-(4,4-dimetyyli-2,6-dioksopiperidin-1-yyli)-
propyyli-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-
naftaliinihydrokloridi

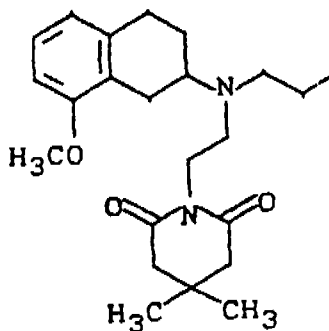
5 Esimerkin 99 yhdisteestä saatiin suolahapon eetteri-
liuoksen kanssa hydrokloridia.

Esimerkkien 98 ja 99 mukaisesti valmistettiin:

Esimerkki 101

2-[N-2-(4,4-dimetyyli-2,6-dioksopiperidin-1-yyli)-
10 etyyli-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-
naftaliinia,

15



20 Saanto: 2,3 g (75 %) otsikon yhdistettä sitkeänä siirap-
pina.

R_f (tolueeni-metanoli 4:1): 0,49.

IR (kloroformi): 3009, 2966, 2933, 2877, 1726, 1675, 1603,
1587, 1470, 1441.

25

Esimerkki 102

2-[N-2-(4,4-dimetyyli-2,6-dioksopiperidin-1-yyli)-
etyyli-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaf-
taliinihydrokloridia

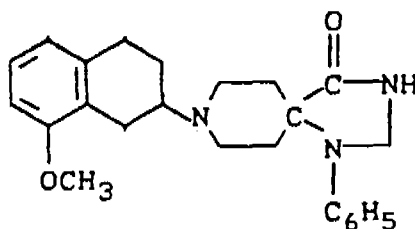
30 Esimerkin 101 yhdisteestä suolahapon eetteriliuok-
sen kanssa saatiin hydrokloridia.

Esimerkkien 1-12 mukaisesti valmistettiin:

Esimerkki 103

8-(8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalinyyli)-
1-fenyyli-1,3,8-triatsabisyklo-[4,5]-dekan-4-onia

5



D471/10

10

Sulamispiste (tolueeni/petrolieetteri-seoksesta):

210 - 220 °C.

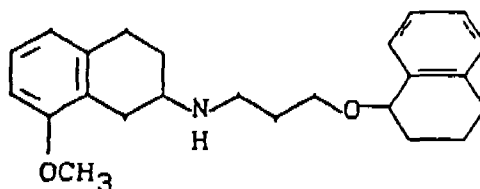
IR (KBr): 3424, 2926, 2839, 1703, 1600, 1502, 1470.

Esimerkki 104

15

2-{N-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalin-1-yylioksi)-
propyyli]} amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia
(diastereomeeriseos)

20



Saatiin 8-metoksi-2-tetralonista ja 1-(3-aminopro-
pyylioksi)-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinista (jota saadaan
1-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinista ja akryyli-
nitriilistä pelkistyksen yhteydessä).

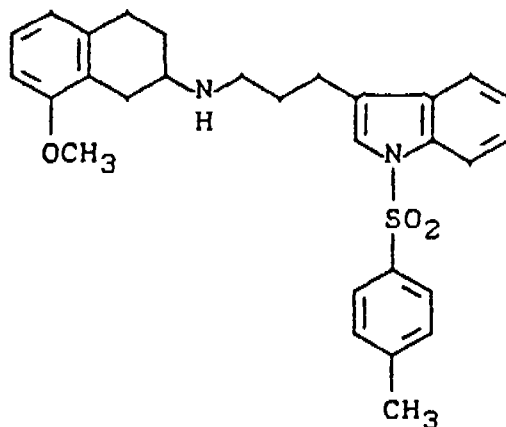
25

R_f (asetonitriili-trietyyliamiini 30:1): 0,44.

