

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 982436 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **982436**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D401/06
C07D405/06
C07D409/06**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.11.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.11.1998**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **10.11.1998**

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

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

22.11.1990	JP	2-319897	14.01.1991	JP	3-070286
21.08.1991	JP	3-209358	24.09.1991	JP	3-243768

(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 •Goto, Giichi, Japan, JAPANI, (JP)
2 •Ishihara, Yuji, 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

**Kondensoituneet heterosykliset yhdisteet
Kondenserade heterocycliska föreningar**

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan - Divided from application: **915488**

Kondensoituneet heterosykliset yhdisteet

Kondenserade heterocykliska föreningar

Oheisen keksinnön kohteena ovat uudet kondensoituneet heterosykliset yhdisteet tai niiden suolat. Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää lääkkeenä ja kolinesteraasi-inhibiittorina sekä erityisesti vanhuuden dementiaa, Alzheimerin sairautta ja muita vastaavia hoitavana ja/tai ennaltaehkäisevänä aineena.

Viime aikoina ihmisten eliniän pidentyessä jatkuvasti, alalla on ehdotettu lukuisia erilaisia yhdisteitä, joilla on hoitavaa ja ennaltaehkäisevää vaikutusta vanhuuden dementiaan. On todettu, että fysostigmiinillä, joka on luonnossa esiintyvä kolinesteraasi-inhibiittori, on vanhuuden dementiaan kohdistuvaa hoitavaa ja/tai ennaltaehkäisevää aktiivisuutta. Fysostigmiinin haittana on kuitenkin vaikutuksen lyhyt kesto, voimakas toksisuus ja muut vastaavat ominaisuudet.

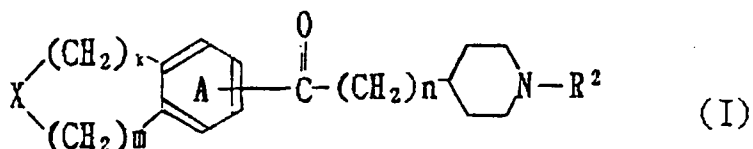
Alalla on jo ehdotettu erilaisia heterosyklisiä yhdisteitä kolinesteraasi-inhibiittorin, masennuslääkkeen tai vastaavan synteettiseksi lääkeaineiksi (esim. USP 4 064 255, USP 4 208 417, USP 4 849 431, USP 4 895 841, japanilainen julkaisu, tarkastamaton patenttihakemus 169569/1990 ja EP-A-0 378 207).

Alalla tarvitaan kuitenkin yhdiste, joka on aktiivisempi, kauemmin vaikuttava ja vähemmän toksinen kuin ne jo tunnetut yhdisteet, joilla tiedetään olevan hoitavaa ja/tai ennaltaehkäisevää vaikutusta vanhuuden dementiaan.

Oheisessa keksinnössä saadaan aikaan uusi yhdisteluokka, johon kuuluvia yhdisteitä voidaan käyttää kolinesteraasi-inhibiitto-

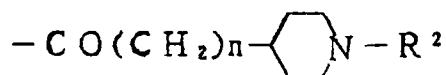
reina ja erityisesti vanhuuden dementiaa, Alzheimerin sairautta ja muita vastaavia hoitavana ja/tai ennaltaehkäisevänä aineena.

Oheisen keksinnön keksijät ovat tutkineet yhdisteitä, joita voidaan mahdollisesti käyttää lääkkeinä keskushermoston toiminnan parantamiseksi, ja erityisesti yhdisteitä, jotka ovat arvokkaita ajatellen aivojen verettömyydestä johtuvan vanhuuden dementian, Alzheimerin sairauden ja muiden vastaavien lieventämisestä. Näiden tutkimusten perusteella onnistuttiin saamaan aikaan kondensoitunut heterosyklinen yhdiste, jolla on kaava (I):



missä X on happiatomi, rikkiatomi tai $R^1-N<$, missä R^1 on vetyatomi, mahdollisesti substituoitunut hiilivetyryhmä tai mahdollisesti substituoitunut asyyliryhmä; R^2 on vetyatomi tai mahdollisesti substituoitunut hiilivetyryhmä; rengas A on mahdollisesti substituoitunut bentseenirengas; k on alueella 0-3 oleva kokonaisluku; m on alueella 1-8 oleva kokonaisluku; ja n on alueella 1-6 oleva kokonaisluku, tai sen suola.

Oheisen keksinnön mukaisen yhdisteen (I) tai sen suolan rakenteellisena tunnusomaisena piirteenä on se, että bentseenirenkaseen yhteensulautunut, heteroatomin (O, S tai N) sisältävä heterosykli on tyydyttynyt rengas, ja että kaavan:



mukainen substituenttiryhmä on sitoutunut suoraan bentseenirenkaan hiiliatomiin. Tämän yhdisteen oletetaan olevan uusi yhdiste, jota ei ole kuvattu kirjallisuudessa.

Edellä esitettyyn kaavaan (I) viitaten symbolien R^1 ja R^2 tarkoittamien, "mahdollisesti substituoituneiden hiilivetyryhmien" "hiilivetyryhmiä" ovat asykliset, sykliset, tyydytty-

neet, tyydyttymättömät tai valinnaisesti näistä yhdistelminä saadut hiilivetyryhmät.

Asyklisiä tyydyttyneitä hiilivetyryhmiä ovat suora- tai haaraketjuiset C_1 - C_{11} -alkyyliiryhmät (kuten metyyli, etyyli, n-propyyli, i-propyyli, n-butyli, i-butyli, tert.-butyyli, n-pentyyli, n-heksyyli).

Asyklisiä tyydyttymättömiä hiilivetyryhmiä ovat suora- tai haaraketjuiset C_2 - C_4 -alkenyyliryhmät (kuten vinyyli, allyyli, 2-butenyyli) ja C_2 - C_4 -alkynyyliryhmät (kuten propargyyli, 2-butyynyli).

Syklisiä tyydyttyneitä hiilivetyryhmiä ovat monosykliset C_3 - C_7 -sykloalkyyliiryhmät (kuten syklobutyli, syklopentyyli, sykloheksyyli) ja C_8 - C_{14} silloittuneet sykliset tyydyttyneet hiilivetyryhmät (kuten bisyklo[3.2.1]okt-2-yyli, bisyklo[3.3.1]non-2-yyli, adamantan-1-yyli).

Syklisiä tyydyttymättömiä hiilivetyryhmiä ovat fenyyli, naftyyli ja muut vastaavat.

Symbolien R^1 ja R^2 esittämän "mahdollisesti substituoituneen hiilivetyryhmän" "hiilivetyryhmä" voi olla valinnaisesti yhdistynyt hiilivetyryhmä siten, että se on edellä mainittujen asyklisten, syklisen, tyydyttyneiden ja tyydyttymättömien hiilivetyryhmien valinnainen yhdistelmä kuten C_7 - C_{18} -aralkyyli (kuten fenyyli- C_1 - C_{12} -alkyyli ja naftyyli- C_1 - C_8 -alkyyli, esim. fenyyli-metyyli, fenyyli-etyyli, fenyyli-propyyli, fenyyli-butyli, fenyyli-pentyyli, fenyyli-heksyyli, α -naftyyli-metyyli), C_8 - C_{18} -aryyli-alkenyli (kuten aryyli- C_2 - C_{12} -alkenyli, esim. styryyli, sinnamyyli, 4-fenyyli-2-butenyyli, 4-fenyyli-3-butenyyli), C_8 - C_{18} -aryyli-alkynyli (kuten aryyli- C_2 - C_{12} -alkynyli, esim. fenyyli-etynyli, 3-fenyyli-2-propynyli, 3-fenyyli-propynyli), C_3 - C_7 -sykloalkyyli- C_1 - C_6 -alkyyli (esim. syklopropyyli-metyyli, syklobutyylimetyyli, syklopentyyli-metyyli, sykloheksyyli-metyyli, sykloheptyylimetyyli, syklopropyyli-etyyli, syklo-

butyylietyyli, syklopentyylietyyli, sykloheksyylietyyli, sykloheptyylietyyli, syklopropyylibutyyli, syklobutyylibutyyli, syklopentyylibutyyli, sykloheksyylibutyyli, sykloheptyyllibutyyli, syklopropyylipentyyli, syklobutyylipentyyli, syklopentyylipentyyli, sykloheksyylipentyyli, sykloheptyyllipentyyli, syklopropyyliheksyyli, syklobutyyliheksyyli, syklopentyyliheksyyli, sykloheksyyliheksyyli, sykloheptyyliheksyyli) ja muut vastaavat.

Edullisia esimerkkejä symbolin R^1 esittämän "mahdollisesti substituoituneen hiilivetyryhmän" "hiilivetyryhmistä" ovat suora- tai haaraketjuinen C_1 - C_7 -alkyyli-ryhmä (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, i-propyyli, n-butyyli, i-butyyli, tert.-butyyli, n-pentyyli, n-heksyyli) tai C_7 - C_{10} -aralkyyli-ryhmä (esim. fenyyli-metyyli, fenyylietyyli, fenyyli-propyyli) ja edullisia esimerkkejä symbolin R^2 esittämän "mahdollisesti substituoituneen hiilivetyryhmän" "hiilivetyryhmistä" ovat C_7 - C_{10} -aralkyyli-ryhmä (esim. fenyyli-metyyli, fenyylietyyli, fenyyli-propyyli).

Edellä symbolien R^1 ja R^2 yhteydessä mainitut asykliset tyydyttyneet, asykliset tyydyttymättömät ja sykliset tyydyttyneet hiilivetyryhmät voivat olla substituoituneet 1-5 substituentilla, jotka on valittu halogeenin (esim. fluorin, kloorin, bromin, jodin), nitron, syanon, hydroksin, C_1 - C_4 -alkoksin (esim. metoksin, etoksin, propyylioksin, butyylioksin, isopropyylioksin), C_1 - C_4 -alkyyli-tion (esim. metyyli-tion, etyyli-tion, propyyli-tion), aminon, mono- tai di- C_1 - C_4 -alkyyli-substituoituneen aminon (esim. metyyli-aminon, etyyli-aminon, propyyli-aminon, dimetyyli-aminon, dietyyli-aminon), syklisen aminon (esim. pyrrolidinon, piperidinon, morfolinon), C_1 - C_4 -alkyyli-karbonyyli-aminon (esim. asetyyli-aminon, propionyli-aminon, butyryyli-aminon), C_1 - C_4 -alkyyli-sulfonyyli-aminon (esim. metyyli-sulfonyyli-aminon, etyyli-sulfonyyli-aminon), C_1 - C_4 -alkoksi-karbonyylin (esim. metoksi-karbonyylin, etoksi-karbonyylin, propoksi-karbonyylin), hydroksi-karbonyylin, C_1 - C_6 -alkyyli-karbonyylin (esim. metyyli-karbonyylin, etyyli-karbonyylin, propyyli-karbonyylin),

karbamoyylin, mono- tai di- C_1 - C_4 -alkyyli-substituoituneen karbamoyylin (esim. metyylikarbamoyylin, etyylikarbamoyylin), C_1 - C_6 -alkyyli-sulfonyylin (esim. metyyli-sulfonyylin, etyyli-sulfonyylin, propyyli-sulfonyylin) ja muiden vastaavien joukosta.

Kaavassa A-renkaalla merkityn "mahdollisesti substituoituneen bentseenirenkaan" substituentteja ja symboleilla R^1 ja R^2 merkityn, syklisen, tyydyttyneen hiilivetyryhmän substituentteja ovat C_1 - C_4 -alkyyli (esim. metyyli, etyyli, propyyli, butyyli), halogeeni (esim. fluori, kloori, bromi, jodi), nitro, syano, hydroksi, C_1 - C_4 -alkoksi (esim. metoksi, etoksi, propyylioksi, butyylioksi, isopropyylioksi), C_1 - C_4 -alkyyli-tio (esim. metyyli-tio, etyyli-tio, propyyli-tio, isopropyyli-tio, butyyli-tio), amino, mono- tai di- C_1 - C_4 -alkyyli-substituoitunut amino (esim. metyyli-amino, etyyli-amino, propyyli-amino, dimetyyli-amino, di-etyyli-amino), syklinen amino (esim. pyrrolidino, piperidino, morfolino), C_1 - C_4 -alkyyli-karboxyyli-amino (esim. asetyyli-amino, propionyyli-amino, butyryyli-amino), aminokarboxyylioksi, mono- tai di- C_1 - C_4 -alkyyli-substituoitunut aminokarboxyylioksi (esim. metyyli-aminokarboxyylioksi, etyyli-aminokarboxyylioksi, dimetyyli-aminokarboxyylioksi, dietyyli-aminokarboxyylioksi), C_1 - C_4 -alkyyli-sulfonyyli-amino (esim. metyyli-sulfonyyli-amino, etyyli-sulfonyyli-amino, propyyli-sulfonyyli-amino), C_1 - C_4 -alkoksikarboxyyli (esim. metoksikarboxyyli, etoksikarboxyyli, propoksikarboxyyli, isobutoksikarboxyyli), hydroksikarboxyyli, C_1 - C_6 -alkyyli-karboxyyli (esim. metyyli-karboxyyli, etyyli-karboxyyli, butyyli-karboxyyli), C_3 - C_6 -sykloalkyyli-karboxyyli (esim. sykloheksyyli-karboxyyli), karbamoyyli, mono- tai di- C_1 - C_4 -alkyyli-substituoitunut karbamoyyli (esim. metyyli-karbamoyyli, etyyli-karbamoyyli, propyyli-karbamoyyli, butyyli-karbamoyyli, dietyyli-karbamoyyli, dibutyli-karbamoyyli) ja C_1 - C_6 -alkyyli-sulfonyyli (esim. metyyli-sulfonyyli, etyyli-sulfonyyli, propyyli-sulfonyyli) ja C_3 - C_6 -sykloalkyyli-sulfonyyli (esim. syklopentyyli-sulfonyyli, sykloheksyyli-sulfonyyli) sekä fenyyli, naftyyli, fenoksi, bentsoyyli, fenoksikarboxyyli, fenyyli- C_1 - C_4 -alkyyli-karbamoyyli (esim. fenyyli-metyyli-karbamoyyli, fenyyli-etyyli-karbamoyyli, fenyyli-propyyli-karbamoyyli), fenyyli-karbamoyyli, fenyyli-

C₁-C₄-alkyylikarbonyyliamino (esim. fenyyylimetyylikarbonyyliamino, fenyylietyylikarbonyyliamino), bentsoyyliamino, fenyyli-C₁-C₄-alkyyylisulfonyyli (esim. fenyyylimetyyylisulfonyyli, fenyylietyyylisulfonyyli), fenyyylisulfonyyli, fenyyli-C₁-C₄-alkyyylisulfinyyli (esim. fenyyylimetyyylisulfinyyli, fenyylietyyylisulfinyyli), fenyyli-C₁-C₄-alkyyylisulfonyyliamino (esim. fenyylimetyyylisulfonyyliamino, fenyylietyyylisulfonyyliamino) tai fenyyylisulfonyyliamino, jossa voi olla 1-4 substituenttia, jotka on valittu esimerkiksi ryhmästä, joka koostuu C₁-C₄-alkyyli-ryhmistä kuten metyylistä, etyylistä, propyylistä, butyylistä, isopropyylistä jne., C₁-C₄-alkoksiryhmistä kuten metoksista, etoksista, n-propyylioksista, i-propyylioksista, n-butyylisoksista, jne., halogeenista kuten kloorista, bromista ja jodista, hydroksista, bentsyylioksista, aminosta, mono- tai di-C₁-C₄-alkyyylisubstituoituneesta aminosta, joita on mainittu edellä, nitrosta sekä C₁-C₆-alkyylikarbonyylistä, joita on mainittu edellä, ja muista vastaavista. Bentseenirenkaassa tai syklisessä tyydyttymättömässä hiilivetyryhmässä olevien substituenttien sopiva lukumäärä on 1-3.

Symbolien R¹ ja R² esittämä, valinnaisesti yhdistetty hiilivetyryhmä voi olla substituoitunut 1-5 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu C₁-C₄-alkyylistä (kuten metyylistä, etyylistä, propyylistä, butyylistä), halogeenista (kuten fluorista, kloorista, bromista, jodista), nitrosta, syanosta, hydroksista, C₁-C₄-alkoksista (kuten metoksista, etoksista, propyylioksista, butyylioksista, isopropyylioksista), C₁-C₄-alkyyliitiosta (esim. metyyliitiosta, etyyliitiosta, propyyliitiosta, isopropyyliitiosta, butyyliitiosta), aminosta, mono- tai di-C₁-C₄-alkyyylisubstituoituneesta aminosta (kuten metyyliaminosta, etyyliaminosta, propyyliaminosta, dimetyyliaminosta, dietyyliaminosta), syklisestä aminosta (esim. pyrrolidinosta, piperidinosta, morfolinosta), C₁-C₄-alkyylikarbonyyliaminosta (esim. asetyyliaminosta, propionyyliaminosta, butyyliaminosta), aminokarbonyylioksista, mono- tai di-C₁-C₄-alkyyylisubstituoituneesta aminokarbonyylioksista (esim. metyyliaminokarbonyylioksista, etyyliaminokarbonyylioksista, dime-

tyyliaminokarbonyylioksista, dietyyliaminokarbonyylioksista), C₁-C₄-alkyyylisulfonyyliaminosta (esim. metyyylisulfonyyliaminosta, etyyylisulfonyyliaminosta, propyyylisulfonyyliaminosta), C₁-C₄-alkoksikarbonyylistä (esim. metoksikarbonyylistä, etoksikarbonyylistä, propoksikarbonyylistä, isobutoksikarbonyylistä), hydroksikarbonyylistä, C₁-C₆-alkyylikarbonyylistä (esim. metyylikarbonyylistä, etyylikarbonyylistä, butyylikarbonyylistä), C₃-C₆-sykloalkyylikarbonyylistä (esim. sykloheksyylikarbonyylistä), karbamoyylistä, mono- tai di-C₁-C₄-alkyyylisubstituoituneesta karbamoyylistä (esim. metyylikarbamoyylistä, etyylikarbamoyylistä, propyylikarbamoyylistä, butyylikarbamoyylistä, dietylikarbamoyylistä, dibutyylikarbamoyylistä), C₁-C₆-alkyyylisulfonyylistä (esim. metyyylisulfonyylistä, etyyylisulfonyylistä, propyyylisulfonyylistä) ja C₃-C₆-sykloalkyyylisulfonyylistä (esim. syklopentyylisulfonyylistä, sykloheksyyylisulfonyylistä) sekä fenyylistä, naftyylistä, fenoksista, bentsoyylistä, fenoksikarbonyylistä, fenyyli-C₁-C₄-alkyylikarbamoyylistä (esim. fenyylimetyylikarbamoyylistä, fenyylietyylikarbamoyylistä, fenyylipropyylikarbamoyylistä), fenyylikarbamoyylistä, fenyyli-C₁-C₄-alkyylikarbonyyliaminosta (esim. fenyylimetyylikarbonyyliaminosta, fenyylietyylikarbonyyliaminosta), bentsoyyliaminosta, fenyyli-C₁-C₄-alkyyylisulfonyylistä (esim. fenyylimetyyylisulfonyylistä, fenyylietyyylisulfonyylistä), fenyyylisulfonyylistä, fenyyli-C₁-C₄-alkyyylisulfonyylistä (esim. fenyylimetyyylisulfonyylistä, fenyylietyyylisulfonyylistä), fenyyli-C₁-C₄-alkyyylisulfonyyliaminosta (esim. fenyylimetyyylisulfonyyliaminosta, fenyylietyyylisulfonyyliaminosta) tai fenyyylisulfonyyliaminosta, jossa voi olla 1-4 substituenttia, jotka on valittu esimerkiksi ryhmästä, joka koostuu C₁-C₄-alkyyli-ryhmistä kuten metyylistä, etyylistä, propyylistä, butyylistä, isopropyylistä jne., C₁-C₄-alkoksiryhmistä kuten metoksista, etoksista, n-propyylioksista, i-propyylioksista, n-butyylioksista, jne., halogeenista kuten kloorista, bromista ja jodista, hydroksista, bentsyylioksista, aminosta, mono- tai di-C₁-C₄-alkyyylisubstituoituneesta aminosta, joita on mainittu edellä, nitrosta sekä C₁-C₆-alkyylikarbonyylistä, joita on mainittu edellä, ja muista vastaavista.

Symbolin R^1 esittämän "mahdollisesti substituoituneen asyyli-ryhmän" "asyyli" voi olla esimerkiksi karboksyylihapon asyyli-ryhmä (esim. formyyl, C_2-C_6 -alkyyli- tai fenyylikarbonyyli-ryhmä kuten asetyyli, propionyyli, butyryyli, bentsoyyli, jne.), sulfonihapon asyyli-ryhmä (esim. C_1-C_7 -alkyyli- tai fenyylisulfonyyli-ryhmä kuten metaanisulfonyyli, bentseenisulfonyyli, p-tolueenisulfonyyli, jne.), fosfonihapon asyyli-ryhmä (kuten C_1-C_7 -alkyyli- tai fenyylifosfonyyli-ryhmä kuten metaanifosfonyyli, bentseenifosfonyyli, jne.) sekä substituoitunut oksikarbonyyli-ryhmä (esim. C_2-C_6 -alkyylioksidikarbonyyli- tai C_7-C_8 -aralkyylioksi-karbonyyli-ryhmä kuten metyylioksidikarbonyyli, tert.-butyylioksidikarbonyyli, bentsyylioksidikarbonyyli, jne.).

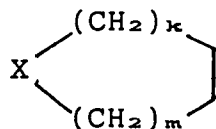
Kukin näistä asyyli-ryhmistä voi valinnaisesti käsittää 1-3, edullisesti 1-2 substituenttia, joista voidaan mainita halogeeni (esim. fluori, kloori, bromi, jodi), amino, C_1-C_6 -alkyyli- tai C_3-C_6 -sykloalkyyli- substituoitunut primääri tai sekundäärinen amino (esim. metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino, sykloheksyyliamino, dimetyyliamino, dietyliamino, di-isopropyyliamino, disykloheksyyliamino), C_1-C_4 -alkoksi (esim. metoksi, etoksi, propoksi) ja muut vastaavat.

X on edullisesti $R^1-N<$ ja R^1 on erityisesti vety, metyyli, etyyli, bentsyyli, asetyyli, bentsoyyli, metoksidikarbonyyli tai etoksidikarbonyyli.

R^2 on edullisesti bentsyyli- tai α -naftyyli-metyyli-ryhmä, joka on joko substituoitumaton tai substituoitunut yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on valittu halogeenin (kuten fluorin tai kloorin), metyylin, nitron ja/tai metoksin joukosta, ja edullisempina esimerkkeinä ryhmästä R^2 voidaan mainita tyydyttymätön bentsyyli.

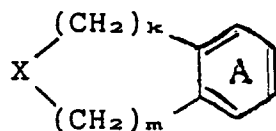
Renkaan A substituentti on edullisesti fluori, kloori, trifluorimetyyli, metyyli tai metoksi ja edullisemmin fluori.

Edulliset luvut k ja m ovat sellaiset, että lukujen k ja m summa on alueella 2-6 oleva kokonaisluku; toisin sanoen kun



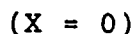
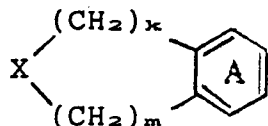
muodostaa 5-9-jäsenisen renkaan.

Lukujen k ja m edullinen yhdistelmä on sellainen, että kun k on 0, m on 2, 3, 4 tai 5; kun k on 1, m on 1, 2 tai 3; tai kun k on 2, m on 2. Täten edullisia, tyypeä sisältäviä kondensoituneita heterosyklisiä renkaita, joilla on kaava:



ovat 2,3-dihydro-1H-indoli, 1,2,3,4-tetrahydrokinoliini, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-bentsatsepiini, 2,3-dihydro-1H-isoin-doli, 1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-bentsatsepiini, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-bentsatsepiini, 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-bentsatsosiini, 1,2,3,4,5,6-heksahydro-2-bentsatsosiini, 1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-bentsatsosiini, 2,3,4,5,6,7-heksahydro-1H-1-bentsatsoniini, 2,3,4,5,6,7-heksahydro-1H-2-bentsatsoniini, 2,3,4,5,6,7-heksahydro-1H-3-bentsatsoniini, 2,3,4,5,6,7-heksahydro-1H-4-bentsatsoniini.

