

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 970997 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **970997**

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

C07C233/18

C07C233/60

C07C275/34

C07C271/16

C07C275/24

C07C235/08

C07C235/48

C07C233/05

C07C233/20

A61K 31/16

A61K 31/17

A61K 31/325

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **11.09.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.03.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **10.03.1997**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **11.09.1995 PCT/JP1995/001796**
Internationell ansökan - International
application

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

12.09.1994 JP 6-217188

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Takeda Chemical Industries, Ltd, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Ohkawa, Shigenori, Japan, JAPANI, (JP)

2 • Uchikawa, Osamu, Japan, JAPANI, (JP)

3 • Miyamoto, Masaomi, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Boco IP Oy Ab, Itämerenkatu 5, 00180 Helsinki

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

Bentsosykloalkeeniyhdisteet, niiden valmistus ja käyttö

Bensocykloalkenforeningar, deras framställning och användning

Esimerkeissä valmistettujen
yhdisteiden kaavat

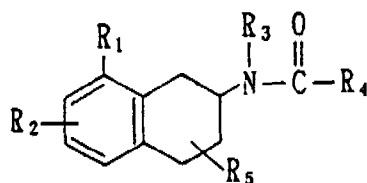
1 ovat sivuilla 117 →
ja 121 →
24

Bentsosykloalkeeniyhdisteet, niiden valmistus ja käyttö
Bensocykloalkenföreningar, deras framställning och användning

Keksintö kohdistuu uuteen bensosykloalkeenijohdannaiseen, joilla on erinomainen sitoutumisaffiniteetti melatoniinireseptoriin, menetelmään sen valmistamiseksi ja sen käyttöön.

Pääasiallisesti käpyrauhanen syntetisoima ja erittämä hormoni, melatoniini (N-asetyyli-5-metoksitryptamiini) lisääntyy pimeässä ja vähenee valoisissa olosuhteissa. Edelleen, melatoniini vaikuttaa tukahduttavasti pigmenttisoluihin tai naaraan sukurauhasiin ja toimii biologista kelloa synkronisoivana tekijänä osallistuen valojakson koodin läpäisyyn. Siksi melatoniinia harkitaan mahdollisesti käytettäväksi sairauksien hoitoon, jotka liittyvät melatoniiniaktiivisuuteen, kuten lisääntymis- ja umpierityshäiriöt, uni-valverytmin häiriöt, aikaerorasitus-syndrooma ja useat ikääntymiseen liittyvät häiriötilat. Äskettäin on julkaistu raportti Ann. N.Y. Acad. Sci., Vol. 719, PP. 456-460 (1994), että melatoniinin valmistus alenee tasaisesti iän kasvaessa ja lisämelatoniini voisi palauttaa kehon ikääntymiskellon alkutilaan. Kuitenkin, julkaisussa "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p.1485 (1994)" on kuvattu, että kun odotetaan vaikutusta keskushermostoon, melatoniini on osoittautunut tehottomaksi ääreisverenkierron kautta annettuna.

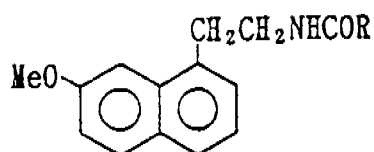
Yhdisteenä, jolla on melatoniinireseptoriaffiniteetti 1) yhdiste, jossa on asyyliaminoryhmä tetrahydronaftaleenin 2-asemassa ja jolla on kaava



missä R₁ ja R₂ ovat toisistaan riippumatta H, alkoksi jne., R₃ ja R₅ ovat H, jne., R₄ on aryyli, C₁₋₄-alkyyli jne., on kuvat-

tu julkaisussa EP-A-420064,

2) yhdiste, jossa on asyyliaminoetyyliryhmä naftaleenin 1-ase-
massa ja jolla on kaava

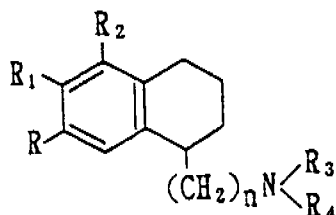


missä R on propyyli, butyyli, syklopropyyli, jne., on kuvattu
julkaisussa "Journal of Medicinal Chemistry, No.35, pp.
1484-1486, (1992)" ja

3) (naftyylietyyli)ureat on kuvattu julkaisussa EP-A-530087.

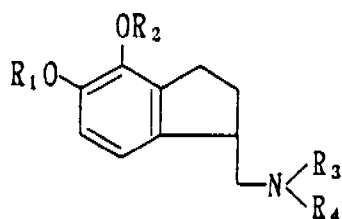
Yhdisteinä, joilla on bentsosykloalkeenirakenne

1) yhdiste, jolla on kaava



missä R, R₁ ja R₂ ovat toisistaan riippumatta H, alempi alkok-
si, jne., R₃ ja R₄ ovat toisistaan riippumatta H, alempi asyy-
li (-CO-R⁵) jne., R⁵ on alempi alkyyli, n on 1-4, ja jolla on
adrenaliinivaikutus ja joka on käyttökelpoinen terapeuttisina
aineina kohonneen verenpaineen hoidossa, on kuvattu julkaisus-
sa GB 2093837,

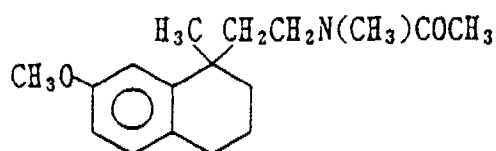
2) yhdiste, jolla on kaava



missä R₁, R₂, R₃ ja R₄ ovat toisistaan riippumatta H, alempi
alkyyli ja jolla on α₂-adrenerginen reseptoriagonisti-aktiivi-

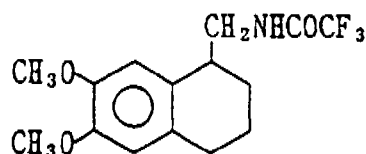
suus ja joka on käyttökelpoinen kohonneen verenpaineen hoidossa, on kuvattu julkaisussa CA 1221639,

3) yhdiste, jolla on kaava



jota käytetään eptatsosiinin hydrobromidin välituotteena, ja joka on käyttökelpoinen narkoottiantagonistisena kipulääkkeenä helpottamaan leikkauksenjälkeisiä kipuja, on kuvattu julkaisussa EP-A-384917,

4) yhdiste, jolla on kaava



jota käytetään tetraliinin lähtöaineena, jolla on dopamiiniaktiivisuus, on kuvattu julkaisussa "Journal of Medicinal chemistry, No. 26, p. 813, (1983)".

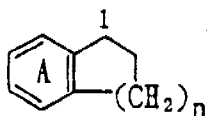
Mikään edellämainituista ei viittaa melatoniinireseptorien affiniteettiin.

Melatoniiniagonistin, joka eroaa rakenteeltaan melatoniinista, jolla on voimakkaammat vaikutukset kuin melatoniinilla, ja joka on metabolisesti stabiili ja jonka siirtyvyys aivoihin on erinomainen, voidaan odottaa osoittavan korkeampia terapeuttisia vaikutuksia verrattuna melatoniiniin. Ja kun halutaan melatoniinin antagonistisia vaikutuksia, on tarpeen luoda uusi melatoniiniantagonisti.

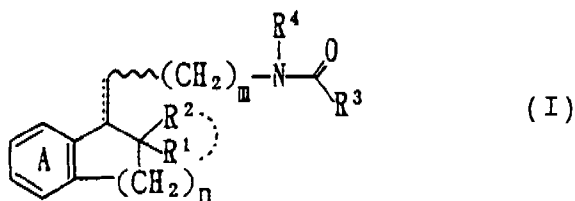
Nykyisissä olosuhteissa ei ole löydetty yhtään yhdistettä, joka on täysin tyydyttävä melatoniinireseptoriaktiivisuudeltaan, metaboliselta stabiilisuudeltaan ja siirtyvyydeltään

aivoihin. Näin ollen yhdisteiden, jotka eroavat kemialliselta rakenteeltaan edellä mainituista tunnetuista yhdisteistä, ja joilla on erinomainen melatoniinireseptoriaffiniteetti ja ovat täysin tyydyttäviä lääkteinä, kehitystä on innokkaasti toivottu.

Keksinnön keksijät suorittivat uutterasti laajoja tutkimuksia ja onnistuivat luomaan uuden yhdisteen, jolle on tunnusomaisista, että sillä on R^3 CO-amino- C_{2-5} -alkyyliryhmä tai R^3 CO-amino- C_{2-5} -alkylideeniryhmä (R^3 tarkoittaa samaa kuin jäljempänä määritellään) bentsosykloalkeenin, jolla on kaava



missä kaikki symbolit tarkoittavat samaa kuin jäljempänä määritellään, 1-asemassa, jota edustaa kaava



missä R^1 ja R^2 toisistaan riippumatta tarkoittavat vetyatomia, valinnaisesti substituoitua hiilivetyryhmää tai valinnaisesti substituoitua heterosyklistä ryhmää, tai R^1 ja R^2 yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa voivat muodostaa valinnaisesti substituoitua spirorenkaan;

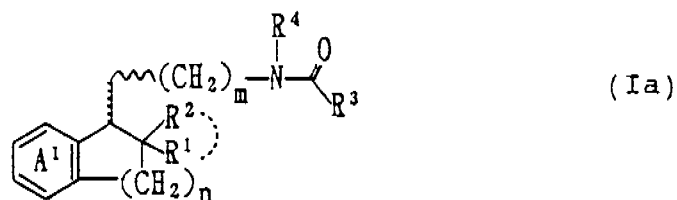
R^3 tarkoittaa valinnaisesti substituoitua hiilivetyryhmää, valinnaisesti substituoitua aminoryhmää, substituoitua hydroksyyliä tai valinnaisesti substituoitua heterosyklistä ryhmää;

R^4 tarkoittaa vetyatomia tai valinnaisesti substituoitua alkyyliryhmää;

rengas A tarkoittaa substituoitua bentseenirengasta; m ja n toisistaan riippumatta tarkoittavat kokonaislukua 1-4;

ja --- tarkoittaa yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta, tai sen suolan, ja havaitsivat, että yhdisteellä I tai sen

suolalla ja yhdisteellä (Ia), joka sisältää yhdisteen (I), ja jota edustaa kaava



missä rengas A¹ tarkoittaa valinnaisesti substituoitua bentseenirengasta ja muut symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä määriteltiin, tai sen suolalla, on erinomainen affiniteetti melatoniinireseptoreihin melatoniiniagonisteina tai antagonisteina ja että ne ovat tyydyttäviä lääkkeitä. Näihin havaintoihin perustuen keksijät ovat päätyneet tähän keksintöön.

Erityisemmin keksintö kohdistuu

- (1) kaavan (I) mukaiseen yhdisteeseen tai sen suoloihin,
- (2) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa R¹ ja R² ovat toisistaan riippumatta vetyatomi tai valinnaisesti substituoitu hiilivetyryhmä, tai R¹ ja R² yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa voivat muodostaa spiro-renkaan, R³ tarkoittaa valinnaisesti substituoitua hiilivetyryhmää, valinnaisesti substituoitua aminoryhmää tai substituoitua hydroksyyliäryhmää,
- (3) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa hiilivetyryhmä on C₁₋₆-alifaattinen hiilivetyryhmä, C₃₋₆-monosyklinen tyydyttynyt hiilivetyryhmä tai C₆₋₁₀-aromaattinen hiilivetyryhmä,
- (4) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa heterosyklinen ryhmä on 5-7-jäseninen heterosyklinen ryhmä, jossa on 1-3 heteroatomia, jotka on valittu typen, hapen ja rikin joukosta,
- (5) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa spirorengas on 3-8-jäseninen rengas,
- (6) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa aminoryhmän substituentti on valinnaisesti substituoitu alempi alkyyliäryhmä tai valinnaisesti substituoitu aryyliäryhmä,
- (7) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa substituoitu hydroksyyliäryhmä on valinnaisesti substituoitu alempi alkoksiäryhmä,
- (8) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa R¹ ja R² ovat

toisistaan riippumatta vetyatomi, alempi alkyyliryhmä tai aryyliryhmä,

(9) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa R^1 ja R^2 ovat toisistaan riippumatta vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä,

(10) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa R^3 on (i) valinnaisesti substituoitu alempi alkyyliryhmä, (ii) valinnaisesti substituoitu alempi sykloalkyyli-ryhmä, (iii) valinnaisesti substituoitu alempi alkenyyli-ryhmä, (iv) valinnaisesti substituoitu aryyli-ryhmä, (v) valinnaisesti substituoitu alempi alkyylia-minoryhmä, (vi) valinnaisesti substituoitu aryyliaminoryhmä, (vii) valinnaisesti substituoitu 5- tai 6-jäseninen tyyppiä sisältävä heterosyklinen ryhmä tai (viii) valinnaisesti substituoitu alempi alkoksiryhmä,

(11) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa R^3 on valinnaisesti halogenoitu C_{1-3} -alkyyli-ryhmä,

(12) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa R^4 vetyatomi,

(13) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa --- on yksinkertainen sidos,

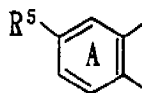
(14) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa n on kokonais-luku 1-3,

(15) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa n on 1,

(16) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa m on 1 tai 2,

(17) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa rengas A on bentseenirengas, jossa on 1-3 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu (i) halogeeniatomista, (ii) alemmasta alkyyliryhmästä, (iii) alemmasta alkoksiryhmästä, joka on valinnaisesti substituoitu aryyli-ryhmällä, (iv) hydroksyyli-ryhmästä ja (v) mono-alemmasta alkyylia-minoryhmästä,

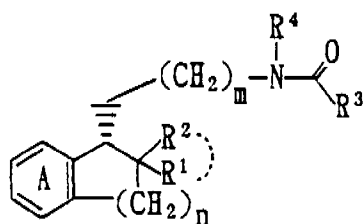
(18) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa rengasta A edustaa kaava



missä R^5 on valinnaisesti substituoitu alempi alkoksiryhmä,

(19) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa m on 1, n on 2 ja --- on yksinkertainen sidos,

- (20) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa m on 1, n on 2 ja ----- on kaksoissidos,
- (21) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa m on 1 tai 2, n on 1 ja ----- on yksinkertainen sidos,
- (22) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa m on 1, n on 3 ja ----- on kaksoissidos,
- (23) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa R^1 , R^2 ja R^4 ovat kaikki vetyatomeja,
- (24) kohdassa (23) kuvattuun yhdisteeseen, jossa R^3 on valinnaisesti halogenoitu alempi alkyyliryhmä,
- (25) kohdassa (23) kuvattuun yhdisteeseen, jossa R^3 on alempi sykloalkyyliryhmä,
- (26) kohdassa (18) kuvattuun yhdisteeseen, jossa R^1 , R^2 ja R^4 ovat kaikki vetyatomeja, R^3 on valinnaisesti halogenoitu alempi alkyyliryhmä ja sekä m että n on 1,
- (27) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa yhdistettä edustaa kaava

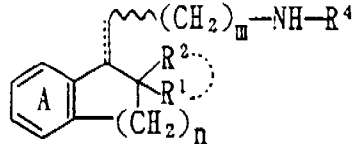


missä symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä määriteltiin,

- (28) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa yhdiste on (S)-1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani, (S)-6-metoksi-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]indaani, (S)-1-[2-(syklopropyylikarbonyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani, (S)-1-[2-(propionyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani, (S)-1-[2-(isobutyryyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani, (S)-1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni, (S)-7-metoksi-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni tai (S)-1-[2-(syklopropyylikarbonyyliamino)etyyli]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni
- (29) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa yhdiste on (S)-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani,
- (30) kohdassa (1) kuvattuun yhdisteeseen, jossa yhdiste on (S)-1-[2-(propionyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani,

(31) (S)-1-(2-aminoetyyli)-6-metoksi-indaaniin tai sen suolaan,

(32) menetelmään kohdassa (1) kuvatun yhdisteen valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää kaavan



missä kaikki symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä määriteltiin, mukaisen yhdisteen tai sen suolan saattamisen reagoimaan kaavan $R^3\text{COOH}$ mukaisen (R^3 on kuten edellä määriteltiin) karboksyylihapon, sen suolan tai reaktiivisen johdannaisen kanssa, tai kaavan $R^3\text{'N}=\text{C}=\text{O}$ ($R^3\text{'}$ tarkoittaa samaa kuin R^3 edellä paitsi $-\text{NH}$) mukaisen isosyanaattijohdannaisen kanssa,

(33) farmaseuttiseen koostumukseen, joka käsittää kohdassa (1) kuvatun yhdisteen, tarpeen vaatiessa yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa,

(34) kohdassa (33) esitettyyn koostumukseen, jolla on sitoutumisaffiniteetti melatoniinireseptoriin,

(35) kohdassa (34) esitettyyn koostumukseen, joka on vuorokausirytmisiä säätelevä aine,

(36) kohdassa (35) esitettyyn koostumukseen, joka on uni-valverytmisiä säätelevä aine,

(37) kohdassa (36) esitettyyn koostumukseen, joka on aikaero-oireyhtymää säätelevä aine

(38) kohdassa (35) esitettyyn koostumukseen, joka on unihäiriöiden terapeuttinen aine,

(39) koostumukseen, jolla on sitoutumisaffiniteetti melatoniinireseptoriin, ja joka käsittää yhdisteen (Ia) tai suolan ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan ja

(40) koostumukseen, joka on esitetty kohdassa (39), ja joka on melatoniinireseptoriagonistinen koostumus.

Tässä selityksessä käytetty termi "valinnaisesti substituoitu hiilivetyryhmä" "hiilivetyryhmä" käsittää mm. alifaattiset hiilivetyryhmät, monosykliset tyydyttyneet hiilivetyryhmät ja aromaattiset hiilivetyryhmät. Hiilivetyryhmän hiilinumero on

edullisesti 1-16. Esimerkkeinä ovat alkyyliryhmä, alkenyyliryhmä, alkynyyliryhmä tai sykloalkyyliryhmä ja aryyliiryhmä.

"Alkyyliryhmä" on edullisesti alempi alkyyliryhmä, esimerkiksi C_{1-6} -alkyyliryhmiä kuten metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, isobutyyliä, sek-butyyliä, tert-butyyliä, pentyyliä ja heksyyliä käytetään.

"Alkenyyliryhmä" on edullisesti alempi alkenyyliryhmä, esimerkiksi C_{2-6} -alkenyyliryhmiä, kuten vinyyliä, 1-propenyliä, allyyliä, isopropenyliä, butenyliä ja isobutenyyliä käytetään.

"Alkynyyliryhmä" on edullisesti alempi alkynyyliryhmä, esimerkiksi C_{2-6} -alkynyyliryhmiä kuten etynyyliä ja 1-propynyyliä käytetään.

"Sykloalkyyliryhmä" on edullisesti alempi sykloalkyyliryhmä, esimerkiksi C_{3-6} -sykloalkyyliryhmiä kuten syklopropyyliä, syklobutyyliä, syklopentyyliä ja sykloheksyyliä käytetään.

"Aryyliiryhmä" on edullisesti C_{6-14} -aryyliiryhmä, kuten fenyyli, ksylyyli, 1-naftyyli, 2-naftyyli, bifenylyyli, 2-indenyli ja 2-antlyyli. Mm. fenyyliiryhmää esimerkiksi käytetään.

Esimerkit substituentaista, joita "valinnaisesti substituoitujen hiilivetyryhmän" "hiilivedyssä" voi valinnaisesti olla, käsittävät halogeeniatomit (esim. fluori, kloori, bromi ja jodi), nitroryhmän, syanoryhmän, hydroksyyliiryhmän, valinnaisesti halogenoidut C_{1-6} -alkyyliryhmät (esim. metyyli, kloorimetyyli, difluorimetyyli, trikloorimetyyli, trifluorimetyyli, etyyli, 2-bromietyyli, 2,2,2-trifluorietyyli, pentafluorietyyli, propyyli, 3,3,3-trifluoripropyyli, isopropyyli, butyyli, 4,4,4-trifluoributyyli, isobutyyli, sek-butyyli, tert-butyyli, pentyyli, isopentyyli, neopentyyli, 5,5,5-trifluoripentyyli, heksyyli ja 6,6,6-trifluoriheksyyli, alempi alkoksiryhmä (esim. C_{1-6} -alkoksiryhmät kuten metoksi, etoksi, propoksi,

isopropoksi, butoksi, isobutoksi, pentyylioksi ja heksyylioksi), aminoryhmän, mono-alempi alkyyliminoryhmän (esim. mono-C₁₋₆-alkyliminoryhmä, kuten metylimino ja etylimino), di-alempi alkyyliminoryhmän (esim. di-C₁₋₆-alkyliminoryhmä, kuten dimetylimino ja dietylimino), karboksyyli-ryhmän, alempi alkylikarbonyyli-ryhmän (C₁₋₆-alkyli-karbonyyli-ryhmä, kuten asetyyli ja propionyyli), alempi alkoksikarbonyyli-ryhmän (esim. C₁₋₆-alkoksi-karbonyyli-ryhmä kuten metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli ja butoksikarbonyyli), karbamoyyli-ryhmän, mono-alempi alkylikarbamoyyli-ryhmän (esim. mono-C₁₋₆-alkylikarbamoyyli-ryhmä kuten metylikarbamoyyli ja etylikarbamoyyli), di-alempi alkylikarbamoyyli-ryhmän (esim. di-C₁₋₆-alkylikarbamoyyli-ryhmä, kuten dimetylikarbamoyyli ja dietylikarbamoyyli), ariylikarbamoyyli-ryhmän (esim. C₆₋₁₀-ariylikarbamoyyli-ryhmä kuten fenyylikarbamoyyli ja naftyylikarbamoyyli), ariyli-ryhmän (esim. C₆₋₁₀-ariyli-ryhmä, kuten fenyyli ja naftyyli) ja ariylioksi-ryhmän (esim. C₆₋₁₀-ariylioksi-ryhmä kuten fenyylioksi ja naftyylioksi), valinnaisesti halogenoidun alempi C₁₋₆-alkyli-karbonyyliminoryhmän, (esim. valinnaisesti halogenoitu C₁₋₆-alkyli-karbonyyliminoryhmä kuten asetylimino, trifluoriasetylimino). "Valinnaisesti substituoitun hiilivetyryhmän" "hiilivetyryhmässä" voi valinnaisesti olla 1-5, edullisesti 1-3 tällaista substituenttia. Kun substituenttien lukumäärä on kaksi tai enemmän, ne voivat olla samoja tai erilaisia.

Tässä selityksessä käytetty termi "valinnaisesti substituoitu heterosyklinen ryhmä" "heterosyklinen ryhmä" käsittää esimerkiksi 5-14-jäsenisen (edullisesti 5-10-jäseninen) (mono-, di- tai trisyklinen, edullisesti monosyklinen tai disyklinen) heterosyklisen ryhmän, joka sisältää hiiliatomin lisäksi 1-4, edullisesti 1-3 heteroatomia, jotka on valittu typpi-atomin, happi-atomin ja rikki-atomin joukosta. "Heterosyklisenä ryhmänä" käytetään 5-jäsenistä syklistä ryhmää, joka sisältää hiiliatomin lisäksi 1-4 heteroatomia, jotka on valittu happi-atomin, rikki-atomin ja typpi-atomin joukosta, joista esimerkkinä ovat 2- tai 3-tienyyli, 2- tai 3-furyyli, 1-, 2- tai 3-pyrrolyyli,

1-, 2- tai 3-pyrrolidinyyli, 2-, 4- tai 5-oksatsolyyli, 3-, 4- tai 5-iso-oksatsolyyli, 2-, 4- tai 5-tiatsolyyli, 3-, 4- tai 5-isotiatsolyyli, 3-, 4- tai 5-pyratsolyyli, 2-, 3- tai 4-pyratsolidinyyli, 2-, 4- tai 5-imidatsolyyli, 1,2,3-triatso-lyyli, 1,2,4-triatso-lyyli, ja 1H- tai 2H-tetratsolyyli; 6-jäse-
 ninen syklinen ryhmä, joka sisältää hiiliatomin lisäksi 1-4 heteroatomia, jotka on valittu happiatomin, rikkiatomin ja typpi-
 atomin joukosta, joista esimerkkinä ovat 2-, 3- tai 4-py-
 ridyyli, N-oksido-2-, 3- tai 4-pyridyyli, 2-, 4- tai 5-pyrimi-
 dinyyli, N-oksido-2-, 4- tai 5-pyrimidinyyli, tiomorfolinyyli,
 morfolinyyli, piperidino, 2-, 3- tai 4-piperidyyli, pyranyyli,
 tiopyranyyli, 1,4-oksatsinyyli, 1,4-tiatsinyyli, 1,3-tiatsinyy-
 li, piperatsinyyli, triatsinyyli, 3- tai 4-pyridatsinyyli,
 pyratsinyyli ja N-oksido-3- tai 4-pyridatsinyyli; disyklinen
 tai trisyklinen kondensoitu syklinen ryhmä (edullisesti ryhmä,
 joka on muodostunut edellä mainitun 5-6-jäsenisen syklisen
 ryhmän kondensaatiolla yhden tai kahden 5-6-jäsenisen syklisen
 ryhmän kanssa, jotka valinnaisesti sisältävät hiiliatomin
 lisäksi 1-4 heteroatomia, jotka on valittu happiatomin, rikki-
 atomin ja typpi-atomien joukosta), joista esimerkkinä ovat indo-
 lyyli, bentsofuryyli, bentsotiatsolyyli, bentsoksatsolyyli,
 bentsimidatsolyyli, kinolyyli, isokinolyyli, ftalatsinyyli,
 kinatsolinyyli, kinoksalinyyli, indolitsinyyli, kinolitsinyy-
 li, 1,8-naftyridinyyli, dibentsofuranyyli, karbatsolyyli,
 akridinyyli, fenantridinyyli, kromanyyli, fenotiatsinyyli ja
 fenoksatsinyyli. Mm. 5-7-jäseninen heterosyklinen ryhmä, jossa
 on 1-3 heteroatomia, jotka on valittu typpi-atomien, happiatomin
 ja rikkiatomin joukosta, on edullinen.

Esimerkit substituentista, joita tämän "valinnaisesti substitu-
 oidun heterosyklisen ryhmän" "heterosyklisessä ryhmässä" voi
 valinnaisesti olla, käsittävät halogeeniatomit (esim. fluori,
 kloori, bromi ja jodi), alemmat alkyyliryhmät (esim. C₁₋₆-al-
 kyyli-ryhmät, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli,
 butyyli, isobutyyli, sek-butyyli, tert-butyyli, pentyyli ja
 heksyyli), sykloalkyyli-ryhmät (esim. C₃₋₆-sykloalkyyli-ryhmät,
 kuten syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli ja syklohek-

syyli), alemmat alkynyylliryhmät (esim. C₂₋₆-alkynyylliryhmät, kuten etynyyli, 1-propynyyli ja propargyyli), alemmat alkenyylliryhmät (esim. C₂₋₆-alkenyylliryhmät kuten vinyyli, allyyli, isopropenyyli, butenyyli ja isobutenyyli), aralkyylliryhmät (esim. C₇₋₁₁-aralkyylliryhmät, kuten bentsyyli, α-metyylibentsyyli ja fenyylietyyli), aryylliryhmät, (esim. C₆₋₁₀-aryylliryhmät, kuten fenyyli ja naftyyli, edullisesti fenyylliryhmä), alemmat alkoksiryhmät (esim. C₁₋₆-alkoksiryhmät, kuten metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, sek-butoksi ja tert-butoksi), aryylioksiryhmät (esim. C₆₋₁₀-aryylioksiryhmät kuten fenoksi), alemmat alkanoyylliryhmät (esim. C₁₋₆-alkanoyylliryhmät, kuten formyyli, asetyyli, propionyyli, butyryyli ja isobutyryyli), bentsoyylliryhmä, naftoyylliryhmä, alemmat alkanoyylioksiryhmät (esim. C₁₋₆-alkanoyylioksiryhmät, kuten formyylioksi, asetyylioksi, propionyylioksi, butyryylioksi ja isobutyryylioksi), aryylikarbonyylioksiryhmät (esim. C₆₋₁₀-aryyli-karbonyylioksiryhmät, kuten bentsoyylioksi ja naftoyylioksi), karboksyylliryhmän, alemmat alkoksikarbonyylliryhmät (esim. C₁₋₆-alkoksikarbonyylliryhmät kuten metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, isopropoksikarbonyyli, butoksikarbonyyli, isobutoksikarbonyyli ja tert-butoksikarbonyyli), aralkyylioksikarbonyylliryhmät (esim. C₇₋₁₁-aralkyylioksikarbonyylliryhmät, kuten bentsyylioksikarbonyyli), karbamoyylliryhmä, mono-, di- tai tri-halogeeni-alemmat alkyylliryhmät (esim. mono-, di- tai tri-halogeeni-C₁₋₄-alkyylliryhmät, kuten kloorimetyyli, dikloorimetyyli, trifluorimetyyli ja 2,2,2-trifluorietyyli), oksoryhmä, amidinoryhmä, iminoryhmä, aminoryhmä, mono-alemmat alkyyliminoryhmät (esim. mono-C₁₋₄-alkyliminoryhmät kuten metyylimino, etyylimino, propyylimino, isopropyylimino ja butyylimino), di-alemmat alkyyliminoryhmät (esim. di-C₁₋₄-alkyliminoryhmät, kuten dimetyylimino, dietyylimino, dipropyylimino, di-isopropyylimino ja dibutyylimino), 3-6-jäseniset sykliset aminoryhmät, jotka valinnaisesti sisältävät hiiliatomin ja yhden typpi-atomin lisäksi 1-3 heteroatomia, jotka on valittu happiatomin, rikki-atomin ja typpi-atomin joukosta (esim. 3-6-jäseniset sykliset aminoryhmät, kuten atsiridinyyli, atsetidinyyli, pyrrolidinyyli-

li, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, imidatsolidinyyli, piperidyli, morfolinyyli, dihydropyridyyli, pyridyyli, N-metyylipiperatsinyyli ja N-etyylipiperatsinyyli), alkyleenidioksiryhmä (esim. C_{1-3} -alkyleenidioksiryhmät kuten metyleenidioksi ja etyleenidioksi), hydroksyylliryhmän, nitroryhmän, syanoryhmän, merkaptoryhmän, sulforyhmän, sulfinoryhmän, fosfoniryhmän, sulfamoyyliryhmän, monoalkyylisulfamoyyliryhmän (esim. C_{1-6} -monoalkyylisulfamoyyliryhmät, kuten N-metyylisulfamoyyli, N-etyylisulfamoyyli, N-propyylisulfamoyyli, N-isopropyylisulfamoyyli ja N-butyylisulfamoyyli), dialkyylisulfamoyyliryhmän (esim. di- C_{1-6} -alkyylisulfamoyyliryhmät kuten N,N-dimetyylisulfamoyyli, N,N-dietyylisulfamoyyli, N,N-dipropyylisulfamoyyli ja N,N-dibutyylisulfamoyyli), alkyylitior ryhmä (esim. C_{1-6} -alkyyilitior ryhmät, kuten metyyilitio, etyyilitio, propyyilitio, isopropyyilitio, butyyilitio, sek-butyylitio ja tert-butyylitio), aryyilitior ryhmän (esim. C_{6-10} -aryylitior ryhmät, kuten fenyyilitio, naftyyilitio), alemmat alkyylisulfinyylliryhmät (esim. C_{1-6} -alkyylisulfinyylliryhmät, kuten metyylisulfinyyli, etyylisulfinyyli, propyylisulfinyyli ja butyylisulfinyyli), aryylisulfinyylliryhmän (esim. C_{6-10} -aryylisulfinyylliryhmät, kuten fenyylisulfinyyli ja naftyylisulfinyyli), alemmat alkyylisulfonyylliryhmät (esim. C_{1-6} -alkyylisulfonyylliryhmät kuten metyylisulfonyyli, etyylisulfonyyli, propyylisulfonyyli ja butyylisulfonyyli) ja aryylisulfonyylliryhmän (esim. C_{6-10} -aryylisulfonyylliryhmät, kuten fenyylisulfonyyli ja naftyylisulfonyyli).

"Valinnaisesti substituoitun heterosyklisen ryhmän" "heterosyklisessä ryhmässä" voi olla 1-5, edullisesti 1-3 yllämainituista substituentteista missä tahansa mahdollisessa asemassa. Kun substituenttien lukumäärä on kaksi tai enemmän, ne voivat olla samanlaisia tai erilaisia keskenään.

Tässä selityksessä käytetty termi "valinnaisesti substituoitu aminoryhmä" tarkoittaa aminoryhmää, jossa voi valinnaisesti olla esimerkiksi substituentteina yksi tai kaksi edellä mainituista "valinnaisesti substituoituista hiilivetyryhmistä".

Substituenttien, joita tässä "aminoryhmässä" valinnaisesti voi olla, edulliset esimerkit käsittävät valinnaisesti substituoidun C_{1-6} -alkyyli- tai aryyli-ryhmän ja valinnaisesti substituoidun C_{6-10} -aryyli-ryhmän. Alkyyli- tai aryyli-ryhmän substituentit ovat esimerkiksi samoja substituentteja, joita edellä mainitussa "hiilivetyryhmässä" voi olla.

Tässä selityksessä käytetty termi "substituoitu hydroksyyli-ryhmä" tarkoittaa hydroksyyli-ryhmää, jossa voi olla hydroksyyli-ryhmän vetyatomien asemesta yksi edellä mainittu "valinnaisesti substituoitu hiilivetyryhmä". "Substituoidun hydroksyyli-ryhmän" edulliset esimerkit käsittävät hydroksyyli-ryhmän, joka on substituoitu yhdellä alemmalla alkyyli-ryhmällä. Esimerkit "alemmasta alkyyli-ryhmästä" käsittävät C_{1-6} -alkyyli-ryhmät, kuten metyylin, etyylin, propyylin, isopropyylin, butyylin, isobutyylin, sek-butylin ja tert-butylin. Substituentit, joita "alemmassa alkyyli-ryhmässä" voi valinnaisesti olla ovat esimerkiksi samoja kuin mitä edellä mainitussa "hiilivetyryhmässä" voi valinnaisesti olla.

Tässä selityksessä käytetyn termin "valinnaisesti substituoidun alemman alkyyli-ryhmän" "alempi alkyyli-ryhmä" käsittää esimerkiksi C_{1-6} -alkyyli-ryhmät, kuten metyylin, etyylin, propyylin, isopropyylin, butyylin, isobutyylin, sek-butylin ja tert-butylin, joissa voi valinnaisesti olla 1-3 substituenttia, joita esimerkiksi edellämainitussa "hiilivetyryhmässä" voi valinnaisesti olla.

Tässä selityksessä käytetyn termin "valinnaisesti substituoidun spirorenkaan" "spirorengas" käsittää esimerkiksi 3-8-jäsenen renkaan, joka on muodostettu R^1 :stä ja R^2 :sta yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa spiroatomina, josta esimerkkeinä ovat alempi sykloalkaani (esim. C_{3-8} -sykloalkaani kuten syklopropani, syklobutaani, syklopentaani ja sykloheksaani) ja alempi sykloalkeeni (esim. C_{3-8} -sykloalkeeni, kuten syklopropeeni, syklobuteeni, syklohekseeni). C_{3-8} -sykloalkaani on edullinen.

Substituentit ja niiden lukumäärä, joita "spirorenkaassa" voi valinnaisesti olla, ovat esimerkiksi samat kuin edellä mainitussa "heterosyklisessä ryhmässä" voi valinnaisesti olla. "Spirorenkas" voi kondensoitua aromaattisten renkaiden, esimerkiksi 6-jäsenisten aromaattisten renkaiden, kuten bentseenin ja pyridiinin kanssa.

Tässä selityksessä käytetty termi "substituoitu bentseenirengas" tarkoittaa bentseenirengasta, jossa voi olla missä tahansa mahdollisessa asemassa 1-3 substituenttia, jotka on valittu halogeeniatomeiden (esim. fluori, kloori, bromi ja jodi), valinnaisesti substituotujen hiilivetyryhmien, substituotujen hydroksyyli-ryhmien (edullisesti valinnaisesti substituoidut alemmat C_{1-6} -alkoksiryhmät, kuten metoksi, etoksi, propoksi ja isopropoksi), hydroksyyli-ryhmän, valinnaisesti substituoidun aminoryhmän, amidoryhmien (esim. C_{1-6} -asyyliaminoryhmät, kuten asetamido), ja alempien alkyleenidioksiryhmien (esim. C_{1-6} -alkyleenidioksiryhmät, kuten metyleenidioksi, etyleenidioksi) joukosta.