Esimerkki 105

8-metoksi-2-{3-[3-(N-4-metyylifenyyლისulfonyyli)-
indolyyli]propyyli}-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia

5



D 209/11

10

Saatiin 8-metoksi-2-tetralonista ja 3-(3-amino-
15 propyyli)-1-tosyyliindolista:

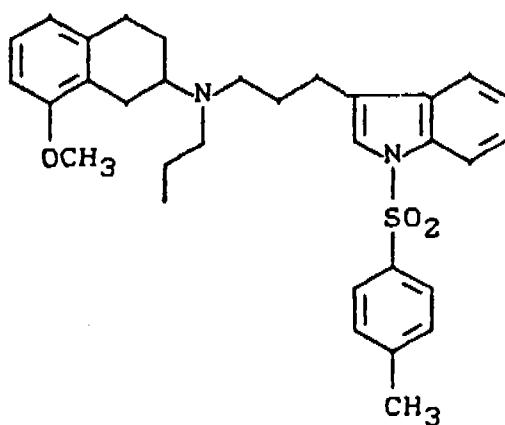
R_F (kloroformi-metanoli 2:1): 0,5.

Esimerkkien 17-24 mukaisesti valmistettiin:

Esimerkki 106

8-metoksi-2-{N-propyyli-N-{3-[3-(N-4-metyyli-
20 fenyyლისulfonyyli)indolyyli]propyyli}} amino-1,2,3,4-tetra-
hydronaftaliinia

25



30

R_F (tolueeni-etikkaesteri 1:1): 0,34.

IR (kloroformi): 3006, 2936, 2839, 1599, 1586, 1495.

Esimerkki 107

8-metoksi-2-{N-propyyli-N-{3-[3-(N-4-metyyli-fenyylisulfonyyli)indolyyli]propyyli}} amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridia

5 Sulamispiste: 55 - 90 °C (hajoten).

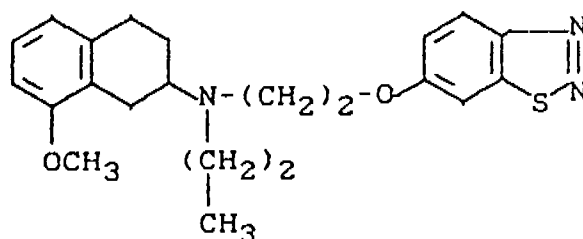
¹H-NMR (CD₃OD): δ = 0,9 - 1,0 (m, 3H); 1,6 - 1,9 (m, 4H); 2,1 - 2,2 (m, 3H); 2,3 (s, 3H); 2,6 - 3,3 (m); 3,6 - 3,8 (m, 1H); 3,8 (s, 3H); 6,7 (d, 1H); 6,75 (d, 1H); 7,15 (dd, 1H); 7,25 (m, 3H); 7,35 (dd, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,8 (m, 2H); 8,0 (d, 1H).

Esimerkkien 25-34 mukaisesti valmistettiin:

15 Esimerkki 108

2-{3-[6-(1,2,3-bentsotiadiatsolyyli)oksi]etyyli-N-propyyli} amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia

20



C 285/14

25 2-propyyliamino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-naftaliinista ja 6-(2-kloorietyylioksi)-1,2,3-bentsotadiatsolista.

R_f (toueeni-etikkaesteri 3:1): 0,46.

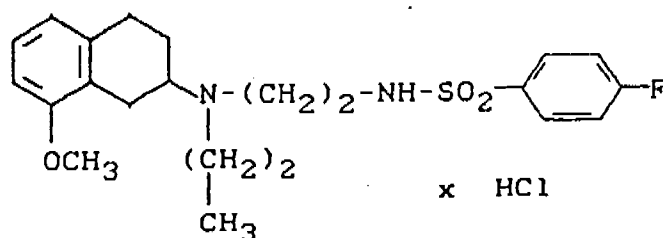
MS: 397, 368, 232, 161.

Esimerkkien 45-54 mukaisesti valmistettiin:

30 Esimerkki 109

2-{N-[3-(4-fluorifenyylisulfoniamido)etyyli]-N-propyyli} amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridia

35



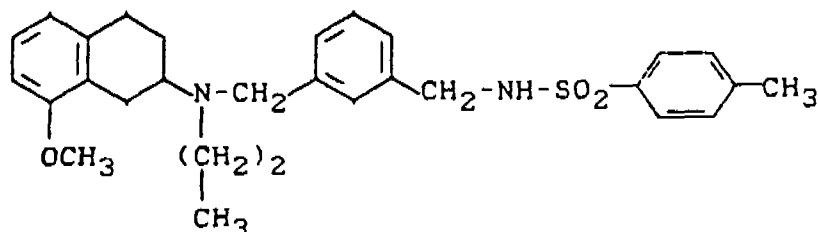
x HCl

Sulamisalue: 95 - 110 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 1,05 (t, 3H); 1,7 - 2,0 (m, 2H);
2,35 (m, 1H); 2,75 (dd, 1H); 2,95
(m, 2H); 3,2 - 3,6 (m); 3,85 (s,
3H); 6,75 (d, 1H); 6,8 (d, 1H); 7,15
(dd, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,95 (m,
2H) ppm.

