

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 761491 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **761491**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.05.1976**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.05.1976**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.11.1977**

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

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

21.05.1976 CH 6454/76

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F. Hoffmann-La Roche, Grenzachersstrasse 124-184, 4002 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Jaunin, Roland, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Isoindolijohdannaisia

Isoindolderivat

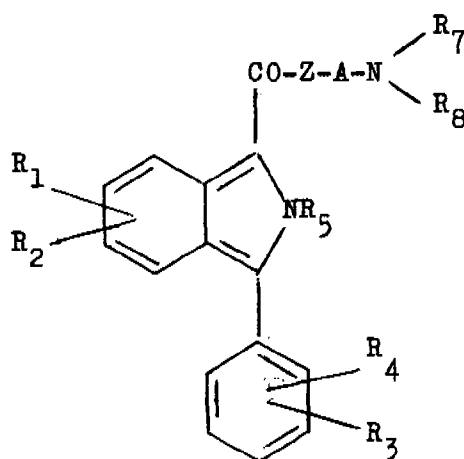
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft; Basel, Sveitsi

Karbonsilappi $\rightarrow$ karboksyylihappe

Isoindolijohdannaisia - Isoindolderivat

*Päät. hak.
9.10.46* Lisäpatenttihakemus hakemukseen n:o 753356

Käsiteltävänä oleva keksintö koskee yleistä kaavaa:



(I)

olevia isoindolijohdannaisia, joiden kaavassa A on 2-8 hiiliatomia sisältävä alkyleeni, Z on happiatomi tai ryhmä $-N-R_6$, R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, alkoksi, halogeeni tai trifluorimetyyli,

R_5 ja R_6 ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli ja R_7 ja R_8 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyyli, ariyli, aralkyyli tai yhdessä ryhmä $-(CH_2)_n-$, jossa n on kokonaisluku 2-7, tai niitä yhdistävän tyypiatomin kanssa yhdessä 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on happi- tai mahdollisesti alkyylillä tai hydroksialkyylillä substituoitu lisätyypiatomi, sekä niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja.

Tässä kuvauksessa käytetyllä sanonnalla "alkyyli" - yksinään tai "alkoksin" kanssa - tarkoitetaan suoria tai haarautuneita, tyydyttyneitä, kuuteen saakka hiiliatomeja sisältäviä hiilivetytähhteitä, esim. metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli ja butyyli. Vastaavasti tarkoitetaan sanonnalla "alkyleeni" suoria tai haarautuneita alkyleeniryhmiä, esim. etyleeni, metyylietyyleeni, trimetyyleeni ja tetrametyyleeni. Sanonnalla "sykloalkyyli" - yksinään tai yhdessä - tarkoitetaan C_3 - C_6 -sykloalkyyli-tähhteitä, esim. syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli ja sykloheksyyli. Viisi- tai kuusijäseninen heterosyklinen rengas on johdettu kaksi tyypiatomia tai yhden tyypiatomin ja yhden happiatomin sisältävästä tyydyttyneestä heterosyklistä, esim. morfolino, N-metyylipiperatsino ja piperatsino. Sanonnalla "halogeeni" tarkoitetaan neljää halogeenia fluori, kloori, bromi ja jodi. Sanonnalla "ariyli" tarkoitetaan yksi- tai moniytimisiä aromaattisia tähhteitä, joissa yksi tai useampi vetyatomi on korvattu alkyylillä, alkoksilla tai halogeenilla, esim. fenyyllillä, halofenyyllillä tai metoksifenyyllillä. Sanonnalla "korvautuva ryhmä" tarkoitetaan halogeenia, ariylisulfonyylioksia, esim. tosyylioksi ja alkyylisulfonyylioksia, esim. mesyylioksi. Sanonnalla "suojaryhmä" tarkoitetaan asyyliiryhmiä kuten alkanoyyliä, esim. asetyyli, karbalkoksiryhmiä esim. karbometoksi, karbofenyylialkoksiryhmiä, esim. karbobentsoksi sekä bentsyyliiryhmiä.

Suosittelavassa toteuttamismuodossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat vety, halogeeni tai trifluorimetyyli. Erityisesti R_4 on vety ja R_1 kloori, fluori tai trifluorimetyyli. Erityisesti R_2 ja R_3 ovat vety, kloori tai fluori. Lisäksi ovat suositeltavia kaavan I yhdisteet, joissa R_5 ja R_6 ovat vety tai alkyyli, erityisesti metyyli. Toisessa suositeltavassa toteuttamismuodossa A on etyleeni tai trimetyyleeni. R_7 ja R_8 ovat mieluiten alkyyli, erityisesti etyyli tai isopropyyli.

Kuten yllä olevasta ilmenee, kaavan I yhdisteissä R_4 on erityisesti vety, R_1 on kloori, fluori tai trifluorimetyyli, R_2 ja R_3 ovat vety, kloori tai fluori, R_5 ja R_6 ovat vety tai metyyli, A on etyleeni tai trimetyyleeni ja R_7 ja R_8 ovat etyyli tai isopropyyli.

Erittäin suositeltavia kaavan I yhdisteitä ovat:

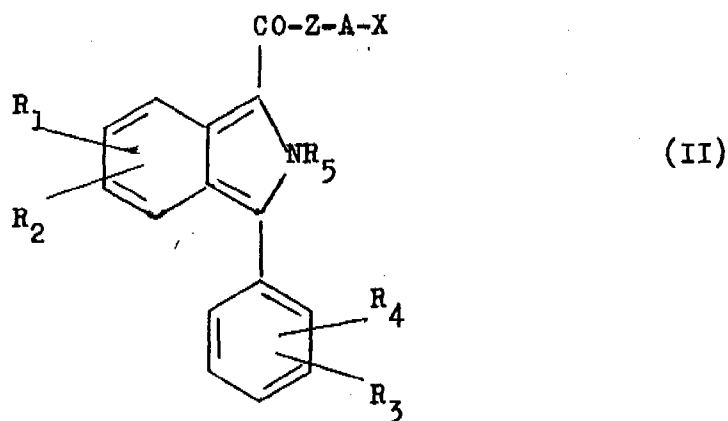
3-(p-kloorifenyyli)-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi,
 5-kloori-3-(p-kloorifenyyli)-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi ja
 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-3-(dietyyliamino)-propyyliesteri.

Lisäksi kaavan I suositeltavia yhdisteitä ovat:

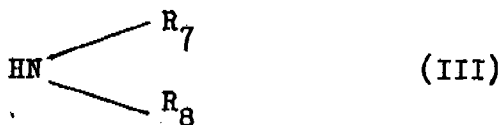
5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi,
 5,7-dikloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi,
 5-kloori-3-(o-fluorifenyyli)-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi,
 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[3-(dietyyliaminopropyyli)-amidi,
 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[3-(dimetyyliamino)-propyyli]-amidi,
 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(2-morfolinoetyyli)-amidi,
 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(1-pyrrolidinyyli)-etyyli]-amidi,
 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(2-piperidinoetyyli)-amidi,
 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-amidi,
 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-metyyliamidi,
 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi,
 2-etyyli-5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi,
 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi,
 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(3-aminopropyyli)-amidi,
 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(3-morfolinoetyyli)-metyyliamidi,
 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[4-isopropyyliamino)-pentyyli]-amidi,
 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-2-morfolinoetyyliesteri,
 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-2-(dimetyyliamino)-etyyliesteri,
 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-2-(dietyyliamino)-etyyliesteri ja
 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[3-(metyyliamino)-propyyli]-amidi.

Kaavan I yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset happo-additiosuolat voidaan keksinnön mukaisesti valmistaa siten, että

a) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_5 on vety ja Z on happiatomi tai ryhmä $-NH-$, annetaan yleistä kaavaa:

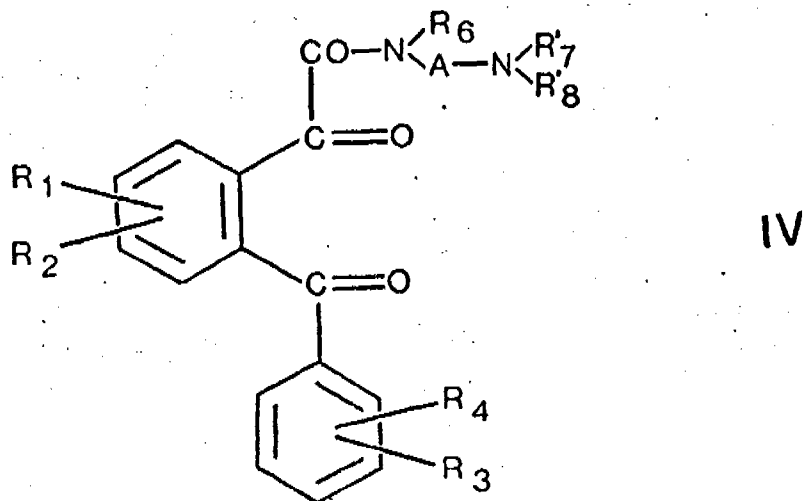


olevan yhdisteen, jonka kaavassa A, Z, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 merkitsevät kuten yllä ja X on korvautuva ryhmä, jolloin kuitenkin R_5 :n ollessa vety Z on happiatomi tai ryhmä $-NH-$, reagoida yleistä kaavaa:



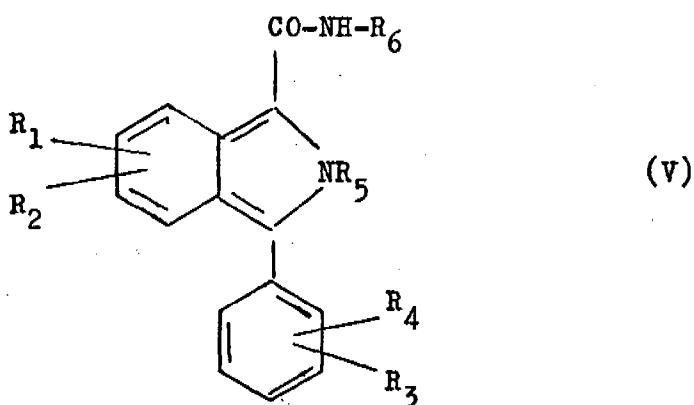
olevan amiinin kanssa, jonka kaavassa R_7 ja R_8 merkitsevät kuten yllä, tai

b) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Z on ryhmä $-N \begin{smallmatrix} \nearrow R_6 \\ \searrow \end{smallmatrix}$ ja R_7 ja R_8 ovat toisistaan riippumatta alkyylä, sykloalkyylä, sykloalkyylialkyylä, alkoksialkyylä, aryyli, aralkyylä tai yhdessä ryhmä $-(CH_2)_n-$, jossa n on kokonaisluku 2-7, tai niitä yhdistävän tyypiatomin kanssa yhdessä 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on happi- tai alkyylillä substituoitu tyypiatomi ja A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 merkitsevät kuten yllä, aminoidaan pelkistävästi yleisen kaavan:

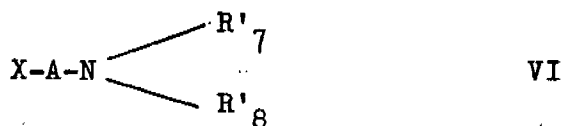


yhdiste, jonka kaavassa A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_6 merkitsevät kuten yllä ja R'_7 ja R'_8 ovat toisistaan riippumatta alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyyli-alkyyli, alkoksialkyyli, aryyli, aralkyyli tai yhdessä ryhmä $-(CH_2)_n-$, jossa n on kokonaisluku 2-7, tai niitä yhdistävän typpiatomin kanssa yhdessä 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on happi- tai alkyyllillä substituoitu typpiatomi, yllä olevan kaavan III amiinilla, jossa R_7 on vety ja R_8 on vety tai alkyyli, tai

c) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Z on ryhmä $-N \begin{smallmatrix} \nearrow R_6 \\ \searrow \end{smallmatrix}$, R_5 on alkyyli, R_7 ja R_8 ovat toisistaan riippumatta alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyyli, aryyli, aralkyyli tai yhdessä ryhmä $-(CH_2)_n-$, jossa n on kokonaisluku 2-7, tai niitä yhdistävän typpiatomin kanssa yhdessä 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on happi- tai alkyyllillä substituoitu typpiatomi ja A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_6 merkitsevät kuten yllä, annetaan yleistä kaavaa:



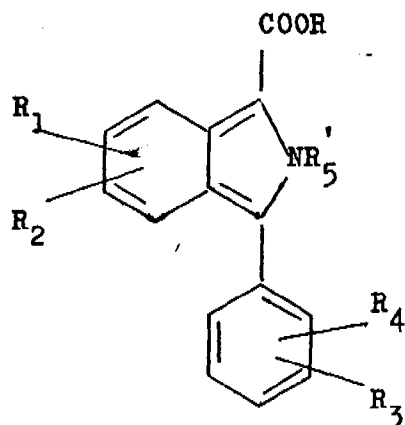
olevan yhdisteen, jonka kaavassa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_6 merkitsevät kuten yllä ja R'_5 on alkyyli, reagoida yleistä kaavaa:



olevan yhdisteen kanssa, jossa A, X, R'_7 ja R'_8 merkitsevät kuten yllä, tai

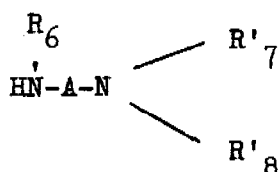
d) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Z on ryhmä $-N \begin{smallmatrix} \nearrow R_6 \\ \searrow \end{smallmatrix}$, R_5 on alkyyli, R_7 ja R_8 ovat toisistaan riippumatta alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyyli, aryyli, aralkyyli tai yhdessä ryhmä $-(CH_2)_n-$, jossa n on kokonaisluku 2-7, tai niitä yhdistävän typpiatomin kanssa yhdessä 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on happi-

tai alkyyllillä substituoitu typpi-atomi ja A, R₁, R₂, R₃, R₄ ja R₆ merkitsevät kuten yllä, annetaan yleistä kaavaa:



VII

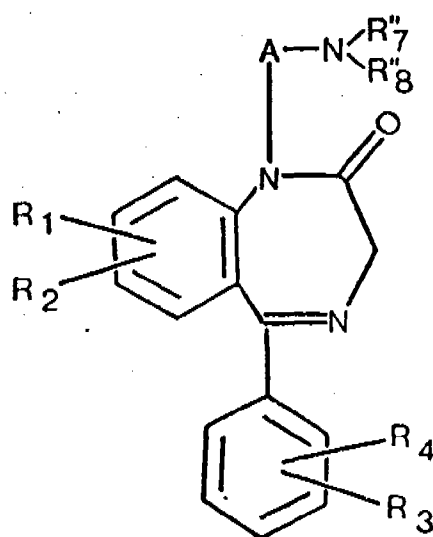
olevan yhdisteen, jonka kaavassa R₁, R₂, R₃, R₄ ja R'₅ merkitsevät kuten yllä ja R on alkyyli, reagoida yleistä kaavaa:



VII

olevan diamiinin kanssa, jossa A, R₆, R'₇ ja R'₈ merkitsevät kuten yllä, tai

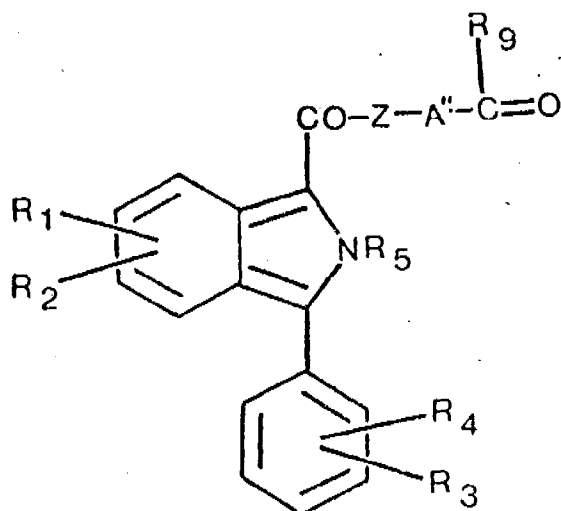
e) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Z on ryhmä $-N \begin{smallmatrix} \nearrow R_6 \\ \searrow \end{smallmatrix}$, R₅ ja R₆ ovat vety ja R₇ ja R₈ ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyyli, aryyli, aralkyyli tai yhdessä ryhmä $-(CH_2)_n-$, jossa n on kokonaisluku 2-7, tai niitä yhdistävän typpi-atomin kanssa yhdessä 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on happi- tai alkyyllillä substituoitu typpi-atomi, jolloin ainakin toinen tähteistä R₇ ja R₈ on muu kuin vety ja A, R₁, R₂, R₃ ja R₄ merkitsevät kuten yllä, annetaan yleistä kaavaa:



IX

olevan bentsodiatsepiinijohdannaisen, jonka kaavassa A, R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät kuten yllä ja R''_7 ja R''_8 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyli, aryyli, aralkyyli tai yhdessä ryhmä $-(CH_2)_n-$, jossa n on kokonaisluku 2-7, tai niitä yhdistävän typpiätomien kanssa yhdessä 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on happi- tai mahdollisesti alkyyllillä substituoitu typpiäтоми, jolloin ainakin toinen tähteistä R''_7 ja R''_8 on muu kuin vety, reagoida vahvan emäksen kanssa, tai

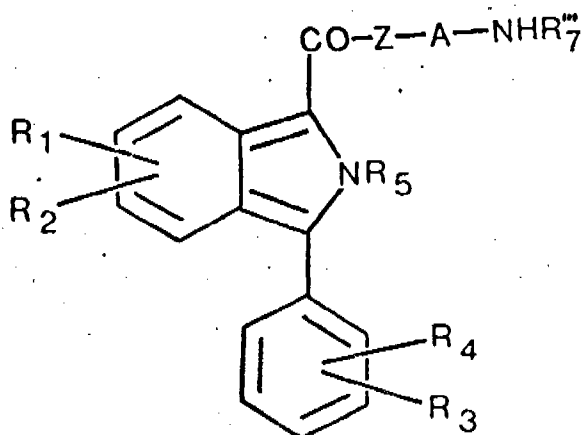
f) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_7 on vety, R_8 on vety, alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyli tai aralkyyli ja A, Z, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 merkitsevät kuten yllä aminoidaan pelkistävasti yleisen kaavan:



X

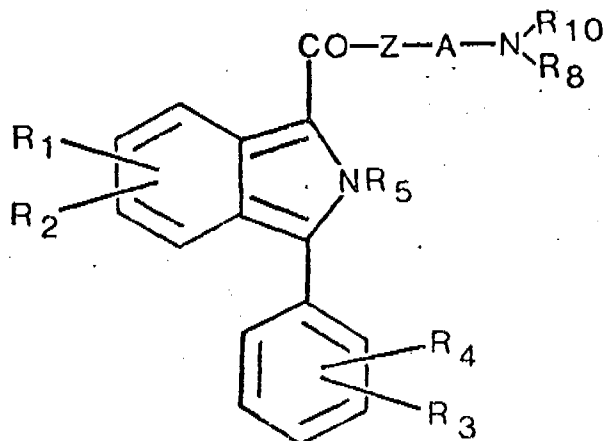
yhdiste, jonka kaavassa R_9 on vety tai alkyyli, A'' on 1-7 hiiliatomia sisältävä alkyleeni, jolloin A'' ja R_9 sisältävät yhteensä enintään 7 hiiliatomia ja Z , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 merkitsevät kuten yllä, ylläolevan kaavan III amiinilla, jossa R_7 on vety ja R_8 on vety, alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyyli tai aralkyyli, tai

g) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_7 ja R_8 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyyli tai aralkyyli, jolloin ainakin toinen tähteistä R_7 ja R_8 on muu kuin vety ja A , Z , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 merkitsevät kuten yllä, yleistä kaavaa:



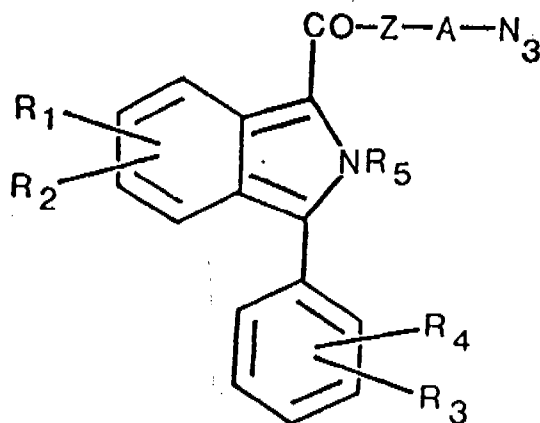
olevassa yhdisteessä, jonka kaavassa A , Z , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 merkitsevät kuten yllä ja R''_7 on vety, alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyyli, alkoksialkyyli tai aralkyyli, mono- tai disubstituoidaan typpiin liittyvä aminoryhmä, tai

h) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_7 on vety ja A , Z , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 ja R_8 merkitsevät kuten yllä, yleistä kaavaa:



olevassa yhdisteessä, jossa kaavassa A , Z , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 ja R_8

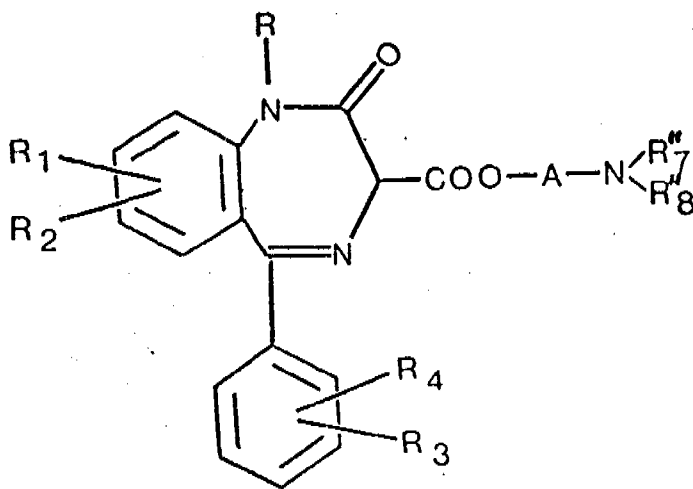
merkitsevät kuten yllä ja R_{10} on suojaryhmä, pilkotaan suojaryhmä, tai
 i) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa mikäli R_5 on vety,
 Z on happiatomi tai ryhmä $-NH-$, R_7 ja R_8 ovat vety ja A , Z , R_1 , R_2 , R_3 ,
 R_4 ja R_5 merkitsevät kuten yllä, pelkistetään yleistä kaavaa:



XII

oleva yhdiste, jonka kaavassa A , Z , R_1 , R_2 , R_4 ja R_5 merkitsevät kuten yllä
 kuitenkin siten, että kun R_5 on vety Z on happiatomi tai ryhmä $-NH-$, tai

j) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Z on happiatomi, R_5
 on vety, R_7 ja R_8 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, sykloalkyyli,
 sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyli, aryyli, aralkyyli tai yhdessä ryhmä
 $-(CH_2)_n-$, jossa n on kokonaisluku 2-7, tai niitä yhdistävän typpi-atomin
 kanssa yhdessä 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on happi-
 tai alkyylillä substituoitu typpi-atomi, jolloin ainakin toinen tähteistä
 R_7 ja R_8 on muu kuin vety ja A , R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät kuten yllä,
 annetaan yleistä kaavaa:



XIII

olevan yhdisteen, jossa A , R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R''_7 ja R''_8 merkitsevät kuten
 yllä, reagoida vahvan emäksen kanssa, ja

k) haluttaessa muutetaan saatu yhdiste farmaseuttisesti käyttökelpoiseksi happoadditiosuolaksi.

Kaavan II yhdisteen ja kaavan III amiinin reaktio tapahtuu tunnetuin menetelmin mieluiten kaavan III amiinin ylimäärän läsnäollessa. Reaktio tapahtuu reagoimattomassa orgaanisessa liuottimessa, esim. aromaattisessa hiilivedyissä kuten bentseenissä tai tolueenissa, klooratussa hiilivedyissä kuten metyleenikloridissa, eetterissä kuten dietyylieetterissä jne. Mieluiten toimitaan happoa sitovan aineen läsnäollessa. Tällöin käytetään emäksiä, esim. kaliumkarbonaattia tai natriumkarbonaattia. Lämpötila ja paine eivät ole kriittisiä, mutta mieluiten toimitaan noin 0°C :n ja reaktioseoksen palautuslämpötilan välisessä lämpötilassa. Käytettäessä kaavan III kaasumaista amiinia toimitaan mieluiten paineessa, esim. 1-100 atm. Käytettäessä nesteistä amiinia toimitaan sopivimmin normaalipaineessa. Työskentely normaalipaineessa tapahtuu mieluiten palautusolosuhteissa.

Kaavan IV yhdisteen pelkistävä aminointi kaavan III amiinilla, jossa R_7 on vety ja R_8 vety tai alkyyli, tapahtuu tunnetuin menetelmin antamalla kaavan IV dikarboxyylilyhdisteen reagoida kaavan III yhdisteen kanssa sopivan pelkistimen läsnäollessa. Niinpä reaktio voi tapahtua esim. katalyyttisesti synnytetyn vedyn, mieluiten Raney-nikkelin läsnäollessa orgaanisessa liuottimessa, esim. alkoholissa, mieluiten etanolissa, huoneenlämpötilan ja noin 100°C :n välisessä lämpötilassa ja paineessa 1-100 atm. Lisäksi voidaan pelkistimistä mainita muurahaishappo, natriumsyanoborihydridi, natriumboorihydridi ja boraanidimetyyliamiinikompleksi. Liuottimen ja muiden reaktio-olosuhteiden, esim. reaktiolämpötilan valinta riippuu ensisijaisesti käytetystä pelkistimestä. Niinpä reaktio natriumsyanoborihydridin läsnäollessa tapahtuu mieluiten metanolissa huoneenlämpötilassa pH-arvossa 6-8 ja reaktio boraanidimetyyliamiinikompleksin läsnäollessa jäätikassa huoneenlämpötilan ja reaktioseoksen palautuslämpötilan välisessä lämpötilassa. Käytettäessä pelkistimenä muurahaishappoa tämä mieluiten samalla toimii liuottimenä. Muurahaishapolla toimitaan mieluiten lämpötilassa noin $100-150^{\circ}\text{C}$. Pelkistävä aminointi natriumboorihydridillä tapahtuu sopivassa orgaanisessa liuottimessa kuten alkoholissa, mieluiten huoneenlämpötilassa.

Kaavan V yhdisteen ja kaavan VI yhdisteen reaktio tapahtuu samoin tunnetuin menetelmin sopivimmin kaavan VI yhdisteen ylimäärän läsnäollessa. Pelkistys tapahtuu reagoimattomassa orgaanisessa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, dietyleeniglykolidimetyylieetterissä tai heksametyylifosforihappotriamidissa. Dimetyyliformamidi on suositeltava liuotin. Mieluiten toimitaan lämpötilassa noin $0-100^{\circ}\text{C}$, erityisesti noin

40-70°C. Mieluiten reaktio tapahtuu kun kaavan V yhdiste on ensin muutettu vastaavaksi N-alkalimetallijohdannaiseksi. N-alkalimetallijohdannaiset, joista N-natriumjohdannaiset ovat suositeltavia, valmistetaan tunnetuin menetelmin sopivien aineiden, esim. natriumhydridin tai natriumetylaatin avulla.