Näinä "valinnaisesti substituoituna hiilivetyryhmänä", "substituoituna hydroksyyli-ryhmänä" ja "valinnaisesti substituoituna aminoryhmänä" voidaan käyttää samoja substituentteja kuin edellä mainittiin. Kun substituenttien lukumäärä on kaksi tai enemmän, ne voivat olla samanlaisia tai erilaisia keskenään. Edullisia esimerkkejä edellä mainitusta "substituoidusta bentseenirenkaasta" ovat bentseenirenkaat, joissa on 1-3 substituenttia, jotka on valittu halogeeniatomien (esim. fluori ja kloori), C_{1-6} -alkyyli-ryhmien (esim. metyyli ja etyyli), C_{1-6} -alkoksiryhmien (esim. metoksi ja etoksi), joilla voi olla C_{6-10} -aryyli-ryhmä, hydroksyyli-ryhmä ja mono- C_{1-6} -alkyyliamino-ryhmä, joukosta, erityisen edullinen on esimerkiksi bentseenirengas, joka on substituoitu yhdellä C_{1-6} -alkoksiryhmällä (esim. metoksi).

Tässä selityksessä käytetty termi "valinnaisesti substituoitu bentseenirengas" käsittää esimerkiksi bentseenirenkaan, jossa voi valinnaisesti olla 1-3 substituenttia, jotka on edellämainitussa "substituoidussa bentseenirenkaassa".

Edellä olevassa kaavassa R^1 ja R^2 ovat vastaavasti vetyatomi, valinnaisesti substituoitu hiilivetyryhmä tai valinnaisesti substituoitu heterosyklinen ryhmä. R^1 ja R^2 voivat muodostaa valinnaisesti substituoidun spirorenkaan yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa. Sekä R^1 että R^2 ovat edullisesti vetyatomi, alempi alkyyliryhmä (esim. C_{1-6} -alkyyliryhmä, kuten metyyli, etyyli, propyyli ja isopropyyli) tai aryyli (esim. C_{6-10} -aryyli, kuten fenyyli, 1-naftyyli ja 2-naftyyli), erityisesti vetyatomi ja alempi alkyyliryhmä. Ja siinä tapauksessa että R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa ryhmän, joka voi olla kondensoitunut aromaattisen renkaan kanssa, esimerkiksi 6-jäseninen aromaattinen rengas, kuten esimerkiksi seuraavan kaavan mukainen bentseeni, on edullinen.



Mm. R^1 ja R^2 ovat edullisesti vetyatomi, vastaavasti.

Edellä olevassa kaavassa R^3 on valinnaisesti substituoitu hiilivetyryhmä, valinnaisesti substituoitu aminoryhmä, substituoitu hydroksyyli (alkoholi) tai valinnaisesti substituoitu heterosyklinen ryhmä.

R^3 :n edustaman "valinnaisesti substituoidun hiilivetyryhmän" "hiilivetyryhmän" esimerkit käsittävät alkyyliryhmät (esim. C_{1-6} -alkyyliryhmät, kuten metyyli, etyyli, propyyli ja isopropyyli), alkenyyli (alkeni) (esim. C_{2-6} -alkenyyliryhmät, kuten vinyyli), alkynyyli (alkyni) (esim. C_{2-6} -alkenyyliryhmät, kuten etynyli), sykloalkyyliryhmät (esim. C_{3-6} -sykloalkyyliryhmät, kuten syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli ja sykloheksyyli).

syyli) ja aryyliiryhmät (esim. C_{6-14} -aryyliiryhmät, kuten fenyyli). Edullisesti käytetään mm. alkyyliryhmiä (esim. C_{1-6} -alkyyliryhmät, kuten metyyli) ja sykloalkyyliryhmiä (esim. C_{3-6} -sykloalkyyliryhmät, kuten syklopropyyli). "Alkyyliryhmässä", "alkenyyliryhmässä", "alkynyyliryhmässä", "sykloalkyyliryhmässä", ja "aryyliiryhmässä" voi valinnaisesti olla esimerkiksi 1-5, edullisesti 1-3 substituenttia, joita edellämainitussa "hiilivetyryhmässä" voi valinnaisesti olla, (edullisesti halogeeniatomit, kuten fluori).

Edulliset esimerkit R^3 :n edustaman "valinnaisesti substituoitun aminoryhmän" substituentteista käsittävät yksi tai kaksi valinnaisesti substituoitua alempaa alkyyliryhmää ja valinnaisesti substituoitua aryyliiryhmää. Erityisesti käytetään yhtä alempaa alkyyliryhmää, jossa voi valinnaisesti olla substituentti. "Alemman alkyyliryhmän" esimerkit käsittävät C_{1-6} -alkyyliryhmät, kuten metyylin, etyylin, propyylin, isopropyylin, butyylin, isobutyylin, sek-butyylin ja tert-butyylin. "Alemmassa alkyyliryhmässä" voi valinnaisesti olla esimerkiksi 1-3 substituenttia, joita edellämainitussa "hiilivetyryhmässä" voi valinnaisesti olla. "Aryyliiryhmän" esimerkit käsittävät C_{6-10} -aryyliiryhmät, kuten fenyyliiryhmän. "Aryyliiryhmässä" voi olla esimerkiksi 1-5, edullisesti 1-3 substituenttia, joita edellämainitussa "hiilivetyryhmässä" voi valinnaisesti olla, (edullisesti halogeeniatomit, kuten fluori ja kloori, ja C_{1-6} -alkoksiryhmät, kuten metoksi ja etoksi). "Valinnaisesti substituoitun aminoryhmän" esimerkit käsittävät fenyyliaminoryhmät, jotka on substituoitu 1-3 alemmalla alkoksiryhmällä (esim. metoksi) ja aminoryhmät, jotka on monosubstituoitu alemmalla alkyyliryhmällä (esim. metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek-butyyli ja tert-butyyli). Mm. mono- C_{1-6} -alkyyliaminoryhmä on edullinen.

Esimerkit substituentteista, joita R^3 :n edustamassa "substituoitussa hydroksyyliiryhmässä" voi olla, käsittävät valinnaisesti substituoitun alemman alkyyliryhmän. "Alemman alkyyliryhmän" esimerkit käsittävät C_{1-6} -alkyyliryhmät, kuten metyylin, etyy-

lin, propyylin, isopropyylin, butyylin, isobutyylin, sek-butylin ja tert-butylin. "Alemmassa alkyyliryhmässä" voi valinnaisesti olla esimerkiksi 1-3 substituenttia, joita edellämainitussa "hiilivetyryhmässä" voi valinnaisesti olla. "Substituoidun hydroksyyli ryhmän" edulliset esimerkit käsittävät valinnaisesti substituoidut alemmat alkoksiryhmät (esim. C₁₋₆-alkoksiryhmät, kuten metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi ja butoksi). "Alempien alkoksiryhmien" substituenttien esimerkit käsittävät substituentit, joita edellämainitussa "hiilivetyryhmässä" voi valinnaisesti olla.

R³:n edustaman "valinnaisesti substituoidun heterosyklisen ryhmän" "heterosyklisen ryhmän" edulliset esimerkit käsittävät 5- tai 6-jäsenisen heterosyklisen ryhmän, joka sisältää hiiliatomin lisäksi 1-3 heteroatomia, jotka on valittu typpi-atomien, happiatomien ja rikkiatomien joukosta, josta esimerkkinä ovat 1-, 2- tai 3-pyrrolidinyyli, 2- tai 4-imidatsolinyyli, 2-, 3- tai 4-pyratsolidinyyli, piperidinyyli, 2-, 3- tai 4-piperidyyli, 1- tai 2-piperatsinyyli, morfolino, 2- tai 3-tienyyli, 2-, 3- tai 4-pyridyyli, 2- tai 3-furyyli, pyratsinyyli, 2-pyrimidiinyyli, 3-pyrrolyyli, 3-pyridatsinyyli, 3-isotiatsolyyli tai 3-isoksatsolyyli. Erityisesti 6-jäsenisiä tyyppiä sisältäviä heterosyklisiä ryhmiä, kuten pyridyyliä, edullisesti käytetään.

R³:n edustaman "valinnaisesti substituoidun heterosyklisen ryhmän" substituenttien edulliset esimerkit käsittävät esimerkiksi halogeeniatomit, C₁₋₆-alkyyliryhmät, C₁₋₆-alkoksiryhmät ja aralkyylioksikarbonyyliryhmät.

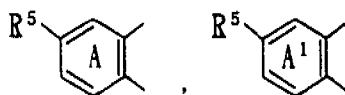
R³:n edulliset esimerkit käsittävät (i) valinnaisesti substituoidut alemmat alkyyliryhmät, (ii) valinnaisesti substituoidut alemmat sykloalkyyliryhmät, (iii) valinnaisesti substituoidut alemmat alkenyyliryhmät, (iv) valinnaisesti substituoidut aryyli-ryhmät (v) valinnaisesti substituoidut alemmat alkyylia-minoryhmät, (vi) valinnaisesti substituoidut aryyliaminoryhmät, (vii) valinnaisesti substituoidut 5- tai 6-jäseniset

tyyppä sisältävät heterosykliset ryhmät, tai (viii) valinnaisesti substituoidut alemmat alkoksiryhmät. "Alemman alkyyliryhmän" edulliset esimerkit käsittävät C_{1-6} -alkyyliryhmät, kuten metyylin, etyylin, propyylin, isopropyylin, butyylin, pentyylin ja heksyylin. "Alemman sykloalkyyliryhmän" edulliset esimerkit käsittävät C_{3-6} -sykloalkyyliryhmät, kuten syklopropyylin, syklobutyylin, syklopentyylin ja sykloheksyylin. "Alemman alkenyyliryhmän" edulliset esimerkit käsittävät C_{2-6} -alkenyyliryhmät, kuten vinyylin, 1-propenyylin ja butenyylin. "Aryyliryhmän" edulliset esimerkit käsittävät C_{6-10} -aryyliryhmät, kuten fenyylin, 1-naftyylin ja 2-naftyylin. "Alemman alkyyliaminoryhmän" edulliset esimerkit käsittävät mono- tai di- C_{1-6} -alkyyliaminoryhmät, kuten metyyliaminon, etyyliaminon, propyyliaminon, butyyliaminon, tert-butyyliaaminon, dimetyyliaminon, dietyyliaminon ja metyylietyyliaminon. "Aryyliaminoryhmän" edulliset esimerkit käsittävät C_{6-10} -aryyliaminoryhmät, kuten fenyyliaminon. "5- tai 6-jäsenisen tyyppä sisältävän heterosyklisen ryhmän" edulliset esimerkit käsittävät 5- tai 6-jäseniset tyyppä sisältävät heterosykliset ryhmät kuten 2-, 3- tai 4-pyridyylin. "Alemman alkoksiryhmän" edulliset esimerkit käsittävät C_{1-6} -alkoksiryhmät, kuten metoksin, etoksin, propoksin ja isopropoksin. Substituentit, joita näissä ryhmissä voi valinnaisesti olla, ovat esimerkiksi 1-5 substituenttia niistä, jotka edellämainitussa "hiilivetyryhmässä" voi valinnaisesti olla. Mm. i) C_{1-6} -alkyyliryhmiä, jotka on valinnaisesti substituoitu halogeeniatomeilla tai C_{1-6} -alkoksiryhmillä, ii) C_{3-6} -sykloalkyyliryhmiä, iii) C_{2-6} -alkenyyliryhmiä, iv) C_{6-10} -aryyliryhmiä, jotka on valinnaisesti substituoitu a) C_{1-6} -alkoksilla, b) nitrolla, c) halogeeni- C_{1-6} -alkyylikarboxyliaminolla tai d) halogeeniatomeilla, v) mono- tai di- C_{1-6} -alkyyliaminoryhmiä, vi) C_{6-10} -aryyliaminoryhmiä, jotka on valinnaisesti substituoitu 1-3:lla C_{1-6} -alkoksilla, vii) 6-jäsenisiä tyyppä sisältäviä heterosyklisiä ryhmiä, jotka on valinnaisesti substituoitu C_{7-11} -aryylioksi-karboxylillä ja viii) C_{1-6} -alkoksiryhmiä edullisesti käytetään. Esimerkiksi erityisesti valinnaisesti halogenoituja C_{1-6} -alkyyliryhmiä (esim. metyyli, kloorimetyyli, difluorimetyyli, trikloorimetyyli, trifluori-

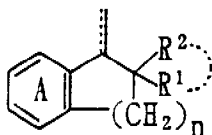
metyyli, etyyli, 2-bromietyyli, 2,2,2-trifluorietyyli, pentafluorietyyli, propyyli, 3,3,3-trifluoripropyyli, isopropyyli, butyyli, 4,4,4-trifluoributyyli, isobutyyli, sek-butyyli, tert-butyyli, pentyyli, isopentyyli, neopentyyli, 5,5,5-trifluoripentyyli, heksyyli ja 6,6,6-trifluoriheksyyli), C_3 -6-sykloalkyyliiryhmät (esim. syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli ja sykloheksyyli) ja mono- C_1 -6-alkyyliaminoryhmiä (esim. metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino, isopropyyliamino, butyyliamino ja tert-butyliamino) käytetään. Tyypillisesti valinnaisesti halogenoidut C_1 -6-alkyyliiryhmät ja mono- C_1 -6-alkyyliaminoryhmät, erityisesti halogenoidut C_1 -3-alkyyliiryhmät ovat edullisia.

Edelläesitetyssä kaavassa R^4 on vetyatomi tai valinnaisesti substituoitu alempi alkyyliiryhmä. R^4 on edullisesti vetyatomi tai C_1 -4-alkyyliiryhmä (esim. metyyli), erityisesti vetyatomi.

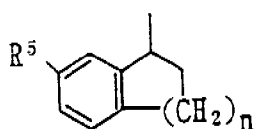
Edelläesitetyssä kaavassa rengas A on substituoitu bentseenirengas, ja rengas A^1 on valinnaisesti substituoitu bentseenirengas. Renkaan A ja renkaan A^1 edulliset esimerkit käsittävät



missä R^5 on valinnaisesti substituoitu alempi alkoksiryhmä (esim. C_1 -6-alkoksiryhmä, kuten metoksi ja etoksi). R^5 :n edulliset esimerkit käsittävät C_1 -6-alkoksiryhmät, jotka on valinnaisesti substituoitu C_6 -10-aryyliiryhmillä. Erityisesti C_1 -6-alkoksiryhmät (esim. metoksi) ovat edullisia.



edulliset esimerkit käsittävät

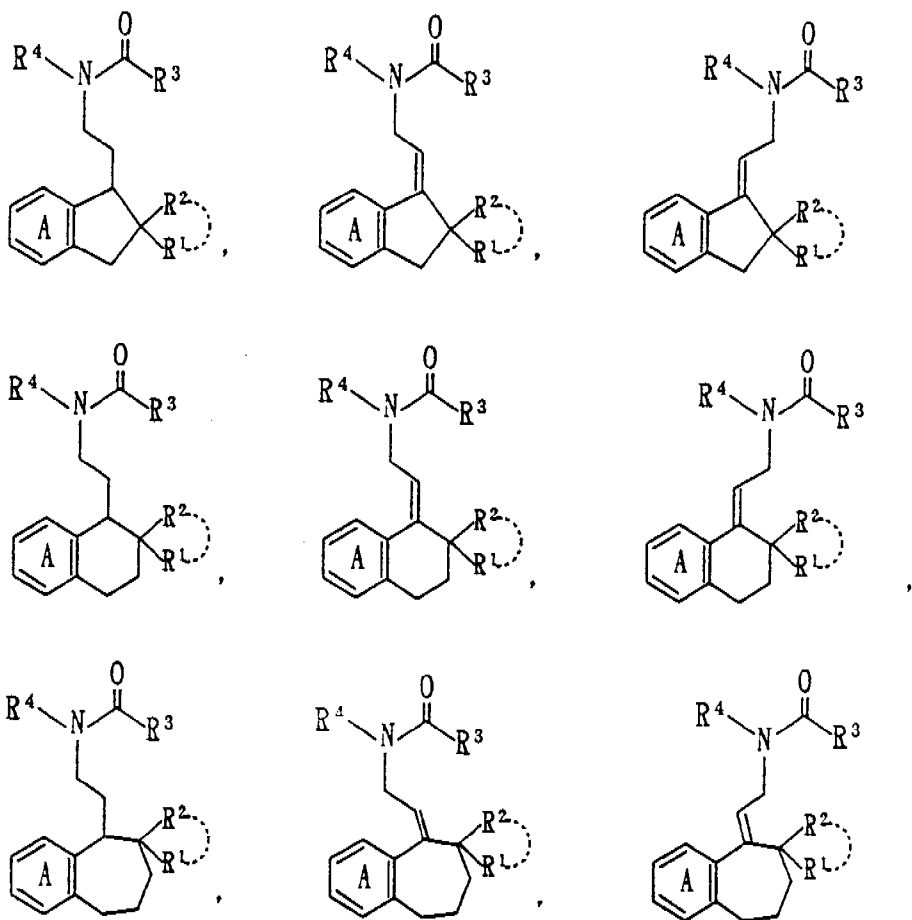


missä symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä määriteltiin.

m ja n toisistaan riippumatta tarkoittavat kokonaislukua 1-4, edullisesti 1-3. Edullisesti m on 1 tai 2, erityisesti 1. Edullisesti n on 1 tai 2, erityisesti 1.

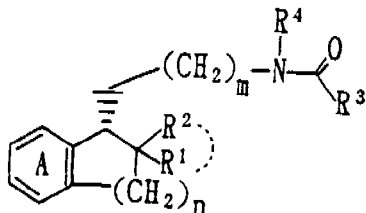
Edelläesitetyissä kaavoissa ===== tarkoittaa yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta, edullisesti yksinkertaista sidosta, ja /// tarkoittaa, kun ===== on kaksoissidos, E-isomeeriä, Z-isomeeriä tai niiden seosta.

Keksinnön mukaisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden esimerkit käsittävät ne, joilla on seuraava rakennekaava



missä symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä määriteltiin.

Yhdisteen (I) edullinen esimerkki käsittää kaavan



missä kaikki symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä määriteltiin, mukaisen yhdisteen. R^1 ja R^2 ovat edullisesti vety.

Edullisemmin edellä olevassa kaavassa (i) on yhdiste, missä m on 1, n on 2 ja --- on yksinkertainen sidos, (ii) on yhdiste, missä m on 1, n on 2 ja --- on kaksoissidos, (iii) on yhdiste, missä m on 1 tai 2, n on 1 ja --- on yksinkertainen sidos, ja (iv) on yhdiste, missä m on 1, n on 3 ja --- on kaksoissidos.

Yhdisteessä (I) ja (Ia) edullinen on yhdiste, missä R^1 ja R^2 ovat vastaavasti vetyatomi, alempi alkyyliryhmä tai C_{6-10} -aryyliryhmä tai R^1 ja R^2 voivat yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa muodostaa C_{3-8} -spirorenkaan, joka voi olla kondensoitunut 6-jäsenisellä aromaattisella renkaalla;

R^3 tarkoittaa (i) valinnaisesti substituoituja alempia alkyyliryhmiä, (ii) valinnaisesti substituoituja alempia sykloalkyyliryhmiä, (iii) valinnaisesti substituoituja alempia alkenyyliryhmiä, (iv) valinnaisesti substituoituja aryyliiryhmiä, (v) valinnaisesti substituoituja alempia alkyyliaminorihmiä, (vi) valinnaisesti substituoituja aryyliaminoryhmiä, (vii) valinnaisesti substituoituja 5- tai 6-jäsenisiä tyyppä sisältäviä heterosyklisiä ryhmiä, tai (viii) valinnaisesti substituoituja alempia alkoksiryhmiä, substituentit, joita näissä ryhmissä voi valinnaisesti olla, ovat 1-5 substituenttia niistä, joita edellämainitussa "hiilivetyryhmässä" voi valinnaisesti olla;

R^4 on vetyatomi tai alempi alkyyli;

rengas A tai rengas A^1 on substituoitu bentseenirengas;

m on 1 tai 2; ja

n on kokonaisluku 1-3.

Edullisempi on yhdiste, missä R^1 ja R^2 ovat vastaavasti vetyatomi, C_{1-3} -alkyyyliryhmä tai C_{6-10} -aryyliryhmä;

R^3 tarkoittaa i) C_{1-6} -alkyyyliryhmiä, jotka on valinnaisesti substituoitu halogeeniatomeilla tai C_{1-6} -alkoksilla, (ii) C_{3-6} -sykloalkyyyliryhmillä, (iii) C_{2-6} -alkenyyyliryhmillä, (iv) C_{6-10} -aryyliryhmillä, jotka on valinnaisesti substituoitu a) C_{1-6} -alkoksilla, b) nitrolla, c) halogeeni- C_{1-6} -alkyyli-karbo-nyyliaminolla tai d) halogeenilla, v) mono- tai di- C_{1-6} -alkyyliaminoryhmillä, vi) C_{6-10} -aryyliaminoryhmillä, jotka on valinnaisesti substituoitu 1-3:lla C_{1-6} -alkoksilla, vii) 6-jäsenisillä tyyppä sisältävillä heterosyklisillä ryhmillä, jotka on valinnaisesti substituoitu C_{7-11} -aralkyylioksi-karbonyylillä tai viii) C_{1-6} -alkoksiryhmillä;

R^4 on vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyyliryhmä;

rengas A tai rengas A^1 on bentseenirengas, joka on substituoitu alemmalla alkoksiryhmällä, jossa voi olla C_{6-10} -aryyliryhmä; ja

m ja n ovat vastaavasti 1.

Erityisesti yhdiste, missä R^1 , R^2 ja R^4 ovat vastaavasti vetyatomi; R^3 on C_{1-6} -alkyyyliryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu halogeeniatomeilla tai mono- C_{1-6} -alkyyliaminoryhmä; rengas A tai rengas A^1 on bentseenirengas, joka on substituoitu C_{1-3} -alkoksiryhmällä; ja m ja n ovat vastaavasti 1, on edullinen.

Keksinnön kohteena olevan yhdisteen (I) ja yhdisteen (Ia) edulliset esimerkit käsittävät (E)-1-[2-(asetyyliamino)etylideeni]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenin, (E)-7-metoksi-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etylideeni]-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenin, (E)-1-[2-(syklopropyylikarbonyyliamino)etylideeni]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenin, 1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaanin, 1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaanin, 1-[2-(syklopropyylikarbonyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaanin, 1-[2-(propionyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaanin, 1-[2-(isobutylyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaanin, (E)-1-[2-(asetyyliamino)etylideeni]-6-metoksi-indaa-

nin, (E)-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etylideeni]-6-metoksi-indaanin, (E)-1-[2-(syklopropyylikarbonyyliamino)etylideeni]-6-metoksi-indaanin, 1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenin, 7-metoksi-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenin ja 1-[2-(syklopropyylikarbonyyliamino)etyyli]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenin.

Edullisempi on (S)-1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani, (S)-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani, (S)-1-[2-(syklopropyylikarbonyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani, (S)-1-[2-(propionyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani, (S)-1-[2-(isobutyryyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani, (S)-1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni, (S)-7-metoksi-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni ja (S)-1-[2-(syklopropyylikarbonyyliamino)etyyli]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni.

Yhdisteen (I) ja (Ia) suolojen esimerkit käsittävät farmaseutisestisesti hyväksyttävät suolat, joista esimerkkinä ovat epäorgaanisten emästen kanssa muodostetut suolat, orgaanisten emästen kanssa muodostetut suolat, epäorgaanisten happojen kanssa muodostetut suolat, orgaanisten happojen kanssa muodostetut suolat ja emäksisten tai happamien aminohappojen kanssa muodostetut suolat. Epäorgaanisten emästen kanssa muodostetut suolat käsittävät edullisesti alkalimetallisuolat, kuten natriumsuola ja kaliumsuola, maa-alkalimetallisuolat kuten kalsiumsuola ja magnesiumsuola sekä alumiinisuola ja ammoniumsuola. Orgaanisten emästen kanssa muodostetut suolat käsittävät edullisesti suolat esimerkiksi trimetyyliamiinin, trietyyliamiinin, pyridiinin, pikoliinin, 2,6-lutidiinin, etanoliamiinin, dietanoliamiinin, trietanoliamiinin, sykloheksyyliamiinin, disykloheksyyliamiinin ja N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinin kanssa. Epäorgaanisten happojen kanssa muodostetut suolat käsittävät edullisesti suolat esimerkiksi suolahapon, bromivetyhapon, typpihapon, rikkihapon ja fosforihapon kanssa. Orgaanisten

happojen kanssa muodostetut suolat käsittävät edullisesti suolat esimerkiksi muurahaishapon, etikkahapon, trifluorietikkahapon, ftaalihpon, fumaarihapon, oksaalihapon, viinihapon, maleiinihapon, sitruunahapon, sukkinihapon, omenahapon, metaanisulfonihapon, bentseenisulfonihapon ja p-tolueenisulfonihapon kanssa. Emäksisten aminohappojen kanssa muodostetut suolat käsittävät edullisesti suolat esimerkiksi arginiinin, lyysiinin ja ornitiinin kanssa. Happamien aminohappojen kanssa muodostetut suolat käsittävät suolat esimerkiksi asparagiinihapon ja glutamiinihapon kanssa.

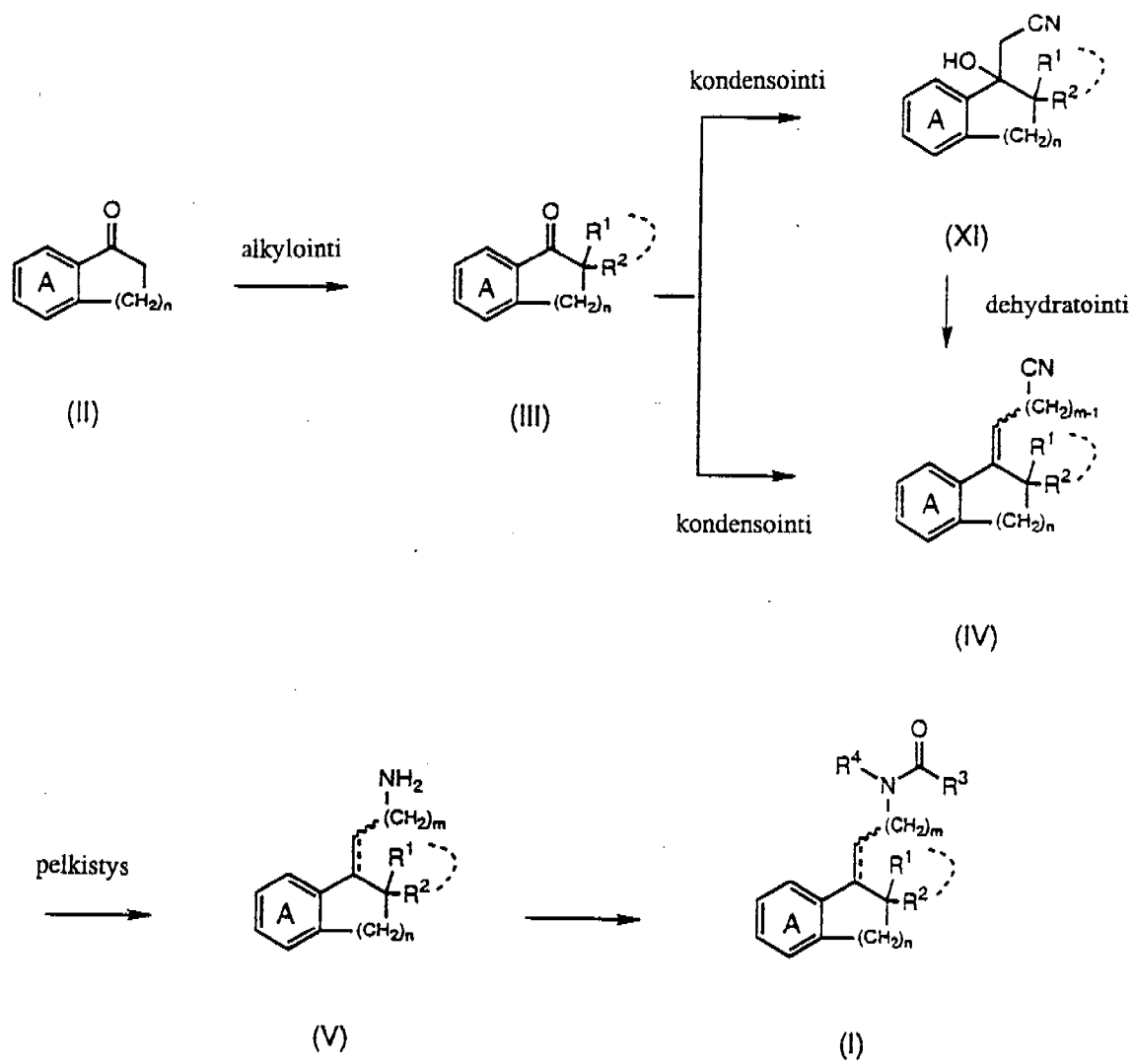
Näiden joukossa farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat edullisia, ja niistä esimerkkinä, kun yhdisteellä (I) tai (Ia) on emäksinen funktionaalinen ryhmä, ovat suolat epäorgaanisten happojen, kuten suolahapon, bromivetyhapon, typpihapon, rikkihapon tai fosforihapon kanssa, suolat orgaanisten happojen, kuten etikkahapon, ftaalihapon, muurahaishapon, viinihapon, maleiinihapon, sitruunahapon, sukkinihapon, metaanisulfonihapon ja p-tolueenisulfonihapon kanssa ja kun yhdisteellä (I) tai (Ia) on hapan funktionaalinen ryhmä, alkalimetallisuolat, kuten natriumsuola ja kaliumsuola, maa-alkalimetallisuolat, kuten kalsiumsuola ja magnesiumsuola ja ammoniumsuola.

Keksinnön mukaisen yhdisteen (I) tai sen suolojen (jäljempänä siihen viitataan yksinkertaisesti yhdisteenä (I)) ja yhdisteen (Ia) tai sen suolojen (jäljempänä siihen viitataan yksinkertaisesti yhdisteenä (Ia)), valmistusta kuvataan seuraavassa.

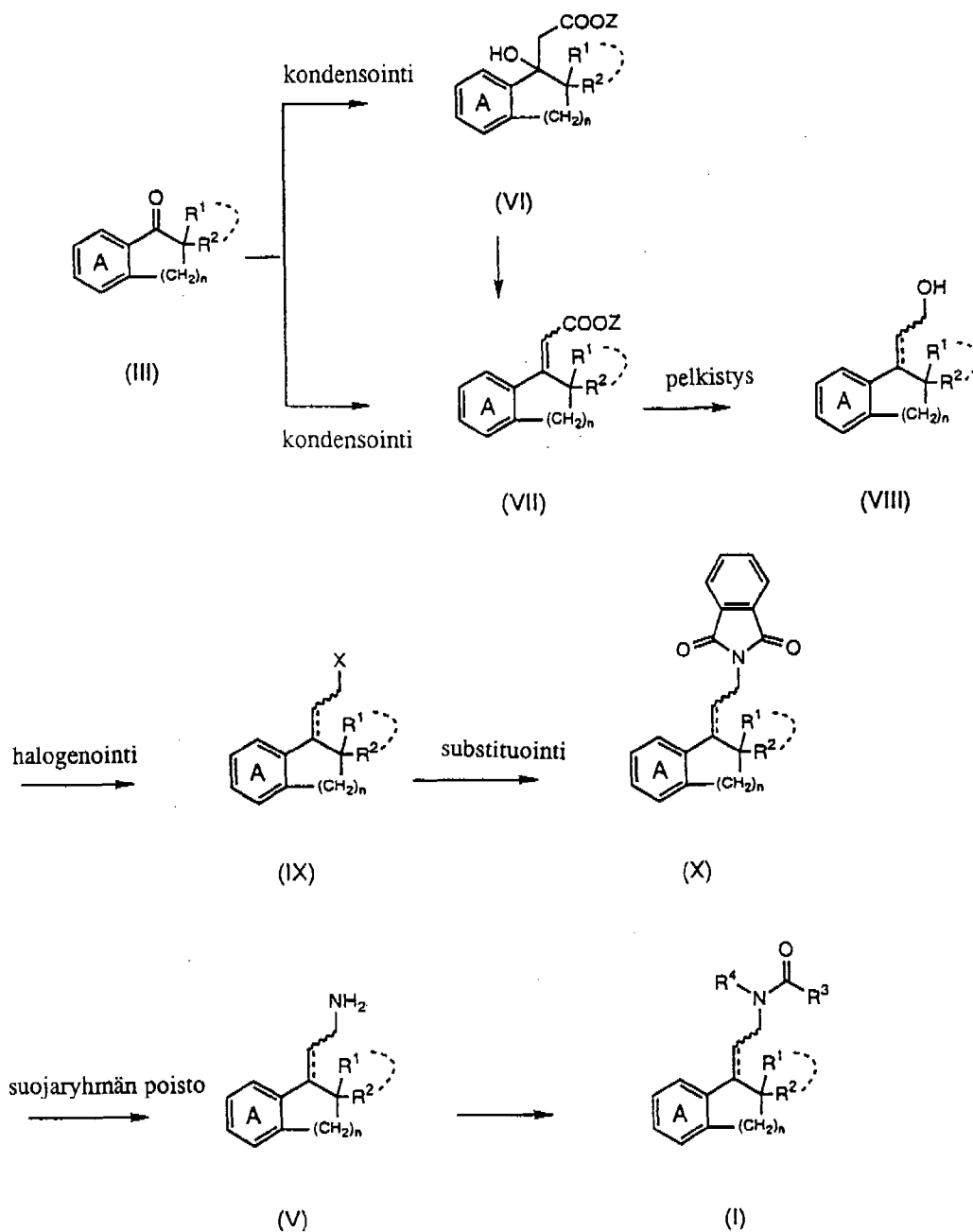
Yhdiste (I) tai yhdiste (Ia) voidaan valmistaa esimerkiksi reaktiokaaviolla 1 tai 2. Nämä reaktiokaaviot on esitetty alla.

Kaikki symbolit reaktiokaavioissa tarkoittavat samaa kuin edellä määriteltiin.

Reaktiokaavio - 1



Reaktiokaavio - 2



Oheisessa keksinnössä yhdiste (II) voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla menetelmällä tai sen kanssa analogisella menetelmällä, esimerkiksi menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Journal of the Chemical Society, (C), P. 990 (1966).

Yhdiste (III) voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla menetelmällä tai sen kanssa analogisella menetelmällä, esimerkiksi menetelmillä, jotka on kuvattu julkaisuissa Journal of Organic Chemistry, 26, P. 27 (1961) and 55, P. 1874 (1990), Journal of the American Chemical Society, 105, 3992 (1983), Journal of the Chemical Society Perkin Trans. I, 3399 (1988), Journal of the Chemical Society (c), P. 217 (1969), and Liebigs Annalen Chemie, P.263 (1987), tai niiden kanssa analogisilla menetelmillä.

Yhdiste (V) voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla menetelmällä, tai sen kanssa analogisella menetelmällä, esimerkiksi menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Journal of Chemistry 53, P. 3681 (1975).