Täten edullisia, happea sisältäviä kondensoituneita heterosyklisiä renkaita, joilla on kaava:



ovat 2,3-dihydrobentsofuraani, 1,3-dihydroisobentsofuraani, 3,4-dihydro-2H-1-bentsopyraani, 2,3,4,5-tetrahydro-1-bentsoksepiini, 1,3,4,5-tetrahydro-2-bentsoksepiini, 1,2,4,5-tetrahydro-3-bentsoksepiini, 3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-bentsoksosiini, 3,4,5,6-tetrahydro-1H-2-bentsoksosiini, 1,4,5,6-tetrahydro-

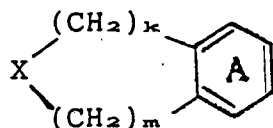
ro-2H-3-bentsoksoosiini, 2,3,4,5,6,7-heksahydro-1-bentsoksoniini, 1,3,4,5,6,7-heksahydro-2-bentsoksoniini, 1,2,4,5,6,7-heksahydro-4-bentsoksoniini, 1,2,3,5,6,7-heksahydro-4-bentsoksoniini.

Täten edullisia, rikkiä sisältäviä kondensoituneita heterosyklisiä renkaita, joilla on kaava:



ovat 2,3-dihydro[b]tiofeeni, 1,3-dihydrobentso[c]tiofeeni, 3,4-dihydro-2H-1-bentsotio-pyraani, 3,4-dihydro-1H-2-bentsotio-pyraani, 2,3,4,5-tetrahydro-1-bentsotiepiini, 1,3,4,5-tetrahydro-2-bentsotiepiini, 1,2,4,5-tetrahydro-3-bentsotiepiini, 3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-bentsotiosiini, 3,4,5,6-tetrahydro-1H-2-bentsotiosiini, 1,4,5,6-tetrahydro-2H-3-bentsotiosiini, 2,3,4,5,6,7-heksahydro-1-bentsotioniini, 1,3,4,5,6,7-heksahydro-2-bentsotioniini, 1,2,4,5,6,7-heksahydro-3-bentsotioniini, 1,2,3,5,6,7-heksahydro-4-bentsotioniini.

Edullisempia, kaavan



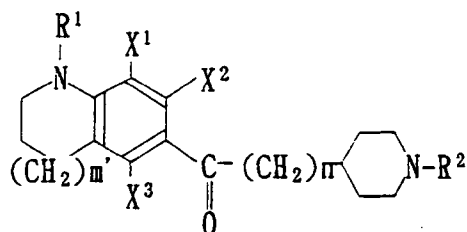
jossa jokainen symboli on edellä esitetyn määritelmän mukainen, mukaisia heterosyklisiä renkaita ovat



missä R^3 on vetyatomi tai C_1 - C_3 -alkyyli-ryhmä. R^3 :n mukaisia C_1 - C_3 -alkyyli-ryhmiä ovat metyyli, etyyli, propyyli ja isopropyyli.

Luvun n edullinen esimerkki on 1, 2 tai 3 ja edullisemmin 2.

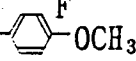
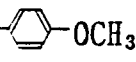
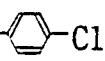
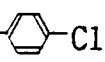
Erityisesti, edullisia ovat seuraavat kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden suolat:



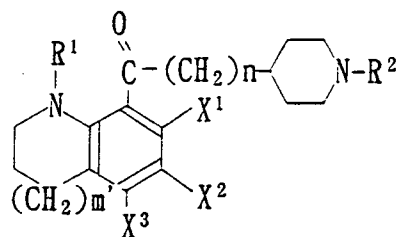
No.	m'	n	X¹	X²	X³	R¹	R²
1	1	2	H	H	H	H	CH₂Ph
2	1	2	H	H	H	CH₃	CH₂Ph
3	1	2	H	H	H	C₂H₅	CH₂Ph
4	1	2	H	H	H	CH₂Ph	CH₂Ph
5	1	2	H	H	H	COCH₃	CH₂Ph
6	1	2	H	H	H	COPh	CH₂Ph
7	1	2	CH₃	H	H	CH₃	CH₂Ph
8	1	2	H	F	CH₃	CH₃	CH₂Ph
9	1	2	H	Cl	H	CH₃	CH₂Ph
10	1	2	CH₃	OCH₃	H	CH₃	CH₂Ph
11	1	2	OCH₃	F	H	CH₃	CH₂Ph
12	1	2	F	F	H	CH₃	CH₂Ph
13	1	2	OCH₃	Cl	H	CH₃	CH₂Ph
14	1	2	F	F	OCH₃	CH₃	CH₂Ph
15	1	2	Cl	CH₃	F	CH₃	CH₂Ph
16	1	2	H	H	H	CH₃	CH₂CH₂Ph
17	1	2	H	H	H	CH₃	CH₂-

No.	m'	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
18	1	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
19	1	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
20	1	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
21	1	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
22	1	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
23	1	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
24	1	2	CF ₃	F	H	H	CH ₂ - 
25	1	2	Cl	H	H	H	CH ₂ - 
26	1	2	OCH ₃	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
27	1	2	H	F	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
28	1	2	CH ₃	H	H	H	CH ₂ - 
29	1	2	Cl	H	H	H	CH ₂ - 
30	1	2	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
31	1	2	F	H	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
32	1	2	OCH ₃	Cl	H	CH ₃	CH ₂ - 
33	1	2	OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
34	1	1	H	H	H	H	CH ₂ Ph
35	1	1	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
36	1	3	H	H	H	H	CH ₂ Ph
37	1	3	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
38	0	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph
39	0	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
40	0	2	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph

No.	m'	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
41	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
42	0	2	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
43	0	2	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
44	0	2	F	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
45	0	2	F	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
46	0	2	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
47	0	2	OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
48	0	2	Cl	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
49	0	2	OCH ₃	Cl	H	CH ₃	CH ₂ Ph
50	0	2	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
51	0	2	Cl	CH ₃	F	CH ₃	CH ₂ Ph
52	0	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
53	0	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
54	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
55	0	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
56	0	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
57	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
58	0	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
59	0	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
60	0	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
61	0	2	F	H	H	H	CH ₂ - 
62	0	2	Cl	H	H	H	CH ₂ - 
63	0	2	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 

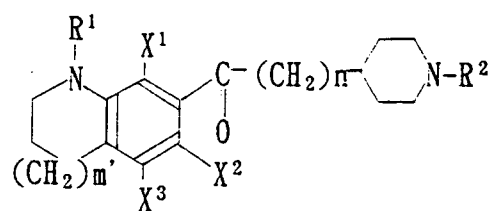
No.	m'	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
64	0	2	F	H	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
65	0	2	F	H	H	H	CH ₂ - 
66	0	2	Cl	H	H	H	CH ₂ - 
67	0	2	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
68	0	2	F	H	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
69	0	2	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₂ - 
70	2	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph
71	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
72	2	2	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
73	2	2	F	H	H	H	CH ₂ Ph
74	2	2	F	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
75	2	2	F	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
76	2	2	F	H	Cl	CH ₃	CH ₂ Ph
77	2	2	F	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
78	2	2	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
79	2	2	OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
80	2	2	Cl	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
81	2	2	OCH ₃	Cl	H	CH ₃	CH ₂ Ph
82	2	2	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
83	2	2	Cl	CH ₃	F	CH ₃	CH ₂ Ph
84	2	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
85	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
86	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 

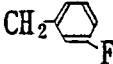
No.	m'	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
87	2	2	H	H	H	H	CH ₂ -  -F
88	1	2	H	H	H	CH ₃	H
89	1	2	H	H	H	H	C ₂ H ₅

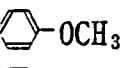
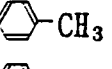
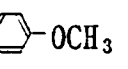
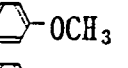
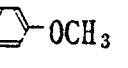


No.	m'	n	X¹	X²	X³	R¹	R²
90	1	2	H	H	H	H	CH₂Ph
91	1	2	H	H	H	CH₃	CH₂Ph
92	1	2	H	H	H	C₂H₅	CH₂Ph
93	1	2	H	H	H	CH₂Ph	CH₂Ph
94	1	2	H	H	H	COCH₃	CH₂Ph
95	1	2	H	H	H	COPh	CH₂Ph
96	1	2	H	F	H	CH₃	CH₂Ph
97	1	2	H	F	CH₃	CH₃	CH₂Ph
98	1	2	H	OCH₃	OCH₃	CH₃	CH₂Ph
99	1	2	H	F	Cl	CH₃	CH₂-
100	1	2	H	F	H	H	CH₂-
101	1	2	Cl	F	H	H	CH₂-
102	1	2	H	Cl	CH₃	CH₃	CH₂-
103	1	2	H	OCH₃	H	CH₃	CH₂-
104	1	1	H	H	H	H	CH₂Ph
105	1	1	H	H	H	CH₃	CH₂Ph
106	1	3	H	H	H	H	CH₂Ph
107	1	3	H	H	H	CH₃	CH₂Ph

No.	m'	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
108	0	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph
109	0	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
110	0	2	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
111	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
112	0	2	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
113	0	2	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
114	0	2	H	F	H	CH ₃	CH ₂ Ph
115	0	2	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
116	0	2	H	F	H	CH ₃	CH ₂ - 
117	2	2	H	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₂ Ph
118	2	2	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₂ Ph
119	2	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
120	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
121	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
122	2	2	H	F	H	CH ₃	CH ₂ - 



No.	m'	n	X¹	X²	X³	R¹	R²
123	1	2	H	H	H	H	CH₂Ph
124	1	2	H	H	H	CH₃	CH₂Ph
125	1	2	H	H	H	C₂H₅	CH₂Ph
126	1	2	H	H	H	CH₂Ph	CH₂Ph
127	1	2	H	H	H	COCH₃	CH₂Ph
128	1	2	H	H	H	COPh	CH₂Ph
129	1	2	H	H	CH₃	CH₃	CH₂Ph
130	1	2	H	F	CH₃	CH₃	CH₂Ph
131	1	2	F	H	F	CH₃	CH₂Ph
132	1	2	H	OCH₃	OCH₃	CH₃	CH₂Ph
133	1	2	OCH₃	H	H	CH₃	CH₂Ph
134	1	2	H	F	F	CH₃	CH₂Ph
135	1	2	OCH₃	Cl	H	CH₃	CH₂Ph
136	1	2	F	H	OCH₃	CH₃	CH₂Ph
137	1	2	Cl	CH₃	F	CH₃	CH₂Ph
138	1	2	H	H	H	CH₃	CH₂CH₂Ph
139	1	2	H	H	H	CH₃	CH₂- 

No.	m'	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
140	1	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
141	1	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
142	1	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
143	1	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
144	1	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
145	1	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
146	1	2	H	H	CH ₃	H	CH ₂ - 
147	1	2	Cl	H	H	H	CH ₂ - 
148	1	2	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
149	1	2	H	F	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
150	1	2	F	H	CH ₃	H	CH ₂ - 
151	1	2	Cl	H	F	H	CH ₂ - 
152	1	2	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
153	1	2	F	H	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
154	1	2	H	H	H	CH ₃	H
155	1	2	H	H	H	CH ₂ Ph	H
156	1	1	H	H	H	H	CH ₂ Ph
157	1	1	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
158	1	3	H	H	H	H	CH ₂ Ph
159	1	3	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
160	0	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph
161	0	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
162	0	2	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph

No.	m'	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
163	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
164	0	2	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
165	0	2	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
166	0	2	H	F	H	CH ₃	CH ₂ Ph
167	0	2	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
168	0	2	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
169	0	2	H	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₂ Ph
170	0	2	H	Cl	H	CH ₃	CH ₂ Ph
171	0	2	OCH ₃	Cl	H	CH ₃	CH ₂ Ph
172	0	2	H	F	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
173	0	2	Cl	CH ₃	F	CH ₃	CH ₂ Ph
174	0	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
175	0	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
176	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
177	0	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
178	0	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
179	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
180	0	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
181	0	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
182	0	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
183	0	2	H	F	H	H	CH ₂ - 
184	0	2	H	Cl	H	H	CH ₂ - 
185	0	2	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 



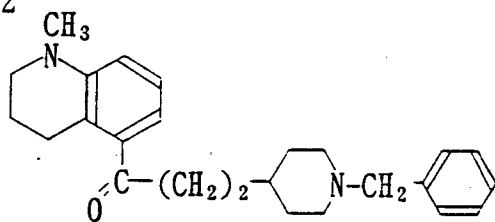
Missing

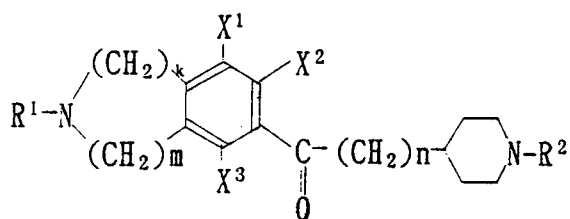
page/

pages

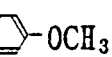
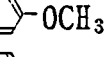
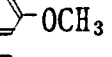
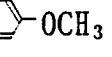
No.	m'	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
209	2	2	H	H	CH ₃	H	CH ₂ - 
210	1	2	H	H	H	CH ₃	CH ₃
211	1	2	H	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅

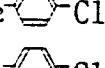
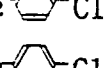
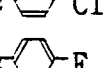
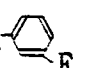
212

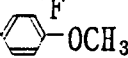
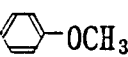
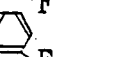
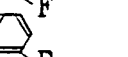




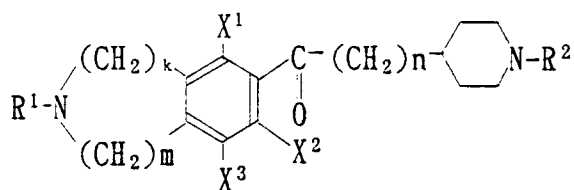
No.	k	m	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
213	1	2	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph
214	1	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
215	1	2	2	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
216	1	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
217	1	2	2	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
218	1	2	2	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
219	1	2	2	H	F	H	CH ₃	CH ₂ Ph
220	1	2	2	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
221	1	2	2	CH ₃	Cl	H	CH ₃	CH ₂ Ph
222	1	2	2	H	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₂ Ph
223	1	2	2	OCH ₃	F	H	CH ₃	CH ₂ Ph
224	1	2	2	F	F	H	CH ₃	CH ₂ Ph
225	1	2	2	Cl	Cl	H	CH ₃	CH ₂ Ph
226	1	2	2	F	F	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
227	1	2	2	Cl	CH ₃	F	CH ₃	CH ₂ Ph
228	1	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Ph
229	1	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 

No.	k	m	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
230	1	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
231	1	2	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
232	1	2	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
233	1	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
234	1	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
235	1	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
236	1	2	2	CF ₃	F	H	H	CH ₂ - 
237	1	2	2	Cl	Cl	H	H	CH ₂ - 
238	1	2	2	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
239	1	2	2	H	F	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
240	1	2	2	CH ₃	H	H	H	CH ₂ - 
241	1	2	2	Cl	Cl	H	H	CH ₂ - 
242	1	2	2	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
243	1	2	2	F	OCH ₃	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
244	1	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph	H
245	1	2	2	H	H	H	CH ₃	H
246	1	2	1	H	H	H	H	CH ₂ Ph
247	1	2	1	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
248	1	2	3	H	H	H	H	CH ₂ Ph
249	1	2	3	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
250	1	3	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph
251	1	3	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
252	1	3	2	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph

No.	k	m	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
253	1	3	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
254	1	3	2	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
255	1	3	2	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
256	1	3	2	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
257	1	3	2	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
258	1	3	2	F	F	H	CH ₃	CH ₂ Ph
259	1	3	2	OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
260	1	3	2	Cl	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
261	1	3	2	OCH ₃	Cl	H	CH ₃	CH ₂ Ph
262	1	3	2	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
263	1	3	2	Cl	CH ₃	F	CH ₃	CH ₂ Ph
264	1	3	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
265	1	3	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
266	1	3	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
267	1	3	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
268	1	3	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
269	1	3	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
270	1	3	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
271	1	3	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
272	1	3	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
273	1	3	2	F	H	H	H	CH ₂ - 
274	1	3	2	Cl	H	H	H	CH ₂ - 
275	1	3	2	CH ₃	H	OH	CH ₃	CH ₂ - 

No.	k	m	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
276	1	3	2	F	H	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
277	1	3	2	F	H	H	H	CH ₂ - 
278	1	3	2	Cl	H	H	H	CH ₂ - 
279	1	3	2	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
280	1	3	2	F	H	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
281	1	3	2	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	H
282	1	1	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph
283	1	1	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
284	1	1	2	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
285	2	2	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph
286	2	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
287	2	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
288	2	2	2	F	H	Cl	CH ₃	CH ₂ Ph
289	2	2	2	F	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
290	2	2	2	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
291	2	2	2	OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
292	2	2	2	Cl	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
293	2	2	2	OCH ₃	Cl	H	CH ₃	CH ₂ Ph
294	2	2	2	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
295	2	2	2	Cl	CH ₃	F	CH ₃	CH ₂ Ph
296	2	2	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
297	2	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
298	2	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 

No.	k	m	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
299	2	2	2	H	H	H	H	H
300	1	2	2	H	H	H	CH ₃	H
301	1	2	2	H	H	H	H	C ₂ H ₅



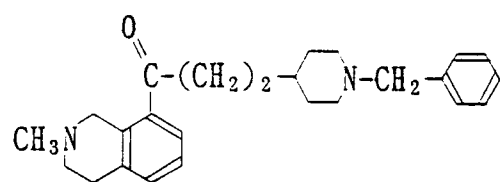
No.	k	m	n	X^1	X^2	X^3	R^1	R^2
302	1	2	2	H	H	H	H	CH_2Ph
303	1	2	2	H	H	H	CH_3	CH_2Ph
304	1	2	2	H	H	H	C_2H_5	CH_2Ph
305	1	2	2	H	H	H	CH_2Ph	CH_2Ph
306	1	2	2	H	H	H	$COCH_3$	CH_2Ph
307	1	2	2	H	H	H	$COPh$	CH_2Ph
308	1	2	2	H	H	CH_3	CH_3	CH_2Ph
309	1	2	2	F	H	CH_3	CH_3	CH_2Ph
310	1	2	2	H	H	F	CH_3	CH_2Ph
311	1	2	2	H	OCH_3	OCH_3	CH_3	CH_2Ph
312	1	2	2	OCH_3	H	CH_3	CH_3	CH_2Ph
313	1	2	2	H	H	Cl	CH_3	CH_2Ph
314	1	2	2	H	Cl	CH_3	CH_3	CH_2Ph
315	1	2	2	H	F	OCH_3	CH_3	CH_2Ph
316	1	2	2	Cl	CH_3	F	CH_3	CH_2Ph
317	1	2	2	H	H	H	CH_3	CH_2CH_2Ph
318	1	2	2	H	H	H	CH_3	CH_2 

No.	1	m	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
319	1	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
320	1	2	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
321	1	2	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
322	1	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
323	1	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
324	1	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
325	1	2	2	H	H	CF ₃	H	CH ₂ - 
326	1	2	2	H	H	Cl	H	CH ₂ - 
327	1	2	2	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
328	1	2	2	H	F	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
329	1	2	2	F	H	CH ₃	H	CH ₂ - 
330	1	2	2	Cl	H	CH ₃	H	CH ₂ - 
331	1	2	2	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
332	1	2	2	H	F	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
333	1	2	2	H	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
334	1	2	2	NO ₂	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
335	1	2	1	H	H	H	H	CH ₂ Ph
336	1	2	1	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
337	1	2	3	H	H	H	H	CH ₂ Ph
338	1	3	3	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
339	1	3	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph
340	1	3	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
341	1	3	2	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph

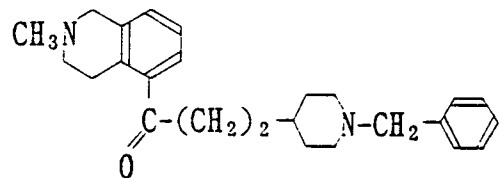
No.	l	m	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
342	1	3	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
343	1	3	2	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
344	1	3	2	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
345	1	3	2	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
346	1	3	2	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
347	1	3	2	F	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
348	1	3	2	H	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
349	1	3	2	H	H	Cl	CH ₃	CH ₂ Ph
350	1	3	2	H	Cl	F	CH ₃	CH ₂ Ph
351	1	3	2	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
352	1	3	2	Cl	CH ₃	F	CH ₃	CH ₂ Ph
353	1	3	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
354	1	3	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
355	1	3	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
356	1	3	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
357	1	3	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
358	1	3	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
359	1	3	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
360	1	3	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
361	1	3	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
362	1	3	2	H	H	F	H	CH ₂ - 
363	1	3	2	H	H	Cl	H	CH ₂ - 
364	1	3	2	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 

No.	l	m	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
365	1	3	2	H	H	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
366	1	3	2	H	H	OCH ₃	H	CH ₂ - 
367	1	3	2	SCH ₃	H	CH ₃	H	CH ₂ - 
368	1	3	2	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
369	1	3	2	H	H	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
370	1	3	2	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
371	1	2	2	H	H	H	H	H
372	1	2	2	H	H	H	CH ₃	H
373	1	2	2	H	H	H	C ₂ H ₅	H
374	1	2	2	H	H	H	H	CH ₃
375	1	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₃
376	1	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₃
377	1	3	2	H	H	H	CH ₃	H
378	1	3	2	H	H	CH ₃	CH ₃	H
379	1	3	2	H	H	F	CH ₃	H
380	1	3	2	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
381	1	3	2	H	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃

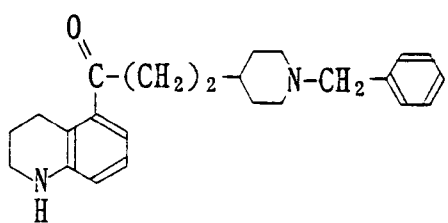
382



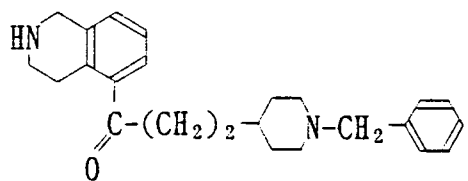
383



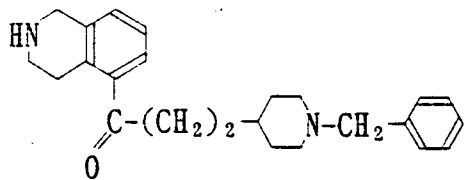
384

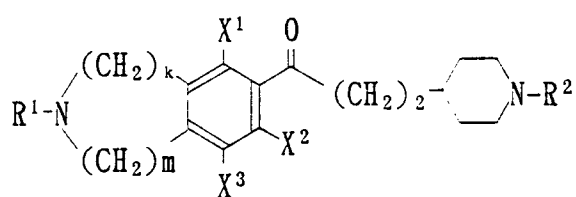


385

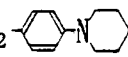


386



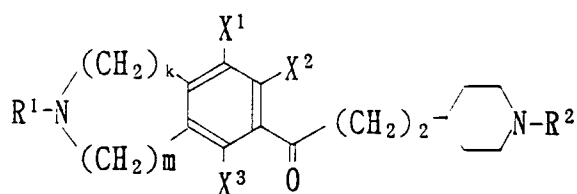


No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
387	0	5	H	H	H	H	CH ₂ Ph
388	0	5	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
389	0	5	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
390	0	5	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
391	0	5	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
392	0	5	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
393	0	5	H	H	H	H	H
394	0	5	H	H	H	H	CH ₂ -
395	0	5	CH ₃	H	Cl	CH ₃	CH ₂ -
396	0	5	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
397	1	4	H	H	H	H	CH ₂ Ph
398	1	4	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
399	1	4	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
400	1	4	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
401	1	4	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
402	1	4	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
403	1	4	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₂ -
404	1	4	Cl	H	H	H	CH ₂ Ph
405	1	4	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ -
406	1	4	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
407	2	3	H	H	H	H	CH ₂ Ph

No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
408	2	3	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
409	2	3	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
410	2	3	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
411	2	3	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
412	2	3	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
413	2	3	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₂ - 
414	2	3	Cl	H	H	H	CH ₂ Ph
415	2	3	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ - 
416	2	3	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
417	3	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph
418	3	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
419	3	2	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
420	3	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
421	3	2	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
422	3	2	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
423	3	2	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₂ - 
424	3	2	Cl	H	H	H	CH ₂ Ph
425	3	2	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ - 
426	3	2	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
427	0	6	H	H	H	H	CH ₂ Ph
428	0	6	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
429	0	6	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
430	0	6	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
431	0	6	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
432	0	6	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
433	0	6	H	H	Cl	H	CH ₂ - 