Esimerkki 110

2-{N-~~3~~(4-metyylifenyyლისulfonyyliamido)metyyli}-
fenyylimetyyli-N-propyyli}-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-
naftaliinia



R_f (tolueeni-etikkaesteri 3:1): 0,42.

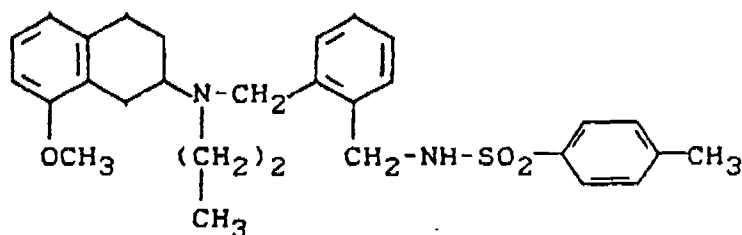
Esimerkki 111

2-{N-~~3~~(4-metyylifenyyლისulfonyyliamido)metyyli}-
fenyylimetyyli-N-propyyli}-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-
naftaliinihydrokloridia

Sulamispiste: 115 °C.

Esimerkki 112

2-{N-~~2~~(4-metyylifenyyლისulfonyyliamido)metyyli}-
fenyylimetyyli-N-propyyli}-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-
naftaliinia



R_f (tolueeni-etikkaesteri 3:1): 0,73.

Esimerkki 113

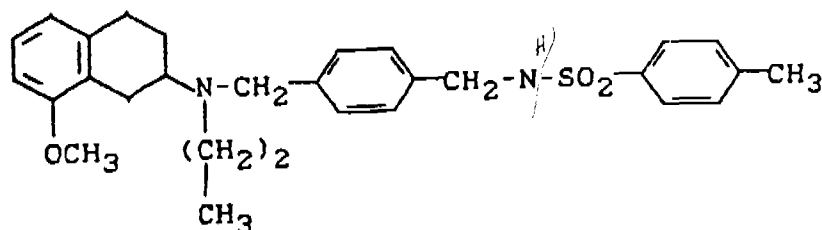
2-{N-[2-(4-metyylifenyyლისulfonyyliamido)metyyli]-
fenyyli]metyyli-N-propyyli}-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaf-
taliinihydrokloridia

5 Sulamispiste: 120 °C.

Esimerkki 114

2-{N-[4-(4-metyylifenyyლისulfonyyliamido)metyyli]-
fenyyli]metyyli-N-propyyli}-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-
n/ftaliinia

10



15

R_f (tolueeni-etikkaesteri 3:1): 0,37.

Esimerkki 115

2-{N-[4-(4-metyylifenyyლისulfonyyliamido)metyyli]-
fenyyli]metyyli-N-propyyli}-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-
n/ftaliinihydrokloridia

20

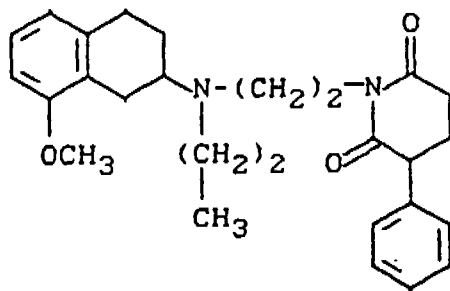
Sulamispiste: 185 °C.

Esimerkkien 99-102 mukaisesti valmistettiin:

Esimerkki 116

25 2-[N-2-(3-fenyyli-2,6-dioksopiperidin-1-yyli)-
etyyli-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-
naftaliinia

30



esimerkin 36 yhdisteestä ja 2-fenyyli-glutaarihappoanhyd-
ridistä.

35

Saanto: 77 % sitkeätä siirappia.

R_f (metyleenikloridi-metanoli 10:1): 0,9.