Yhdiste (IV) voidaan valmistaa antamalla fosfonaattikarbanionin, joka on valmistettu käsittelemällä alkyylifosfonihappodiesteriä emäksellä, reagoida yhdisteen (III) kanssa konfiguraatioisomeerinä yksinään tai E- ja Z-isomeerien seoksena. Alkyylifosfonihappodiesteriä käytetään yhdisteen (III) 1 moolia kohden noin 1-3 moolia, edullisesti noin 1-1,5 moolia. Emäksinä käytetään natriumhydridiä, natriumamidia tai metallialkoholaa, esimerkiksi määränä 1-3 moolia, edullisesti 1-1,5 moolia alkyylifosfonihappodiesterin yhtä moolia kohden. Tämä reaktio suoritetaan edullisesti inertin liuottimen läsnäollessa. Liuottimena voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta, kunhan se ei vaikeuta reaktion etenemistä. Liuottimen edulliset esimerkit käsittävät alkoholit, kuten metanolin, etanolin ja propanolin, aromaattiset hiilivedyt kuten bentseenin, toluenin ja ksyleenin, eetterit, kuten tetrahydrofuraanin, dioksaanin, 1,2-dimetoksietaanin, dietyylieetterin ja di-isopropyylieetterin, ja amidit kuten N,N-dimetyyliformamidin, N,N-dimetyyliasetamidin ja heksametyylifosforamidin, ja sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidin. Reaktioaika vaihtelee yleensä 1-24 tuntiin, edullisesti 1-6 tuntiin. Reaktiolämpötila vaihtelee yleensä välillä 0-150 °C, edullisesti välillä 0-100 °C. Ja yhdiste (IV) voidaan myös valmistaa antamalla karbanionin,

joka on valmistettu käsittelemällä asetonitriiliä emäksellä, reagoida yhdisteen (III) kanssa ja saattamalla reaktioseos dehydratointiin. Asetonitriiliä käytetään määränä noin 1-1,5 moolia, edullisesti ekvimolaarinen määrä yhdisteen (III) yhtä moolia kohden. Emäksenä käytetään litiumamidia (esim. litiumdi-isopropyylimidi ja litium-1,1,1,3,3,3-heksametyylidisilatsidi) määränä noin 1-1,5 moolia, edullisesti noin 1-1,1 moolia yhdisteen (III) yhtä moolia kohden. Tämä reaktio suoritetaan edullisesti inertin liuottimen läsnäollessa. Liuottimena voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta, kunhan se ei vaikeuta reaktion kulkua, ja eetterit, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraani, dioksaani, 1,2-dimetoksietaani, dietyylieetteri ja di-isopropyylieetteri ovat edullisia. Reaktioaika vaihtelee 30 minuutista kahteen tuntiin. Reaktiolämpötila vaihtelee välillä -78-50 °C, edullisesti välillä -78-0 °C. Katalyyttinä dehydratoinnissa käytetään esimerkiksi happoa (esim. suolahappo, rikkihappo, fosforihappo, kaliumvetysulfaatti, oksaalihappo, p-tolueenisulfonihappo, booritrifluoridieetterikompleksi) ja emästä (esim. natriumhydroksidia ja kaliumhydroksidia). Dehydratointi tapahtuu myös käyttäen esimerkiksi dehydratoivaa ainetta kuten N,N-disykloheksyylikarbodi-imidiä tai alumiinioksidia, natriumdioksidia, fosforioksikloridia, tionyylikloridia, jodia, vedetöntä kuparisulfaattia ja metaanisulfonyylikloridia. On edullista, että tämä reaktio suoritetaan ilman liuotinta tai inertin liuottimen läsnäollessa. Liuottimena voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta, kunhan se ei vaikuta reaktion etenemiseen. Liuottimen edulliset esimerkit käsittävät alkoholit, kuten metanolin, etanolin ja propanolin, eetterit, kuten tetrahydrofuraanin, dioksaanin, 1,2-dimetoksietaanin, dietyylieetterin ja di-isopropyylieetterin, ja aromaattiset amiinit, kuten pyridiinin. Reaktioaika vaihtelee yleensä 30 minuutista 6 tuntiin, edullisesti 30 minuutista kahteen tuntiin. Reaktiolämpötila vaihtelee yleensä välillä 0-300 °C, edullisesti välillä 10-100 °C. Yhdisteen (IV) isomeerien seos voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisilla erotusmenetelmillä, kuten uudelleenkiteytyksellä, tislauksella ja kromatografialla,

jolloin saadaan E- ja Z-isomeerien seos tai E- tai Z-isomeerin yksinkertainen aine, vastaavasti.

Yhdiste (V) voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (IV) tai sen suola pelkistykseen. Tämä pelkistys suoritetaan hydrogenoimalla käyttäen metallihydridiä (esim. alumiinihydridi tai di-isobutyyli-alumiinihydridi), metallihydridikompleksia (esim. litiumalumiinihydridi tai natriumboorihydridi) tai Raney-nikkelikatalyyttiä tai Raney-kobolttikatalyyttiä. Metallihydridiä käytetään määränä noin 0,5-10 moolia, edullisesti noin 1,0-3,0 moolia yhdisteen (IV) yhtä moolia kohden. Metallihydridikompleksia käytetään määränä noin 0,5-10 moolia, edullisesti 1,0-3,0 moolia yhdisteen (IV) yhtä moolia kohden. Raney-katalyyttiä käytetään määränä 10-1000 paino-%, edullisesti 50-300 paino-% suhteessa yhdisteeseen (IV). On edullista, että reaktio suoritetaan käyttäen inerttiä liuotinta. Liuottimena voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta, kunhan se ei vaikeuta reaktion etenemistä. Liuottimen edulliset esimerkit käsittävät alkoholit, kuten metanolin, etanolin ja propanolin, alifaattiset hiilivedyt, kuten sykloheksaanin ja heksaanin, karboksyylihapot, kuten muurahaishapon ja etikkahapon, eetterit, kuten tetrahydrofuraanin, dioksaanin, 1,2-dimetoksietaanin, dietyyli-eetterin ja di-isopropyylieetterin, ja amidit, kuten N,N-dimetyyli-formamidin, N,N-dimetyyliasetamidin ja heksametyyli-fosforamidin. Kun Raney-nikkelikatalyyttiä tai Raney-kobolttikatalyyttiä käytetään, on edullista joissain tapauksissa lisätä esimerkiksi ammoniakkia tai hydratsiinia epätoivottujen sivureaktioiden estämiseksi. Reaktioaika vaihtelee yleensä 1-24 tuntiin, edullisesti 1-6 tuntiin, vaihdellen kulloinkin käytetyn pelkistävän aineen aktiivisuuden ja määrän mukaan. Reaktiolämpötila vaihtelee yleensä välillä 0-100 °C, edullisesti välillä 20-50 °C. Paine vaihtelee yleensä välillä 1-100 kgf/cm² (98-9800 kPa). Yhdiste (V) voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisilla erotusmenetelmillä, esimerkiksi tislauksella ja kromatografialla, jolloin saadaan E- ja Z-isomeerien seos tai E-isomeerin tai Z-isomeerin yksinkertainen aine, vastaavasti. Ja käyttäen sopivia olosuhteita kaksoissidos

voidaan pelkistää yksinkertaiseksi sidokseksi samanaikaisesti nitriilin pelkistämisen kanssa. Lisäksi on mahdollista, että pelkästään jomman kumman E- tai Z-isomeerin nitriili seokseen pelkistetään selektiivisesti, jolloin saadaan jomman kumman E- tai Z-isomeerin amiiniyhdiste selektiivisesti.

Yhdiste (I) valmistetaan antamalla yhdisteen (V) reagoida karboksyylihapon, jota edustaa kaava R^3COOH (R^3 tarkoittaa samaa kuin edellä määriteltiin), tai sen suolan tai reaktiivisen johdannaisen kanssa. Suolan esimerkit käsittävät alkali-metallisuolat, kuten natriumsuolan ja kaliumsuolan, maa-alkali-metallisuolat, kuten kalsiumsuolan ja magnesiumsuolan, ammoniumsuolan ja orgaaniset emäkset, kuten trimetyyliamiinin, trietyyliamiinin, pyridiinin ja pikoliinin. Karboksyylihapon reaktiivisten johdannaisten esimerkit käsittävät happohalogenidit (esim. happokloridit ja happobromidit), happoamidit (esim. imidatsolidit), happoanhydridit, happoatsidit, aktiiviset esterit (esim. N-ftalimidoesteri ja N-sukkinimidoesteri). Ja sen sijaan, että käytettäisiin reaktiivista johdannaista, karboksyylihapon voidaan antaa reagoida suoraan yhdisteen (V) kanssa. Tässä tapauksessa on edullista antaa reaktion edetä kytkentäreagenssin, kuten N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidin tai 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidin hydrokloridin (WSC) läsnäollessa. Karboksyylihappoa tai sen reaktiivista johdannaista käytetään määränä, joka vaihtelee yleensä välillä n. 1-3 moolia, edullisesti 1-1,2 moolia yhdisteen (V) yhtä moolia kohden. On edullista, että reaktio suoritetaan inertin liuottimen läsnäollessa. Liuottimena voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta, kunhan se ei vaikeuta reaktion etenemistä. Liuottimen edulliset esimerkit käsittävät eetterit, kuten tetrahydrofuraanin, dioksaanin, 1,2-dimetoksietaanin, dietyylieetterin ja di-isopropyylieetterin, amidit, kuten N,N-dimetyyliformamidin, N,N-dimetyyliasetamidin ja heksametyylifosforamidin, ja halogeenihiilivedyt, kuten dikloorimetaanin, kloroformin, tetrakloorimetaanin ja 1,2-dikloorietaanin. Kun happohalogenidia käytetään karboksyylihapon reaktiivisena johdannaisena, on edullista, että amiinia, esimerkiksi trietyy-

liamiinia, pyridiiniä tai 4-dimetyyliaminopyridiiniä on aikaisemmin lisätty reaktiojärjestelmään. Kun reaktioaika vaihtelee kulloinkin käytetyn reagenssin tai liuottimen mukaan, se vaihtelee yleensä 30 minuutista 24 tuntiin, edullisesti 30 minuutista 4 tuntiin. Reaktiolämpötila vaihtelee yleensä välillä 0-100 °C, edullisesti välillä 0-70 °C. Kun yhdiste (I) on ureayhdiste, se valmistetaan myös saattamalla yhdiste (V) kondensaatioon kaavan $R^3'N=C=O$ (R^3' tarkoittaa samaa kuin edellä määriteltiin, paitsi -NH) mukaisen isosyanaattiyhdisteen kanssa. Yleensä isosyanaattiyhdistettä käytetään 1-1,5 moolia, edullisesti ekvimolaarinen määrä yhdisteen (V) yhtä moolia kohden. Liuottimena voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta, kunhan se ei vaikeuta reaktion kulkua. Liuottimen edulliset esimerkit käsittävät aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseenin, tolueenin ja ksyleenin, eetterit, kuten tetrahydrofuraanin, dioksaanin, 1,2-dimetoksietaanin, dietyylieetterin ja di-isopropyylieetterin, amidit, kuten N,N-dimetyyliformamidin, N,N-dimetyyliasetamidin ja heksametyylifosforamidin, halogeenihiilivedyt, kuten dikloorimetaanin, kloroformin, hiilitetrakloridin ja 1,2-dikloorietaanin, ja ketonit, kuten asetonin ja metyylietyyliketonin. Vaikka reaktioaika vaihtelee kulloinkin käytetyn reagenssin ja liuottimen mukaan, se vaihtelee yleensä 30 minuutista 24 tuntiin, edullisesti 30 minuutista 4 tuntiin. Reaktioaika vaihtelee yleensä välillä 0-100 °C, edullisesti 0-70 °C. Yhdisteen (I) isomeerien seos voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisilla menetelmillä, esimerkiksi uudelleenkiteytyksellä, tislauksella tai kromatografialla, jolloin saadaan E- ja Z-isomeerien seos tai vastaavasti E- tai Z-isomeerin yksinkertainen aine.

Reaktiokaaviossa 2 esitetty yhdiste (VI) voidaan valmistaa antamalla karbanionin, joka on valmistettu saattamalla kaavan CH_3COOZ (Z tarkoittaa valinnaisesti substituoitua hiilivetyryhmää) mukainen yhdiste reaktioon emäksen kanssa, reagoida yhdisteen (III) kanssa. Z:n edustama "valinnaisesti substituoitu hiilivetyryhmä" käsittää esimerkiksi edellä mainitun "valinnaisesti substituoitun hiilivetyryhmän". Kaavan CH_3COOZ mukaista

yhdistettä käytetään 1-1,5 moolia, edullisesti ekvimolaarinen määrä yhdisteen (III) yhtä moolia kohden. Emäksenä käytetään litiumamidia (esim. litiumdi-isopropyyliamidi ja litium-1,1,1,3,3,3-heksametyylidisilatsidi) määränä 1-1,5 moolia, edullisesti 1-1,1 moolia yhdisteen (III) yhtä moolia kohden. Tämä reaktio suoritetaan edullisesti käyttäen inerttiä liuotinta. Liuottimena, vaikka mitä tahansa liuotinta, joka ei vaikeuta reaktion kulkua, voidaan käyttää, esimerkiksi eetterit, kuten tetrahydrofuraani, dioksaani, dietyylieetteri ja di-isopropyylieetteri ovat edullisia. Reaktioaika vaihtelee 30 minuutista 6 tuntiin, edullisesti 30 minuutista kahteen tuntiin. Reaktiolämpötila vaihtelee yleensä välillä -78°C - 50°C , edullisesti välillä -78°C - 0°C .

Yhdiste (VII) voidaan valmistaa käsittelemällä yhdiste (VI) niin että se aiheuttaa dehydratoinnin. Dehydratoinnin katalyyttinä voidaan käyttää esimerkiksi happoa (esim. suolahappoa, rikkihappoa, fosforihappoa, kaliumvetysulfaattia, oksaalihappoa, p-tolueenisulfonihappoa, 10-kamferisulfonihappoa ja booritrifluoridieetterikompleksia) ja emästä (esim. natriumhydroksidia ja kaliumhydroksidia). Ja tapauksesta riippuen, dehydratointi etenee myös käyttämällä dehydratoivaa ainetta, kuten N,N-disykloheksyylikarbodi-imidiä, tai käyttämällä alumiinioksidia, natriumdioksidia, fosforioksikloridia, tionyylikloridia, jodia, vedetöntä kuparisulfaattia ja metaanisulfonyylikloridia. On edullista, että reaktio suoritetaan ilman liuotinta tai käyttäen inerttiä liuotinta. Liuottimena voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta, kunhan se ei vaikeuta reaktion kulkua. Liuottimen edulliset esimerkit käsittävät alkoholit, kuten metanolin, etanolin ja propanolin, eetterit, kuten tetrahydrofuraanin, dioksaanin, 1,2-dimetoksietaanin, dietyylieetterin ja di-isopropyylieetterin, ja aromaattiset amiinit, kuten pyridiinin. Reaktioaika vaihtelee yleensä 30 minuutista 6 tuntiin, edullisesti 30 minuutista 2 tuntiin. Reaktiolämpötila vaihtelee yleensä huoneenlämpötilasta ($10-35^{\circ}\text{C}$) 300°C :een, edullisesti huoneenlämpötilasta 100°C :een.

Ja yhdiste (VII) voidaan valmistaa antamalla fosfonaattikarbanionin, joka on valmistettu käsittelemällä alkyylifosfonihapon diesteriä emäksellä, reagoida yhdisteen III kanssa, vastaavina isomeereinä, joko yksittäin tai E- ja Z-isomeerien seoksena. Alkyylifosfonidiesteriä käytetään määränä noin 1-3 moolia, edullisesti noin 1-1,5 moolia yhdisteen (III) yhtä moolia kohden. Emäksenä käytetään esimerkiksi natriumhydridiä, natriumamidia ja metallialkoholaattia määränä noin 1-3 moolia, edullisesti noin 1-1,5 moolia alkyylifosfonidiesterin yhtä moolia kohden. Tämä reaktio suoritetaan edullisesti käyttäen inerttiä liuotinta. Liuottimena voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta, kunhan se ei vaikeuta reaktion etenemistä. Liuottimen edulliset esimerkit käsittävät alkoholit, kuten metanolin, etanolin ja propanolin, aromaattiset hiilivedyt kuten tetrahydrofuraanin, dioksaanin, 1,2-dimetoksietaanin, dietyylieetterin ja di-isopropyylieetterin, ja sulfoksidit kuten dimetyylisulfoksidin. Reaktioaika vaihtelee yleensä 1-24 tuntiin, edullisesti 1-6 tuntiin. Reaktiolämpötila vaihtelee välillä 0-150 °C, edullisesti välillä 0-100 °C. Yhdisteen (VII) isomeerien seos voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisilla erotusmenetelmillä, kuten uudelleenkiteytys, tislauk ja kromatografia, jolloin saadaan E- ja Z-isomeerien seos tai E- tai Z-isomeerin yksinkertainen aine, vastaavasti.

Yhdiste (VIII) valmistetaan saattamalla yhdiste (VII) pelkistykseen.

Yhdiste (VIII), missä esteriryhmä on pelkistetty, voidaan valmistaa käsittelemällä yhdistettä (VII) metallihydridillä (esim. alumiinihydridi ja di-isobutyylialumiinihydridi) tai metallihydridikompleksiyhdisteellä (esim. litiumalumiinihydridi ja natriumboorihydridi) määränä noin 1-3 moolia, edullisesti noin 1-1,2 moolia yhdisteen (VII) yhtä moolia kohden. Reaktio suoritetaan edullisesti käyttäen inerttiä liuotinta. Liuottimena voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta, kunhan se ei vaikeuta reaktion etenemistä. Liuottimen edulliset esimerkit käsittävät alkoholit, kuten metanolin, etanolin ja propanolin,

aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseenin, tolueenin ja ksyleenin, alifaattiset hiilivedyt, kuten sykloheksaanin ja heksaanin, eetterit, kuten tetrahydrofuraanin, dioksaanin, 1,2-dimetoksietaanin, dietyylieetterin ja di-isopropyylieetterin, ja halogeenihiilivedyt kuten dikloorimetaanin, kloroformin, hiilitetrakloridin ja 1,2-dikloorietaanin. Reaktioaika vaihtelee yleensä 30 minuutista 12 tuntiin, edullisesti 30 minuutista 4 tuntiin. Reaktiolämpötila vaihtelee yleensä välillä -20-150 °C, edullisesti välillä -20-80 °C. Yhdisteen (VIII) isomeerien seos voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisilla erotusmenetelmillä, kuten uudelleenkiteytys, tislauks ja kromatografia, jolloin saadaan E- ja Z-isomeerien seos tai E- tai Z-isomeerin yksinkertainen aine, vastaavasti.

Yhdiste (IX) voidaan valmistaa antamalla halogenidin reagoida yhdisteen (VIII) kanssa. Halogenidin edulliset esimerkit käsittävät vetyhalogenidin (esim. vetybromidin ja suolahapon), fosforihalogenidin (esim. fosforipentakloridi, fosforitrikloridi ja fosforitribromidi), tionyylihalogenidin (esim. tionyylikloridi ja tionyylibromidi) ja halogenidit fosfiinin kanssa (esim. hiilitetrabromidi tai hiilitetrakloridi trifenyylifosfiinin kanssa). Halogenidia käytetään määränä 0,2-5,0 moolia, edullisesti 0,5-2,0 moolia yhdisteen (VIII) yhtä moolia kohden. Liuottimen edulliset esimerkit käsittävät aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseenin, tolueenin ja ksyleenin, eetterit, kuten tetrahydrofuraanin, dioksaanin, 1,2-dimetoksietaanin, dietyylieetterin ja di-isopropyylieetterin ja halogeenihiilivedyt, kuten dikloorimetaanin, kloroformin, hiilitetrakloridin ja 1,2-dikloorietaanin. Reaktioaika vaihtelee yleensä 30 minuutista 12 tuntiin, edullisesti 30 minuutista 3 tuntiin. Reaktiolämpötila vaihtelee yleensä huoneenlämpötilasta 150 °C:een, edullisesti huoneenlämpötilasta 100 °C:een. Yhdisteen (IX) isomeerien seos voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisilla erotusmenetelmillä, kuten uudelleenkiteytys, tislauks ja kromatografia, jolloin saadaan E- ja Z-isomeerien seos tai E- tai Z-isomeerin yksinkertainen aine, vastaavasti.

Yhdiste (X) voidaan valmistaa saattamalla 1 mooli yhdistettä (IX) kondensaatioon noin 1-5 moolin kanssa, edullisesti 1-1,2 moolin kanssa kaliumftalimidia. Kondensaatio suoritetaan edullisesti haluttaessa emäksen läsnäollessa, ilman liuotinta tai käyttäen inerttiä liuotinta. Emäksen edulliset esimerkit käsittävät trietyyliamiinin, natriumamidin, natriumhydridin, natriumalkoksidin ja litiumdi-isopropyyliamidin. Liuottimena voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta, kunhan se ei vaikeuta reaktion kulkua. Liuottimen edulliset esimerkit käsittävät alkoholit, kuten metanolin, etanolin ja propanolin, aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseenin, tolueenin ja ksyleenin, eetterit, kuten tetrahydrofuraanin, dioksaanin, 1,2-dimetoksietaanin, dietyylieetterin ja di-isopropyylieetterin, ja halogeenihiilivedyt kuten dikloorimetaanin, kloroformin, hiilitetrakloridin ja 1,2-dikloorietaanin. Reaktioaika vaihtelee yleensä 30 minuutista 12 tuntiin, edullisesti 30 minuutista 4 tuntiin. Reaktiolämpötila vaihtelee yleensä välillä -5-150 °C, edullisesti välillä 5-80 °C. Yhdisteen (IX) isomeerien seos voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisilla erotusmenetelmillä, kuten uudelleenkiteytys, tislauk ja kromatografia, jolloin saadaan E- ja Z-isomeerien seos tai E- tai Z-isomeerin yksinkertainen aine, vastaavasti.

Yhdiste (V) voidaan valmistaa käyttäen amiineja (esim. metyyliamiinia ja etyyliamiinia), hydratsiineja (esim. hydratsiinia, fenyylihydratsiinia), alkalisulfideja (esim. natrium ja kalium), ja mineraalihappoja (esim. suolahappoa ja rikkihappoa) määränä 1-20 moolia, edullisesti noin 1-5 moolia yhdisteen (X) yhtä moolia kohden. On edullista, että tämä reaktio suoritetaan käyttäen inerttiä liuotinta. Liuottimena voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta, kunhan se ei vaikeuta reaktion etenemistä. Liuottimen edulliset esimerkit käsittävät alkoholit, kuten metanolin, etanolin ja propanolin, ja eetterit, kuten tetrahydrofuraanin, dioksaanin, 1,2-dimetoksietaanin, dietyylieetterin ja di-isopropyylieetterin. Reaktioaika vaihtelee yleensä noin 30 minuutista 12 tuntiin, edullisesti noin 30 minuutista 4 tuntiin. Reaktiolämpötila vaihtelee yleensä

välillä noin huoneenlämpötila - 150 °C edullisesti välillä huoneenlämpötila - 100 °C. Yhdisteen (V) isomeerien seos voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisilla menetelmillä, kuten tislauksella ja kromatografointi, jolloin saadaan E- ja Z-isomeerien seos tai E- tai Z-isomeerin yksinkertainen aine, vastaavasti.

Yhdiste (V) voidaan johtaa yhdisteeksi (I) olennaisesti samalla menetelmällä kuin edellä esitetyssä reaktiokaaviossa I on esitetty.

Ja kussakin edellä esitetyssä reaktiossa kun lähtöyhdisteessä on aminoryhmä, karboksyyli-ryhmä tai hydroksyyli-ryhmä substituenttina, nämä ryhmät voivat olla suojattu suojaryhmällä, jota yleisesti käytetään peptidikemian alalla. Kun reaktio on saatettu loppuun, nämä suojaryhmät voidaan poistaa, mikäli se on tarpeellista keksinnön mukaisen yhdisteen saamiseksi.

Esimerkit aminon suojaryhmistä käsittävät formyyliryhmän tai valinnaisesti substituoidun C_{1-6} -alkyylikarbonyylin (esim. asetyyli ja propionyyli), fenyylikarbonyylin, C_{1-6} -alkyylioksidikarbonyylin (esim. metoksidikarbonyyli ja etoksidikarbonyyli), fenyylioksidikarbonyylin, C_{7-10} -aralkyylioksidikarbonyylin (esim. bentsyylikarbonyyli), trityyli- ja ftaloyyliryhmät. Näinä substituentteina käytetään esimerkiksi halogeeniatomeja (esim. fluori, kloori, bromi ja jodi), C_{1-6} -alkyylikarbonyyliä (esim. asetyyli, propionyyli ja valeryyli) ja nitroa ja näiden substituenttien lukumäärä vaihtelee välillä noin 1-3.

Esimerkit karboksyylin suojaryhmistä käsittävät valinnaisesti substituoidun C_{1-6} -alkyylin (esim. metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli ja tert-butyyli), fenyyli-, trityyli- ja silyyliryhmät. Näinä substituentteina käytetään esimerkiksi halogeeniatomeja (esim. fluori, kloori, bromi ja jodi), formyylia, C_{1-6} -alkyylikarbonyyliä (esim. asetyyli, propionyyli ja butyylikarbonyyli), C_{1-6} -alkyyliä (esim. metyyli, etyyli ja tert-butyyli), C_{6-10} -aryyliä (esim. fenyyli ja naftyyli) ja

nitroryhmiä, ja näiden substituenttien lukumäärä vaihtelee välillä noin 1-3.

Esimerkit hydroksyylin suojaryhmistä käsittävät valinnaisesti substituoidun C_{1-6} -alkyylin (esim. metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli ja tert-butyli), fenyylin, C_{7-10} -aralkyylin (esim. bentsyyli), formylin, C_{1-6} -alkyylikarbonyylin (esim. asetyyli ja propionyyli), fenyylioksidikarbonyylin, C_{7-11} -aralkyylioksidikarbonyylin (esim. bentsyylioksidikarbonyyli), tetrahydropyranyylin, tetrahydrofuranyylin ja silyyliryhmät. Näinä substituentteina käytetään esimerkiksi halogeeniatomeja (esim. fluori, kloori, bromi ja jodi), C_{1-6} -alkyyliä (esim. metyyli, etyyli ja tert-butyli), C_{7-11} -aralkyyliä (esim. bentsyyli), C_{6-10} -aryyli (esim. fenyyli ja naftyyli), ja nitroryhmiä, ja näiden substituenttien lukumäärä vaihtelee välillä noin 1-4.

Suojaryhmien poistamiseksi käytetään sinänsä tunnettuja tai niiden kanssa analogisia menetelmiä. Esimerkiksi menetelmät käyttäen happoa, emästä, ultraviolettisädettä, hydratsiinia, fenyylihydratsiinia, natrium-N-metyyliditiokarbamaattia, tetra-butyyl ammoniumfluoridia ja palladiumasettaattia tai pelkistystä.

Keksinnön mukaisen edellä mainitun yhdisteen (I) lähtöyhdisteet voivat olla suolan muodossa. Vaikka suolan tyypistä ei ole erityisiä rajoituksia niin kauan kuin reaktio etenee, käytetään esimerkiksi olennaisesti samoja suoloja kuin ne, joita edellä mainittu yhdiste (I) voi muodostaa.

Viitaten yhdisteiden (I), (IV), (V), (VII), (VIII), (IX) ja (X) konfiguraationaalisiiin isomeereihin (E- ja Z-isomeerit), kun tällainen isomerointi tapahtuu, isomeerit voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisilla erotusmenetelmillä, kuten uutolla, uudelleen kiteytyksellä, tislauksella ja kromatografiolla, jolloin saadaan puhtaat yhdisteet. Ja julkaisuissa "Shin Jikken Kagaku Koza" 14 (The Chemical Society of Japan

kokoama), pp. 251-253 "Fourth Edition Jikken Kagaku Koza" 19 (The Chemical Society of Japan" kokoama), pp. 273-274 esitettyjen menetelmien ja niiden kanssa analogisten menetelmien mukaan kaksoissidoksen isomeroinnin annetaan edetä kuumentamalla, käyttäen happokatalyyttiä, metallikatalyyttiä, radikaalia katalyyttiä, valosäteilytystä tai käyttäen voimakkaasti emäksistä katalyyttiä, jolloin saadaan vastaava puhdas isomeeri.

Lisäksi voidaan mainita että yhdisteestä (I) syntyy riippuen substituentaista stereoisomeerejä, ja nämä isomeerit, yksittäin tai seoksena kuuluvat esilläolevan keksinnön piiriin.

Missä tahansa tällaisessa tapauksessa voidaan haluttaessa yhdiste (I) syntetisoida suojaryhmän poistolla, asyloinnilla, alkyloinnilla, hydrogenoinnilla, hapetuksella, pelkistyksellä, hiiliketjun pidentyksellä, substituentin vaihtoreaktiolla yksittäin tai kahden tai usemman menetelmän yhdistelmänä.

Siinä tapauksessa, että otsikkoyhdiste saadaan vapaassa muodossa edellä mainitulla reaktiolla, se voidaan valinnaisesti muuntaa vastaavaksi suolakseen tavanomaisilla menetelmillä, ja siinä tapauksessa, että otsikkoyhdiste saadaan suolana, se voidaan muuntaa vapaaseen muotoon tai miksi tahansa muuksi suolaksi. Saatu yhdiste (I) voidaan eristää reaktioseoksesta ja puhdistaa tavanomaisilla menetelmillä, kuten faasin siirrolla, konsentroimalla, liuotin-uutolla, fraktionaalisisella uutolla, kiteytyksellä, uudelleenkiteytyksellä ja kromatografiolla.

Lisäksi siinä tapauksessa, että yhdiste (I) on läsnä esimerkiksi konfiguraationaalisena isomeerina, diastereomeerina tai konformeerina, ne voidaan eristää haluttaessa vastaavasti edellä mainituilla erityis- ja puhdistusmenetelmillä. Ja kun yhdiste (I) on raseeminen yhdiste, se voidaan erotella d-isomeeriksi ja l-isomeeriksi tavanomaisilla optiseen erotteluun kuuluvilla menetelmillä.

Yhdisteellä (I) ja (Ia) on korkea affiniteetti melatoniini-reseptoriin, ja se on vähemmän toksinen ja sillä on vähemmän epätoivottuja sivuvaikutuksia, ja on näin käyttökelpoinen lääkkeenä.

Yhdiste (I) tai (Ia) toimii melatoniiniagonistina tai -antagonistina nisäkkäissä (esim. hiiri, rotta, hamsteri, kani, kissa, koira, lehmä, lammas, apina ja ihminen), ja siten sitä voidaan käyttää farmaseuttisena koostumuksena, jolla on sitoutumisaffiniteetti melatoniinireseptoriin, erityisesti melatoniiniagonistiin tai -antagonistiin, hoitamaan melatoniinin mahdollisesti aiheuttamia sairauksia, esimerkiksi uni-valverytmin häiriöitä, aikaerorasisyndromea, kolmivuorotyön aiheuttamia epänormaaleja fysiologisia tiloja, kaamosmasennusta, lisääntymisen ja neurosekreettion häiriötiloja, seniiliä dementiaa, mukaanlukien Alzheimerin tauti, ja useita ikääntymiseen liittyviä häiriötiloja, aivoverenkiertohäiriöitä, stressiä, epilepsiaa, kouristuksia, ahdistusta, tärastyshalvauksia, kohonnutta verenpainetta, glaukoomaa, syöpää ja unettomuutta, tai sitä voidaan käyttää ovulaation kontrolliaineena. Erityisesti yhdistettä (I) ja (Ia) voidaan käyttää terapeuttisena aineena unettomuuteen ja vuorokausirytmin häiriöihin, mukaanlukien uni-valverytmin häiriöt (esim. aikaerorasisyndrome ja vuorotyöntekijöiden unettomuus).

Yhdistettä (I) tai (Ia) voidaan turvallisesti antaa suun kautta tai muuta kautta sellaisenaan tai lääkevalmisteina, jotka on sekoitettu farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien kanssa sinänsä tunnetulla menetelmällä, esimerkiksi tabletteina (mukaanlukien sokeripäällysteiset tabletit ja kalvopäällysteiset tabletit), jauhemaisina valmisteina, raevalmisteina, kapselina (mukaanlukien pehmeät kapselit), nestevalmisteina, ruiskutettavina valmisteina, peräpuikkovalmisteina, pidätettyinä vapautuvina valmisteina, laastareina ja purukumeina.

Yhdisteen (I) tai (Ia) määrä keksinnön mukaissa koostumuksessa on noin 0,01-100 paino-%. Päivittäinen annos vaihtelee

esimerkiksi annostuskohteen, annostusreitin, tai käsiteltävän sairauden mukaan, ja on edullista, että kun sitä annetaan esimerkiksi aikuiselle potilaalle, joka kärsii unihäiriöistä, sita annetaan kerran päivässä tai useina jaettuina annoksina määränä noin 0,1 mg/kg-20 mg/kg kehonpainoa, edullisemmin 0,5 mg/kg-10 mg/kg kehonpainoa, laskettuna aktiivisen komponentin (yhdiste (I) tai (Ia) mukaan).

Yhdistettä (I) tai (Ia) voidaan käyttää toisen aktiivisen komponentin, esimerkiksi bentsodiatsepiinin, kuten triatso-laamin, unirytmia säätelevien aineiden, kuten butoktamidin ja sen suolojen, unta edistävien aineiden, kuten cis-9,10-oktade-kenamidin kanssa. Yhdistettä (I) tai (Ia) voidaan käyttää farmaseuttisena koostumuksena esimerkiksi tablettina, jauhemai-sena valmisteena, raevalmisteena, kapselina (sisältäen pehmeän kapselin).

Farmaseuttisesti hyväksyttävinä kantajina voidaan käyttää erilaisia orgaanisia tai epäorgaanisia kantajia, joita käyte-tään tavallisesti farmaseuttisten valmisteiden koostumuksissa ja niitä käytetään täyteaineina, voiteluaineina, sideaineina ja desintegoivina aineina kiinteissä koostumuksissa; ja liuot-timina, solubilisaattoreina, suspendoivina aineina, isotonisoi-vina aineina, puskuraineina, ja kipua lievittävinä aineina nestekoostumuksissa. Ja tarpeen vaatiessa lisäaineita, kuten säilöntäaineita, anti-oksidadnteja, väriaineita ja makeutus-aineita voidaan myös lisätä. Täyteaineiden edulliset esimerkit käsittävät laktoosin, sokerin, D-mannitolin, tärkkelyksen, kiteisen selluloosan ja piidioksidin haihtuvamman muodon. Voiteluaineiden edulliset esimerkit käsittävät magnesiumstea-raatin, talkin ja kolloidisen piin. Sideaineiden edulliset esimerkit käsittävät kiteisen selluloosan, sokerin, D-mannito-lin, dekstriinin, hydroksipropyyliselluloosan, hydroksipropy-ylimetyyliselluloosan ja polyvinyylipyrrolidonin. Desintegro-i-vien aineiden edulliset esimerkit käsittävät tärkkelyksen, karboksimeyyyliselluloosan, karboksimeyyyliselluloosakalsiu-min, kroskarmelloosinatriumin ja karboksimeyyylitärkkelysnat-

riumin. Liuottimien edulliset esimerkit käsittävät veden ruisketta varten, alkoholin, propyleeniglykolin, makrogolin, sesamöljyn ja maissiöljyn. Solubilisaattorien edulliset esimerkit käsittävät polyetyleeniglykolin, propyleeniglykolin, D-mannitolin, bentsyylibentsoaatin, etanolin, tris-aminometaanin, kolesterolin, trietanoliamiinin, natriumkarbonaatin ja natriumsitraatin. Suspendoivien aineiden edulliset esimerkit käsittävät pinta-aktiiviset aineet, kuten stearyylitrietanoliamiini, natriumlauryylisulfaatin, lauryyliaminopropionihapon, lesitiinin, bentsalkoniumkloridin, bentsetoniumkloridin ja monosteariinihapon glyseryyliesterin; ja hydrofiiliset polymeerit, kuten polyvinyylialkoholin, polyvinyylipyrrolidonin, natriumkarboksimeetyyliselluloosan, metyyliiselluloosan, hydroksimeetyyliselluloosan, hydroksietyyliiselluloosan ja hydroksipropyyliiselluloosan. Isotonisoivien aineiden edulliset esimerkit käsittävät natriumkloridin, glyseriinin ja D-mannitolin. Puskuraineiden edulliset esimerkit käsittävät puskuriliuokset, kuten fosfaatin, asetaatin, karbonaatin ja sitraatin. Kipuallievittävien aineiden edulliset esimerkit käsittävät bentsyylialkoholin. Säilöntäaineiden edulliset esimerkit käsittävät parahydroksibentsoehapon esterit, klooributanolin, bentsyylialkoholin, fenyylietyylialkoholin, dehydroetikkahapon ja sorbiinihapon. Antioksidanttien edulliset esimerkit käsittävät sulfiitin, askorbiinihapon ja α -tokoferolin.

Keksintöä kuvataan yksityiskohtaisemmin seuraavissa viite-esimerkeissä, suoritus- ja koe-esimerkeissä, mutta ne ovat pelkkiä esimerkkejä eikä niitä ole tarkoitettu keksinnön piiriä rajoittaviksi, ja niitä voidaan muunnella keksinnön piiristä poikkeamatta.