Kaavan VII yhdisteen ja kaavan VIII diamiinin reaktio tapahtuu tunnetuin menetelmin emäksen läsnäollessa reagoimattomassa liuottimessa esim. dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, heksametyylifosforihappotriamidissa tai dimetoksietaanissa. Dimetyyliformamidi on suositeltava liuotin. Reaktio tapahtuu reagoimattomassa kaasukehässä, mieluiten työssä tai argonissa lämpötilassa noin 50-150°C, mieluiten noin 100-130°C. Sopivia emäksiä ovat esim. natriumhydridi, natrium ja butyyllitium.

Kaavan IX yhdisteen ja vahvan emäksen reaktio tapahtuu tunnetuin menetelmin reagoimattoman orgaanisen liuottimen, esim. dimetyyliformamidin, dimetyylisulfoksidin tai heksametyylifosforihappotriamidin läsnäollessa. Dimetyyliformamidi on suositeltava liuotin. Reaktio suoritetaan reagoimattomassa kaasukehässä, mieluiten työssä lämpötilassa noin -20°C-100°C, mieluiten noin 50-80°C. Sopivia vahvoja emäksiä ovat esim. natriumhydridi ja kalium-tert.-butyylaatti.

Kaavan X yhdisteen pelkistävä aminointi tapahtuu tunnetuin menetelmin antamalla kaavan X karbonyyliyhdisteen reagoida kaavan III amiinin kanssa, jossa R_7 on vety ja R_8 vety, alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyyli tai aralkyyli sopivan pelkistimen läsnäollessa. Niinpä reaktio voi tapahtua katalyyttisesti synnytetyn vedyn, mieluiten Raney-nikkelin läsnäollessa orgaanisessa liuottimessa, esim. alkoholissa huoneenlämpötilan ja noin 100°C:n välisessä lämpötilassa paineessa 1-100 atm. Lisäksi ovat sopivia pelkistimiä muurahaishappo, natriumsyanoboorihydridi, natriumboorihydridi ja boraanidimetyyliamiinikompleksi. Liuottimen ja muiden reaktio-olosuhteiden, esim. reaktiolämpötilan valinta riippuu ensisijaisesti käytetystä pelkistimestä. Reaktio natriumsyanoboorihydridin läsnäollessa tapahtuu esim. mieluiten metanolissa huoneenlämpötilassa pH-arvossa 6-8 ja reaktio boraanidimetyyliamiinikompleksin kanssa esim. mieluiten jäätikassa huoneenlämpötilan ja reaktioseoksen palautuslämpötilan välisessä lämpötilassa. Käytettäessä pelkistimenä muurahaishappoa tämä mieluiten samalla toimii liuottimenä. Suositeltava lämpötila on noin 100-150°C. Reaktio natriumboorihydridin läsnäollessa tapahtuu mieluiten sopivassa orgaanisessa liuottimessa kuten alkoholissa ja mieluiten huoneenlämpötilassa.

Kaavan Ia yhdisteen N-substituointi tapahtuu tunnetuin menetelmin

esim. antamalla kaavan Ia yhdisteen reagoida sopivan alkyloimis-, sykloalkyloimis-, sykloalkyylialkyloimis-, alkoksialkyloimis- tai aralkyloimisaineen kanssa happoa sitovan aineen, esim. natriumkarbonaatin tai kaliumkarbonaatin läsnäollessa orgaanisessa liuottimessa kuten tert.-alkoholissa, esim. tert.-butanolissa, hiilivedyissä, esim. bentseenissä tai tolueenissa, eetterissä, esim. dietyylieetterissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa, dimetyyliformamidissa tai dimetyylisulfoksidissa. Tällöin kaavan Ia amiinin ylimäärä voi toimia happoa sitovana aineena. Sopivimmin reaktio tapahtuu lämpötilassa noin 0-50°C ja mieluiten huoneenlämpötilassa. Sopivia aineita kaavan Ia N-substituoinnissa ovat kaavaa:



olevat yhdisteet, joissa R_{11} on alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyyli tai aralkyyli ja X merkitsee kuten yllä. Kaavan Ia yhdisteet voidaan myös muuttaa kaavan I vastaaviksi yhdisteiksi, joissa R_7 ja R_8 ovat vety, alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli tai aralkyyli, jolloin ainakin toinen tähteistä R_7 ja R_8 on muu kuin vety, antamalla kaavan Ia yhdisteen reagoida vastaavan aldehydin tai ketonin kanssa joko muurahaishapon tai katalyyttisesti synnytetyn vedyn läsnäollessa.

Kaavan XI yhdisteen suojarahmian pilkkoaminen tapahtuu ko. suojarahmasta riippuen tunnetuin menetelmin. Suojarahmian ollessa asyyli- tai karb-alkoksiryhmä reaktio tapahtuu happo- tai emäshydrolyysissä tavanomaisissa reaktio-olosuhteissa, esim. suolahapon, natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin etanoliliuoksessa noin 50°C:n ja reaktioseoksen palautuslämpötilan välisessä lämpötilassa. Karbobentsoksiryhmän pilkkoaminen voi tapahtua esim. bromivetyhapolla tai hydraamalla katalyyttisesti. Bentsyyli-ryhmä pilkotaan mieluiten hydrogenolyttisesti.

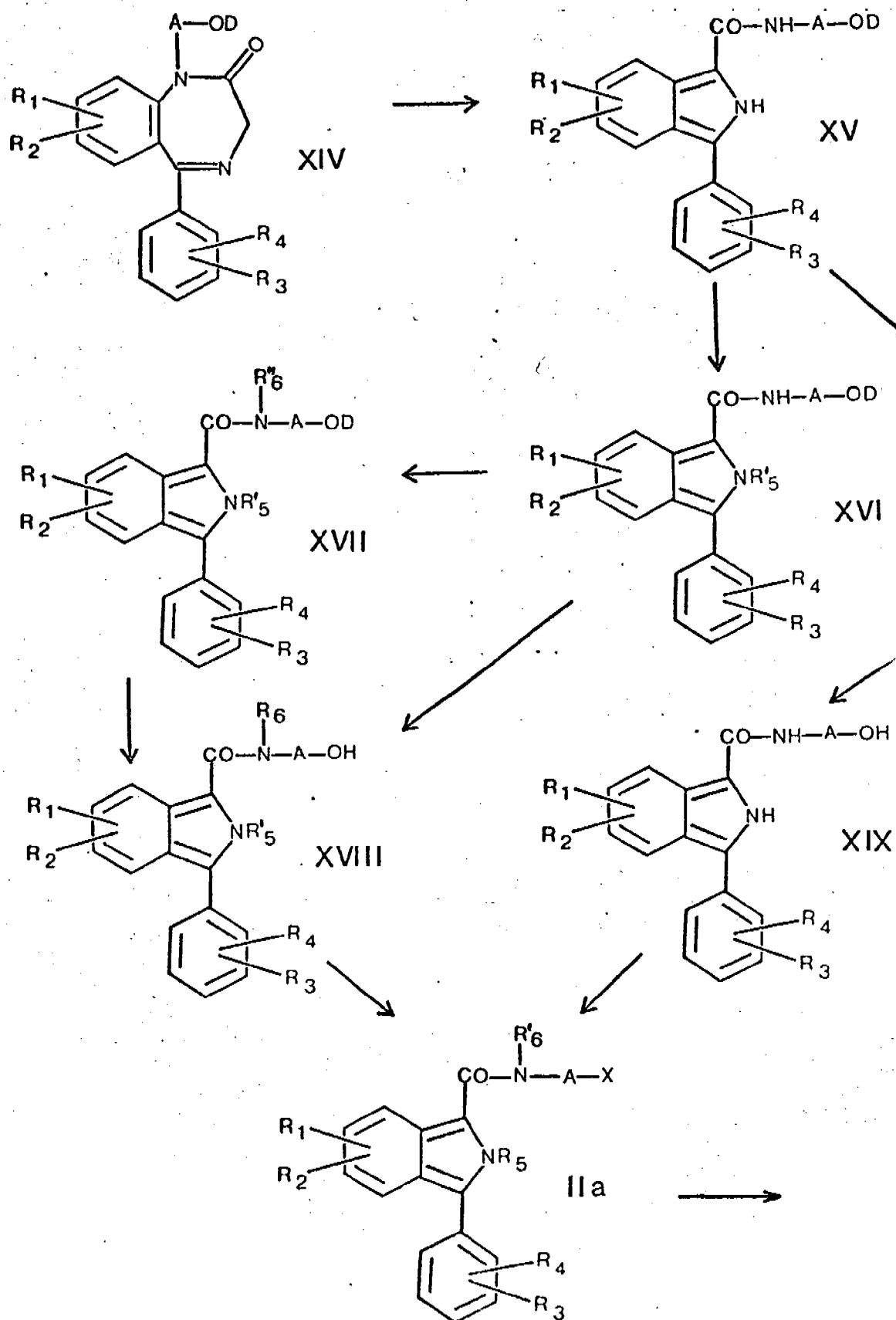
Kaavan XII yhdisteen pelkistys voi tapahtua tunnettuun tapaan erilaisilla pelkistimillä. Sopivia pelkistimiä ovat esim. trifenyylifosfiini, hydratsiini palladium-hiilen läsnäollessa, sinkkipöly dimetyyliformamidissa, alumiiniamalgaama kosteassa eetterissä, natrium- tai ammoniumsulfidi tai vety palladium-hiilen tai Raney-nikkelin läsnäollessa normaalipaineessa. Liuottimen ja muiden reaktio-olosuhteiden, esim. lämpötilan valinta riippuu ensisijaisesti käytetystä pelkistimestä. Yleensä reaktio tapahtuu kuitenkin huoneenlämpötilan ja reaktioseoksen palautuslämpötilan välisessä lämpötilassa.

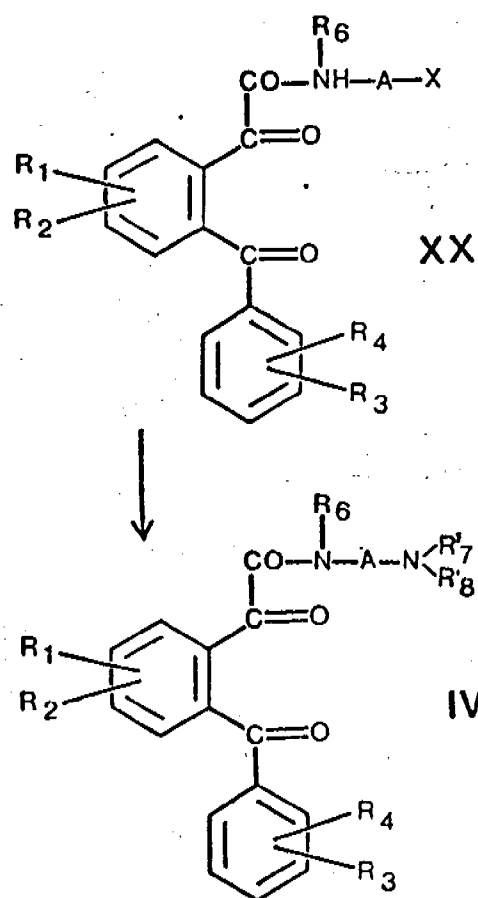
Kaavan XIII yhdisteen ja vahvan emäksen reaktio tapahtuu tunnettuun tapaan reagoimattoman orgaanisen liuottimen, esim. dimetyyliformamidin tai

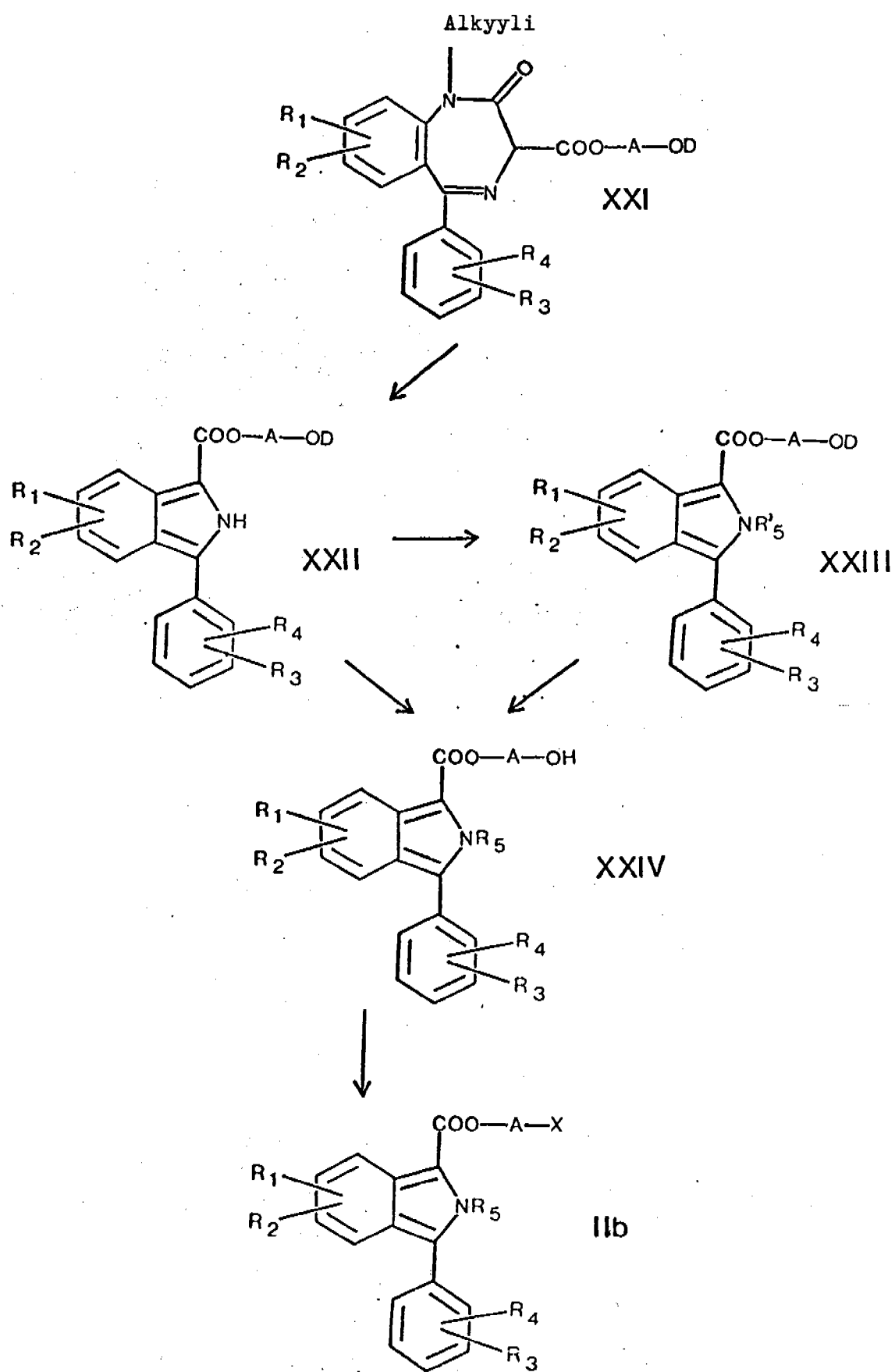
dimetyylisulfoksidin läsnäollessa. Dimetyyliformamidi on suositeltava liuotin. Reaktio suoritetaan reagoimattomassa kaasusuojaossa, mieluiten työssä lämpötilassa noin -20 – 100°C , mieluiten noin 50 – 80°C . Sopivia vahvoja emäksiä on esim. natriumhydridi.

Kaavan I yhdisteet ovat emäksisiä ja ne voidaan muuttaa farmaseuttisesti käyttökelpoisiksi happoadditiosuoloiksi. Tällaiset suolat muodostuvat esim. orgaanisten happojen kuten oksaalihapon, sitruunahapon, etikkahapon, maitohapon, maleiinihapon, fumaarihapon, askorbiinihapon, salisyylihapon ja viinihapon tai epäorgaanisten happojen kuten kloorivetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon ja fosforihapon kanssa.

Menetelmä kaavan II yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Z on ryhmä $-\text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{R}'_6$, so. kaavan IIa yhdisteiden sekä kaavan IV yhdisteiden valmistamiseksi ilmenee seuraavasta kaaviosta I, menetelmä kaavan II yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Z on happiatomi, so. kaavan IIb yhdisteiden valmistamiseksi ilmenee alla olevasta kaaviosta II ja menetelmä kaavan V ja VII yhdisteiden valmistamiseksi ilmenee alla olevasta kaaviosta III. Näissä kaavioissa symbolit A, X, R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R'_5 , R_6 , R'_7 ja R'_8 merkitsevät kuten yllä, R'_6 on vety tai alkyyli, jolloin R'_6 on vety, jos R_5 on vety, R''_6 on alkyyli ja D on 2-tetrahydropyranyylitähde tai 1-etoksietyylitähde.

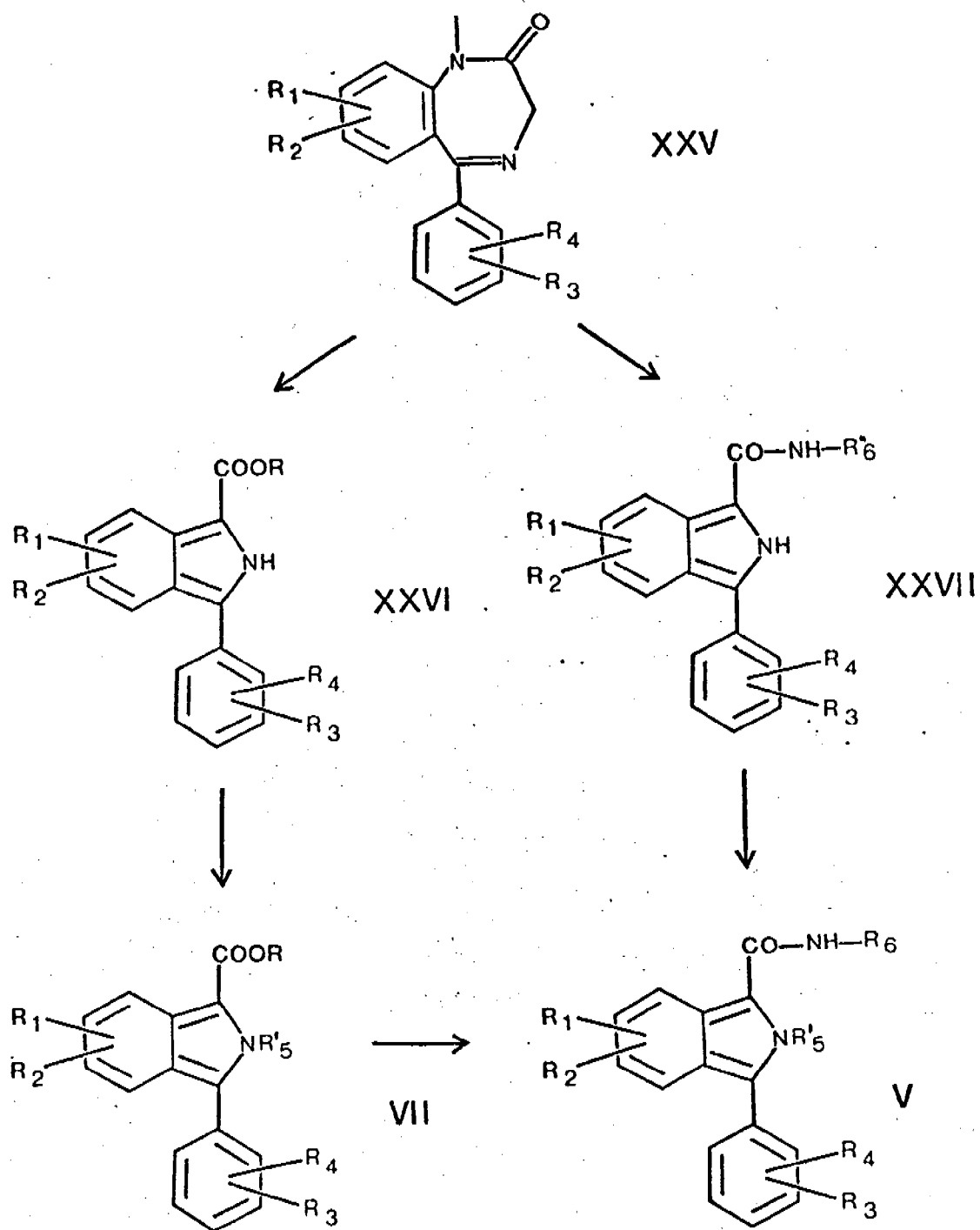
Kaavio I



Kaavio II

Kaavio III

Alkyyli



Kaavion I ensimmäisessä menetelmävaiheessa annetaan kaavan XIV yhdisteen reagoida tunnettuun tapaan reagoimattomassa orgaanisessa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai heksametyylifosforihappotriamidissa vahvan emäksen, esim. natriumhydridin tai kaliumtert.-butylaatin kanssa. Mieluiten reaktio tapahtuu reagoimattomassa kaasukehässä, erityisesti työssä lämpötilassa noin $-20-100^{\circ}\text{C}$, mieluiten noin $50-80^{\circ}\text{C}$.

Kaavan XVI yhdisteet saadaan tunnettuun tapaan antamalla kaavan XV yhdisteiden reagoida alkyloimisaineen, esim. metyyliitosylaatin tai dimetyylisulfaatin kanssa. Sopivimmin reaktio tapahtuu reagoimattomassa orgaanisessa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai heksametyylifosforihappotriamidissa normaalipaineessa ja huoneenlämpötilassa. Ennen tätä kaavan XV yhdiste on muutettu vastaavaksi 2-alkalimetallijohdannaiseksi. 2-alkalimetallijohdannaiset, joista 2-natriumjohdannaiset ovat suositeltavia, valmistetaan tunnetuin menetelmin tähän sopivien tavanomaisten aineiden, esim. natriumhydridin tai natriummetylaatin avulla.

Kaavan XVII yhdisteet saadaan tunnetuin menetelmin antamalla kaavan XVI yhdisteiden reagoida sopivan alkyloimisaineen, esim. alkyylijodidin tai dialkyylisulfaatin kanssa. Sopivimmin reaktio tapahtuu reagoimattomassa orgaanisessa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai heksametyylifosforihappotriamidissa normaalipaineessa ja huoneenlämpötilan ja noin 80°C :n välisessä lämpötilassa. Ennen tätä kaavan XVI yhdisteet on muutettu tähän sopivien tavanomaisten aineiden, esim. kaliumtert.-butylaatin tai natriumhydridin avulla vastaaviksi N-alkalimetallijohdannaisiksi.

Kaavan XV, XVI ja XVII yhdisteet voidaan helposti tavanomaisen hydrolyysimenetelmän avulla pH-arvossa alle 7 muuttaa vastaaviksi kaavan XVIII tai XIX yhdisteiksi. Hydrolysoitavat yhdisteet voidaan liuottaa vesipitoiseen väliaineeseen, jollaisena on vesipitoinen alempi alkoholi, esim. vesipitoinen metanoli tai vesipitoinen etanoli tai vesipitoinen dioksaani. Happanta ainetta voidaan käyttää sopivin keinoin esim. lisäämällä reaktioväliaineeseen ja hydrolysoitavaan yhdisteeseen. Happamana aineena voi olla mine-raalihappo, esim. suolahappo, vesipitoinen bromivetyhappo tai orgaaninen happo, esim. p-tolueenisulfonihappo. Kuumentamalla näin saatuja reaktioseoksia lämpötilassa noin $40-100^{\circ}\text{C}$, mieluiten reaktioseoksen palautuslämpötilassa voidaan sopivimmin muuttaa kaavan XV, XVI ja XVII yhdisteet vastaaviksi kaavan XVIII tai XIX yhdisteiksi.

Kaavan XVIII ja XIX yhdisteet voidaan tunnettuun tapaan muuttaa kaa-

van IIa yhdisteiksi. Muuttaminen tapahtuu antamalla kaavan XVIII ja XIX yhdisteen reagoida aineen kanssa, joka pystyy korvaamaan päätehydroksyyli-ryhmä korvautuvalla ryhmällä. Tämä reaktio tapahtuu sopivimmin emäksen, esim. pyridiinin tai trietyyliamiinin läsnäollessa reagoimattomassa orgaanisessa liuottimessa, esim. aromaattisessa hiilivedyissä kuten bentseenissä tai tolueenissa, klooratussa hiilivedyissä, esim. metyleenikloridissa tai eetterissä, esim. dietyylieetterissä, jolloin käytetty emäs voi myös toimia liuottimena. Sopivia aineita korvautuvan ryhmän liittämiseksi ovat esim. tionyylikloridi, fosforipentakloridi, fosforitribromidi, fosforitribromidi, p-tolueenisulfonyylikloridi ja metaanisulfonyylikloridi. Reaktiolämpötila riippuu käytetystä aineesta. Niinpä käytettäessä sulfonyylikloridia sopiva lämpötila on -10°C :n ja huoneenlämpötilan välillä, mutta käytettäessä halogenoimisainetta toimitaan lämpötilassa noin -10 - 100°C , mieluiten huoneenlämpötilan ja noin 60°C :n välisessä lämpötilassa. Eräässä toisessa toteuttamismuodossa voidaan klooriatomi liittää myös antamalla kaavan XVIII ja XIX yhdisteen reagoida trifenyylifosfiinin kanssa hiilitetrakloridissa reagoimattoman orgaanisen liuottimen, esim. dioksaanin läsnäollessa huoneenlämpötilan ja reaktioseoksen palautuslämpötilan välisessä lämpötilassa.

Kaavan IIa yhdisteet voidaan hapettaa tunnettuun tapaan heikolla hapettimella kuten seriumsuolalla, esim. seriumammoniumnitraatilla, seriumnitraatilla tai seriumsulfaatilla, manganisioksidilla tai hapella sopivassa orgaanisessa liuottimessa, esim. jäätikassa noin 0°C :n ja reaktioseoksen palautuslämpötilan välisessä lämpötilassa, mieluiten palautuslämpötilassa, kaavan XX yhdisteiksi.