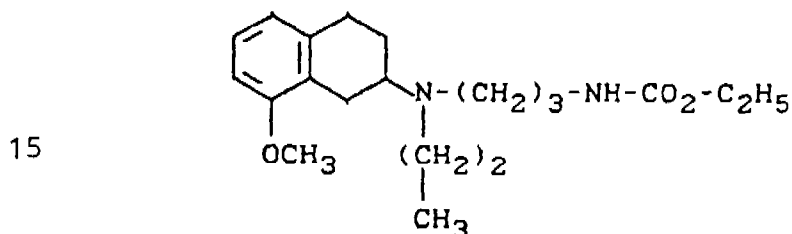
IR (kloroformi): 3010, 2963, 2841, 1727, 1676, 1602, 1587.

Esimerkki 117

- 5 2-[N-2-(3-fenyyli-2,6-dioksopiperidin-1-yyli)-
etyyli-N-propyyli]amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-
naftaliinihydrokloridia
Sulamisalue: 110 - 115 °C.

Esimerkki 118

- 10 2-[N-(2-etoksikarbonyyliamidopropyyli)-N-propyyli]-
amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia



- Liuokseen, jossa oli 550 mg (2,0 mmoolia) esimerkin
35 yhdistettä ja 1,40 g (20 mmoolia) kaliumkarbonaatti-
20 jauhetta 10 ml:ssa di-isopropyylieetteriä 0 °C:ssa, li-
sättiin tiputtamalla liuos, jossa oli 220 mg (2,0 mmoolia)
kloorimuuraishappoetyyliesteriä 2 ml:ssa di-isopropyyli-
eetteriä. 2 tunnin kuluttua lämmitettiin huoneen lämpöti-
laan ja sekoitettiin 3 päivää. Reaktioseos kaadettiin
25 50 ml:aan etikkaesterijäävesiseosta. Vesifaasi uutettiin
useaan kertaan etikkaesterillä. Kuivaamalla (magnesium-
sulfaatilla) ja haihduttamalla kuiviin yhdistetyt orgaani-
set uutteet saatiin raakatuotetta, joka puhdistettiin
kromatografioimalla silikageelillä (tolueeni/etikkaesteri-
tai tolueeni/etanoli-gradienit). Tällöin saatiin 380 mg
30 (55 %) otsikon yhdistettä sitkeänä öljynä.

MS: 348, 319, 232, 161.

IR (kloroformi): 3008, 2937, 2855, 1704, 1588, 1512,
1471.

Esimerkki 119

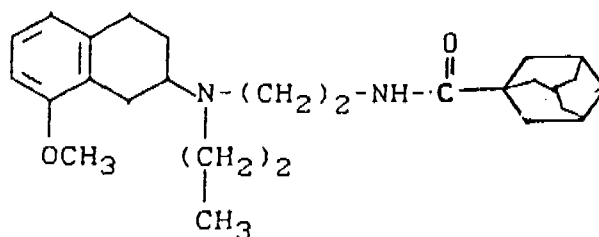
2-[N-(2-etoksikarbonyyliamidopropyli)-N-propyyli]-
amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

Esimerkin 118 yhdisteestä saadaan eetteriliuokses-
sa suolahapon eetteriliuoksen kanssa hydrokloridia hygros-
kooppisena vaahtona.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 1,05$ (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,7 -
2,1 (m, 5H); 2,3 (m, 1H); 2,6 - 3,5
(m); 3,7 - 3,9 (m, 4H), sen alapuolella
3,85 (s, 3H); 4,10 (q, 2H); 6,75 (m,
2H); 7,15 (dd, 1H) ppm.

Esimerkki 120

2-[N-(1-adamantyylikarboniamidoetyyli)-N-propyyli]-
amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini



Liuokseen, jossa oli 1,05 g (4,0 mmoolia) esimer-
kin 36 yhdistettä 10 ml:ssa tolueenia 0°C :ssa, lisätään
liuos, jossa oli 0,80 g (4,0 mmoolia) 1-adamantaani-
karboksyylihappikloridia 5 ml:ssa tolueeni. Seoksen an-
nettiin lämmetä huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin päivän
ajan. Liuokseen lisättiin natriumvetykarbonaattia ja uutet-
tiin. Kuivaamalla orgaaninen faasi (magnesiumsulfaatilla)
ja haihduuttamalla kuiviin saatiin 1,80 g raakatuotetta.
Tästä saatiin flash-kromatografioimalla silikageelillä
(tolueeni/etikkaesteri- tai tolueeni/etanoli-gradientein)
1,50 g otsikon yhdistettä (88 %) siirappina.

