

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 771189 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 771189

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07D 209/46

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 15.11.1972

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 15.04.1977

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 15.04.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

22.11.1971 IT 31434/71

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Carlo Erba S.P.A., Via Carlo Imbonati 24, 20159 Milano, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Nannini, Giuliano, Italia, ITALIA, (IT)

2 • Biasoli, Giovanni, Italia, ITALIA, (IT)

3 • Giraldi, Pier Nicola, Italia, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Munsterhielm Ky Kb, Päivärinnankatu 3 A 1, 00250 Helsinki

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

Menetelmä isoindoliinijohdannaisten valmistamiseksi

Förfarande för framställning av isoindolinderivat

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan - Divided from application: **723197**

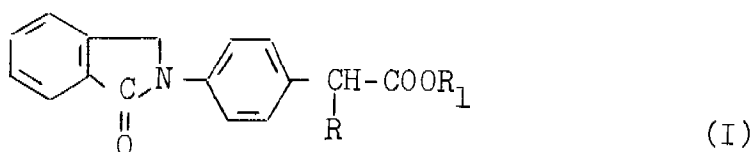
Carlo Erba S.p.A., Via Carlo Imbonati 24, Milano, Italia

Menetelmä isoindoliini johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av isoindolinderivat

Jakamalla erotettu patenttihakemuksesta No 3197/72

Tämä keksintö koskee menetelmää yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on analgeettinen ja tulehdusta estävä aktiviteetti.

Patenttihakemuksessamme No 2988/71 olemme esittäneet uusia yhdisteitä, joilla on analgeettinen ja tulehdusta estävä aktiviteetti ja joiden yleinen kaava on



jossa R on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyli, ja R₁ on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyli tai yleisen kaavan

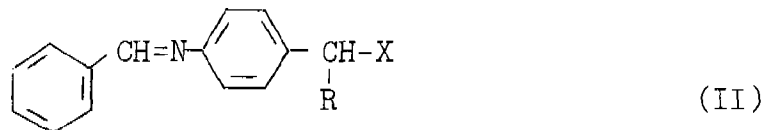
$-(\text{CH}_2)_n - \text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_2 \\ \searrow \text{R}_3 \end{matrix}$ mukainen ryhmä, jossa kaavassa n on 1 tai 2 ja

R_2 ja R_3 ovat toisistaan riippumatta vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyli.

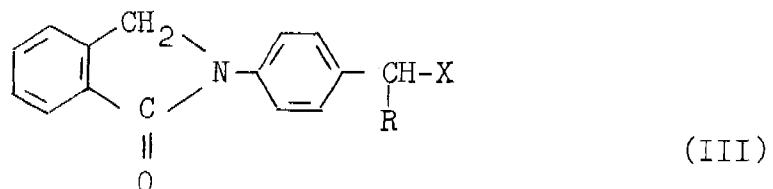
Keksinnön puitteisiin kuuluu myös yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suolojen valmistus fysiologisesti hyväksyttävien orgaanisten tai epäorgaanisten emästen kanssa, jossa kaavassa R_1 on vety, erityisesti suolojen valmistus 2-(dimetyyliamino)-etanolin kanssa, sekä yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suolojen valmistus fysiologisesti hyväksyttävien orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa,

jossa kaavassa R_1 on ryhmä $-(CH_2)_n - N \begin{matrix} \nearrow R_2 \\ \searrow R_3 \end{matrix}$.

Yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet sekä niiden suolat voidaan valmistaa siten, että annetaan yhdisteiden, joiden yleinen kaava on



jossa X on karbalkoksi- tai syanoryhmä ja R tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoida hiilimonoksidin kanssa yhdisteiden valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on



jossa X ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, jotka haluttaessa saippuoidaan yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa R_1 on vety, jotka yhdisteet haluttaessa muutetaan vastaaviksi estereiksi orgaanisessa kemiassa yleisesti käytettyjen menetelmien mukaisesti, ja haluttaessa annetaan yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, jossa kaavassa R_1 on vety, reagoida sopivan emäksen kanssa fysiologisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, tai annetaan yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, jossa kaavassa R_1 on ryhmä

$-(CH_2)_n - N \begin{matrix} \nearrow R_2 \\ \searrow R_3 \end{matrix}$, reagoida sopivan hapon kanssa fysiologisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi.