Kaavan XX yhdisteen ja kaavan III amiinin reaktio kaavan IV yhdisteeksi tapahtuu tunnetuin menetelmin sopivimmin kaavan III amiinin ylimäärän läsnäollessa. Reaktio tapahtuu reagoimattomassa orgaanisessa liuottimessa kuten aromaattisessa hiilivedyissä, esim. bentseenissä tai tolueenissa, klooratussa hiilivedyissä, esim. metyleenikloridissa tai eetterissä, esim. dietylieetterissä. Mieluiten toimitaan happoa sitovan aineen läsnäollessa. Tällöin ovat sopivia emäksiä esim. kaliumkarbonaatti ja natriumkarbonaatti. Lämpötila ja paine eivät ole kriittisiä, mutta mieluiten toimitaan noin 0°C :n ja reaktioseoksen palautuslämpötilan välisessä lämpötilassa. Käytettäessä kaavan III kaasumaista amiinia sopiva paine on esim. 1-100 atm. Käytettäessä nestemäistä amiinia normaalipaine on sopiva. Toiminta normaalipaineessa tapahtuu mieluiten palautuslämpötilassa.

Kaavion II ensimmäisessä vaiheessa annetaan kaavan XXI yhdisteen reagoida tunnetuin menetelmin vahvan emäksen, esim. natriumhydridin kanssa

reagoimattomassa orgaanisessa liuottimeksessa, esim. dimetyyliformamidissa tai dimetyylisulfoksidissa. Mieluiten reaktio tapahtuu typpisuojassa lämpötilassa noin -20° – 100°C , mieluiten noin 50° – 80°C .

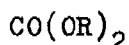
Kaavion II lisävaiheessa voidaan kaavan XXII yhdiste tunnettuun tapaan alkyloida 2-asemassa alkyloimisaineella, esim. metyyliitosylaattilla, dimetyylisulfaattilla, etyyliitosylaattilla tai dietyylisulfaattilla. Reaktio tapahtuu sopivimmin reagoimattomassa orgaanisessa liuottimeksessa, esim. dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai heksametyylifosforihappotriamidissa normaalipaineessa ja huoneenlämpötilassa. Ennen tätä kaavan XXII yhdiste muutetaan vastaavaksi 2-alkalimetallijohdannaiseksi. 2-alkalimetallijohdannaiset, joista 2-natriumjohdannainen on suositeltava, valmistetaan tunnetuin menetelmin tähän sopivien tavanomaisten aineiden, esim. natriumhydridin tai natriumetylaatin avulla.

Kaavan XXII ja XXIII yhdisteet voidaan tunnettuun tapaan tavanomaisin hydrolyysimenetelmin hydrolysoida pH-arvossa alle 7 kaavan XXIV vastaviksi yhdisteiksi. Reaktio tapahtuu sopivimmin vesipitoisessa väliaineessa, esim. vesipitoisessa alkanolissa kuten metanolissa tai etanolissa tai vesipitoisessa dioksaanissa hapolla, esim. suolahapolla, vesipitoisella bromivetyhapolla tai p-tolueenisulfonihapolla lämpötilassa noin 40 – 100°C , mieluiten reaktioseoksen palautuslämpötilassa.

Kaavan XXIV yhdisteet voidaan tunnettuun tapaan muuttaa kaavan IIb yhdisteiksi. Tällöin annetaan kaavan XXIV yhdisteen reagoida korvautuvan ryhmän muodostavan reagenssin, esim. tionyylikloridin, fosforipentakloridin, fosforitribromidin, p-tolueenisulfonyylikloridin tai metaanisulfonyylikloridin kanssa. Reaktio tapahtuu sopivimmin emäksen, esim. pyridiinin tai trietyyliamiinin läsnäollessa reagoimattomassa orgaanisessa liuottimeksessa, esim. aromaattisessa hiilivedyssä kuten bentseenissä tai tolueenissa, klooratussa hiilivedyssä, esim. metyleenikloridissa tai eetterissä, esim. dietyylieetterissä, jolloin emäs voi samalla toimia liuottimena. Lämpötila riippuu käytetystä aineesta. Käytettäessä sulfonyylikloridia reaktio tapahtuu sopivimmin noin -10°C :n ja huoneenlämpötilan välisessä lämpötilassa ja käytettäessä halogenoimisainetta lämpötilassa noin -10 – 100°C , mieluiten huoneenlämpötilan ja noin 60°C :n välisessä lämpötilassa. Eräissä toisissa toteuttamismuodoissa voidaan klooriatomi liittää myös antamalla kaavan XXIV yhdisteen reagoida trifenyylifosfiinin kanssa hiilitetrakloridissa mieluiten reagoimattoman orgaanisen liuottimen läsnäollessa huoneenlämpötilan ja reaktioseoksen palautuslämpötilan välisessä lämpötilassa.

Kaaviossa III kaavan XXVI ja XXVII yhdisteet voidaan valmistaa kaavan XXV yhdisteistä antamalla kaavan XXV yhdisteen reagoida reagoimattomassa

orgaanisessa liuotuksessa, esim. dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai heksametyylifosforihappotriamidissa haluttaessa kaavaa:



olevan hiilihappoesterin läsnäollessa, jonka kaavassa R merkitsee kuten yllä, vahvan emäksen, esim. natriumhydridin tai kalium-tert.-butylaatin kanssa. Mieluiten reaktio tapahtuu typpisuojaissa lämpötilassa noin -20°C – 100°C , mieluiten noin 50°C – 80°C . Suoritettaessa reaktio hiilihappoesterin läsnäollessa saadaan kaavan XXVI yhdiste, mutta toimittaessa ilman hiilihappoesteriä saadaan vastaava amidi, so. kaavan XXVII yhdiste.

Kaavan VII ja V yhdisteet, joissa R_6 on alkyyli, saadaan tunnettuun tapaan antamalla kaavan XXVI ja XXVII yhdisteiden reagoida alkyloimisaineen, esim. metyyliitosylaatin tai dimetyylisulfaatin kanssa. Sopivimmin reaktio tapahtuu reagoimattomassa orgaanisessa liuotuksessa, esim. dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai heksametyylifosforihappotriamidissa normaalipaineessa ja huoneenlämpötilassa. Ennen tätä kaavan XXVI tai XXVII yhdiste on muutettu vastaavaksi 2-alkalimetallijohdannaiseksi. 2-alkalimetallijohdannaiset, joista 2-natriumjohdannaiset ovat suositeltavia, valmistetaan tunnetuin menetelmin tähän sopivien tavanomaisten aineiden, esim. natriumhydridin tai natriummetylaatin kanssa.

Kaavan V yhdisteet voidaan myös valmistaa kaavan VII yhdisteistä antamalla tunnettuun tapaan kaavan VII yhdisteen reagoida kaavan III amiinin kanssa, jossa R_7 on vety ja R_8 on vety tai alkyyli, emäksen, esim. natriumhydridin, natriumin tai butyyllitiumin läsnäollessa reagoimattomassa orgaanisessa liuotuksessa, esim. dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai heksametyylifosforihappotriamidissa. Mieluiten reaktio tapahtuu typpisuojaissa lämpötilassa noin 50°C – 150°C , mieluiten noin 100°C – 130°C . Primaarisen amidiryhmän liittämiseksi voidaan reagenssina myös käyttää natriumamidia ammoniakkin ja emäksen asemasta.

Kaavan XIV ja XXI bentsodiatsepiinijohdannaiset ovat uusia, mutta ne voidaan valmistaa samalla tavoin kuin vastaavat aikaisemmin tunnetut johdannaiset. Niinpä kaavan XIV johdannaiset voidaan yksinkertaisella tavalla valmistaa 1-substituomalla vastaavia substituomattomia, aikaisemmin tunnettuja johdannaisia. Samalla tavoin voidaan valmistaa kaavan XXI johdannaisia uudelleenesteröimällä aikaisemmin tunnettuja, 3-karbalkoksisubstituoituja johdannaisia.

Kaavan XXV bentsodiatsepiinijohdannaiset ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa samalla tavoin kuin tunnetut yhdisteet.

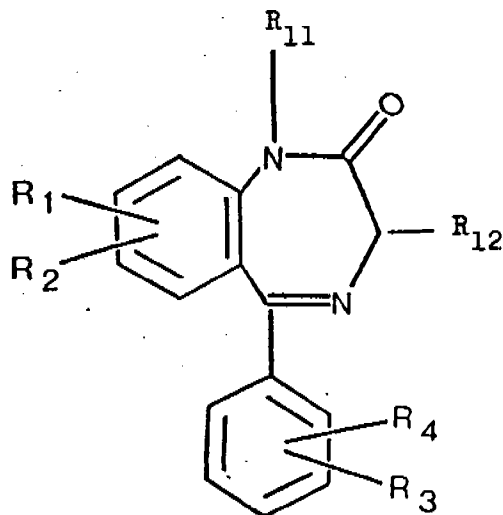
Kaavan IIa yhdisteet, joissa R'_6 ja R_5 ovat alkyyli, voidaan myös saada antamalla kaavan V vastaavien yhdisteiden reagoida kaavaa:

X-A-X

olevan yhdisteen kanssa, jossa A merkitsee kuten yllä ja X on korvautuva ryhmä. Sopivimmin reaktio tapahtuu reagoimattomassa orgaanisessa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, heksametyylifosforihappotriamidissa, nitrometaanissa tai N-metyylipyrrolidonissa normaali-paineessa ja huoneenlämpötilassa. Ennen tätä muutetaan kaavan V yhdiste vastaavaksi N-alkalimetallijohdannaiseksi. N-alkalimetallijohdannaiset, joista N-natriumjohdannaiset ovat suositeltavia, valmistetaan tunnetuin menetelmin tähän sopivien tavanomaisten aineiden, esim. natriumhydridin tai natriumetylaatin kanssa.

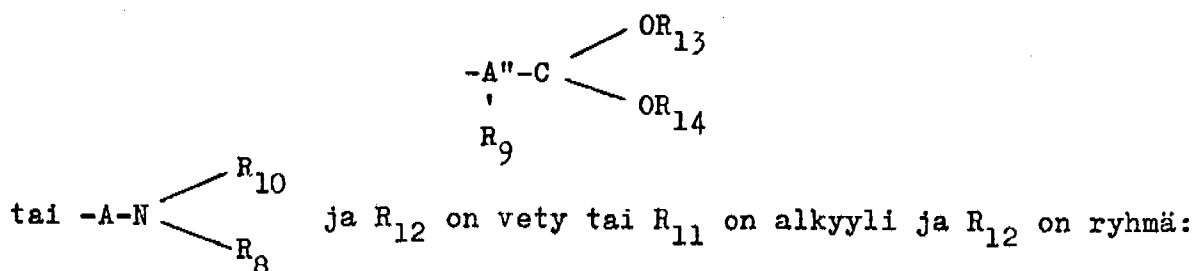
Kaavan IV yhdisteet voidaan myös saada kaavan I yhdisteistä hapettamalla jälkimmäinen kuten yllä on kuvattu muutettaessa kaavan IIa yhdiste kaavan XX yhdisteeksi. Hapetus tapahtuu samoin hapettimin ja samoissa reaktio-olosuhteissa kuin hapetettaessa kaavan IIa yhdistettä.

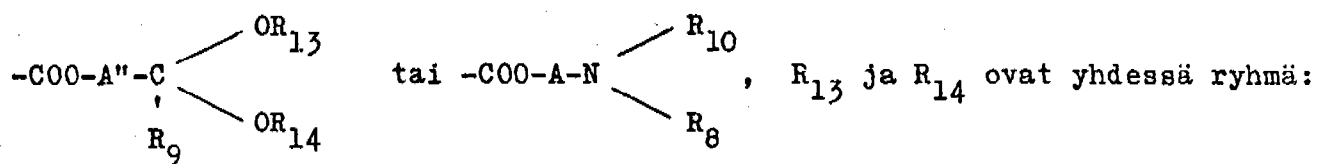
Kaavan X ja XI yhdisteet voidaan myös valmistaa yleistä kaavaa:



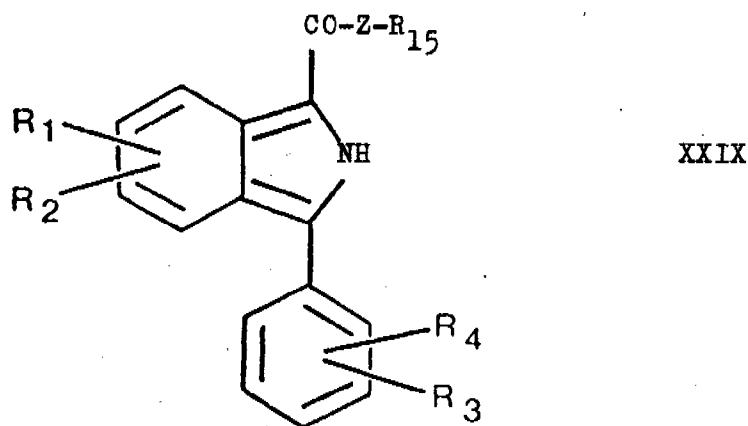
XXVIII

olevista yhdisteistä, joiden kaavassa R_{11} on ryhmä:





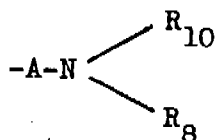
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ tai $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ja A, A'', R₁, R₂, R₃, R₄, R₈, R₉ ja R₁₀ merkitsevät kuten yllä, antamalla kaavan XXVIII yhdisteen reagoida reagoimattomassa orgaanisessa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa tai dimetyylisulfoksidissa, vahvan emäksen, esim. natriumhydridin kanssa. Sopivimmin reaktio tapahtuu typpisuojassa lämpötilassa noin -20° – 100°C , mieluiten noin 50 – 80°C . Saadut yleistä kaavaa:



yhdisteet, joiden kaavassa R₁₅ on ryhmä $\begin{array}{c} \text{OR}_{13} \\ \diagup \\ -\text{A}''-\text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}_9 \quad \text{OR}_{14} \end{array}$ tai $\begin{array}{c} \text{R}_{10} \\ \diagup \\ -\text{A}-\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_8 \end{array}$

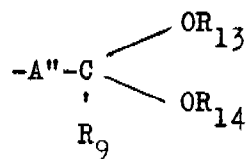
ja A, A'', R₁, R₂, R₃, R₄, R₈, R₉, R₁₀, R₁₃ ja R₁₄ merkitsevät kuten yllä, voidaan haluttaessa tunnetuin menetelmin alkyloida 2-asemassa. Alkylointi tapahtuu samoilla alkyloimisaineilla ja samoissa reaktio-olosuhteissa kuin kaavan XV yhdisteen 2-alkylointi.

On ilmeistä, että kaavan XXIX yhdisteet, joissa R₁₅ on ryhmä



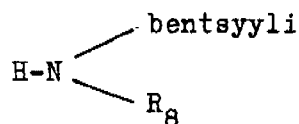
tai niiden 2-alkyyl johdannaiset ovat kaavan XI yhdisteitä.

Kaavan X yhdisteiden valmistamiseksi hydrolysoidaan tunnettuun tapaan pH-arvossa alle 7 kaavan XXIX yhdisteitä, joissa R₁₅ on ryhmä:



tai niiden 2-alkyylijohdannaisia esim. käsittelemällä hapolla, esim. suolahapolla, vesipitoisella bromivetyhapolla tai p-tolueenisulfonihapolla vesipitoisessa väliaineessa kuten vesipitoisessa alemmassa alkanolissa, esim. metanolissa tai etanolissa tai vesipitoisessa dioksaanissa lämpötilassa noin 0-100°C, mieluiten reaktioseoksen palautuslämpötilassa.

Kaavan XI yhdisteet, joissa R_{10} on bentsyyli, voidaan myös valmistaa esim. siten, että annetaan kaavan II yhdisteen reagoida kaavaa:



olevan yhdisteen kanssa, jossa R_8 merkitsee kuten yllä. Reaktio voidaan suorittaa yllä olevissa kaavan II yhdisteen ja kaavan III yhdisteen reaktio-olosuhteissa.

Kaavan XII yhdisteet voidaan valmistaa kaavan II yhdisteistä käsittelemällä jääkimmäistä atsidiryhmän luovuttavilla aineilla, esim. alkali-metalliatsideilla kuten natriumatsidilla, kaliumatsidilla, litiumatsidilla tai maa-alkalimetalliatsideilla, esim. kalsiumatsidilla tai ammoniumatsidilla, jolloin natriumatsidi on suositeltava. Sopivimmin reaktio tapahtuu reagoimattomassa orgaanisessa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai heksametyylifosforihappotriamidissa lämpötilassa noin 0-70°C mieluiten noin 30-60°C.

Kaavan III, VI, VIII, IX ja XIII yhdisteet ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa samalla tavoin kuin tunnetut yhdisteet.

Myös lähtöaineet kuuluvat käsiteltävänä olevan keksinnön patenttisuojapiiriin.

Yleisen kaavan I isoindolijohdannaisia ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja voidaan käyttää lääkkeinä. Niinpä niillä on selvä ruokahalua vähentävä vaikutus, josta voi päätellä niiden käyttökelpoisuus ruokahalun säätäjinä erityisesti siksi, että ne muihin ruokahalua vähentäviin aineisiin verrattuna tuskin lainkaan stimuloivat keskushermostoa. Ruokahalua vähentävä vaikutus voidaan osoittaa kokeilla, joissa kuuden koirasrotan ryhmille, jotka 48 tuntia saivat vapaasti nauttia ravintoa, annettiin suun kautta kokeiltavaa valmistetta 300 μ moolia/kg neljänä annoksena

tai vähemmän 5 %:ssa aravikumissa. Yhden ja kahden vuorokauden kuluttua ensimmäisestä annosta määritettiin ravinnonkulutus punnitsemalla ravintoastiat ja vertaamalla käsittelemättömien eläinten ravinnonkulutukseen (100 %).

ED₆₅ tarkoittaa annosta mg/kg, jolla valmiste alentaa ravinnonkulutuksen 65 %:iin kontrollista. Niinpä esim. yhdisteellä 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-3-dietyyliaminopropyyliesteri (yhdiste A) on ED₆₅ 13,1 mg/kg, yhdisteellä 3-p-kloorifenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]amidi (yhdiste B) 4,8 mg/kg ja yhdisteellä 5-kloori-3-p-kloorifenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi (yhdiste C) 10,5 mg/kg. Myrkyllisyysarvot (LD₅₀) määritettiin hiirellä vaikiomenetelmin ja arvo oli yhdisteellä A 600 mg/kg, yhdisteellä B 1250 mg/kg ja yhdisteellä C 2500 mg/kg.

Menetelmätuotteita voidaan käyttää lääkkeinä esim. farmaseuttisten valmisteiden muodossa, joissa seoksena on menetelmätuotteita tai niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja sekä ruoansulatuskanavaan tai sen ulkopuolitse antoon sopiva farmaseuttinen orgaaninen tai epäorgaaninen, reagoimaton kantaja-aines, esim. vesi, gelatiini, arabikumi, maitosokeri, tärkkelys, magnesiumstearaatti, talkki, kasviöljyt, polyalkyleeniglykolit tai vaseliini. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla kiinteässä muodossa, esim. tabletteina, rakeina tai peräpuikkoina tai kapsleina tai nestemäisessä muodossa, esim. liuoksena, suspensioina tai emulsioina. Ne on mahdollisesti steriloitu ja/tai sisältävät apuaineita, esim. säilöntä-, stabiloimis-, kostutus- tai emulgoimisaineita tai suoloja osmoottisen paineen tai puskurin muuttamiseksi. Lisäksi ne voivat sisältää muitakin lääkkeellisesti arvokkaita aineita.

Sopivat farmaseuttiset annostelumuodot sisältävät noin 1-30 mg kaa-
van I yhdistettä. Suun kautta annon sopiva annostelualue on noin 0,1- noin 0,5 mg/kg/vrk. Yllä mainittua aluetta voidaan kuitenkin laajentaa ylös- tai alaspäin yksilöllisestä tarpeesta ja lääkärin ohjeista riippuen.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä. Kaikki lämpötilat ovat Celsiusasteina.

Esimerkki 1

Liuokseen, jossa oli 11,1 g (0,03 moolia) 5-(p-kloorifenyyli)-1-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-1,3-dihydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia 100 ml:ssa dimetyyliformamidia lisättiin argonsuojassa ja huoneenlämpötilassa 0,035 moolia natriumhydridiä (1,55 g 55 %:sta dispersiota mineraaliöljyssä). Ensin reaktioseosta kuumennettiin noin 30 minuutin aikana 60°C:een ja sekoi-

tettiin sitten tunti tässä lämpötilassa ja vielä tunti 70°C:ssa. Jäähdytymisen jälkeen lisättiin tiputtaen 4 ml vettä ja seos kaadettiin 800 ml:aan jäävettä. Kun oli lisätty 30 g natriumkloridia saostunutta tuotetta uutettiin metyleenikloridilla. Orgaanista faasia pestiin natriumkloridin kyllästetyllä liuoksella, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Öljymäinen jäännös kiteytyi hierrettäessä heksaanissa. Kiteyttämällä uudelleen etikkaesteristä saatiin 3-(p-kloorifenyyl)-isoindoli-1-karbonsäure-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi huopamaisina, vihertävinä kiteinä, sp. 145-147°C.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

Suspensioon, jossa oli 19,0 g (0,07 moolia) 5-(p-kloorifenyyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia 180 ml:ssa dimetyyliformamidia lisättiin argonsuojassa 0°C:ssa 11,7 g (0,104 moolia) kalium-tert.-butylaattia ja sekoitettiin sitten 15 minuuttia jäähauteessa. Lisättiin 0-5°C:ssa vastaavasta hydrokloridista vastavalmistettu ja natriumsulfaatin päällä kuivattu liuos, jossa oli 0,14 moolia dietyyliaminoetyyli-kloridia 200 ml:ssa tolueenia, sekoitettiin sitten 30 minuuttia huoneenlämpötilassa ja kuumennettiin lopuksi 30 minuuttia huoneenlämpötilassa ja kuumennettiin lopuksi 30 minuuttia 100°C:ssa. Jäähdytymisen jälkeen tolueeni haihdutettiin vakuumissa ja jäljelle jäänyt öljy kaadettiin 800 ml:aan jäävettä. Erottunutta öljymäistä tuotetta uutettiin metyleenikloridilla, orgaanista faasia pestiin natriumkloridia kyllästetyllä liuoksella, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä kromatografioitiin 600 g:lla alumiinioksidia (neutraali, Brockmann, aktiivisuus I) metyleenikloridi/etikkaesteri (4:1) eluoimisaineena. Homogeeneista fraktioista saadaan heksaanista kiteyttämisen jälkeen 5-(p-kloorifenyyl)-1-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-1,3-dihydro-2H-bentsodiatsepin-2-oni, sp. 51-54°C.

Kuten yllä olevassa esimerkissä on kuvattu saadaan seuraavat isoindolijohdannaiset:

Käytetty bentsodiatsepiini-johdannainen

Isoindolijohdannainen

7-kloori-1-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-1,3-dihydro-5-fenyyl-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni, sp. 79-81°C

5-kloori-3-fenyyl-isoindoli-1-karbonsäure-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi, sp. 173-175°C

7-kloori-5-(p-kloorifenyyl)-1-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-1,3-dihydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni, sp. 117-118°C

5-kloori-3-(p-kloorifenyyl)-isoindoli-1-karbonsäure-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi, sp. 186-188°C

7,9-dikloori-1-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-1,3-dihydro-5-fenyyli-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni (dihydrokloridi, sp. 190^o-220^oC, hajoaa)

7-kloori-1-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-5-(o-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni (dihydrokloridi, sp. 190-220^oC, hajoaa)

7-kloori-1-[3-(dietyyliamino)-propyyli]-1,3-dihydro-5-fenyyli-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni, sp. 89-91^oC

7-kloori-1,3-dihydro-1-[3-(dimetyyliamino)-propyyli]-5-fenyyli-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni, sp. 90-92^oC

7-kloori-1,3-dihydro-1-(2-morfolinoetyyli)-5-fenyyli-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni, sp. 144-146^oC

7-kloori-1,3-dihydro-5-fenyyli-1-[2-(1-pyrrolidinyyli)-etyyli]-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni, sp. 106-107^oC

7-kloori-1,3-dihydro-5-fenyyli-1-(2-piperidinoetyyli)-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni, sp. 90-92^oC

7-kloori-1,3-dihydro-1-[3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-propyyli]-5-fenyyli-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni, sp. 122-124^oC

6,7-dikloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi, sp. 130-132^oC

5-kloori-3-(o-fluorifenyyli)-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidihydrokloridi, sp. 178-180^oC, hajoaa

5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[3-(dietyyliamino)-propyyli]-amidi, sp. 133-135^oC

5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[3-(dimetyyliamino)-propyyli]-amidi, sp. 167-169^oC

5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(2-morfolinoetyyli)-amidi, sp. 178-180^oC

5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(1-pyrrolidinyyli)-etyyli]-amidi, sp. 131-134^oC (hajoaa)

5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(2-piperidinoetyyli)-amidi, sp. 180-181^oC

5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-propyyli]-amidi, sp. 126-128^oC

Esimerkki 2

Suspensioon, jossa oli 15,0 g (0,05 moolia) 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappometyyliamidia 190 ml:ssa dimetyyliformamidia lisättiin argonsuojassa 8,25 g (0,073 moolia) kalium-tert.-butylaattia ja sekoitettiin sitten 15 minuuttia jäähähteessä. Lisättiin 0-5^oC:ssa vastaavasta hydrokloridista vastavalmistettua ja natriumsulfaatin päällä kuivattua liuosta, jossa oli 0,1 mooli dietyyliaminoetyylikloridia 150 ml:ssa tolueenia ja sekoitettiin 100^oC:ssa. Jäähdytymisen jälkeen tolueeni poistettiin tislamalla vakuuissa ja jäljelle jäänyt liuos kaadettiin jääveteen. Erottunutta sakeaa öljyä uutettiin metyleenikloridilla, uutetta pestiin natriumkloridin kyllästetyllä liuoksella, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin 60 ml:aan isopropanolia ja lisättiin 9,0 g

(0,05 moolia) N-sykloheksyyli-sulfamiinihappoa. Lisättiin vähitellen 200 ml eetteriä ja seisotettiin tunti huoneenlämpötilassa. Kiteytynyt, lähes väriltön suola eristettiin suodattamalla, pestiin pienellä määrällä eetteriä ja kuivattiin ekssikkaattorissa. Kiteyttämällä uudelleen asetonista 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi-sykloheksaanisulfamaatti, sp. 166-168°C (hajoaa).

Esimerkki 3

Liuokseen, jossa oli 7,45 g (0,24 moolia) metyyliamiinia 120 ml:ssa metanolia lisättiin 12 ml (0,08 moolia) 6,65-n suolahappometanoliliuosta. Lisättiin typpisuojaossa 20-25°C:ssa peräkkäin 17,0 g (0,04 moolia) o-bentsoyyli-p-kloorifenyyli-glyoksyylihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi-hydroklorodia ja 1,6 g (0,025 moolia) natriumsyanoboorihydridiä ja sekoitettiin kaksi tuntia huoneenlämpötilassa. Jäissä jäähdyttäen reaktioseos hapotettiin konsentroidulla suolahapolla, sekoitettiin puoli tuntia huoneenlämpötilassa ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös tehtiin jäitä lisäten emäksiseksi 2-n ammoniumhydroksidilla ja uutettiin eetterillä. Uute kuivattiin natriumsulfaatin päällä, haihdutettiin kuiviin ja öljymäistä jäännöstä hierrettiin heksaanissa, jolloin kiteytyminen alkoi. Tuote eristettiin suodattamalla, liuotettiin 30 ml:aan metanolia ja liuokseen lisättiin ylimäärä suolahapon eetteriliuosta, kun oli laimennettu kymmenkertaisesti eetterillä kiteytynyt hydrokloridi eristettiin suodattamalla ja pestiin eetterillä. Kiteyttämällä uudelleen metanoli-eetteristä saatiin 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi-hydrokloridi lähes värittöminä kiteinä, sp. 211-214°C (hajoaa).