IR (kloroformi): 3407, 3005, 2908, 2856, 1638, 1588, 1509,
1471.

R_f (tolueeni-etanoli 3:1): 0,65.

Esimerkki 121

2-[N-(1-adamantyylikarboniamidoetyyli)-N-propyyli]-
amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

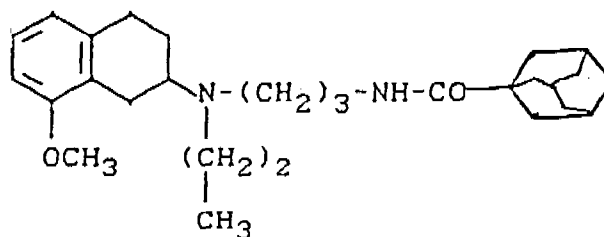
Tästä saatiin eetteriliuoksessa suolahapon eette-
5 riliuoksen kanssa hydrokloridia amorfisena kiinteänä ai-
neena.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 1,1 (t, 3H); 1,6 - 2,1 (m), 2,3 (m,
1H); 2,7 (m, 1H); 2,95 (m, 2H); 3,1
- 3,9 (m); 6,7 (d, 1H); 6,75 (d,
10 1H); 7,15 (dd, 1H) ppm.

Esimerkki 122

2-[N-(1-adamantyylikarboniamidopropyyli)-N-
propyyli]-amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia

15



20 saatiin esimerkin 120 mukaisesti esimerkin 35 yhdisteen
kanssa.

R_f (tolueeni-etanoli 3:1): 0,53.

IR (metyleenikloridi): 3467, 3318, 3004, 2910, 2856, 1630,
1588, 1510, 1470.

25

Esimerkki 123

2-[N-(1-adamantyylikarboniamidopropyyli)-N-
propyyli]-amino-8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini-
hydrokloridi

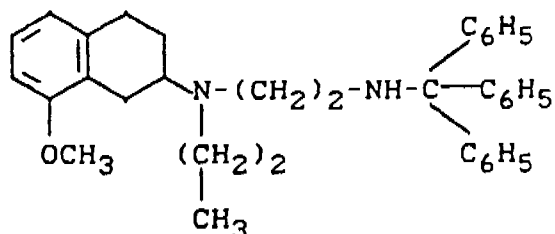
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 1,05 (t, 3H); 1,55 - 2,1 (m); 2,35
30 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 2,95 (m, 2H);
3,1 - 3,4 (m); 3,75 (m, 1H); 3,85
(s, 3H); 6,70 (d, 1H); 6,75 (d, 1H);
7,15 (t, 1H) ppm.

35

Esimerkki 124

8-metoksi-2-[N-propyyli-N-(2-trifenyyylimetyyli-aminoetyyli)]amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliini

5



10 Liuokseen, jossa oli 1,30 g (5,0 mmoolia) esimerkin 36 yhdistettä ja 0,75 g (7,5 mmoolia) trietyyliamiinia 30 ml:ssa metyleenikloridia 0 °C:ssa, lisättiin 1,70 g (6,0 mmoolia) trityylikloridia. Tämän jälkeen reaktion annettiin tapahtua 15 tunnin ajan huoneen lämpötilassa.

15 Reaktioseokseen lisättiin vettä ja uutettiin hyvin. Orgaaninen vaasi kuivattiin (magnesiumsulfaattilla) ja haihdutettiin kuiviin. Sillä tavalla saatu raakatuote voitiin puhdistaa kromatografioimalla silikageelillä (tolueeni/etikkaesteri-gradien-tein. Tällä tavalla saatiin 2,05 g

20 (81 %) otsikon yhdistettä siirappina.

IR (kloroformi): 3586, 3306, 3062, 3006, 2961, 2839, 1586, 1489, 1470.

Esimerkki 125

25 8-metoksi-2-[N-propyyli-N-(2-triäfenyyylimetyyli-aminoetyyli)]amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinidihydrokloridia

Saatiin eetteriliuoksesta suolahapon eetteriliuoksen kanssa.