Seuraavissa suoritus-esimerkeissä, viite-esimerkeissä ja koe-esimerkeissä "huoneenlämpötila" tarkoittaa lämpötilaväliä 0-30 °C, ja muilla määritelmillä on seuraavat merkitykset:

s: singletti
 d: dubletti
 t: tripletti
 q: kvartetti
 m: multipletti
 br: leveä
 J: kytkentävakio
 Hz: hertsi
 CDCl₃: deuterokloroformi
 D₂O: deuteriumoksidi
 THF: tetrahydrofuraani
 DMF: N,N-dimetyyliformamidi
 d₆-DMSO: (dimetyylisulfoksidi)-d₆
 NMR:

Viite-esimerkki 1

(1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksi-1-naftylideeni)asetonitriili

Liuokseen, jossa oli 60% natriumhydridiä (6,24 g, 156 mmol) tetrahydrofuraanissa (100 ml), lisättiin vähitellen tipoittain jäällä jäähdyttäen dietyylisyanometyylifosfonaattia (30,4 g, 172 mmol). Seosta sekoitettiin 15 minuutin ajan. Sitten reaktioseokseen lisättiin tipoittain liuosta, jossa oli 7-metoksi-1-tetralonia (25,2 g, 143 mmol) THF:ssä (50 ml). Reaktioseosta kuumennettiin kolmen tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Reaktioseos kaadettiin veteen ja orgaaninen kerros saatettiin uuttoon kloroformilla. Uuttoliuos pestiin suolaliuoksella ja vedellä, se kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (heksaani:etyyliasetatti=9:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (isomeerien seos) (28 g, saanto 98%, öljy). Otsikkoyhdistettä (isomeerien seos) puhdistettiin edelleen silikageelipylväskromatografialla (heksaani:etyyliasetatti=98:2)

E-isomeeri

s.p. 59-61 °C

NMR (CDCl_3) δ : 1,85-2,00 (2H,m), 2,76-2,91 (4H,m),
3,81 (3H,s), 5,70 (1H,s), 6,91 (1H,dd, $J=2,6\text{Hz}$, 8,4Hz),
7,03 (1H,d, $J=2,6\text{Hz}$), 7,10 (1H,d, $J=8,4\text{Hz}$).

Z-isomeeri

öljy

NMR (CDCl_3) δ : 1,87-2,02 (2H,m), 2,54-2,64 (2H,m),
2,83 (2H,t, $J=6,2\text{Hz}$), 3,85 (3H,s), 5,28 (1H,s),
6,93 (1H,dd, $J=2,6\text{Hz}$, 8,4Hz), 7,09 (1H,d, $J=2,6\text{Hz}$),
7,86 (1H,d, $J=8,4\text{Hz}$).

Viite-esimerkki 2

(Z)-(1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksi-1-naftylideeni)asetonitriili

Liuokseen, jossa oli (1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksi-1-naftylideeni)asetonitriiliä (4,0 g, 20 mmol) etanolissa (10 ml), lisättiin kyllästettyä ammoniakki/etanoliliuosta (5 ml) ja Raney-kobolttia (ODHT-60, 1 g). Reaktioseosta sekoitettiin 3,5 tunnin ajan huoneenlämpötilassa vety-ilmakehässä (noin 4 kgf/cm^2 (noin 400 kPa). Raney-koboltti suodatettiin pois, sitten liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännökseen lisättiin laimeaa suolahappoa, sitten orgaaninen kerros saatettiin uuttoon etyyliasetaatilla. Uuttoliuos pestiin natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja vedellä, se kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (saanto 2,14 g, öljy).

NMR (CDCl_3) δ : 1,87-2,02 (2H,m), 2,54-2,64 (2H,m),
2,83 (2H,t, $J=6,2\text{Hz}$), 3,85 (3H,s), 5,28 (1H,s),
6,93 (1H,dd, $J=2,6\text{Hz}$, 8,4Hz), 7,09 (1H,d, $J=2,6\text{Hz}$),
7,86 (1H,d, $J=8,4\text{Hz}$).

Viite-esimerkki 3-A

1-(2-aminoetyylideeni)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Liuokseen, jossa oli (1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksi-1-naftylideeni)asetonitriiliä (15,0 g, 25 mmol) etanolissa (100 ml), lisättiin kyllästettyä ammoniakki/etanoliliuosta ja Raney-nikkeliä (W-2, 3 g). Reaktioseosta sekoitettiin 8 tunnin ajan 50 °C:ssa vety-ilmakehässä (3-4 kgf/cm² (294-392 kPa)). Raney-nikkeli suodatettiin pois, sitten liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (isomeerien seos (20,4 g, saanto 80%, öljy). Tämä yhdiste käytettiin seuraavaan reaktioon ilman lisäpuhdistusta.

Viite-esimerkki 3-B

1-(2-aminoetyylideeni)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Liuokseen, jossa oli viite-esimerkissä 2 valmistettua (Z)-(1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksi-1-naftylideeni)asetonitriiliä (1,84 g, 9,23 mmol) etanolissa (10 ml), lisättiin kyllästettyä ammoniakki/etanoliliuosta (5 ml) ja Raney-kobolttia (OHT-60, 1,8 g). Seosta sekoitettiin kolmen tunnin ajan huoneenlämpötilassa vety-ilmakehässä (noin 4 kgf/cm² (noin 400 kPa)). Raney-koboltti suodatettiin pois, sitten liuotin tislattiin pois, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (isomeerien seos) (saanto 1,46 g, 78%, öljy). Tämä yhdiste käytettiin seuraavaan reaktioon ilman lisäpuhdistusta.

Viite-esimerkki 4

(6-metoksi-indan-1-ylideeni)asetonitriili

Liuokseen, jossa oli 60% natriumhydridiä (2,71 g, 67,9 mmol) THF:ssä (150 ml), lisättiin tipoittain jäällä jäähdyttäen dietyylisyanometyylifosfonaattia (11,5 g, 64,8 mmol). Seosta sekoitettiin 15 tunnin ajan, sitten siihen lisättiin tipoittain liuosta, jossa oli 6-metoksi-1-indanonia (10,0 g, 61,7 mmol) THF:ssä (30 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuutin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen, ja orgaaninen kerros saatettiin uuttoon etyyliasetaatilla. Uutto-

liuos pestiin suolaliuoksella ja vedellä, mitä seurasi kuivaaminen magnesiumsulfaattilla. Sitten liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (heksaani:etyyliasettaatti=8:2). Tuotteen uudelleenkiteytys etyyliasettaatti/heksaanista tuotti otsikkoyhdisteen (6,00 g, saanto 53%).

s.p. 95-96 °C (uudelleenkiteytys etyyliasettaatti/heksaanista)
NMR (CDCl₃) δ: 3,01-3,18(4H,m), 3,83(3H,s),
5,61(1H,t,J=2,4Hz), 6,96-7,03(2H,m),
7,27(1H,d,J=8,8Hz).

Viite-esimerkki 5

1-(2-aminoetyyli)-6-metoksi-indaani

Liuokseen, jossa oli (6-metoksi-indan-1-ylideeni)asetonitriiliä (4,00 g, 21,6 mmol) etanolissa (80 ml), lisättiin kyllästettyä ammoniakki/etanoliliuosta (40 ml) ja Raney-nikkeliä (W-2, 4 g). Reaktioseosta sekoitettiin vety-ilmakehässä (3 kgf/cm²) viiden tunnin ajan huoneenlämpötilassa, sitten kaksi tuntia 50 °C:ssa. Raney-nikkeli suodatettiin pois, sitten liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (kloroformi:metanoli=97,3 - kloroformi:metanoli:trietyyliamiini=90:7:3), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (3,30 g, saanto 80%, öljy).

NMR (CDCl₃) δ: 1,50-1,76(2H,m), 1,90-2,08(1H,m),
1,22-1,34(1H,m), 2,65-3,20(5H,m), 3,79(3H,s),
6,71(1H,dd,J=2,6Hz, 8,2Hz), 6,76(1H,br s),
7,12(1H,d,J=8,2Hz).

Viite-esimerkki 6

1-syanometyyli-1-hydroksi-7-metoksi-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Liuokseen, jossa oli 1,1,1,3,3,3-heksametyylidisilatsaania (4,74 g, 29,4 mmol) THF:ssä (30 ml), lisättiin vähitellen

tipoitettain -78°C :ssa butyyllilitiumheksaaniliuosta (1,56 M heksaaniliuos, 18,8 ml, 29,4 mmol). Seosta sekoitettiin 10 minuutin ajan, johon sitten lisättiin asetonitriiliä (1,41 ml, 26,9 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin vielä 20 minuutin ajan, johon sitten lisättiin tipoitettain liuosta, jossa oli 7-metoksi-2,2-dimetyyli-1-tetralonia (5,0 g, 24,5 mmol) THF:ssa (10 ml), mitä seurasi sekoittaminen kahden tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin veteen, orgaaninen kerros saatettiin uuttoon kloroformilla. Uttoliuos pestiin suolaliuoksella ja vedellä, se kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografiolla (etyyliasetatti:heksaani=2:8), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (5,3 g, saanto 88%).

s.p. $107-108^{\circ}\text{C}$

NMR (CDCl_3) δ : 0,97(3H,s), 1,15(3H,s), 1,60-1,95(2H,m), 1,97(1H,s), 2,69-2,98(4H,m), 3,83(3H,s), 6,81(1H,dd, $J=2,7\text{Hz}$, $8,4\text{Hz}$), 7,00(1H,d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,34(1H,d, $J=2,7\text{Hz}$).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$:

Laskettu: C, 73,44; H, 7,81; N, 5,71

Havaittu: C, 73,64; H, 7,74; N, 5,83

Viite-esimerkki 7

(1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksi-2,2-dimetyyli-1-naftylideeni)-asetonitriili

Liuokseen, jossa oli 1-syanometyyli-1-hydroksi-7-metoksi-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia (5,27 g, 21,5 mmol) tolueenissa (50 ml), lisättiin kamferisulfonihappoa (0,5 g, 2,15 mmol). Seosta kuumennettiin tunnin ajan palautusjäähdytäten. Reaktioseos kaadettiin natriumvetykarbonaatin kyllästettyyn vesiliuokseen, ja orgaaninen kerros saatettiin uuttoon kloroformilla. Uttoliuos pestiin suolaliuoksella ja vedellä, ja se kuivattiin magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin

tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (etyyliasetatti:heksaani=2:8), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (isomeerien seos) (4,88 g, kvantitatiivinen).

NMR (CDCl₃) δ : 1,16(4H,s,Z-isomeeri), 1,52(2H,s,E-isomeeri), 1,66(0,67H,t,J=6,6Hz,E-isomeeri), 1,75(1,33H,t,J=6,6Hz,Z-isomeeri), 2,70(0,67H,t,J=6,6Hz,E-isomeeri), 2,83(1,33H,t,J=6,6Hz,Z-isomeeri), 3,81(1H,s,E-isomeeri), 3,86(2H,s,Z-isomeeri), 5,37(0,67H,s,Z-isomeeri), 5,70(0,33H,s,E-isomeeri), 6,87-7,12(2,33H,m,E-isomeeri+Z-isomeeri), 7,64(0,67H,d,J=2,6Hz,Z-isomeeri).

Viite-esimerkki 8

1-(2-aminoetylideeni)-7-metoksi-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 3-B valmistettiin otsikkoyhdisteen isomeerien seos (1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksi-2,2-dimetyyli-1-naftylideeni)asetonitriilistä (saanto 99%).

NMR (CDCl₃) δ : 1,11(4H,s,Z-isomeeri), 1,30(2H,s,E-isomeeri), 1,56(0,67H,t,J=6,9Hz,E-isomeeri), 1,66(1,33H,t,J=6,9Hz,Z-isomeeri), 2,61(0,67H,t,J=6,9Hz,E-isomeeri), 2,75(1,33H,t,J=6,9Hz,Z-isomeeri), 3,63(2H,d,J=6,8Hz,Z-isomeeri), 3,70(1H,d,J=6,8Hz,E-isomeeri), 3,80 ja 3,81(3H,sX2, E-isomeeri+Z-isomeeri), 5,54(0,67H,t,J=6,4Hz, Z-isomeeri), 5,89(0,33H,d,J=7,1Hz,E-isomeeri), 6,68-7,10(3H,m,E-isomeeri+Z-isomeeri).

Viite-esimerkki 9

(2-metoksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyklohepten-9-ylideeni)-asetonitriili

Olennaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 2-metoksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentso-

syklohepten-9-onista. Tämä yhdiste käytettiin seuraavassa reaktiossa ilman puhdistusta.

Viite-esimerkki 10

(E)-9-(2-aminoetylideeni)-2-metoksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyklohepteeni

Liuokseen, jossa oli (2-metoksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyklohepten-9-ylideeni)-asetonitriiliä (2,00 g, 9,38 mmol) etanolissa (10 ml), lisättiin kyllästettyä ammoniakki/etanoli-liuosta (5 ml) ja Raney-nikkeliä (W-2, 2 g). Seosta sekoitettiin 4 tunnin ajan 50 °C:ssa vety-ilmakehässä (4 kgf/cm² (392 kPa)). Raney-nikkeli suodatettiin pois, sitten liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikaageelipylväskromatografialla (kloroformi:metanoli=9:1 - kloroformi:metanoli:trietyyliamiini=90:8:2), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,50 g, saanto 74%, öljy).

NMR (CDCl₃) δ: 1,60-1,75 (4H,m), 2,33-2,41 (2H,m), 2,61-2,72 (2H,m), 3,47 (2H,d,J=7.0 Hz), 3,79 (3H,s), 5,53 (1H,t,J=6,6Hz), 6,66-6,75 (1H,m), 6,96-7,02 (1H,m), 7,14-7,17 (1H,m).

Viite-esimerkki 11

(E)-1-(2-aminoetylideeni)-6-metoksi-indaani

Liuokseen, jossa oli (6-metoksi-indan-1-ylideeni)asetonitriiliä (1,60 g, 8,64 mmol) etanolissa (80 ml), lisättiin 2M ammoniakki/etanoli-liuosta (40 ml) ja Raney-kobolttia (1,6 g). Seosta sekoitettiin vety-ilmakehässä (4 kgf/cm²) 32 tunnin ajan 40 °C:ssa ja edelleen 8 tuntia 70 °C:ssa. Raney-koboltti suodatettiin pois, sitten liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (kloroformi:metanoli=9:1 - kloroformi:metanoli:trietyyliamiini=90:8:2), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (saanto 1,40 g, 86%, öljymäinen).

NMR (CDCl₃) δ : 2,70-2,80 (2H,m), 2,89-2,97 (2H,m),
3,48 (2H,d,J=6,6Hz), 3,81 (3H,s), 5,91-6,01 (1H,m),
6,77 (1H,dd,J=2,4Hz,8,2Hz), 6,96 (1H,d,J=2,4Hz),
7,13 (1H,d,J=8,2Hz).

Viite-esimerkki 12

(5,6-dimetoksi-indan-1-ylideeni)asetonitriili

Olennessa samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 5,6-dimetoksi-indanonista. Tuote käytettiin seuraavassa reaktiossa ilman puhdistusta.

Viite-esimerkki 13

1-(2-aminoetyyli)-5,6-dimetoksi-indaanin hydrokloridi

Liuokseen, jossa oli (5,6-dimetoksi-indan-1-ylideeni)asetonitriiliä (1,70 g, 7,90 mmol) ja Raney-nikkeliä (1,7 g) etanolissa (80 ml), lisättiin 2M ammoniakki/etanoliliuosta (40 ml). Seosta sekoitettiin 12 tunnin ajan 50 °C:ssa vetyilmakehässä (3,2 kgf/cm²). Raney-koboltti suodatettiin pois, ja sitten liuotin tislattiin pois. Jäännös liuotettiin etanoliin (25 ml), johon lisättiin 5% palladiumhiiltä (1 g, sisältö 50%). Seosta sekoitettiin 1,5 tunnin ajan huoneenlämpötilassa vetyilmakehässä. Palladiumhiili suodatettiin pois. Suodokseen lisättiin 10% HCl/etanolia, ja seos konsentroitiin. Konsentraatti uudelleenkiteytettiin etyyliasetatti-isopropyylieetteristä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,90 g, saanto 44%).

NMR (CDCl₃) δ : 1,59-1,97 (2H,m), 2,18-2,40 (2H,m), 2,77-
2,86 (2H,m), 3,05 (2H,t,J=8,0Hz), 3,18 (1H,br s),
3,84 (3H,s), 3,85 (3H,s), 6,73 (1H,s), 6,75 (1H,s).

Viite-esimerkki 14

1-(2-aminotetyyli)-7-metoksi-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-naftaleenin hydrokloridi

Liuokseen, jossa oli 1-(2-aminoetylideeni)-7-metoksi-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia (10,2 g, 44,1 mmol) etanolissa (50 ml), lisättiin 5% palladium-hiiltä (50% vesisisältöinen, 1 g). Seos saatettiin katalyyttiseen pelkistykseen huoneenlämpötilassa vety-ilmakehässä (1 atm). Kun hydrogenointi oli saatettu loppuun teoreettisesti lasketun volyymin perusteella, Pd-C-katalyytti suodatettiin pois. Suodoksesta tislattiin liuotin pois. Jäännös neutraloitiin vetykloridilla, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (saanto 10,7 g, 90%), s.p. 141-143 °C (uudelleenkiteytetty etanolista).

NMR (d_6 -DMSO, D_2O) δ : 0,83 (3H, s), 1,01 (3H, s), 1,30-1,80 (5H, m), 1,90-2,10 (1H, m), 2,25-2,40 (1H, m), 2,60-2,96 (4H, m), 3,72 (3H, s), 6,63 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 6,73 (1H, dd, $J=2,2$ Hz, 8,4 Hz), 7,03 (1H, d, $J=8,4$ Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{15}H_{23}NO \cdot HCl$:

Laskettu: C, 66,77; H, 8,97; N, 5,19; Cl, 13,14

Havaittu: C, 66,61; H, 9,02; N, 5,20; Cl, 13,19

Viite-esimerkki 15

(1,2,3,4-tetrahydro-5,7-dimetyyli-1-naftylideeni)asetonitriili

Olennaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdisteen isomeerien seos 5,7-dimetyyli-1-tetralonista ja dietyylisyanometyylifosfonaatista (saanto 93%), s.p. 71-73 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatti/heksaanista).

NMR ($CDCl_3$) δ : 1,96 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,72 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 2,79-2,88 (2H, m), 5,69 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,22 (1H, s).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{14}H_{15}N$:

Laskettu: C, 85,24; H, 7,66; N, 7,10.

Havaittu: C, 85,19; H, 7,59; N, 7,13.

Viite-esimerkki 16

1-(2-aminoetylideeni)-5,7-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 3-B valmistettiin otsikkoyhdisteen isomeerien seos (1,2,3,4-tetrahydro-5,7-dimetyyli-1-naftylideeni)asetonitriilistä (saanto 88%, öljy).

NMR (CDCl₃) δ: 1,75-1,93 (2H,m), 2,15-2,30 (6H,m), 2,40-2,90 (4H,m), 3,44-3,65 (2H,m), 5,85-6,08 (1H,m), 6,85-7,30 (2H,m).

Viite-esimerkki 17

(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksi-1-naftylideeni)asetonitriili

Olennaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 6,7-dimetoksi-1-tetralonista ja dietyylisyanometyylifosfonaatista (saanto 95%, öljy).

NMR (CDCl₃) δ: 1,85-2,00 (2H,m), 2,80-3,00 (4H,m), 3,89 (3H,s), 3,90 (3H,s), 5,57 (1H,s), 6,63 (1H,s), 6,99 (1H,s).

Viite-esimerkki 18

1-(2-aminoetylideeni)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 3-B valmistettiin otsikkoyhdisteen isomeerien seos (1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksi-1-naftylideeni)asetonitriilistä (saanto 65%, öljy).

NMR (CDCl₃) δ: 1,75-1,95 (2H,m), 2,20-2,90 (4H,m), 3,44-3,60 (2H,m), 3,80-4,00 (6H,m), 5,77-6,00 (1H,m), 6,55-7,20 (2H,m).

Viite-esimerkki 19

2-isopropoksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyklohepten-9-oni

Suspensioon, jossa oli 2-hydroksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyklohepten-9-onia (9,69 g, 56,3 mmol) ja kaliumkarbonaattia (23,3 g, 0,17 mol) DMF:ssä (60 ml), lisättiin tipoittein jäillä jäähdyttäen isopropylibromidia (34,6 g, 0,28 mol). Reaktioseosta sekoitettiin tunnin ajan 100 °C:ssa, se kaadettiin veteen, mitä seurasi orgaanisen aineen uuttaminen etyyliasetaatilla. Uuttoliuos pestiin suolaliuoksella ja vedellä, joka kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografiolla (heksaani:etyyliasetaatte=9:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (11,4 g, saanto 93%, öljy).

NMR (CDCl₃) δ: 1,33 (6H, d, J=5,7 Hz), 1,70-1,92 (4H, m), 2,72 (2H, t, J=5,9 Hz), 2,87 (2H, d, J=5,9 Hz) (1H, m), 4,58 (1H, m), 6,95 (1H, dd, J=2,7 Hz, 8,2 Hz), 7,10 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,26 (1H, d, J=2,7 Hz).

Viite-esimerkki 20

(2-isopropoksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyklohepten-9-yyli)-asetonitriili

Olennaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 2-isopropoksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyklohepten-5-onista ja dietyylisyanometyylifosfonaatista (saanto 94%, öljy).

NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,43 (6H, m), 1,60-2,20 (4H, m), 2,40-2,80 (4H, m), 4,40-4,60 (1H, m), 5,30-5,43 (1H, m), 6,60-7,20 (3H, m).

Viite-esimerkki 21

9-(2-aminoetylideeni)-2-isopropoksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyklohepteeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 3-B valmistettiin otsikkoyhdiste (2-isopropoksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyklohepten-9-ylideeni)asetonitriilistä (saanto 91%, öljy).

NMR (CDCl₃) δ : 1,20-1,43 (6H,m), 1,60-1,85 (4H,m), 2,20-2,80 (4H,m), 3,18-3,50 (2H,m), 4,40-4,60 (1H,m), 5,47-5,65 (1H,m), 6,55-7,10 (3H,m).

Viite-esimerkki 22

6-metoksi-2,2-dimetyl-1-indanoni

Suspensioon, joossa oli 60% natriumhydridiä (2,22 g, 55,5 mmol) 1,2-dimetoksietaanissa (20 ml), lisättiin jäällä jäähdyttäen suspensiota, jossa oli 6-metoksi-1-indanonia (3,00 g, 18,5 mmol) 1,2-dimetoksietaanissa (10 ml). Seosta sekoitettiin 5 minuutin ajan, ja siihen lisättiin tipoittain metyylijodidia (4,61 ml, 74,0 mmol), ja seosta sekoitettiin 20 minuutin ajan. Reaktioseokseen lisättiin vettä, ja seos saatettiin uuttoon etyyliasetaatilla. Uttoliuos pestiin suolaliuoksella, joka kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäänös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (heksaani -> heksaani/etyyliasetaatti, 9:1), jolloin saatiin 3,15 g (saanto 90%) otsikkoyhdistettä öljymäisenä tuotteena.

NMR (CDCl₃) δ : 1,23 (6H,s), 2,92 (2H,s), 3,84 (3H,s), 7,16-7,34 (3H,m).

Viite-esimerkki 23

(Z)-(6-metoksi-2,2-dimetylindan-1-ylideeni)asetonitriili ja
(E)-(6-metoksi-2,2-dimetylindan-1-ylideeni)asetonitriili

Liuokseen, jossa oli 1,1,1,3,3,3-heksametyylidisilatsaania (4,13 ml, 19,6 mmol) THF:ssä (80 ml), lisättiin tipoittain argon-ilmakehässä -78 °C:ssa n-butyylilitiumin 1,56M heksaani-

liuosta (12,5 ml, 19,6 mmol). Seosta sekoitettiin 10 minuutin ajan, siihen lisättiin asetonitriiliä (0,94 ml, 17,9 mmol) ja seosta sekoitettiin edelleen 15 minuutin ajan. Seokseen lisättiin liuosta, jossa oli 6-metoksi-2,2-dimetyyli-1-indanonia (3,00 g, 16,3 mmol) THF:ssä (10 ml), jota sekoitettiin 15 minuutin ajan. Reaktioseokseen lisättiin vettä, jotta lämpötila palautui vähitelleen huoneenlämpötilaan. Reaktioseos saatettiin uuttoon etyyliasetaatilla. Uttoliuos pestiin suolaliuoksella, joka kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin tolueeniin (100 ml). Liuokseen lisättiin 10-kamferisulfonihappoa (0,5 g), ja seosta kuumennettiin 1,5 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Reaktioseos jäähdytettiin, ja siihen lisättiin vettä. Seos saatettiin uuttoon etyyliasetaatilla. Uttoliuos pestiin suolaliuoksella, joka kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös saatettiin silikageelipylväskromatografiaan (heksaani/etyyliasetaatti, 97:3 -> 9:1), jolloin saatiin 1,03 g (saanto 30%) (Z)-(6-metoksi-2,2-dimetyyli-indan-1-ylideeni)asetonitriiliä öljymäisenä tuotteena.

NMR(CDCl₃) δ: 1,26(6H,s), 2,83(2H,s), 3,86(3H,s),
5,17(1H,s), 7,01(1H,dd,J=2,4Hz),
7,20(1H,d,J=8,2Hz), 7,88(1H,d,J=2,4Hz).

Eluointia silikageelipylväskromatografialla jatkettiin edelleen, jolloin saatiin 1,78 g (saanto 52%) (E)-(6-metoksi-2,2-dimetyyli-indan-1-ylideeni)asetonitriiliä öljymäisenä tuotteena.

NMR (CDCl₃) δ: 1,51(6H,s), 2,91(2H,s), 3,83(3H,s), 5,65(1H,s),
6,92(1H,d,J=2,4Hz), 7,01(1H,dd,J=2,4Hz,8,4Hz),
7,19(1H,d,J=8,4Hz).

Viite-esimerkki 24

1-(2-aminoetyyli)-6-metoksi-2,2-dimetyyli-indaanin hydrokloridi

Olennaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 3-A valmistettiin otsikkoyhdisteen vapaa emäs (E)-(6-metoksi-2,2-dimetyyli-indan-1-ylideeni)asetonitriilistä. Emäs muunnettiin hydrokloridiksi käyttäen vetykloridin etanoliliuosta, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (saanto 74%), s.p. 194-195 °C (uudelleenkiteytetty etanoli/isopropyylieetteristä).

NMR(d_6 -DMSO) δ : 0,93 (3H,s), 1,07 (3H,s), 1,59-1,94 (2H,m), 2,55-2,69 (3H,m), 2,91 (2H,t, J=8,0Hz), 3,72 (3H,s), 6,69 (1h,dd, J=2,4Hz, 8,2Hz), 6,78 (1H,d, J=2,4Hz), 7,08 (1H,d, J=8,2Hz), 7,94 (2H,br s).

Viite-esimerkki 25

(E)-1-(2-aminoetylideeni)-6-metoksi-2,2-dimetyyli-indaani

Olennaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 3-B valmistettiin otsikkoyhdiste (E)-(6-metoksi-2,2-dimetyyli-indan-1-ylideeni)asetonitriilistä (saanto 96%) öljymäisenä tuotteena.

NMR(CDCl₃) δ : 1,34 (6H,s), 2,79 (2H,s), 3,64 (2H,d, J=7,4Hz), 3,80 (3H,s), 5,95 (1h,t, J=7,4Hz), 6,78 (1H,dd, J=2,4Hz), 6,92 (1H,d, J=2,4Hz), 7,04 (1H,d, J=8,2Hz).

Viite-esimerkki 26

(Z)-1-(2-aminoetylideeni)-6-metoksi-2,2-dimetyyli-indaani

Olennaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 3-B valmistettiin otsikkoyhdiste (Z)-(6-metoksi-2,2-dimetyyli-indan-1-ylideeni)asetonitriilistä (saanto 98%) öljymäisenä tuotteena.

NMR(CDCl₃) δ : 1,18 (6h,s), 2,73 (2H,s), 3,76-3,84 (2H,m), 3,81 (3H,s), 5,46 (1H,t, J=6,2Hz), 6,79 (1h,dd, J=2,4Hz, 8,2Hz), 7,00 (1H,d, J=2,4Hz), 7,14 (1H,d, J=8,2Hz).

Viite-esimerkki 27

etyyli-(6-metoksi-indan-1-yyli)asetaat

Suspensioon, jossa oli 60% natriumhydridiä (1,84 g, 46,0 mmol) THF:ssa (200 ml), lisättiin tipoitain jäällä jäähdyttäen trietyylifosfoniasetaattia (10,3 g, 46,0 mmol). Seosta sekoitettiin kunnes reaktioseos tuli homogeeniseksi liuokseksi. Liuokseen lisättiin suspensiota, jossa oli 6-metoksi-1-indanonia (7,10 g, 43,8 mmol) THF:ssa (30 ml). Seosta sekoitettiin kahden tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja vielä 12 tunnin ajan 70 °C:ssa. Reaktioseokseen lisättiin vettä, ja se saatettiin uuttoon etyyliasetaatilla. Uuttoliuos pestiin suolaliuoksella, se kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, mitä seurasi konsentroiminen alennetussa paineessa. Konsentraatti liuotettiin etanoliin (200 ml), mihin lisättiin 5% palladium-hiiltä (50% vesisisältöinen, 2,5 g). Seosta sekoitettiin 1,5 tunnin ajan 50 °C:ssa vety-ilmakehässä. Reaktioseos saatettiin suodatukseseen, ja suodos konsentroitiin alennetussa paineessa. Konsentraatti puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (heksaani/etyyliasetatti, 97:3 -> 4:1), jolloin saatiin 6,55 g (saanto 64%) otsikkoyhdistettä öljymäisenä tuotteena.

NMR(CDCl₃) δ: 1,28 (3h, t, J=7,2 Hz), 1,67-1,83 (1H, m), 2,30-2,47 (2H, m), 2,69-2,95 (3h, m), 3,47-3,62 (1h, m), 3,78 (3H, s), 4,18 (2H, q, J=7,2 Hz), 6,69-6,75 (2H, m), 7,11 (1H, d, J=8,6 Hz).

Viite-esimerkki 28

1-(2-hydroksietyyli)-6-metoksi-indaani

Suspensioon, jossa oli litiumalumiinihydridiä (1,06 g, 27,9 mmol) THF:ssa (150 ml), lisättiin tipoitain jäällä jäähdyttäen liuosta, jossa oli etyyli-(6-metoksi-indan-1-yyli)asetaatia (6,53 g, 27,9 mmol) THF:ssa (20 ml) ja seosta sekoitettiin 15 minuutin ajan. Reaktioseokseen lisättiin vettä (1 ml), ja siihen lisättiin vielä etyyliasetaatia, vedetöntä magnesium-

sulfaattia ja seliittiä. Seos saatettiin suodatukseen. Suodos konsentroitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 4,96 g (saanto 93%) otsikkoyhdistettä öljymäisenä tuotteena.

NMR(CDCl₃) δ: 1,35 (1H, br s), 1,60-1,82 (2H, m), 2,06-2,41 (2H, m), 2,69-2,96 (2H, m), 3,15-3,28 (1H, m), 3,75-3,88 (2H, m), 3,79 (3H, s), 6,68-6,79 (2H, m), 7,12 (1H, d, J=8,0 Hz).

Viite-esimerkki 29

1-(2-brometyyli)-6-metoksi-indaani

Liuokseen, jossa oli 1-(2-hydroksietyyli)-6-metoksi-indaania (4,95 g, 25,7 mmol) dikloorimetaanissa (100 ml), lisättiin tipoittain -5 °C:ssa fosforitribromidia (0,86 ml, 27,0 mmol). Seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan. Reaktioseokseen lisättiin vettä, ja seos saatettiin uuttoon kloroformilla. Uuttoliuos pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (heksaani/etyyliasetatti, 7:3 -> 1:1), jolloin saatiin 1,80 g (saanto 27%) otsikkoyhdistettä öljymäisenä tuotteena.

NMR(CDCl₃) δ: 1,60-1,78 (1H, m), 1,88-2,06 (1H, m), 2,24-2,41 (2H, m), 2,70-2,96 (2H, m), 3,21-3,38 (1H, m), 3,41-3,60 (2H, m), 3,79 (3H, s), 6,68-6,78 (2H, m), 7,12 (1H, d, J=7,6 Hz).

Viite-esimerkki 30

1-(2-syanoetyyli)-6-metoksi-indaani

Liuokseen, jossa oli 1-(2-bromietyyli)-6-metoksi-indaania (1,75 g, 6,86 mmol) dimetyylisulfoksidissa (80 ml), lisättiin natriumsyanidia (0,35 g, 7,20 mmol). Tätä seosta sekoitettiin 40 minuutin ajan 60 °C:ssa. Reaktioseokseen lisättiin vettä, ja seos saatettiin uuttoon etyyliasetatilla. Uuttoliuos pes-

tiin suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (heksaani/etyyliasetatti, 85:15), jolloin saatiin 1,28 g (saanto 93%) otsikkoyhdistettä öljymäisenä tuotteena.

NMR(CDCl₃) δ : 1,62-1,89(2H,m), 2,03-2,48(4H,m), 2,71-2,96(2H,m), 3,18-3,33(1H,m), 3,80(3H,s), 6,72-6,78(2H,m), 7,13(1H,d,J=9,0Hz).

Viite-esimerkki 31

1-(3-aminopropyli)-6-metoksi-indaani

Olenneaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 3-A saatiin otsikkoyhdiste (saanto 96%) 1-(2-syanoetyyli)-6-metoksi-indaanista öljymäisenä tuotteena.

NMR(CDCl₃) δ : 1,20-1,95(8H,m), 2,20-2,38(1H,m), 2,68-2,94(3H,m), 3,01-3,15(1H,m), 3,79(3H,s), 6,67-6,78(2H,m), 7,04-7,14(1H,m).

Viite-esimerkki 32

(E)-1-(2-aminoetylideeni)indaani

Olenneaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1, valmistettiin (indan-1-ylideeni)asetonitriili 1-indanonista isomeeriensa seoksena (saanto 76%). Pelkistämällä syanoryhmä olennaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 3-B, saatiin otsikkoyhdiste (saanto 47%) öljymäisenä tuotteena.

NMR(CDCl₃) δ : 2,70-2,82(2H,m), 2,96-3,05(2H,m), 3,48(2H,d,J=7,0Hz), 5,96-6,07(1H,m), 7,16-7,30(3H,m), 7,42-7,51(1H,m).

Viite-esimerkki 33

5,6,7-trimetoksi-1-indanoni

Seosta, jossa oli 3-(3,4,5-trimetoksifenyyli)propionihappoa (9,40 g, 39,1 mmol) ja polyfosforihappoa (50 g), sekoitettiin kahden tunnin ajan 80 °C:ssa. Reaktioseokseen lisättiin vettä, ja se saatettiin uuttoon etyyliasetaatilla. Uttoliuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatti/isopropyylieetteristä, jolloin saatiin 7,71 g (saanto 89%) otsikkoyhdistettä, s.p. 114-115 °C.

NMR(CDCl₃) δ: 2,61-2,70 (2H,m), 2,99-3,08 (2H,m), 3,86 (3H,s), 3,94 (3H,s), 4,05 (3H,s), 6,68 (1H,s).

Viite-esimerkki 34

(E)-(5,6,7-trimetoksi-indan-1-ylideeni)asetonitriili

Olennoisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 5,6,7-trimetoksi-1-indanonista (saanto 57%). Tämä yhdiste käytettiin seuraavaan reaktion ilman puhdistusta.

Viite-esimerkki 35

(E)-1-(2-aminoetylideeni)-5,6,7-trimetoksi-indaani

Olennoisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 3-B valmistettiin otsikkoyhdiste (E)-(5,6,7-trimetoksi-indan-1-ylideeni)-asetonitriilistä (saanto 97%) öljymäisenä tuotteena.

NMR(CDCl₃) δ: 1,46 (2H,br s), 2,68-2,80 (2H,m), 2,87-2,98 (2H,m), 3,44 (2H,d,J=6,8Hz), 3,85 (6H,s), 3,92 (3H,s), 6,25-6,38 (1H,m), 6,56 (1H,s).

Viite-esimerkki 36

(E)-etyyli-3-(4-metoksi-3-metyylifenyyli)akrylaatti

Olennoisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 27 valmis-

tettiin otsikkoyhdiste 4-metoksi-3-metyylibentsaldehydistä. Tämä yhdiste käytettiin seuraavaan reaktioon ilman puhdistusta.