Lähtöaines voidaan valmistaa seuraavasti:

Liuotettiin 86,4 g (0,15 moolia) serium (IV) ammoniumnitraattia 150 ml:aan vettä ja 150 ml:aan jääetikkaa. Lisättiin 22,2 g (0,06 moolia) 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidia ja sekoitettiin 20 minuuttia 80°C:ssa, jolloin muodostuneen liuoksen väri muuttui oranssista kirkkaan keltaiseksi. Jäähdytymisen jälkeen lisättiin 750 ml jäävettä ja erottunutta öljyä uutettiin metyleenikloridilla. Uutetta pestiin 2-n ammoniumhydroksidilla ja natriumkloridin kyllästetyllä liuoksella, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Öljymäinen jäännös liuotettiin eetteriin ja lisättiin ylimäärä suolahapon eetteriliuosta. Saostunut hydrokloridi eristettiin suodattamalla, pestiin eetterillä ja kuivattiin ekssikkaattorissa fosforipentoksidin päällä. Kun oli kiteytetty uudelleen metyleenikloridi-eetteristä saatiin o-bentsoyyli-p-kloorifenyyli-glyoksyylihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi-hydrokloridi lähes värittöminä kiteinä, sp. 161-164°C (hajoaa).

Esimerkki 4

Samalla tavoin kuin esimerkissä 3 saatiin 17,0 g:sta (0,04 moolia) o-bentsoyyli-p-kloorifenyyli glyoksyyli happo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi-hydrokloridia, 10,8 g:sta (0,24 moolia) etyyliamiinia ja 1,6 g:sta (0,025 moolia) natriumsyanoboorihydridiä epäpuhdas kiintotuote, josta kiteyttämällä uudelleen etanoli-eetteristä saatiin 2-etyyli-5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidihydrokloridia, sp. 217-219°C (hajoaa).

Esimerkki 5

Esimerkissä 3 kuvatulla tavalla annettiin reagoida 16,0 g (0,04 moolia) o-bentsoyyli-p-kloorifenyyli glyoksyyli happo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-metyyliamidia, 4,1 g (0,24 moolia) ammoniakkia ja 1,6 g (0,025 moolia) natriumsyanoboorihydridiä. Vapaata emästä sisältävä eetteriuute haihdutettiin noin 300 ml:aan ja lisättiin suolahapon eetteriliuosta. Saostunut hydrokloridi kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-metyyliamidihydrokloridi huopamaisina vihertävinä kiteinä, sp. 208-210°C (hajoaa).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

Liuokseen, jossa oli 34,6 g (0,06 moolia) 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-metyyliamidisykloheksaanisulfamaattia 400 ml:ssa vettä lisättiin ylimäärä 2-n ammoniumhydroksidia, vapautunutta emästä uutettiin metyleenikloridilla ja uute haihdutettiin kuiviin. Näin saatuun jäännökseen lisättiin liuos, jossa oli 86,4 g (0,15 moolia) serium(IV)ammoniumnitraattia 150 ml:ssa vettä ja 150 ml:ssa jäätikkää. Sekoitettiin 20 minuuttia 80°C:ssa, jolloin saadun liuoksen väri muuttui oranssista kirkkaan keltaiseksi. Jäähdytymisen jälkeen lisättiin 750 ml jäätettä ja erottunutta öljyä uutettiin metyleenikloridilla. Orgaanista faasia pestiin 2-n ammoniumhydroksidilla ja natriumkloridin kyllästetyllä liuoksella, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Saatiin o-bentsoyyli-p-kloorifenyyli glyoksyyli happo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-metyyliamidi öljynä, joka puhdistamatta käytettiin seuraavassa vaiheessa. Tämä emäs muodosti kahden moolin kanssa N-sykloheksyyli sulfamiinihappoa additioyhdisteen, jonka sp. isopropanoli-eetteristä uudelleenkiteyttämisen jälkeen oli 136-138°C (hajoaa).

Esimerkki 6

Esimerkissä 2 kuvatulla tavalla annettiin reagoida 2,85 g (0,01 moolia) 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappoamidia ja 0,02 moolia dietyyliaminoetyyli kloridia. Vapaata emästä sisältävä metyleeniklo-

ridiute haihdutettiin kuiviin ja taikinamaista jäännöstä kromatografioitiin 300 g:lla alumiinioksidia (neutraali, Brockmann-aktiivisuus I) metyleenikloridi-etikkaesteri (4:1) eluomisaineena. Homogeenit fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Kiinteä jäännös liuotettiin 10 ml:aan asetonia ja lisättiin ylimäärä suolahapon eetteriliuosta. Kiteytynyt hydrokloridi eristettiin suodattamalla ja pestiin eetterillä. Saatiin 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidihydrokloridi, sp. 211-214°C (hajoaa).

Lähtöaines voidaan valmistaa seuraavasti:

Liuokseen, jossa oli 28,5 g (0,1 moolia) 7-kloori-1,3-dihydro-1-metyyli-5-fenyyli-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia 400 ml:ssa dimetyyliformamidia lisättiin argonsuojassa -10°C:ssa 0,25 moolia natriumhydridiä (11,0 g 55 %:sta dispersiota mineraaliöljyssä) ja sekoitettiin 15 minuuttia samassa lämpötilassa. Suspensioon lisättiin -10- -5°C:ssa liuos, jossa oli 35,5 g (0,3 moolia) dietyylikarbonaattia 50 ml:ssa dimetyyliformamidia. Reaktioseosta sekoitettiin ensin tunti 20°C:ssa ja sitten neljä tuntia 60°C:ssa. Kaadettiin seokseen, jossa oli 100 g natriumkloridia ja 2,5 kg jäätä. Sakka eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja liuotettiin metyleenikloridiin. Orgaanista liuosta pestiin vedellä ja liuotettiin metyleenikloridiin. Orgaanista liuosta pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivatettiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Kiteistä jäännöstä ja 500 ml etanolia kuumennettiin 10 minuuttia pystyjäähdyttään ja jäähdytettiin jäähäuteessa. Suodattamisen ja etanolilla ja eetterillä pesun jälkeen saatiin 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappoetyyliesteri vihertävinä kiteinä, sp. 208-210°C (hajoaa). Kiteytettäessä uudelleen asetonitriilistä sulamispiste ei kohonnut.

Suspensioon, jossa oli 15 g (0,05 moolia) 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappoetyyliesteriä 150 ml:ssa dimetyylisulfoksidia lisättiin argonsuojassa 15-20°C:ssa 13,8 g (0,10 moolia) hienoksi jauhettua, kuivaa kaliumkarbonaattia ja 14 ml (0,21 moolia) metyylijodidia, sekoitettiin voimakkaasti tunti huoneenlämpötilassa ja kaadettiin 750 ml:aan jäävettä. Kun oli lisätty 35 g natriumkloridia saostunut tuote eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja liuotettiin metyleenikloridiin. Orgaaninen faasi kuivatettiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytyi hierrettäessä heksaanissa. Kiteyttämällä uudelleen etanolista saatiin 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappoetyyliesteri lähes värittöminä kiteinä, sp. 94-96°C.

Liuokseen, jossa oli 12,4 g (0,04 moolia) 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappoetyyliesteriä 70 ml:ssa dimetyyliformamidia li-

sättiin argonsuojassa huoneenlämpötilassa 0,1 moolia natriumamidia (8,0 g 50 %:sta suspensiota tolueenissa) ja sekoitettiin kaksi tuntia 100°C:ssa. Jäähdytymisen jälkeen seos kaadettiin 400 ml:aan jäävettä, sakka eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja liuotettiin metyleenikloridiin. Orgaanista liuosta pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin kloroformiin ja kromatografioitiin 800 g:lla silikageelia kloroformi-n-heptaani-etanoli (10:10:1) eluoimisaineena. Homogeenit fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Kiteyttämällä uudelleen asetonitriilistä saatiin 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappoamidi kellertävinä kiteinä, sp. 241-244°C (hajoaa).

Esimerkki 7

Liuokseen, jossa oli 2,3 g (0,02 moolia) 2-dietyyliaminoetyyliamiinia 25 ml:ssa dimetyyliformamidia lisättiin argonsuojassa 5-10°C:ssa 0,02 moolia butyyllitiumia (10 ml 2-m liuosta heksaanissa). Lisättiin 20-25°C:ssa liuos, jossa oli 3,2 g (0,01 moolia) 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappoetyyliesteriä 15 ml:ssa dimetyyliformamidia, heksaani poistettiin tislamalla ja sekoitettiin tunti 120°C:ssa. Jäähdytymisen jälkeen reaktioseos kaadettiin 200 ml:aan jäävettä, erottunutta öljyä uutettiin metyleenikloridilla, uutetta pestiin vedellä ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin 100 ml:aan eetteriä ja saatua liuosta uutettiin 0,5-n suolahapolla. Eetterifaasi sisälsi lähes kaiken reagoimattoman lähtöaineksen, joka voidaan ottaa talteen liuoksen haihduttamisen jälkeen. Hapan vesiuute tehtiin emäkseksi konsentroidulla ammoniakki-liuoksella 0-5°C:ssa ja erottunutta öljyä uutettiin eetterillä. Eetteriuutetta pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Jäljelle jäänyt emäs liuotettiin 5 ml:aan asetonia ja lisättiin ylimäärä suolahapon eetteriliuosta. Kiteytynyt hydrokloridi eristettiin suodattamalla ja pestiin eetterillä. Saatiin 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidihiydrokloridi, sp. 211-214°C (hajoaa).

Esimerkki 8

Suspensioon, jossa oli 11,0 g (0,03 moolia) 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(3-atsidopropyyli)-amidia ja 0,6 g palladiumia aktiivihileellä (5 % Pd) 100 ml:ssa etanolia lisättiin argonsuojassa huoneenlämpötilassa liuos, jossa oli 1,0 g (0,02 moolia) hydratsiinihydraattia 30 ml:ssa etanolia ja sekoitettiin 18 tuntia 40°C:ssa. Kun katalyytti oli poistettu suodattamalla saatu liuos haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Kiinteä jäännös liuotettiin 50 ml:aan etanolia ja lisättiin liuos, jossa oli 6,6 g (0,035 moolia) tolueeni-4-sulfonihappomonohydraattia 80 ml:ssa

eetteriä. Tunnin seisottamisen jälkeen huoneenlämpötilassa kiteytynyt p-tolueenisulfonaatti eristettiin suodattamalla ja pestiin eetterillä. Saatiin 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(3-aminopropyyli)-amidi-p-tolueenisulfonaatti värittöminä kiteinä, sp. 203-206°C (hajoaa). Uudelleenkiteyttäminen etanolista ei kohottanut sulamispistettä.

Lähtöaines voidaan valmistaa seuraavasti:

Esimerkissä 7 kuvatulla tavalla lisättiin 54,2 g:aan (0,2 moolia) 7-kloori-1,3-dihydro-5-fenyyli-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia 89,2 g (0,4 moolia) (3-bromipropyyli)-[tetrahydropyranyyli-(2)]-eetteriä. Reaktiossa saadaan öljymäinen tetrahydropyranyylijohtannainen, joka puhdistettiin kromatografioimalla 2000 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-etikkaesteri (2:1) eluoimisaineena. Saatiin 7-kloori-1,3-dihydro-5-fenyyli-1- $\{3-[(\text{tetrahydro-2H-pyran-2-yyli})\text{-oksi}]\text{-propyyli}\}$ -2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni keltaisena öljynä.

Esimerkissä 7 kuvatulla tavalla lisättiin 41,3 g:aan (0,1 moolia) 7-kloori-1,3-dihydro-5-fenyyli-1- $\{3-[(\text{tetrahydro-2H-pyran-2-yyli})\text{-oksi}]\text{-propyyli}\}$ -2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia 0,115 moolia natriumhydridiä ja saatu öljymäinen toisiintumistuote metyloitiin puhdistamatta p-tolueenisulfonihappometyyliesterin avulla. Epäpuhdas tuote kromatografioitiin 1500 g:lla silikageeliä metyleenikloridietikkaesteri (2:1) eluoimisaineena. Homogeenit fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytyi hierrettäessä heksaanissa. Saatiin 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo- $\{3-[(\text{tetrahydro-2H-pyran-2-yyli})\text{-oksi}]\text{-propyyli}\}$ -amidi, sp. 117-119°C. Uudelleenkiteyttäminen etikkaesteristä ei kohottanut sulamispistettä.

Liuosta, jossa oli 12,8 g (0,03 moolia) 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo- $\{3-[(\text{tetrahydro-2H-pyran-2-yyli})\text{-oksi}]\text{-propyyli}\}$ -amidia ja seoksena 360 ml etanolia, 24 ml vettä ja 6 ml konsentroitua suolahappoa, kuumennettiin kolme tuntia pystyjäähdyttäen. Seos haihdutettiin kuiviin vakuumissa ja liuotettiin metyleenikloridiin. Orgaanista liuosta pestiin vedellä ja kuivatettiin natriumsulfaatin päällä. Haihduttamisen jälkeen öljymäistä jäännöstä hierrettiin pienessä määrässä eetteriä, jolloin kiteytyminen alkoi. Saatiin 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(3-hydroksipropyyli)-amidi, sp. 155-160°C, joka käytettiin puhdistamatta seuraavassa vaiheessa. Kiteyttämällä uudelleen analyysinäyte etikkaesteristä sp. oli 169-171°C.

Liuotettiin 17,0 g (0,065 moolia) trifenyylifosfiinia seokseen, jossa oli 50 ml hiilitetrakloridia ja 30 ml dioksaania, lisättiin 17,1 g (0,05 moolia) 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(3-hydroksipropyyli)-amidia ja kuumennettiin tunti pystyjäähdyttäen. Jäähdytymisen jälkeen

reaktioseos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännöstä puhdistettiin kromatografioimalla 800 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-etikkaesteri (4:1) eluomisaineena. Homogeenista fraktioista saatiin eetteristä uudelleenki-
teyttämisen jälkeen 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-
(3-kloorifenyyli)-amidi, sp. 168-171°C.

Suspensioon, jossa oli 14,4 g (0,04 moolia) 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(3-klooripropyli)-amidia 80 ml:ssa dimetyyli-
liformamidia lisättiin 5,2 g (0,08 moolia) natriumatsidia ja sekoitettiin
neljä tuntia 60°C:ssa. Seos jäähdytettiin ja kaadettiin 500 ml:aan jäävettä.
Saostunut tuote eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja liuotettiin
metyleenikloridiin. Orgaanista liuosta pestiin natriumkloridin kyllästetyllä
vesiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin.
Kiinteää jäännöstä hierrettiin pienessä määrässä eetteriä ja eristettiin suo-
dattamalla. Saatiin 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-
(3-atsidopropyli)-amidi, sp. 143-146°C (hajoaa), joka käytetään puhdistam-
atta seuraavassa vaiheessa. Metanolista uudelleenkiteytetyn analyysinäytteen
sp. oli 148-150°C (hajoaa).

Esimerkki 9

Liukseen, jossa oli 7,5 g (0,02 moolia) 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-
isoindoli-1-karbonihappo-(3-klooripropyli)-metyyliamidia 40 ml:ssa etyyli-
metyyliketonia lisättiin 3,0 g (0,02 moolia) natriumjodidia ja 1,75 g (0,02
moolia) morfoliinia ja kuumennettiin 20 tuntia pystyjäähdyttäen. Kun oli haih-
dutettu kuiviin vakuuissa jäännöksen annettiin jakaantua veteen ja mety-
leenikloridiin, orgaanista faasia pestiin vedellä, kuivattiin natriumsul-
faatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Jäljelle jäävä öljy liuotettiin 300
ml:aan eetteriä ja lisättiin ylimäärä suolahapon eetteriliuosta. Saostunut
hydrokloridi eristettiin suodattamalla, pestiin eetterillä ja kiteytettiin
uudelleen etanoli-eetteristä. Saatiin 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-
1-karbonihappo-(3-morfolinoetyyli)-metyyliamidihydrokloridi lähes värittömi-
nä kiteinä, sp. 198-200°C (hajoaa),

Lähtöaines voidaan valmistaa seuraavasti:

Suspensioon, jossa oli 30,0 g (0,1 moolia) 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-
isoindoli-1-karbonihappometyyliamidia 380 ml:ssa dimetyyli-
liformamidia lisättiin argonsuojassa 16,8 g (0,15 moolia kalium-tert.-butylaattia ja se-
koitettiin 15 minuuttia jäähäuteessa. Lisättiin 10-15°C:ssa liuos, jossa oli
44,5 g (0,2 moolia) (3-bromipropyli)-[tetrahydropyranyli-(2)]-eetteriä
30 ml:ssa dimetyyli-
liformamidia, sekoitettiin 30 minuuttia 20-25°C:ssa ja
kuumennettiin 30 minuuttia 20-25°C:ssa ja kuumennettiin 30 minuuttia 100°C:ssa.

Jäähtymisen jälkeen liuotin haihdutettiin vakuumissa ja jäännöksen annettiin jakaantua veteen ja metyleenikloridiin. Orgaanista faasia pestiin vedellä kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Jäljelle jäävä öljymäinen tetrahydropyranyylijohtannainen liuotettiin seokseen, jossa oli 1200 ml etanolia, 80 ml vettä ja 20 ml konsentroitua suolahappoa ja liuosta kuumennettiin kolme tuntia pystyjäähdyttären. Seos haihdutettiin kuiviin vakuumissa ja jäännös liuotettiin metyleenikloridiin. Orgaanista liuosta pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatin päällä. Haihduttamisen jälkeen jäännöstä puhdistettiin kromatografioimalla 500 g:lla silikageeliä metyleenikloridietikkaesteri (2:1) eluomisineena. Saatiin 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(3-hydroksipropyyli)-metyyliamidi, sp. 85-88°C, joka käytettiin puhdistamatta seuraavassa vaiheessa. Uudelleenkiteytettäessä metyleenikloridi-pentaanista analyysinäytteen sp. oli 92-94°C.

Liuokseen, jossa oli 13,6 g (0,052 moolia) trifenyylifosfiinia 40 ml:ssa hiilitetrakloridia ja 24 ml:ssa dioksaania lisättiin 14,3 g (0,04 moolia) 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(3-hydroksipropyyli)-metyyliamidia ja kuumennettiin tunti pystyjäähdyttären. Jäähtymisen jälkeen reaktioseos haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäljelle jäänyttä öljyä puhdistettiin 800 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-etikkaesteri (4:1) eluomisineena. Homogeeneista fraktioista saatiin analyysipuhdas 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(3-klooripropyyli)-metyyliamidi sakeana, keltaisena öljynä.

Esimerkki 10

Liuokseen, jossa oli 5,2 ml (60 mmoolia) isopropyyliamiinia 24 ml:ssa metanolia lisättiin 4 ml (20 mmoolia) 5-n suolahapon metanoliliuosta. Lisättiin argonsuojassa 20-25°C:ssa peräkkäin 3,7 g (10 mmoolia) 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(4-okso-pentyyli)-amidia ja 0,4 g (6 mmoolia) natriumsyanoboorihydridiä ja sekoitettiin 48 tuntia huoneenlämpötilassa. Jäissä jäähdyttären reaktioseos hapotettiin konsentroidulla suolahapolla, sekoitettiin puoli tuntia huoneenlämpötilassa ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös tehtiin emäksiseksi 0,5-n natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin 200 ml:lla eetteriä. Natriumsulfaatin päällä kuivattu uute haihdutettiin kuiviin ja jäljelle jäänyt öljymäinen emäs kiteytettiin kuumasta heksaanista. Näin saatu väritön emäs, sp. 102-105°C, liuotettiin 30 ml:aan asetonia ja liuotettiin ylimäärä suolahapon eetteriliuosta. Saostunut hydrokloridi eristettiin suodattamalla ja pestiin asetonilla. Saatiin 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[4-(isopropyyliamino)-

pentyyli]-amidihydrokloridi värittöminä kiteinä, sp. 216-218°C (hajooa). Kiteytettäessä uudelleen asetoni-metanolista sp. ei kohonnut.

Lähtöaines voidaan valmistaa seuraavasti:

Liukseen, jossa oli 54,2 g (0,2 moolia) 7-kloori-1,3-dihydro-5-fenyyli-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia 500 ml:ssa dimetyyliformamidia lisättiin argonsuojassa 0°C:ssa 32,8 g (0,29 moolia) kalium-tert.-butylaattia ja sekoitusta jatkettiin 30 minuuttia jäähähteessä. Lisättiin 10-15°C:ssa liuos, jossa oli 66 g (0,4 moolia) 2-(3-klooripropyli)-2-metyyli-1,3-dioksolaania 100 ml:ssa dimetyyliformamidia, sekoitettiin 30 minuuttia 20-25°C:ssa ja kuumennettiin 30 minuuttia 100°C:ssa. Seos jäähdytettiin ja kaadettiin 2,5 litraan jäävettä. Erottunutta öljymäistä tuotetta uutettiin metyleenikloridilla, orgaanista faasia pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytyi hiertämällä eetterissä. Saatiin 7-kloori-1,3-dihydro-1-[3-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)-propyyli]-5-fenyyli-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni, sp. 152-153°C. Kiteytettäessä uudelleen etanolista sp. ei kohonnut.

Liukseen, jossa oli 40,0 g (0,1 moolia) 7-kloori-1,3-dihydro-1-[3-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)-propyyli]-5-fenyyli-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia 500 ml:ssa dimetyyliformamidia lisättiin argonsuojassa huoneenlämpötilassa 0,115 moolia natriumhydridiä (5,1 g 55 %:sta dispersiosta mineraaliöljyssä). Reaktioseos lämmitettiin noin 30 minuutissa 60°C:een, sekoitettiin tunti tässä lämpötilassa ja tunti 70°C:ssa. Jäähdytymisen jälkeen lisättiin tiputtaen 10 ml vettä ja seos kaadettiin neljään litraan jäävettä. Kun oli lisätty 150 g natriumkloridia saostunut tuote eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja liuotettiin metyleenikloridiin. Orgaaninen liuos kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä kromatografioitiin 1000 g:lla silikageeliä metyleenikloridietikkaesteri (4:1) eluimisaineena. Homogeenit fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäljelle jäänyt öljy kiteytyi hierrettäessä heksaanissa. Saatiin 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[3-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)-propyyli]-amidi kellertävinä kiteinä, sp. 157-159°C. Kiteytettäessä uudelleen etanolista sp. ei kohonnut.

Liukseen, jossa oli 24,0 g (0,06 moolia) 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[3-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)-propyyli]-amidia 160 ml:ssa dimetyyliformamidia lisättiin argonsuojassa 0-5°C:ssa liuos, jossa oli 2,1 g (0,09 moolia) natriumia 40 ml:ssa metanolia. Sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa ja tunti 80°C:ssa. Jäähdytymisen jälkeen seos kaadettiin 400 ml:aan jäävettä. Kun oli lisätty 20 g natriumkloridia saostunut tuote

eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja liuotettiin metyleenikloridiin. Orgaanista faasia pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä kromatografioitiin 500 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-etikkaesteri (4:1) eluoimisaineena. Homogeenit fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Saatiin 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[3-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)-propyyli]-amidi, sp. 137-139°C. Kiteyttämällä uudelleen etanolista saatiin värittömiä kiteitä, sp. oli sama.

Suspensioon, jossa oli 8,3 g (0,02 moolia) 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[3-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)-propyyli]-amidia seoksessa, jossa oli 40 ml dioksaania ja 10 ml vettä, lisättiin 2 ml konsentroitua suolahappoa ja kuumennettiin kolme tuntia pystyjäähdyttäen. Saatu liuos haihdutettiin kuiviin vakuumissa ja jäännöstä hierrettiin eetterissä. Saatiin 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(4-okso-2-metyyli)-amidi, sp. 128-131°C, joka käytettiin puhdistamatta seuraavassa vaiheessa. Kiteytettiin uudelleen etanolista analyysinäyte, sp. 136-138°C.

Esimerkki 11

Liuokseen, jossa oli 19,7 g (0,04 moolia) 7-kloori-2,3-dihydro-1-metyyli-2-okso-5-fenyyli-1H-1,4-bentsodiatsepin-3-karbonihappo-2-morfolinoetyyliesteriä 300 ml:ssa dimetyyliformamidia lisättiin argonsuojassa 0°C:ssa 0,10 moolia natriumhydridiä (4,4 g 55 %:sta dispersiota mineraaliöljyssä) ja sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kuumennettiin noin 30 minuutin aikana 100°C:een ja sekoitettiin tunti tässä lämpötilassa. Jäähdytymisen jälkeen lisättiin tiputtaen 12 ml vettä ja seos kaadettiin 600 ml:aan jäävettä. Kun oli lisätty 30 g natriumkloridia saostunutta tuotetta uutettiin metyleenikloridilla. Orgaanista faasia pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Kiinteän jäännöksen puhdistamiseksi keitettiin noin 10 minuuttia 50 ml:ssa asetonitriiliä ja jäähdytettiin jäähauteessa. Epäpuhdas emäs eristettiin suodattamalla, liuotettiin metyleenikloridiin ja lisättiin ylimäärä suolahapon eetteriliuosta. Eetterilisäyksen jälkeen saatiin 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-2-morfolinoetyyliesterihydrokloridi vihertävinä kiteinä, sp. 240-242°C (hajoaa). Kiteytettäessä uudelleen metanoli-eetteristä sp. ei kohonnut.