No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
434	0	6	H	H	H	H	CH ₂ - 
435	0	6	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ - 
436	0	6	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
437	1	5	H	H	H	H	CH ₂ Ph
438	1	5	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
439	1	5	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
440	1	5	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
441	1	5	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
442	1	5	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
443	1	5	H	H	Cl	H	CH ₂ - 
444	1	5	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
445	1	5	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ - 
446	1	5	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
457	2	4	H	H	H	H	CH ₂ Ph
458	2	4	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
459	2	4	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
460	2	4	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
461	2	4	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
462	2	4	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
463	2	4	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₂ - 
464	2	4	Cl	H	H	H	CH ₂ Ph
465	2	4	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ - 
466	2	4	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
467	3	3	H	H	H	H	CH ₂ Ph
468	3	3	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
469	3	3	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph

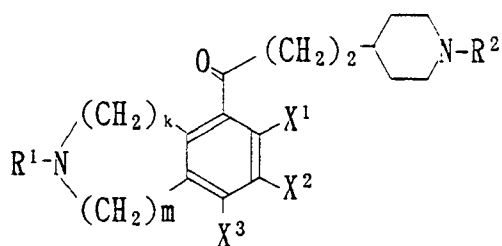
No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
470	3	3	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
471	3	3	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
472	3	3	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
473	3	3	H	H	H	H	CH ₂ - 
474	3	3	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ - 
475	3	3	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ - 
476	3	3	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph



No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
477	0	5	H	H	H	H	CH ₂ Ph
478	0	5	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
479	0	5	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
480	0	5	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
481	0	5	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
482	0	5	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
483	0	5	H	H	H	H	CH ₂ -
484	0	5	H	H	H	H	CH ₂ -
485	0	5	CH ₃	H	Cl	CH ₃	CH ₂ -
486	0	5	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
487	1	4	H	H	H	H	CH ₂ Ph
488	1	4	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
489	1	4	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
490	1	4	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
501	1	4	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
502	1	4	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
503	1	4	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₂ -
504	1	4	Cl	H	H	H	CH ₂ Ph
505	1	4	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ -
506	1	4	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
507	0	6	H	H	H	H	CH ₂ Ph

No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
508	0	6	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
509	0	6	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
510	0	6	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
511	0	6	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
512	0	6	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
513	0	6	H	H	Cl	H	CH ₂ - 
514	0	6	H	H	H	H	CH ₂ -  COCH ₃
515	0	6	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ -  OH
516	0	6	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ -  COPh
517	1	5	H	H	H	H	CH ₂ Ph
518	1	5	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
519	1	5	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
520	1	5	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
521	1	5	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
522	1	5	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
523	1	5	H	H	Cl	H	CH ₂ - 
524	1	5	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph-C ₂ H ₅
525	1	5	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ -  Ph
526	1	5	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
527	2	4	H	H	H	H	CH ₂ Ph
528	2	4	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
529	2	4	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
530	2	4	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
531	2	4	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
532	2	4	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph

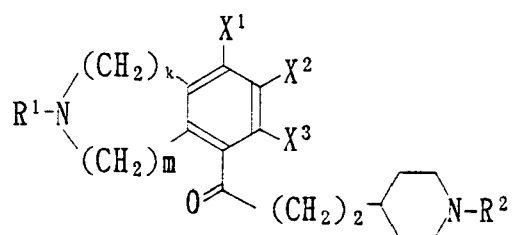
No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
533	2	4	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₂ - 
534	2	4	Cl	H	H	H	CH ₂ Ph
535	2	4	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ - 
536	2	4	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph



No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
537	1	1	H	H	H	H	CH ₂ Ph
538	1	1	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
539	1	1	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
540	1	1	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph
541	1	1	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
542	1	1	H	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
543	1	1	H	H	Cl	H	H
544	1	2	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph
545	1	2	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
546	1	2	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ Ph
547	1	2	F	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
548	1	2	H	H	CH ₃	H	H
549	2	1	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph
550	2	1	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
551	2	1	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ Ph
552	2	1	F	H	COCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
553	2	1	H	H	Cl	H	H
554	1	3	H	H	H	H	CH ₂ Ph
555	1	3	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
556	1	3	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph
557	1	3	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
558	2	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph

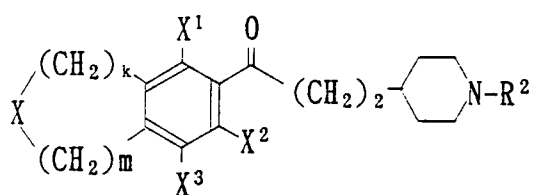
No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
559	2	2	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
560	2	2	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph
561	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
562	3	1	H	H	H	H	CH ₂ Ph
563	3	1	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
564	3	1	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph
565	3	1	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
566	0	5	H	H	H	H	CH ₂ Ph
567	0	5	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
568	0	5	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph
569	0	5	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
570	1	4	H	H	H	H	CH ₂ Ph
571	1	4	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
572	1	4	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph
573	1	4	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
574	2	3	H	H	H	H	CH ₂ Ph
575	2	3	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
576	2	3	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph
577	2	3	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
578	3	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph
579	3	2	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
580	3	2	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph
581	3	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
582	0	6	H	H	H	H	CH ₂ Ph
583	0	6	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
584	0	6	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph
585	0	6	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph

No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
586	1	5	H	H	H	H	CH ₂ Ph
587	1	5	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
588	1	5	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph
589	1	5	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
590	2	4	H	H	H	H	CH ₂ Ph
591	2	4	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
592	2	4	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph
593	2	4	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
594	3	3	H	H	H	H	CH ₂ Ph
595	3	3	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
596	3	3	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph
597	3	3	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph



No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
598	0	2	CH ₃	H	H	H	CH ₂ Ph
599	0	2	Cl	H	H	H	CH ₂ Ph
600	0	2	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
601	0	2	OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
602	0	2	CH ₃	H	H	H	H
603	0	3	H	H	H	H	CH ₂ Ph
604	0	3	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
605	0	3	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
606	0	3	OCH ₃	H	H	H	CH ₂ Ph
607	0	3	H	H	H	H	H
608	0	5	Cl	H	H	H	CH ₂ Ph
609	0	5	H	H	H	H	CH ₂ Ph
610	0	5	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
611	0	5	OCH ₃	H	H	H	CH ₂ Ph
612	0	5	H	H	H	H	H
613	1	4	H	H	H	H	CH ₂ Ph
614	1	4	CH ₃	H	H	H	CH ₂ Ph
615	1	4	OCH ₃	H	H	H	CH ₂ Ph
616	1	4	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
617	0	6	H	H	H	H	CH ₂ Ph
618	0	6	CH ₃	H	H	H	CH ₂ Ph
619	0	6	Cl	H	H	H	CH ₂ Ph

No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
620	0	6	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
621	0	6	H	H	H	H	CH ₂ Ph
622	0	6	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
623	0	6	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
624	0	6	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
625	0	6	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
626	0	6	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
627	0	6	F	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
628	0	6	F	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
629	0	6	CH ₃	H	H	H	H
630	1	5	H	H	H	H	CH ₂ Ph
631	1	5	CH ₃	H	H	H	CH ₂ Ph
632	1	5	Cl	H	H	H	CH ₂ Ph
633	1	5	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
634	2	4	H	H	H	H	CH ₂ Ph
635	2	4	CH ₃	H	H	H	CH ₂ Ph
636	2	4	OCH ₃	H	H	H	CH ₂ Ph
637	2	4	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph

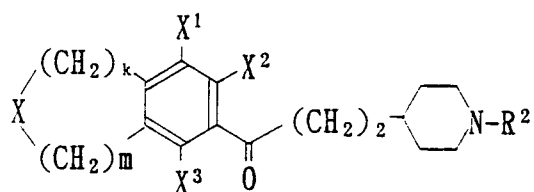


No.	X	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ²
638	0	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph
639	0	0	2	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
640	0	0	2	H	H	H	H
641	0	1	1	H	H	H	CH ₂ Ph
642	0	1	1	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
643	0	1	1	H	H	OCH ₃	CH ₂ Ph
644	0	0	3	H	H	H	CH ₂ Ph
645	0	0	3	H	H	Cl	CH ₂ Ph
646	0	0	3	H	H	OCH ₃	CH ₂ Ph
647	0	1	2	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
648	0	1	2	H	H	H	H
649	0	1	2	H	CH ₃	H	CH ₂
650	0	2	1	H	H	H	CH ₂ Ph
651	0	2	1	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
652	0	2	1	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
653	0	0	4	H	H	H	H
654	0	0	4	H	H	H	CH ₂ Ph
655	0	0	4	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
656	0	1	3	H	H	H	CH ₂ Ph
657	0	1	3	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
658	0	1	3	H	H	H	CH ₃
659	0	2	2	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph

No.	X	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ²
660	0	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph
661	0	2	2	H	H	OH	CH ₂ Ph
662	0	3	1	H	H	H	CH ₂ Ph
663	0	3	1	H	H	F	CH ₂ Ph
664	0	3	1	H	OH	Cl	CH ₂ Ph
665	0	0	5	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
666	0	0	5	H	H	H	CH ₂ Ph
667	0	1	4	H	OCH ₃	H	CH ₂ Ph
668	0	1	4	H	H	H	CH ₂ Ph
669	0	2	3	H	H	H	CH ₂ Ph
670	0	2	3	H	H	OH	CH ₂ Ph
671	0	3	2	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
672	0	3	2	H	Cl	CH ₃	CH ₂ Ph
673	0	0	6	H	H	H	CH ₂ Ph
674	0	0	6	H	H	H	H
675	0	1	5	OH	H	H	CH ₂ Ph
676	0	1	5	H	H	H	CH ₂ Ph
677	0	2	4	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
678	0	2	4	H	H	H	CH ₂ Ph
679	0	3	3	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
680	0	3	3	H	H	H	CH ₂ Ph
681	S	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph
682	S	0	2	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
683	S	0	2	H	H	H	H
684	S	1	1	H	H	H	CH ₂ Ph
685	S	1	1	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
686	S	1	1	H	H	OCH ₃	CH ₂ Ph

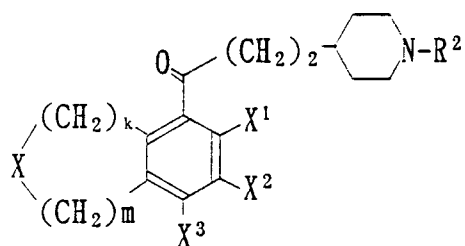
No.	X	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ²
687	S	0	3	H	H	H	CH ₂ Ph
688	S	0	3	H	H	Cl	CH ₂ Ph
689	S	0	3	H	H	OCH ₃	CH ₂ Ph
690	S	1	2	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
691	S	1	2	H	H	H	H
692	S	1	2	H	CH ₃	H	CH=CH- 
693	S	2	1	H	H	H	CH ₂ Ph
694	S	2	1	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
695	S	2	1	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
696	S	0	4	H	H	H	H
697	S	0	4	H	H	H	CH ₂ Ph
698	S	0	4	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
699	S	1	3	H	H	H	CH ₂ Ph
700	S	1	3	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
701	S	1	3	H	H	H	CH ₃
702	S	2	2	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
703	S	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph
704	S	2	2	H	H	OH	CH ₂ Ph
705	S	3	1	H	H	H	CH ₂ Ph
706	S	3	1	H	H	F	CH ₂ Ph
707	S	3	1	H	OH	Cl	CH ₂ Ph
708	S	0	5	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
709	S	0	5	H	H	H	CH ₂ Ph
710	S	1	4	H	OCH ₃	H	CH ₂ Ph
711	S	1	4	H		H	CH ₂ Ph
712	S	2	3	H	H	H	CH ₂ Ph
713	S	2	3	H	H	OH	CH ₂ Ph

No.	X	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ²
714	S	3	2	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
715	S	3	2	H	Cl	CH ₃	CH ₂ Ph
716	S	0	6	H	H	H	CH ₂ Ph
717	S	0	6	H	H	H	H
718	S	1	5	OH	H	H	CH ₂ Ph
719	S	1	5	H	H	H	CH ₂ Ph
720	S	2	4	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
721	S	2	4	H	H	H	CH ₂ Ph
722	S	3	3	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
723	S	3	3	H	H	H	CH ₂ Ph



No.	X	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ²
724	0	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph
725	0	0	2	CH ₃	H	H	CH ₂ Ph
726	0	0	2	H	H	H	H
727	0	0	3	H	H	H	CH ₂ Ph
728	0	0	3	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₂ Ph
729	0	0	3	OH	H	OCH ₃	CH ₂ Ph
730	0	0	4	H	H	H	CH ₂ Ph
731	0	0	4	Cl	H	H	CH ₂ Ph
732	0	0	4	F	H	H	CH ₂ Ph
733	0	1	4	H	H	H	CH ₂ Ph
734	0	1	4	CH ₃	Cl	H	CH ₂ Ph
735	0	0	5	H	H	H	CH ₂ Ph
736	0	0	5	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
737	0	2	4	OH	H	H	CH ₂ Ph
738	0	2	4	H	H	H	CH ₂ Ph
739	0	1	5	H	H	H	CH ₂ Ph
740	0	0	6	H	H	H	CH ₂ Ph
741	S	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph
742	S	0	2	CH ₃	H	H	CH ₂ Ph
743	S	0	2	H	H	H	H
744	S	0	3	H	H	H	CH ₂ Ph
745	S	0	3	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₂ Ph

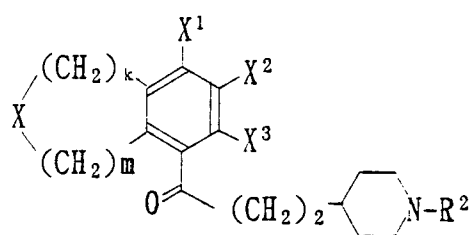
No.	X	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ²
746	S	0	3	OH	H	OCH ₃	CH ₂ Ph
747	S	0	4	H	H	H	CH ₂ Ph
748	S	0	4	Cl	H	H	CH ₂ Ph
749	S	0	4	F	H	H	CH ₂ Ph
750	S	1	4	H	H	H	CH ₂ Ph
751	S	1	4	CH ₃	Cl	H	CH ₂ Ph
752	S	0	5	H	H	H	CH ₂ Ph
753	S	0	5	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
754	S	2	4	OH	H	H	CH ₂ Ph
755	S	2	4	H	H	H	CH ₂ Ph
756	S	1	5	H	H	H	CH ₂ Ph
757	S	0	6	H	H	H	CH ₂ Ph



No.	X	k	m	X^1	X^2	X^3	R^2
758	0	0	2	H	H	H	CH_2Ph
759	0	0	2	H	H	H	CH_2Ph
760	0	1	1	H	H	H	CH_2Ph
761	0	1	1	OCH_3	H	CH_3	CH_2Ph
762	0	0	3	H	H	H	CH_2Ph
763	0	0	3	H	H	Cl	CH_2Ph
764	0	1	2	H	H	H	CH_2Ph
765	0	1	2	H	Cl	CH_3	CH_2Ph
766	0	2	1	H	H	H	CH_2Ph
767	0	2	1	H	CH_3	H	CH_2Ph
768	0	0	4	H	H	OH	CH_2Ph
769	0	0	4	H	H	H	CH_2Ph
770	0	1	3	H	H	H	CH_2Ph
771	0	1	3	H	H	Cl	CH_2Ph
772	0	2	2	H	H	H	CH_2Ph
773	0	2	2	OCH_3	H	CH_3	CH_2Ph
774	0	3	1	H	H	H	CH_2Ph
775	0	3	1	H	H	Cl	CH_2Ph
776	0	0	5	H	H	H	CH_2Ph
777	0	0	5	H	Cl	CH_3	CH_2Ph
778	0	1	4	H	H	H	CH_2Ph
779	0	1	4	H	CH_3	H	CH_2Ph

No.	X	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ²
780	O	2	3	H	H	OH	CH ₂ Ph
781	O	2	3	H	H	H	CH ₂ Ph
782	O	3	2	H	H	H	CH ₂ Ph
783	O	3	2	H	H	F	CH ₂ Ph
784	O	0	6	H	H	H	CH ₂ Ph
785	O	0	6	H	Cl	CH ₃	CH ₂ Ph
786	O	1	5	H	H	H	CH ₂ Ph
787	O	1	5	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
788	O	2	4	H	H	OH	CH ₂ Ph
789	O	2	4	H	H	H	CH ₂ Ph
790	O	3	3	H	H	H	CH ₂ Ph
791	O	3	3	H	H	F	CH ₂ Ph
792	S	0	3	H	H	H	CH ₂ Ph
793	S	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph
794	S	1	1	H	H	H	CH ₂ Ph
795	S	1	1	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₂ Ph
796	S	0	3	H	H	H	CH ₂ Ph
797	S	0	3	H	H	Cl	CH ₂ Ph
798	S	1	2	H	H	H	CH ₂ Ph
799	S	1	2	H	Cl	CH ₃	CH ₂ Ph
800	S	2	1	H	H	H	CH ₂ Ph
801	S	2	1	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
802	S	0	4	H	H	OH	CH ₂ Ph
803	S	0	4	H	H	H	CH ₂ Ph
804	S	1	3	H	H	H	CH ₂ Ph
805	S	1	3	H	H	Cl	CH ₂ Ph
806	S	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph

No.	X	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ²
807	S	2	2	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₂ Ph
808	S	3	1	H	H	H	CH ₂ Ph
809	S	3	1	H	H	Cl	CH ₂ Ph
810	S	0	5	H	H	H	CH ₂ Ph
811	S	0	5	H	Cl	CH ₃	CH ₂ Ph
812	S	1	4	H	H	H	CH ₂ Ph
813	S	1	4	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
814	S	2	3	H	H	OH	CH ₂ Ph
815	S	2	3	H	H	H	CH ₂ Ph
816	S	3	2	H	H	H	CH ₂ Ph
817	S	3	2	H	H	F	CH ₂ Ph
818	S	0	6	H	H	H	CH ₂ Ph
819	S	0	6	H	Cl	CH ₃	CH ₂ Ph
820	S	1	5	H	H	H	CH ₂ Ph
821	S	1	5	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
822	S	2	4	H	H	OH	CH ₂ Ph
823	S	2	4	H	H	H	CH ₂ Ph
824	S	3	3	H	H	H	CH ₂ Ph
825	S	3	3	H	H	F	CH ₂ Ph



No.	X	k	m	X^1	X^2	X^3	R^2
826	O	0	2	H	H	H	CH_2Ph
827	O	0	2	CH_3	H	H	CH_2Ph
828	O	0	3	H	H	H	CH_2Ph
829	O	0	3	OCH_3	H	CH_3	CH_2Ph
830	O	0	4	H	H	H	CH_2Ph
831	O	0	4	Cl	H	H	CH_2Ph
832	O	1	4	H	H	H	CH_2Ph
833	O	1	4	OH	Cl	H	CH_2Ph
834	O	0	5	H	H	H	CH_2Ph
835	O	0	5	H	CH_3	H	CH_2Ph
836	O	2	4	OCH_3	H	OH	CH_2Ph
837	O	2	4	H	H	H	CH_2Ph
838	O	1	5	H	H	H	CH_2Ph
839	O	0	6	H	H	H	CH_2Ph
840	S	0	2	H	H	H	CH_2Ph
841	S	0	2	OCH_3	H	H	CH_2Ph
842	S	0	3	H	H	H	CH_2Ph
843	S	0	3	OCH_3	H	CH_3	CH_2Ph
844	S	0	4	H	H	H	CH_2Ph
845	S	0	4	F	H	H	CH_2Ph
846	S	1	4	H	H	H	CH_2Ph
847	S	1	4	CH_3	Cl	H	CH_2Ph

No.	X	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ²
848	S	0	5	H	H	H	CH ₂ Ph
849	S	0	5	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
850	S	2	4	H	H	H	CH ₂ Ph
851	S	2	4	CH ₃	H	H	CH ₂ Ph
852	S	1	5	H	H	H	CH ₂ Ph
853	S	0	6	H	H	H	CH ₂ Ph

Oheisen keksinnön mukaisen yhdisteen (I) suola on edullisesti fysiologisesti hyväksyttävä happoadditiosuola. Edellä mainittuja suoloja ovat epäorgaanisten happojen (kuten kloorivetyhapon, fosforihapon, hydrobromihapon, rikkihapon) ja orgaanisten happojen (kuten etikkahapon, muurahaishapon, propionihapon, fumaarihapon, maleiinihapon, meripihkahapon, viinihapon, sitruunahapon, omenahapon, oksaalihapon, bentsoehapon, metaanisulfonihapon, bentseenisulfonihapon) kanssa muodostuneet suolat.

Edelleen, kun oheisen keksinnön mukaisessa yhdisteessä (I) on hapan ryhmä kuten COOH, niin yhdiste (I) voi muodostaa suolan epäorgaanisen emäksen (kuten natriumin, kaliumin, kalsiumin, magnesiumin, ammoniakkin) tai orgaanisen emäksen (kuten trietyylamiinin) kanssa.

Seuraavaksi kuvataan menetelmä keksinnön mukaisen yhdisteen (I) tai sen suolan valmistamiseksi.

Koska seuraavassa kuvattavaa valmistusmenetelmää ei voida käyttää pelkästään yhdisteen (I) vaan myös sen suolan valmistamiseksi, niin yhdisteeseen (I) ja sen suolaan viitataan seuraavassa käsitteellä "yhdiste (I)".

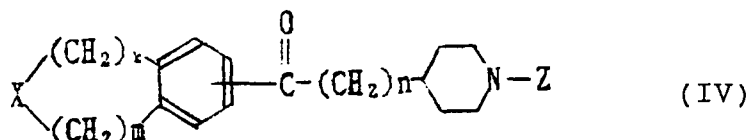
Yhdiste (I) voidaan valmistaa siten, että kaavan (II):



missä Y on halogeeni; n on kaavan (I) yhteydessä esitetyn määritelmän mukainen; Z on amino suojaava ryhmä tai sen suola, mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen tai sen suolan kanssa:



missä kukin symboli on kaavan (I) yhteydessä esitetyn määritelmän mukainen, minkä jälkeen suojaava ryhmä poistetaan tuloksena olevasta kaavan (IV) mukaisesta yhdisteestä tai sen suolasta:



missä kukin symboli on edellä esitetyn määritelmän mukainen.

Y on edullisesti kloori, bromi tai jodi, ja edullisempi esi-
merkki symbolista Y on kloori.

Z on edullisesti asetyyli, bentsoyyli, formyyli, metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, t-butoksikarbonyyli tai bentsyylioksikarbonyyli, ja edullisimpia esimerkkejä symbolista Z ovat asetyyli ja bentsoyyli.

Kaavan (II) mukainen yhdiste tai sen suola voidaan valmistaa tunnetuilla tai sinänsä tunnetuilla menetelmillä tai analogisesti näiden menetelmien kanssa. Se voidaan esimerkiksi valmistaa menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Chemical Pharmaceutical Bulletin, 34, 3747-3761 (1986).

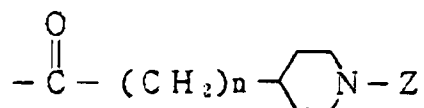
Kaavan (III) mukainen yhdiste tai sen suola voidaan valmistaa tunnetuilla tai sinänsä tunnetuilla menetelmillä tai analogisesti näiden menetelmien kanssa. Se voidaan esimerkiksi valmistaa menetelmillä, jotka on kuvattu julkaisuissa Journal of the Organic Chemistry, 34, 2235 (1969), Journal of the Organic Chemistry, 54, 5574 (1989), Tetrahedron Letters, 35, 3023 (1977), Bulletin of the Chemical Society of Japan, 56, 2300 (1983) ja niin edelleen.

Oheisessa keksinnössä yhdisteen (II) tai yhdisteen (IV) suola on edullisesti fysiologisesti hyväksyttävä happoadditiosuola. Edellä mainittuja suoloja ovat suolat, jotka ovat muodostuneet

epäorgaanisten happojen (esim. kloorivetyhapon, fosforihapon, bromivetyhapon, rikkihapon) tai orgaanisten happojen (esim. etikkahapon, muurahaishapon, propionihapon, fumaarihapon, maleiinihapon, meripihkahapon, viinihapon, sitruunahapon, omenahapon, oksaalihapon, bentsoehapon, metaanisulfonihapon, bentseenisulfonihapon) kanssa.