Yleisen kaavan (II) mukaiset yhdisteet voidaan puolestaan valmistaa antamalla bentsoealdehydinin reagoida yhdisteiden kanssa, joiden yleinen kaava on



jossa X ja R tarkoittavat samaa kuin edellä.

Edellä esitetystä reaktiosarjasta ilmenee, että jos halutaan valmistaa yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on alkyyli-ryhmä, voidaan prosessi keskeyttää kun on saatu yleisen kaavan (III) mukaiset yhdisteet, joissa X on karbalkoksi-ryhmä.

Yleisen kaavan (II) mukaisten yhdisteiden ja hiilimonoksidin välinen reaktio suoritetaan korkeissa lämpötiloissa, mieluummin noin $250^\circ - 350^\circ\text{C}$:sessa ja noin 150-250 atmosfäärin paineessa.

Yleisen kaavan (III) mukaisten yhdisteiden lopuksi tapahtuva saippuointi yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden muodostamiseksi, jossa kaavassa R_1 tarkoittaa vetyä, voidaan suorittaa, kuten asiantuntevalle on selvää, sekä happamassa että emäksisessä väliaineessa, orgaanisessa kemiassa yleisesti käytettyjen menetelmien mukaisesti.

Bentsoealdehydinin ja yleisen kaavan (IV) mukaisten yhdisteiden välinen reaktio, jotka yhdisteet voidaan valmistaa kuten on selitetty suomalaisessa patenttihakemuksessamme No 2988/71, suoritetaan mieluummin apolaarisissa liuottimissa ja lämpötilassa, joka mieluummin on noin $50^\circ -$ noin 200°C .

Myös yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa R_1 on vety, muuttaminen sellaisiksi yleisen kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_1 on eri kuin vety, voidaan suorittaa käyttämällä tavantomaisia, asiantuntevalle itsestään selviä menetelmiä.

Kuten edellä mainittiin, yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa R_1 on vety, mahdollinen esteröinti sellaisten yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden muodostamiseksi, joissa R_1 on eri kuin vety, suoritetaan orgaanisessa kemiassa yleisesti käytettyjen ja asiantuntevalle itsestään selvien menetelmien mukaisesti. Esimerkiksi yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa R_1 on vety, esterit 2-(dimetyyliamino)-etanolin kanssa voidaan valmistaa käsittelemällä mainittuja yhdisteitä tionyylikloridilla (SOCl_2) noin $60^\circ\text{C} -$ noin 90°C :sen lämpötilassa liuottimien läsnäollessa tai ilman niitä, ja antamalla näin saatujen happokloridien sitten reagoida 2-(dimetyyliamino)-etanoli

*Halusilla
sa pään
vasta-
mukaan*

kanssa huoneen lämpötilassa apolaarisissa liuottimissa, kuten esimerkiksi dioksaanissa, bentseenissä ja vastaavassa.

Yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on vety, voidaan haluttaessa myös muuttaa suoloiksi fysiologisesti hyväksyttävien epäorgaanisten emästen, kuten esimerkiksi natriumhydroksidin, kalsiumhydroksidin ja vastaavien emästen kanssa, tai orgaanisten emästen, kuten esimerkiksi 2-(dimetyyliamino)-etanolin tai vastaavien emästen kanssa, orgaanisessa kemiassa yleisesti käytettyjen ja asiantuntevalle itsestään selvien menetelmien mukaisesti. Esimerkiksi yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa R_1 on vety, suolat 2-(dimetyyliamino)-etanolin kanssa voidaan saada antamalla näiden yhdisteiden reagoida huoneen lämpötilassa vesiliuoksen kanssa, joka sisältää stökiometrisen määrän 2-(dimetyyliamino)-etanolia, ja sen jälkeen lyofilisoidamalla.

Yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on ryhmä

$-(CH_2)_n - N \begin{matrix} \swarrow R_2 \\ \searrow R_3 \end{matrix}$ voidaan haluttaessa muuttaa myös suoloiksi fysiologi-

sesti hyväksyttävien orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa orgaanisessa kemiassa yleisesti käytettyjen ja asiantuntevalle itsestään selvien menetelmien mukaisesti.