Viite-esimerkki 37

etyyli-3-(4-metoksi-3-metyylifenyyli)propionaatti

Olennaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 14 valmistettiin otsikkoyhdiste (E)-etyyli-3-(4-metoksi-3-metyylifenyyli)akrylaatista. Tämä yhdiste käytettiin seuraavaan reaktioon ilman puhdistusta.

Viite-esimerkki 38

etyyli 3-(3-bromi-4-metoksi-5-metyylifenyyli)propionaatti

Liuokseen, jossa oli etyyli-3-(4-metoksi-3-metyylifenyyli)-propionaattia (johdettu 10,0 g:sta (66,6 mmol) 4-metoksi-3-metyylibentsaldehydiä) kloroformissa (200 ml), lisättiin tipoittain bromia (10,6 g, 66,6 mmol). Seosta sekoitettiin 12 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos pestiin vedellä, natriumtiosulfaatin vesiliuoksella, joka kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (heksaani -> heksaani/etyyliasetatti, 9:1), jolloin saatiin 17,0 g (saanto 85%; 3 vaihetta) otsikkoyhdistettä öljymäisenä tuotteena.

NMR(CDCl₃) δ : 1,24 (3H, t, J=7,2 Hz), 2,29 (3H, s), 2,57 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,84 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,78 (3H, s), 4,12 (2H, q, J=7,2 Hz), 6,95 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,21 (1H, d, J=1,6 Hz).

Viite-esimerkki 39

3-(3-bromi-4-metoksi-5-metyylifenyyli)propionihappo

Liuokseen, jossa oli 17,0 g (56,4 mmol) etyyli-3-(3-bromi-4-metoksi-5-metyylifenyyli)propionaattia metanolissa (30 ml), lisättiin natriumhydroksidin 8N vesiliuosta (200 ml). Seosta sekoitettiin 18 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos hapotettiin 5N HCl:lla ja se saatettiin uuttoon kloroformilla. Uuttoliuos pestiin suolaliuoksella, joka kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa, jolloin saatiin 14,8 g (saanto 96%) otsikkoyhdistettä öljymäisenä tuotteena.

NMR(CDCl₃) δ: 2,30 (3H, s), 2,60-2,68 (2H, m), 2,81-2,89 (2H, m), 3,78 (3H, s), 6,95 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,22 (1H, d, J=1,8 Hz).

Viite-esimerkki 40

5-bromi-6-metoksi-7-metyli-1-indanoni ja 7-bromi-6-metoksi-5-metyyli-1-indanoni

Seosta, jossa oli 3-(3-bromi-4-metoksi-5-metyylifenyyli)propionihappoa (14,8 g, 54,2 mmol) ja polyfosforihappoa (14,8 g, 54,2 mmol) ja polyfosforihappoa (75 g), sekoitettiin tunnin ajan 80 °C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin, ja siihen lisättiin vettä. Seos saatettiin uuttoon etyyliasetaatilla. Uuttoliuos pestiin suolaliuoksella, joka kuivattiin magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (heksaani/etyyliasetatti, 9:1 -> 4:1), jolloin saatiin 6,06 g (saanto 44%) 5-bromi-6-metoksi-7-metyyli-1-indanonia, s.p. 76-77 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetatti/isopropyylieetteristä).

NMR(CDCl₃) δ: 2,62 (3H, s), 2,64-2,71 ((2H, m), 2,99-3,06 (2H, m), 3,80 (3H, s), 7,51 (1H, s).

Eluointia silikageelipylväskromatografialla jatkettiin, jolloin saatiin 4,00 g (saanto 29%) (uudelleenkiteytetty etyyliasetatti/isopropyylieetteristä).

NMR(CDCl₃) δ: 2,41(3H,s), 2,69-2,76(2H,m), 2,96-3,03(2H,m), 3,83(3H,s), 7,22(1H,s).

Viite-esimerkki 41

(E)-(5-bromi-6-metoksi-7-metyyli-indan-1-ylideeni)asetonitriili

Olennaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 5-bromi-6-metoksi-7-metyyli-1-indanonia (saanto 34%), s.p. 126-128 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasettaatti/isopropyylieetteri).

NMR(CDCl₃) δ: 2,45(3H,s), 2,99-3,07(2H,m), 3,10-3,20(2H,m), 3,78(3H,s), 5,69-5,72(1H,m), 7,43(1H,s).

Viite-esimerkki 42

(E)-1-(2-aminoetylideeni)-5-bromi-6-metoksi-7-metyyli-indaani

Olennaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 3-B valmistettiin otsikkoyhdiste (E)-(5-bromi-6-metoksi-7-metyyli-indan-1-ylideeni)asetonitriilistä (saanto 97%) öljymäisenä tuotteena.

NMR(CDCl₃) δ: 2,47(3H,s), 2,70-2,80(2H,m), 2,85-2,93(2H,m), 3,50(2H,d,J=7,0Hz), 3,76(3H,s), 6,00-6,08(1H,m), 7,29(1H,s).

Viite-esimerkki 43

(E)-(7-bromi-6-metoksi-5-metyylindan-1-ylideeni)asetonitriili

Olennaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 7-bromi-6-metoksi-5-1-indanonista (saanto 73%), s.p. 124-125 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasettaatti/heksaanista).

NMR(CDCl₃) δ: 2,37(3H,s), 2,98-3,05(2H,m), 3,10-3,20(2H,m), 3,80(3H,s), -6,70(1H,t,J=2,4Hz), 7,13(1H,s).

Viite-esimerkki 44

(E)-1-(2-aminoetylideeni)-7-bromi-6-metoksi-5-metyyli-indaani

Olennaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 3-B valmistettiin otsikkoyhdiste (E)-(7-bromi-6-metoksi-5-metyyli-indan-1-ylideeni)asetonitriilistä (saanto 96%) öljymäisenä tuotteena.

NMR(CDCl₃) δ: 2,31(3H,s), 2,73-2,82(2H,m), 2,85-2,96(2H,m), 3,50(2H,d,J=6,8Hz), 3,78(3H,s), 6,90-7,00(2H,m).

Viite-esimerkki 45

1-(2-aminoetyyli)-6-etoksi-indaani

Liuokseen, jossa oli 1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-6-hydroksi-indaania (1,00 gm 4,56 mmol), etanolia (0,32 ml, 5,47 mmol) ja trifenyylifosfiinia (1,32 g, 5,02 mmol) THF:ssä (20 ml), lisättiin tipoittain jäällä jäähdyttäen dietyyliatsodikarboksylaatia (0,87 g, 5,02 mmol). Seosta sekoitettiin 15 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos konsentroitiin alennetussa paineessa. Konsentraattiin lisättiin vettä, ja seos saatettiin uuttoon etyyliasetaatilla. Uttoliuos pestiin suolaliuoksella, joka kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Jäännös saatettiin silikageelipylväskromatografiaan (etyyliasetaatti -> etyyliasetaatti/metanoli, 95:5), jolloin saatiin 1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-6-etoksi-indaania. Tähän yhdisteeseen lisättiin hydratsiinihydraattia (20 ml). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 15 tunnin ajan argon-ilmakehässä. Reaktioseos jäähdytettiin, ja siihen lisättiin vettä. Seos saatettiin uuttoon etyyliasetaatilla. Uttoliuos pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa, jolloin saatiin 0,34 g (saanto 36%) otsikkoyhdistettä öljymäisenä tuotteenä.

NMR(CDCl₃) δ: 1,40(3H,t,J=7,0Hz), 1,52-1,78(2H,m), 1,95-2,22(1H,m), 2,23-2,39(1H,m), 2,50-2,60(3H,m), 2,72-

2,96 (3H,m), 3,06-3,20 (1H,m), 4,01 (2H,q,J=7,0Hz), 6,66-6,76 (2H,m), 7,10 (1H,d,J=8,0Hz).

Viite-esimerkki 46

1-(2-aminoettyli)-6-(2-fenyylietoksi)indaani

Olenneaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 45 valmistettiin 1-[2-(asetyyliamino)ettyli]-6-(2-fenyylietoksi)indaani 1-[2-(asetyyliamino)ettyli]-6-hydroksi-indaanista ja β -fenyylietyylialkoholista. Tämä tuote saatettiin olenneaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 45, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (saanto 36%) öljymäisenä tuotteena.

NMR(CDCl₃) δ : 1,55-1,82 (2H,m), 2,20-2,37 (2H,m), 2,65-2,85 (2H,m), 2,90-3,20 (5H,m), 4,13 (2H,t,J=7,2Hz), 4,87 (2H,br s), 6,68-6,76 (2H,m), 7,07 (1H,d,J=8,2Hz), 7,16-7,32 (5H,m).

Viite-esimerkki 47

7-amino-1-tetraloni

Jäillä jäähdyttäen 1-tetralonia (15,0 g, 0,103 mol) lisättiin vähitellen tipoittain savuavaan typpihappoon (100 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuutin ajan, ja se kaadettiin veteen. Tuloksena oleva kiteinen saostuma kerättiin suodattamalla ja pestiin vedellä, ja liuotettiin etyyliasetaattiin. Liuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja konsentroitiin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytettiin etyyliasetaatti/isopropyylieetteristä, jolloin saatiin 7-nitro-1-tetralonia. Tämä yhdiste liuotettiin etanoliin (100 ml), johon lisättiin 5% palladium-hiiltä (50% vesisisältöinen, 1 g). Seosta sekoitettiin kahden tunnin ajan huoneenlämpötilassa vety-ilmakehässä. Reaktioseos saatettiin suodatuksen, ja suodos konsentroitiin. Konsentraatti puhdistettiin silikageelipylväskromatografiolla (heksaani/etyyliasetaatti, 3;2), mitä seurasi uudelleenkiteytys etyyliasetaatti/-

isopropyylieetteristä, jolloin saatiin 1,70 g (saato 1-tetralonista, 10%) otsikkoyhdistettä, s.p. 141-143 °C.

NMR(CDCl₃)δ: 2,09(2H, quintet, J=3,0Hz), 2,61(2H, t, J=6,0Hz), 2,85(2H, t, J=3,0Hz) 3,70(2H, br s), 6,83(1H, dd, J=2,6Hz, 8,2Hz), 7,06(1H, d, J=8,2Hz), 7,32(1H, d, J=2,6Hz).

Viite-esimerkki 48

7-formyyliamino-1-tetraloni

Liuokseen, jossa oli 7-amino-1-tetralonia (1,70 g, 10,5 mmol) muurahaishapossa (3 ml), lisättiin seosta, jossa oli muurahaishappoa (8 ml) ja etikkahappoanhydridiä (3 ml), minkä jälkeen sekoitettiin 10 minuutin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos konsentroitiin alennetussa paineessa. Konsentraatti neutraloitiin natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella, ja saatettiin uuttoon etyyliasetaatilla. Uuttoliuos pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatti/isopropyylieetteristä, jolloin saatiin 1,80 g (saanto 91%) otsikkoyhdistettä, s.p. 137-138 °C.

NMR(CDCl₃)δ: 2,08-2,20(2H, m), 2,62-2,71(2H, m), 2,91-2,99(2H, m), 7,21-7,30(1H, m), 7,75-7,88(1,5H, m), 8,00-8,17(1,5H, m), 8,42(0,5H, d, J=1,4Hz), 8,73(0,5H, d, J=11,4Hz).

Viite-esimerkki 49

1-(2-aminoettyyli)-7-formyyliamino-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin viite-esimerkissä 1 valmistettiin 7-formyyliamino-1-tetralonista syanoyhdiste isomeerien seoksena kaksoissidoksessa. Tämän syanoyhdisteen syanoryhmä pelkistettiin olennaisesti samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 3-B, jolloin saatiin vastaava aminoyhdiste. Tämän aminoyhdisteen kaksoissidos hydrogenoitiin olennaisesti

samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 14, jolloin saatiin otsikkoyhdiste. Saanto oli 99%. Näin saatu yhdiste käytettiin seuraavaan reaktioon ilman puhdistusta.

Viite-esimerkki 50

(E)-1-[(2-trifluoriasetyyliamino)etyylideeni]-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdisteen isomeerien seos 1-(2-aminoetyylideeni)-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista ja trifluorietikkahappoanhydridistä (saanto 62%). Seos saatettiin silikageelipylväskromatografiaan ja uudelleenkiteytykseen, jolloin erottui otsikkoyhdiste puhtaassa tilassa (saanto 24%), s.p. 99-102 °C (uudelleenkiteytetty heksaanista).

NMR(CDCl₃) δ: 1,86(2H,m), 2,57(2H,t,J=6,3Hz), 2,80(2H,t,J=7,1Hz), 4,18(2H,t,J=6,3Hz), 5,96(1H, br t, J=7,1Hz), 6,37(1H,br s), 7,05-7,30(3H,m), 7,50-7,60(1H,m).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₄H₁₄F₃NO:

Laskettu: C, 62,45; H, 5,24; N, 5,20; F, 21,17.

Havaittu: C, 62,34; H, 5,24; N, 5,22; F, 21,29.

Viite-esimerkki 51

1-[(2-asetyyliamino)etyylideeni]-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdisteen isomeerien seos 1-(2-aminoetyylideeni)-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista ja asetyylikloridista (saanto 68%), s.p. 62-65 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatti/heksaanista).

NMR(CDCl₃) δ: 1,75-2,05(5H,m), 2,50-2,80(4H,m), 3,30-4,10(2H,m), 5,65(1H,br s), 5,85-6,05(1H,m), 7,00-7,60(4H,m).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{14}H_{17}NO$:

Laskettu: C, 78,10; H, 7,96; N, 6,51.

Havaittu: C, 78,22; H, 7,91; N, 6,66.

Viite-esimerkki 52

1-[2-(4-nitrobentsoyyliamino)etylideni]-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdisteen isomeerien seos 1-(2-aminoetylideni)-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista ja p-nitrobentsoylikloridista (saanto 78%), s.p. 138-139 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasettaatti/heksaanista).

NMR($CDCl_3$) δ : 1,80-2,00(2H,m), 2,50-2,90(4H,m), 3,60-4,40(2H,m), 5,90-6,20(1H,m), 6,25-6,45(1H,br s), 7,10-8,40(8H,m).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{19}H_{18}N_2O_3$:

Laskettu: C, 70,79; H, 5,63; N, 8,69.

Havaittu: C, 70,76; H, 5,59; N, 8,70.

Viite-esimerkki 53

1-[2-(4-trifluoriastyyliaaminobentsoyyliamino)etyyli]-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetylideni)-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista ja trifluorietikkahapponanhydridistä (saanto 68%), s.p. 165-167 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatista).

NMR($CDCl_3$) δ : 1,60-2,10(6H,m), 2,70-2,80(2H,m), 2,82-3,00(1H,m), 3,50-3,70(2H,m), 6,15-6,23(1H, br s), 7,02-7,20(4H,m), 7,60-7,78(4H,m), 8,52(1H,br s).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{21}H_{21}F_3N_2O_2$:

Laskettu: C, 64,61; H, 5,42; N, 7,18; F, 14,60.

Havaittu: C, 64,62; H, 5,39; N, 7,23; F, 14,58.

Viite-esimerkki 54

(E)-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etylideeni]indaani

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste (E)-1-(2-aminoetylideeni)indaanista ja trifluorietikkahappoanhydridistä (saanto 22%), s.p. 101-103 °C (uudelleenkiteytetty isopropyylieetteri/heksaanista).

NMR($CDCl_3$) δ : 2,76-2,85 (2H,m), 3,01-3,09 (2H,m), 4,15 (2H,t, J=6,4Hz), 5,84-5,96 (1H,m), 6,39 (1H,br s), 7,18-7,24 (3H,m), 7,41-7,50 (1H,m).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{13}H_{12}F_3NO$:

Laskettu: C, 61,18; H, 4,74; N, 5,49.

Havaittu: C, 61,21; H, 4,74; N, 5,54.

Viite-esimerkki 55

1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]indaani

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste (E)-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etylideeni]indaanista (saanto 76%), s.p. 67-68 °C (uudelleenkiteytetty isopropyylieetteri/heksaanista).

NMR($CDCl_3$) δ : 1,64-1,82 (2H,m), 2,07-2,42 (2H,m), 2,79-3,06 (2H,m), 3,12-3,23 (1H,m), 3,51 (2H,q, J=7,0Hz), 6,32 (1H,br s), 7,20 (4H,s).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{13}H_{14}F_3NO$:

Laskettu: C, 60,70; H, 5,49; N, 5,44.

Havaittu: C, 60,60; H, 5,24; N, 5,49.

Viite-esimerkki 56

4-(3-bromipropyli)-6-metoksi-1,2-dihydronaftaleeni

Suspensioon, jossa oli magnesiumia (2,9 g) THF:ssa (100 ml), lisättiin bromisyklopropania (14,4 g, 11,9 mmol) tipoittain 0 °C:ssa argon-ilmakehässä. Seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan huoneenlämpötilassa ja sitten lisättiin liuosta, jossa oli 7-metoksi-1-tetralonia (15 g, 85,1 mmol) THF:ssa (50 ml). Seosta palautusjäähdytettiin kahden tunnin ajan ja sitten jäähdytettiin. Ammoniumkloridin kyllästettyä vesiliuosta lisättiin ja tuote uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin suolaliuoksella ja vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla, ja liuotin poistettiin vakuuissa. Jäännös liuotettiin etikkahappoon (100 ml) ja 20% bromivetyhappoa (75 ml) lisättiin. Seosta sekoitettiin 15 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja sitten konsentroitiin. Jäännökseen lisättiin natriumvetybikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja tuote uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin suolaliuoksella ja vedellä, kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja liuotin poistettiin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani=1:9), mikä tuotti otsikko-yhdisteen.

NMR(CDCl₃) δ: 2,00-2,15 (2H,m), 2,17-2,30 (2H,m),
2,55-2,70 (4H,m), 3,45 (2H,t,J=6,6Hz), 3,80 (3H,s),
5,94 (1H,t,J=4,4Hz), 6,69 (1H,dd,J=2,6Hz,8,1Hz),
6,83 (1H,d,J=2,6Hz), 7,06 (1H,d,J=8,1Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₄H₁₇BrO:

Laskettu: C, 59,80; H, 6,09.

Havaittu: C, 59,77; H, 6,32.

Viite-esimerkki 57

2-[3-(7-metoksi-3,4-dihydronaftalen-1-yyli)propyyli]isoindoli-1,3-dioni

Seosta, jossa oli 4-(3-bromipropyyli)-6-metoksi-1,2-dihydronaftaleenia (10 g, 35,6 mmol), kaliumftalimidia (7,9 g, 42,7 mmol) ja DMF:a (50 ml), kuumennettiin 100 °C:ssa tunnin ajan ja sitten jäähdytettiin. Seosta laimennettiin vedellä ja tuote uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin suolaliuoksella ja vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja liuotin poistettiin vakuumissa. Jäännös puhdistettiin silikaageelipylväskromatografialla (etyyliasetatti:heksaani=2:8), mikä tuotti otsikkoyhdisteen (11,8 g, saanto 95%, öljy).

NMR(CDCl₃) δ: 1,95 (2H,m), 2,12-2,27 (2H,m), 2,48 (2H,t,J=7,7Hz), 2,63 (2H,t,J=7,7Hz), 3,70-3,93 (5H,m), 5,92 (1H,t,J=4,6Hz), 6,67 (1H,dd,J=2,6Hz,8,1Hz), 6,78 (1H,d,J=2,6Hz), 7,03 (1H,d,J=8,1Hz), 7,65-7,90 (4H,m).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₂₂H₂₁NO₃:

Laskettu: C,76,06; H,6,09; N,4,03.

Havaittu: C,76,23; H,6,23; N,3,99.

Viite-esimerkki 58

3-(7-metoksi-3,4-dihydronaftalen-1-yyli)propyyliamiini

Liuosta, jossa oli 2-[3-(7-metoksi-3,4-dihydronaftalen-1-yyli)-propyyli]isoiindoli-1,3-dionia (11,8 g, 34,0 mmol) ja hydratsiinimonohydraattia (5,1 g, 0,1 mol) etanolissa (150 ml), palautusjäähdytettiin tunnin ajan sitten jäähdytettiin jääkylvyssä. Tuloksena oleva liukenematon aine poistettiin suodattamalla ja liuotin poistettiin vakuumissa, mikä tuotti otsikkoyhdisteen (5,7 g, saanto 77%, öljy). Tämä yhdiste käytettiin seuraavaan reaktioon ilman lisäpuhdistusta.

NMR(CDCl₃) δ: 1,68 (2H,m), 2,15-2,30 (2H,m), 2,46 (2H,t,J=7,5Hz), 2,60-2,80 (4H,m), 3,80 (3H,s), 5,89 (1H,t,J=4,4Hz), 6,68 (1H,dd,J=2,4Hz,8,2Hz), 6,83 (1H,d,J=2,4Hz), 7,06 (1H,d,J=8,2Hz).

Viite-esimerkki 59

4-[3-(trifluoriastyyliamino)propyyli]-6-metoksi-1,2-dihydronaftaleeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 3-(7-metoksi-3,4-dihydronaftalen-1-yyli)propyyliamiinista ja trifluorietikkahappoanhydridistä (saanto 87%, öljy).

NMR(CDCl₃) δ: 1,84(2H,m), 2,16-2,30(2H,m), 2,50(2H,t,J=6,8Hz), 2,67(2H,t,J=7,9Hz), 3,40(2H,q,J=6,6Hz), 3,80(3H,s), 5,91(1H,t,J=4,6Hz), 6,35(1H,br s), 6,70(1H,dd,J=2,8Hz,8,2Hz), 6,77(1H,d,J=2,8Hz), 7,07(1H,d,J=8,2Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₆H₁₈F₃NO₂:

Laskettu: C,61,34 H,5,79; N,4,47; F,18,19.

Havaittu: C,61,22;H,5,77; N,4,63; F,18,22.

Viite-esimerkki 60

4-[3-(asetyyliamino)propyyli]-6-metoksi-1,2-dihydronaftaleeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 3-(7-metoksi-3,4-dihydronaftalen-1-yyli)propyyliamiinista ja asetyylikloridista (saanto 90%, öljy).

NMR(CDCl₃) δ: 1,75(2H,m), 1,95(3H,s), 2,13-2,30(2H,m), 2,46(2H,t,J=7,4Hz), 2,66(2H,t,J=7,9Hz), 3,29(2H,q,J=6,5Hz), 3,80(3H,s), 5,50(1H,br s), 5,89(1H,t,J=4,4Hz), 6,69(1H,dd,J=2,2Hz,8,1Hz), 6,79(1H,d,J=2,2Hz), 7,07(1H,d,J=8,1Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₆H₂₁NO₂:

Laskettu: C,74,10; H,8,16; N,5,40.

Havaittu: C,74,23; H,8,21; N,5,33.

Viite-esimerkki 61

4-(3-syanopropyyli)-6-metoksi-1,2-dihydronaftaleeni

Seosta, jossa oli 4-(3-bromipropyyli)-6-metoksi-1,2-dihydronaftaleenia (10 g, 35,6 mmol), natriumsyanidia (1,92 g, 39,1 mmol) ja dimetyylisulfoksidia (20 ml), sekoitettiin tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Seos laimennettiin vedellä ja tuote uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin suolaliuoksella ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, ja liuotin poistettiin vakuumissa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani=1:9), mikä tuotti otsikkoyhdisteen (7,5 g, saanto 93%, öljy).

NMR(CDCl₃) δ: 1,80-1,98 (2H,m), 2,18-2,30 (2H,m), 2,35 (2H,t,J=7,0Hz), 2,50-2,75 (4H,m), 3,80 (3H,s), 5,95 (1H,t,J=4,6Hz), 6,70 (1H,dd,J=2,6Hz), 8,1Hz), 6,78 (1H,d,J=2,6Hz), 7,07 (1H,d,J=8,1Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₅H₁₇NO:

Laskettu: C,79,26; H,7,54; N,6,16.

Havaittu: C,79,23; H,7,66; N,6,36.

Viite-esimerkki 62

4-(4-aminobutyyli)-6-metoksi-1,2-dihydronaftaleeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 2 valmistettiin otsikkoyhdiste 4-(3-syanopropyyli)-6-metoksi-1,2-dihydronaftaleenista (saanto 90%, öljy).

NMR(d₆-DMSO) δ: 1,30-1,60 (4H,m), 2,05-2,67 (10H,m), 3,73 (3H,s), 5,87 (1H,t,J=4,0Hz), 6,70 (1H,dd,J=2,0Hz,8,1Hz), 6,76 (1H,d,J=2,0Hz), 7,05 (1H,d,J=8,1Hz).

Viite-esimerkki 63

4-[4-(trifluoriasetyyliamino)butyyli]-6-metoksi-1,2-dihydronaftaleeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 4-(4-aminobutyyli)-6-metoksi-1,2-dihydronaftaleenista ja trifluorietikkahappoanhydridistä (saanto 97%, öljy).

NMR(CDCl₃) δ: 1,40-1,70 (4H,m), 2,15-2,30 (2H,m), 2,38-2,55 (2H,m), 2,67 (2H,t, J=7,9Hz), 3,30-3,42 (2H,m), 3,80 (3H,s), 5,87 (1H,t, J=4,6Hz), 6,27 (1H,br s), 6,69 (1H,dd, J=2,6Hz, 8,1Hz), 6,78 (1H,d, J=2,6Hz), 7,07 (1H,d, J=8,1Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₇H₂₀F₃NO₂:

Laskettu: C,62,38; H,6,16; N,4,28; F,17,41.

Havaittu: C,61,94; H,6,14; N,4,14; F,17,45.

Viite-esimerkki 64

4-[4-(asetyyliamino)butyyli]-6-metoksi-1,2-dihydronaftaleeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 4-(7-metoksi-3,4-dihydronaftalen-1-yyli)butyyliamiinista ja asetyylikloridista (saanto 95 %), s.p. 79-81 °C. (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatti/heksaanista).

NMR(CDCl₃) δ: 1,49-1,62 (4H,m), 1,95 (3H,s), 2,14-2,30 (2H,m), 2,36-2,50 (2H,m), 2,66 (2H,t, J=8,1Hz), 3,20-3,33 (2H,m), 3,80 (3H,s), 5,44 (1H,br s), 5,87 (1H,t, J=4,4Hz), 6,68 (1H,dd, J=2,4Hz, 8,2Hz), 6,80 (1H,d, J=2,4Hz), 7,06 (1H,d, J=8,2Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₇H₂₃NO₂:

Laskettu: C,74,69; H,8,48; N,5,12.

Havaittu: C,74,66; H,8,30; N,5,01.

Viite-esimerkki 65

(E)-(6-metoksi-2-fenyyli-indan-1-ylideeni)asetonitriili

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 23 valmistettiin otsikkoyhdiste 6-metoksi-2-fenyyli-1-indanonista (saanto 16%), s.p. 112-114 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasettaatti/isopropyylieetteristä).

NMR(CDCl₃) δ: 3,03 (1H, d, J=17,0 Hz), 3,59 (1H, dd, J=8,2 Hz, 17,0 Hz), 3,86 (3H, s), 4,49 (1H, d, J=8,2 Hz), 5,69 (1H, d, J=2,6 Hz), 6,95-7,32 (8H, m).

Viite-esimerkki 66

3-(2-aminoetyyli)-5-metoksi-2-fenyyli-1H-indeenin hydrokloridi

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 3-B valmistettiin otsikkoyhdisteen vapaa emäs (E)-(6-metoksi-2-fenyyli-indan-1-ylideeni)asetonitriilistä. Otsikkoyhdiste valmistettiin vapaasta emäksestä ja HCl/etanolista (saanto 58%), amorfinen. Näin saatu yhdiste käytettiin seuraavaan reaktioon ilman puhdistusta.

Viite-esimerkki 67

5-metoksi-2-fenyyli-3-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-1H-indeeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 3-(2-aminoetyyli)-5-metoksi-2-fenyyli-1H-indeenin hydrokloridista ja trifluorietikkahappoanhydridistä (saanto 92%), s.p. 138-139 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasettaatti/heksaanista).

NMR(CDCl₃) δ: 3,03 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,61 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,71 (2H, s), 3,88 (3H, s), 6,29 (1H, leveä s), 6,81 (1H, dd, J=2,2 Hz, 8,4 Hz), 7,03 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,39 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,40 (5H, s).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{20}H_{18}F_3NO_2$:

Laskettu: C, 66,48; H, 5,02; N, 3,88.

Havaittu: C, 66,23; H, 4,90; N, 3,65.

Suorituseseimerkki 1

(E)-1-[2-(asetyyliamino)etyylideeni]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Liuokseen, jossa oli 1-(2-aminoetyylideeni)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia (2,0 g, 9,74 mmol) ja trietyyliamiinia (1,5 g, 14,6 mmol) THF:ssa (20 ml), lisättiin vähitellen tipoittain jäällä jäähdyttäen, asetyylikloridia (0,76 g, 9,74 mmol). Seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja orgaaninen kerros saatettiin uuttoon kloroformilla. Uttoliuos pestiin suolaliuoksella ja vedellä, ja se kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla. Sitten liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (etyyliasetatti), mitä seurasi uudelleenkiteytys etyyliasetaatti/heksaanista, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (saanto 0,96 g, 40%). S.p. 92-94 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatti/heksaanista).

NMR($CDCl_3$) δ : 1,73-1,90 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,51 (2H, t, $J=5,8$ Hz), 2,71 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 3,80 (3H, s), 4,06 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 5,62 (1H, br s), 5,94 (1H, m), 6,75 (1H, dd, $J=2,6$ Hz, 8,4 Hz), 7,01 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,06 (1H, d, 2,6 Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{15}H_{19}NO_2$:

Laskettu: C, 73,44; H, 7,81; N, 5,71.

Havaittu: C, 73,52; H, 7,86; N, 5,73.

Suorituseseimerkki 2

(Z)-1-[2-(asetyyliamino)etyylideeni]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdisteen isomeerien seos 1-(2-aminoetylideeni)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista ja asetyylikloridista. Tämä isomeerien seos puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (etyyliasetaat:heksaani=6:4), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (saanto 30%).

s.p. 71-73 °C

NMR(CDCl₃) δ: 1,81-1,97 (2H,m), 2,42 (2H,d,J=6,6Hz), 2,75 (2H,t,J=6,6Hz), 3,79 (3H,s), 4,19 (2H,t,J=6,0Hz), 5,41 (1H,t,J=6,8Hz), 5,60 (1H,br s), 6,72-6,82 (2H,m), 7,05 (1H,d,J=8,4Hz).

Suoritusesimerkki 3

(E)-1-[2-(syklopropyylikarboxyyliamino)etyylideeni]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetylideeni)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista ja syklopropanikarboxyylikloridista (saanto 59%).

S.p. 130-132 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaat/heksaani)

NMR(CDCl₃) δ: 0,70-0,82 (2H,m), 0,90-1,08 (2H,m), 1,25-1,43 (1H,m), 1,81 (2H,m), 2,52 (2H,t,J=5,5Hz), 2,71 (2H,t,J=6,2Hz), 3,80 (3H,s), 4,09 (2H,t,J=6,2Hz), 5,71 (1H,br s), 5,96 (1H,m), 6,75 (1H,dd,J=2,6Hz,8,4Hz), 7,01 (1H,d,J=8,4Hz), 7,07 (1H,d,J=2,6Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₇H₂₁NO₂:

Laskettu: C, 75,25; H, 7,80; N, 5,16.

Havaittu: C, 75,02; H, 7,85; N, 5,05.

Suorituseseimerkki 4

(E)-1-[2-(valeryyliamino)etyylideeni]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olenneaisesti samalla tavalla kuin suorituseseimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetyylideeni)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista ja valeryyli-kloridista (saanto 54%).

S.p. 64-66 °C.

NMR(CDCl₃) δ: 0,92 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,25-1,45 (2H, m), 1,50-1,90 (4H, m), 2,20 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,52 (2H, t, J=5,9 Hz), 2,71 (2H, t, J=6,2 Hz, 8,4 Hz), 3,80 (3H, s), 4,07 (2H, t, J=6,2 Hz), 5,50 (1H, br s), 5,94 (1H, t, J=7,0 Hz), 6,75 (1H, dd, J=2,6 Hz, 8,4 Hz), 7,01 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,06 (1H, d, J=2,6 Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₈H₂₅NO₂:

Laskettu: C, 75,22; H, 8,77; N, 4,87.

Havaittu: C, 74,92; H, 8,79; N, 4,79.

Suorituseseimerkki 5

(E)-1-[2-[3-(4-metoksifenyyli)ureido]etyylideeni]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Liuokseen, jossa oli 1-(2-aminoetyylideeni)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia (3,0 g, 14,8 mmol) THF:ssä (20 ml), lisättiin vähitellen tipoitain jäällä jäähdyttäen 4-metoksifenyyli-isosyanaattia (2,2 g, 14,8 mmol). Seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan huoneenlämpötilassa. Sitten reaktioseos kaadettiin veteen. Orgaaninen kerros saatettiin uuttoon 10% metanoli/kloroformilla. Uuttoliuos pestiin suolaliuoksella ja vedellä, ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (etyyliasetatti:heksaani=6:4), mitä seurasi uudelleenkitetyys etyyliasetatti/metanolista, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (2,8 g, saanto 54%).

S.p. 168-170 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasettaatti/metanolista).

NMR(CDCl₃) δ: 1,77 (2H, m), 2,47 (2H, t, J=5,9 Hz),
2,68 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,78 (6H, s), 4,03 (2H, t, J=5,9 Hz),
4,85 (1H, br s), 5,93 (1H, t, J=6,5 Hz), 6,38 (1H, br s),
6,73 (1H, dd, J=2,6 Hz, 8,4 Hz), 6,84 (2H, d, J=9,0 Hz),
6,99 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,04 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,17 (2H, d, J=9,0 Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₂₁H₂₄N₂O₃:

Laskettu: C, 71,57; H, 6,86; N, 7,95.

Havaittu: C, 71,55; H, 6,82; N, 7,93.

Suoritus esimerkki 6

(E)-1-[2-[3-(2,4-dimetoksifenyyli)ureido]-etyylideeni]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritus esimerkissä 5 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetyylideeni)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista ja 2,4-dimetoksifenyyli-isosyanaatista (saanto 34%).

S.p. 140-143 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasettaatista).

NMR(CDCl₃) δ: 1,70-1,88 (2H, m), 2,51 (2H, t, J=6,2 Hz),
2,70 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,77 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,79 (3H, s),
4,08 (2H, br s), 4,80 (1H, br s), 5,98 (1H, t, J=6,6 Hz),
6,40-6,55 (3H, m), 6,74 (1H, dd, J=2,6 Hz, 8,1 Hz),
7,00 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,07 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,69 (2H, d, J=9,5 Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₂₂H₂₆N₂O₄:

Laskettu: C, 69,09; H, 6,85; N, 7,32.

Havaittu: C, 69,17; H, 6,89; N, 7,42.

Suoritus esimerkki 7

1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani

Liuokseen, jossa oli 1-(2-aminoetyyli)-6-metoksi-indaania

(0,80 g, 4,18 mmol) ja trietyyliamiinia (0,44 g, 4,39 mmol) dikloorimetaanissa (15 ml), lisättiin vähitellen tipoittain, jäällä jäähdyttäen asetyylikloridia (0,33 g, 4,18 mmol). Seosta sekoitettiin 10 minuutin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen. Orgaaninen kerros saatettiin uuttoon kloroformilla. Uuttoliuos pestiin 1N suolahapolla, natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja suolaliuoksella, joka kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatti/isopropyylietteristä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (saanto 0,68 g, 70%).

s.p. 73-74 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatti/isopropyylietteristä).

NMR(CDCl₃) δ: 1,50-1,80 (2H,m), 1,93-2,15 (1H,m), 1,97 (3H,s), 2,22-2,40 (1H,m), 2,68-2,86 (2H,m), 3,05-3,18 (1H,m), 3,33 (2H,q,J=5,8Hz), 3,78 (3H,s), 5,49 (1H,br s), 6,67-6,76 (2H,m), 7,11 (1H,d,J=8,0Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₄H₁₉NO₂:

Laskettu: C,72,07; H,8,21; N,6,00.

Havaittu: C,72,16; H,7,94; N,6,17.

Suorituseseimerkki 8

1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani

Olennaisesti samalla tavalla kuin suorituseseimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetyyli)-6-metoksi-indaanista ja trifluorietikkahappoanhydridistä (saanto 68%).

s.p. 66-67 °C (uudelleenkiteytetty isopropyylietteri/heksaanista).