Lähtöaines voidaan valmistaa seuraavasti:

Lisättiin 26,2 g:aan (0,2 moolia) N-(2-hydroksietyyli)-morfoliinia 8,0 g (0,15 moolia) natriummetylaattia ja haihdutettiin muodostunut metanoli 45°C:ssa vakuumissa. Lisättiin liuos, jossa oli 35,7 g (0,1 moolia) 7-kloori-2,3-dihydro-1-metyyli-2-okso-5-fenyyli-1H-1,4-bentsodiatsepiini-3-karbonihappo-

ettyyliesteriä 125 ml:ssa metyleenikloridia ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia huoneenlämpötilassa. Haihdutettiin kuiviin vakuuissa 40°C:ssa, jäännös suspendoitiin kolmasti bentseeniin ja haihdutettiin jälleen kuiviin. Näin saatu jäännös suspendoitiin uudelleen 100 ml:aan bentseeniä, oranssinväristä suspensiota käsiteltiin tiputtaen 8 ml:lla jäätikkoa ja sekoitettiin väritömäksi. Pestiin kerran 2-n natriumkarbonaattiliuoksella ja kolmasti vedellä. Ravisteltiin perusteellisesti näin saatua kirkasta bentseeniliuosta ja 100 ml 0,5-n suolahappoa. Kiteytynyt hydrokloridi eristettiin suodattamalla, lisättiin ylimäärä 2-n natriumkarbonaattiliuosta ja vapautunutta emästä uutettiin metyleenikloridilla. Myös eristetty vesifaasi tehtiin emäksiseksi 2-n natriumkarbonaattiliuoksella ja uutettiin metyleenikloridilla. Metyleenikloridiuutteet yhdistettiin, pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Öljymäinen jäännös kiteytyi hierrettäessä heptaanissa. Saatiin 7-kloori-2,3-dihydro-1-metyyli-2-okso-5-fenyyli-1H-1,4-bentsodiatsepiini-3-karbonihappo-2-morfolinoettyyliesteri, sp. 162-166°C, joka käytettiin puhdistamatta seuraavassa vaiheessa. Kiteyttämällä uudelleen etikkaesteri-heksaanista analyysinäytteen sp. oli 167-169°C. Vesifaasin poistamisen jälkeen bentseenifaasia pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Hiertämällä heptaanissa saatiin lähtöaines takaisin.

Samalla tavoin kuin yllä olevassa esimerkissä on kuvattu saadaan seuraavat isoindolijohdannaiset:

Käytetty bentsodiatsepiini-johdannainen	Isoindolijohdannainen
7-kloori-2,3-dihydro-1-metyyli-2-okso-5-fenyyli-1H-1,4-bentsodiatsepiini-3-karbonihappo-2-(dietyyliamino)-ettyyliesteri, sp. 131-132°C	5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-2-(dimetyyliamino)-ettyyliesterihydrokloridi, sp. 223-225°C (hajoa)
7-kloori-2,3-dihydro-1-metyyli-2-okso-5-fenyyli-1H-1,4-bentsodiatsepiini-3-karbonihappo-3-(dietyyliamino)-propyyliesteri, sp. 96-98°C	5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-3-(dietyyliamino)-propyyliesterihydrokloridi, sp. 248-251°C (hajoa)
7-kloori-2,3-dihydro-1-metyyli-2-okso-5-fenyyli-1H-1,4-bentsodiatsepiini-3-karbonihappo-2-(dietyyliamino)-ettyyliesteri, sp. 103-105°C.	5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-2-(dietyyliamino)-ettyyliesterihydrokloridi, sp. 194-196°C (hajoa)

Esimerkki 12

Liukseen, jossa oli 0,82 g (2 mmoolia) 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-3-[(metyylisulfonyyli)-oksi]-propyyliesteriä 8 ml:ssa asetonia lisättiin 2 ml dietyyliamiinia ja kuumennettiin viisi tuntia pystyjääh-

dyttäen. Seos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännöksen annettiin jakaantua 15 ml:aan vettä ja 15 ml:aan eetteriä. Eetterifaasiin lisättiin 6 ml 0,5-n suolahappoa ja seosta ravisteltiin perusteellisesti. Jäähauteessa jäähtymisen jälkeen kiteytynyt hydrokloridi eristettiin suodattamalla, kuivattiin ja kiteytettiin uudelleen metanoli-eetteristä ja saatiin 5-kloori-3-fenyylisoiindoli-1-karbonihappo-3-(dietyyliamino)-propyyliesteri-hydrokloridi, sp. 248-251°C (hajoa).

Lähtöaines voidaan valmistaa seuraavasti:

Liuotettiin 16,0 g (0,30 moolia) natriummetylaattia 150 ml:aan 1,3-propaanidolia ja muodostunut metanoli haihdutettiin vakuuissa 45°C:ssa. Lisättiin liuos, jossa oli 71,4 g (0,2 moolia) 7-kloori-2,3-dihydro-1-metyyli-2-okso-5-fenyyl-1H-1,4-bentsodiatsepiini-3-karbonihappoetyyliesteriä 250 ml:ssa metyleenikloridia ja seosta sekoitettiin 40 minuuttia huoneenlämpötilassa. Seos hapotettiin varovasti jääetikalla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännöksen annettiin jakaantua veteen ja metyleenikloridiin, orgaanista faasia pestiin natriumkloridin kyllästetyllä liuksella ja kuivattiin natriumsulfaatin päällä. Haihdutettiin kuiviin ja jäljelle jäänyttä öljyä kromatografioitiin 1600 g:lla silikageeliä metyleenikloridietikkaesteri (4:1) eluomisaineena. Homogeenista fraktioista saatiin 7-kloori-2,3-dihydro-1-metyyli-2-okso-5-fenyyl-1H-1,4-bentsodiatsepiini-3-karbonihappo-3-hydroksi-propyyliesteri, sp. 146-148°C. Kiteytettäessä uudelleen bentseeni-heksaanista sp. ei kohonnut.

Liuokseen, jossa oli 38,7 g (0,1 moolia) 7-kloori-2,3-dihydro-1-metyyli-2-okso-5-fenyyl-1H-1,4-bentsodiatsepiini-3-karbonihappo-3-hydroksi-propyyliesteriä 400 ml:ssa 3,4-dihydro-2H-pyraania lisättiin 2,0 g tolueeni-4-sulfonihappomonohydraattia ja sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa. Lisättiin 500 ml eetteriä ja liuosta pestiin ensin 1-n ammoniumhydroksidiliuksella ja sitten perusteellisesti vedellä. Natriumsulfaatin päällä kuivaamisen ja vakuuissa kuiviin haihduttamisen jälkeen öljymäinen jäännös kiteytettiin eetteri-heksaanista. Tetrahydropyranyylijohtannainen eristettiin suodattamalla, pestiin heksaanilla, kuivattiin ja liuotettiin 500 ml:aan dimetyyliformamidia. Tähän liuokseen lisättiin argonsuojassa 0°C:ssa 0,35 moolia (15,4 g 55 %:sta dispersiota mineraaliöljyssä) ja sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa. Seos kuumennettiin noin 30 minuutin aikana 100°C:een ja sekoitettiin tunti tässä lämpötilassa. Kun jäähtyneeseen liuokseen oli huolellisesti lisätty 30 ml vettä liuos kaadettiin 1600 ml:aan jäävettä ja seisotettiin yli yön. Saostunut kiintotuote eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja liuotettiin metyleenikloridiin. Orgaanista liuosta pes-

tiin vielä kerran vedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Kromatografioimalla jäljelle jäänyt öljy 1500 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-etikkaesteri (4:1) eluomisaineena saatiin kiintoaine, joka hydrolysoitiin kuumentamalla pystyjäähdyttären kaksi tuntia 300 ml:ssa etanolia, 20 ml:ssa vettä ja 5 ml:ssa konsentroitua suolahappoa. Seos haihdutettiin kuiviin vakuumissa ja kiinteä jäännös kiteytettiin etanolista. Saatiin 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-3-hydroksipropyyliesteri, sinertävinä kiteinä, sp. 202-204°C (hajooa).

Suspensioon, jossa oli 3,3 g (10 mmoolia) 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-3-hydroksipropyyliesteri seoksessa, jossa oli 60 ml metyleenikloridia ja 5 ml trietyyliamiinia, lisättiin tiputtaen 15-20°C:ssa liuos, jossa oli 2,4 ml (30 mmoolia) metaanisulfokloridia 10 ml:ssa metyleenikloridia ja sekoitettiin tunti huoneenlämpötilassa. Kun oli laimennettu 60 ml:lla metyleenikloridia suspensio eristettiin suodattamalla ja suodosta pestiin peräkkäin vedellä, 0,5-n suolahapolla, 5 %:lla natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä. Natriumsulfaatin päällä kuivaamisen jälkeen ja liuoksen kuivinhaihduttamisen jälkeen saatiin epäpuhtas kiintotuote, jota kromatografioitiin 100 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-etikkaesteri (4:1) eluomisaineena. Homogeeneista fraktioista saatiin 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-3-[(metyylisulfonyyli)-oksi]-propyyliesteri, sp. 155-158°C, joka käytettiin puhdistamatta seuraavassa vaiheessa. Kiteyttämällä uudelleen etanolista saatiin vihertäviä kiteitä, sp. 159-161°C.

Esimerkki 13

Liutettiin 9,5 g (0,02 moolia) 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-3-[(bentsyylioksikarbonyyli)-metyyliamino]-propyyli}-amidia 20 ml:aan jääetikkaa ja lisättiin 30 ml liuosta, jossa oli 33 %:sta bromivetyhappoa jääetikassa. Reaktioseosta seisotettiin kaksi tuntia huoneenlämpötilassa silloin tällöin ravistellen ja kaadettiin 300 ml:aan eetteriä. Saostunut hydrobromidi eristettiin suodattamalla, pestiin eetterillä ja lisättiin 200 ml 2-n ammoniumhydroksidiliuosta. Vapautettua emästä uutettiin metyleenikloridilla, uutetta pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Kiteyttämällä kiinteä jäännös etanolista saatiin 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[3-(metyyliamino)-propyyli]-amidi kellertävinä kiteinä, sp. 162-164°C.

Lähtöaines voidaan valmistaa seuraavasti:

Liuokseen, jossa oli 34,7 g (0,1 moolia) 7-kloori-1-(3-klooripropyyli)-1,3-dihydro-5-fenyyli-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia 200 ml:ssa etyylimetyyliketonia lisättiin 22,5 g (0,15 moolia) natriumjodidia ja kuumennettiin viisi tuntia pystyjäähdyttären. Kun oli haihdutettu vakuumissa öljymäisen jäännök-

sen annettiin jakaantua metyleenikloridiin ja veteen, orgaanista faasia pestiin vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatin päällä. Suodattamalla eristettyyn metyleenikloridiliuokseen (noin 100 ml) lisättiin 19,2 g metyyliamiinia ja sekoitettiin 18 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuosta pestiin perusteellisesti vedellä ja uutettiin 2-n suolahapolla. Uute tehtiin emäksiseksi 2-n ammoniumhydroksidiliuoksella ja vapautettua emästä uutettiin metyleenikloridilla. Orgaanista faasia pestiin natriumkloridin 10 %:lla vesiliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatin päällä. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saatiin 7-kloori-1,3-dihydro-1- $\sqrt{3}$ -(metyyliamino)-propyyli-5-fenyyli-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni sakeana öljynä, joka seuraavaa vaihetta varten liuotettiin 250 ml:aan bentseeniä. Tähän liuokseen lisättiin peräkkäin 21 ml (0,15 moolia) trietyyliamiinia ja 22 ml (0,15 moolia) kloorimuurahaishappobentsyyliesteriä ja kuumennettiin kuusi tuntia pystyjäähdyttämällä. Jäähdyttämisen jälkeen sakka eristettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin. Öljymäisen jäännöksen annettiin jakaantua metyleenikloridiin ja veteen ja orgaanista faasia pestiin peräkkäin 2-n suolahapolla, vedellä ja natriumkloridin 10 %:lla vesiliuoksella. Natriumsulfaatin päällä kuivattu liuos haihdutettiin kuiviin ja jäljelle jäänyt öljy kromatografioitiin 1000 g:lla alumiinioksidia (neutraali, Brockmann, aktiivisuus I) metyleenikloridi-etikkaesteri (3:2) eluoimisaineena. Homogeenista fraktioista saatiin keltainen öljy (karbobentosoksyjohdannainen), joka liuotettiin 250 ml:aan dimetyyliformamidia. Tähän liuokseen lisättiin argonsuojassa huoneenlämpötilassa 0,09 moolia natriumhydridiä (4,0 g 55 %:sta dispersiota mineraaliöljyssä). Reaktioseosta kuumennettiin noin 30 minuutin aikana 60°C:een, sekoitettiin tunti tässä lämpötilassa ja lopuksi tunti 70°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin tiputtaen 10 ml vettä ja seos kaadettiin 2000 ml:aan jäähdytettävään. Kun oli lisätty 70 g natriumkloridia saostunutta tuotetta uutettiin metyleenikloridilla. Orgaanista faasia pestiin natriumkloridin kyllästetyllä liuoksella, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Jäljelle jäävä öljy puhdistettiin kromatografioimalla 1000 g:lla siikageeliä metyleenikloridi-etikkaesteri (4:1) eluoimisaineena ja saatiin eetteristä kiteyttämisen jälkeen 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-3- $\sqrt{3}$ -(bentsyylioksikarbonyyli)-metyyliamino- $\sqrt{3}$ -propyyli-amidi, sp. 124-126°C.

Esimerkki 14

Esimerkissä 3 kuvatulla menetelmällä saatetaan (4,65 g (0,01 moolia) o-bentsoyyli-p-kloorifenyyli- $\sqrt{3}$ -glyoksyli- $\sqrt{3}$ -(morfolino)propyyli- $\sqrt{3}$ -metyyliamidi-hydrokloridi reagoimaan ammoniakkiin (1,02 g, 0,06 moolia) ja natriumsyaniidihydridin (0,4 g, 0,006 moolia) kanssa. Eetteriuute, joka sisältää vapaan

emäksen, haihdutetaan kuiviin ja öljymäinen jäänös kromatografoidaan 200 g:lla piihappogeeliä käyttäen eluenttina asetonia. Homogeeniset fraktiot yhdistetään ja haihdutetaan kuiviin. Jäänöksenä saatu öljymäinen emäs liuotetaan dietyylieetteriin, ja liuokseen lisätään ylimäärin kloorivedyn eetteriliuosta. Kiteisenä erottunut hydrokloridi kiteytetään uudelleen etanoli/dietyylieetteristä, jolloin saadaan 0,9 g 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karboksyylihappo- $\sqrt{3}$ -(morfolino)propyyli-metyyliamidi-hydrokloridia, sp. 194-197° (hajoaa).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

86,4 g (0,15 moolia) cerium(IV)-ammoniumnitraattia liuotetaan 150 ml:aan vettä ja 150 ml:aan jätettä. Lisätään 22,5 g (0,06 moolia) 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karboksyylihappo-(3-klooripropyyli)-metyyliamidia ja sekoitetaan 20 minuuttia 80°C:ssa, jolloin liuoksen väri muuttuu oranssista vaaleankeltaiseksi. Liuoksen jäähdyttyä siihen lisätään 750 ml jäädettä, ja erottunut öljy uutetaan metyleenikloridilla. Uute pestään 2-n ammoniumhydroksidilla ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Öljymäinen jäänös kromatografoidaan 1000 g:lla piihappogeeliä käyttäen eluointiin metyleenikloridi/etikkaesteriseosta (4:1). Saadaan 9,9 g o-bentsoyyli-p-kloorifenyyli-glyoksyylihappo-(3-klooripropyyli)metyyliamidia keltaisena öljynä.

Liuokseen, jossa on 7,6 g (0,02 moolia) o-bentsoyyli-p-kloorifenyyli-glyoksyylihappo-(3-klooripropyyli)metyyliamidia 40 ml:ssa etyyli-metyyliketonia, lisätään 3,0 g (0,02 moolia) natriumjodidia ja 3,5 g (0,04 moolia) morfoliinia, ja seosta keitetään palautusjäähdyttämällä 30 tuntia. Seos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa, ja jäänös jaetaan veden ja metyleenikloridin kesken, orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäänöksenä saatu öljymäinen emäs puhdistetaan 500 g:lla aluminiumoksidia eluimalla metyleenikloridi/etikkaesteriseoksella (4:1), se liuotetaan dietyylieetteriin ja liuokseen lisätään ylimäärin kloorivedyn eetteriliuosta. Kiteisenä erottunut hydrokloridi kiteytetään uudelleen isopropanoli/dietyylieetteristä, jolloin saadaan vaaleankeltaisina kiteinä 4,9 g o-bentsoyyli-p-kloorifenyyli-glyoksyylihappo- $\sqrt{3}$ -(morfolino)propyyli-metyyliamidi-hydrokloridia, sp. 169-172° (hajoaa).

Esimerkki 15

Suspensioon, jossa on 1,02 g (2 moolia) 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karboksyylihappo-(3-aminopropyyli)amidi-p-tolueenisulfonaattia (tämän sulfonaatin valmistus, ks. esimerkki 8) 10 ml:ssa vettä, lisätään 2 ml 2-n ammoniumhydroksidia, ja vapautunut emäs uutetaan metyleenikloridilla. Uute haihdutetaan kuiviin, ja jäänös liuotetaan 6 ml:aan dimetyyliformamidia. Tähän liu-

okseen lisätään nyt typpikehässä 0,50 ml 38-%:ista formaldehydin vesiliuosta ja 0,17 ml 85-%:ista muurahaishapon vesiliuosta. Sitten kuunnetaan 90 minuuttia 120°C:ssa, seos jäähdytetään ja kaadetaan 40 g:aan jäädettä. pH säädetään 2-n natriumhydroksidilla 8:aan, ja erottunut tuote uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen uute pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jäätös kiteytyy sitä hierottaessa dietyylieetteri/heksaaniseoksessa (4:1). Saadaan 0,99 g 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karboksylihappon-3-(dimetyyliamino)propyyliamidia, sp. 144-147°. Uudelleenkiteytettyä etikkaesteristä saadaan värittömiä kiteitä, sp. 146-148°.

Esimerkki 16

Esimerkissä 11 kuvatulla menetelmällä saatetaan 18,7 g (0,04 moolia) 7-kloori-2,3-dihydro-1-metyyli-2-okso-5-fenyyli-1H-1,4-bentsodiatsepiini-3-karboksylihappon-3-(sykloheksyyliamino)propyyliesteri reagoimaan 0,14 moolin kanssa natriumhydridiä. Vapaan emäksen metyleenikloridiuutteeseen lisätään 200 ml 2-n suolahappoa, ja seosta ravistellaan hyvin. Seos jäähdytetään jäähähteessä, erottunut hydrokloridi imusuodatetaan, pestään vedellä ja dietyylieetterillä ja kuivataan. Uudelleenkiteyttämällä etanoli/dietylieetteriseoksesta saadaan 5,9 g 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karboksylihappon-3-(sykloheksyyliamino)propyyliesteri-hydrokloridia huopamaisena kidemassana, sp. 250-253° (hajoo).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

Liukseen, jossa on 38,7 g (0,1 moolia) 7-kloori-2,3-dihydro-1-metyyli-2-okso-5-fenyyli-1H-1,4-bentsodiatsepiini-3-karboksylihappon-3-hydroksipropyyliesteriä (tämän esterin valmistus: ks. esimerkki 12) metyleenikloridin (400 ml) ja trietyyliamiinin (34,0 ml) seoksessa, lisätään tipäittäin 15-20°C:ssa metaanisulfokloridin (16 ml, 0,2 moolia) liuos 100 ml:ssa metyleenikloridia, minkä jälkeen sekoitetaan 30 minuuttia huoneenlämpötilassa. Suspensio laimennetaan 300 ml:lla metyleenikloridia ja suodatetaan, suodos pestään peräkkäin vedellä, 0,5-n suolahapolla, 5-%:isella natriumkarbonaattiliuoksella ja sitten jälleen vedellä. Liuos kuivataan natriumsulfaatilla, haihdutetaan kuiviin, ja jäätöstä hierretään dietylieetterissä. Saadaan 44,5 g 7-kloori-2,3-dihydro-1-metyyli-2-okso-5-fenyyli-1H-1,4-bentsodiatsepiini-3-karboksylihappon-3-[(metyylisulfonyyli)oksi]propyyliesteriä, sp. 129-133°, jota voidaan käyttää seuraavaan reaktiovaiheeseen ilman enempää puhdistusta. Analyysinäyte saadaan uudelleenkiteyttämällä bentseeni/heksaaniseoksesta: värittömiä kiteitä, sp. 138-139°.

7-kloori-2,3-dihydro-1-metyyli-2-okso-5-fenyyli-1H-1,4-bentsodiatsepiini-3-karboksylihappon-3-[(metyylisulfonyyli)oksi]propyyliesterin liukseen 400 ml:ssa asetonia lisätään 100 ml sykloheksyyliamiinia, ja seosta keitetään

palautusjäähdyttäen 2 tuntia. Seos haihdutetaan tämän jälkeen alennetussa paineessa kuiviin, ja jäänös liuotetaan 300 ml:aan bentseeniä. Vesipheen jälkeen orgaanista liuosta ravistellaan ylimäärin käytetyn 2-n suolahapon kanssa. Kirkas vesifaasi tehdään alkaliseksi 2-n natriumkarbonaattiliuoksella, ja vapautunut emäs uutetaan bentseenillä. Bentseeniuute pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin. Öljymäinen jäänös kiteytyy sitä hie-
retetessä dietyylietterissä. Saadaan 22,4 g 7-kloori-2,3-dihydro-1-metyyli-2-okso-5-fenyyli-1H-1,4-bentsodiatsepiini-3-karboksyylihappo-3-(sykloheksyyliami-
no)propyyliesteriä, sp. 109-111°.

Esimerkki 17

Analogisesti esimerkin 1 kanssa voidaan valmistaa seuraavat isoindoli-
johdannaiset:

Lähtöaine bentsodiatsepiini- johdannainen

8-kloori-1- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)-
etyyli-1,3-dihydro-5-fenyyli-
2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni,
sp. 87-89°

1- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)etyyli-1,3-
dihydro-7-metyyli-5-fenyyli-2H-
1,4-bentsodiatsepin-2-oni, sp.
84-86°

1- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)etyyli-1,3-
dihydro-5-fenyyli-7-(trifluori-
metyyli)-2H-1,4-bentsodiatsepin-
2-oni (dihydrokloridi), sp.
150-155° (hajoo)

7-kloori-5-(3,4-dikloorifenyyli)-
1- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)etyyli-1,3-
dihydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-
2-oni (dihydrokloridi), sp. 205-
207° (hajoo)

7-kloori-1- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)-etyyli-
1,3-dihydro-5-(p-metoksifenyyli)-
2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni, sp.
109-111°

Isoindolijohdannainen

6-kloori-3-fenyyli-isoindoli-
1-karboksyylihappo- $\sqrt{2}$ -(dietyy-
liamino)etyyli/amidi, sp. 143-
145°

5-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-
1-karboksyylihappo- $\sqrt{2}$ -(dietyy-
liamino)etyyli/amidi, sp. 135-
137°C

5-trifluorimetyyli-3-fenyyli-
isoindoli-1-karboksyylihappo-
 $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)etyyli/ami-
di, sp. 142-144°

5-kloori-3-(3,4-dikloorifenyy-
li)-isoindoli-1-karboksyyli-
happo- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)-etyy-
li/amidi, sp. 184-185° (hajoo)

5-kloori-3-(p-metoksifenyyli)-
isoindoli-1-karboksyylihappo-
 $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)etyyli/ami-
di, sp. 182-184°

Lähtöaine bentsodiatsepiini-
johdannainen

1- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)etyyli-1,3-
dihydro-5-(m-trifluorimetyyli-
fenyyli)-2H-1,4-bentsodiatsepiin-
2-oni, sp. 58-60°

7-kloori-1- $\sqrt{3}$ -(sykloheksyyliamino)-
propyyli-1,3-dihydro-5-fenyyli-2H-
1,4-bentsodiatsepiin-2-oni, (dihydro-
kloridi) sp. 262-265° (hajooa)

1- $\sqrt{2}$ -bentsyyliamino)etyyli-7-
7-kloori-1,3-dihydro-5-fenyyli-2H-
1,4-bentsodiatsepiin-2-oni, keller-
tävä öljy

Isoindolijohdannainen

3-(m-trifluorimetyylifenyyli)-
isoindoli-1-karboksyylihappo-
 $\sqrt{2}$ -(dietyyliaminoetyyli)amidi,
sp. 120-122°

5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-
1-karboksyylihappo- $\sqrt{3}$ -(syklo-
heksyyliamino)propyyliamidi-
hydrokloridi, sp. 238-241°, (hajooa)

5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-
1-karboksyylihappo- $\sqrt{2}$ -(bent-
syyliamino)etyyliami-
di, sp. 140-141°

Esimerkki 18

Valmistettiin tabletteja, joiden koostumus oli:

	Tablettia kohti
5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo- 3-(dietyyliamino)-propyyliesterihydrokloridia	5,47 mg
maitosokeria	57,53 "
maissitärkkelystä	54,00 "
talkkia	2,70 "
magnesiumstearaattia	0,30 "
kokonaispaino	120,00 mg

Tehoaine, maitosokeri ja osa maissitärkkelyksestä sekoitettiin huolellisesti ja seulottiin. Jäljelle jääneestä maissitärkkelyksestä valmistettiin liisteri, jolla jauhe tunnettuun tapaan työstettiin raemassaksi. Tämä kuivattiin. Muiden aineosien lisäyksen jälkeen puristettiin kokonaispainoltaan 120,0 mg olevia tabletteja.

Esimerkki 19

Valmistettiin kapseleita, joiden koostumus oli:

	Kapselia kohti
5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo- 3-(dietyyliamino)-propyyliesterihydrokloridia	5,47 mg
maitosokeria	104,53 "
maissitärkkelystä	20,0 "

talkkia	9,0 "
magnesiumstearaattia	1,0 "
kokonaispaino	140,0 mg

Noin 10,000 kapselin täyttämiseksi valmistettiin 10,000-kertainen määrä yllä mainittuja aineita. Sekoitettiin homogeeniksi 54,7 g tehoainetta ja sama määrä maitosokeria. Tätä 109,4 g:n perusseosta laimennettiin 109,4 g:lla maitosokeria ja sekoitettiin uudelleen homogeeniksi. Tätä laimennusmenetelmää jatkettiin, kunnes koko maitosokerimäärä oli käytetty. Lisättiin maissitärkkelys, talkki ja magnesiumstearaatti ja sekoitettiin homogeeniksi sopivassa sekoituskoneessa. Kapselintäyttökoneessa valmiilla seoksella täytettiin kuhunkin kapseliin 140 mg.