Yleisen kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä sekä niiden suoloilla on kuten suomalaisessa patenttihakemuksessamme No 2988/71 jo on mainittu, korkea analgeettinen ja tulehdusta estävä aktiviteetti. Eri-tyisen edullinen yhdiste on 1-okso-2- $\left\{ p- \left[(\alpha\text{-metyyli})\text{-karboksimeetyyli} \right] \right\}$ -fenylyli}-isoindoliini.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat ~~[mutta eivät rajoita]~~ esillä olevan keksinnön puitteita.

Esimerkki 1

Seosta, jossa on 17,15 g (0,162 moolia) bentsoealdehydiä ja 22,5 g (0,154 moolia) p-amino-(α -metyyli)-fenylyli-asetonitriiliä 250 cm³:ssä vedetöntä tolueenia, kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 5 tuntia samalla kun reaktion aikana muodostunut vesi poistetaan atseotrooppisesti. Sen jälkeen tolueeni tislataan tyhjössä, jolloin muodostuu öljymäinen jäännös, joka jähmettyy seisoessaan. Kiteyttämällä petrolieetteri-bentseenistä saadaan 36 g p-(bentsylideeni)-amino-(α -metyyli)-fenylyli-asetonitriiliä, sul.p. 60-61°C, saanto 100%.

Seuraavat yhdisteet on saatu käyttämällä vastaavaa menetelmää ja antamalla bentsoealdehydin reagoida sopivien amino-nitriiliryhmiensä kanssa:

p-(bentsylideeni)-amino-fenylyli-asetonitriili

p-(bentsylideeni)-amino-(α -etyyli)-fenyyli-asetonitriili

p-(bentsylideeni)-amino-(α -propyyli)-fenyyli-asetonitriili

p-(bentsylideeni)-amino-(α -butyyli)-fenyyli-asetonitriili.

Esimerkki 2

Liuosta, jossa on 23,4 g (0,1 M) p-bentsylideeni-amino-(α -metyyli)-fenyyli-asetonitriiliä ja 1,0 g $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 100 cm^3 :ssä bentseeniä autoklaavissa, joka on täytetty 200 atm:n paineisellä hiilimonoksidilla, kuumennetaan 1 tunti 320 $^\circ\text{C}$:ssä samalla voimakkaasti hämmennetään.

Yhdiste jäädytetään huoneen lämpötilaan, muodostunut kiinteä fraktio suodatetaan pois ja kiteytetään etanolista, jolloin saadaan 18,4 g 1-okso-2-{p-[(α -metyyli)-karbonitriilimetyyli]-fenyyli}-isoindoliinia, sul.p. 192-194 $^\circ\text{C}$, saanto 70 %.

Esimerkki 3

Suspensiota, jossa on 2,62 g (0,01 M) 1-okso-2-{p-[(α -metyyli)-karbonitriilimetyyli]-fenyyli}-isoindoliinia 2,42 cm^3 :ssä väkevää rikkihappoa ja 7,4 cm^3 :ssä vettä, kuumennetaan palautusjäähdytyslaitteessa 16 tuntia. Sen jälkeen yhdiste kaadetaan 100 cm^3 :iin kylmää vettä, kiinteä fraktio erottuu ja suodatetaan. Sen jälkeen yhdisteen annetaan reagoida 30 cm^3 :n kanssa 8 %:sta natriumhydroksidia ja liukenematon jäännös poistetaan suodattamalla; suodos hapotetaan 30 cm^3 :llä 8 %:sta kloorivetyliuosta. Kiinteä fraktio suodatetaan ja kiteytetään 95 %:sesta etanolista, jolloin saadaan 2,39 g 1-okso-2-{p-[(α -metyyli)-karboksimeetyyli]-fenyyli}-isoindoliinia, sul.p. 213-214 $^\circ\text{C}$, saanto 85%.

Seuraavat yhdisteet on saatu käyttämällä samanlaista menetelmää ja lähtemällä vastaavista karbonitriilijohdannaisista:

1-okso-2-[p-(karboksimeetyyli)-fenyyli]-isoindoliini, sul.p. 208-209 $^\circ\text{C}$

1-okso-2-{p-[(α -etyyli)-karboksimeetyyli]-fenyyli}-isoindoliini, sul.p. 180-182 $^\circ\text{C}$

1-okso-2-{p-[(α -propyyli)-karboksimeetyyli]-fenyyli}-isoindoliini, sul.p. 160-162 $^\circ\text{C}$

1-okso-2-{p-[(α -butyyli)-karboksimeetyyli]-fenyyli}-isoindoliini, sul.p. 145-147 $^\circ\text{C}$.