NMR(CDCl₃) δ: 1,60-1,80 (2H,m), 2,02-2,20 (1H,m), 2,24-2,41 (1H,m), 2,77-2,96 (2H,m), 3,05-3,21 (1H,m), 3,50 (2H,q,J=7,2Hz), 3,79 (3H,s), 6,32 (1H,br s), 6,70-6,77 (2H,m), 7,12 (1H,d,J=8,4Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{14}H_{16}F_3NO_2$:

Laskettu: C, 58,53; H, 5,61; N, 4,88.

Havaittu: C, 58,30; H, 5,41; N, 5,08.

Suorituseseimerkki 9

1-[2-(syklopropyylikarbonyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani

Olenneaisesti samalla tavalla kuin suorituseseimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetyyli)-6-metoksi-indaanista ja syklopropanikarbonyylikloridista (saanto 78%).

s.p. 105-106 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatti/isopropyylieetteristä)

NMR($CDCl_3$) δ : 0,68-0,77 (2H,m), 0,93-1,02 (2H,m),
1,24-1,38 (1H,m), 1,55-1,80 (2H,m), 1,99-2,15 (1H,m),
2,25-2,41 (1H,m), 2,70-2,92 (2H,m), 3,06-3,20 (1H,m),
3,38-3,46 (2H,m), 3,79 (3H,s), 5,63 (1H,br s), 6,69-6,77 (2H,m),
7,11 (1H,d,J=8,0Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{16}H_{21}NO_2$:

Laskettu: C, 74,10; H, 8,16; N, 5,40.

Havaittu: C, 73,90; H, 7,89; N, 5,44.

Suorituseseimerkki 10

1-[2-(valeryyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani

Olenneaisesti samalla tavalla kuin suorituseseimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetyyli)-6-metoksi-indaanista ja valeryylikloridista (saanto 56%).

s.p. 66-67 °C (uudelleenkiteytetty isopropyylieetteri/heksaanista)

NMR($CDCl_3$) δ : 0,91 (3H,t,J=7,0Hz), 1,23-1,42 (2H,m),
1,51-1,80 (4H,m), 1,97-2,20 (3H,m), 2,23-2,40 (1H,m),
2,69-2,95 (2H,m), 3,06-3,19 (1H,m), 3,35-3,44 (2H,m), 3,79 (3H,s),
5,45 (1H,br s), 6,70-6,79 (2H,m), 7,11 (1H,d,J=8,4Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{17}H_{25}NO_2$:

Laskettu: C, 74,14; H, 9,15; N, 5,09.

Havaittu: C, 73,93; H, 9,00; N, 5,16.

Suorituseseimerkki 11

1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Liuokseen, jossa oli (E)-1-[2-(asetyyliamino)etylideni]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia (2,55 g, 10 mmol) etanolissa (20 ml), lisättiin 5% palladium/hiiltä (50% vesisisältöinen, 400 mg). Seos saatettiin katalyyttiseen pelkistykseen normaalissa paineessa vety-ilmakehässä. Kun hydrogenointi oli saatettu loppuun, sitten palladium/hiili suodatettiin pois ja liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografiolla (kloroformi:metanoli=98:2), öljy).

NMR($CDCl_3$) δ : 1,60-2,10 (6H,m), 1,96 (3H,s), 2,68 (2H,t, $J=5,1$ Hz), 2,80 (1H,m), 3,36 (2H,m), 3,78 (3H,s), 5,50 (1H,br s), 6,64-6,72 (2H,m), 6,98 (1H,d, $J=9,2$ Hz).

Suorituseseimerkki 12

1-[2-(syklopropyylikarbonyyliamino)etyyli]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Liuokseen, jossa oli (1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksi-1-naftyliideni)asetonitriiliä (1,0 g, 5,02 mmol) etanolissa (10 ml), lisättiin kyllästettyä ammoniakki/etanoliliuosta (5 ml) ja Raney-nikkeliä (W-2, 1 g). Seosta sekoitettiin 4 tunnin ajan 50 °C:ssa vetyilmakehässä (3-4 kgf/cm² (294-392 kPa)). Raney-nikkeli suodatettiin pois ja sitten liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa, jolloin saatiin 1-(2-aminoetyyli)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia. Liuokseen, jossa oli tätä 1-(2-aminoetyyli)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia ja trietyyliamiinia (0,76 g, 7,53 mmol) THF:ssä (20 ml),

lisättiin vähitellen tipoittain jäillä jäähdyttäen syklopropaanikarbonyylikloridia (0,63 g, 6,02 mmol). Seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen. Orgaaninen kerros saatettiin uuttoon kloroformilla. Uuttoliuos pestiin suolaliuoksella ja vedellä, sitten se kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (etyyliasetaatti:heksaani=2:8), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,04 g, saanto 76%, öljy).

NMR(CDCl₃) δ: 0,70-0,80 (2H,m) -1,06 (2H,m), 1,22-1,41 (1H,m), 1,60-2,10 (6H,m), 2,62-2,90 (3H,m), 3,32-3,50 (2H,m), 3,78 (3H,s), 5,66 (1H,br s), 6,64-6,74 (2H,m), 6,98 (1H,d,J=8,7Hz).

Suorituseseimerkki 13

1-[2-(isobutyryyliamino)etyyli]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olenneaisesti samalla tavalla kuin suorituseseimerkissä 12 valmistettiin otsikkoyhdiste (1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksi-1-naftylideeni)asetonitriilistä ja isobutyryylikloridista (saanto 72%).

s.p. 47-49 °C

NMR(CDCl₃) δ: 1,13 (6H,d,J=6,0Hz), 1,60-2,00 (6H,m), 2,28-2,39 (1H,m), 2,62-2,90 (3H,m), 3,30-3,46 (2H,m), 3,78 (3H,s), 5,45 (1H,br s), 6,64-6,73 (2H,m), 6,98 (1H,d,J=9,5Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₇H₂₅NO₂:

Laskettu: C,74,14; H,9,15; N,5,09.

Havaittu: C,73,98; H,9,09; N,5,22.

Suorituseseimerkki 14

1-[2-[3-(4-metoksifenyyli)ureido]etyyli]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olenneaisesti samalla tavalla kuin suorituseseimerkissä 11 val-

mistettiin otsikkoyhdiste (E)-1-[2-[3-(4-metoksifenyyli)-ureido]etylideeni]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni (80%).

s.p. 123-125 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatti/heksaanista)

NMR(CDCl₃) δ: 1,60-1,90 (6H,m), 2,66 (2H,t,J=4,6Hz), 2,78 (1H,m), 3,34 (2H,m), 3,75 (3H,s), 3,78 (3H,s), 4,76 (1H,br s), 6,36 (1H,br s), 6,62-6,70 (2H,m), 6,85 (2H,d,J=8,8Hz), 6,92-7,00 (1H,m), 7,16 (2H,d,J=8,8Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₂₁H₂₆N₂O₃:

Laskettu: C, 71,16; H, 7,39; N, 7,90.

Havaittu: C, 70,96; H, 7,37; N, 7,91.

Suoritus esimerkki 15

1-[2-(asetyyliamino)etylideeni]-7-metoksi-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritus esimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetylideeni)-7-metoksi-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista ja asetyylikloridista (saanto 78%, öljy).

NMR(CDCl₃) δ: 1,09 (4H,s,Z-isomeeri), 1,32 (2H,s,E-isomeeri), 1,57 (0,67H,t,J=6,0Hz, E-isomeeri), 1,63 (1,33H,t,J=6,8Hz,Z-isomeeri), 2,00 (2H, s, Z-isomeeri), 2,02 (2H,s,E-isomeeri), 2,61 (0,67H,t,J=6,0Hz,E-isomeeri), 2,75 (1,33H,t,J=6,8Hz,Z-isomeeri), 3,79 (2H,s,Z-isomeeri), 3,80 (1H,s,E-isomeeri), 4,18 (1,33H,t,J=7,0Hz,Z-isomeeri), 4,28 (0,67H,d,J=7,3Hz,E-isomeeri), 5,43 (0,67H,t,J=7,0Hz,Z-isomeeri), 5,55 (1H,br s), 5,76 (0,33H,t,J=7,3Hz,E-isomeeri), 6,62-7,07 (3H,m,E-isomeeri+Z-isomeeri).

Suoritusesimerkki 16

1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-7-metoksi-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 11 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-[2-(asetyyliamino)etylideeni]-7-metoksi-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista (saanto 91%, öljy).

NMR(d_6 -DMSO) δ : 0,81 (3H, s), 0,97 (3H, s), 1,18-1,43 (2H, m), 1,58-1,90 (2H, m), 1,80 (3H, s), 2,21 (1H, dd, $J=2,9$ Hz, 8,8 Hz), 2,60-2,73 (2H, m), 3,06 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 3,71 (3H, s), 6,63-7,02 (3H, m), 7,87 (1H, t, $J=5,2$ Hz).

Suoritusesimerkki 17

(E)-9-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyylideeni]-2-metoksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyklohepteeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste (E)-9-(2-aminoetylideeni)-2-metoksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benso syklohepteenistä ja trifluorietikkahappoanhydridistä (1,97 g, saanto 91%). Osa tästä yhdisteestä uudelleenkiteytettiin isopropyylieetteri-heksaanista, jolloin saatiin kiteinen tuote, s.p. 101-103 °C.

NMR($CDCl_3$) δ : 1,69-1,79 (4H, m), 2,39-2,47 (2H, m), 2,65-2,71 (2H, m), 3,80 (3H, s), 5,45 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 6,36 (1H, br s), 6,68-6,75 (2H, m), 7,00 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{16}H_{18}F_3NO_2$:

Laskettu: C, 61,34; H, 5,79; N, 4,47.

Havaittu: C, 61,29; H, 5,69; N, 4,55.

Suoritusesimerkki 18

9-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-2-metoksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyklohepteeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 11 valmistettiin otsikkoyhdiste 9-[2-(trifluoriasetyyliamino)etylideeni]-2-metoksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyklohepteenistä (saanto 97%, öljy).

NMR(CDCl₃) δ : 1,65-1,96 (7H,m), 2,08-2,25 (1H,m), 2,72-2,89 (3H,m), 3,22-3,38 (1H,m), 3,40-3,60 (1H,m), 3,78 (3h,s), 6,18 (1H,br s), 6,61-6,68 (2H,m), 7,02 (1H,d,J=8,0Hz).

Suoritusesimerkki 19

(E)-6-metoksi-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyylideeni]indaani

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste (E)-1-(2-aminoetylideeni)-6-metoksi-indaanista ja trifluorietikkahappoanhydridistä (saanto 49%). S.p. 95-96 °C (uudelleenkiteytetty isopropyylieetteri-heksaanista).

NMR(CDCl₃) δ : 2,78-2,87 (2H,m), 2,93-3,01 (2H,m), 3,82 (3H,s), 4,15 (2H,t,J=6,4Ha), 5,83-5,92 (1H,m), 6,34 (1H,br s), 6,83 (1H,dd,J=2,2Hz,8,4Hz), 6,94 (1H,d,J=2,2Hz), 7,17 (1H,d,J=8,4Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₄H₁₄F₃NO₂:

Laskettu: C,58,95; H,4,95; N,4,91.

Havaittu: C,58,73; H,5,08; N,5,02.

Suoritusesimerkki 20

(E)-1-[2-(asetyyliamino)etyylideeni]-6-metoksi-indaani

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste (E)-1-(2-aminoetylideeni)-6-metoksi-indaanista ja asetyylikloridista (saanto 47%).

s.p. 100-102 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetatti-isopropyylieetteristä).

NMR(CDCl₃) δ: 2,01(3H,s), 2,76-2,87(2H,m), 2,90-3,00(2H,m), 3,81(3H,s), 4,03(2H,t,J=6,2Hz), 5,53(1H,br s), 5,82-5,93(1H,m), 6,80(1H,dd,J=2,2Hz,8,2Hz), 6,93(1H,d,J=2,2Hz), 7,15(1H,d,J=8,2Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₄H₁₇NO₂:

Laskettu: C,72,70; H,7,41; N,6,06.

Havaittu: C,72,65; H,7,31; N,6,20.

Suoritusesimerkki 21

5,6-dimetoksi-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]indaani

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetyyli)-5,6-dimetoksi-indaaniin hydrokloridista ja trifluorietikkahappoanhydridistä (saanto 73%).

s.p. 114-115 °C (uudelleenkiteytetty isopropyylieetteri-heksaanista)

NMR(CDCl₃) δ: 1,60-1,82(2H,m), 2,03-2,19(1H,m), 2,25-2,43(1H,m), 2,72-2,98(2H,m), 3,07-3,22(1H,m), 3,49(2H,dd,J=7,2Hz,13,6Hz), 3,86(3H,s), 3,87(3H,s), 6,30(1H,br s), 6,73(1H,s), 6,77(1H,s).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₅H₁₈F₃NO₃:

Laskettu: C,56,78; H,5,72; N,4,41.

Havaittu: C,56,73; H,5,79; N,4,55.

Suoritusesimerkki 22

1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-5,6-dimetoksi-indaani

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetyyli)-5,6-dimetoksi-indaainin hydrokloridista ja asetyylikloridista (saanto 94%, öljy).

NMR(CDCl₃) δ: 1,48-1,80 (2H,m), a.96-2,12 (1H,m), 1,98 (3H,s), 2,24-2,40 (1H,m), 2,70-2,95 (2H,m), 3,03-3,18 (1H,m), 3,37 (2H,dd, J=7,4Hz, 13,6Hz), 3,85 (3H,s), 3,86 (3H,s), 5,60 (1H,br s), 6,74 (1H,s), 6,76 (1H,s).

Suoritusesimerkki 23

1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-7-metoksi-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Liuokseen, jossa oli 1-(2-aminoetyyli-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-2,2-dimetyylinaftaleenin hydrokloridia (1,5 g, 5,56 mmol) pyridiinissä (10 ml), lisättiin tipoittein vähitellen, jäällä jäähdyttäen, trifluorietikkahappoanhydridiä (2,34 g, 11,1 mmol). Seosta sekoitettiin 4 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, seos kaadettiin veteen, minkä jälkeen orgaaninen kerros saatettiin uuttoon kloroformilla. Uttoliuos pestiin suolaliuoksella ja vedellä, sitten se kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, sitten liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (heksaani:etyyliasetatti=9:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,55 g, saanto 85%, öljy).

NMR(CDCl₃) δ: 0,87 (3H,s), 1,04 (3H,s), 1,36-2,10 (4H,m), 2,26 (1H,dd, J=3,6Hz, 9,1Hz), 2,70-2,80 (2H,m), 3,20-3,61 (2H,m), 3,78 (3H,s), 6,13 (1H,br s), 6,57 (1H,d, J=2,6Hz), 6,72 (1H,dd, J=2,6Hz, 8,4Hz), 7,02 (1H,d, J=8,4Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₇H₂₂F₃NO₂:

Laskettu: C, 61,99; H, 6,73; N, 4,25; F, 17,30.

Havaittu: C, 61,64; H, 6,74; N, 4,29; F, 17,58.

Suoritus esimerkki 24

7-metoksi-1-[2-(metoksikarbonyyliamino)etyyli]-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritus esimerkissä 23 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetyyli)-7-metoksi-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenin hydrokloridista ja metyylikloorikarbonaatista.

0,86 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,35-1,55 (2H, m),
1,65-2,05 (2H, m), 2,23 (1H, dd, J=3,0 Hz, 8,8 Hz), 2,68-
2,80 (2H, m), 3,10-3,32 (2H, m), 3,66 (3H, s), 3,78 (3H, s),
4,60 (1H, br s), 6,59 (1H, d, J=2,7 Hz),
6,70 (1H, dd, J=2,7 Hz, 8,3 Hz), 6,99 (1H, d, J=8,3 Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{17}H_{25}NO_3$:

Laskettu: C, 70,07; H, 8,65; N, 4,81.

Havaittu: C, 69,87; H, 8,46; N, 4,93.

Suoritus esimerkki 25

7-metoksi-2,2-dimetyyli-1-[2-(3,3-dimetyyliureido)etyylideeni]-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla tavalla kuin suoritus esimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdisteen isomeerien seos (saanto 81%, öljy) 1-(2-aminoetyylideeni)-7-metoksi-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista ja dimetyylikarbamylikloridista. Tuote saatettiin silikageelipylväskromatografiaan ja uudelleen kiteytykseen vastaavien isomeerien erottamiseksi ja puhdistamiseksi.

E-isomeeri

s.p. 146-148 °C (uudelleen kiteytetty petroolieetteri/dietyyli-eetteristä)

NMR ($CDCl_3$) δ : 1,34 (6H, s), 1,57 (2H, t, J=6,0 Hz),
2,61 (2H, t, J=6,0 Hz), 2,92 (6H, s), 3,80 (3H, s),
4,26 (2H, dd, J=5,3 Hz, 7,1 Hz), 4,40 (1H, br s),
5,82 (1H, t, J=7,1 Hz), 6,72 (1H, dd, J=2,6 Hz, 8,4 Hz), 6,96-7,04 (2H, m).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{18}H_{26}N_2O_2$:

Laskettu: C, 71,49; H, 8,67; N, 9,26.

Havaittu: C, 71,32; H, 8,62; N, 9,36.

Z-isomeeri

Öljy

NMR($CDCl_3$) δ : 1,09 (6H, s), 1,66 (2H, t, $J=6,8$ Hz),
2,75 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 2,90 (6H, s), 3,78 (3H, s),
4,17 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 4,21 (1H, br s), 5,50 (1H, t, $J=6,4$ Hz),
6,69 (1H, d, $J=2,6$ Hz), 6,76 (1H, dd, $J=2,6$ Hz, 8,2Hz),
7,03 (1H, d, $J=8,2$ Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{18}H_{26}N_2O_2$:

Laskettu: C, 71,49; H, 8,67; N, 9,26.

Havaittu: C, 71,51; H, 8,72; N, 9,18.

Suoritusesimerkki 26

(Z)-1-[2-(3-tert-butyyloureido)etyylideeni]-7-metoksi-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Liuokseen, jossa oli 1-(2-aminotylideeni)-7-metoksi-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydro naftaleenia (1,5 g, 6,48 mmol) THF:ssä (30 ml), lisättiin vähitelleen tipoittain jäällä jäädyttäen tert-butyylisoyanaattia (0,84 g, 8,43 mmol). Seosta sekoitettiin kahden tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Sitten reaktioseos kaadettiin veteen. Orgaaninen kerros saatettiin etyyliasetaattiin. Uuttoliuos pestiin suolaliuoksella ja vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografiolla (heksaani:etyyliasetaatti=8:2), mitä seurasi uudelleenkiteytys, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (saanto 780 mg, 36%), s.p. 175-176 °C (uudelleenkiteytys etyyliasetaatti/dietyylieetteristä).

NMR(d_6 DMSO) δ : 1,05 (6H, s), 1,21 (9H, s),
1,60 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 2,70 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 3,73 (3H, s),
3,81 (2H, t, $J=5,9$ Hz), 5,42 (1H, t, $J=6,8$ Hz), 5,60 (1H, br s),

5,78 (1H,t,J=6,8Hz), 6,68 (1H,d,J=2,6Hz),
6,79 (1H,dd,J=2,6Hz,8,6Hz), 7,06 (1H,d,J=8,6Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{20}H_{30}N_2O_2$:

Laskettu: C,72,69; H,9,15; N,8,48.

Havaittu: C,72,81; H,9,07; N,8,65.

Suoritus esimerkki 27

7-metoksi-1-[2-(metoksiasetyyliamino)-etyylideeni]-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritus esimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdisteen isomeerien seos 1-(2-aminoetyylideeni)-7-metoksi-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista ja metoksiasetyylikloridista (saanto 75%, öljy).

NMR($CDCl_3$) δ : 1,00-1,15 (6H,m), 1,50-1,70 (2H,m), 2,70-2,80 (2H,m), 3,38-3,50 (3H,m), 3,80-4,00 (5H,m), 4,20-4,40 (2H,m), 5,40-5,80 (1H,m), 6,60-7,20 (3H,m).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{18}H_{25}NO_3$:

Laskettu: C,71,26; H,8,31; N,4,62.

Havaittu: C,71,33; H,8,38; N,4,51.

Suoritus esimerkki 28

7-metoksi-1-[2-(4-metoksibentsoyyliaamino) etyyli]-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samoilla menetelmillä kuin suoritus esimerkeissä 1 ja 11 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetyylideeni)-7-metoksi-2,2-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista p-metoksibentsoyylidikloridista (saanto 71%, öljy).

NMR($CDCl_3$) δ : 0,86 (3H,s), 1,04 (3H,s), 1,32-2,16 (4H,m), 2,30 (1H,m), 2,68-2,80 (2H,m), 3,25-3,72 (2H,m), 3,76 (3H,s), 3,82 (3H,s), 6,10 (1H,br s), 6,65-6,74 (2H,m), 6,87 (2H,d,J=8,8Hz), 7,00 (1H,d,J=8,4Hz),

7,62 (2H, d, J=8,8 Hz) .

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{23}H_{29}NO_3 \cdot 0.5H_2O$:

Laskettu: C, 73,37; H, 8,03; N, 3,72.

Havaittu: C, 73,30; H, 7,78; N, 3,55.

Suoritus esimerkki 29

(E)-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyylideeni]-5,7-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritus esimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetyylideeni)-5,7-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista ja trifluorietikkahappoanhydridistä (saanto 89%), s.p. 143-146 °C (uudelleen kiteytetty etyyliasetaatista).

NMR($CDCl_3$) δ : 1,89 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,50 (2H, t, J=6,0 Hz), 2,66 (2H, t, J=6,2 Hz), 4,17 (2H, t, J=6,4 Hz), 5,92 (1H, t, J=7,3 Hz), 6,35 (1H, br s), 6,93 (1H, s), 7,23 (1H, s).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{16}H_{18}F_3NO$:

Laskettu: C, 64,64; H, 6,10; N, 4,71; F, 19,17.

Havaittu: C, 64,47; H, 6,17; N, 4,81; F, 19,32.

Suoritus esimerkki 30

(E)-5,7-dimetyyli-1-[2-(3,3-dimetyyliureido)etyylideeni]-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritus esimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdisteen isomeerien seos 1-(2-aminoetyylideeni)-5,7-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista ja dimetyylikarbamyylikloridista (saanto 89%). Seos saatettiin silikaagelipylväskromatografiaan ja uudelleen kiteytykseen otsikkoyhdisteen eristämiseksi puhtaassa tilassa (saanto 25%), s.p. 141-143 °C (uudelleen kiteytetty etyyliasetaatista).

NMR(CDCl₃) δ: 1,86 (2H,m), 2,20 (3H,s), 2,28 (3H,s),
2,50 (2H,t,J=5,9Hz), 2,64 (2H,t,J=6,2Hz), 2,92 (6H,s),
4,04 (2H,t,J=6,2Hz), 4,37 (1H,br s), 5,98 (1H,t,J=7,0Hz),
6,98 (1H,s), 7,26 (1H,s).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₇H₂₄N₂O:

Laskettu: C,74,96; H,8,88; N,10,28.

Havaittu: C,75,16; H,8,92; N,10,32.

Suorituseseimerkki 31

5,7-dimetyyli-1-[2-(3,3-dimetyyliureido)etyyli]-1,2,3,4-tetra-
hydronaftaleeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suorituseseimerkissä 11
valmistettiin otsikkoyhdiste 5,7-dimetyyli-1-[2-(3,3-dimetyyli-
ureido)etylideni]-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista (saanto
80%), s.p. 121-123 °C (uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatti/-
heksaanista).

NMR(CDCl₃) δ: 1,65-2,00 (6H,m), 2,17 (3H,s), 2,26 (3H,s),
2,50-2,63 ((2H,m), 2,75-2,87 (1H,m), 2,86 (6H,s),
3,28-3,44 (2H,m), 4,30 (1H,br s), 6,82 (1h,s), 6,84 (1H,s).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₇H₂₆N₂O:

Laskettu: C,74,41; H,9,55; N,10,21.

Havaittu: C,74,45; H,9,56; N,10,13.

Suorituseseimerkki 32

1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-5,7-dimetyyli-1,2,3,4-
tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suorituseseimerkissä 11
valmistettiin otsikkoyhdiste 1-[2-(trifluoriasetyyliamino)-
etylideni]-5,7-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista
(saanto 83%), s.p. 103-105 °C (uudelleenkiteytetty heksaanis-
ta).

NMR(CDCl₃) δ: 1,60-2,00 (6H,m), 2,18 (3H,s), 2,26 (3H,s),
2,50-2,63 (2H,m), 2,75-2,90 (1H,m), 3,40-2,57 (2H,m),
6,23 (1H,br s), 6,80 (1H,s), 6,84 (1H,s).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₆H₂₀F₃NO:

Laskettu: C,64,20; H,6,73; N,4,68; F,19,04.

Havaittu: C,64,22; H,6,73; N,4,67; F,19,18.

Suoritus esimerkki 33

(E)-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyylideeni]-7-metoksi-
1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritus esimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdisteen isomeerien seos 1-(2-aminoetyliideeni)-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista ja trifluori-etikkahappoanhydridistä (saanto 85%). Seos saatettiin silika-geelipylväskromatografiaan ja uudelleen kiteytykseen otsikkoyhdisteen eristämiseksi puhtaassa tilassa (saanto 37%), s.p. 98-100 °C (uudelleen kiteytty dietyylieetteristä).

NMR(CDCl₃) δ: 1,84 (2H,m), 2,53 (2H,t,J=5,5Hz),
2,73 (2H,t,J=6,2Hz), 3,81 (3H,s), 4,18 (2H,t,J=6,2Hz),
5,93 (1H,t,J=7,1Hz), 6,40 (1H,br s),
6,78 (1H,dd,J=2,6Hz,8,4Hz), 7,00-7,10 (2H,m).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₅H₁₆F₃NO₂:

Laskettu: C,60,20; H,5,39; N,4,68.

Havaittu: C,60,23; H,5,39; N,4,76.

Suoritus esimerkki 34

1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritus esimerkissä 11 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyylideeni]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista (saanto

82%, öljy).

NMR(CDCl₃) δ: 1,60-2,10 (6H,m), 2,69 (2H,t, J=5,4Hz), 2,84 (1H,m), 3,47 (2H,q, J=7,0Hz), 3,78 (3H,s), 6,30 (1H,m), 6,65-6,76 (2H,m), 6,99 (1H,d, J=7,7Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₅H₁₈F₃NO₂:

Laskettu: C,59,79; H,6,02; N,4,65:

Havaittu: C,60,09; H,6,06; N,4,40.

Suoritus esimerkki 35

1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-7-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Liuokseen, jossa oli 1-[2-(asetyyliamino)-etyyli]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia (3,14 g, 12,7 mmol) dikloorimetaanissa (70 ml), lisättiin tipoittain jäällä jäähdyttäen booritribromidia (6,4 g, 25,4 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 50 minuutin ajan huoneenlämpötilassa, ja seos kaadettiin veteen. Orgaaninen kerros saatettiin uuttoon kloroformilla. Uuttoliuos pestiin suolaliuoksella ja vedellä, se kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (kloroformi:metanoli=9:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,54 g, saanto 52%), s.p. 153-155 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatista).

NMR(CDCl₃) δ: 1,55-2,10 (6H,m), 1,98 (3H,s), 2,66 (2H,t, J=5,8Hz), 2,68-2,82 (1H,m), 3,28-3,42 (2H,m), 5,72 (1H,br s), 6,61-6,70 (2H,m), 6,85 (1H,br s), 6,92 (1H,d, J=7,7Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₄H₁₉NO₂:

Laskettu: C,72,07; H,8,21; N,6,00.

Havaittu: C,72,01; H,8,34; N,6,01.

Suorituseseimerkki 36

(E)-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyylideeni]-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suorituseseimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdisteen isomeerien seos 1-(2-aminoetyliideenistä)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista ja trifluorietikkahappoanhydridistä (saanto 75%). Seos saatettiin silikageelipylväskromatografiaan ja uudelleenkiteytykseen otsikkoyhdisteen erottamiseksi puhtaassa tilassa (saanto 29%), s.p. 117-119 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatti/heksaanista).

NMR(CDCl₃) δ: 1,85 (2H,m), 2,53 (2H,t,J=6,4Hz), 2,74 (2H,t,J=6,2Hz), 3,88 (3H,s), 3,90 (3H,s), 4,18 (2H,t,J=6,2Hz), 5,83 (1H,t,J=7,1Hz), 6,36 (1H,br s), 6,59 (1H,s), 7,03 (1H,s).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₆H₁₈F₃NO₃:

Laskettu: C,58,36; H,5,51; N,4,25.

Havaittu: C,58,16; H,5,60; N,4,22.

Suorituseseimerkki 37

(E)-1-[2-(asetyyliamino)etyylideeni]-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suorituseseimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdisteen isomeerien seos 1-(2-aminoetyyliideeni)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista ja asetyylikloridista (saanto 78%). Seos saatettiin silikageelipylväskromatografiaan ja uudelleenkiteytykseen otsikkoyhdisteen erottamiseksi puhtaassa tilassa (saanto 39%), s.p. 131-133 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatti/heksaanista).

NMR(CDCl₃) δ: 1,83 (2H,m), 2,02 (3H,s), 2,51 (2H,t,J=5,8Hz), 2,73 (2H,t,J=6,2Hz), 3,87 (3H,s), 3,89 (3H,s), 4,07 (2H,t,J=6,1Hz), 5,58 (1H,br s), 5,84 (1H,t,J=7,1Hz), 6,58 (1H,s), 7,05 (1H,s).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{16}H_{21}NO_3$:

Laskettu: C, 69,79; H, 7,69; N, 5,09.

Havaittu: C, 69,63; H, 7,46; N, 4,99.

Suoritus esimerkki 38

1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-naftaleeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritus esimerkissä 11 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-[2-(asetyyliamino)etylideni]-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenin (saanto 78%, öljy).

NMR($CDCl_3$) δ : 1,60-1,93 (6H, m), 1,98 (3H, s), 2,68 (2H, t, $J=4,9$ Hz), 2,76 (1H, m), 3,22-3,49 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,86 (3H, s), 5,57 (1H, br s), 6,56 (1H, s), 6,66 (1H, s).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{16}H_{23}NO_3$:

Laskettu: C, 69,29; H, 8,36; N, 5,05.

Havaittu: C, 69,86; H, 8,33; N, 4,89.

Suoritus esimerkki 39

1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritus esimerkissä 11 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etylideni]-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenista (saanto 53%), s.p. 76-78 °C (uudelleen kiteytetty etyyliasetaatti/heksaanista).

NMR($CDCl_3$) δ : 1,60-2,10 (6H, m), 2,69 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 2,75-2,87 (1H, m), 3,40-3,57 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,33 (1H, br s), 6,57 (1H, s), 6,63 (1H, s).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{16}H_{20}F_3NO_3$:

Laskettu: C, 58,00; H, 6,08; N, 4,23.

Havaittu: C, 57,94; H, 5,94; N, 4,37.

Suorituseseimerkki 40

1'-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-1,3,3',4'-tetrahydro-7'-metoksispiro[2H-indeeni-2,2'(1'H)-naftaleeni]

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin viite-esimerkissä 6, 7, suorituseseimerkissä 11, viite-esimerkissä 3-B ja suorituseseimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 1,3,3',4'-tetrahydro-spiro[2H-indeeni-2,2'(1'H)-naftaleeni]-1'-onista (saanto 13%), s.p. 149-152 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatti/heksaanista).

NMR($CDCl_3$) δ : 1,60-2,12 (4H,m), 2,44-3,13 (7H,m), 3,20-3,72 (2H,m), 3,80 (3H,s), 6,10 (1H,br s), 6,58 (1H,d,J=2,6Hz), 6,77 (1H,dd,J=2,6Hz,8,2Hz), 7,10-7,22 (5H,m).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{23}H_{24}F_3NO_2$:

Laskettu: C, 68,47; H, 6,00; N, 3,47.

Havaittu: C, 68,69; H, 5,98; N, 3,55.

Suorituseseimerkki 41

1'[2-(asetyyliamino)etyyli]-1,3,3',4'-tetrahydro-7'-metoksispiro[2H-indeeni-2,2'(1'H)-naftaleeni]

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin viite-esimerkissä 6, 7, suorituseseimerkissä 11, viite-esimerkissä 3-B ja suorituseseimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 1,3,3',4'-tetrahydro-spiro[2H-indeeni-2,2'(1'H)-naftalen]-1'-onista (saanto 16%), s.p. 139-141 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatti/heksaanista).

NMR($CDCl_3$) δ : 1,41-2,06 (4H,m), 1,92 (3H,s), 2,45-3,10 (7H,m), 3,10-3,60 (2H,m), 3,80 (3H,s), 5,38 (1H,br s),

6,63 (1H, d, J=2,6 Hz),
7,00-7,21 (5H, m).

6,74 (1H, dd, J=2,6 Hz, 8,2 Hz),

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{23}H_{27}NO_2$:

Laskettu: C, 79,05; H, 7,79; N, 4,01.

Havaittu: C, 79,23; H, 7,82; N, 4,00.

Suoritus esimerkki 42

(E)-9-[asetyyliamino)etyylideeni]-2-isopropoksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyklohepteeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritus esimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdisteen isomeerien seos 9-(2-aminoetyylideeni)-2-isopropoksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyklohepteenistä ja asetyylikloridista (saanto 80%). Seos saatettiin silikageelipylväskromatografiaan otsikkoyhdisteen erottamiseksi puhtaassa tilassa (saanto 33%, öljy).

NMR ($CDCl_3$) δ : 1,32 (6H, d, J=6,0 Hz), 1,71 (4H, br s),
2,01 (3H, s), 2,40 (2H, br s), 2,65 (2H, t, J=5,4 Hz),
4,02 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,52 (1H, m), 5,43 (1H, t, J=6,9 Hz),
5,68 (1H, br s), 6,60-6,72 (2H, m), 6,97 (1H, d, J=8,4 Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{18}H_{25}NO_2$:

Laskettu: C, 75,22; H, 8,77; N, 4,87.

Havaittu: C, 75,41; H, 8,58; N, 4,81.

Suoritus esimerkki 43

9-[2-(asetyyliamino)etyyli]-2-isopropoksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyklohepteeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritus esimerkissä 11 valmistettiin otsikkoyhdiste 9-[2-(asetyyliamino)etyylideeni]-2-isopropoksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyklohepteenistä (saanto 92%, öljy).

NMR ($CDCl_3$) δ : 1,32 (6H, d, J=6,2 Hz), 1,50-2,20 (8H, m), 1,91 (3H, s),
2,70-2,95 (3H, m), 3,07-3,50 (2H, m), 4,51 (1H, m), 5,45 (1H, br s),

6,60 (1H, dd, J=2,6 Hz, 8,1 Hz),
6,98 (1H, d, J=8,1 Hz).

6,66 (1H, d, J=2,6 Hz),

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{18}H_{27}NO_2$:

Laskettu: C, 74,70; H, 9,40; N, 4,84.

Havaittu: C, 74,58; H, 9,37; N, 4,76.

Suoritus esimerkki 44

(E)-9-[2-trifluoriasetyyliamino)etyylideeni]-2-isopropoksi-
6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyklohepteeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritus esimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdisteen isomeerien seos 9-(2-aminoetyylideeni)-2-isopropoksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyklohepteenistä ja trifluorietikkahapponhydridistä (saanto 89%). Seos saatettiin silikageelipylväskromatografiaan otsikkoyhdisteen erottamiseksi puhtaassa tilassa (saanto 38%, öljy).

NMR ($CDCl_3$) δ : 1,33 (6H, d, J=6,2 Hz), 1,73 (4H, br s), 2,42 (2H, br s), 2,65 (2H, br s), 4,14 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,52 (1H, m), 5,44 (1H, t, J=7,0 Hz), 6,40 (1H, br s), 6,63-6,74 (2H, m), 6,98 (1H, d, J=8,4 Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{18}H_{22}F_3NO_2$:

Laskettu: C, 63,33; H, 6,50; N, 4,10

Havaittu: C, 63,51; H, 6,62; N, 4,26

Suoritus esimerkki 45

9-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-2-isopropoksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyklohepteeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritus esimerkissä 11 valmistettiin otsikkoyhdiste 9-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyylideeni]-2-isopropoksi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentsosyklohepteeni (saanto 91%, öljy).