Esimerkki 20

Seuraavan koostumuksen omaavia tabletteja valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla:

	<u>Tablettia kohti</u>
3-(p-kloorifenyyli)isoindoli-1-karboksyylis- happo- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)etyyli-7-amidi tai 5-kloori-3-(p-kloorifenyyli)isoindoli-1- karboksyylihappo- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)etyyli-7-amidi	10,0 mg
Maitosokeri	65,0 mg
Maissitärkkelys	67,5 mg
Talkki	6,0 mg
Magnesiumstearaatti	1,5 mg
Kokonaispaino	150,0 mg

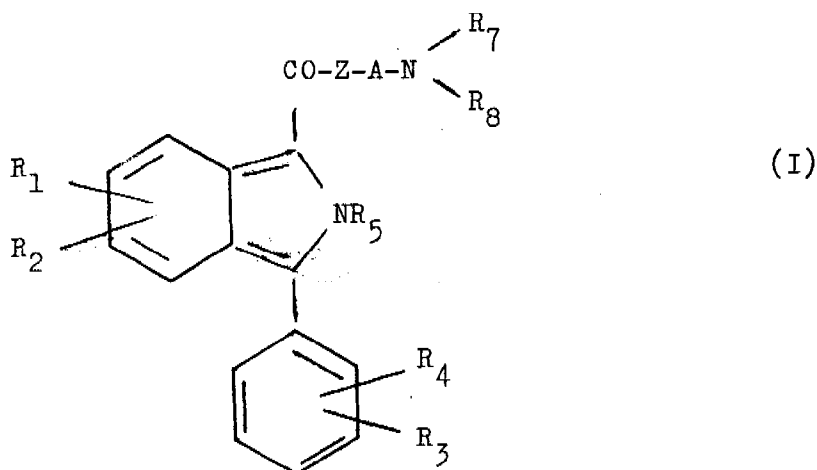
Esimerkki 21

Seuraavan koostumuksen omaavia kapseleita valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla:

	<u>Kapselia kohti</u>
3-(p-kloorifenyyli)isoindoli-1-karboksyylis- happo- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)etyyli-7-amidi tai 5-kloori-3-(p-kloorifenyyli)isoindoli- 1-karboksyylihappo- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)etyyli-7- amidi	10,0 mg
Maitosokeri	85,0 mg
Maissitärkkelys	19,0 mg
Talkki	5,0 mg
Magnesiumstearaatti	1,0 mg
Kokonaispaino	120,0 mg

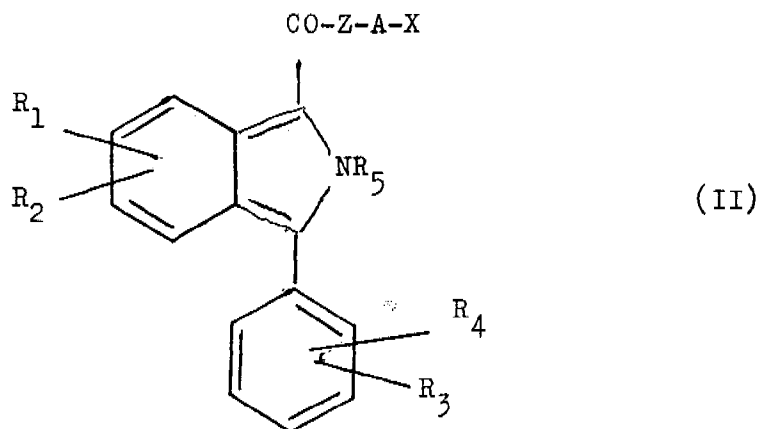
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yleistä kaavaa:



olevien isoindolijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaavassa A on 2-8 hiiliatomia sisältävä alkyleeni, Z on happiatomi tai ryhmä $-N\begin{smallmatrix} \nearrow R_6 \\ \searrow \end{smallmatrix}$, R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, alkoksi, halogeeni tai trifluorimetyyli, R_5 ja R_6 ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli ja R_7 ja R_8 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyyli, aryyli, aralkyyli tai yhdessä ryhmä $-(CH_2)_n-$, jossa n on kokonaisluku 2-7, tai niitä yhdistävän typpiatomin kanssa yhdessä 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on happi- tai mahdollisesti alkyyylillä tai hydroksialkyyylillä substituoitu lisätyppiatomi, sekä niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisten happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa mikäli R_5 on vety, Z on happiatomi tai ryhmä $-NH-$, annetaan yleistä kaavaa:



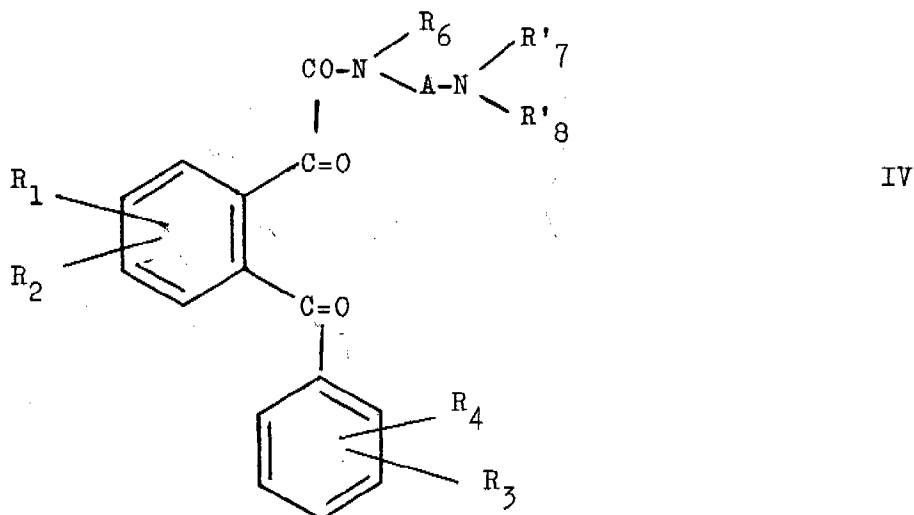
Esim 8 x atido
9 x Cl

olevan yhdisteen, jonka kaavassa A, Z, R₁, R₂, R₃, R₄ ja R₅ merkitsevät kuten yllä ja X on korvautuva ryhmä, jolloin mikäli R₅ on vety, Z on happi-atomi tai ryhmä -NH-, reagoida yleistä kaavaa:



olevan amiinin kanssa, jossa R₇ ja R₈ merkitsevät kuten yllä, tai

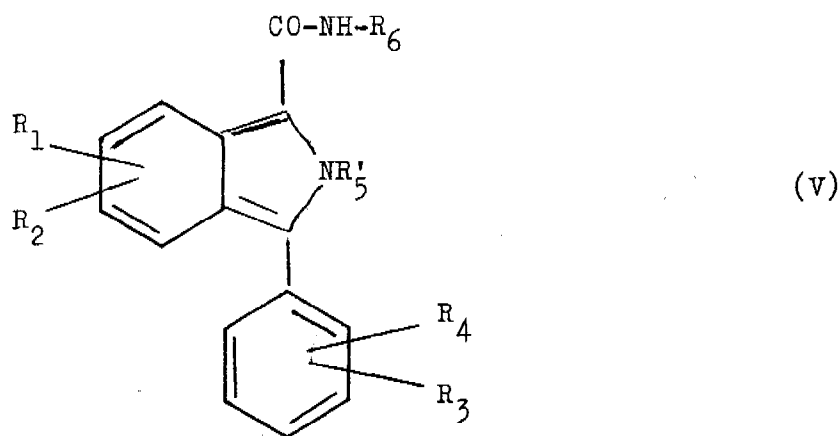
b) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Z on ryhmä $-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_6 \\ \text{R}_5 \end{smallmatrix}$, R₇ ja R₈ ovat toisistaan riippumatta alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyyli, aryyli, aralkyyli tai yhdessä ryhmä $-(\text{CH}_2)_n-$, jossa n on kokonaisluku 2-7, tai niitä yhdistävän typpiätomien kanssa yhdessä 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on happi- tai alkyylillä substituoitu typpiäтоми ja A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ ja R₆ merkitsevät kuten yllä, aminoidaan pelkistävästi yleistä kaavaa:



oleva yhdiste, jonka kaavassa A, R₁, R₂, R₃, R₄ ja R₆ merkitsevät kuten yllä ja R'₇ ja R'₈ ovat toisistaan riippumatta alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyyli, aryyli, aralkyyli tai yhdessä ryhmä $-(\text{CH}_2)_n-$, jossa n on kokonaisluku 2-7, tai niitä yhdistävän typpiätomien kanssa yhdessä 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on happi- tai alkyylillä substituoitu typpiäтоми, yllä olevan kaavan III amiinilla, jossa R₇ on vety ja R₈ on vety tai alkyyli, tai

c) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Z on ryhmä $-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_6 \\ \text{R}_5 \end{smallmatrix}$, R₅ on alkyyli, R₇ ja R₈ ovat toisistaan riippumatta alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyyli, aryyli, aralkyyli tai yhdessä ryhmä $-(\text{CH}_2)_n-$, jossa n on kokonaisluku 2-7, tai niitä yhdistävän typpiätomien

kanssa yhdessä 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on happi- tai alkyylillä substituoitu typpi-atomi, annetaan yleistä kaavaa:

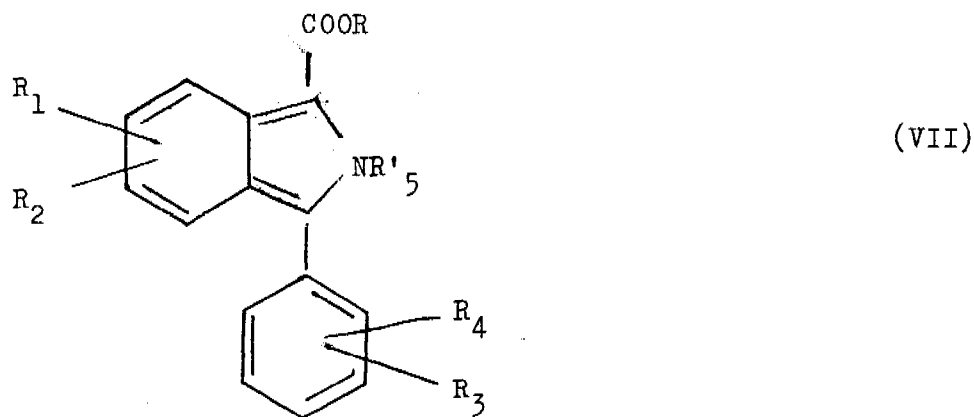


olevan yhdisteen, jonka kaavassa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_6 merkitsevät kuten yllä ja R'_5 on alkyyli, reagoida yleistä kaavaa:



olevan yhdisteen kanssa, jossa A, X, R'_7 ja R'_8 merkitsevät kuten yllä, tai

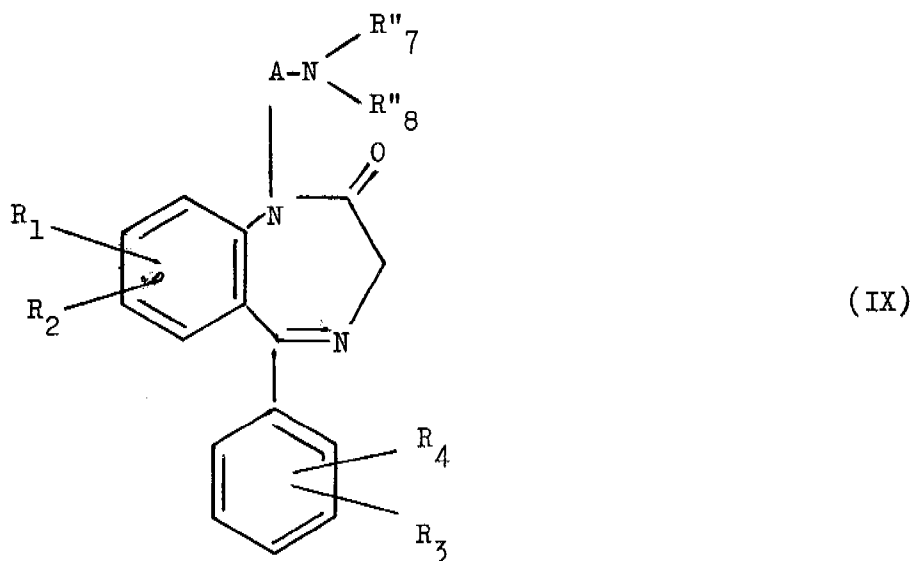
d) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Z on ryhmä $-N^{R_6}$, R_5 on alkyyli, R_7 ja R_8 ovat toisistaan riippumatta alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyyli, aryyli, aralkyyli tai yhdessä ryhmä $-(CH_2)_n-$, jossa n on kokonaisluku 2-7, tai niitä yhdistävän typpi-atomin kanssa yhdessä 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on happi- tai alkyylillä substituoitu typpi-atomi ja A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_6 merkitsevät kuten yllä, annetaan yleistä kaavaa:



olevan yhdisteen, jonka kaavassa R_1, R_2, R_3, R_4 ja R'_5 merkitsevät kuten yllä ja R on alkyyli, reagoida yleistä kaavaa:

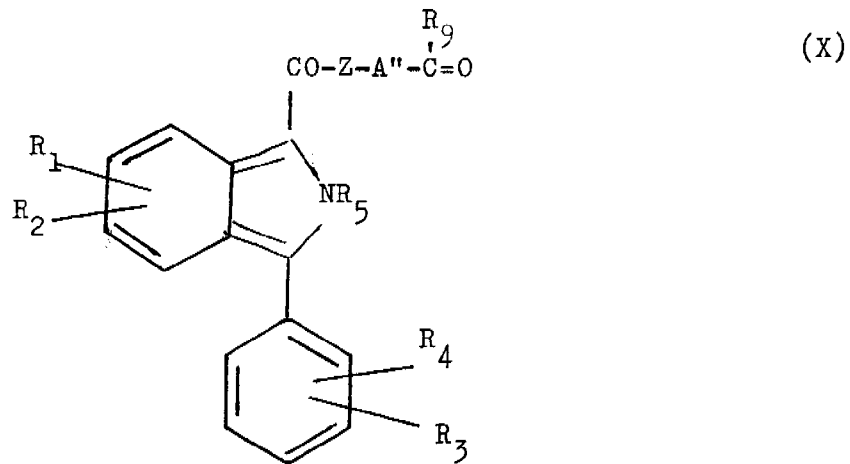


olevan diamiinin kanssa, jossa A, R_6, R'_7 ja R'_8 merkitsevät kuten yllä, tai e) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Z on ryhmä $-N \begin{smallmatrix} \nearrow R_6 \\ \searrow \end{smallmatrix}$, R_5 ja R_6 ovat vety, R_7 ja R_8 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyyli, aryyli, aralkyyli tai yhdessä ryhmä $-(CH_2)_n-$, jossa n on kokonaisluku 2-7, tai niitä yhdistävän tyypiatomin kanssa yhdessä 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on happi- tai alkyylillä substituoitu tyypiatomi ja A, R_1, R_2, R_3 ja R_4 merkitsevät kuten yllä, annetaan yleistä kaavaa:



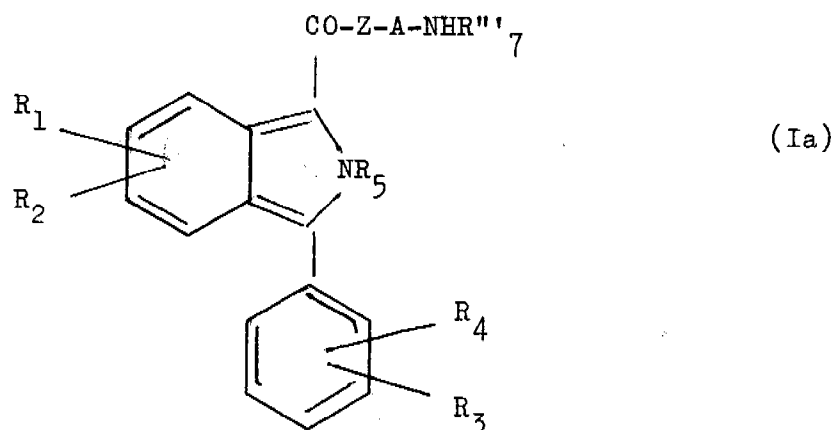
olevan bentsodiatsepiini johdannaisen, jonka kaavassa A, R_1, R_2, R_3 ja R_4 merkitsevät kuten yllä ja R''_7 ja R''_8 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyyli, aryyli, aralkyyli tai yhdessä ryhmä $-(CH_2)_n-$, jossa n on kokonaisluku 2-7, tai niitä yhdistävän tyypiatomin kanssa yhdessä 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on happi- mahdollisesti alkyylillä substituoitu tyypiatomi, jolloin ainakin toinen tähtistä R''_7 ja R''_8 on muu kuin vety, tai

f) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_7 on vety, R_8 on vety, alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyyli tai aralkyyli ja A, Z, R_1, R_2, R_3, R_4 ja R_5 merkitsevät kuten yllä, aminoidaan pelkistävästi yleistä kaavaa:



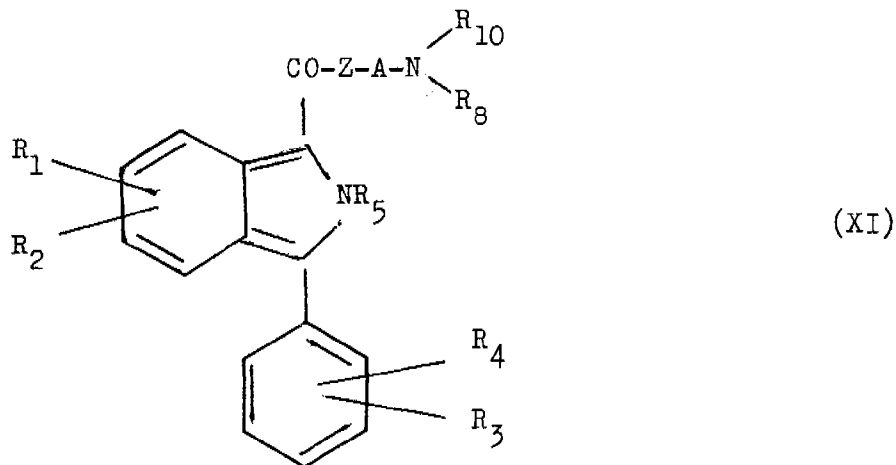
oleva yhdiste, jonka kaavassa R_9 on vety tai alkyyl, A'' on 1-7 hiiliatomia sisältävä alkyleeni, jolloin tähteissä A'' ja R_9 voi yhdessä olla enintään 7 hiiliatomia ja Z , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 merkitsevät kuten yllä, olevan kaavan III amiinilla, jossa R_7 on vety ja R_8 on vety, alkyyl, sykloalkyyl, sykloalkyylialkyyl, alkoksialkyyl tai aralkyyl, tai

g) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_7 ja R_8 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyl, sykloalkyyl, sykloalkyylialkyyl, alkoksialkyyl tai aralkyyl, jolloin ainakin toinen tähteistä R_7 ja R_8 on muu kuin vety, ja A , Z , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 merkitsevät kuten yllä, yleistä kaavaa:



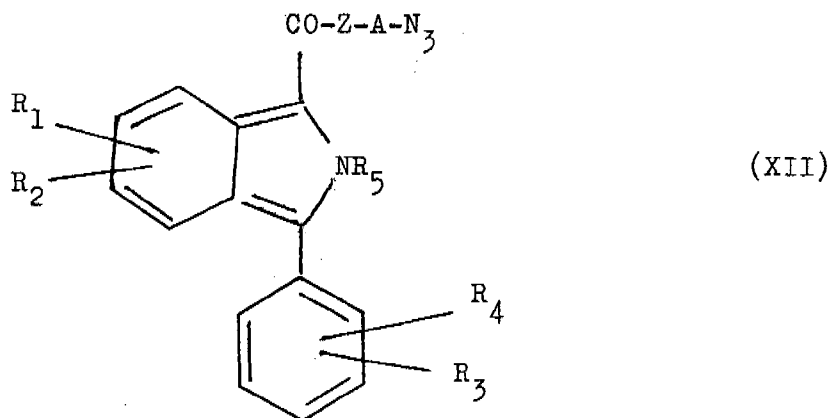
olevassa yhdisteessä, jonka kaavassa A , Z , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 merkitsevät kuten yllä ja R''_7 on vety, alkyyl, sykloalkyyl, sykloalkyylialkyyl, alkoksialkyyl tai aralkyyl, mono- tai disubstituoidaan aminoryhmä typpi-atomin kohdalla, tai

h) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_7 on vety ja A, Z, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 ja R_8 merkitsevät kuten yllä, yleistä kaavaa:



olevassa yhdisteessä, jonka kaavassa A, Z, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 ja R_8 merkitsevät kuten yllä ja R_{10} on suojaryhmä, pilkootaan suojaryhmä, tai

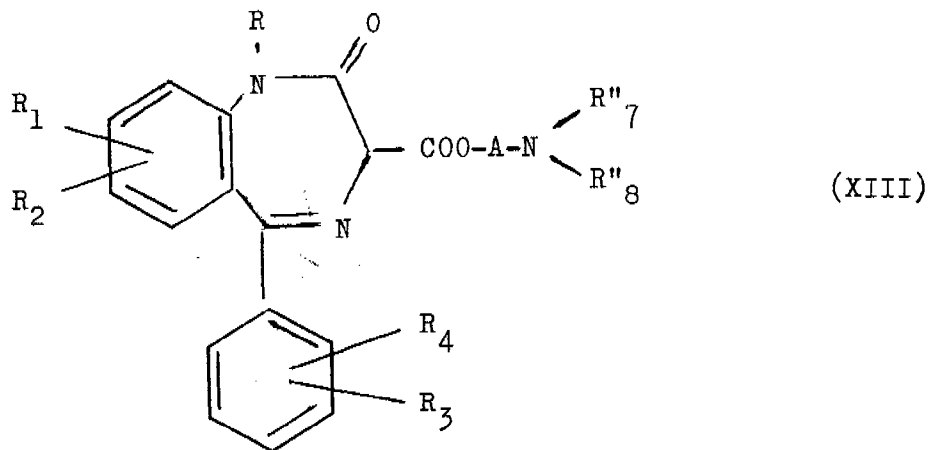
i) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa mikäli R_5 on vety, Z on happiatomi tai ryhmä $-NH-$ ja R_7 ja R_8 ovat vetyatomi ja A, Z, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 merkitsevät kuten yllä, pelkistetään yleistä kaavaa:



oleva yhdiste, jonka kaavassa A, Z, R_1 , R_2 , R_4 ja R_5 merkitsevät kuten yllä, jolloin mikäli R_5 on vety, Z on happiatomi tai ryhmä $-NH-$, tai

j) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Z on happiatomi, R_5 on vety, R_7 ja R_8 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyl, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyyl, aryyli, aralkyyli tai yhdessä ryhmä

$-(CH_2)_n-$, jossa n on kokonaisluku 2-7, tai niitä yhdistävän typpi-atomin kanssa yhdessä 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on happi- tai alkyylillä substituoitu typpi-atomi, jolloin ainakin toinen tähteistä R_7 ja R_8 on muu kuin vety, ja A , R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät kuten yllä, annetaan yleistä kaavaa:



olevan yhdisteen, jossa A , R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R''_7 ja R''_8 merkitsevät kuten yllä, reagoida vahvan emäksen kanssa, ja

k) haluttaessa muutetaan saatu yhdiste farmaseuttisesti käyttökelpoiseksi happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat vety, halogeeni tai trifluorimetyyli.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_4 on vety, R_1 on kloori, fluori tai trifluorimetyyli ja R_2 ja R_3 ovat vety, kloori tai fluori.

4. Jonkin patenttivaatimusten 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_5 ja R_6 ovat vety tai metyyli.

5. Jonkin patenttivaatimusten 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_7 ja R_8 ovat alkyyli.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_7 ja R_8 ovat etyyli tai isopropyyli.

7. Jonkun patenttivaatimusten 1-6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että A on etyleeni tai trimetyyleeni.

8. Jonkin patenttivaatimusten 1-7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_4 on vety, R_1 on kloori, fluori tai trifluorimetyyli, R_2 ja R_3 ovat vety, kloori tai fluori, R_5 ja R_6 ovat vety tai metyyli, A on etyleeni tai trimetyyleeni ja R_7 ja R_8 ovat etyyli tai isopropyyli.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 3-(p-kloorifenyyli)-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-3-(p-kloorifenyyli)-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-3-(dietyyliamino)-propyyliesteri.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi.

13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5,7-dikloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi.

14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-3-(o-fluorifenyyli)-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi.

15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[3-(dietyyliamino)-propyyli]-amidi.

16. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[3-(dimetyyliamino)-propyyli]-amidi.

17. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(2-morfolinoetyyli)-amidi.

18. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(1-pyrrolidinyyli)-etyyli]-amidi.

19. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(2-piperidinoetyyli)-amidi.

20. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-propyyli]-amidi.

21. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-metyyliamidi.

22. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi.

23. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-etyyli-5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi.

24. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-metyyliamidi.

25. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(3-aminopropyyli)-amidi.

26. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(3-morfolinoetyyli)-metyyliamidi.

27. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[4-(isopropyyliamino)-pentyyli]-amidi.

28. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-2-morfolinoetyyliesteri.

29. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-2-(dimetyyliamino)-etyyliesteri.

30. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-2-(dietyyliamino)-etyyliesteri.

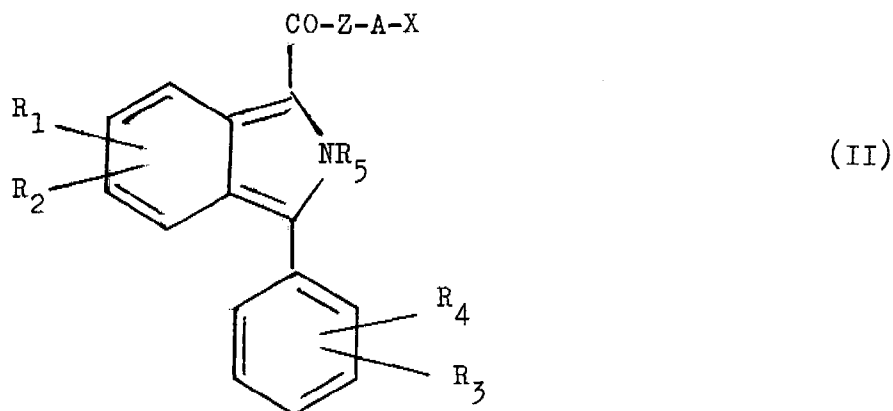
31. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[3-(metyyliamino)-propyyli]-amidi.

32. Menetelmä ruokahalua vähentävien valmisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että sekoitetaan patenttivaatimuksen 1 mukaisen kaavan I isoindolijohdannaista tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoista happo-additiosuolaa tehoaineena sekä lääkeantoon sopivia, myrkyttömiä, reagoimattomia, tällaisissa valmisteissa tavanomaisia kiinteitä ja/tai nestemäisiä kantajia ja/tai apuaineita.