Esimerkki 4

Seosta, jossa on 7,86 g (0,03 M) 1-okso-2-{p-[(α -metyyli)-karbonitriilimetyyli]-fenyyli}-isoindoliinia ja 5,1 g kaliumhydroksidia 70 cm^3 :ssä dietyleeniglykolia ja 15 cm^3 :ssä vettä, kuumennetaan palau-

tusjäähdytyslaitteessa 18 tuntia. Seos laimennetaan vedellä ja pestään bentseenillä; vesifaasi hapotetaan 8 %:sella kloorivetyliuoksella; muodostunut sakka suodatetaan ja kiteytetään 95 %:sesta etanolista, jolloin saadaan 6,75 g 1-okso-2- $\left\{p-[(\alpha\text{-metyyli})\text{-karboksimeytyyli}]\text{-fenyyli}\right\}$ -isoindoliinia, sul.p. 213-214°C, saanto 80 %.

Seuraavat yhdisteet on saatu käyttämällä samanlaista menetelmää ja lähtemällä vastaavista karbonitriilijohdannaisista:

1-okso-2- $\left\{p\text{-karboksimeytyyli}\right\}$ -fenyyli}-isoindoliini, sul.p. 208-209°C

1-okso-2- $\left\{p-[(\alpha\text{-etyyli})\text{-karboksimeytyyli}]\text{-fenyyli}\right\}$ -isoindoliini, sul.p. 180-182°C

1-okso-2- $\left\{p-[(\alpha\text{-propyyli})\text{-karboksimeytyyli}]\text{-fenyyli}\right\}$ -isoindoliini, sul.p. 160-162°C

1-okso-2- $\left\{p-[(\alpha\text{-butyyli})\text{-karboksimeytyyli}]\text{-fenyyli}\right\}$ -isoindoliini, sul.p. 145-147°C.

Esimerkki 5

Seosta, jossa on 11,1 g (0,105 M) bentsoealdehydiä ja 19,3 g (0,1 M) p-amino-(α -metyyli)-fenyyliasettaattia 200 cm³:ssä vedetöntä toluenia, kuumennetaan palautusjäähdytyslaitteessa 5 tuntia samalla kun reaktion aikana muodostunut vesi poistetaan atseotrooppisesti. Sen jälkeen tolueni tislataan pois tyhjässä ja saadaan 28 g p-bentsylideeni-amino-(α -metyyli)-fenyyli-etyyliasettaattia, joka on paksu öljy ja riittävän puhdas seuraavia reaktioita varten, saanto 100 %.

Esimerkki 6

Seosta, jossa on 15,9 g (0,05 M) 1-okso-2- $\left\{p-[(\alpha\text{-metyyli})\text{-karboksimeytyyli}]\text{-fenyyli}\right\}$ -isoindoliinia ja 15,9 g kaliumkarbonaattia 340 cm³:ssä 95 %:sta etanolia ja 230 cm³:ssä vettä, kuumennetaan palautusjäähdytyslaitteessa 8 tuntia, jolloin liukeneminen on täydellinen. Etyylialkoholi haihdutetaan tyhjässä, ja liuos tehdään happamaksi 8 %:sella kloorivetyliuoksella, jolloin muodostuu sakka. Seos suodatetaan, pestään vedellä ja kiteytetään 95 %:sesta etanolista, jolloin saadaan 11,4 g 1-okso-2- $\left\{p-[(\alpha\text{-metyyli})\text{-karboksimeytyyli}]\text{-fenyyli}\right\}$ -isoindoliini, sul.p. 213-214°C, saanto 81 %.