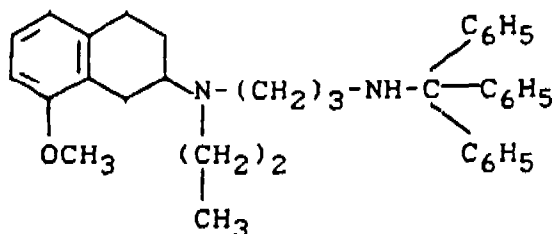
Analyysi (C₃₅H₄₀N₂O x 2HCl x H₂O):

30 laskettu: C 70,6 H 7,4 N 4,7 O 5,4 Cl 11,9
saatu: C 70,8 H 7,7 N 4,7 O 5,0 Cl 12,2

Esimerkki 126

8-metoksi-2-[N-propyyli-N-(2-trifenyyylimetyyli)-aminopropyyli]amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinia

5



10

Saatiin kuten esimerkissä 124 esimerkin 35 yhdisteen kanssa.

R_F (tolueeni-etikkaesteri 3:1): 0,40.

IR (kloroformi): 3584, 3061, 3008, 2961, 2839, 1587,

15

1489, 1470.

Esimerkki 127

8-metoksi-2-[N-propyyli-N-(2-trifenyyylimetyyli)-aminopropyyli]amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaliinihydrokloridi

20

Esimerkin 126 yhdisteestä tuote saostettiin sulalahapon eetteriliuoksella värittömien kiteiden muodossa. Sulamisalue: 130 - 150 °C.

KäyttöesimerkkejäEsimerkki 128

25

A) Affiniteetti 5-HT₁-reseptoriin

Taulukossa 1 esitetään esimerkkinä keksinnön mukaisten yhdisteiden suuri affiniteetti alatyypin 1 5-hydroksitryptamiinireseptoreihin. Ilmoitettujen arvojen yhteydessä ovat kyseessä arvot, jotka on saatu selville

30

reseptorin sitoutumistutkimusten avulla vasikan aivoturso-
kalvopreparaateja käyttäen. Radioaktiivisesti merkittynä
ligandina käytettiin tähän tarkoitukseen ³H-serotoniinia.

TAULUKKO 1

	<u>Yhdiste esi-</u> <u>merkissä nro</u>	<u>Ki (nmoolia/l)</u>
	20	11
5	22	3
	26	2
	34	1
	42	4
	45	1
10	58	4
	62	4

B) Serotoniini-agonistiseen/-antagonistiseen vaikutukseen kohdistuvat tutkimukset

- Tätä varten tutkitaan vaikutus koiran kallonpohjan
 15 serotoniini-välitteiseen kontraktioon [vrt. Peroutka ym.,
 Brain Research 259, 327 (1983)].

TAULUKKO 2

	<u>Yhdiste esi-</u> <u>merkissä nro</u>	<u>Vaikutus</u>	
		<u>agonistinen</u>	<u>antaginistinen</u>
20	2	+	+
	22	++	0
	34	0	++
	45	0	+++
	66	+	++

25 Vertailua varten

EP-A141 488:sta

$R^1 = H, R^2 = nC_3H_7, R^3 = nC_3H_7$ ++ 0

- Tässä koemetallissa argonistinen vaikutus voidaan
 todeta serotoniinia jäljittelevän vaikutuksen (kontrak-
 30 tion) avulla. Agonistinen vaikutuskomponentti ilmenee kont-
 raktion annoksesta riippuvana vaimentumisena lisättäessä
 serotoniiniannos koeaineella esikäsiteltyihin preparaateihin.

Esimerkki 129

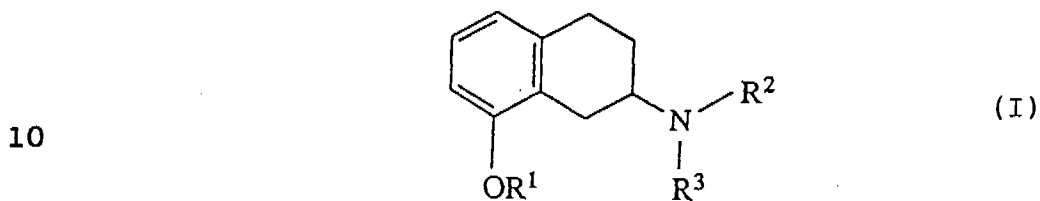
Hiiren puolustautumiskäyttäytymisen kumoutuminen

Tässä kokeessa (Tedeschi ym., J. Pharm. Esep.