Yhdisteen (II) tai sen suolan [joka on esim. jokin kaavan (I) yhteydessä mainittu suola] ja yhdisteen (III) tai sen suolan välinen reaktio voidaan toteuttaa esimerkiksi seuraavalla tavalla. Yhdiste (II) tai sen suola saatetaan reagoimaan yhdisteen (III) kanssa joko ilman liuotinta tai liuottimessa, tarvittaessa hapon tai vastaavan läsnäollessa. Happo voi olla Lewis-happo (esim. alumiinikloridi, sinkkikloridi, titaanikloridi). Tällaisen hapon käytetty määrä on yleensä 1-20 moolia ja edullisesti 2-10 moolia yhdisteen (II) yhtä moolia kohden. Liuotin voi olla mikä tahansa tavallinen, kemiallisissa reaktioissa käytetty liuotin, kunhan se vain ei häiritse reaktiota. Liuottimena voidaan käyttää esimerkiksi dikloorimetaania, dikloorietaania, nitrobentseeniä, rikkihiiltä jne. Reaktiolämpötila on yleensä noin $-30 - +150^{\circ}\text{C}$, edullisesti noin $20-100^{\circ}\text{C}$. Reaktioaika on yleensä 0,5-72 tuntia. Yhdistettä (III) tai sen suolaa käytetään yleensä määränä, joka on 1-20 ja edullisesti noin 1-5 moolia yhdisteen (II) tai sen suolan yhtä moolia kohden.

Kaavan (II)



mukainen ryhmä voi liittyä kaavan (III) mukaiseen yhdisteeseen edellä mainitussa reaktiossa renkaan A mihin tahansa asemaan, joka voi substituoitua. Tämä asema on pääasiassa 6-asema, kun yhdisteen (III) runkorakenne on 1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (jossa rengas A on substituoitumaton). Tällä tavalla voidaan kuitenkin valmistaa ja eristää myös sellaisia yhdisteitä,

joissa liittyminen on tapahtunut muuhun asemaan (5-, 7- ja 8-asemiin).

Tällä tavalla tuotettu yhdiste (IV) tai sen suola voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisin toimenpitein kuten väkevöimällä, pH-asetuksella, uudestaanjärjestelyllä, liuotinuutolla, fraktiotislauksella, tislauksella, kiteytyyksellä, uudestaankiteytyyksellä, kromatografisesti ja muilla vastaavilla menetelmillä. Reaktioseosta voidaan kuitenkin käyttää suoraan seuraavassa reaktiovaiheessa.

Suojaava ryhmä voidaan poistaa yhdisteestä (IV) tai sen suolasta käsittelemällä yhdistettä (IV) tai sen suolaa hapolla tai emäksellä. Tätä tarkoitusta varten kaavan (IV) mukaista yhdistettä tai sen suolaa pidetään mineraalihapon (esim. typpihapon, kloorivetyhapon, bromivetyhapon, jodihapon, rikkihapon) tai alkalimetallihydroksidin (esim. natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin, bariumhydroksidin, litiumhydroksidin) vesiliuoksessa, 10-150 °C:n, edullisesti 50-100 °C:n lämpötilassa. Tällaista happoa tai emästä käytetään yleensä 1-100 ekvivalenttia ja edullisesti 1-40 ekvivalenttia yhdisteeseen (IV) tai sen suolaan nähden. Hapon tai emäksen väkevyys on yleensä noin 1-10 N, edullisesti noin 4-10 N. Reaktiolämpötilasta riippuva reaktioaika on yleensä 1-24 tuntia ja edullisesti 2-10 tuntia.

Täten valmistettu yhdiste (I) ($R^2=H$) tai sen suola voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisin toimenpitein kuten väkevöimällä, pH-asetuksella, uudestaanjärjestelyllä, liuotinuutolla, fraktiotislauksella, tislauksella, kiteytyyksellä, uudestaankiteytyyksellä, kromatografisesti ja muilla vastaavilla menetelmillä. Reaktioseosta voidaan kuitenkin käyttää suoraan seuraavassa reaktiovaiheessa.

Yhdiste (I), missä R^2 on jokin muu ryhmä kuin vetyatomi, tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (I) ($R^2=H$) tai sen suola reagoimaan kaavan

$R^{2'}-Y'$

(V)

mukaisen yhdisteen kanssa, missä $R^{2'}$ on mahdollisesti substituoitunut hiilivetyryhmä; ja Y' on irtoava ryhmä.

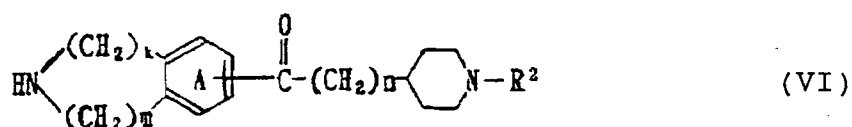
Irtoavia ryhmiä Y' ovat halogeeni (kuten kloori, bromi, jodi), C_1 - C_6 -alkyyliisulfonyylioksi (kuten metaanisulfonyylioksi, etaanisulfonyylioksi) ja C_6 - C_{10} -aryyliisulfonyylioksi (kuten bentseenisulfonyylioksi, p-tolueenisulfonyylioksi).

Yhdisteen (I) ($R^2=H$) tai sen suolan ja yhdisteen (V) välinen reaktio toteutetaan liuottimessa tai liuotinta käyttämättä, tarvittaessa emäksen läsnäollessa.

Tämä juuri edellä mainittu emäs voi olla jokin erilaisista epäorgaanisista emäksistä kuten natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, litiumkarbonaatti, natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, natriummetoksidi, natriumetoksidi, natriumhydridi, jne., tai jokin erilaisista orgaanisista emäksistä kuten pyridiini, 4-dimetyyliaminopyridiini, trietyyliamiini ja tai muu vastaava. Mikäli käytetään liuotinta, se voi olla alempi alkoholi kuten metanoli, etanoli, propanoli, isopropyylialkoholi, n-butanoli, t-butanoli, jne., eetteri kuten dioksaani, eetteri, tetrahydrofuraani, jne., aromaattinen hiilivety kuten tolueeni, bentseeni, ksyleeni, jne., amidi kuten dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi, heksametyylifosfonotriamidi, jne., esterit kuten etyyliasetatti, butyyliasetatti, jne., jotka eivät häiritse reaktiota. Tämä reaktio voidaan toteuttaa jäähdyttämällä, (noin 0-10 °C:n lämpötilassa), huoneen lämpötilassa (noin 10-40 °C:ssa) tai kuumentaen (noin 40-120 °C:n lämpötilassa), ja reaktioaika on yleensä 10 minuutista 48 tuntiin, edullisesti 2-16 tuntiin.

Yhdistettä (V) käytetään yleensä edullisesti määränä, joka on 0,3-5,0 moolia yhdisteen (I) ($R^2=H$) tai sen suolan yhtä moolia kohden. Emästä käytettäessä sen määrä on yleensä enemmän kuin yksi mooli ja edullisesti 1,1-5 moolia yhdisteen (I) ($R^2=H$) tai sen suolan yhtä moolia kohden.

Toivottaessa tätä reaktiota voidaan nopeuttaa toteuttamalla se natriumjodidin, kaliumjodidin, litiumjodidin tai vastaavan läsnäollessa. Tässä tapauksessa käytetty jodidimäärä on yleensä 1-5 moolia ja edullisesti 1,1-1,5 moolia yhdisteen (V) yhtä moolia kohden. Edelleen, yhdiste (I) tai sen suola voidaan valmistaa myös siten, että kaavan (VI):



missä k , m , n , rengas A ja R^2 ovat edellä esitetyn määritelmän mukainen, mukainen yhdiste tai sen suola saatetaan reagoimaan kaavan (VII) mukaisen yhdisteen kanssa:



missä R^1' on mahdollisesti substituoitunut hiilivetyryhmä tai mahdollisesti substituoitunut asyyliryhmä; Y' on edellä esitetyn määritelmän mukainen, toteuttaen reaktio samoissa olosuhteissa kuin yhdisteen (I) ($\text{R}^2=\text{H}$) tai sen suolan ja yhdisteen (V) välinen reaktio. Yhdiste (VI) tai sen suola voidaan valmistaa edellä mainituilla menetelmillä ja se voidaan myös valmistaa hydrolysoimalla yhdiste (I) (R^2 ei ole H), jossa R^1 on asyyli, tai sen suola hapon tai emäksen avulla. Tämä hydrolyysireaktio voidaan toteuttaa samalla tavalla kuin suojaavan ryhmän poistaminen yhdisteestä (IV) tai sen suolasta.

Yhdiste (I) voidaan myös valmistaa muilla tunnetuilla menetelmillä tai analogisesti niiden kanssa [esim. yhdiste (I) voidaan valmistaa pelkistämällä yhdisteitä (IV), joissa Z on karboksyylihappoasyyli, jolloin yhdisteen (IV) funktionaalisten ryhmien kuten ketonin suojaaminen ja suojaavan ryhmän poistaminen saattaa olla välttämätön tässä menetelmässä].

Jos tällä tavalla saatu yhdiste (I) on vapaa yhdiste, se voidaan muuntaa suolaksi sinänsä tunnetulla tavanomaisella

tavalla. Kun tuoteyhdiste on suola, se voidaan muuntaa vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi sinänsä tunnetulla menetelmällä. Täten saatu yhdiste (I) tai sen suola voidaan eristää ja puhdistaa edellä mainituilla tunnetuilla menetelmillä.

Keksinnön mukainen yhdiste (I) tai sen suola vaikuttaa nisäkkäiden keskushermostoon, sillä on kolinesteraasia voimakkaasti inhiboivaa aktiivisuutta, ja sillä on ihmisessä ja nisäkkäissä (esim. hiiressä) voimakasta muistikatoa torjuvaa vaikutusta, joka kohdistuu erilaisiin muistikatoa aiheuttaviin tekijöihin.

Keksinnön mukaisen yhdisteen (I) tai sen suolan eräänä piirteenä on keskushermostoon ja ääreishermostoon kohdistuvien vaikutusten välinen erinomainen erottuminen verrattuna fysostigmiiniin, eikä se aiheuta muistikatoa torjuvilla annostustasoilla ääreishermostoon kohdistuvia vaikutuksia kuten kouristuksia, syljeneritystä ja ripulia, tai mikäli tällaisia vaikutuksia esiintyy, ne ovat hyvin vähäisiä. Lisäksi sen tunnusomaisena piirteenä on vaikutusten pitkäaikainen kesto sekä pieni toksisuus, ja sen vaikutusteho on hyvä suun kautta annettuna. Keksinnön mukaisen yhdisteen (I) tai sen suolan akuuttiin toksisuuteen törmätään annoksilla, jotka ovat suurempia kuin 100 mg/kg.

Näin ollen oheisen keksinnön mukaista yhdistettä (I) tai sen suolaa voidaan käyttää nisäkkäiden, ihminen mukaan lukien, aivotoimintaa parantavana aineena.

Oheisen keksinnön mukaista yhdistettä (I) tai sen suolaa voidaan käyttää esimerkiksi sellaisten sairauksien kuten vanhuuden dementian, Alzheimerin sairauden, Huntingtonin tanssitauti, pakonomaisen liikunnan ja maanisten tilojen ennaltaehkäisyyn ja hoitamiseen.

Keksinnön mukaiseen yhdisteeseen (I) tai sen suolaan sekoitetaan yleensä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa tai täyteainetta ja sitä voidaan antaa suun kautta tai ruuansulatus-

kanavan ulkopuolisesti ihmiselle ja muille nisäkkäille.

Tällaisia farmaseuttisia valmisteita voidaan antaa suun kautta (kuten jauheet, tabletit, rakeet, kapselit, jne.) tai ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti (kuten peräpuikot, injektiot). Tällaiset valmisteet voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä. Vaikka annostus riippuukin sairauden tyypistä ja hillittävistä oireista, niin kuitenkin aikuisen henkilön tavallinen vuorokausiannos on noin 0,01-100 mg, edullisesti 0,1-30 mg, edullisemmin 0,3-10 mg.

Seuraavien viite-esimerkkien, työskentelyesimerkkien, sekoitus-esimerkkien ja koe-esimerkkien tarkoituksena on havainnollistaa oheista keksintöä yksityiskohtaisemmin. Näillä esimerkeillä ei pyritä rajoittamaan keksintöä millään tavalla.

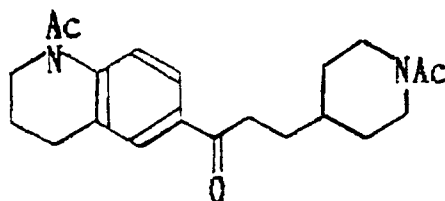
Seuraavissa esimerkeissä ja viite-esimerkeissä pylväskromatografisten toimenpiteiden eluointi toteutettiin seuraamalla eluenttia ohutkerroskromatografisesti (TLC), mikäli toisin ei olla mainittu. TLC-seuranta toteutettiin käyttäen TLC-levyinä Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ -levyjä (E. Merck), kehitysluoksena pylväässä käytettyä eluenttia ja ilmaisemiseen UV-ilmaisinta. Toisessa ilmaisumenetelmässä TLC-levyllä olevaan täplään sumutettiin 48 % HBr:ää, levyä kuumennettiin hydrolyysin toteuttamiseksi, täplään sumutettiin ninhydriinireagenssia, levyä kuumennettiin uudestaan ja värin muutos punaiseksi-purppuranpunaiseksi katsottiin positiiviseksi reaktioksi. Tarkastelun kohteena olevaa yhdistettä sisältävät fraktiot saatiin tällä tavalla selville ja ne yhdistettiin. Mikäli toisin ei olla mainittu, kromatografisessa toimenpiteessä silikageelillä käytettiin tuotetta Merck Kieselgel 60 [70-230 mesh (E. Merck)].

Käsite "ympäristön lämpötila" tai "huoneen lämpötila" tarkoittaa yleensä noin alueella 5-40 °C olevaa lämpötilaa ja käsite "ilmakehän paine" tarkoittaa painetta, joka on lähellä yhtä atmosfääriä.

Mikäli toisin ei olla mainittu, % tarkoittaa painoprosentteja.

Viite-esimerkki

1-asetyyli-6-[3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-
1,2,3,4-tetrahydrokinoliini



(1) 300 ml etikkahappoa liuotettiin 33 g etyyli- β -(pyridin-4-yyli)akrylaattia ja katalyyttinen hydraus toteutettiin käyttäen katalyyttinä platinaoksidia, ilmakehän paineessa, 70-80 °C:n lämpötilassa. Seokseen lisättiin 40 ml asetanhydridiä, katalyytti erotettiin suodattamalla ja liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin veteen ja neutraloitiin kaliumkarbonaatilla ja reaktiotuote uutettiin dikloorimetaanilla. Uute kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja liuotin poistettiin tislamalla, jolloin saatiin 44,8 g öljymäistä yhdistettä.

(2) 200 ml:aan metanolia liuotettiin 42,0 g edellä saatua öljymäistä yhdistettä, minkä jälkeen siihen lisättiin liuos, joka sisälsi 12,7 g kaliumhydroksidia 20 ml:ssa vettä. Seosta sekoitettiin 50 °C:n lämpötilassa 1,5 tunnin ajan ja huoneen lämpötilassa 12 tuntia. Reaktioseos seutraloitiin väkevällä kloorivetyhapolla ja liuotin tislattiin pois. Jäännökseen lisättiin metanolia ja liukenematon materiaali erotettiin suodattamalla. Suodos väkevöitiin ja tuloksena saadut raakaki-
teet otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 27 g 3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)propionihappoa (sp. 201-206 °C).

(3) 20 ml:aan tionyylikloridia lisättiin 3,8 g 3-(1-asetyyli-
piperidin-4-yyli)propionihappoa pieninä annoksina jäissä jäähdyttäen, ja seosta sekoitettiin 5 minuuttia. Liika tionyyli-
kloridi erotettiin tislamalla ja kiinteään jäännökseen lisät-
tiin 15 g rikkihiiltä ja 3,1 g 1-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-

kinoliinia, minkä jälkeen lisättiin vähitellen 10,7 g vedetöntä alumiinikloridia huoneen lämpötilassa. Seosta palautusjäähdytettiin 2 tuntia, minkä jälkeen se kaadettiin jää-vesi-seokseen ja uutettiin dikloorimetaanilla. Uute kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin poistettiin tislaamalla. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti [eluentti: etyyliasettaatti-metanoli, 40:1 (til./til.)], jolloin saatiin 1,4 g väritöntä öljyä.

Yhdisteen $C_{21}H_{28}N_2O_3$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 70,76; H 7,92; N 7,86

Todettu: C 70,68; H 7,80; N 7,64

Viite-esimerkki 2

1-asetyyli-6-[3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (A) ja

1-asetyyli-7-[3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (B)

(1) 100 ml:aan tionyylikloridia lisättiin pieninä annoksina, jäissä jäähdyttäen, 26 g 3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)propionihappoa, jota saatiin viite-esimerkistä 1-(2). Seosta sekoitettiin 5 minuuttia, minkä jälkeen liika tionyylikloridi poistettiin tislaamalla ja kiinteä jäännös pestiin dietyylieetterillä, jolloin saatiin 26,4 g 3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)-propionyylikloridia vaaleankeltaisena jauheena.

(2) Seokseen, joka sisälsi 42,5 g 1-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia ja 30 ml rikkihiiltä, lisättiin 71 g vedetöntä alumiinikloridia ja sitten 26,4 g 3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)propionyylikloridia huoneen lämpötilassa. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia, minkä jälkeen sitä jatkokäsiteltiin samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1-(3), jolloin saatiin 25 g vaaleankeltaista öljymäistä seosta, joka sisälsi 1-asetyyli-6-[3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (A) ja 1-asetyyli-7-[3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-

rokinoliinia (B).

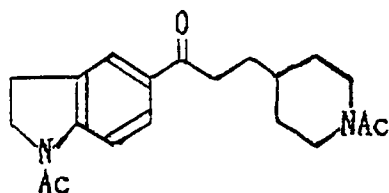
Yhdisteen $C_{21}H_{28}N_2O_3$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 70,76; H 7,92; N 7,86

Todettu: C 70,81; H 7,69; N 7,83.

Viite-esimerkki 3

1-asetyyli-5-[3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-
2,3-dihydro-1H-indoli



Esimerkissä käytettiin 24 g 1-asetyyli-2,3-dihydro-1H-indolia ja siinä noudatettiin viite-esimerkissä 2-(2) kuvattua menetelytapaa, jolloin saatiin kiintoainetta. Tämä kiintoaine kiteytettiin uudestaan dikloorimetaani-dietyylieetteristä, jolloin saatiin 26 g värittömiä kiteitä, jotka sulivat lämpötila-alueella 148-149 °C.

Yhdisteen $C_{20}H_{26}N_2O_3$ alkuaineanalyysi:

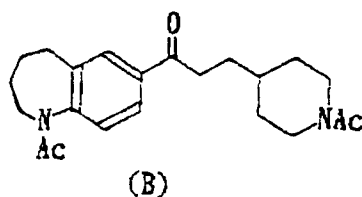
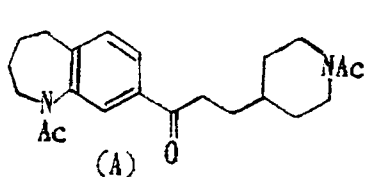
Laskettu: C 70,15; H 7,65; N 8,18

Todettu: C 69,97; H 7,71; N 7,98.

Viite-esimerkki 4

1-asetyyli-8-[3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-bentsatsepiini (A) ja

1-asetyyli-7-[3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-bentsatsepiini (B)



Esimerkissä käytettiin 8,7 g 1-asetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-bentsatsepiinia ja siinä noudatettiin viite-esimerkissä

2-(2) kuvattua menettelytapaa, jolloin saatiin kiintoainetta, joka kiteytettiin sitten uudestaan dikloorimetaanin ja dietyylieetterin seoksesta, jolloin saatiin 6,5 g otsikon mukaista yhdistettä A värittöminä kiteinä, jotka sulivat lämpötila-alueella 133-134 °C.

Yhdisteen $C_{22}H_{30}N_2O_3$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 71,32; H 8,16; N 7,56

Todettu: C 71,10; H 8,21; N 7,61

Uudestaankiteytyksen emäliuos puhdistettiin pylväskromatografisesti (eluentti: etyyliasetaatti:metanoli, 100:1), jolloin talteen saatiin 0,3 g otsikon mukaista yhdistettä B vaalean keltaisenä oljynä.

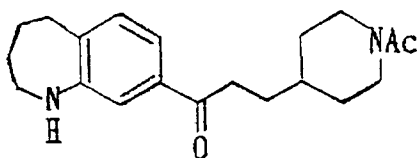
Yhdisteen $C_{22}H_{30}N_2O_3$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 71,32; H 8,16; N 7,56

Todettu: C 71,13; H 8,04; N 7,43

Viite-esimerkki 5

8-[3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-bentsatsepiini



Tässä esimerkissä käytettiin 2,2 g esimerkissä 17 saatua yhdistettä ja esimerkissä 7-(1) kuvattua menettelytapaa noudatettiin, jolloin saatiin 2,15 g värittömiä kiteitä, jotka sulivat lämpötila-alueella 86-88 °C.

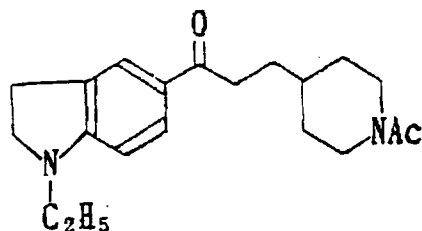
Yhdisteen $C_{20}H_{28}N_2O_2$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 73,14; H 8,59; N 8,53

Todettu: C 72,91; H 8,38; N 8,47.

Viite-esimerkki 6

5-[3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-1-etyyli-
2,3-dihydro-1H-indoli



10 ml:aan etanolia liuotettiin 0,8 g 5-[3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-2,3-dihydro-1H-indolia, 2,1 g etyylijodidia ja 0,5 g kaliumkarbonaattia ja liuosta palautusjäähdytettiin 24 tuntia. Kiintoaine ja liuotin poistettiin ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (eluentti: etyyliasetaatti:metanoli = 20:1), jolloin saatiin 0,85 g otsikon mukaista yhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

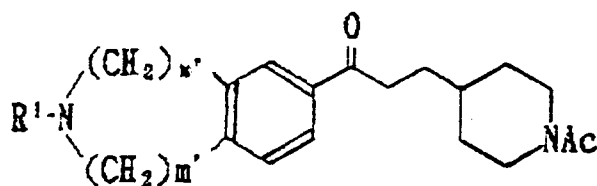
Yhdisteen $C_{20}H_{28}N_2O_2$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 73,14; H 8,59; N 8,53

Todettu: C 73,03; H 8,54; N 8,56.

Viite-esimerkki 7

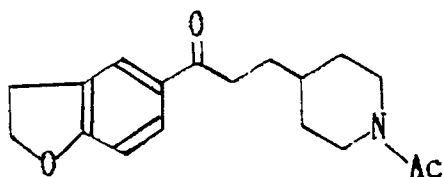
Tässä esimerkissä käytettiin esimerkissä 14-(1) tai viite-esimerkissä 5 saatua yhdistettä ja siinä noudatettiin viite-esimerkissä 6 kuvattua menettelytapaa, jolloin saatiin seuraavat öljymäiset yhdisteet:



Yhdiste no.	k'	m'	R ¹	Molekyyli- kaava	Analyysi laskettu (todettu)		
					C	H	N
1	2	0	C ₃ H ₇	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₂	73,65 (73,46)	8,83 8,85	8,18 7,99)
2	2	0	C ₄ H ₉	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₂	74,12 (74,03)	9,05 9,02	7,86 7,61)
3	2	0	C ₅ H ₁₁	C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O ₂	74,56 (74,51)	9,25 9,09	7,56 7,45)
4	2	0	CH ₂ CH ₂ Ph	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₂	77,19 (77,12)	7,97 8,02	6,93 6,86)
5	0	4	CH ₃	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₂	73,65 (73,55)	8,83 8,73	8,18 8,16)
6	0	4	C ₂ H ₅	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₂	74,12 (74,01)	9,05 8,96	7,86 7,75)
7	0	4	C ₃ H ₇	C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O ₂	74,56 (74,37)	9,25 9,11	7,56 7,43)

Viite-esimerkki 8

5-[3-(1-asetyyli-piperidin-4-yyli)-1-okso-propyyli]-2,3-dihydro-bentsofuraani



200 ml:aan 1,2-dikloorietaania lisättiin 9,65 g (44 mmol) 3-(1-asetyyli-piperidin-4-yyli)propionihappokloridia ja 10,65 g (89 mmol) 2,3-dihydrobentsofuraania. Seokseen lisättiin 12,82 g (96 mmol) alumiinikloridia pieninä annoksina ja sitten seosta sekoitettiin 3 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin jääveteen ja seos uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin ja pestiin vedellä, kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin poistettiin tislamalla. Jäännös puhdistettiin pylväskromatog-

rafisesti silikageelikolonnia käyttäen (etyyliasetaatte), jolloin saatiin 10,47 g (78 %) 5-[3-(1-asetyyli-piperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-2,3-dihydrobentsofuraania. Uudestaankiteytys metyleenikloridin ja dietyylieetterin seoksesta tuotti värittömiä neulasia, sp. 93-95 °C.