Seuraavat yhdisteet on saatu käyttämällä samanlaista menetelmää ja lähtemällä vastaavista tuotteita:

1-okso-2- $\left\{p\text{-karboksimeytyyli}\right\}$ -fenyyli}-isoindoliini, sul.p. 208-209°C

1-okso-2- $\left\{p-[(\alpha\text{-etyyli})\text{-karboksimeytyyli}]\text{-fenyyli}\right\}$ -isoindoliini, sul.p. 180-182°C

1-okso-2- $\left\{p-\left[\left(\alpha\text{-propyyli}\right)\text{-karboksimeetyyli}\right]\text{-fennyli}\right\}$ -isoindoliini,
sul.p. 160-162°C

1-okso-2- $\left\{p-\left[\left(\alpha\text{-butyyli}\right)\text{-karboksimeetyyli}\right]\text{-fennyli}\right\}$ -isoindoliini,
sul.p. 145-147°C.

Esimerkki 7

Liuosta, jossa on 15,4 g (0,55 M) 1-okso-2- $\left\{p-\left[\left(\alpha\text{-metyyli}\right)\text{-karboksimeetyyli}\right]\text{-fennyli}\right\}$ -isoindoliinia, 6 cm³ väkevää rikkihappoa ja 180 cm³ vedetöntä metanolia, kuumennetaan palautusjäähdytyslaitteessa 6 tuntia, jäähdytetään ja suodatetaan; muodostuu sakka, joka pestään natriumbikarbonaatilla. Kiteyttämällä metyylialkoholista saadaan 15,5 g 1-okso-2- $\left\{p-\left[\left(\alpha\text{-metyyli}\right)\text{-karbometoksimetyyli}\right]\text{-fennyli}\right\}$ -isoindoliinia, sul.p. 124-126°C, saanto 96 %.

Seuraavat yhdisteet on saatu käyttämällä samanlaista menetelmää ja lähtemällä esimerkissä 6 selitetyistä yhdisteistä:

1-okso-2- $\left[p-\left(\text{karbometoksimetyyli}\right)\text{-fennyli}\right]$ -isoindoliini

1-okso-2- $\left\{p-\left[\left(\alpha\text{-etyyli}\right)\text{-karbometoksimetyyli}\right]\text{-fennyli}\right\}$ -isoindoliini

1-okso-2- $\left\{p-\left[\left(\alpha\text{-propyyli}\right)\text{-karbometoksimetyyli}\right]\text{-fennyli}\right\}$ -isoindoliini

1-okso-2- $\left\{p-\left[\left(\alpha\text{-butyyli}\right)\text{-karbometoksimetyyli}\right]\text{-fennyli}\right\}$ -isoindoliini.

Esimerkki 8

20 g (0,0714 M) 1-okso-2- $\left\{p-\left[\left(\alpha\text{-metyyli}\right)\text{-karboksimeetyyli}\right]\text{-fennyli}\right\}$ -isoindoliinia ja 120 cm³ tionyylikloridia kuumennetaan palautusjäähdytyslaitteessa 3 tuntia. Sen jälkeen ylimääräinen tionyylikloridi tislataan, laimennetaan vedettömällä bentseenillä, haihdutetaan kuiviin, käsitellään petrolieetterillä ja suodatetaan. Näin saatu kiinteä fraktio kiteytetään petrolieetteri-bentseenistä, jolloin saadaan 18,15 g 1-okso-2- $\left\{p-\left[\left(\alpha\text{-metyyli}\right)\text{-karboksimeetyyli}\right]\text{-fennyli}\right\}$ -isoindoliinihappokloridia, sul.p. 132-134°C, saanto 85 %.

12 g tätä happokloridia liuotetaan 200 cm³:iin vedetöntä dioksaania ja lisätään tipoittain samalla hämmentäen liuokseen, jossa on 12 cm³ 2-(dimetyyliamino)-etanolia 200 cm³:ssä vedetöntä dioksaania. Tällöin tapahtuu heikosti eksoterminen reaktio. Seosta hämmennetään 3 tuntia huoneen lämpötilassa ja annetaan seistä yli yön. Muodostuu sakka, joka suodatetaan haihdutetaan tyhjässä, jolloin saadaan öljymäinen jäännös, joka liuotetaan 150 cm³:iin kloroformia. Kloroformiliuos pestään natriumbikarbonaattiliuoksella ja kuivataan natriumsulfaattilla. Liuos haihdutetaan kuiviin tyhjässä, jäännös uutetaan kuumaheksaanilla ja jäähdyttämällä saadaan 11,3 g 1-okso-2- $\left\{p-\left[\left(\alpha\text{-}\right.\right.\right.$

-metyyli)-karboksिमetyyli]-fenyyli}-isoindoliinin 2-(dimetyyliamino)-etanoliesteriä, sul.p. 61-63°C, saanto 80 %.