NMR(CDCl₃) δ: 1,32 (6H,d,J=6,2Hz), 1,45-2,25 (8H,m),
2,70-2,90 (3H,m), 3,17-3,60 (2H,m), 4,51 (1H,m), 6,20 (1H,br s),
6,58-6,68 (2H,m), 6,99 (1H,d,J=8,4Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₈H₂₄F₃NO₂:

Laskettu: C,62,96; H,7,04; N,4,08.

Havaittu: C,62,81; H,7,00; N,3,97.

Suoritus esimerkki 46

6-metoksi-2,2-dimetyyli-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-
indaani

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritus esimerkissä 1
valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetyyli)-6-metoksi-2,2-
dimetyyli-indaanin hydrokloridista ja trifluorietikkahappo-
anhydridistä (saanto 93%, öljy).

NMR(CDCl₃) δ: 1,01 (3H,s), 1,12 (3H,s), 1,61-1,97 (2H,m),
2,51-2,71 (3H,m), 3,53 (2H,dd,J=7,2Hz,13,8Hz), 3,80 (3H,s),
6,32 (1H,br s), 6,70 (1H,dd,J=2,4Hz), 8,0Hz),
6,76 (1H,d,J=2,4Hz), 7,07 (1H,d,J=8,0Hz).

Suoritus esimerkki 47

(E)-6-metoksi-2,2-dimetyyli-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)ety-
lideeni]indaani

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritus esimerkissä 1
valmistettiin otsikkoyhdiste (E)-1-(2-aminoetylideeni-6-metok-
si-2,2-dimetyyli-indaanista ja trifluorietikkahappoanhydridis-
tä (saanto 96%, öljy).

NMR(CDCl₃) δ: 1,37 (6H,s), 2,83 (2H,s), 3,81 (3H,s),
4,32 (2H,dd,J=6,0Hz,7,4Hz), 5,82 (1H,t,J=7,4Hz), 6,36 (1H,br s),
6,83 (1H,dd,J=2,4Hz,8,0Hz), 6,89 (1H,d,J=2,4Hz),
7,10 (1H,d,J=8,0Hz).

Suorituseseimerkki 48

(Z)-6-metoksi-2,2-dimetyyli-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyli-deeni]indaani

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suorituseseimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste (Z)-1-(2-aminoetylideeni)-6-metoksi-2,2-dimetyyli-indaanista ja trifluorietikkahappoanhydridistä (saanto 43%), s.p. 107-108 °C (uudelleenkiteytetty isopropyylieetteri/heksaanista).

NMR(CDCl₃) δ: 1,20(6H,s), 2,75(2H,s), 3,81(3H,s), 4,41(2H,t,J=6,4Hz), 5,35(1H,t,J=6,4Hz), 6,39(1H,br s), 6,85(1H,dd,J=2,2Hz,8,4Hz), 6,95(1H,d,J=2,2Hz), 7,17(1H,d,J=8,4Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₆H₁₈F₃NO₂:

Laskettu: C,61,34; H,5,79; N,4,47.

Havaittu: C,61,25; H,5,92; N,4,52.

Suorituseseimerkki 49

6-metoksi-1-[3-(trifluoriasetyyliamino)propyyli]indaani

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suorituseseimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(3-aminopropyyli)-6-metoksi-indaanista ja trifluorietikkahappoanhydridistä (saanto 97%, öljy).

NMR(CDCl₃) δ: 1,40-1,94(5H,m), 2,01-2,38(1H,m), 2,69-2,90(2H,m), 3,02-3,18(1H,m), 3,42(2H,q,J=6,6Hz), 3,80(3H,s), 6,30(1H,br s), 6,69-6,75(2H,m), 7,08-7,15(1H,m).

Suorituseseimerkki 50

1-[3-(asetyyliamino)propyyli]-6-metoksi-indaani

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suorituseseimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(3-aminopropyyli)-6-metoksi-

indaanista ja asetyylikloridista (saanto 69%), s.p. 74-75 °C (uudelleenkiteytetty isopropyylieetteristä).

NMR(CDCl₃) δ: 1,35-1,92 (5H,m), 1,98 (3H,s), 2,20-2,38 (1H,m), 2,71-2,90 (2H,m), 3,02-3,16 (1H,m), 3,29 (2H,dd,J=7,0Hz,13,0Hz), 3,80 (3H,s), 5,49 (1H,br s), 6,67-6,74 (2H,m), 7,08-7,14 (1H,m).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₅H₂₁NO₂:

Laskettu: C,72,84; H,8,56; N,5,66.

Havaittu: C,72,81; H,8,49; N,5,97.

Suorituseseimerkki 51

6-metoksi-1-[2-(propionyyliamino)etyyli]indaan

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suorituseseimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetyyli)-6-metoksi-indaanista ja propionyylikloridista (saanto 60%), s.p. 76-77 °C (uudelleenkiteytetty isopropyylieetteri/heksaanista).

NMR(CDCl₃) δ: 1,15 (3H,t,J=7,8Hz), 1,50-1,80 (2H,m), 1,97-2,40 (2H,m), 2,19 (2H,q,J=7,8Hz), 2,68-2,95 (2H,m), 3,04-3,18 (1H,m), 3,33-3,45 (2H,m), 3,79 (3H,s), 5,46 (1H,br s), 6,68-6,76 (2H,m), 7,11 (1H,d,J=8,0Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₅H₂₁NO₂:

Laskettu: C,72,84; H,8,56; N,5,66.

Havaittu: C,72,82; H,8,42; N,5,62.

Suorituseseimerkki 52

(E)-5,6,7-trimetoksi-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etylideeni]-indaan

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suorituseseimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste (E)-1-(2-aminoetylideeni)-5,6,7-trimetoksi-indaanista ja trifluorietikkahappoanhydridistä (saanto 83%), s.p. 97-98 °C (uudelleenkiteytetty isopropyylieetteristä).

NMR(CDCl₃) δ: 2,75-2,83 (2H,m), 2,90-3,02 (2H,m), 3,84 (3H,s), 3,86 (3H,s), 3,93 (3H,s), 4,12 (2H,t,J=6,4Hz), 6,20-6,40 (2H,m), 6,57 (1H,s).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₆H₁₈F₃NO₄:

Laskettu: C,55,65; H,5,25; N,4,06.

Havaittu: C,55,64; H,5,23; N,4,10.

Suorituseseimerkki 53

5,6,7-trimetoksi-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]indaani

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suorituseseimerkissä 11 valmistettiin otsikkoyhdiste (E)-5,6,7-trimetoksi-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etylideni]indaanista öljymäisenä tuotteena. Saanto oli 97%.

NMR(CDCl₃) δ: 1,62-1,95 (2H,m), 2,18-2,38 (1H,m), 2,69-2,84 (1H,m), 2,90-3,12 (2H,m), 3,21-3,34 (1H,m), 3,55-3,77 (2H,m), 3,84 (3H,s), 3,85 (3H,s), 3,93 (3H,s), 6,60 (2H,br s).

Suorituseseimerkki 54

(E)-5-bromi-6-metoksi-7-metyyli-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etylideni]indaani

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suorituseseimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste (E)-1-(2-aminoetylideni)-5-bromi-6-metoksi-7-metyyli-indaanista ja trifluorietikkahappoanhydridistä (saanto 89%), s.p. 138-139 °C (uudelleenkiteytetty isopropyylieetteristä).

NMR(CDCl₃) δ: 2,44 (3H,s), 2,76-2,86 (2H,m), 2,88-2,99 (2H,m), 3,76 (3H,s), 4,15 (2H,t,J=6,4Hz), 5,87-5,96 (1H,m), 6,41 (1H,br s), 7,32 (1H,s).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{15}H_{15}BrF_3NO_2$:

Laskettu: C, 47,64; H, 4,00; N, 3,70.

Havaittu: C, 47,59; H, 3,96; N, 3,60.

Suorituseseimerkki 55

6-metoksi-7-metyyli-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-indaani

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suorituseseimerkissä 11 valmistettiin otsikkoyhdiste (E)-5-bromi-6-metoksi-7-metyyli-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etylideni]indaanista (saanto 68%), s.p. 126-127 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatti/-heksaanista).

NMR($CDCl_3$) δ : 1,62-2,32 (4H,m), 2,16 (3H,s), 2,74-3,05 (2H,m), 3,22-3,58 (3H,m), 3,81 (3H,s), 6,17 (1H,br s), 6,69 (1H,d,J=8,2Hz), 7,02 (1H,d,J=8,2Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{15}H_{18}F_3NO_2$:

Laskettu: C, 59,79; H, 6,02; N, 4,65.

Havaittu: C, 59,96; H, 5,95; N, 4,62.

Suorituseseimerkki 56

1-[2-(krotonoyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suorituseseimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetyyli)-6-metoksi-indaanista ja krotonoyylikloridista (saanto 37%), s.p. 107-108 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatti/isopropyylieetteristä).

NMR($CDCl_3$) δ : 1,52-1,78 (2H,m), 1,85 (3H,dd,J=1,6Hz, 6,8Hz), 2,01-2,18 (1H,m), 2,25-2,41 (1H,m), 2,69-2,95 (2H,m), 3,05-3,20 (1H,m), 3,40-3,51 (2H,m), 3,79 (3H,s), 5,47 (1H,br s), 5,77 (1H,dd,J=1,6Hz, 15,2Hz), 6,70-6,93 (3H,m), 7,11 (1H,d,J=8,2Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{16}H_{21}NO_2$:

Laskettu: C, 74,10; H, 8,16; N, 5,40.

Havaittu: C, 73,80; H, 8,22; N, 5,28.

Suoritus esimerkki 57

6-metoksi-1-[2-(metoksikarbonyyliamino)etyyli]indaani

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritus esimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetyyli)-6-metoksi-indaanista ja metyylikloroformaattista (saanto 67%) öljymäisenä tuotteena.

NMR($CDCl_3$) δ : 1,50-1,80 (2H,m), 1,97-2,14 (1H,m),
2,23-2,40 (1H,m), 2,69-2,96 (2H,m), 3,02-3,20 (1H,m),
3,25-3,38 (2H,m), 3,68 (3H,s), 3,80 (3H,s), 4,72 (1H,br s),
6,72 (1H,dd, J=2,6Hz, 8,4Hz), 6,74 (1H,br s), 7,11 (1H,d, J=8,4Hz).

Suoritus esimerkki 58

(E)-7-bromi-6-metoksi-5-metyyli-1-[2-trifluoriasetyyliamino)-etylideni]indaani

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritus esimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste (E)-1-(2-aminoetylideni)-7-bromi-6-metoksi-5-metyyli-indaanista ja trifluorietikkahappoanhydridistä (saanto 88%), s.p. 117-118 °C (uudelleen kiteytetty etyyliasetatti/isopropyylieetteristä).

NMR($CDCl_3$) δ : 2,33 (3H,s), 2,78-2,88 (2H,m), 2,90-2,98 (2H,m),
3,79 (3H,s), 4,17 (2H,t, J=6,2Hz), 6,42 (1H,br s),
6,81-6,91 (1H,m), 7,03 (1H,s).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{15}H_{15}BrF_3NO_2$:

Laskettu: C, 47,64; H, 4,00; N, 3,70.

Havaittu: C, 47,85; H, 3,90; N, 3,75.

Suorituseseimerkki 59

6-metoksi-5-metyyli-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-
indaani

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suorituseseimerkissä 11 valmistettiin otsikkoyhdiste (E)-7-bromi-6-metoksi-5-metyyli-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etylideni]indaanista (saanto 49%), s.p. 105-106 °C (uudelleenkitetytty etyyliasetaatti/-heksaanista).

NMR(CDCl₃)δ: 1,61-1,80(2H,m), 2,04-2,41(2H,m), 2,19(3H,s), 2,70-2,96(2H,m), 3,08-3,21(1H,m), 3,50(2H,q,J=7,0Hz), 3,82(3H,s), 6,30(1H,br s), 6,68(1H,s), 7,00(1H,s).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₅H₁₈F₃NO₂:

Laskettu: C,59,79; H,6,02; N,4,65.

Havaittu: C,59,44; H,6,04; N,4,71.

Suorituseseimerkki 60

1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-6-hydroksi-indaani

Liuokseen, jossa oli 1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaania (6,40 g, 27,4 mmol) dikloorimetäänissa (150 ml) lisättiin tipoittain jäillä jäähdyttäen booritribromidia (5,19 ml, 54,8 mmol). Sitten seosta sekoitettiin tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin veteen. Seosta sekoitettiin 8 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, ja se saatettiin uuttoon kloroformilla. Uttoliuos pestiin suolaliuoksella, ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös uudelleenkitetyttiin etyyliasetaatii/isopropyylieetteristä, jolloin saatiin 4,70 g (saanto 78%) otsikkoyhdistettä, s.p. 107-108 °C.

NMR(CDCl₃)δ: 1,50-1,75(2H,m), 1,90-2,08(1H,m), 1,98(3H,s), 2,20-2,35(1H,m), 2,66-2,87(2H,m), 2,98-3,13(1H,m), 3,35(2H,dd,J=7,0Hz), 5,80(1H,br s), 6,64-6,74(2H,m), 7,04(1H,d,J=7,8Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{13}H_{17}NO_2$:

Laskettu: C, 71,21; H, 7,81; N, 6,39.

Havaittu: C, 70,93; H, 7,90; N, 6,21.

Suoritus esimerkki 61

1-bentsyylioksikarbonyyli-N-[2-(6-metoksi-indan-1-yyli)etyyli]-4-piperidiinikarboksamidi

Liuokseen, jossa oli 1-(2-aminoetyyli)-6-metoksi-indaania (1,00 g, 5,23 mmol), 1-bentsyylioksikarbonyyli-4-piperidiinikarboksylihappoa (1,38 g, 5,23 mmol) ja 1-hydroksi-1H-bentso-triatsolia (0,78 g, 5,75 mmol) DMF:ssä (20 ml) lisättiin 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodiimidin hydrokloridia (WSC; 1,10 g, 5,75 mmol). Seosta sekoitettiin 6 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin vettä, ja seos saatettiin uuttoon etyyliasetaatilla. Uttoliuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (kloroformi/metanoli, 95:5), jolloin saatiin 2,10 g (saanto 92%) otsikkoyhdistettä, s.p. 132-133 °C.

NMR($CDCl_3$) δ : 1,50-1,88 (6H,m), 1,95-2,40 (3H,m), 2,70-2,95 (4H,m), 3,02-3,20 (1H,m), 3,33-3,45 (2H,m), 3,78 (3H,s), 4,13-4,26 (2H,m), 5,12 (2H,s), 5,42 (1H,br s), 6,67-6,74 (2H,m), 7,11 (1H,d, J07,6Hz), 7,35 (5H,s).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{26}H_{32}N_2O_4$:

Laskettu: C, 71,53; H, 7,39; N, 6,42.

Havaittu: C, 72,00; H, 7,53; N, 7,09.

Suoritus esimerkki 62

6-etoksi-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]indaani

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritus esimerkissä 1

valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetyyli)-6-etoksi-indaanista ja trifluorietikkahappoanhydridistä (saanto 36%), s.p. 85-86 °C (uudelleenkiteytetty isopropyylieetteri/heksaanista).
 NMR(CDCl₃) δ: 1,41(3H,t,J=7,0Hz), 1,62-1,81(2H,m),
 2,04-2,20(1H,m), 2,28-2,41(1H,m), 2,71-2,98(2H,m),
 3,08-3,21(1H,m), 3,50(2H,q,J=7,0Hz), 4,02(2H,q,J=7,0Hz),
 6,32(1H,br s), 6,71-6,76(2H,m), 7,12(1H,d,J=8,4Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₅H₁₈F₃NO₂:

Laskettu: C,59,79; H,6,02; N,4,65.

Havaittu: C,59,31; H,6,00; N,4,85.

Suorituseseimerkki 63

6-(2-fenyylitetoksi)-1-[2-trifluoriasetyyliamino)etyyli]indaani

Olenneaisesti samalla menetelmällä kuin suorituseseimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetyyli)-6-(2-fenyylitetoksi)indaanista ja trifluorietikkahappoanhydridistä (saanto 63%), s.p. 114-115 °C

(uudelleenkiteytetty isopropyylieetteri/heksaanista).

NMR(CDCl₃) δ: 1,60-1,80(2H,m), 2,02-2,18(1H,m),
 2,22-2,40(1H,m), 2,70-2,95(2H,m), 3,04-3,19(3H,m),
 3,48(2H,q,J=7,2Hz), 4,15(2H,t,J=7,0Hz), 6,23(1H,br s),
 6,69-6,74(2H,m), 7,10(1H,d,J=8,6Hz), 7,20-7,38(5H,m).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₂₁H₂₂F₃NO₂:

Laskettu: C,66,83; H,5,88; N,3,71.

Havaittu: C,66,86; H,5,77; N,4,04.

Suorituseseimerkki 64

1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-7-(N-metyyliamino)naftaleeni

Liuokseen, jossa oli 1-(2-aminoetyyli)-7-formyyliamino-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia (1,80 g, 8,25 mmol) THF:ssa (20 ml),

lisättiin jäillä jäähdyttäen litiumalumiinihydridiä (0,63 g, 16,5 mmol). Seosta kuumennettiin 4 tunnin ajan palautusjäähdyttäen argon-ilmakehässä. Reaktioseosta jäähdytettiin jäillä, siihen lisättiin vettä (0,9 ml), mitä seurasi vielä etyyliasettaatin, vedettömän magnesiumsulfaatin ja seliitin peräkkäinen lisäys. Seos saatettiin suodatukseen ja suodos konsentroitiin alennetussa paineessa. Konsentraatti liuotettiin DMF:iin (20 ml). Liuokseen lisättiin 4-nitrofenyyliasettaattia (1,33 g, 7,34 mmol), ja seosta sekoitettiin 20 minuutin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin vettä, ja seos saatettiin uuttoon etyyliasetaatilla. Uuttoliuos pestiin suolaliuoksella, ja se kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografiolla (metanoli/etyyliasettaatti, 97:3 -> 96:5), jolloin saatiin 1,10 g (saanto 54%) otsikkoyhdistettä öljymäisenä tuotteena.

NMR(CDCl₃) δ : 1,60-2,00(6H,m), 1,95(3H,s), 2,60-2,85(3H,m), 2,81(3H,s), 3,20-3,50(3H,m), 5,63(1H,br s), 6,40-6,47(2H,m), 6,89(1H,d,J=7,8Hz).

Suorituseseimerkki 65

(R)-1-[2-(asetyyliamino)etyyli]etyyli]-6-metoksi-indaani

1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaanille suoritettiin optinen erottelu korkeatehoisella nestekromatografiolla (pumpu L-6000; detektor, L-4000, päivityksen suorittava laite, D-2500; automaattinen annostelija, AS-2000; pylväs, Ceramospher RU-1: liikkuva faasi, metanoli; virtausnopeus, 0,6 ml/min; pylvään lämpötila, 50 °C; detektio aallonpituus, 290 nm; näytteen pitoisuus, 6%; syöttötilavuus, 0,1 ml; syöttötiheys, 100 kertaa) otsikkoyhdisteen saamiseksi (99 mg) s.p. 95-96 °C [α]_{Hg365} +80,7° (c 0,3,CHCl₃).

Suorituseseimerkki 66

S-1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani

Olenneaisesti samalla menetelmällä kuin suorituseseimerkissä 65 suoritettiin 1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaanille optinen erottelu korkeatehoisella nestekromatografiolla jolloin saatiin otsikkoyhdiste (119 mg), s.p. 93-94°C. $[\alpha]_{\text{Hg}365} +80,7^\circ$ (c 0,3, CHCl_3).

Suorituseseimerkki 67

(R)-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani

Seosta, jossa oli (R)-1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaania (50 mg, 0,21 mmol) ja hydratsiinihydraattia (1 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 26 tunnin ajan argon-ilma-kehässä. Reaktioseos jäähdytettiin, siihen lisättiin suolaliuosta, mitä seurasi uutto kloroformilla. Uttoliuos pestiin suolaliuoksella, minkä jälkeen kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa, jolloin saatiin 39 mg (saanto 95%) (R)-1-(2-aminoetyyli)-6-metoksi-indaania öljymäisenä tuotteena. Tämä tuote liuotettiin kloroformiin (0,8 ml), johon lisättiin trietyyliamiinia (57 μl , 0,41 mmol), ja seos jäähdytettiin jäällä. Seokseen lisättiin tipoittain trifluorietikkahapponanhydridiä (43 μl , 0,31 mmol), ja sitä sekoitettiin 20 minuutin ajan. Reaktioseokseen lisättiin vettä, ja se saatettiin uuttoon etyyliasetaatilla. Uttoliuos pestiin suolaliuoksella, ja se kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografiolla (heksaani/etyyliasetaat, 7:3), jolloin saatiin 41 mg (saanto 70%) otsikkoyhdistettä, s.p. 65-66°C (uudelleenkiteytetty isopropyylieetteri/heksaanista). $[\alpha]_{\text{Hg}365} -51,8^\circ$ (c 0,3, CHCl_3)

Suorituseseimerkki 68

(S)-1-[2-trifluoriasetyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani

Olenneaisesti samalla menetelmällä kuin suorituseseimerkissä 67 37 mg (saanto 93%) (S)-1-(2-aminoetyyli)-6-metoksi-indaania valmistettiin (S)-1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaanista (50 mg, 0,21 mmol). Pieni annos tätä yhdistettä muunnettiin hydrokloridiksi käyttäen HCl/etanolia. Tuote saostettiin lisäämällä dietyylieetteriä. $[\alpha]_D -30,0^\circ$ (c 0,15, H₂O), s.p. 180-181 °C. Vapaa emäs saatettiin trifluoriasetylointiin olenneaisesti samalla tavalla kuin suorituseseimerkissä 67, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (saanto 63%), s.p. 65-66 °C (uudelleenkiteytetty isopropyylieetteri/heksaanista). $[\alpha]_{Hg^{365}} +54,9^\circ$ (c 0,3, CHCl₃).

Suorituseseimerkki 69

1-[2-(isobutyryyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani

Olenneaisesti samalla menetelmällä kuin suorituseseimerkissä 1, valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetyyli)-6-metoksi-indaanista ja isobutyryylikloridista (saanto 94%), s.p. 104-105 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatti/isopropyylieetteristä).

NMR(CDCl₃) δ : 1,14 (6H,d,J=6,6Hz), 1,50-1,81 (2H,m),
 1,96-2,14 (1H,m), 2,25-2,40 (2H,m), 2,68-2,95 (2H,m),
 3,02-3,18 (1H,m) 3,32-3,44 (2H,m), 3,78 (3H,s), 5,49 (1H,br s),
 6,67-6,75 (2H,m), 7,11 (1H,d,J=8,0Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₆H₂₃NO₂:

Laskettu: C, 73,53; H, 8,87; N, 5,36.

Havaittu: C, 73,64; H, 9,02; N, 5,35.

Suorituseseimerkki 70

(S)-1-[2-(3-etyyliureido)etyyli]-6-metoksi-indaani

Suspensioon, jossa oli (S)-1-(2-aminoetyyli)-6-metoksi-indaani hydrokloridia (0,10 g, 0,44 mmol) ja trietyyliamiinia (61 μ l, 0,44 mmol) asetonitriilissä (3 ml), lisättiin etyyli-isosyanaattia (35 μ l, 0,44 mmol). Seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan huoneenlämpötilassa, sitten laimennettiin vedellä ja tuote uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin 1N suolahapolla ja suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin vakuuissa. Jäännös uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista ja isopropyylieetteristä, mikä tuotti otsikkoyhdisteen (79 mg, saanto 69%), s.p. 104-105 °C. $[\alpha]_{\text{Hg}365} +48,8^\circ$ (c 0,5, CHCl_3).

NMR(CDCl_3) δ : 1,14 (3H,t,J=7,2Hz), 1,52-1,80 (2H,m), 1,97-2,15 (1H,m), 2,26-2,40 (1H,m), 2,68-2,95 (2H,m), 3,07-3,37 (5H,m), 3,79 (3H,s), 4,20-4,35 (2H,m), 6,68-6,75 (2H,m), 7,11 (1H,d,J=8,2Hz).

Suorituseseimerkki 71

1-[2-(4-bromibentsoyyliamino)-6-metoksi-indaani

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suorituseseimerkissä 1 valmistettiin otsikkoyhdiste 1-(2-aminoetyyli)-6-metoksi-indaanista ja 4-bromibentsoyylikloridista (saanto 94%), s.p. 142-143 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatista).

NMR(CDCl_3) δ : 1,62-1,95 (2H,m), 2,03-2,24 (1H,m), 2,26-2,43 (1H,m), 2,70-2,96 (2H,m), 3,12-3,30 (1H,m), 3,56-3,63 (2H,m), 3,77 (3H,s), 6,09 (1H,br s), 6,68-6,77 (2H,m), 7,12 (1H,d,J=8,0Hz), 7,55 (4H,s).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$:

Laskettu: C, 73,53; H, 8,87; N, 5,36.

Havaittu: C, 73,64; H, 9,02; N, 5,35.

Suorituseseimerkki 72

6-metoksi-2-fenyyli-1-[2-trifluoriasetyyliamino) etyyli]indaani

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritusesimerkissä 11 valmistettiin otsikkoyhdiste 5-metoksi-2-fenyyli-3-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-1H-indeenistä (saanto 68%), s.p. 109-111 °C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatista ja heksaanista).

NMR(d_6 -DMSO) δ : 1,20-1,45 (2H,m), 2,95-3,38 (5H,m), 3,70-3,82 (1H,m), 3,75 (3H,s), 6,76 (1H,dd, $J=2,4$ Hz, 8,2Hz), 6,90 (1H,d, $J=2,4$ Hz), 7,16-7,36 (6H,m), 9,31 (1H,br s).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{20}H_{20}NO_2$:

Laskettu: C,66,11; H,5,55; N,3,85; F,15,68.

Havaittu: C,66,04; H,5,58; N,3,79; F,15,73.

Suoritusesimerkki 73

1-[3-(trifluoriasetyyliamino)propyyli]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritusesimerkissä 11 valmistettiin otsikkoyhdiste 4-[3-(trifluoriasetyyliamino)propyyli]-6-metoksi-1,2-dihydronaftaleenista (saanto 91%, öljy).

NMR($CDCl_3$) δ : 1,53-1,90 (8H,m), 2,69 (2H,t, $J=5,7$ Hz), 2,77 (1H,m), 3,30-3,46 (2H,m), 3,78 (3H,s), 6,33 (1H,br s), 6,65-6,73 (2H,m), 6,99 (1H,d, $J=9,2$ Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{16}H_{20}F_3NO_2$:

Laskettu: C,60,94; H,6,39; N,4,44.

Havaittu: C,61,01; H,6,30; N,4,39.

Suoritusesimerkki 74

1-[3-(asetyyliamino)propyyli]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritusesimerkissä 11 valmistettiin otsikkoyhdiste 4-[3-(asetyyliamino)propyyli]-6-metoksi-1,2-dihydronaftaleenista (saanto 84%), s.p. 71-73 °C

(uudelleenkiteytetty etyyliasetaatista ja heksaanista).

NMR(CDCl₃) δ: 1,50-1,95(8H,m), 1,97(3H,s), 2,61-2,81(3H,m),
3,20-3,35(2H,m), 3,78(3H,s), 5,47(1H,br s), 6,63-6,71(2H,m),
6,98(1H,d,J=9,2Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₆H₂₃NO₂:

Laskettu: C,73,53; H,8,87; N,5,36.

Havaittu: C,73,26; H,8,66; N,5,38.

Suoritus esimerkki 75

1-[4-(trifluoriasetyyliamino)butyyli-7-metoksi-1,2,3,4-tetra-
hydronaftaleeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritus esimerkissä 11
valmistettiin otsikkoyhdiste 4-[4-trifluoriasetyyliamino)butyy-
li]-6-metoksi-1,2-dihydronaftaleenista (saanto 58%, öljy).

NMR(CDCl₃) δ: 1,30-1,90(10H,m), 2,61-2,80(3H,m),
3,38(2H,q,J=6,7Hz), 3,78(3H,s), 6,33(1H,br s),
6,64-6,72(2H,m), 6,98(1H,d,J=9,1Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₇H₂₂F₃NO₂:

Laskettu: C,61,99; H,6,79; N,4,25; F,17,30.

Havaittu: C,61,79; H,6,72; N,4,11; F,17,25.

Suoritus esimerkki 76

1-[4-(asetyyliamino)butyyli]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronafta-
leeni

Olennaisesti samalla menetelmällä kuin suoritus esimerkissä 11
valmistettiin otsikkoyhdiste 4-[4-(asetyyliamino)butyyli]-6-
metoksi-1,2-dihydronaftaleenista (saanto 86%, öljy).

NMR(CDCl₃) δ: 1,30-1,90(10H,m), 1,97(3H,s), 2,62-2,80(3H,m),
3,25(2H,q,J=6,4Hz), 3,78(3H,s), 5,52(1H,br s),
6,63-6,72(2H,m), 6,98(1H,d,J=8,8Hz).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{17}H_{25}NO_2$:

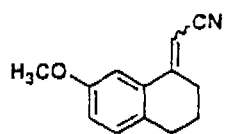
Laskettu: C, 74,14; H, 9,15; N, 5,09.

Havaittu: C, 73,92; H, 9,10; N, 5,04.

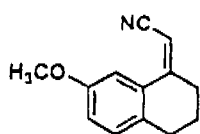
Suoritus-esimerkeillä saatujen yhdisteiden kemialliset kaavat ovat seuraavat:

1.
2.
3.
4.
5.

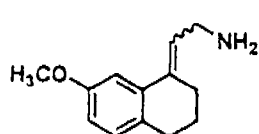
6.
7.
8.
9.
10.