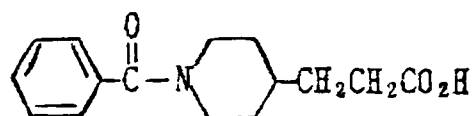
Yhdisteen $C_{18}H_{23}NO_3$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 71,73; H 7,69; N 4,65

Todettu: C 71,57; H 7,77; N 4,58.

Viite-esimerkki 9

3-(1-bentsoyylipiperidin-4-yyli)propionihappo



(1) 100 ml:aan etikkahappoa liuotettiin 12 g etyyli- $\tilde{A}$ -(pyridin-4-yyli)akrylaattia ja katalyyttinen pelkistys toteutettiin käyttäen katalyyttina 1 g platinaoksidia, ilmakehän paineessa ja 70-80 °C:n lämpötilassa. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa, minkä jälkeen jäännös liuotettiin 100 ml:aan dioksaania. Dioksaaniliuokseen lisättiin 100 ml vesiliuosta, joka sisälsi 12 g natriumvetykarbonaattia, ja seosta sekoitettiin 20 minuuttia huoneen lämpötilassa. Tuloksena saatuun seokseen lisättiin pisaroittain 8 ml bentsoyylidikloridia huoneen lämpötilassa ja seosta sekoitettiin kaksi tuntia. Reaktiotuote uutettiin dikloorimetaanilla. Uute kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin erotettiin tislaamalla, jolloin saatiin 17,5 g etyyli-3-(1-bentsoyylipiperidin-4-yyli)propionaattia vaaleankeltaisena öljymäisenä tuotteena.

(2) Tässä käytettiin 17 g kohdassa (1) saatua yhdistettä ja esimerkissä 1-(2) kuvattua menettelytapaa noudatettiin, jolloin saatiin 15 g otsikon mukaista yhdistettä värittöminä kiteinä, sp. 153-155 °C.

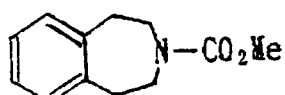
Yhdisteen $C_{15}H_{19}NO_3$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 68,94; H 7,33; N 5,36

Todettu: C 68,71; H 7,44; N 5,20

Viite-esimerkki 10

3-metoksikarbonyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-bentsatsepiini



150 ml:aan vettä liuotettiin 4,13 g (0,10 mol) natriumhydroksidia. Tähän liuokseen lisättiin 15,27 g (10,4 mmol) 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-bentsatsepiinia. Reaktioseosta jäähdytettiin jäissä ja siihen lisättiin pisaroittain 7,9 ml (0,10 mol) metyylikloroformaattia. Seosta sekoitettiin 2,5 tuntia huoneen lämpötilassa ja sitten se uutettiin dikloorimetaanilla. Uute kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin poistettiin tislaamalla, jolloin jäljelle jäi 20,46 g (96 %) 3-metoksikarbonyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-bentsatsepiinia värittöminä kiteinä. Uudestaankiteytys dietyylieetterin ja n-heksaamin seoksesta tuotti värittömiä neulasia, sp. 53-54 °C.

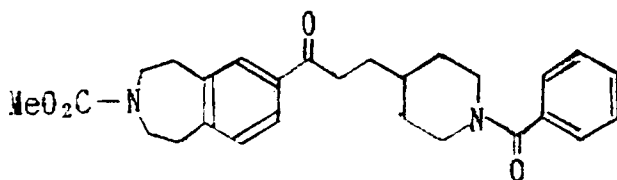
Yhdisteen $C_{12}H_{15}NO_2$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 70,22; H 7,37; N 6,82

Todettu: C 70,02; H 7,41; N 6,68.

Viite-esimerkki 11

3-metoksikarbonyyli-7-[3-(1-bentsoyylipiperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-bentsatsepiini



1,5 ml tionyylikloridia lisättiin pisaroittain, jäissä jäähdyttäen, 1,08 g:aan (4,1 mmol) 3-(1-bentsoyylipiperidin-4-yyli)-propionihappoon, jota saatiin viite-esimerkissä 9. Seosta sekoitettiin 40 minuuttia 0 °C:n lämpötilassa ja sitten tionyylikloridi poistettiin tislaamalla. Jäännös liuotettiin 20 ml:aan

1,2-dikloorietaania, johon lisättiin 0,81 g (3,9 mmol) 3-metoksikarbonyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-bentsatsepiinia, jota saatiin viite-esimerkistä 10. Tähän seokseen lisättiin 1,75 g (13,1 mmol) alumiinikloridia pieninä annoksina. Seosta sekoi-tettiin yhden tunnin ajan huoneen lämpötilassa, ja sitten reaktioseos kaadettiin jääveteen ja uutettiin dikloorimetaanilla. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin ja pestiin kertaalleen vedellä, kuivattiin sitten vedettömällä natriumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin poistettiin tislaamalla. Puhdistaminen toteutettiin pylväskromatografisesti silikageelikolonnilla, jolloin saatiin 1,46 g (83 %) 3-metoksikarbonyyli-7-[3-(1-bentsoyylipiperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-bentsatsepiinia. Uudestaankiteytys etyyliasetaatin ja n-hek-saanin seoksesta tuotti värittömiä neulasia, sp. 120-123 °C.

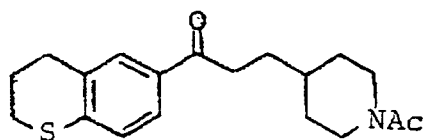
Yhdisteen $C_{27}H_{32}N_2O_4$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 72,30; H 7,19; N 6,25

Todettu: C 71,99; H 7,22; N 6,12.

Viite-esimerkki 12

6-[3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraani



Seokseen, joka sisälsi 3,4-dihydro-2H-1-bentsotiopyraania (1,5 g) ja 3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)propionyylikloridia (2,18 g) 1,2-dikloorietaanissa (20 ml), lisättiin annoksittain alumiinikloridia (3,2 g) 10-15 °C:n lämpötilassa. Seosta sekoi-tettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia, minkä jälkeen sitä palautusjäähdytettiin vielä 2 tunnin ajan ja kaadettiin jääve-teen. Seos uutettiin dikloorimetaanilla, pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistet-tiin tislaamalla. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografi-sesti silikageelikolonnilla (kehitysluotin: etyyliasetaatti),

jolloin saatiin 2,7 g otsikon mukaista yhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

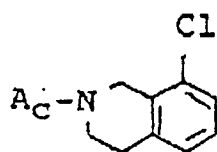
Yhdisteen $C_{19}H_{25}NO_2S$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 68,85; H 7,60; N 4,23

Todettu: C 68,66; H 7,62; N 4,13.

Viite-esimerkki 13

2-asetyyli-8-kloori-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini



Seokseen, joka sisälsi 28,6 g 8-kloori-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-hydrokloridia 140 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin 140 ml NaOH:n 1 N vesiliuosta ja 17,6 g yhdistettä $NaHCO_3$. Tähän liuokseen lisättiin pisaroittain 14,5 ml asetanhydridiä 5 °C:n lämpötilassa. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunnin ajan. Orgaaninen kerros erotettiin ja vesikerros uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla.

Liuotin poistettiin tislamalla, jolloin saatiin 29,1 g otsikon mukaista yhdistettä vaaleanpunaisena öljynä.

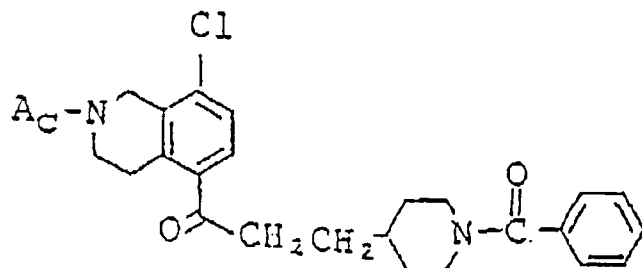
Yhdisteen $C_{11}H_{12}ClNO$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 63,01; H 5,77; N 6,68

Todettu: C 62,82; H 5,86; N 6,56.

Viite-esimerkki 14

2-asetyyli-5-[3-(1-bentsoyylipiperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-8-kloori-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini



Tässä käytettiin 21,0 g viite-esimerkissä 13 saatua yhdistettä, jolloin viite-esimerkissä 11 kuvattua menettelytapaa noudattaen saatiin 9,2 g otsikon mukaista yhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

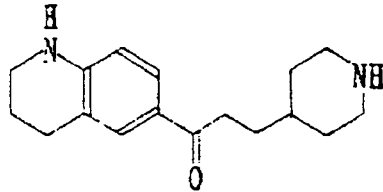
Yhdisteen $C_{26}H_{29}ClN_2O_3$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 68,94; H 6,45; N 6,18

Todettu: C 68,83; H 6,52; N 6,04.

Esimerkki 1

6-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini



Seosta, joka sisälsi 1,3 g viite-esimerkisssä 1 saatua 1-asetyyli-6-[3-(1-asetyyli-piperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia ja 20 ml väkevää kloorivetyhappoa, palautusjäähdytettiin 16 tunnin ajan. Sitten reaktioseos väkevöitiin ja jäännös liuotettiin veteen. Tämä liuos pestiin eetterillä ja vesikerroksen pH asetettiin noin arvoon 10 10 % natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin dikloorimetaanilla. Uute kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin 0,9 g väritöntä öljyä.

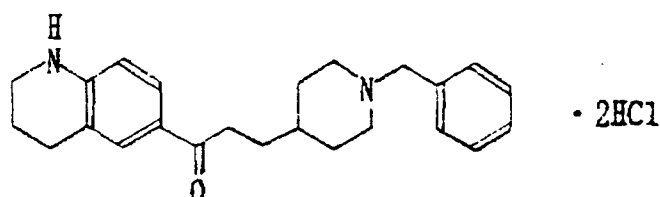
Yhdisteen $C_{17}H_{24}N_2O$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 74,96; H 8,88; N 10,29

Todettu: C 74,87; H 8,68; N 10,30.

Esimerkki 2

6-[1-okso-3-[1-(fenyyli-metyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-dihydrokloridi



Seokseen, joka sisälsi 1,3 g 6-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia, 0,9 g kaliumkarbonaattia ja 10 ml etanolia, lisättiin pisaroittain, jäissä jäähdyttäen, 2 ml etanoliliuosta, joka sisälsi 0,74 g bentsyylibromidia. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia ja kiintoaine ja liuotin poistettiin. Jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti [eluentti: etyyliasetaatti:metanoli 20:1 (til./-til.)] ja toivottua yhdistettä sisältävä eluaatti tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös käsiteltiin 2,4 ml:lla hydrokloridin 4N metanoliliuosta, jolloin saatiin kiintoainetta. Tämä kiintoaine kiteytettiin uudestaan metanolin ja eetterin seoksesta, jolloin saatiin 1,55 g väritöntä jauhetta, joka sulii lämpötila-alueella 110-125 °C (hajoten).

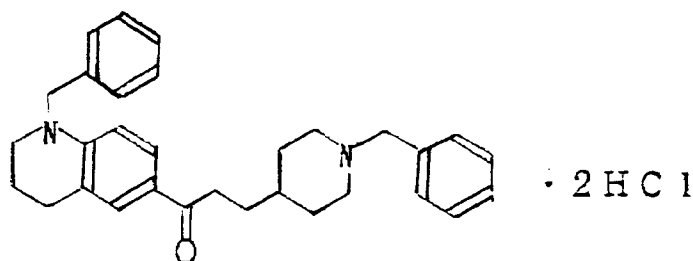
Yhdisteen $C_{24}H_{30}N_2O \cdot 2HCl$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 66,20; H 7,41; N 6,43

Todettu: C 66,00; H 7,35; N 6,22.

Esimerkki 3

1-(fenyylimetyyli)-6-[3-[1-(fenyylimetyyli)piperidin-4-yyli]-1-oksopropyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-dihydrokloridi



5 ml:aan liuosta, joka sisälsi 0,5 g esimerkin 2 mukaista 6-[1-okso-3-[1-(fenyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (vapaa emäs) N,N-dimetyyliformamidissa, lisättiin vähitellen 40 mg natriumhydridiä (öljytön)

ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunnin ajan. Tähän liuokseen lisättiin pisaroittain 0,22 g bentsyylibromidia jäässä jäähdyttäen ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 6 tunnin ajan. Sitten reaktioseosta käsiteltiin esimerkiksi 2 kuvatulla tavalla ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (eluentti: etyyliasetaatti:metanoli 20:1, til./til.) Toivottua yhdistettä sisältävä eluaatti tislattiin alennetussa paineessa liuottimen poistamiseksi ja tuloksena saatu öljy käsiteltiin 0,7 ml:lla kloorivetyhapon 4N metanoli-liuosta. Tämä kiintoaine kiteytettiin uudestaan etanolin ja eetterin seoksesta, jolloin saatiin 0,28 g värittömiä kiteitä, jotka sulivat lämpötila-alueella 112-117 °C (hajoten).

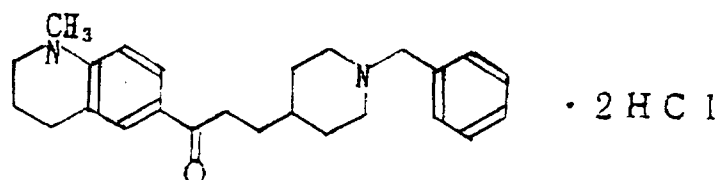
Yhdisteen $C_{31}H_{36}N_2O \cdot 2HCl$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 70,85; H 7,29; N 5,33

Todettu: C 70,81; H 7,12; N 5,18.

Esimerkki 4

1-metyyli-6-[3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]-1-oksopropyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-dihydrokloridi



3 ml:aan liuosta, joka sisälsi 0,2 g esimerkin 2 mukaisesti saatua 6-[3-[1-(fenyylimetyyli)piperidin-4-yyli]-1-oksopropyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia N,N-dimetyyliformamidissa, lisättiin vähitellen 37 mg natriumhydridiä (öljytöntä). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunnin ajan, minkä jälkeen siihen lisättiin 62 mg metyylijodidia. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 6 tunnin ajan, minkä jälkeen siihen lisättiin 15 mg natriumhydridiä (öljytöntä) ja 40 ml etyylikloorikarbonaattia tässä järjestyksessä. Seosta sekoitettiin 1 tunnin ajan, minkä jälkeen ne kaadettiin jää-vesi-seokseen ja uutettiin dikloorimetaanilla. Uute kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja liuotin poistettiin tislaamalla alenne-

tussa paineessa. Jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti (eluentti: etyyliasettaatti:metanoli 20:1, til./til.) ja toivotua yhdistettä sisältävä eluaatti tislattiin alennetussa paineessa liuottimen poistamiseksi. Tuloksena ollut öljy käsiteltiin 0,23 ml:lla kloorivetyhapon 4N metanoliliuosta, jolloin saatiin 0,1 g amorfista jauhetta.

Yhdisteen $C_{25}H_{32}N_2 \cdot 2HCl$ alkuaineanalyysi:

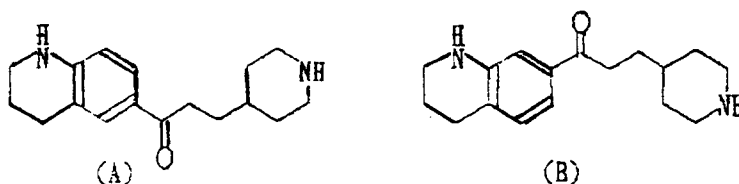
Laskettu: C 66,81; H 7,62; N 6,23

Todettu: C 66,83; H 7,55; N 6,09.

Esimerkki 5

6-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (A) ja

7-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (B)



Tässä esimerkissä käytettiin 23 g viite-esimerkin 2 mukaisesti saatua yhdistettä, jolloin esimerkin 1 mukaista menettelytapaa noudattaen saatiin 16,9 g yhdisteiden 6-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (A) ja 7-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (B) seosta vaaleankeltaisena öljynä.

Yhdisteen $C_{17}H_{24}N_2O$ alkuaineanalyysi:

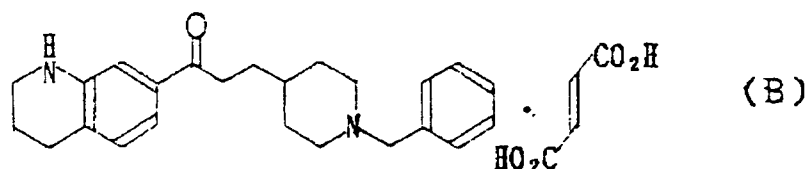
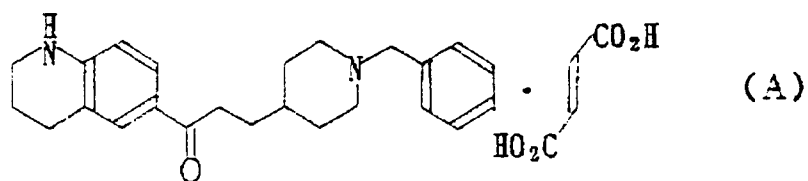
Laskettu: C 74,96; H 7,88; N 10,29

Todettu: C 74,69; H 8,90; N 10,22

Esimerkki 6

6-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-fumaraatti (A) ja

7-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-fumaraatti (B)



Tässä käytettiin 1,8 g esimerkissä 5 saatua yhdistettä, jolloin esimerkin 2 mukaista menettelytapaa noudattaen saatiin 1,82 g otsikon mukaisten yhdisteiden A ja B seosta vapaana emäksenä. Liuoksesta, joka sisälsi tätä seosta dietyylieetterissä, saatua ensimmäistä kide-erää (0,65 g), eli 7-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (sp. 132-135 °C), käsiteltiin ekvivalenttimäärällä fumaarihappoa, jolloin saatiin 0,69 g otsikon mukaista fumaraattia (B) värittöminä kiteinä, jotka sulivat lämpötila-alueella 175-177 °C (hajoten).

Yhdisteen $C_{24}H_{30}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 70,27; H 7,16; N 5,85

Todettu: C 70,01; H 6,97; N 5,98

Mainitusta dietyylieetteristä jäljelle jäänyt emäliuos väkevöitiin samoin, jolloin saatiin 0,7 g 6-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia kiteinä (sp. 126-129 °C). Tätä kide-erää käsiteltiin ekvivalenttimäärällä fumaarihappoa, jolloin saatiin 0,78 g otsikon mukaista fumaraattia (A) värittöminä kiteinä, jotka sulivat lämpötila-alueella 138-142 °C (hajoten).

Yhdisteen $C_{24}H_{30}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ alkuaineanalyysi:

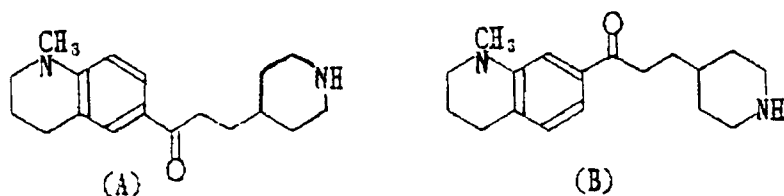
Laskettu: C 70,27; H 7,16; N 5,85

Todettu: C 70,13; H 7,13; N 5,77

Esimerkki 7

1-metyyli-6-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (A) ja

1-metyyli-7-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (B)



(1) 40 ml:aan liuosta, joka sisälsi 14,2 g esimerkin 5 mukaisesti saatua yhdistettä dikloorimetaanissa, lisättiin pisaroittain, samalla jäissä jäähdyttäen, 10 ml liuosta, joka sisälsi 5,1 g asetanhidridiä dikloorimetaanissa. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 10 minuuttia, minkä jälkeen se pestiin 10 % natriumhydroksidiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Lopuksi liuotin poistettiin tislamalla, jolloin saatiin 14,9 g 6-[1-okso-3-(1-asetyyli-piperidin-4-yyli)propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin ja 7-[1-okso-3-(1-asetyyli-piperidin-4-yyli)propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin seosta värittömänä öljynä.

(2) Seosta, joka sisälsi 7,1 g kohdassa (1) saatua öljyä ja 1,6 g trimetyylifosfaattia, kuumennettiin 190 °C:n lämpötilaan 2 tunniksi. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, minkä jälkeen siihen lisättiin 20 ml dikloorimetaania sekä natriumhydroksidin vesiliuosta ($\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O} = 1,74 \text{ g}/11 \text{ ml}$) ja seosta palautusjäähdytettiin 2 tunnin ajan. Dikloorimetaanikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin poistettiin tislamalla. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (eluentti: etyyliasetaatti:metanoli 30:1), jolloin saatiin 5,5 g 6-[3-(1-asetyyli-piperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-1-metyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin ja 7-[3-(1-asetyyli-piperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-1-metyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin seosta vaaleankeltaisena öljynä.

(3) Tässä käytettiin 3,9 g kohdassa (2) saatua öljyä, jolloin esimerkissä 1 kuvattua menettelytapaa noudattaen saatiin 3,2 g otsikon mukaisten yhdisteiden seosta vaaleankeltaisena öljynä.

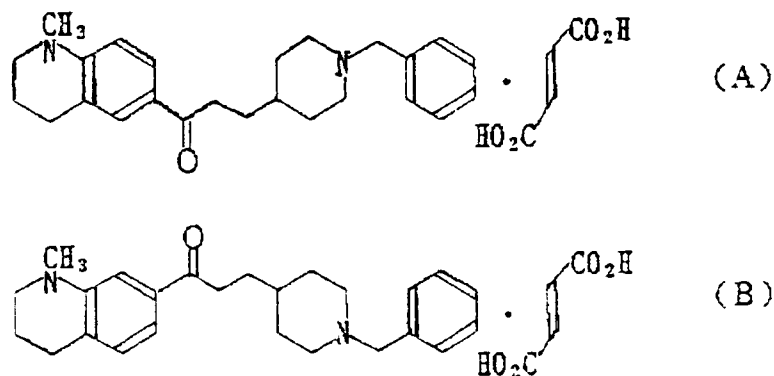
Yhdisteen $C_{18}H_{26}N_2O$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 75,48; H 9,15; N 9,78

Todettu: C 75,21; H 9,06; N 9,82

Esimerkki 9

1-metyyli-6-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]-propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-fumaraatti (A) ja
1-metyyli-7-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]-propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-fumaraatti (B)



Tässä käytettiin 3,1 g esimerkissä 7 saatua yhdistettä, jolloin esimerkissä 2 kuvattua menettelytapaa noudattaen saatiin 3,8 g otsikon mukaisten yhdisteiden A ja B seosta vapaana emäksenä. Tämä seos puhdistettiin kromatografisesti (eluentti: etyyliasetaatti:metanoli = 50:1), jolloin saatiin 1,6 g 1-metyyli-6-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]-propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (väritön öljy) ja 1,7 g 1-metyyli-7-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]-propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (väritön öljy).

Sitten 1,6 g 1-metyyli-6-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]-propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia käsiteltiin ekvivalenttimäärällä fumaarihappoa, jolloin saatiin 1,7 g otsikon mukaista fumaraattia (A) värittöminä kiteinä, jotka sulivat lämpötila-alueella 170-172 °C (hajoten).

Yhdisteen $C_{25}H_{32}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 70,71; H 7,37; N 5,69

Todettu: C 70,61; H 7,24; N 5,63.

Toisaalta 1,7 g 1-metyyli-7-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]-propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia käsiteltiin ekvivalenttimäärällä fumaarihappoa, jolloin saatiin 1,65 g otsikon mukaista fumaraattia (B) värittöminä kiteinä, jotka sulivat lämpötila-alueella 143-144 °C (hajoten).

Yhdisteen $C_{25}H_{32}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ alkuaineanalyysi:

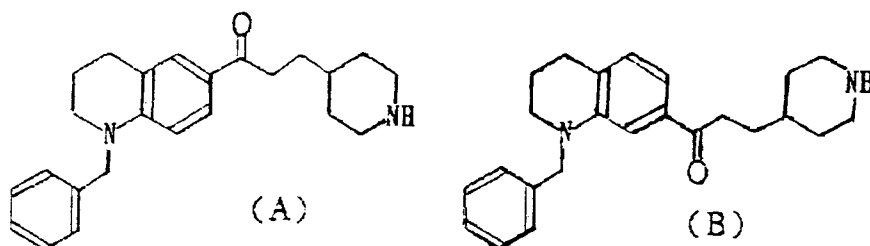
Laskettu: C 70,71; H 7,37; N 5,69

Todettu: C 70,54; H 7,09; N 5,77.