Seuraavat yhdisteet on saatu käyttämällä samanlaista menetelmää ja antamalla 2-(dimetyyliamino)-etanolin reagoida vastaavien isoindoliinien happokloridien kanssa:

1-okso-2-[p-(karboksिमetyyli)-fenyyli]-isoindoliinin N,N-dimetyyliaminoetanoliesteri

1-okso-2-{p-[(α -etyyli)-karboksिमetyyli]-fenyyli}-isoindoliinin 2-(dimetyyliamino)-etanoliesteri

1-okso-2-{p-[(α -propyyli)-karboksिमetyyli]-fenyyli}-isoindoliinin 2-(dimetyyliamino)-etanoliesteri

1-okso-2-{p-[(α -butyyli)-karboksिमetyyli]-fenyyli}-isoindoliinin 2-(dimetyyliamino)-etanoliesteri.

Esimerkki 9

1 cm³ 2-(dimetyyliamino)-etanolia lisätään 2,8 g:aan (0,01 M) 1-okso-2-[p-(α -metyyli)-karboksिमetyyli]-fenyyli-isoindoliinia suspensoituneena 100 cm³:iin vettä. Liuos lyofilisoidaan 1-okso-2-{p-[(α -metyyli)-karboksिमetyyli]-fenyyli}-isoindoliinin suolaksi 2-(dimetyyliamino)-etanolin kanssa, saanto 3,7 g, 100%.

Seuraavien isoindoliinien suolat 2-(dimetyyliamino)-etanolin kanssa on saatu antamalla 2-(dimetyyliamino)-etanolin reagoida sopivien isoindoliinien kanssa:

1-okso-2-[p-(karboksिमetyyli)-fenyyli]-isoindoliini

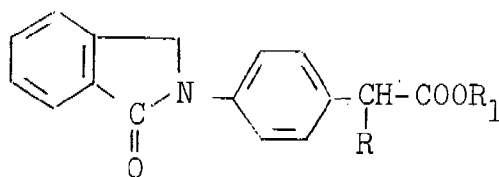
1-okso-2-{p-[(α -etyyli)-karboksिमetyyli]-fenyyli}-isoindoliini

1-okso-2-{p-[(α -propyyli)-karboksिमetyyli]-fenyyli}-isoindoliini

1-okso-2-{p-[(α -butyyli)-karboksिमetyyli]-fenyyli}-isoindoliini.

Patenttivaatimus:

Menetelmä isoindoliinijohdannaisten valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on



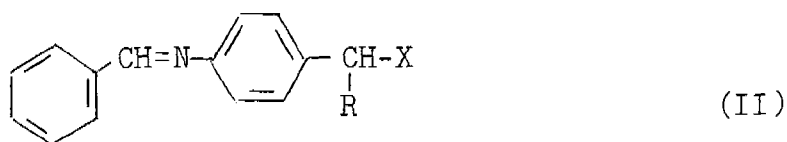
(I)

jossa R on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyli, ja R_1 on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyli tai yleisen kaavan

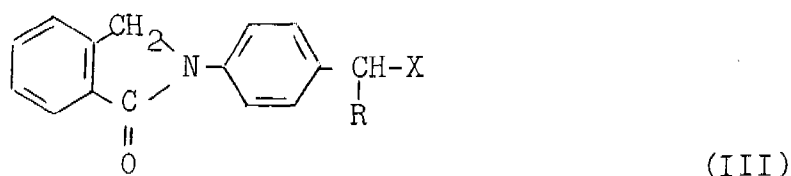
$-(CH_2)_n - N \begin{matrix} \swarrow R_2 \\ \searrow R_3 \end{matrix}$ mukainen ryhmä, jossa kaavassa n on 1 tai 2 ja R_2

ja R_3 ovat toisistaan riippumatta vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyli, sekä yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, jossa kaavassa R_1 on vety, fysiologisesti hyväksyttävien emäksisten additiosuolojen, sekä yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, jossa kaavas-

sa R_1 on ryhmä $-(CH_2)_n - N \begin{matrix} \swarrow R_2 \\ \searrow R_3 \end{matrix}$, fysiologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että annetaan yhdisteiden, joiden yleinen kaava on



jossa X on karbalkoksi- tai syanoryhmä ja R tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoida hiilimonoksidin kanssa yhdisteiden valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on