- Ther, 125, 28-34 (1959)) tutkitaan vaikuttavien aineiden
5 rauhoittava ja tuskaa lievittävä vaikutus. Tällöin mita-
taan hiirien taisteluaktiivisuus, joita on pidetty eris-
tettyinä vähintään 8 päivää, jalkaan annetulla sähköis-
kulla ärsyttämisen jälkeen, keksinnön mukaisten substi-
tuoitujen emäksisten 2-mainotetraliinien antamisen jäl-
10 keen tai niitä antamatta. 2-aminotetraliinit hillitsevät
hiirien taisteluaktiivisuutta.

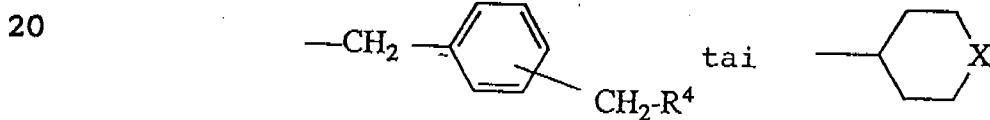
Patenttivaatimus

Menetelmä kaavan (I) mukaisten, terapeuttisesti
käyttökelpoisten, substituoitujen, emäksisten 2-aminotet-
5 raliinien ja niiden suolojen valmistamiseksi,



jossa

R¹ on vety tai metyyli,
15 R² on vety, asetyyli, propionyyli tai propyyli, ja
R³ on kinuklidiini tai ryhmä, jolla on kaava $[\text{CH}_2]_a\text{-R}^4$,
 $-\text{CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-R}^4$,



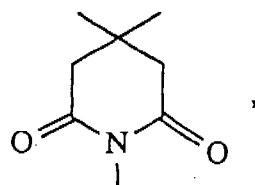
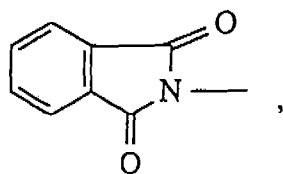
joissa

25 a on luku 1 - 10,
X on ryhmä $-\text{NR}^5$, jossa R⁵ on C₁-C₄-alkyyli tai C₁-C₄-alkoksi-
karbonyyli, ja
R⁴ on syano tai ryhmä, jolla on kaava $-\text{OR}^6$, $-\text{COOR}^7$,
30 $-\text{CONR}^3\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ tai

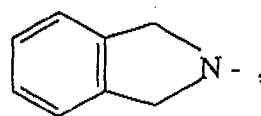
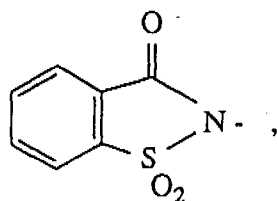


- A on vety tai tolyylisulfonyyli,
 R^6 on vety, C_1-C_4 -alkyyli, C_1-C_4 -alkoksykarbonyyli, tetra-
 hydronaftalin-1-yyli tai 1,2,3-bentsotiadiatsol-6-yyli,
 R^7 on C_1-C_4 -alkyyli,
 5 R^8 ja R^9 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät ve-
 tyä tai C_1-C_4 -alkyyliä,
 R^{10} on fenyyli,
 m on luku 0, 1 tai 2,
 R^{11} ja R^{12} ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä,
 10 C_1-C_4 -alkyyliä tai trifenyylimetyyliä tai ryhmää $-COR^{13}$ tai
 $-SO_2R^{14}$,
 jolloin
 R^{13} on ryhmä $-NHR^{15}$, pyridyyli, adamantyyli, C_1-C_4 -alkoksi
 tai bentsoyylioksi,
 15 R^{14} on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C_1-C_4 -
 alkyyliillä, fluorilla, kloorilla tai bromilla, tai C_1-C_4 -
 alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C_1-C_4 -alkoksi-
 karbonyyliillä, fluorilla, kloorilla tai bromilla, tai di-
 C_1-C_4 -alkyyliamino, ja
 20 R^{15} on C_1-C_4 -alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu
 fluorilla, kloorilla tai bromilla, tai fenyyli, tai
 R^{11} ja R^{12} muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa renkaan