Esimerkki 9

1-(fenyyylimetyyli)-6-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (A) ja

1-(fenyyylimetyyli)-7-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (B)



(1) Seokseen, joka sisälsi 5,2 g esimerkin 7-(1) mukaisesti saatua yhdistettä, 3,0 g kaliumkarbonaattia ja 30 ml etanolia, lisättiin pisaroittain, samalla jäissä jäähdyttäen, 5 ml liuosta, joka sisälsi 2,7 g bentsyylibromidia etanolissa. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia ja kiintoaine ja liuotin poistettiin. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti (eluentti: etyyliasetaatti:metanoli 20:1 til./til.), jolloin saatiin 3,2 g 7-[3-(1-asetyyli)piperidin-4-yyli]-1-ok-

sopropyyli]-1-(fenyyylimetyyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (väritön öljy) ja 1,8 g 6-[3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)-1-okso-
sopropyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia.

(2) Seosta, joka sisälsi 1,8 g kohdassa (1) saatua 6-[3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)-1-okso-
sopropyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia, 1,03 g kaliumkarbonaattia, 1,96 g bentsyylibromidia ja
20 ml etanolia, palautusjäähdytettiin 5 tunnin ajan, minkä
jälkeen kiintoaine ja liuotin poistettiin. Jäännös käsiteltiin
kromatografisesti (eluentti: etyyliasetaatti:metanoli 20:1),
jolloin saatiin 2,1 g 6-[3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)-1-okso-
sopropyyli]-1-(fenyyylimetyyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia
värittömänä öljynä.

(3) Tässä käytettiin 3,15 g kohdassa (1) saatua 7-[3-(1-asetyy-
lipiperidin-4-yyli)-1-okso-
sopropyyli]-1-(fenyyylimetyyli)-1,2,3,4-
tetrahydrokinoliinia, jolloin esimerkissä 1 kuvatus-
menettely-
tavan mukaisesti saatiin 2,8 g 1-(fenyyylimetyyli)-7-[1-okso-
3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (B)
vaaleankeltaisena öljynä.

Yhdisteen $C_{24}H_{30}N_2O$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 79,52; H 8,34; N 7,73

Todettu: C 79,28; H 8,21; N 7,59.

(4) Tässä käytettiin 1,9 g kohdassa (2) saatua 6-[3-(1-asetyy-
lipiperidin-4-yyli)-1-okso-
sopropyyli]-1-(fenyyylimetyyli)-1,2,3,4-
tetrahydrokinoliinia, jolloin esimerkissä 1 kuvatus-
menettely-
tavan mukaisesti saatiin 1,63 g 1-(fenyyylimetyyli)-6-[1-okso-
3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (A)
vaaleankeltaisena öljynä.

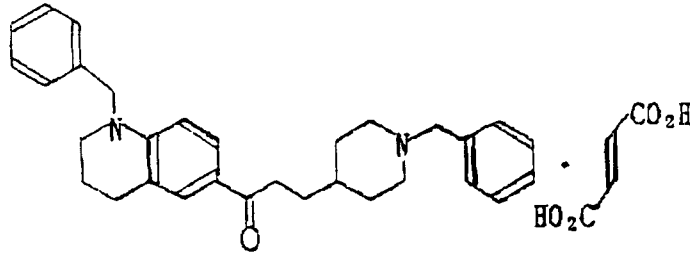
Yhdisteen $C_{24}H_{30}N_2O$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 79,52; H 8,34; N 7,73

Todettu: C 79,43; H 8,16; N 7,48.

Esimerkki 10

1-(fenyyylimetyyli)-6-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-fumaraatti



Tässä käytettiin 1,5 g esimerkissä 9-(4) saatua yhdistettä, jolloin esimerkissä 2 kuvatun menettelytavan mukaisesti saatiin 1,6 g 1-(fenyyylimetyyli)-6-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (vapaa emäs) värittömänä öljynä. Tätä öljyä (1,6 g) käsiteltiin ekvivalenttimäärällä fumaarihappoa, jolloin saatiin 1,7 g otsikon mukaista fumaraattia värittöminä kiteinä, jotka sulivat lämpötila-alueella 178-181 °C (hajoten).

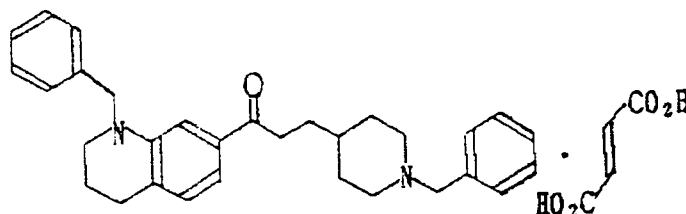
Yhdisteen $C_{31}H_{36}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 73,92; H 7,09; N 4,93

Todettu: C 73,64; H 7,22; N 4,84.

Esimerkki 11

1-(fenyyylimetyyli)-7-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-fumaraatti



Tässä käytettiin 2,75 g esimerkissä 9-(3) saatua yhdistettä, jolloin esimerkissä 2 kuvatun menettelytavan mukaisesti saatiin 2,95 g 1-(fenyyylimetyyli)-7-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-fumaraattia.

piperidin-4-yyli]propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (vapaa emäs) värittömänä öljynä. Tätä öljyä (2,95 g) käsiteltiin ekvivalenttimäärällä fumaarihappoa, jolloin saatiin 3,1 g otsikon mukaista fumaraattia värittöminä kiteinä, jotka sulivat lämpötila-alueella 180-182 °C (hajoten).

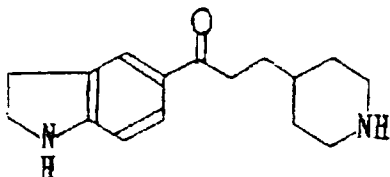
Yhdisteen $C_{31}H_{36}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 73,92; H 7,09; N 4,93

Todettu: C 73,72; H 7,02; N 4,86.

Esimerkki 12

2,3-dihydro-5-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-1H-indoli



Tässä käytettiin 10 g viite-esimerkissä 3 saatua yhdistettä ja esimerkissä 1 kuvattua menettelytapaa, ja tuloksena saatu kiinteä tuote kiteytettiin uudestaan dikloorimetaanin ja dietyylieetterin seoksesta, jolloin saatiin 7,08 g vaaleankeltaisia kiteitä, jotka sulivat lämpötila-alueella 137-139 °C.

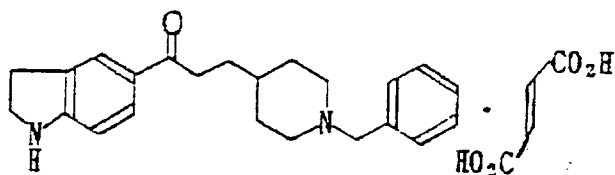
Yhdisteen $C_{16}H_{22}N_2O$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 74,38; H 8,58; N 10,84

Todettu: C 74,11; H 8,75; N 10,67.

Esimerkki 13

2,3-dihydro-5-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-1H-indoli-fumaraatti



Tässä käytettiin 2 g esimerkissä 12 saatua yhdistettä, jolloin esimerkissä 2 kuvattua toimenpidettä noudattaen saatiin 2,3 g

otsikon mukaista yhdistettä vapaana emäksenä, värittäminä kiteinä, jotka sulivat lämpötila-alueella 81-82 °C. Sitten näitä kiteitä (2,3 g) käsiteltiin ekvivalenttimäärällä fumaa-rihappoa, jolloin saatiin 2,6 g otsikon mukaista fumaraattia värittäminä kiteinä, jotka sulivat lämpötila-alueella 150-153 °C (hajoten).

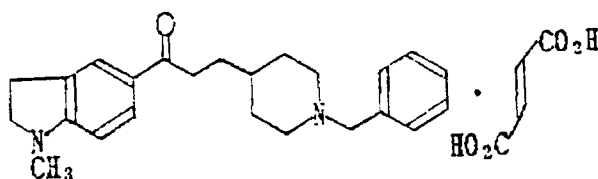
Yhdisteen $C_{23}H_{28}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 69,81; H 6,94; N 6,03.

Todettu: C 69,68; H 6,71; N 5,93.

Esimerkki 14

2,3-dihydro-1-metyyli-5-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)-piperidin-4-yyli]propyyli]-1H-indoli-fumaraatti



(1) Tässä käytettiin 3 g esimerkissä 12 saatua yhdistettä, jolloin esimerkissä 7-(1) kuvattua menettelytapaa noudattaen saatiin 3,1 g 5-[3-(1-asetyyli-piperidin-4-yyli)-1-okso-propyyli]-2,3-dihydro-1H-indolia värittäminä kiteinä, jotka sulivat lämpötila-alueella 145-146 °C.

Yhdisteen $C_{18}H_{24}N_2O_2$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 71,97; H 8,05; N 9,33.

Todettu: C 71,92; H 7,94; N 9,11.

(2) Tässä käytettiin 1,5 g kohdassa (1) valmistettua yhdistettä, jolloin esimerkissä 7-(2) kuvattua toimenpidettä noudattaen saatiin 1,25 g 5-[3-(1-asetyyli-piperidin-4-yyli)-1-okso-propyyli]-2,3-dihydro-1-metyyli-1H-indolia värittömänä öljynä.

(3) Tässä käytettiin 1,0 g kohdassa (2) saatua yhdistettä, jolloin esimerkissä 1 kuvattua menettelytapaa käyttäen saatiin 0,83 g 2,3-dihydro-1-metyyli-5-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)-

propyyli-1H-indolia vaaleankeltaisena öljynä.

Yhdisteen $C_{17}H_{24}N_2O$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 74,96; H 8,88; N 10,29

Todettu: C 74,69; H 8,79; N 10,33.

(4) Tässä käytettiin 0,53 g kohdassa (3) saatua yhdistettä, jolloin esimerkissä 2 kuvattua toimenpidettä noudattaen saatiin 0,51 g otsikon mukaisen yhdisteen vapaata emästä värittömänä öljynä. Tätä öljyä (0,51 g) käsiteltiin ekvivalenttimäärällä fumaarihappoa, jolloin saatiin 0,57 g otsikon mukaista fumaraattia värittömänä kiteinä, jotka sulivat lämpötila-alueella 147-151 °C (hajoten).

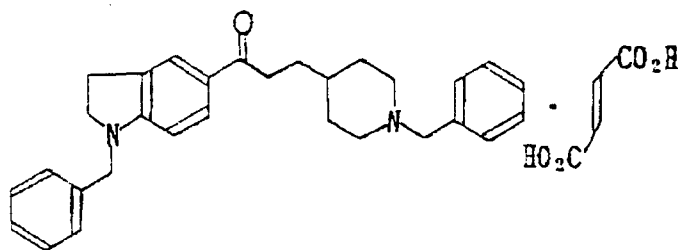
Yhdisteen $C_{24}H_{30}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 70,27; H 7,16; N 5,85

Todettu: C 70,06; H 7,09; N 5,80.

Esimerkki 15

2,3-dihydro-5-[1-okso-3-[1-(fenyylimetyyli)piperidin-4-yyli]-propyyli]-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-fumaraatti



(1) Tässä käytettiin 0,65 g esimerkissä 14-(1) saatua yhdistettä, jolloin esimerkissä 9-(2) kuvattua menettelytapaa noudattaen saatiin 0,77 g 5-[3-(1-asetyyli-piperidin-4-yyli)-1-okso-propyyli]-2,3-dihydro-1-(fenyylimetyyli)-1H-indolia värittömänä öljynä.

(2) Tässä käytettiin 0,76 g kohdassa (1) saatua yhdistettä, jolloin esimerkissä 1 kuvattua menettelytapaa noudattaen saa-

tiin 0,65 g 2,3-dihydro-5-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-1-(fenyyylimettyyli)-1H-indolia keltaisena öljynä.

Yhdisteen $C_{23}H_{28}N_2O$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 79,27; H 8,10; N 8,04

Todettu: C 79,03; H 8,05; N 8,13.

(3) Tässä käytettiin 0,64 g kohdassa (2) saatua yhdistettä, jolloin esimerkissä 2 kuvattua menettelytapaa noudattaen saatiin 0,66 g otsikon mukaisen yhdisteen vapaata emästä värittömänä öljynä. Tätä öljyä (0,66 g) käsiteltiin ekvivalenttimäärällä fumaarihappoa, jolloin saatiin 0,75 g otsikon mukaista fumaraattia värittöminä kiteinä, jotka sulivat lämpötila-alueella 153-156 °C (hajoten).

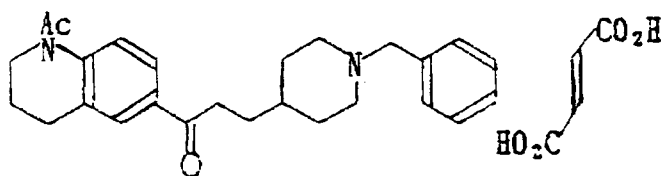
Yhdisteen $C_{30}H_{34}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 73,62; H 6,91; N 5,05

Todettu: C 73,65; H 6,80; N 5,00

Esimerkki 16

1-asetyyli-6-[1-okso-3-[1-(fenyyylimettyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-fumaraatti



10 ml:aan dikloorimetaania liuotettiin 0,5 g 6-[1-okso-3-[1-(fenyyylimettyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (vapaa emäs), 0,28 g asetanhydridiä ja 0,22 g pyridiiniä ja liuosta palautusjäähdytettiin 2 tunnin ajan. Liuotin ja reagenssiylimäärä poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin. Liuos pestiin 10 % natriumhydroksidilla ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja liuotin poistettiin tislamalla. Tämä jäännös puhdistettiin kromatografisesti (eluentti: etyyliasetaatti : etanoli 20:1), jolloin saatiin 0,45 g otsikon mukaisen yhdis-

teen vapaata emästä värittömänä öljynä. Tätä öljyä, 0,45 g, käsiteltiin ekvivalenttimäärällä fumaarihappoa, jolloin saatiin 0,53 g otsikon mukaista fumaraattia amorfisena jauheena.

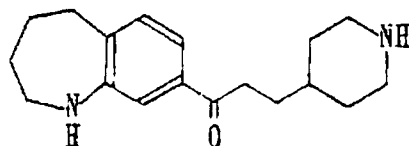
Yhdisteen $C_{26}H_{32}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 69,21; H 6,97; N 5,38

Todettu: C 69,32; H 6,87; N 5,40.

Esimerkki 17

8-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-bentsatsepiini



Tässä käytettiin 6,5 g viite-esimerkissä 4 saatua yhdistettä A, jolloin esimerkissä 1 kuvattua menettelytapaa noudattaen saatiin viskoosia öljyä, ja tämä öljy kiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin 4,6 g vaaleankeltaisia kiteitä, jotka sulivat lämpötila-alueella 104-107 °C.

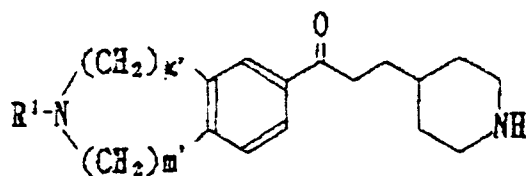
Yhdisteen $C_{18}H_{26}N_2O$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 75,48; H 9,15; N 9,78

Todettu: C 75,24; H 9,09; N 9,66.

Esimerkki 18

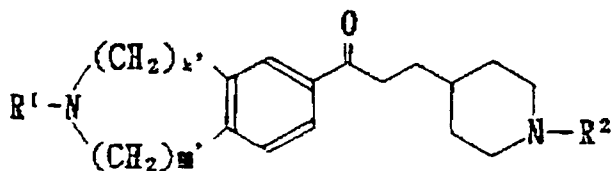
Tässä esimerkissä käytettiin viite-esimerkeissä 4, 6 ja 7 saatuja yhdisteitä ja esimerkissä 1 kuvattua menettelytapaa, jolloin saatiin seuraavat öljymäiset yhdisteet:



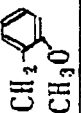
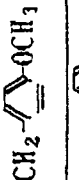
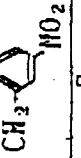
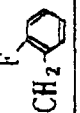
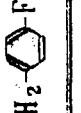
Yhdiste no.	k'	m'	R¹	Molekyyli- kaava	Analyysi laskettu (todettu)		
					C	H	N
1	2	0	C₂H₅	C₁₈H₂₆N₂O	75,48 (75,22)	9,15 9,17	9,78 9,69)
2	2	0	C₃H₇	C₁₉H₂₈N₂O	75,96 (75,78)	9,39 9,25	9,32 9,12)
3	2	0	C₄H₉	C₂₀H₃₀N₂O	76,39 (76,20)	9,62 9,52	8,91 8,78)
4	2	0	C₅H₁₁	C₂₁H₃₂N₂O	76,78 (76,69)	9,82 9,81	8,53 8,55)
5	2	0	CH₂CH₂Ph	C₂₄H₃₀N₂O	79,52 (79,46)	8,34 8,11	7,73 7,59)
6	0	4	CH₃	C₁₉H₂₈N₂O	75,96 (75,84)	9,39 9,29	9,32 9,33)
7	0	4	C₂H₅	C₂₀H₃₀N₂O	76,39 (76,21)	9,62 9,51	8,91 8,75)
8	0	4	C₃H₇	C₂₁H₃₂N₂O	76,78 (76,53)	9,82 9,74	8,53 8,41)
9	4	0	H	C₁₈H₂₆N₂O	75,48 (75,32)	9,15 9,09	9,78 9,64)

Esimerkki 19

Tässä esimerkissä käytettiin esimerkissä 12, 17 tai 18 saatua yhdistettä ja esimerkissä 13 kuvattua menettelytapaa, jolloin saatiin seuraavat yhdisteet:



Yhdiste No.	k'	m'	R ¹	R ²	s.p. (°C)	Molekyyli- kaava	Analyysi laskettu (todettu)		
							C	H	N
1	2	0	H		169-171 (hajoa)	$C_{10}H_9ClO_2$ $\cdot C_4H_4O_4^*$	68.00 (67.91)	6.93 6.93	5.66 5.42)
2	2	0	H		151-153 (hajoa)	$C_{11}H_{11}ClO_2$ $\cdot C_4H_4O_4^*$	68.00 (67.71)	6.93 6.77	5.66 5.56)
3	2	0	H		101-103	$C_{12}H_{13}ClO_2$ $\cdot C_4H_4O_4^*$	68.00 (67.79)	6.93 6.92	5.66 5.61)
4	2	0	H		159-161	$C_{13}H_{15}ClO_2$ $\cdot C_4H_4O_4^*$	64.99 (64.85)	6.26 6.27	5.61 5.54)
5	2	0	H		157-159	$C_{17}H_{19}ClO_2$ $\cdot C_4H_4O_4^*$	64.99 (64.91)	6.26 6.31	5.61 5.57)
6	2	0	H		146-148	$C_{17}H_{19}ClO_2$ $\cdot C_4H_4O_4^*$	64.99 (64.83)	6.26 6.19	5.61 5.62)
7	2	0	H		169-163 (hajoa)	$C_{15}H_{17}ClO_2$ $\cdot C_4H_4O_4^*$	70.27 (70.04)	7.16 7.30	5.85 5.74)
8	2	0	H		163-165 (hajoa)	$C_{15}H_{17}ClO_2$ $\cdot C_4H_4O_4^*$	67.21 (67.03)	6.48 6.50	5.81 5.76)
9	2	0	H		114-116	$C_{17}H_{19}ClO_2$ $\cdot C_4H_4O_4^*$	70.21 (70.06)	6.92 6.96	10.68 10.47)
10	2	0	H		143-145	$C_{20}H_{23}ClO_2$ $\cdot C_4H_4O_4^*$	70.27 (69.98)	7.16 7.22	5.85 5.74)
11	2	0	C ₂ H ₅		155-157	$C_{23}H_{27}ClO_2$ $\cdot C_4H_4O_4^*$	70.71 (70.55)	7.37 7.43	5.69 5.54)
12	2	0	C ₃ H ₇		91-93	$C_{26}H_{29}ClO_2$ $\cdot C_4H_4O_4^*$	71.12 (71.00)	7.56 7.62	5.53 5.33)

27	0	4	H		116-117	$C_{25}H_{34}N_2O_7$ $\cdot C_4H_9O_4^*$	68.94 (68.83)	7.33 7.43	5.36 5.24
28	0	4	H		168-170	$C_{25}H_{34}N_2O_7$ $\cdot C_4H_9O_4^*$	68.94 (68.78)	7.33 7.44	5.36 4.84
29	0	4	H		151-163	$C_{25}H_{34}N_2O_7$ $\cdot C_4H_9O_4^*$	64.79 (64.81)	6.56 6.40	7.82 7.66
30	2	0	H		144-147	$C_{23}H_{27}FN_2O$ $\cdot C_4H_9O_4^*$	67.21 (67.13)	6.48 6.44	5.81 5.73
31	2	0	H		124-127	$C_{23}H_{27}FN_2O$ $\cdot C_4H_9O_4^*$	67.21 (67.09)	6.48 6.51	5.81 5.69
32	0	4	CH_2Ph	CH_2Ph	171-173	$C_{32}H_{38}N_2O$ $\cdot C_4H_9O_4^*$	74.20 (74.08)	7.26 7.33	4.81 4.85

* : $C_4H_9O_4$ tarkoittaa fumaraattia.

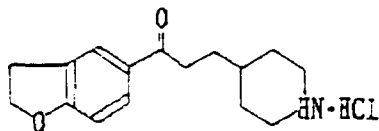
Ph tarkoittaa fenyyliä.

Me tarkoittaa metyyliä.

Ac tarkoittaa asetyyliä.

Esimerkki 20

2,3-dihydro-5-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyylibentsofuraani-hydrokloridi



30 ml:aan väkevää kloorivetyhappoa lisättiin 5,00 g 5-[3-(1-asetyyli-piperidin-4-yyli)-1-okso-propyyli]-2,3-dihydro-bentsofuraania, ja seosta palautusjäähdytettiin 14 tuntia. Reaktio-seoksen annettiin seisoa jäähtymistä varten ja se tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidin laimealla vesiliuoksella, mitä seurasi uutto metyleenikloridilla. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin kja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, sitten liuotin poistettiin tislamalla, jolloin jäljelle jäi 4,31 g (100 %) 2,3-dihydro-5-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-bentsofuraania (4). Täten saatu kiintoaine liuotettiin metanoliiin, sitä käsiteltiin kloorivedyllä ja kiteytettiin uudestaan metanolin ja etyyliasetaatin seoksesta, jolloin saatiin värittömiä neulasia, sp. 203-205 °C (hajoaa).

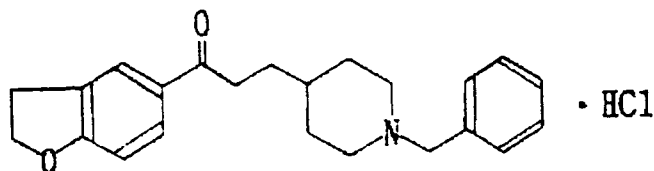
Yhdisteen $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 64,97; H 7,50; N 4,74

Todettu: C 64,76; H 7,64; N 4,54

Esimerkki 21

2,3-dihydro-5-[1-okso-3-[1-(fenyyli-metyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]bentsofuraani-hydrokloridi



30 ml:aan tetrahydrofuraanin ja etanolin seosta (50/50, til./-til.) lisättiin 1,52 g 2,3-dihydro-5-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]bentsofuraania, johon lisättiin sitten 1,06 g kaliumkarbonaattia. Tuloksena ollut seos jäähdytettiin jäissä ja sitten siihen lisättiin pisaroittain etanoliliuos (5 ml),

joka sisälsi 0,96 g bentsyylibromidia. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 22 tuntia, sitten liuotin poistettiin tislaamalla. Jäännökseen lisättiin vettä ja seos uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin ja kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja sitten liuotin poistettiin tislaamalla. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografiesti silikageelikolonilla (etyyliasetatti), jolloin saatiin 1,13 g (55 %) 2,3-dihydro-5-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]bentsofuraania: Tuote liuotettiin metanolin, sitä käsiteltiin kloorivedyllä ja sitten se kiteytettiin uudestaan etanolin ja etyyliasetatin seoksesta, jolloin saatiin värittömiä neulasia (1/4 hydraatti), sp. 143-144 °C.