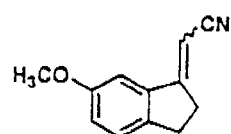
Viite-esimerkki 1



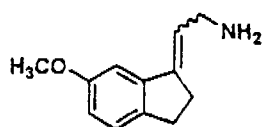
Viite-esimerkki 2



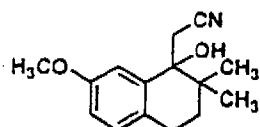
Viite-esimerkki 3



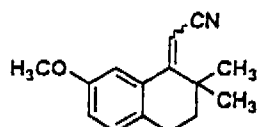
Viite-esimerkki 4



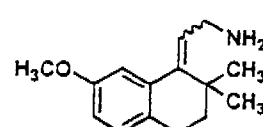
Viite-esimerkki 5



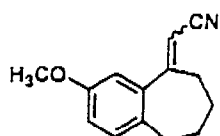
Viite-esimerkki 6



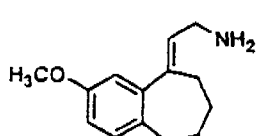
Viite-esimerkki 7



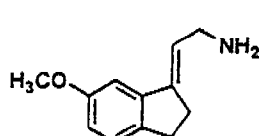
Viite-esimerkki 8



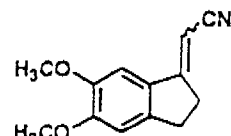
Viite-esimerkki 9



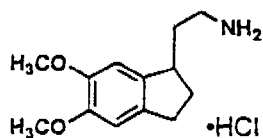
Viite-esimerkki 10



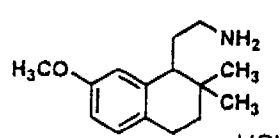
Viite-esimerkki 11



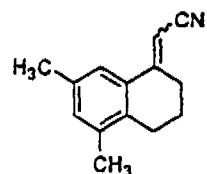
Viite-esimerkki 12



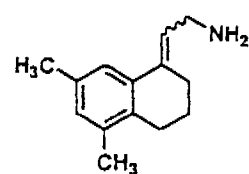
Viite-esimerkki 13



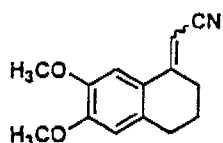
Viite-esimerkki 14



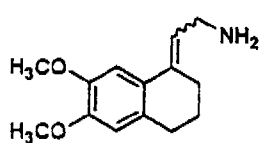
Viite-esimerkki 15



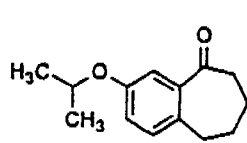
Viite-esimerkki 16



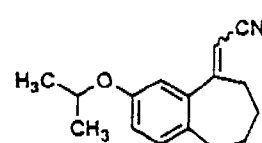
Viite-esimerkki 17



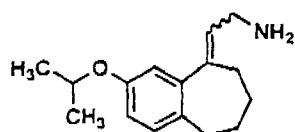
Viite-esimerkki 18



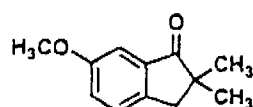
Viite-esimerkki 19



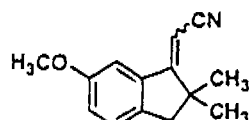
Viite-esimerkki 20



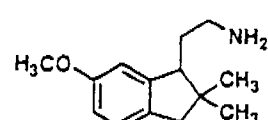
Viite-esimerkki 21



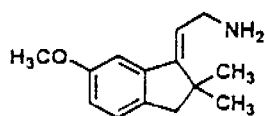
Viite-esimerkki 22



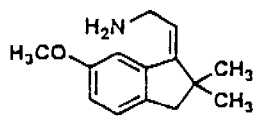
Viite-esimerkki 23



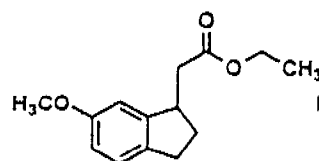
Viite-esimerkki 24



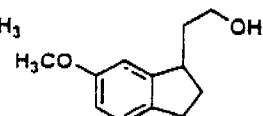
Viite-esimerkki 25



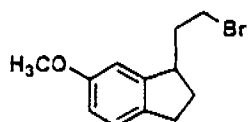
Viite-esimerkki 26



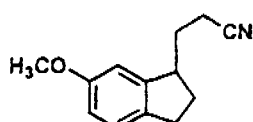
Viite-esimerkki 27



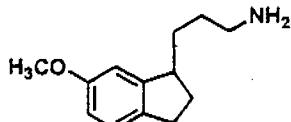
Viite-esimerkki 28



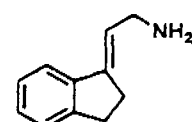
Viite-esimerkki 29



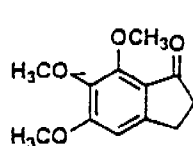
Viite-esimerkki 30



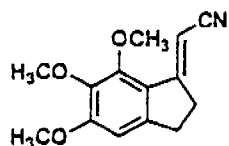
Viite-esimerkki 31



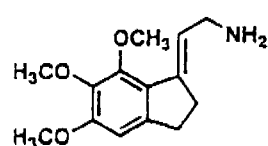
Viite-esimerkki 32



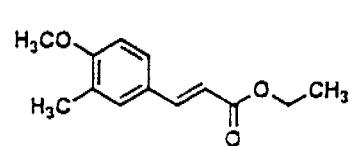
Viite-esimerkki 33



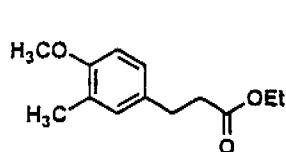
Viite-esimerkki 34



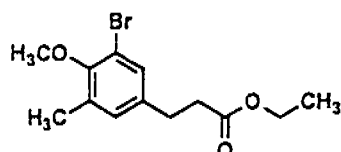
Viite-esimerkki 35



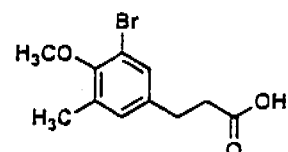
Viite-esimerkki 36



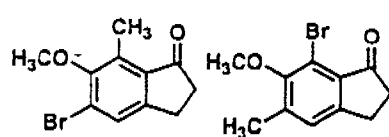
Viite-esimerkki 37



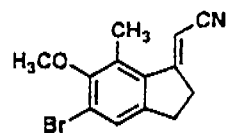
Viite-esimerkki 38



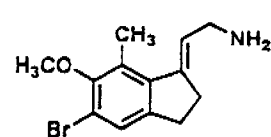
Viite-esimerkki 39



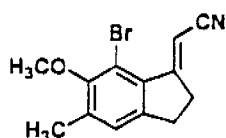
Viite-esimerkki 40



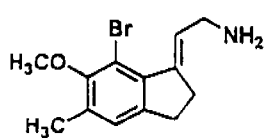
Viite-esimerkki 41



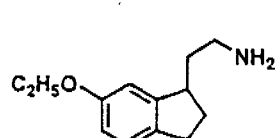
Viite-esimerkki 42



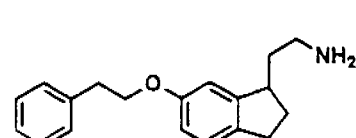
Viite-esimerkki 43



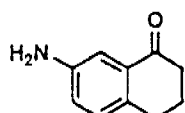
Viite-esimerkki 44



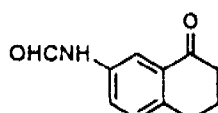
Viite-esimerkki 45



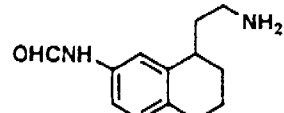
Viite-esimerkki 46



Viite-esimerkki 47

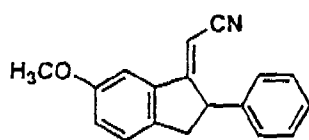


Viite-esimerkki 48

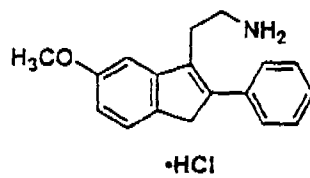


Viite-esimerkki 49

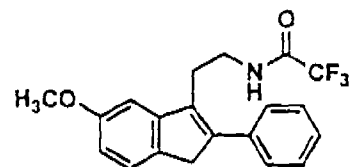




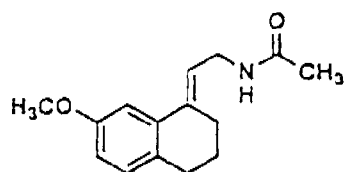
Viite-esimerkki 65



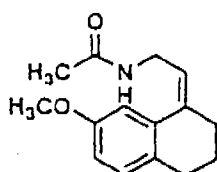
Viite-esimerkki 66



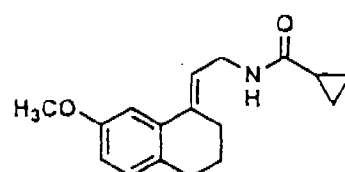
Viite-esimerkki 67



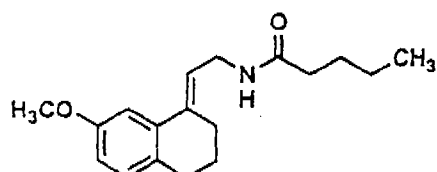
Suoritusesimerkki 1



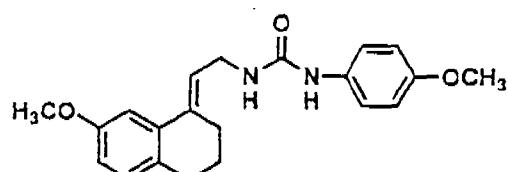
Suoritusesimerkki 2



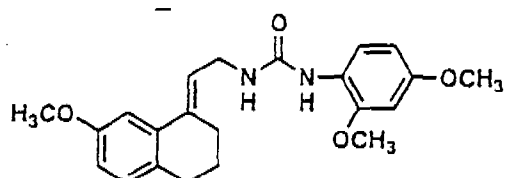
Suoritusesimerkki 3



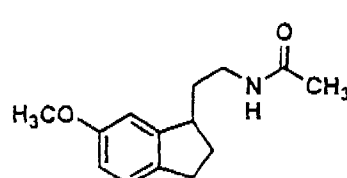
Suoritusesimerkki 4



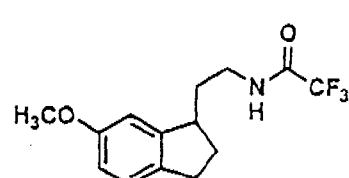
Suoritusesimerkki 5



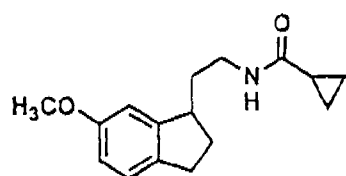
Suoritusesimerkki 6



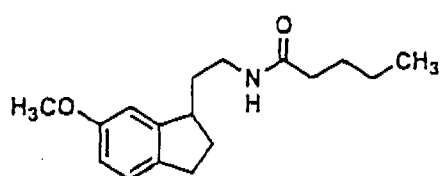
Suoritusesimerkki 7



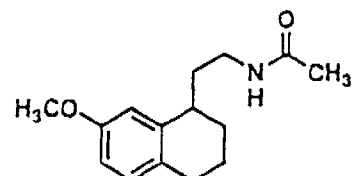
Suoritusesimerkki 8



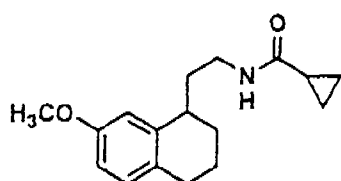
Suoritusesimerkki 9



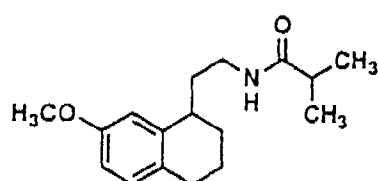
Suoritusesimerkki 10



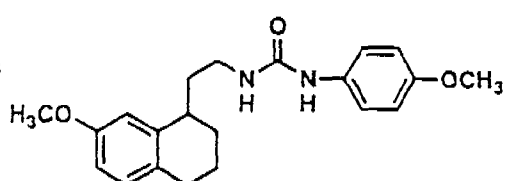
Suoritusesimerkki 11



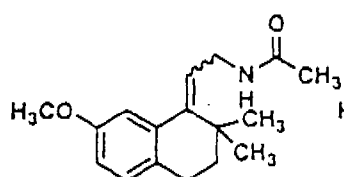
Suoritusesimerkki 12



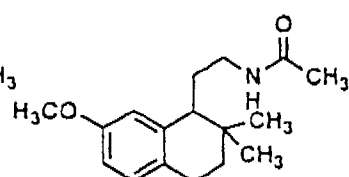
Suoritusesimerkki 13



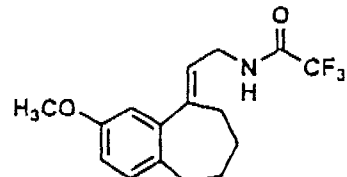
Suoritusesimerkki 14



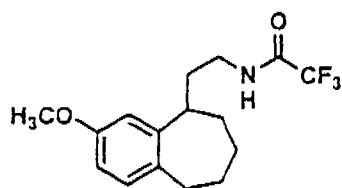
Suoritusesimerkki 15



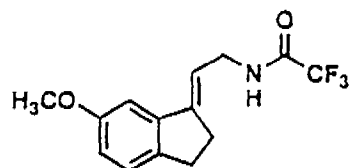
Suoritusesimerkki 16



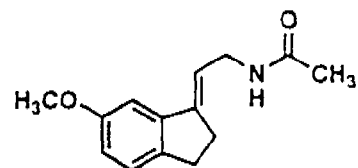
Suoritusesimerkki 17



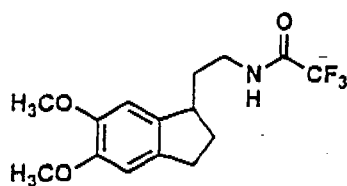
Suoritusesimerkki 18



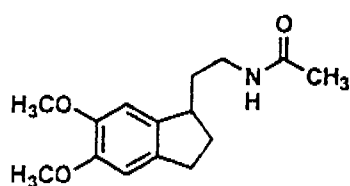
Suoritusesimerkki 19



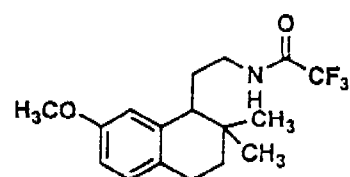
Suoritusesimerkki 20



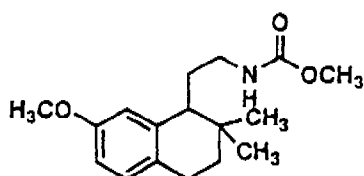
Suoritusesimerkki 21



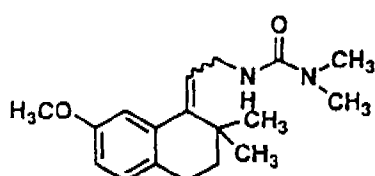
Suoritusesimerkki 22



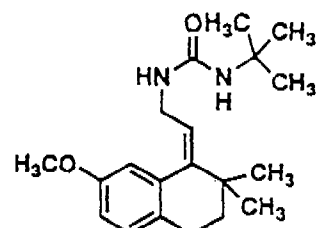
Suoritusesimerkki 23



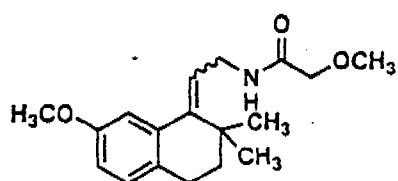
Suoritusesimerkki 24



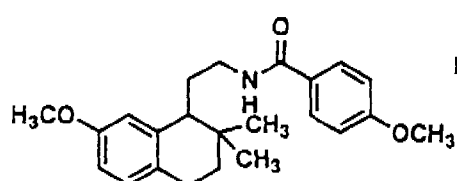
Suoritusesimerkki 25



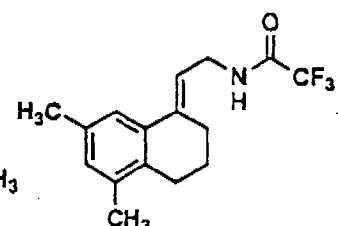
Suoritusesimerkki 26



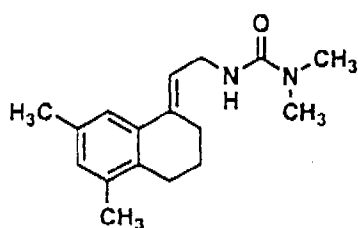
Suoritusesimerkki 27



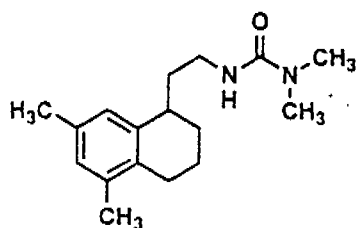
Suoritusesimerkki 28



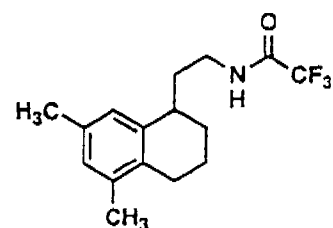
Suoritusesimerkki 29



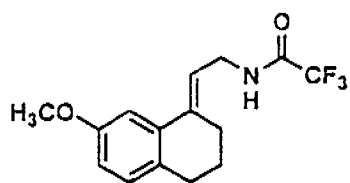
Suoritusesimerkki 30



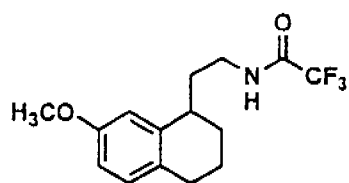
Suoritusesimerkki 31



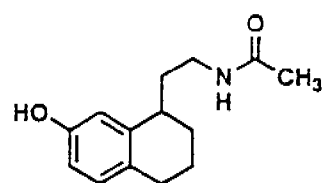
Suoritusesimerkki 32



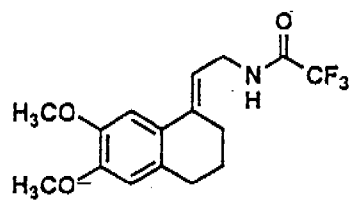
Suoritusesimerkki 33



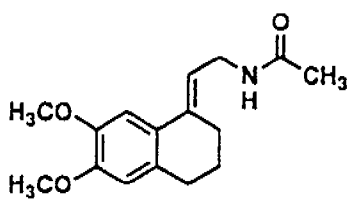
Suoritusesimerkki 34



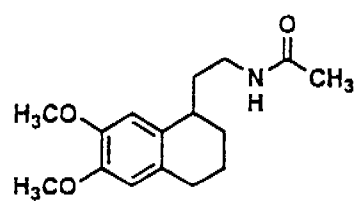
Suoritusesimerkki 35



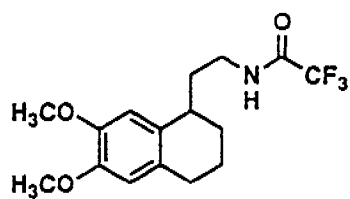
Suoritusesimerkki 36



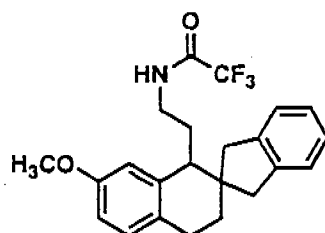
Suoritusesimerkki 37



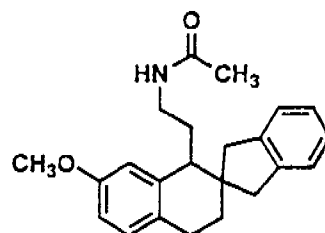
Suoritusesimerkki 38



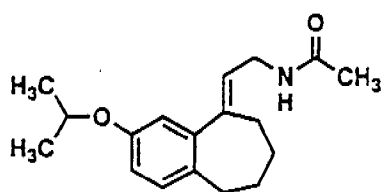
Suoritusesimerkki 39



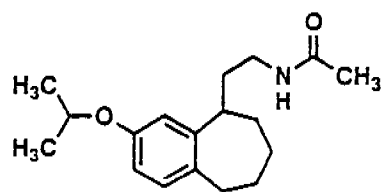
Suoritusesimerkki 40



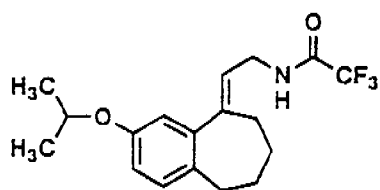
Suoritusesimerkki 41



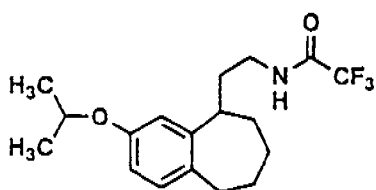
Suoritusesimerkki 42



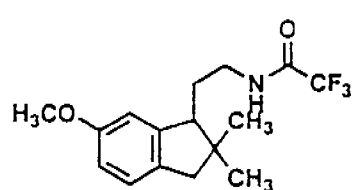
Suoritusesimerkki 43



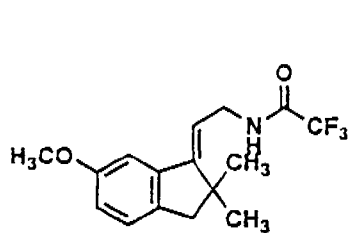
Suoritusesimerkki 44



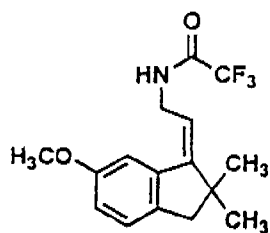
Suoritusesimerkki 45



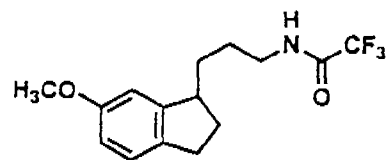
Suoritusesimerkki 46



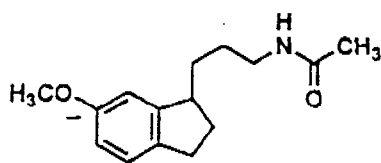
Suoritusesimerkki 47



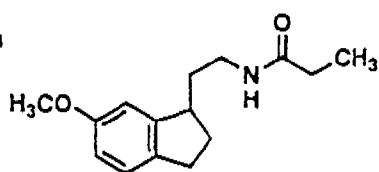
Suoritusesimerkki 48



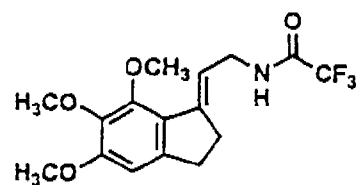
Suoritusesimerkki 49



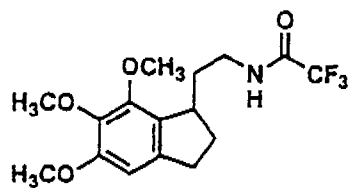
Suoritusesimerkki 50



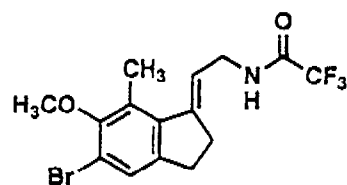
Suoritusesimerkki 51



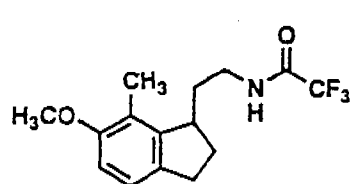
Suoritusesimerkki 52



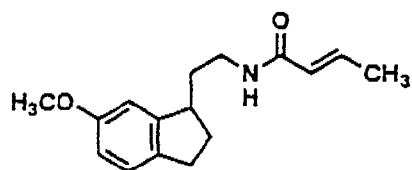
Suoritusesimerkki 53



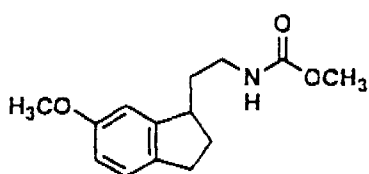
Suoritusesimerkki 54



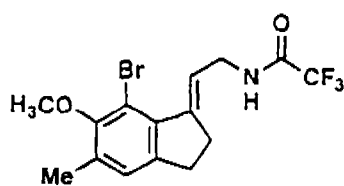
Suoritusesimerkki 55



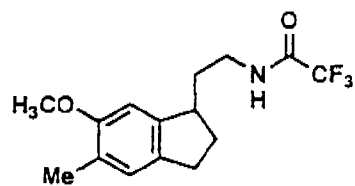
Suoritusesimerkki 56



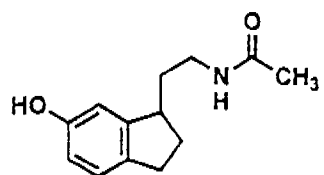
Suoritusesimerkki 57



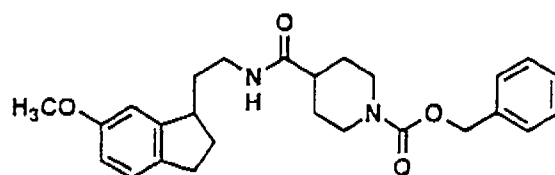
Suoritusesimerkki 58



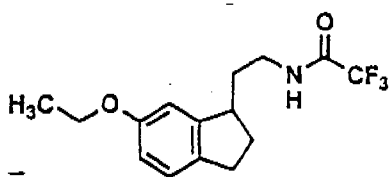
Suoritusesimerkki 59



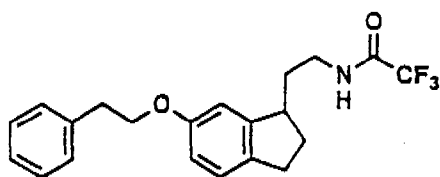
Suoritusesimerkki 60



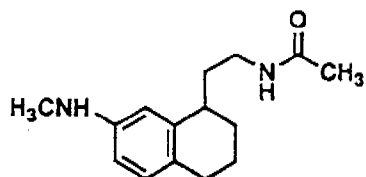
Suoritusesimerkki 61



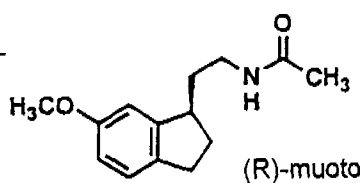
Suoritusesimerkki 62



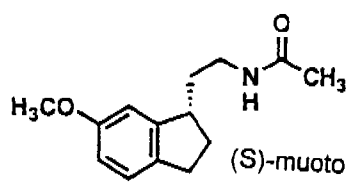
Suoritusesimerkki 63



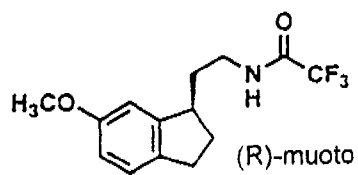
Suoritusesimerkki 64



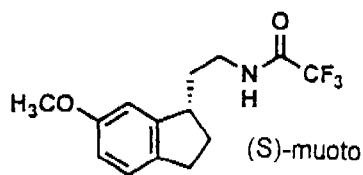
Suoritusesimerkki 65



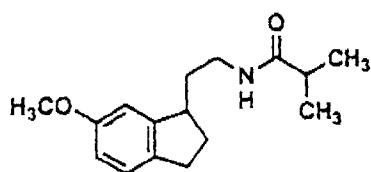
Suoritusesimerkki 66



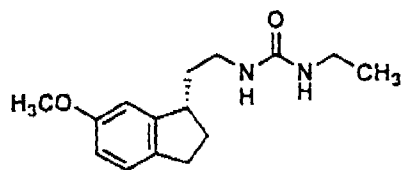
Suoritusesimerkki 67



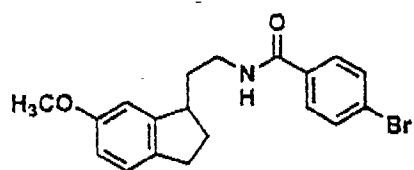
Suoritusesimerkki 68



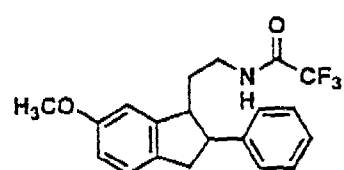
Suoritusesimerkki 69



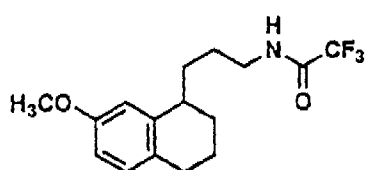
Suoritusesimerkki 70



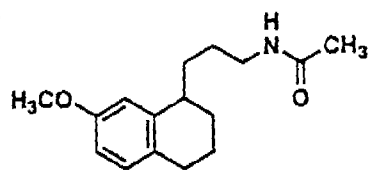
Suoritusesimerkki 71



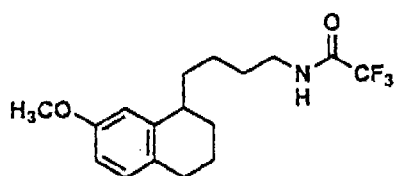
Suoritusesimerkki 72



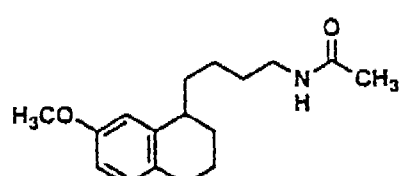
Suoritusesimerkki 73



Suoritusesimerkki 74



Suoritusesimerkki 75



Suoritusesimerkki 76

Koostumusesimerkki 1

(1) Suoritus-esimerkin 68 yhdiste	10,0 g
(2) laktoosi	60,0 g
(3) maissitärkkelys	35,0 g
(4) gelatiini	3,0 g
(5) magnesiumstearaatti	2,0 g

Työstettiin 30 ml 10 paino-% gelatiinin vesiliuosta (3,0 g gelatiinia), 10 g suoritus-esimerkin 68 mukaista yhdistettä, 60 g laktoosia ja 35,0 g maissitärkkelystä ja rakeistettiin 1 mm meshin seulan läpi. Rakeinen tuote kuivattiin 40 °C:ssa ja seulottiin uudetaan. Näin saadut rakeet sekoitettiin 2,0 g:n kanssa magnesiumstearaattia ja seos saatettiin puristukseen. Näin saatu ydintabletti sokeripäällystettiin vesiliuoksella, joka sisälsi sakkaroosia, titaanidioksidia, talkkia ja arabikumia. Päällystetyt tabletit kiillotettiin mehiläisvahalla, jolloin saatiin 1000 tablettia.

Koostumusesimerkki 2

(1) Suoritus-esimerkin 68 yhdiste	10,0 g
(2) laktoosi	70,0 g
(3) maissitärkkelys	50,0 g
(4) liukoinen tärkkelys	7,0 g
(5) magnesiumstearaatti	3,0 g

70 ml:lla liukoisen tärkkelyksen vesiliuosta (7,0 g), 10,0 g suoritus-esimerkissä 68 valmistettua yhdistettä ja 3,0 g magnesiumstearaattia rakeistettiin ja kuivattiin, minkä jälkeen sekoitettiin 70,0 g laktoosia ja 50,0 g maissitärkkelystä. Seos saatettiin puristukseen, jolloin saatiin 1000 tablettia.

Koe-esimerkki 1

Homogenisoitiin 7 vuorokauden ikäisten kananpoikien (valkoinen leghorn) väliaivoja (forebrain) jääkylmässä puskurissa (50 mM

Tris-HCl, pH 7,7 25°C) ja sentrifugoitiin 44 000 x g 10 minuuttia 4 °C:ssa. Sakka pestiin kerran samalla puskurilla ja säilytettiin sitten -30 °C:ssa käyttöön asti. Määrittystä varten jäädytettävä kudosta sisältävä sakka sulatettiin ja homogenisoitiin määrittyspuskurissa siten että saatiin proteiinipitoisuudeksi 0,3 - 0,4 mg/ml. 0,4 ml:n erä tätä homogenaattia inkuboitiin koeyhdisteen ja 80 pM 2-[¹²⁵I]jodimelatoniniin kanssa kokonaistilavuuden ollessa 0,5 ml 90 minuuttia 25 °C:ssa. Reaktio päätettiin lisäämällä 3 ml jääkylmää määrittyspuskuria, minkä jälkeen välittömästi seurasi tyhjiösuodatus Whatman GF/B:llä. Tämä pestiin edelleen kaksi kertaa 3 ml:lla jääkylmää määrittyspuskuria. Suodattimella oleva radioaktiivisuus määritettiin gamma-laskurilla. Spesifinen sitominen laskettiin vähentämällä ei-spesifinen sitominen, joka määritettiin 10⁻⁵M melatoniniin läsnäollessa. 50%:sti inhiboiva konsentraatio (IC₅₀) määritettiin log-probit -analyysillä.

Taulukko 1

2-[¹²⁵I]jodimelatoniniin sitomisen inhiboiva vaikutus

Suoritus-esimerkin yhdisteet	IC ₅₀ (nM)
8	0,64
33	0,72
35	0,95
51	0,45
66	0,70
68	0,16
melatoniini	1,1

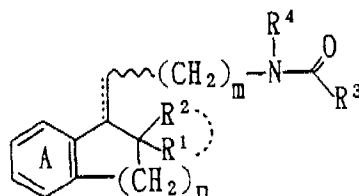
Taulukossa 1 esitetyistä tuloksista voidaan päätellä, että keksinnön mukaisella yhdisteellä (I) on erinomainen melatoninireseptoriagonistinen vaikutus.

Teollinen soveltuvuus

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä (I) ja (Ia) on erinomainen affiniteetti melatoninireseptoriin, ne aikaansaavat kliinisesti käyttökelpoisia profylaktisia ja terapeuttisia aineita sairauksiin, jotka liittyvät melatoniniin toimintaan elävissä organismeissa.

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste tai sen suola tunnettu siitä, että sen kaava on



missä R^1 ja R^2 toisistaan riippumatta tarkoittavat vetyatomia, valinnaisesti substituoitua hiilivetyryhmää tai valinnaisesti substituoitua heterosyklistä ryhmää, tai R^1 ja R^2 yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa voivat muodostaa valinnaisesti substituoitua spirorenkaan;

R^3 tarkoittaa valinnaisesti substituoitua hiilivetyryhmää, valinnaisesti substituoitua aminoryhmää, substituoitua hydroksyyli-ryhmää tai valinnaisesti substituoitua heterosyklistä ryhmää;

R^4 tarkoittaa vetyatomia tai valinnaisesti substituoitua alem-paa alkyyli-ryhmää;

rengas A tarkoittaa substituoitua bentseenirengasta; m ja n toisistaan riippumatta tarkoittavat kokonaislukua 1-4;

ja --- tarkoittaa yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R^1 ja R^2 toisistaan riippumatta tarkoittavat vety-atomia tai valinnaisesti substituoitua hiilivetyryhmää, tai R^1 ja R^2 yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa voivat muodostaa spirorenkaan;

R^3 tarkoittaa valinnaisesti substituoitua hiilivetyryhmää, valinnaisesti substituoitua aminoryhmää tai substituoitua hydroksyyli-ryhmää.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että hiilivetyryhmä on C_{1-6} -alifaattinen hiilivetyryh-mä, C_{3-6} -monosyklinen tyydyttynyt hiilivetyryhmä tai C_{6-10} -aro-

maattinen hiilivetyryhmä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että heterosyklinen ryhmä on 5-7-jäseninen heterosyklinen ryhmä, jossa on 1-3 heteroatomia, jotka on valittu typen, hapen ja rikin joukosta.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että spirorengas on 3-8-jäseninen rengas.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että aminoryhmän substituentti on valinnaisesti substituoitu alempi alkyyliryhmä tai valinnaisesti substituoitu aryyliiryhmä.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että substituoitu hydroksyyliiryhmä on valinnaisesti substituoitu alempi alkoksiryhmä.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R^1 ja R^2 ovat toisistaan riippumatta vetyatomi, alempi alkyyliryhmä tai aryyliiryhmä.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R^1 ja R^2 ovat toisistaan riippumatta vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R^3 on (i) valinnaisesti substituoitu alempi alkyyliryhmä, (ii) valinnaisesti substituoitu alempi sykloalkyyliiryhmä, (iii) valinnaisesti substituoitu alempi alkenyyliiryhmä, (iv) valinnaisesti substituoitu aryyliiryhmä, (v) valinnaisesti substituoitu alempi alkyyliaminoryhmä, (vi) valinnaisesti substituoitu aryyliaminoryhmä, (vii) valinnaisesti substituoitu 5- tai 6-jäseninen tyyppiä sisältävä heterosyklinen ryhmä tai (viii) valinnaisesti substituoitu alempi alkoksiryhmä.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R^3 on valinnaisesti halogenoitu C_{1-3} -alkyyli-ryhmä.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R^4 on vetyatomi.

13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että --- on yksinkertainen sidos.

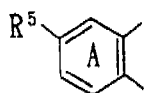
14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että n on kokonaisluku 1-3.

15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että n on 1.

16. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että m on 1 tai 2.

17. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että rengas A on bentseenirengas, jossa on 1-3 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu (i) halogeeniatomista, (ii) alemmasta alkyyli-ryhmästä, (iii) alemmasta alkoksiryhmästä, joka on valinnaisesti substituoitu aryyli-ryhmällä, (iv) hydroksyyli-ryhmästä ja (v) mono-alemmasta alkyyliaminoryhmästä.

18. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että rengasta A edustaa kaava



missä R^5 on valinnaisesti substituoitu alempi alkoksiryhmä.

19. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että m on 1, n on 2 ja --- on yksinkertainen sidos,

20. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että m on 1, n on 2 ja --- on kaksoissidos.

21. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että m on 1 tai 2, n on 1 ja --- on yksinkertainen sidos,

22. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että m on 1, n on 3 ja --- on kaksoissidos.

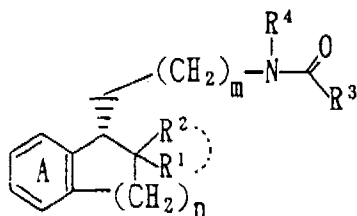
23. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R^1 , R^2 ja R^4 ovat kaikki vetyatomeja.

24. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R^3 on valinnaisesti halogenoitu alempi alkyyliryhmä.

25. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R^3 on alempi sykloalkyyli-ryhmä.

26. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R^1 , R^2 ja R^4 ovat kaikki vetyatomeja, R^3 on valinnaisesti halogenoitu alempi alkyyliryhmä ja sekä m että n on 1.

27. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että yhdistettä edustaa kaava



missä symbolit ovat kuten vaatimuksessa 1 on määritelty.

28. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on

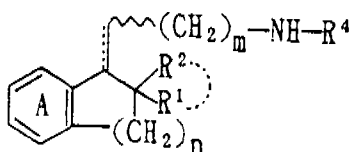
(S)-1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani, (S)-6-metoksi-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]indaani, (S)-1-[2-(syklopropyylikarbonyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani, (S)-1-[2-(propionyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani, (S)-1-[2-(isobutyryyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani, (S)-1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni, (S)-7-metoksi-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni tai (S)-1-[2-(syklopropyylikarbonyyliamino)etyyli]-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni.

29. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on (S)-1-[2-(trifluoriasetyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani.

30. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on (S)-1-[2-(propionyyliamino)etyyli]-6-metoksi-indaani.

31. (S)-1-(2-aminoetyyli)-6-metoksi-indaani tai sen suola.

32. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan



missä kaikki symbolit ovat kuten vaatimuksessa 1 määriteltiin, mukainen yhdiste tai sen suola saatetaan reagoimaan kaavan $R^3\text{COOH}$ mukaisen (R^3 on kuten vaatimuksessa 1 määriteltiin) karboksyylihapon, sen suolan tai reaktiivisen johdannaisen kanssa, tai kaavan $R^3\text{N}=\text{C}=\text{O}$ (R^3 tarkoittaa samaa kuin R^3 edellä paitsi $-\text{NH}$) mukaisen isosyanaattijohdannaisen kanssa.

33. Farmaseuttiseen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se käsittää patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen, tarpeen vaatiessa yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa.

34. Patenttivaatimuksen 33 mukainen koostumus, t u n n e t -
t u siitä, että sillä on sitoutumisaffiniteetti melatoniini-
reseptoriin.

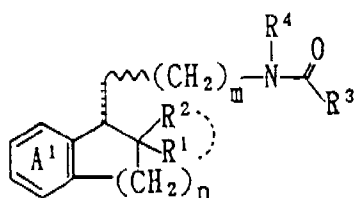
35. Patenttivaatimuksen 34 mukainen koostumus, t u n n e t -
t u siitä, että se on vuorokausirytmää säätelevä aine.

36. Patenttivaatimuksen 35 mukainen koostumus, t u n n e t -
t u siitä, että se on uni-valverytmää säätelevä aine.

37. Patenttivaatimuksen 36 mukainen koostumus, t u n n e t -
t u siitä, että se on aikaero-oireyhtymää säätelevä aine.

38. Patenttivaatimuksen 35 mukainen koostumus, t u n n e t -
t u siitä, että se on unihäiriöiden terapeutti aine.

39. Koostumus, jolla on sitoutumisaffiniteetti melatoniini-
reseptoriin, t u n n e t t u siitä, että se käsittää kaavan



missä R^1 ja R^2 toisistaan riippumatta tarkoittavat vetyatomia, valinnaisesti substituoitua hiilivetyryhmää tai valinnaisesti substituoitua heterosyklistä ryhmää, tai R^1 ja R^2 yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa voivat muodostaa valinnaisesti substituoitua spirorenkaan;

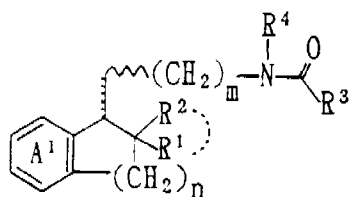
R^3 tarkoittaa valinnaisesti substituoitua hiilivetyryhmää, valinnaisesti substituoitua aminoryhmää, substituoitua hydroksyyli-ryhmää tai valinnaisesti substituoitua heterosyklistä ryhmää;

R^4 tarkoittaa vetyatomia tai valinnaisesti substituoitua alem-paa alkyyliryhmää;

rengas A¹ tarkoittaa substituoitua bentseenirengasta; m ja n toisistaan riippumatta tarkoittavat kokonaislukua 1-4; ja --- tarkoittaa yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta, mukaisen yhdisteen tai sen suolan ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan.

40. Patenttivaatimuksen 39 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se on melatoniinireseptoriagonistikoostumus.

41. Melatoniinin toimintaan liittyvien sairauksien hoitamiseen tarkoitettun yhdisteen tai sen suolan käyttö farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että sen kaava on



missä R¹ ja R² toisistaan riippumatta tarkoittavat vetyatomia, valinnaisesti substituoitua hiilivetyryhmää tai valinnaisesti substituoitua heterosyklistä ryhmää, tai R¹ ja R² yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa voivat muodostaa valinnaisesti substituoitua spirorenkaan;

R³ tarkoittaa valinnaisesti substituoitua hiilivetyryhmää, valinnaisesti substituoitua aminoryhmää, substituoitua hydroksyyliä tai valinnaisesti substituoitua heterosyklistä ryhmää;

R⁴ tarkoittaa vetyatomia tai valinnaisesti substituoitua alemmaa alkyyliä;

rengas A tarkoittaa substituoitua bentseenirengasta; m ja n toisistaan riippumatta tarkoittavat kokonaislukua 1-4; ja --- tarkoittaa yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta.

42. Patenttivaatimuksen 41 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että rengas A¹ on substituoitu bentseenirengas.