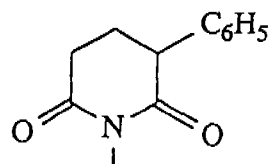
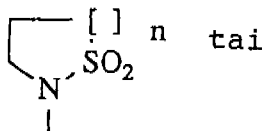
25



30



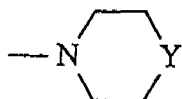
35



jolloin n on luku 1 tai 2, tai

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa ryhmän

5



jossa Y on ryhmä, jolla on kaava $NR^{5'}$ tai $-CH-CH_2-NR^{5''}$,
jolloin $R^{5'}$ on C_1-C_4 -alkyyli ja $R^{5''}$ on C_1-C_4 -alkoksykarbonyy-
li,

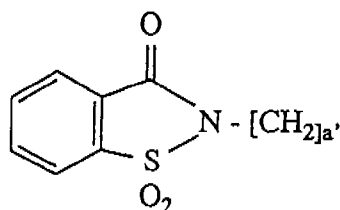
10

sillä edellytyksellä, että

(1) R^3 ei ole 3-hydroksipropyyli silloin kun R^1 on metyyli
ja R^2 on propyyli,

ja (2) R^2 ei ole vety eikä metyyli silloin kun R^1 on vety
tai metyyli ja R^3 on ryhmä, jolla on kaava

15

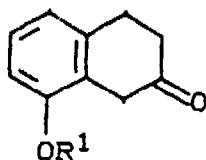


20

jossa a' luku 2 - 5,

tunnettu siitä, että (a) tetralonien, joiden
yleiskaava (II) on

25



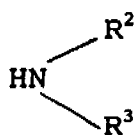
(II)

30

jossa

R^1 :llä on edellä mainittu merkitys,
annetaan reagoida amiinien kanssa, joiden yleiskaava (III)
on

35



(III),

jossa

R^2 :lla ja R^3 :lla on edellä mainittu merkitys;

R^2 ei kuitenkaan merkitse asetyyliä eikä propionyyliä;

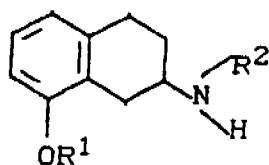
5 inerteissä liuottimissa, mahdollisesti apuaineiden läsnäollessa, sitten saadut välituotteet pelkistetään inerteissä liuottimissa; minkä jälkeen asyyliyhdisteiden (R^2 = asetyyli tai propionyyli) valmistamiseksi suoritetaan reaktio asylointiaineen kanssa; tai (b) kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,

10 joissa

R^2 merkitsee propyyliä,

(A) alkyyli-substituoitujen 2-aminotetraliinien, joiden yleiskaava (Ib) on

15



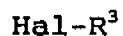
(Ib)

20

jossa

R^1 :llä on edellä mainittu merkitys ja R^2 merkitsee propyyliä, annetaan reagoida halogeeniyhdisteiden kanssa, joiden yleiskaava (IV) on

25



(IV)

jossa

R^3 :lla on edellä mainittu merkitys, ja

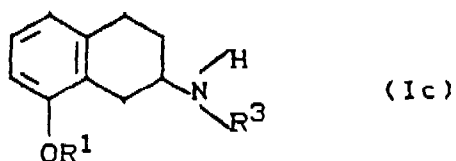
30

Hal merkitsee halogeenia, ensisijaisesti klooria, bromia tai jodia

inerteissä liuottimissa, emästen, läsnäollessa, mahdollisesti reaktiokiihdyttimien läsnäollessa; tai

35

(B) monosubstituoitujen emäksisten 2-aminotetraliinien, joiden yleiskaava (Ic) on



5

jossa

R^1 :llä ja R^3 :lla on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida yhdisteiden kanssa, joiden yleiskaava (V) on

10



jossa

R^2 merkitsee propyyliä, ja

D merkitsee karbonyylihapetta,

15 inerteissä liuottimissa, mahdollisesti katalyytin läsnäollessa, minkä jälkeen saadut välituotteet pelkistetään inerteissä liuottimissa;

ja sitten mahdollisesti toiminnalliset ryhmät muutetaan pelkistämällä, hydrolysoimalla, hapettamalla tai antamalla
20 niiden reagoida elektrofiilisten reagenssien kanssa toiseksi toiminnallisiksi ryhmiksi; ja sen jälkeen, suolojen valmistamiseksi, niiden annetaan reagoida vastaavien happojen kanssa.