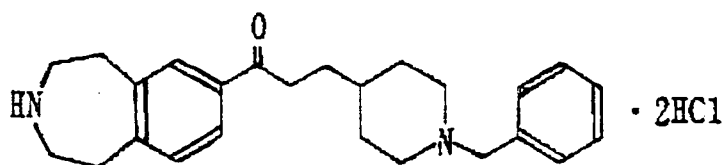
Yhdisteen $C_{23}H_{27}NO_2 \cdot HCl \cdot 1/4 H_2O$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 70,75; H 7,36; N 3,59

Todettu: C 70,49; H 7,26; N 3,62

Esimerkki 22

7-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-bentsatsepiini-dihydrokloridi



0,48 g (1,1 mmol) viite-esimerkissä 11 saatua 3-metoksikarbonyyli-7-[3-(1-bentsoyylipiperidin-4-yyli)-1-yyli]oksipropyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-bentsatsepiinia liuotettiin 5 ml:aan kuivaa kloroformia. Tähän liuokseen lisättiin 0,3 ml (2,1 mmol) joditrimetyylisilaania. Seosta sekoitettiin 2,5 tuntia 50 °C:ssa. Reaktioseoksen annettiin seisoa sen jäädyttämiseksi, ja siihen lisättiin 0,4 ml (10 mmol) metanolia. Tuloksena saatuun seokseen lisättiin natriumhydroksidin laimeata vesiliuosta ja natriumtiosulfaatin vesiliuosta, minkä jälkeen seos uutettiin dikloorimetaanilla. Uute kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja sitten liuotin poistettiin tislaamalla. Jäännös liuotettiin 15 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania. Tähän

liuokseen lisättiin 0,13 g (3,4 mmol) litiumalumiinihydridiä ja seosta palautusjäähdytettiin 5 tunnin ajan. Reaktioseokseen lisättiin vettä ja sitten kiintoaine erotettiin suodattamalla. Suodos kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja sitten liuotin poistettiin tislaamalla. Jäännös liuotettiin metanoliin ja sitä käsiteltiin kloorivedyllä ja sitten liuotin tislattiin pois, jolloin saatiin hydrokloridia. Tähän hydrokloridiin lisättiin vielä seos, joka sisälsi 0,3 g (3 mmol) kromihappoa, 0,3 ml väkevää rikkihappoa ja 10 ml veden ja asetonin seosta (1/1 til./til.) Tuloksena ollutta seosta sekoitettiin 24 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja seos tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidin laimealla vesiliuoksella, minkä jälkeen se uutettiin dikloorimetaanilla. Uute kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja sitten liuotin poistettiin tislaamalla. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti alumiinioksidikolonilla, jolloin saatiin 0,31 g (76 %) 7-[1-okso-3-[1-(fenyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-bentsatsepiinia. Tuote liuotettiin metanoliin ja käsiteltiin kloorivetyhapon 3N metanoliliuoksella, jolloin dihydrokloridia saatiin amorfisena jauheena.

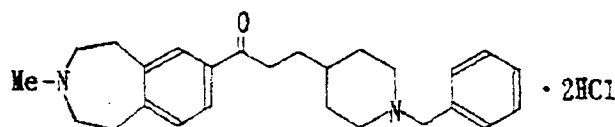
Yhdisteen $C_{25}H_{32}N_2O \cdot 2HCl \cdot 2,5H_2O$:

Laskettu: C 60,72; H 7,95; N 5,66

Todettu: C 60,85; H 8,24; N 5,51

Esimerkki 23

3-metyyli-7-[1-okso-3-[1-(fenyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-bentsatsepiini



40 ml:aan tolueenia liuotettiin 1,17 g (2,6 mmol) 3-metoksykarbonyyli-7-[3-(1-bentsoyylipiperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-bentsatsepiinia. Tähän liuokseen lisättiin 7 ml etyleeniglykolia ja 10 mg p-tolueenisulfoni-

happoa ja seosta palautusjäähdytettiin 2,5 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin natriumvetykarbonaatin kylläistä vesiliuosta ja seos uutettiin dietyylieetterillä. Uute kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja sitten liuotin poistettiin tislamalla. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelikolonilla, jolloin saatiin 1,22 g (94 %) 7-[2-[2-(1-bentsoyylipiperidin-4-yyli)etyyli]-1,3-dioksoran-2-yyli]-3-metoksikarbo-nyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-bentsatsepiinia. 1,03 g (2,1 mmol) edellä saatua yhdistettä liuotettiin 15 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania, johon lisättiin 0,25 g (6,5 mmol) litium-alumiinihydridiä. Reaktioseosta palautusjäähdytettiin 3 tuntia ja siihen lisättiin vettä, minkä jälkeen se suodatettiin. Suodos kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja sitten liuotin poistettiin tislamalla. Jäännös liuotettiin tetrahydrofuraaniin ja tähän liuokseen lisättiin 5,6 ml 1N HCL-liuosta ja seosta sekoitettiin 14,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidin laimealla vesiliuoksella, minkä jälkeen se uutettiin dikloorimetaanilla. Uuteliuos kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja sitten liuotin poistettiin tislamalla. Jäännös liuotettiin metanoliin ja liuosta käsiteltiin kloorivedyllä dihydrokloridin saamiseksi, joka dihydrokloridi kiteytettiin uudestaan etanolin ja etyyliasetaatin seoksesta, jolloin saatiin 0,65 g (67 %) värittömiä neulasia, sp. 190-193 °C.

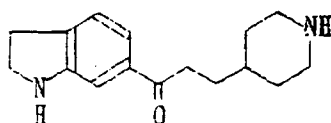
Yhdisteen $C_{26}H_{34}N_2O \cdot 2HCl \cdot H_2O$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 64,86; H 7,95; N 5,82

Todettu: C 64,78; H 7,90; N 5,78

Esimerkki 24

2,3-dihydro-6-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-1H-indoli



(1) Seokseen, joka sisälsi 25 g 2,3-dihydro-1-trifluoriasetyyli-indolia, 25 g 3-(1-asetyylipiperidiini-4-indoli)propionihappokloridia ja 120 ml rikkihiiltä, lisättiin huoneen lämpö-

tilassa 56 g vedetöntä alumiinikloridia, minkä jälkeen seosta palautusjäähdytettiin 30 tunnin ajan. Reaktioseosta käsiteltiin samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1-(3), jolloin saatiin 9,0 g 6-[3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-2,3-dihydro-1-trifluoriasetyyli-1H-indolin ja 5-[3-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)-1-oksopropyyli]-2,3-dihydro-1-trifluoriasetyyli-1H-indolin seosta vaaleankeltaisena öljymäisenä tuotteena.

(2) Kohdassa (1) saatu öljymäinen tuote alistettiin esimerkissä 1 kuvatun kaltaiseen reaktioon, jolloin saatiin 2,3-dihydro-6-1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-1H-indoli-hydrokloridia. Tämän dihydrokloridin ja 2,3-dihydro-5-1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-1H-indoli-dihydrokloridin seos kiteytettiin kahdesti uudestaan metanolin ja etyyliasetaatin seoksesta, jolloin saatiin 2,5 g otsikon mukaisen yhdisteen dihydrokloridia värittömänä jauheena, sp. 146-148 °C. Täten saatu jauhemainen yhdiste liuotettiin veteen, jonka pH oli asetettu noin arvoon 10 natriumhydroksidin 10 % liuoksella, minkä jälkeen saatu liuos uutettiin dikloorimetaanilla. Uuteliuos kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin 1,8 g otsikon mukaista yhdistettä vaaleankeltaisena öljymäisenä tuotteena.

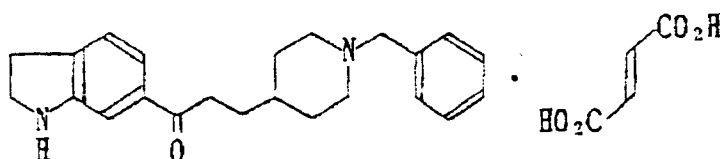
Yhdisteen $C_{16}H_{22}N_2O$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 74,38; H 8,58; N 10,84

Todettu: C 74,32; H 8,66; N 10,74.

Esimerkki 25

2,3-dihydro-6-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-1H-indoli-fumaraatti



Tässä käytettiin 0,5 g esimerkissä 24 saatua yhdistettä, jolloin esimerkissä 13 kuvattua menettelytapaa noudattaen saatiin 0,55 g otsikon mukaista yhdistettä värittöminä kiteinä, sp. 157-158 °C.

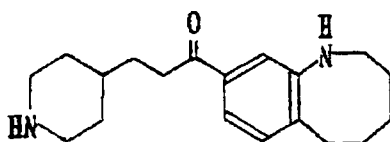
Yhdisteen $C_{23}H_{28}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 69,81; H 6,94; N 6,03

Todettu: C 69,65; H 6,87; N 5,76.

Esimerkki 26

9-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-bentsatsosiini



Tässä esimerkissä käytettiin 1-etoksikarbonyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-bentsatsosiinia, jolloin viite-esimerkissä 2-(2) kuvattua menettelytapaa noudattaen saatiin jäännös. Jäännös alistettiin esimerkissä 1 kuvatun kaltaiseen reaktioon, jolloin otsikon mukaista yhdistettä saatiin vaaleankeltaisena öljymäisenä tuotteena.

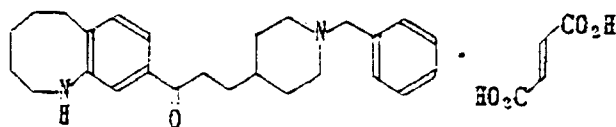
Yhdisteen $C_{19}H_{28}N_2O$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 75,95; H 9,39; N 9,33

Todettu: C 75,73; H 9,38; N 9,10.

Esimerkki 27

9-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-bentsatsosiini-fumaraatti



Tässä esimerkissä käytettiin 9-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-bentsatsosiinia, jolloin esimerkissä 13 kuvattua menettelytapaa noudattaen saatiin

otsikon mukaista yhdistettä värittöminä neulasina.

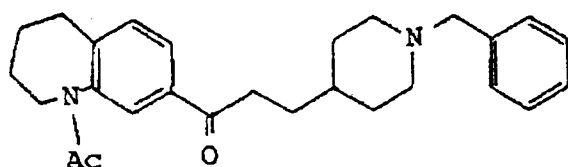
Yhdisteen $C_{26}H_{34}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 71,12; H 7,56; N 5,53

Todettu: C 70,98; H 7,61; N 5,42.

Esimerkki 28

1-asetyyli-8-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-bentsatsepiini



Tässä esimerkissä käytettiin 0,3 g 8-[1-okso-3-[1-(fenyylime-tyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-bent-satsepiinia, joka on esimerkissä 19 saadun yhdisteen no. 16 vapaa emäs, jolloin esimerkissä 16 kuvattua menettelytapaa noudattaen saatiin 0,21 g otsikon mukaista yhdistettä värittö-mänä jauheena, sp. 115-116 °C.

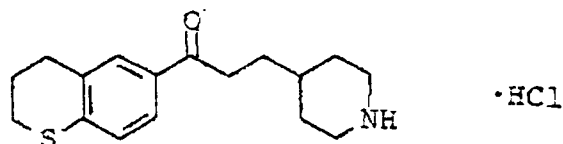
Yhdisteen $C_{27}H_{34}N_2O_2$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 77,48; H 8,19; N 6,69

Todettu: C 77,21; H 7,98; N 6,56.

Esimerkki 29

3,4-dihydro-6-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-2H-1-bent-sotiopyraani-hydrokloridi



Tässä käytettiin 2,5 g viite-esimerkissä 12 saatua yhdistettä, jolloin esimerkissä 1 kuvattua menettelytapaa noudattaen saa-tiin 2,4 g otsikon mukaista yhdistettä värittömänä jauheena, sp. 196-199 °C.

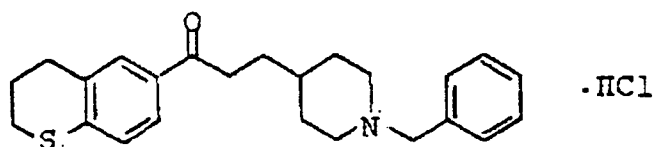
Yhdisteen $C_{24}H_{29}NOS \cdot HCl$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 62,65; H 7,42; N 4,30

Todettu: C 62,61; H 7,33; N 4,27.

Esimerkki 30

3,4-dihydro-6-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]-propyyli]-2H-1-bentsotiopyraani-hydrokloridi



Tässä käytettiin 0,83 g esimerkissä 29 saatua yhdistettä, jolloin esimerkissä 2 kuvattua menettelytapaa noudattaen saatiin 1,0 g otsikon mukaista yhdistettä värittömänä jauheena, sp. 186-188 °C.

Yhdisteen $C_{24}H_{29}NOS \cdot HCl$ alkuaineanalyysi:

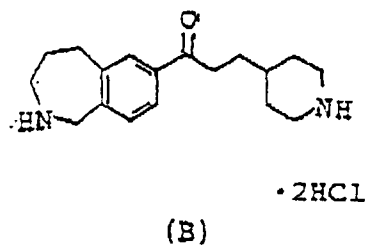
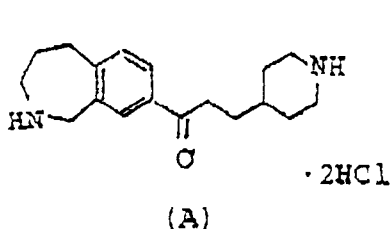
Laskettu: C 69,29; H 7,27; N 3,37

Todettu: C 69,31; H 7,22; N 3,27

Esimerkki 31

8-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-bentsatsepiini-dihydrokloridi (A) ja

7-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-bentsatsepiini-dihydrokloridi (B)



Tässä käytettiin 5,0 g 2-asetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-bentsatsepiinia, jolloin viite-esimerkissä 1 kuvattua menettelytapaa noudattaen saatiin 4,7 g viskoosia öljyä.

Sitten esimerkissä 1 kuvattu menettelytapa toistettiin käyttäen 4,5 g tätä öljyä, jolloin saatiin 3,3 g vaaleankeltaista kiintoainetta. Tämä kiintoaine kiteytettiin uudestaan metanolista, jolloin otsikon mukaista yhdistettä (A) saatiin väritömänä jauheena, sp. >300 °C. Otsikon mukaista yhdistettä (B) saatiin amorfisena jauheena väkevöimällä emäliuosta, jota saatiin edellä mainitun yhdisteen (A) uudestaankiteytyksestä.

Yhdisteen $C_{18}H_{26}N_2O \cdot 2HCl$ alkuaineanalyysi:

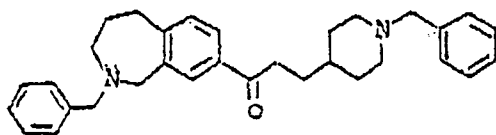
Laskettu: C 60,17; H 7,85; N 7,80.

Todettu: C 59,95; H 7,98; N 7,77.

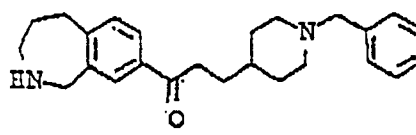
Esimerkki 32

8-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-2-(fenyyylimetyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-bentsatsepiini-dihydrokloridi (A) ja

8-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-bentsatsepiini-dihydrokloridi (B)



(A)



(B)

Tässä käytettiin 1,5 g esimerkissä 31 saatua 8-[1-okso-3-(piperidin-4-yyli)propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-bentsatsepiini-dihydrokloridia, jolloin esimerkissä 2 kuvattua menettelytapaa noudattaen saatiin 0,5 g otsikon mukaista yhdistettä (A) amorfisena jauheena ja 1,0 g otsikon mukaista yhdistettä (B) amorfisena jauheena.

8-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-2-(fenyyylimetyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-bentsatsepiini-dihydrokloridi (A):

Yhdisteen $C_{32}H_{38}N_2O \cdot 2HCl$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 71,23; H 7,47; N 5,19

Todettu: C 66,72; H 7,69; N 6,01.

8-[1-okso-3-[1-(fenyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-bentsatsepiini-dihydrokloridi (B):

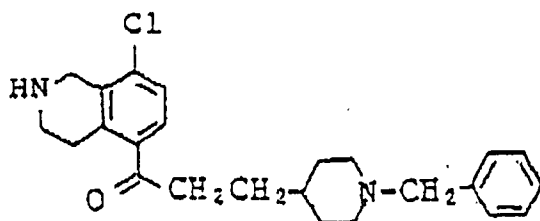
Yhdisteen $C_{25}H_{32}N_2O \cdot 2HCl$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 66,81; H 7,62; N 6,23

Todettu: C 66,72; H 7,69; N 6,01.

Esimerkki 33

8-kloori-5-[1-okso-3-[1-(fenyylimetyyli)piperidin-4-yyli]pro-
pyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-dihydrokloridi



Liuokseen, joka sisälsi 5,99 g (13,22 mmol) viite-esimerkissä
14 saatua yhdistettä 198 ml:ssa metanolia, lisättiin 99 ml
NaOH:n 1N vesiliuosta. Seosta sekoitettiin 60 °C:ssa 5 tunnin
ajan. Metanoli poistettiin alennetussa paineessa ja vesipitoi-
nen jäännös uutettiin dikloorimetaanilla. Uutteet kuivattiin
vedettömällä natriumsulfaattilla ja liuotin poistettiin tislaa-
malla. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageeliko-
lonnilla [eluentti: etyyliasetaatti:metanoli 7:3 (til./til.)],
jolloin saatiin 2,59 g 5-[3-(1-bentsoyylipiperidin-4-yyli)-
1-oksopropyyli]-8-kloori-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia.

Liuokseen, joka sisälsi 1,23 g (3,0 mmol) edellä saatua yhdis-
tettä 10 ml:ssa metanolia, lisättiin 5 °C:n lämpötilassa 0,75
ml HCl:n 4N metanoliliuosta ja liuotin poistettiin tislama-
lla. Jäljelle jääneeseen öljyyn lisättiin 60 ml tolueenia, 8,24
ml etyleeniglykolia ja 57 mg p-tolueenisulfonihappo-monohyd-
raattia. Seosta palautusjäähdytettiin 2 tunnin ajan. Reakti-

oseokseen lisättiin yhdisteen NaHCO_3 kylläistä vesiliuosta, minkä jälkeen seos uutettiin dikloorimetaanilla. Uutteet kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja sitten liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelikolonnilla [eluentti: etyyliasetaatti:metanoli 7:3 (til./til.)], jolloin saatiin 1,31 g 5-[2-[2-(1-bentsoyylipiperidin-4-yyli)etyyli]-1,3-dioksoran-2-yyli]-8-kloori-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia.

Liuokseen, joka sisälsi 455 mg (1,0 mg) edellä saatua yhdistettä 10 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin typpi-ilmakehässä, 5 °C:n lämpötilassa, 127 µl klooritrimetyylisilaaania, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunnin ajan. Sitten reaktioseokseen lisättiin 190 mg litiumalumiinihydridiä ja seosta palautusjäähdytettiin 2,5 tuntia. Seokseen lisättiin vettä ja tuloksena saatu sakka poistettiin suodattamalla. Suodos kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Seosta, joka sisälsi saatua jäännöstä ja 5 ml yhdisteen HCl 1 N vesiliuosta 5 ml:ssa tetrahydrofuraania, kuumennettiin 60 °C:n lämpötilassa 3 tunnin ajan. Reaktioseos tehtiin emäksiseksi NaOH :n laimealla vesiliuoksella, minkä jälkeen se uutettiin dikloorimetaanilla. Uute kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja sitten liuotin poistettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 200 mg väritöntä öljyä, jota käsiteltiin yhdisteen HCl 4N metanoliliuoksella (2 ekvivalenttia), jolloin saatiin 205 mg otsikon mukaista yhdistettä amorfisena jauheena.

Yhdisteen $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 61,35; H 6,65; N 5,96.

Todettu: C 61,42; H 6,69; N 5,91.

Sekoituseseimerkki 1

(1) 6-[3-[1-(fenyyylimettyyli)piperidin-4-yyli]-1-oksopropyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-dihydrokloridi (esim. 2 saatu yhdiste)	1 g
(2) Laktoosi	197 g
(3) Maissitärkkelys	50 g
(4) Magnesiumstearaatti	2 g

(1), (2) ja 20 g maissitärkkelystä sekoitettiin ja saatu seos rakeistettiin yhdessä tahnan kanssa, joka tahna oli valmistettu 15 g:sta maittitärkkelystä ja 25 ml:sta vettä. Tähän rakeiseen tuotteeseen lisättiin 15 g maissitärkkelystä ja (4) ja tuloksena olleesta koostumuksesta puristusmuovattiin 2000 tablettia, joiden kunkin halkaisija oli 3 mm, ja jotka sisälsivät kulloinkin 0,5 mg yhdistettä (1).

Sekoituseseimerkki 2

(1) 6-[3-[1-(fenyyylimettyyli)piperidin-4-yyli]-1-oksopropyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-dihydrokloridi (esim. 2 saatu yhdiste)	2 g
(2) Laktoosi	196 g
(3) Maissitärkkelys	50 g
(4) Magnesiumstearaatti	2 g

(1), (2) ja 20 g maissitärkkelystä sekoitettiin ja saatu seos rakeistettiin yhdessä tahnan kanssa, joka tahna oli valmistettu 15 g:sta maittitärkkelystä ja 25 ml:sta vettä. Tähän rakeiseen tuotteeseen lisättiin 15 g maissitärkkelystä ja (4) ja tuloksena olleesta koostumuksesta puristusmuovattiin 2000 tablettia, joiden kunkin halkaisija oli 5 mm, ja jotka sisälsivät kulloinkin 1 mg yhdistettä (1).

Sekoituseseimerkki 3

- | | |
|---|-------|
| (1) 8-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]-
propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-bentsatsepiini-
fumaraatti (esim. 19 saatu yhdiste no. 16) | 1 g |
| (2) Laktoosi | 197 g |
| (3) Maissitärkkelys | 50 g |
| (4) Magnesiumstearaatti | 2 g |

(1), (2) ja 20 g maissitärkkelystä sekoitettiin ja saatu seos rakeistettiin yhdessä tahnan kanssa, joka tahna oli valmistettu 15 g:sta maissitärkkelystä ja 25 ml:sta vettä. Tähän rakeiseen tuotteeseen lisättiin 15 g maissitärkkelystä ja (4) ja tuloksena olleesta koostumuksesta puristusmuovattiin 1000 tablettia, joiden kunkin halkaisija oli 3 mm, ja jotka sisälsivät kulloinkin 1,0 mg yhdistettä (1).

Sekoituseseimerkki 4

- | | |
|--|-------|
| (1) 7-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]-
propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-bentsatsepiini-
dihydrokloridi (esim. 22 saatu yhdiste) | 2 g |
| (2) Laktoosi | 196 g |
| (3) Maissitärkkelys | 50 g |
| (4) Magnesiumstearaatti | 2 g |

(1), (2) ja 20 g maissitärkkelystä sekoitettiin ja saatu seos rakeistettiin yhdessä tahnan kanssa, joka tahna oli valmistettu 15 g:sta maissitärkkelystä ja 25 ml:sta vettä. Tähän rakeiseen tuotteeseen lisättiin 15 g maissitärkkelystä ja (4) ja tuloksena olleesta koostumuksesta puristusmuovattiin 2000 tablettia, joiden kunkin halkaisija oli 5 mm, ja jotka sisälsivät kulloinkin 1 mg yhdistettä (1).

Sekoitusesimerkki 5

8-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]-propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-bentsatsepiini-fumaraatti (esimerkistä 19 saatu yhdiste no. 16) (2 g) ja 1,25 g mannitolia liuotettiin 500 ml:aan tislattua vettä, liuoksen pH asetettiin alueelle 5,6-7 0,1 N NaOH-liuoksella ja liuoksen kokonaismäärä täydennettiin 1000 ml:ksi. Täten saatu liuos steriloidtiin suodattamalla se 0,2 μ m:n suodattimen läpi. Tuloksena olleesta liuoksesta tehtiin 1000 1 ml:n ampullia.

Koe-esimerkki

Oheisen keksinnön kohteena olevan yhdisteen kolinesteraasia inhiboiva aktiivisuus määritettiin (asetyyli-[3H])-asetyylikoliinilla. Kolinesteraasin lähteenä käytettiin urospuolisten Wistar-rottien aivokuoresta saadun homogenaatin S₁-fraktiota, johon lisättiin vastaavasti substraattina ja koeaineena (asetyyli-[3H])-asetyylikoliinia ja keksinnön mukaista yhdistettä, ja seosta inkuboitiin 30 minuuttia. Reaktion päättymisen jälkeen seokseen lisättiin tolueenipohjaista tuikeainetta ja seosta ravisteltiin, minkä jälkeen tolueenikerrokseen siirtynyt reaktiotuote eli [3H]-etikkahappo määritettiin tuikelaskurilla kolinesteraasiaktiivisuuden arvioimiseksi.