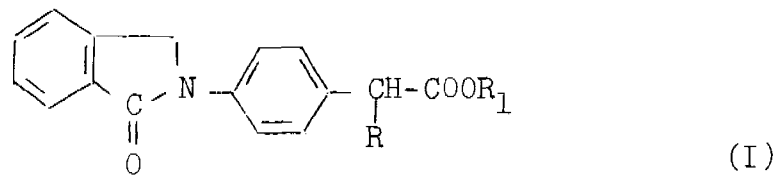


jossa X ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, jotka haluttaessa saippuoidaan yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa R_1 on vety, jotka yhdisteet haluttaessa muutetaan vastaviksi estereiksi orgaanisessa kemiassa yleisesti käytettyjen menetelmien mukaisesti, ja haluttaessa annetaan yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, jossa kaavassa R_1 on vety, reagoida sopivan emäksen kanssa fysiologisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, tai annetaan yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, jossa kaavassa R_1 on ryhmä

$-(CH_2)_n - N \begin{matrix} \swarrow R_2 \\ \searrow R_3 \end{matrix}$, reagoida sopivan hapon kanssa fysiologisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi.

Patentkrav:

Förfarande för framställning av isoindolinderivat med den allmänna formeln

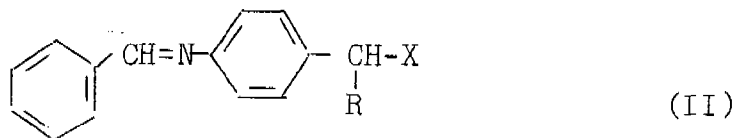


i vilken R är väte eller lägre alkyl med 1-4 kolatomer, och R₁ är väte, lägre alkyl med 1-4 kolatomer eller en grupp med den allmänna formeln

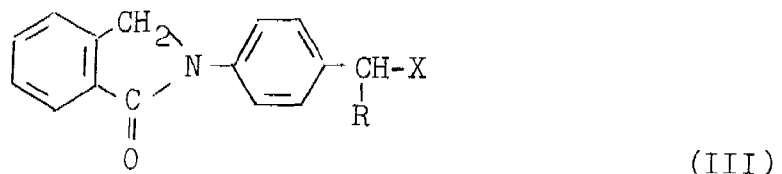
$-(\text{CH}_2)_n - \text{N} \begin{matrix} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{matrix}$ i vilken formel n är 1 eller 2 och R₂ och R₃ är

oberoende av varandra väte eller lägre alkyl med 1-4 kolatomer, samt fysiologiskt acceptabla basiska additionssalter av föreningar med den allmänna formeln (I), i vilken R₁ är väte, samt fysiologiskt acceptabla syra-additionssalter av föreningar med den allmänna formeln (I), i vil-

ken R₁ är gruppen $-(\text{CH}_2)_n - \text{N} \begin{matrix} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{matrix}$, k ä n n e t e c k n a därav, att föreningar med den allmänna formeln



i vilken X är en karbalkoxi- eller en cyanogrupp och R betecknar detsamma som ovan omsättes med kolmonoxid för framställning av föreningar med den allmänna formeln



i vilken X och R betecknar detsamma som ovan, vilka, om så önskas, förtvålas för framställning av föreningar med den allmänna formeln (I), i vilken R₁ är väte, vilka föreningar, om så önskas, överföres i mot-

svarande estrar i enlighet med inom den organiska kemin allmänt använda metoder, och, om så önskas, omsättes föreningarna med den allmänna formeln (I), i vilken R_1 är väte, med en lämplig bas för framställning av ett fysiologiskt acceptabelt salt eller föreningarna med den allmänna formeln (I), i vilken R_1 är gruppen

$$-(CH_2)_n - N \begin{array}{l} \nearrow R_2 \\ \searrow R_3 \end{array},$$
 omsättes med en lämplig syra för framställning av ett fysiologiskt acceptabelt salt.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland 1801745 (12 p 2)

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

30.11.78

Jari Neotio

Allekirjoitus