Koeyhdisteen kolinesteraasia inhiboiva aktiivisuus ilmaistiin 50 %:sti inhiboivana pitoisuutena (IC₅₀). Tällä samalla menetelmällä määritettiin myös fysostigmiinin kolinesteraasia inhiboiva aktiivisuus.

Tulokset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1

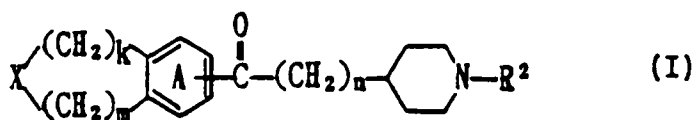
Yhdiste (esimerkin no.)	Asetyylikolinesteraasia inhiboiva aktiivisuus IC ₅₀ (μM)
2	0,014
3	0,12
4	0,010
6-A	0,054
6-B	0,054
8-A	0,024
8-B	0,036
10	0,16
13	0,020
14	0,010
15	0,068
16	0,014
19-4	0,076
19-5	0,059
19-7	0,050
19-8	0,016
19-9	0,064
19-11	0,011
19-12	0,022
19-13	0,029
19-14	0,047
19-15	0,028
19-16	0,102
19-17	0,081
19-20	0,125
19-21	0,145
21	0,028
22	0,0076
23	0,0065
25	0,113
27	0,127
fysostigmiini	0,22

Edellä esitetyt tulokset osoittavat, että keksinnön mukaisella yhdisteellä on erinomaista kolinesteraasia inhiboivaa aktiivisuutta.

Keksinnön mukainen yhdiste vaikuttaa nisäkkäiden keskushermostoon ja sillä on voimakasta kolinesteraasia inhiboivaa aktiivisuutta. Näin ollen tätä yhdistettä voidaan käyttää vanhuuden dementian, Alzheimerin sairauden, Huntingtonin tanssitaudin ja muiden, aivojen vajaatoiminnasta johtuvien sairauksien ehkäisemiseen ja hoitoon, joten yhdistettä voidaan käyttää lääkaineena.

Patenttivaatimukset

1. Kaavan (I) mukainen kondensoitunut heterosyklinen yhdiste



missä X on happiatomi, rikkiatomi tai $R^1-N<$, missä R^1 on vetyatomi, hiilivetyryhmä, joka voi olla substituoitu tai asyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu; R^2 on vetyatomi tai hiilivetyryhmä, joka voi olla substituoitu; rengas A on bentseeni-rengas, joka voi olla substituoitu; k on alueella 0-3 oleva kokonaisluku; m on alueella 1-8 oleva kokonaisluku; ja n on alueella 1-6 oleva kokonaisluku, tai sen suola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että X on $R^1-N<$, missä R^1 on patenttivaatimuksessa 1 esitetyn määritelmän mukainen.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 on vetyatomi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^2 on hiilivetyryhmä, joka voi olla substituoitu.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 :n ja R^2 :n edustama hiilivetyryhmä on A) suora-ketjuinen tai haaroittunut C_{1-11} -alkyyli-, C_{2-4} -alkenyylitai C_{2-4} -alkynyyliryhmä, B) C_{3-7} -monosyklinen sykloalkyyli-ryhmä, C) C_{8-14} silloittunut, syklinen, tyydyttynyt hiilivetyryhmä, D) fenyyli- tai naftyyli-ryhmä tai E) C_{7-18} -aralkyyli-, C_{8-18} -aryylialkenyyli-, C_{8-18} -aryylialkynyylitai C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-6} -alkyyli-ryhmä ja R^1 :n edustama asyyli-ryhmä on a) C_{2-8} -alkyylikarbonyyli- tai fenyylikarbonyyli-, b) C_{1-7} -alkyyli-sulfonyyli- tai fenyyli-sulfonyyli-, c) C_{1-7} -alkyyli-fosfonyyli- tai fenyyli-fosfonyyli- tai d) C_{2-8} -alkyyli-oksikarbonyyli- tai C_{7-8} -aralkyylioksi-karbonyli-ryhmä.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 on a) vetyatomi, b) suoraketjuinen tai haaroitunut C_{1-11} -alkyyli-, C_{2-4} -alkenyyl- tai C_{2-4} -alkynyyliryhmä, joka voi olla substituoitu 1-5 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeenista, nitrosta, syanosta, hydroksista, C_{1-4} -alkoksista, C_{1-4} -alkyyli- tiosta, aminosta, mono- tai di- C_{1-4} -alkyyli- substituoitusta aminosta, syklisestä aminosta, C_{1-4} -alkyylikarbonyyliaminosta, C_{1-4} -alkyyli- sulfonyyliaminosta, C_{1-4} -alkoksikarbonyylistä, C_{1-6} -alkyylikarbonyy- listä, karbamoyylistä, mono- tai di- C_{1-4} -alkyyli- substituoitusta karbamoyylistä ja C_{1-6} -alkyyli- sulfonyylistä, c) C_{3-7} monosykli- nen sykloalkyyli- ryhmä, joka voi olla substituoitu 1-5 substitu- entilla, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeenista, nitrosta, syanosta, hydroksista, C_{1-4} -alkoksista, C_{1-4} -alkyyli- tiosta, aminosta, mono- tai di- C_{1-4} -alkyyli- substituoitusta aminosta, syklisestä aminosta, C_{1-4} -alkyylikarbonyyliaminosta, C_{1-4} -alkyyli- sulfonyyliaminosta, C_{1-4} -alkoksikarbonyylistä, C_{1-6} -alkyyli- karbonyylistä, karbamoyylistä, mono- tai di- C_{1-4} - alkyyli- substituoitusta karbamoyylistä ja C_{1-6} -alkyyli- sulfonyy- listä, d) C_{8-14} silloittunut, syklinen, tyydyttynyt hiilivety- ryhmä, joka voi olla substituoitu 1-5 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeenista, nitrosta, syanosta, hydroksista, C_{1-4} -alkoksista, C_{1-4} -alkyyli- tiosta, aminosta, mono- tai di- C_{1-4} -alkyyli- substituoitusta aminosta, syklisestä aminosta, C_{1-4} -alkyylikarbonyyliaminosta, C_{1-4} -alkyyli- sulfonyyliaminosta, C_{1-4} -alkoksikarbonyylistä, C_{1-6} -alkyyli- karbonyylistä, karbamoyylistä, mono- tai di- C_{1-4} -alkyyli- substituoitusta karbamoyylistä ja C_{1-6} -alkyyli- sulfonyy- listä, e) fenyyli- tai naftyyli- ryhmä, joka voi olla substituoitu 1-3 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu C_{1-4} -alkyyli- listä, halogeenista, nitrosta, syanosta, hydroksista, C_{1-4} -alkoksista, C_{1-4} -alkyyli- tiosta, aminosta, mono- tai di- C_{1-4} -alkyyli- substituoitusta aminosta, syklisestä aminosta, C_{1-4} -alkyylikarbonyyliaminosta, aminokarbonyylioksista, mono- tai di- C_{1-4} -alkyyli- substituoitusta aminokarbonyylioksista, C_{1-4} -alkyyli- sulfonyyliaminosta, C_{1-4} -alkoksikarbonyylistä,

hydroksikarbonyylistä, C₁₋₆-alkyylikarbonyylistä, C₃₋₆-syklo-
 alkyylikarbonyylistä, karbamoyylistä, mono- tai di-C₁₋₄-alkyy-
 lisubstituoidusta karbamoyylistä, C₁₋₆-alkyylisulfonyylistä,
 C₃₋₆-sykloalkyylisulfonyylistä ja fenyylistä, naftyylistä,
 fenoksista, bentsoyylistä, fenoksikarbonyylistä, fenyyli-C₁₋₄-
 alkyylikarbamoyylistä, fenyylikarbamoyylistä, fenyyli-C₁₋₄-
 alkyylikarbonyyliaminosta, bentsoyyliaminosta, fenyyli-C₁₋₄-
 alkyylisulfonyylistä, fenyylisulfonyylistä, fenyyli-C₁₋₄-alkyy-
 lisulfinyylistä, fenyyli-C₁₋₄-alkyylisulfonyyliaminosta tai
 fenyylisulfonyyliaminosta, jotka voi olla substituoitu 1-4
 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu C₁₋₄-
 alkyylistä, C₁₋₄-alkoksista, halogeenista, hydroksista,
 bentsyylioksista, aminosta, mono- tai di-C₁₋₄-alkyylisubstitu-
 oidusta aminosta, nitrosta ja C₁₋₆-alkyylikarbonyylistä, f)
 C₇₋₁₈-aralkyyli-, C₈₋₁₈-aryylialkenyyli-, C₈₋₁₈-aryylialkynyy-
 li- tai C₃₋₇-sykloalkyyli-C₁₋₆-alkyyli-ryhmä, joka voi olla
 substituoitu 1-5 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä,
 joka koostuu C₁₋₄-alkyylistä, halogeenista, nitrosta, syanos-
 ta, hydroksista, C₁₋₄-alkoksista, C₁₋₄-alkyyli-itiosta, aminos-
 ta, mono- tai di-C₁₋₄-alkyylisubstituoidusta aminosta, sykli-
 sestä aminosta, C₁₋₄-alkyylikarbonyyliaminosta, aminokarbonyy-
 lioksista, mono- tai di-C₁₋₄-alkyylisubstituoidusta aminokarbo-
 nyylioksista, C₁₋₄-alkyylisulfonyyliaminosta, C₁₋₄-alkoksikar-
 bonyylistä, hydroksikarbonyylistä, C₁₋₆-alkyylikarbonyylistä,
 C₃₋₆-sykloalkyylikarbonyylistä, karbamoyylistä, mono- tai
 di-C₁₋₄-alkyylisubstituoidusta karbamoyylistä, C₁₋₆-alkyyli-
 sulfonyylistä, C₃₋₆-sykloalkyylisulfonyylistä ja fenyylistä,
 naftyylistä, fenoksista, bentsoyylistä, fenoksikarbonyylistä,
 fenyyli-C₁₋₄-alkyylikarbamoyylistä, fenyylikarbamoyylistä,
 fenyyli-C₁₋₄-alkyylikarbonyyliaminosta, bentsoyyliaminosta,
 fenyyli-C₁₋₄-alkyylisulfonyylistä, fenyylisulfonyylistä,
 fenyyli-C₁₋₄-alkyylisylfinyylistä, fenyyli-C₁₋₄-alkyylisulfo-
 nyyliaminosta tai fenyylisulfonyyliaminosta, jotka voi olla
 substituoitu 1-4 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä,
 joka koostuu C₁₋₄-alkyylistä, C₁₋₄-alkoksista, halogeenista,
 hydroksista, bentsyylioksista, aminosta, mono- tai di-C₁₋₄-
 alkyylisubstituoidusta aminosta, nitrosta ja C₁₋₆-alkyylikarbo-

nyylistä, g) C₂₋₈-alkyylikarbonyyli- tai fenyylikarbonyyliryhmä, joka voi olla substituoitu 1-3 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeenista, aminosta, C₁₋₆-alkyyli- tai C₃₋₆-sykloalkyyli-substituoidusta primäärisestä tai sekundaarisesta aminosta ja C₁₋₄-alkoksista, h) C₁₋₇-alkyyli-sulfonyyli- tai fenyyli-sulfonyyliryhmä, joka voi olla substituoitu 1-3 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeenista, aminosta, C₁₋₆-alkyyli- tai C₃₋₆-sykloalkyyli-substituoidusta primäärisestä tai sekundaarisesta aminosta ja C₁₋₄-alkoksista, i) C₁₋₇-alkyyli-fosfonyyli- tai fenyyli-fosfonyyliryhmä, joka voi olla substituoitu 1-3 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeenista, aminosta, C₁₋₆-alkyyli- tai C₃₋₆-sykloalkyyli-substituoidusta primäärisestä tai sekundaarisesta aminosta ja C₁₋₄-alkoksista, tai j) C₂₋₈-alkyylioksidikarbonyyli- tai C₇₋₈-aralkyylioksidikarbonyyliryhmä, joka voi olla substituoitu 1-3 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeenista, aminosta, C₁₋₆-alkyyli- tai C₃₋₆-sykloalkyyli-substituoidusta primäärisestä tai sekundaarisesta aminosta ja C₁₋₄-alkoksista; R² on a) vetyatomi, b) suoraketjuinen tai haaroittunut C₁₋₁₁-alkyyli-, C₂₋₄-alkenyli- tai C₂₋₄-alkynyyliryhmä, joka voi olla substituoitu 1-5 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeenista, nitrosta, syanosta, hydroksista, C₁₋₄-alkoksista, C₁₋₄-alkyyli-tiosta, aminosta, mono- tai di-C₁₋₄-alkyyli-substituoidusta aminosta, syklistä aminosta, C₁₋₄-alkyylikarbonyyliaminosta, C₁₋₄-alkyyli-sulfonyyliaminosta, C₁₋₄-alkoksikarbonyylistä, C₁₋₆-alkyylikarbonyylistä, karbamoyylistä, mono- tai di-C₁₋₄-alkyyli-substituoidusta karbamoyylistä ja C₁₋₆-alkyyli-sulfonyylistä, c) C₃₋₇-monosyklinen sykloalkyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu 1-5 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeenista, nitrosta, syanosta, hydroksista, C₁₋₄-alkoksista, C₁₋₄-alkyyli-tiosta, aminosta, mono- tai di-C₁₋₄-alkyyli-substituoidusta aminosta, syklistä aminosta, C₁₋₄-alkyylikarbonyyliaminosta, C₁₋₄-alkyyli-sulfonyyliaminosta, C₁₋₄-alkoksikarbonyylistä, C₁₋₆-alkyylikarbonyylistä, karbamoyylistä, mono- tai di-C₁₋₄-alkyyli-substituoidusta karbamoyylistä ja C₁₋₆-alkyyli-sulfonyy-

listä, d) C₈₋₁₄-silloittunut, syklinen, tyydyttynyt hiilivetyryhmä, joka voi olla substituoitu 1-5 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeenista, nitrosta, syanosta, hydroksista, C₁₋₄-alkoksista, C₁₋₄-alkyyli-
 tiosta, aminosta, mono- tai di-C₁₋₄-substituoidusta aminosta, syklisestä aminosta, C₁₋₄-alkyylikarbonyyliaminosta, C₁₋₄-alkyyli-
 sulfonyyliaminosta, C₁₋₄-alkoksikarbonyylistä, C₁₋₆-alkyylikarbonyylistä, karbamoyylistä, mono- tai di-C₁₋₄-alkyyli-
 substituoidusta karbamoyylistä ja C₁₋₆-alkyyli-
 sulfonyylistä, e) fenyyli- tai naftyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu 1-3 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu C₁₋₄-alkyyli-
 tä, halogeenista, nitrosta, syanosta, hydroksista, C₁₋₄-alkok-
 sista, C₁₋₄-alkyyli-
 tiosta, aminosta, mono- tai di-C₁₋₄-alkyyli-
 substituoidusta aminosta, syklisestä aminosta, C₁₋₄-alkyyli-
 karbonyyliaminosta, aminokarbonyylioksista, mono- tai di-
 C₁₋₄-alkyyli-
 substituoidusta aminokarbonyylioksista, C₁₋₄-alkyyli-
 sulfonyyliaminosta, C₁₋₄-alkoksikarbonyylistä, hydroksikarbo-
 nyylistä, C₁₋₆-alkyylikarbonyylistä, C₃₋₆-sykloalkyylikarbonyy-
 listä, karbamoyylistä, mono- tai di-C₁₋₄-alkyyli-
 substituoidusta karbamoyylistä, C₁₋₆-alkyyli-
 sulfonyylistä, C₃₋₆-sykloalkyyli-
 sulfonyylistä ja fenyylistä, naftyylistä, fenoksista, bentso-
 yylistä, fenoksikarbonyylistä, fenyyli-C₁₋₄-alkyylikarbamoyy-
 listä, fenyylikarbamoyylistä, fenyyli-C₁₋₄-alkyylikarbonyyli-
 aminosta, bentsoyylia-
 minosta, fenyyli-C₁₋₄-alkyyli-
 sulfonyy-
 listä, fenyyli-
 C₁₋₄-alkyyli-
 sulfonyyliaminosta tai fenyyli-
 sulfonyyli-
 aminosta, joka voi olla substituoitu 1-4 substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu C₁₋₄-alkyyli-
 listä, C₁₋₄-
 alkoksista, halogeenista, hydroksista, bentsoy-
 lioksista, ami-
 nosta, mono- tai di-C₁₋₄-alkyyli-
 substituoidusta aminosta, nitrosta ja C₁₋₆-alkyylikarbonyylistä, tai f) C₇₋₁₈-aralkyyli, C₈₋₁₈-aryyli-
 alkenyyli, C₈₋₁₈-aryyli-
 alkynyyli tai C₃₋₇-sykloal-
 kyyli-C₁₋₆-alkyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu 1-5 substi-
 tuentilla, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu C₁₋₄-alkyy-
 listä, halogeenista, nitrosta, syanosta, hydroksista, C₁₋₄-
 alkoksista, C₁₋₄-alkyyli-
 tiosta, aminosta, mono- tai di-C₁₋₄-
 alkyyli-
 substituoidusta aminosta, syklisestä aminosta, C₁₋₄-

alkyylikarbonyyliaminosta, aminokarbonyylioksista, mono- tai di- C_{1-4} -alkyyli-substituoidusta aminokarbonyylioksista, C_{1-4} -alkyyli-sulfonyyliaminosta, C_{1-4} -alkoksikarbonyylistä, hydroksi-karbonyylistä, C_{1-6} -alkyylikarbonyylistä, C_{3-6} -sykloalkyylikar-bonyylistä, karbamoyylistä, mono- tai di- C_{1-4} -alkyyli-substi-tuoidusta karbamoyylistä, C_{1-6} -alkyyli-sulfonyylistä, C_{3-6} -sykloalkyyli-sulfonyylistä ja fenyylistä, naftyylistä, fenoksis-ta, bentsoyylistä, fenoksikarbonyylistä, fenyyli- C_{1-4} -alkyyli-karbamoyylistä, fenyylikarbamoyylistä, fenyyli- C_{1-4} -alkyyli-karbonyyliaminosta, bentsoyyliaminosta, fenyyli- C_{1-4} -alkyyli-sulfonyylistä, fenyyli-sulfonyylistä, fenyyli- C_{1-4} -alkyyli-sulfi-nyylistä, fenyyli- C_{1-4} -alkyyli-sulfonyyliaminosta tai fenyyli-sulfonyyliaminosta, jotka voi olla substituoitu 1-4 substituen-tilla, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu C_{1-4} -alkyyli-s-tä, C_{1-4} -alkoksista, halogeenista, hydroksista, bentsyylioksis-ta, aminosta, mono- tai di- C_{1-4} -alkyyli-substituoidusta aminos-ta, nitrosta ja C_{1-6} -alkyylikarbonyylistä; ja rengas A on bentseenirengas, joka voi olla substituoitu 1-3 substituentil-la, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu C_{1-4} -alkyyli-s-tä, halogeenista, nitrosta, syanosta, hydroksista, C_{1-4} -alkoksis-ta, C_{1-4} -alkyyli-tiosta, aminosta, mono- tai di- C_{1-4} -alkyyli-substituoidusta aminosta, syklistä aminosta, C_{1-4} -alkyyli-karbonyyliaminosta, aminokarbonyylioksista, mono- tai di- C_{1-4} -alkyyli-substituoidusta aminokarbonyylioksista, C_{1-4} -alkyyli-sulfonyyliaminosta, C_{1-4} -alkoksikarbonyylistä, hydroksikarbo-nyylistä, C_{1-6} -alkyylikarbonyylistä, C_{3-6} -sykloalkyylikarbo-nyylistä, karbamoyylistä, mono- tai di- C_{1-4} -alkyyli-substituo-i-dusta karbamoyylistä, C_{1-6} -alkyyli-sulfonyylistä, C_{3-6} -syklo-alkyyli-sulfonyylistä ja fenyylistä, naftyylistä, fenoksis-ta, bentsoyylistä, fenoksikarbonyylistä, fenyyli- C_{1-4} -alkyyli-karba-moyylistä, fenyylikarbamoyylistä, fenyyli- C_{1-4} -alkyylikarbonyy-liaminosta, bentsoyyliaminosta, fenyyli- C_{1-4} -alkyyli-sulfonyy-listä, fenyyli-sulfonyylistä, fenyyli- C_{1-4} -alkyyli-sulfinyyli-s-tä, fenyyli- C_{1-4} -alkyyli-sulfonyyliaminosta tai fenyyli-sulfo-nyyliaminosta, jotka voi olla substituoitu 1-4 substituentil-la, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu C_{1-4} -alkyyli-s-

C₁₋₄-alkoksista, halogeenista, hydroksista, bentsyylioksista, aminosta, mono- tai di-C₁₋₄-alkyyli-substituoidusta aminosta, nitrosta ja C₁₋₆-alkyylikarbonyylistä.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että k on 0-2 ja m on 1-5.

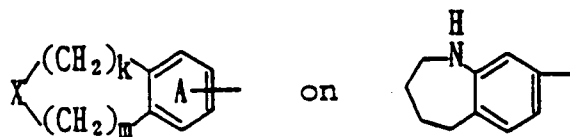
8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että k on 0 ja m on 2-5.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että X on happiatomi tai R¹-N< missä R¹ on kuten patenttivaatimuksen 1 määriteltiin; k on 0-2; m on 2-5; n on 1-3 ja R² on vetyatomi tai C₇₋₁₀-aralkyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu C₁₋₄-alkyyllillä, halogeenilla, nitrolla tai C₁₋₄-alkoksilla.

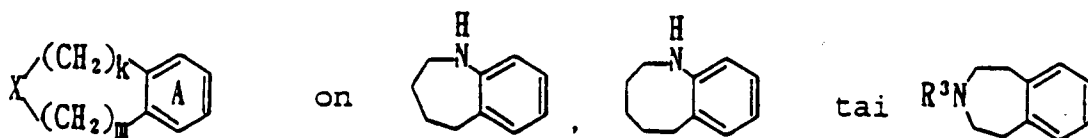
10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R¹ on vetyatomi, suoraketjuinen tai haaroitunut C₁₋₇-alkyyli-ryhmä, C₇₋₁₀-aralkyyli-ryhmä tai C₂₋₈-alkyylikarbonyli-ryhmä.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että n on 2 ja R₂ on bentsyyli-ryhmä.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että



13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että



missä R^3 on vetyatomi tai C_{1-3} -alkyyyliryhmä; n on 2 ja R^2 on bentsyyliryhmä.

14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 8-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-bentsatsepiini tai sen suola.

15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 3-metyyli-7-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-bentsatsepiini tai sen suola.

16. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 7-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-bentsatsepiini tai sen suola.

17. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 9-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-bentsatsosiini tai sen suola.

18. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 7-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-bentsatsepiini tai sen suola.

19. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 8-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-bentsatsepiinifumaraatti.

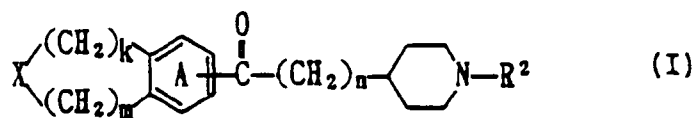
20. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 3-metyyli-7-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-bentsatsepiini-dihydrokloridi.

21. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 7-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-bentsatsepiinifumaraatti.

22. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 9-[1-okso-3-[1-(fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-bentsatsosiinifumaraatti.

23. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 7-[1-okso-3-[1-fenyyylimetyyli)piperidin-4-yyli]propyyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-bentsatsepiinifumaraatti.

24. Kaavan (I)



missä X on happiatomi, rikkiatomi tai $\text{R}^1-\text{N}<$, missä R^1 on vetyatomi, hiilivetyryhmä, joka voi olla substituoitu tai asyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu; R^2 on vetyatomi tai hiilivetyryhmä, joka voi olla substituoitu; rengas A on bentseenirengas, joka voi olla substituoitu; k on alueella 0-3 oleva kokonaisluku; m on alueella 1-8 oleva kokonaisluku; ja n on

alueella 1-6 oleva kokonaisluku, mukaisen yhdisteen tai sen suolan käyttö komponenttina kolinesteraasi-inhibiittorin valmistuksessa.

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
982436	C07D 401/06, 405/06, 409/06
	☐ jatkuu kääntöpuolella

TUTKITTU AINEISTO
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US:
C07D 401/06, 405/06, 409/06
☐ jatkuu kääntöpuolella
Muu aineisto
☐ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
☐ jatkuu kääntöpuolella		
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys	Tutkija	
1.12.1999	<i>Piitta Lantto</i>	