33. Ruokahalua vähentäviä valmisteita, jotka sisältävät patenttivaatimuksen 1 mukaisen kaavan I isoindolijohdannaista tai sen farmaseuttisesti

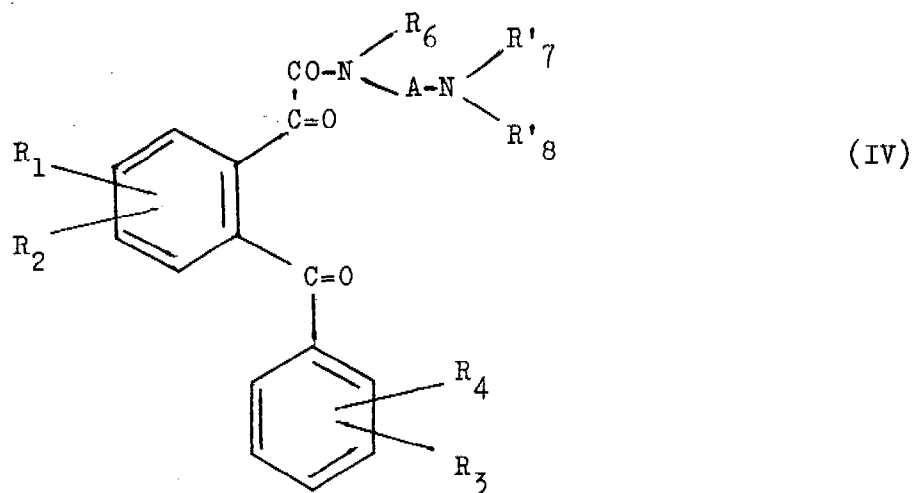
käyttökelpoista happoadditiosuolaa sekä kantajaa.

34. Yleistä kaavaa:



olevia yhdisteitä, joiden kaavassa A on 2-8 hiiliatomia sisältävä alkyleeni, Z on happiatomi tai ryhmä $-N \equiv R_6$, R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, alkoksi, halogeeni tai trifluorimetyyli, R_5 ja R_6 ovat vety tai alkyyli, jolloin mikäli R_5 on vety, Z on happiatomi tai ryhmä $-NH-$ ja X on korvautuva ryhmä.

35. Yleistä kaavaa:



olevia yhdisteitä, joiden kaavassa A on 2-8 hiiliatomia sisältävä alkyleeni, R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, alkoksi, halogeeni tai trifluorimetyyli, R_6 on vety tai alkyyli ja $R'7$ ja $R'8$ ovat toisistaan riippumatta alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksi-alkyyli, aryyli, aralkyyli tai yhdessä ryhmä $-(CH_2)_n-$, jossa n on kokonaisluku 2-7, tai niitä yhdistävän typpi-atomin kanssa yhdessä 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on happi- tai alkyylillä substituoitu typpi-atomi.

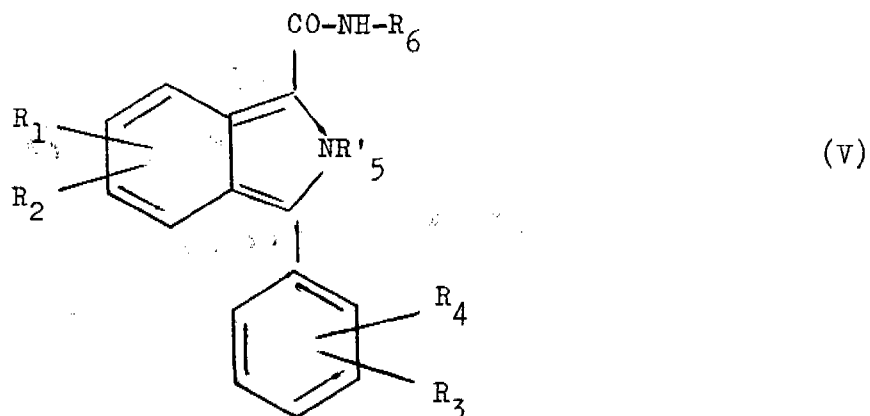


Missing

page/

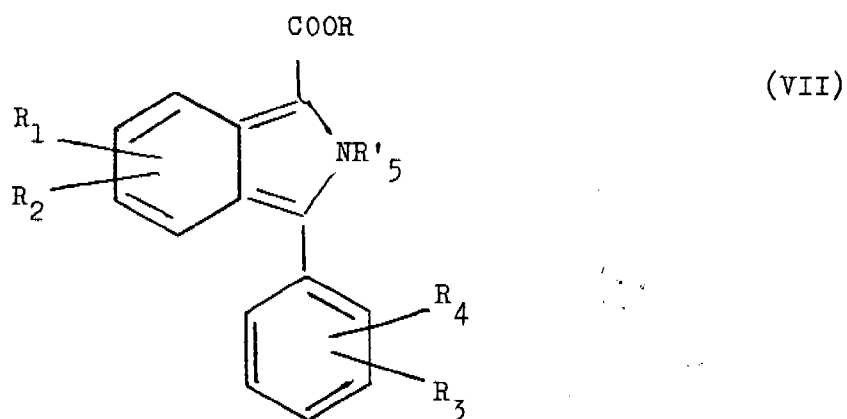
pages

36. Yleistä kaavaa:



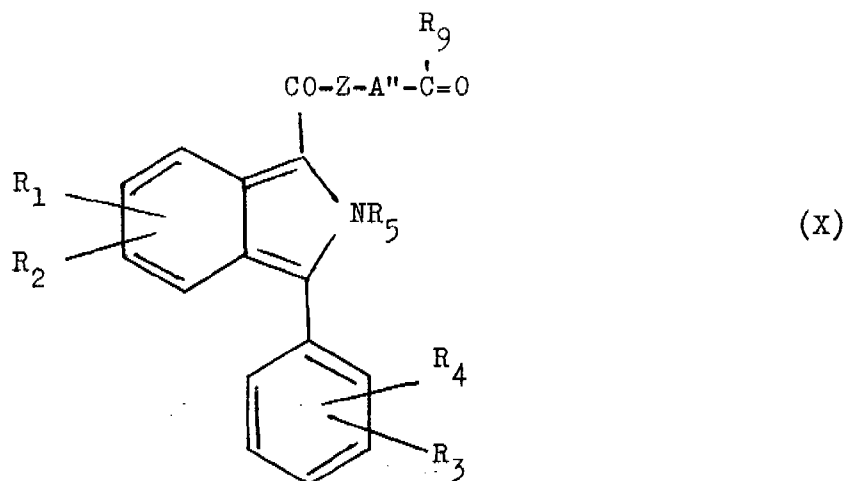
olevia yhdisteitä, joiden kaavassa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, alkoksi, halogeeni tai trifluorimetyyli, R'_5 on alkyyli ja R_6 on vety tai alkyyli.

37. Yleistä kaavaa:



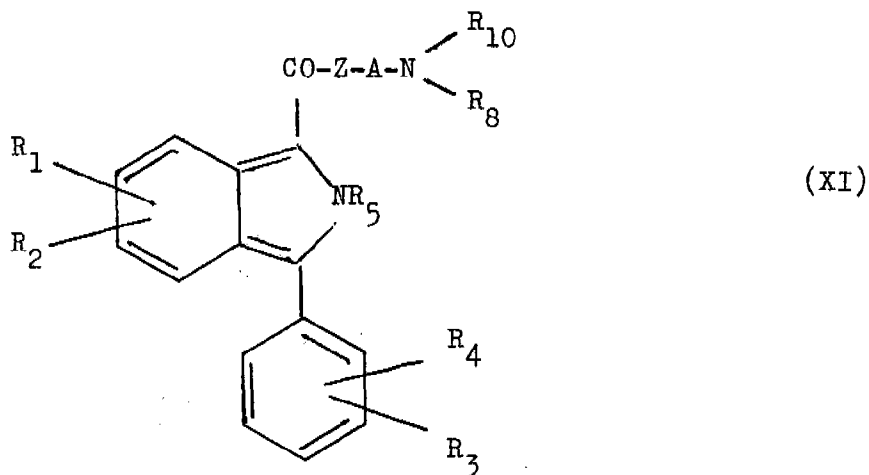
olevia yhdisteitä, joiden kaavassa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, alkoksi, halogeeni tai trifluorimetyyli ja R'_5 ja R ovat alkyyli.

38. Yleistä kaavaa:



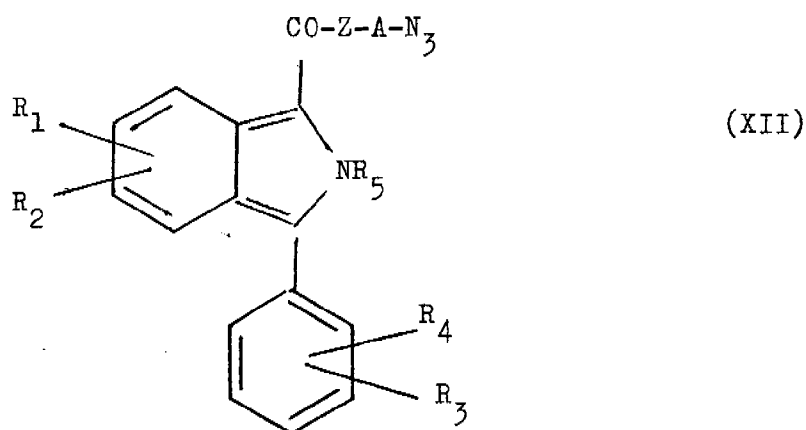
olevia yhdisteitä, joiden kaavassa Z on happiatomi tai ryhmä $-N \leq R_6$, R_9 on vety tai alkyyli, A" ja R_9 voivat yhteensä sisältää enintään 7 hiiliatomia, R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, alkoksi, halogeeni tai trifluorimetyyli ja R_5 ja R_6 ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli.

39. Yleistä kaavaa:



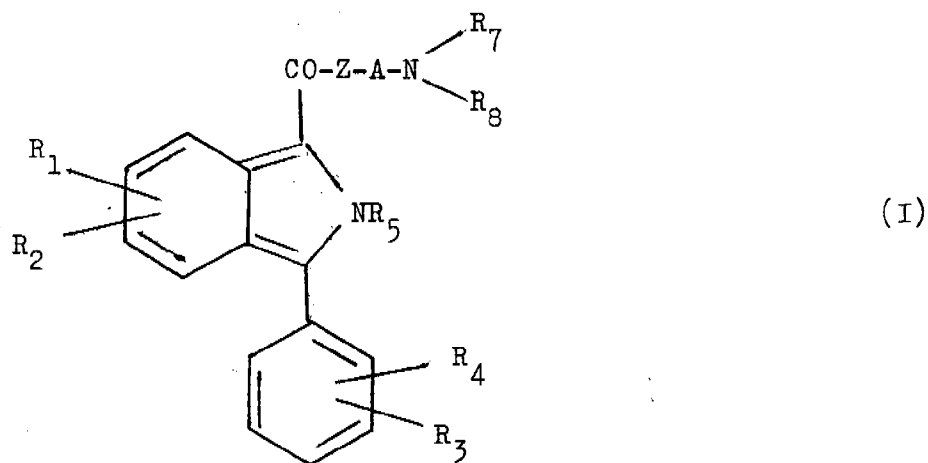
olevia yhdisteitä, joiden kaavassa A on 2-8 hiiliatomia sisältävä alkyleeni, Z on happiatomi tai ryhmä $-N \leq R_6$, R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, alkoksi, halogeeni tai trifluorimetyyli, R_5 ja R_6 ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli, R_8 on vety, alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksialkyyli, aryyli tai aralkyyli ja R_{10} on suoja-ryhmä.

40. Yleistä kaavaa:



olevia yhdisteitä, joiden kaavassa A on 2-8 hiiliatomia sisältävä alkyleeni, Z on happiatomi tai ryhmä $-N \begin{smallmatrix} \nearrow R_6 \end{smallmatrix}$, R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, alkoksi, halogeeni tai trifluorimetyyli ja R_5 ja R_6 ovat vety tai alkyyli, jolloin mikäli R_5 on vety, Z on happiatomi tai ryhmä $-NH-$.

41. Yleistä kaavaa:



olevia isoindolijohdannaisia, joiden kaavassa A on 2-8 hiiliatomia sisältävä alkyleeni, Z on happiatomi tai ryhmä $-N \begin{smallmatrix} \nearrow R_6 \end{smallmatrix}$, R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, alkoksi, halogeeni tai trifluorimetyyli, R_5 ja R_6 ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli ja R_7 ja R_8 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, alkoksi-alkyyli, aryyli, aralkyyli tai yhdessä ryhmä $-(CH_2)_n-$, jossa n on kokonaisluku 2-7, tai niitä yhdistävän typpiatomin kanssa yhdessä 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on happi- tai mahdollisesti alkyylillä tai hydr-

oksialkyyllillä substituoitu lisätyyppiatomi, sekä niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja.

42. Patenttivaatimuksen 41 mukaisia isoindolijohdannaisia, t u n n e t t u siitä, että R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat vety, halogeeni tai trifluorimetyyli.

43. Patenttivaatimuksen 42 mukaisia isoindolijohdannaisia, t u n n e t t u siitä, että R_4 on vety, R_1 on kloori, fluori tai trifluorimetyyli ja R_2 ja R_3 ovat vety, kloori tai fluori.

44. Jonkun patenttivaatimusten 41-43 mukaisia isoindolijohdannaisia, t u n n e t t u siitä, että R_5 ja R_6 ovat vety tai metyyli.

45. Jonkin patenttivaatimusten 41-44 mukaisia isoindolijohdannaisia, t u n n e t t u siitä, että R_7 ja R_8 ovat alkyyli.

46. Patenttivaatimuksen 45 mukaisia isoindolijohdannaisia, t u n n e t t u siitä, että R_7 ja R_8 ovat etyyli tai isopropyyli.

47. Jonkin patenttivaatimusten 41-46 mukaisia isoindolijohdannaisia, t u n n e t t u siitä, että A on etyleeni tai trimetyleeni.

48. Jonkin patenttivaatimusten 41-47 mukaisia isoindolijohdannaisia, t u n n e t t u siitä, että R_4 on vety, R_1 on kloori, fluori tai trifluorimetyyli, R_2 ja R_3 ovat vety, kloori tai fluori, R_5 ja R_6 ovat vety tai metyyli, A on etyleeni tai trimetyleeni ja R_7 ja R_8 ovat etyyli tai isopropyyli.

49. 3-(p-kloorifenyyli)-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi.

50. 5-kloori-3-(p-kloorifenyyli)-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi.

51. 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-karbonihappo-3-(dietyyliamino)-propyyliesteri.

52. 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi.

53. 5,7-dikloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi.

54. 5-kloori-3-(o-fluorifenyyli)-isoindoli-1-karbonihappo-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-amidi.

55. 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[3-(dietyyliamino)-propyyli]-amidi.

56. 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-[3-(dimetyyliamino)-propyyli]-amidi.

57. 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(2-morfolinoetyyli)-amidi.

58. 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo- $\sqrt{2}$ -(1-pyrrolidinyyli)-etyyli $\sqrt{7}$ -amidi.
59. 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(2-piperidino-etyyli)-amidi.
60. 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo- $\sqrt{3}$ -(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-propyyli $\sqrt{7}$ -amidi.
61. 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)-etyyli $\sqrt{7}$ -metyyliamidi.
62. 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)-etyyli $\sqrt{7}$ -amidi.
63. 2-etyyli-5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)-etyyli $\sqrt{7}$ -amidi.
64. 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)-etyyli $\sqrt{7}$ -amidi.
65. 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(3-amino-propyyli)-amidi.
66. 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-(3-morfolinoetyyli)-metyyliamidi.
67. 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo- $\sqrt{4}$ -(isopropyyliamino)-pentyyli $\sqrt{7}$ -amidi.
68. 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-2-morfolinoetyyliesteri.
69. 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-2-(dimetyyliamino)-etyyliesteri.
70. 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo-2-(dietyyliamino)-etyyliesteri.
71. 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karbonihappo- $\sqrt{3}$ -(metyyliamino)-propyyli $\sqrt{7}$ -amidi.
72. 5-kloori-2-fenyyli-isoindoli-1-karboksyylihappo- $\sqrt{3}$ -(morfolino)-propyyli $\sqrt{7}$ -metyyliamidi.
73. 5-kloori-2-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karboksyylihappo- $\sqrt{3}$ -(dimetyyliamino)-propyyli $\sqrt{7}$ -amidi.
74. 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karboksyylihappo-3-(sykloheksyyliamino)-propyyliesteri.
75. 6-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karboksyylihappo- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)-etyyli $\sqrt{7}$ -amidi.
76. 5-metyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karboksyylihappo- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)-etyyli $\sqrt{7}$ -amidi.
77. 5-trifluorimetyyli-3-fenyyli-isoindoli-1-karboksyylihappo- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)-etyyli $\sqrt{7}$ -amidi.

78. 5-kloori-3-(3,4-dikloorifenyyli)-isoindoli-1-karboksylihappo- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)etyyli/amidi.

79. 5-kloori-3-(p-metoksifenyyli)-isoindoli-1-karboksylihappo- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)etyyli/amidi.

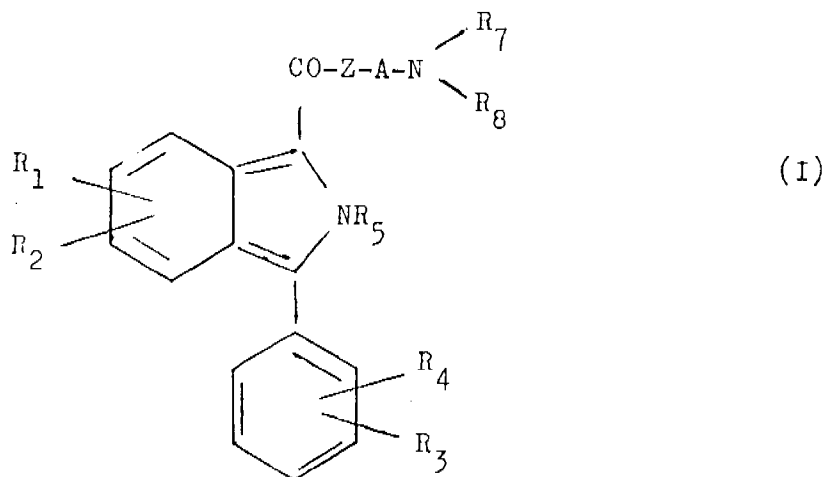
80. 3-(m-trifluorimetyylifenyyli)-isoindoli-1-karboksylihappo- $\sqrt{2}$ -(dietyyliamino)etyyli/amidi.

81. 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karboksylihappo- $\sqrt{3}$ -(sykloheksyyliamino)propyyli/amidi.

82. 5-kloori-3-fenyyli-isoindoli-1-karboksylihappo- $\sqrt{2}$ -(bentsyylimetyyliamino)etyyli/amidi.

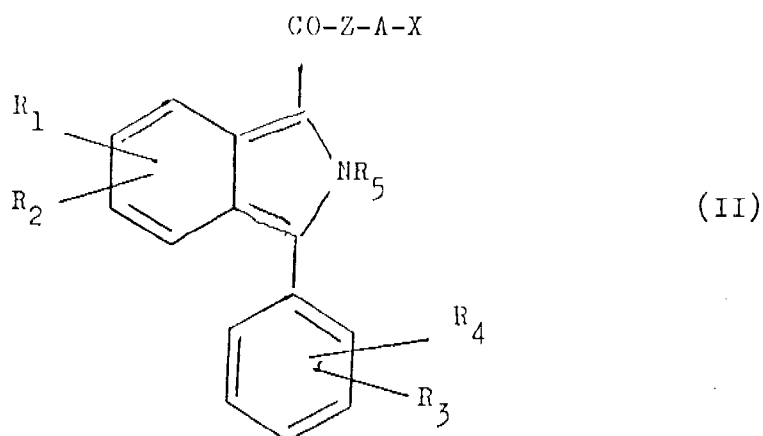
Patentkrav

1) Förfarande för framställning av nya isoindolderivat med den allmänna formeln



vari A betyder alkylen med 2-8 kolatomer och Z är en syreatom eller gruppen $-N\text{--}\overset{\text{R}_6}{\text{C}}\text{--}$, R_1 , R_2 , R_3 , och R_4 är oberoende av varandra väte, alkyl, alkoxi, halogen eller trifluormetyl och R_5 och R_6 betyder oberoende av varandra väte eller alkyl och R_7 och R_8 är oberoende av varandra väte, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, alkoxialkyl, aryl, arakyl eller tillsammans gruppen $-(\text{CH}_2)_n$, vari n är ett heltal från 2-7, eller bildar tillsammans med kväveatomen som förbinder dem en 5- eller 6-komponentig heterocyklisk ring med en syreatom eller en eventuellt med alkyl eller hydroxialkyl substituerad ytterligare kväveatom, jämte deras farmaceutiskt användbara syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) för framställning av föreningar med formeln I, vari, ifall R_5 betyder väte, Z är en syreatom eller gruppen $-\text{NH}-$, omsätter en förening med den allmänna formeln

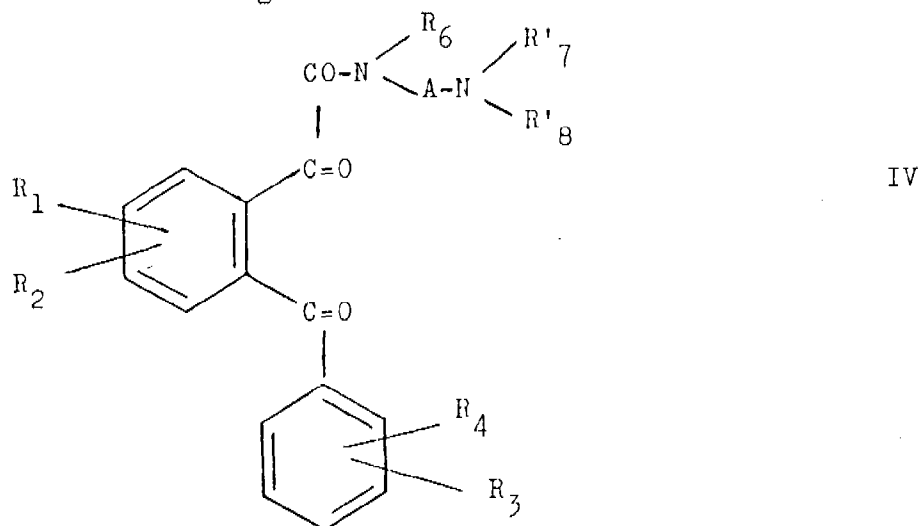


vari A, Z, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 och R_5 har ovan angivna betydelser och X är en avgående grupp, varvid dock, ifall R_5 betyder väte, Z är en syreatom eller gruppen -NH-, med en amin med den allmänna formeln



vari R_7 och R_8 har ovan angivna betydelse, eller

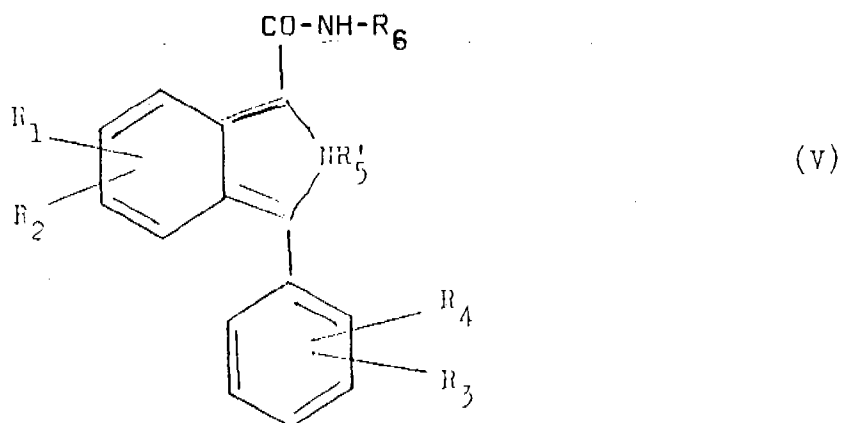
b) för framställning av föreningar med formeln I, vari Z betyder gruppen $-N\begin{smallmatrix} R_6 \end{smallmatrix}$ och R_7 och R_8 oberoende av varandra betyder alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, alkoxialkyl, aryl, aralkyl, eller tillsammans bildar gruppen $-(CH_2)_n-$, vari n är ett heltal från 2-7, eller tillsammans med kväveatomen som förbinder dem bildar en 5- eller 6-komponentig heterocyklisk ring med en syreatom eller med en alkylsubstituerad kväveatom, och A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 och R_6 har ovan angivna betydelse, reductivt aminerar en förening med den allmänna formeln:



vari A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 och R_6 har ovan angivna betydelse och R'_7 och R'_8 oberoende av varandra betyder alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, alkoxialkyl, aryl, aralkyl eller tillsammans bildar gruppen $(CH_2)_n-$, vari n är ett heltal från 2-7, eller tillsammans med kväveatomen som förbinder dem bildar en 5- eller 6-komponentig heterocyklisk ring med en syreatom eller en alkylsubstituerad kväveatom, med en amin med ovanstående formel III, vari R_7 , betyder väte och R_8 står för väte eller alkyl, eller

c) för framställning av föreningar med formeln I, vari Z betyder gruppen $-N\begin{smallmatrix} R_6 \end{smallmatrix}$, R_5 är alkyl och R_7 och R_8 oberoende av varandra betyder alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl, aralkyl eller tillsammans står för gruppen $-(CH_2)_n-$, vari n är ett heltal från 2-7, eller tillsammans

kväveatomen som förbinder dem bildar en 5- eller 6-komponentig heterocyklisk ring med en syreatom eller en alkylsubstituerad kväveatom och A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 och R_5 och R_6 har ovannämnda betydelse, omsätter en förening med den allmänna formeln:



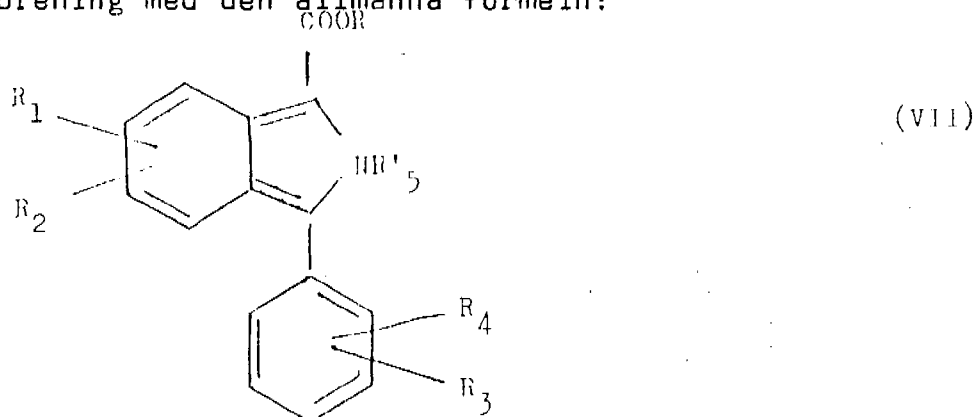
vari R_1 , R_2 , R_3 , R_4 och R_6 har ovan angivna betydelse och R'_5 står för alkyl

med en förening med den allmänna formeln:



vari A, X, R'_7 och R'_8 har ovannämnda betydelse, eller

d) för framställning av föreningar med formeln I, vari Z betyder gruppen $-N\langle R_6$, R_5 är alkyl och R_7 och R_8 oberoende av varandra betyder alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, alkoxyalkyl, aryl, aralkyl eller tillsammans står för gruppen $-(CH_2)_n-$, vari n är ett heltal från 2-7, eller tillsammans med kväveatomen som förbinder dem bildar en 5- eller 6-komponentig heterocyklisk ring med en syreatom eller en alkylsubstituerad kväveatom och A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 och R_6 har ovannämnda betydelse, omsätter en förening med den allmänna formeln:



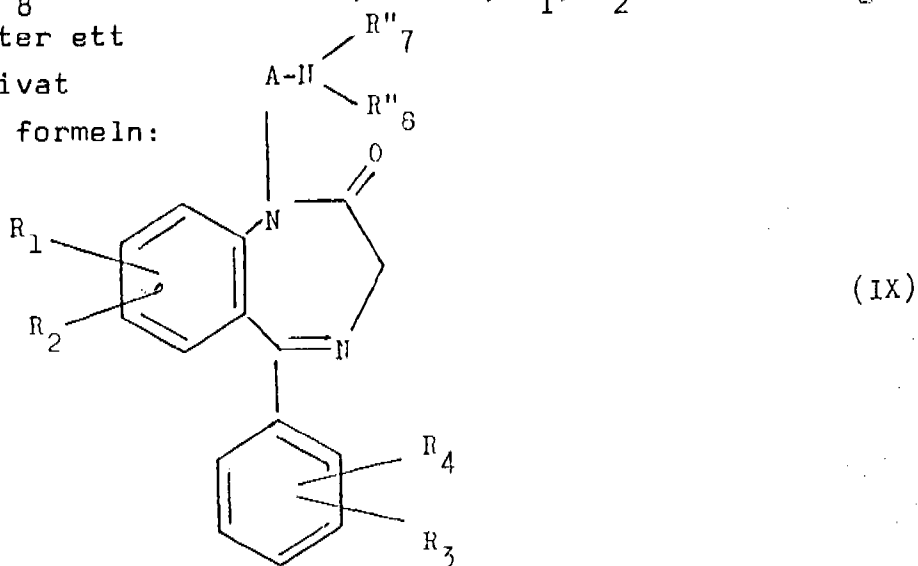
vari R_1 , R_2 , R_3 , R_4 och R'_5 har ovan angivna betydelse och R betyder alkyl,

med en diamin med den allmänna formeln:



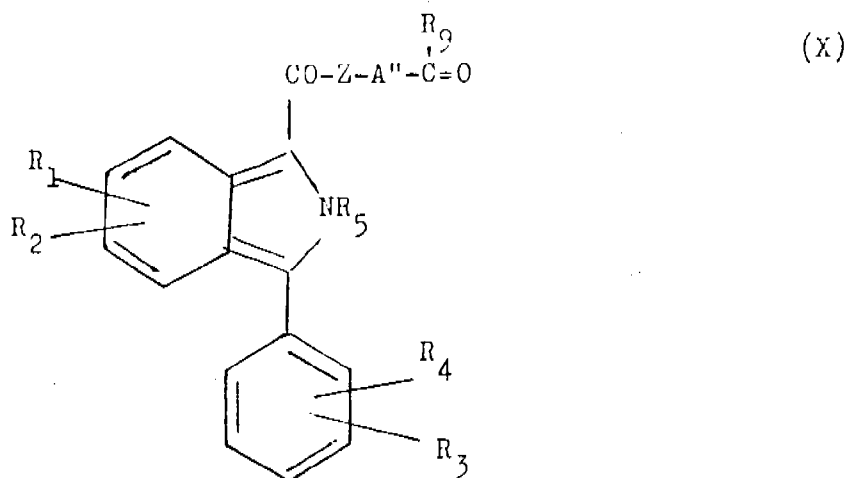
vari A, R_6 , R'_7 och R'_8 har ovan angivna betydelse, eller

e) för framställning av föreningar med formeln I, vari Z betyder gruppen $-N \begin{smallmatrix} R_6 \\ R_5 \end{smallmatrix}$ och R_6 är vardera väte och R_7 och R_8 oberoende av varandra står för väte, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, alkoxialkyl, aryl, aralkyl eller tillsammans betyder gruppen $-(CH_2)_n-$, vari n är ett heltal från 2-7, eller med kväveatomen som förbinder dem bildar en 5- eller 6 komponentig heterocyklisk ring med en syreatom eller en med alkyl substituerad kväveatom, varvid åtminstone en av resterna R_7 och R_8 är annat än väte, och A, R_1 , R_2 har ovan angivna betydelse, omsätter ett bensodiazepinderivat med den allmänna formeln:



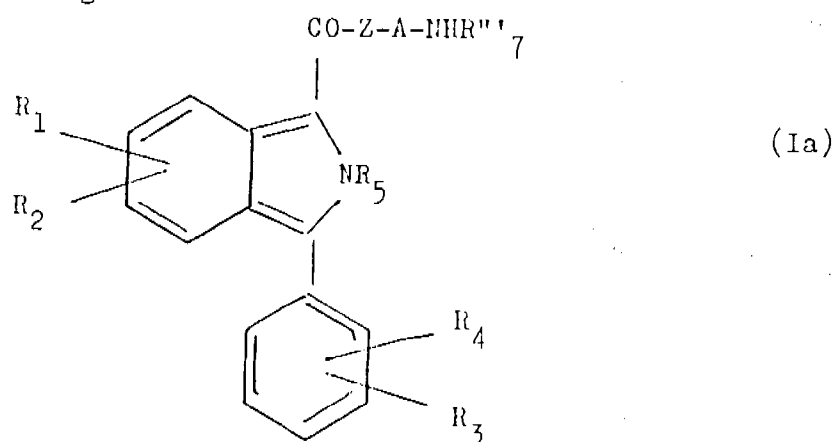
vari A, R_1 , R_2 , R_3 och R_4 har ovan angivna betydelse och R''_7 och R''_8 oberoende av varandra betyder väte, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, alkoxialkyl, aryl, aralkyl eller tillsammans gruppen $-(CH_2)_n-$, vari n är ett heltal från 2-7, eller tillsammans med kväveatomen som förbinder dem bildar en 5- eller 6-komponentig heterocyklisk ring med en syreatom, eller en eventuellt alkylsubstituerad kväveatom, varvid åtminstone en av resterna R''_7 och R''_8 är annat än väte, med en stark bas, eller

f) för framställning av föreningar med formeln I, vari R_7 betyder väte och R_8 står för väte, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, alkoxialkyl eller aralkyl och A, Z, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 och R_5 har ovan angivna betydelse, reduktivt aminerar en förening med den allmänna formeln:



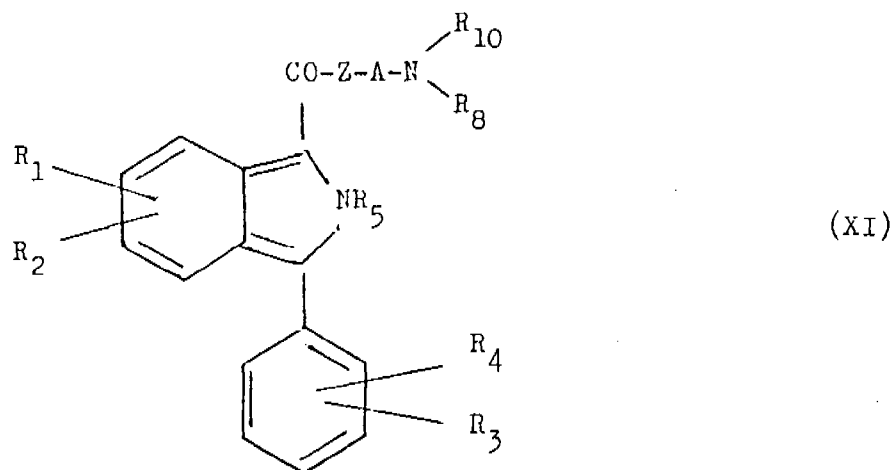
vari R_9 betyder väte eller alkyl och A'' är alkylen med i-7 kolatomer, varvid A'' och R_9 tillsammans uppvisar högst 7 kolatomer och Z , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 och R_5 har ovan angivna betydelse, med en amin med ovanstående formel III, vari R_7 betyder väte och R_8 står för väte, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, alkoxialkyl eller aralkyl, eller

g) för framställning av föreningar med formeln I, vari R_7 och R_8 oberoende av varandra betyder väte, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, alkoxialkyl eller aralkyl, varvid åtminstone en av resterna R_7 och R_8 är annat än väte, och A , Z , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 och R_5 har ovannämnda betydelse, i en förening med den allmänna formeln:



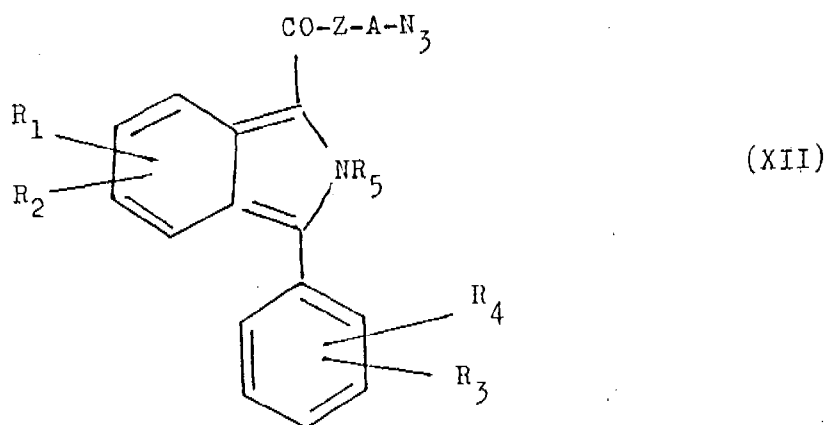
vari A , Z , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 och R_5 har ovannämnda betydelse och R''_7 betyder väte, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, alkoxialkyl eller aralkyl, mono- eller disubstituerar aminogruppen vid kväveatomen, eller

h) för framställning av föreningar med formeln I, vari R_7 betyder väte och A, Z, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 och R_8 har ovan angivna betydelse, avspjälkar skyddsgruppen i en förening med den allmänna formeln:



vari A, Z, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 och R_8 har ovan angivna betydelse och R_{10} är en skyddsgrupp, eller

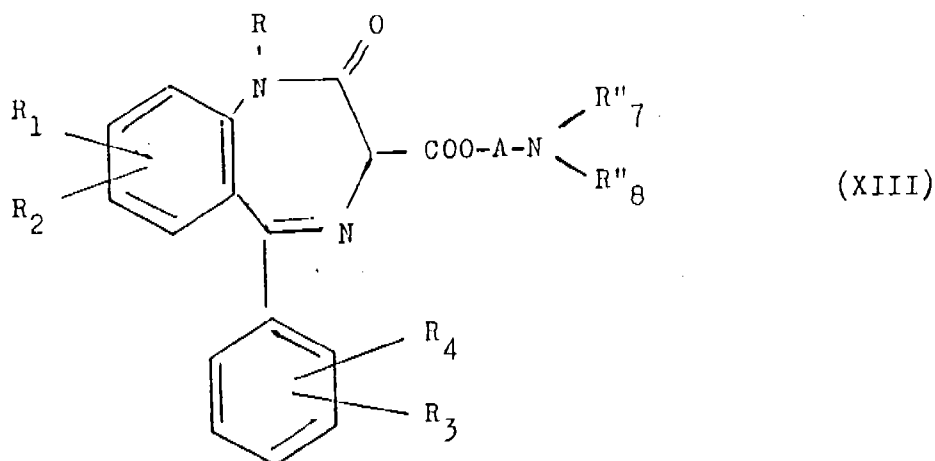
i) för framställning av föreningar med formeln I, vari ifall R_5 betyder väte, Z är en syreatom eller gruppen -NH- och R_7 och R_8 vardera är väte och A, Z, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 och R_5 har ovan angivna betydelse, reducerar en förening med den allmänna formeln:



vari A, Z, R_1 , R_2 , R_4 och R_5 har ovan angivna betydelse, varvid dock ifall R_5 betyder väte, Z är en syreatom eller gruppen -NH-, eller

j) för framställning av föreningar med formeln I, vari Z är en syreatom, R_5 betyder väte och R_7 och R_8 oberoende av varandra står för väte, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, alkoxialkyl, aryl, aralkyl eller tillsammans för gruppen $-(CH_2)_n-$, vari n är ett heltal från 2-7,

eller tillsammans med kväveatomen som förbinder dem bildar en 5- eller 6-komponentig heterocyklisk ring med en syreatom eller alkylsubstituerad kväveatom, varvid åtminstone en av resterna R_7 och R_8 är annat än väte, och A , R_1 , R_2 , R_3 och R_4 har ovan angivna betydelse, omsätter en förening med den allmänna formeln:



vari A , R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R''_7 och R''_8 har ovan angivna betydelse, med en stark bas, och

k) ifall önskvärt, överför en erhållen förening i ett farmaceutiskt användbart syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 , R_2 , R_3 och R_4 betyder halogen eller trifluormetyl.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_4 betyder väte, R_1 är klor, fluor eller trifluormetyl och R_2 och R_3 betyder vardera väte, klor eller fluor.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_5 och R_6 vardera betyder väte eller metyl.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_7 och R_8 vardera betyder alkyl.

6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_7 och R_8 vardera betyder etyl eller isopropyl.

7. Förfarande enligt något av patentkraven 1-6, k ä n n e t e c k n a t därav, att A betyder etylen eller trimetylen.

8. Förfarande enligt något av patentkraven 1-7, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_4 betyder väte, R_1 är klor, fluor eller trifluormetyl, R_2 och R_3 är vardera väte, klor, eller fluor, R_5 och R_6 är vardera väte eller metyl, A är etylen eller trimetylen och R_7 och R_8 är vardera etyl eller isopropyl.

9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 3-(p-klorfenyl)isoindol-1-karbonsyra-[2-(diethylamino)-etyl]amid.

10. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-3-(p-klorfenyl)isoindol-1-karbonsyra-[2-(diethylamino)-etyl]amid.

11. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-3-(diethylamino)-propylester.

12. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[2-(diethylamino)-etyl]amid.

13. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5,7-diklor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[2-(diethylamino)-etyl]amid.

14. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-3-(o-fluorfenyl)isoindol-1-karbonsyra-[2-(diethylamino)-etyl]amid.

15. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[3-(diethylamino)-propyl]amid.

16. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[3-(dimethylamino)-propyl]amid.

17. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-(2-morfolinoetyl)-amid.

18. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[2-(1-pyrrolidinyl)-etyl]amid.

19. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-(2-piperidinoetyl)-amid.

20. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[3-(4-metyl-1-piperazinyl)-propyl]amid.

21. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-2-metyl 3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[2-(diethylamino)-etyl]metylamid.

22. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-2-metyl-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[2-(diethylamino)-etyl]amid.

23. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 2-etyl-5-klor-3- fenylisoindol-1-karbonsyra-[2-(diethylamino)-etyl]amid.

24. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[2-(diethylamino)-etyl]metylamid.

25. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-2-metyl-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-(3-aminopropyl)-amid

26. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-2-metyl-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-(3-morfolinoetyl)-metylamid.

27. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-2-metyl-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[4-(isopropylamino)-pentyl]amid.

28. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-2-morfolinoetylester.

29. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-2-(diethylamino)-etylester.

30. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-2-(diethylamino)-etylester.

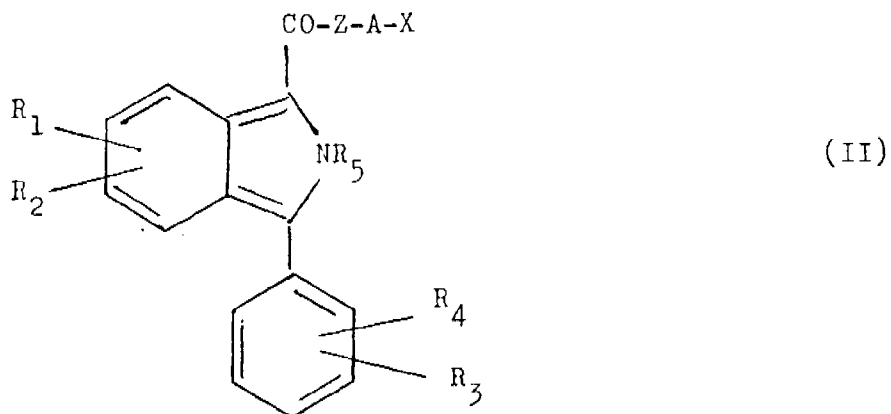
31. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[3-(metyl-amino)-propyl]amid.

32. Förfarande för framställning av preparat med anoreaktiska egenskaper, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar ett isoindolderivat med den i patentkravet 1 definierade formeln I, eller ett farmaceutiskt användbart syraadditionssalt därav, som verksam beståndsdel med för terapeutisk administration lämpliga, giftfria, inerta, i och för sig i dylika preparat vanliga fasta eller flytande bärare och/eller excipienter.

33. Preparat med anoreaktiska egenskaper, k ä n n e t e c k n a t därav, att de innehåller ett isoindolderivat med den i patentkravet 1

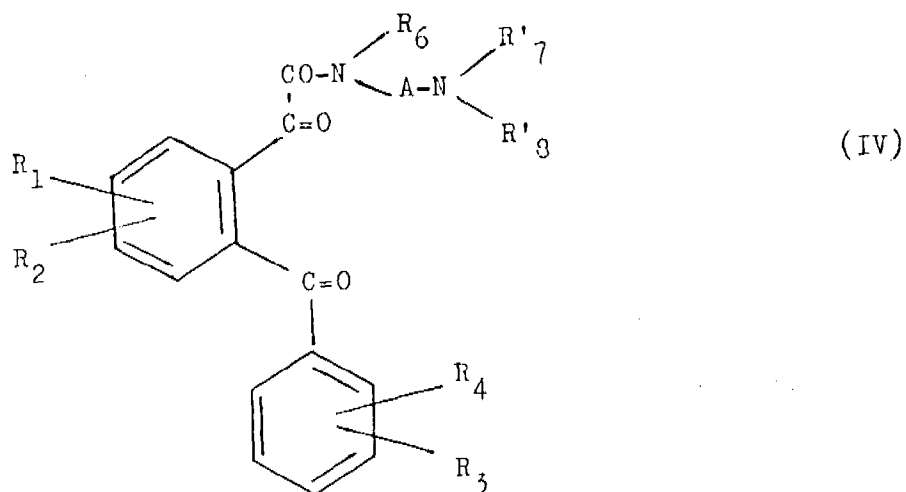
definierade formeln I eller ett farmaceutiskt användbart syraadditions-salt därav och ett bärarmaterial.

34. Föreningar med den allmänna formeln:



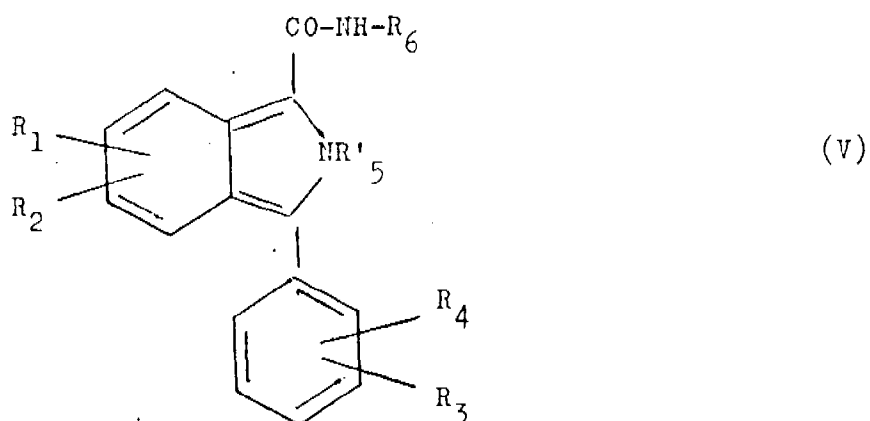
vari A betyder alkylen med 2-8 kolatomer och Z är en syreatom eller gruppen $-N\langle R_6$, R_1 , R_2 , R_3 och R_4 är oberoende av varandra väte, alkyl, alkoxi, halogen eller trifluormetyl, R_5 och R_6 betyder vardera väte eller alkyl, varvid dock ifall R_5 betyder väte, Z är en syreatom eller gruppen $-NH-$, och Z är en avgående grupp.

35. Föreningar med den allmänna formeln:



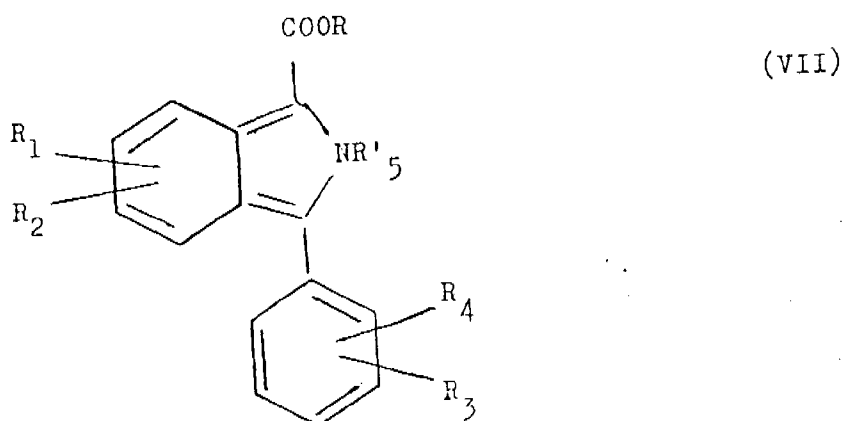
vari A betyder alkylen med 2-8 kolatomer, R_1 , R_2 , R_3 och R_4 är oberoende av varandra väte, alkyl, alkoxi, halogen eller trifluormetyl, R_6 är väte eller alkyl och R'_7 och R'_8 är oberoende av varandra alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, alkoxialkyl, aryl eller aralkyl, eller tillsammans gruppen $-(CH_2)_n-$, vari n är ett heltal från 2-7, eller bildar tillsammans med kväveatomen som förbinder dem en 5- eller 6-komponentig heterocyklisk ring med en syreatom eller en alkylsubstituerad kväveatom.

36. Föreningar med den allmänna formeln:



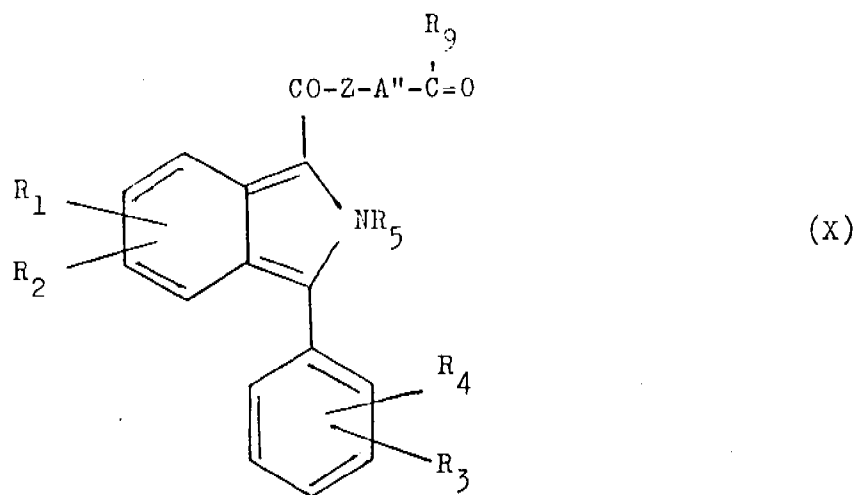
vari R_1 , R_2 , R_3 och R_4 oberoende av varandra betyder väte, alkyl, alkoxi, halogen eller trifluormetyl, R'_5 är alkyl och R_6 betyder väte eller alkyl.

37. Föreningar med den allmänna formeln:



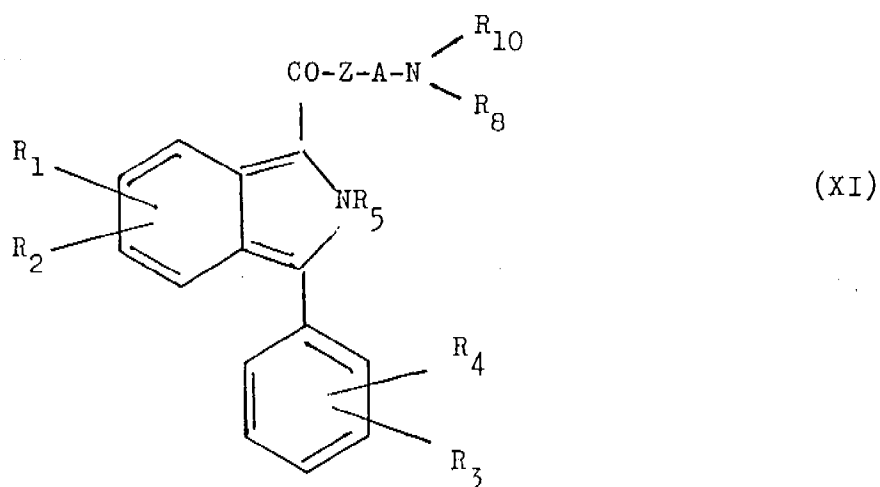
vari R_1 , R_2 , R_3 och R_4 oberoende av varandra betyder väte, alkyl, alkoxi, halogen eller trifluormetyl och R'_5 och R vardera betyder alkyl.

38. Föreningar med den allmänna formeln:



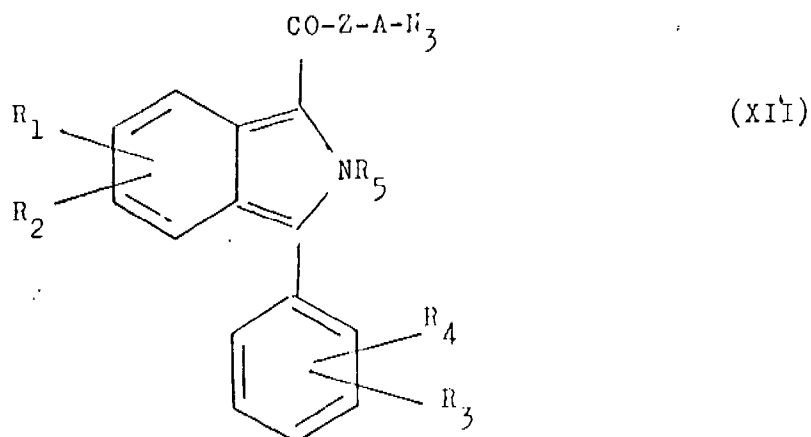
vari Z betyder en syreatom eller gruppen $-N\begin{smallmatrix} R_6 \end{smallmatrix}$, R_9 är väte eller alkyl och A'' betyder alkylen med 1-7 kolatomer, varvid A'' och R_9 tillsammans uppvisar högst 7 kolatomer, R_1 , R_2 , R_3 och R_4 betyder oberoende av varandra väte, alkyl, alkoxi, halogen eller trifluormetyl och R_5 och R_6 är oberoende av varandra väte eller alkyl.

39. Föreningar med den allmänna formeln:



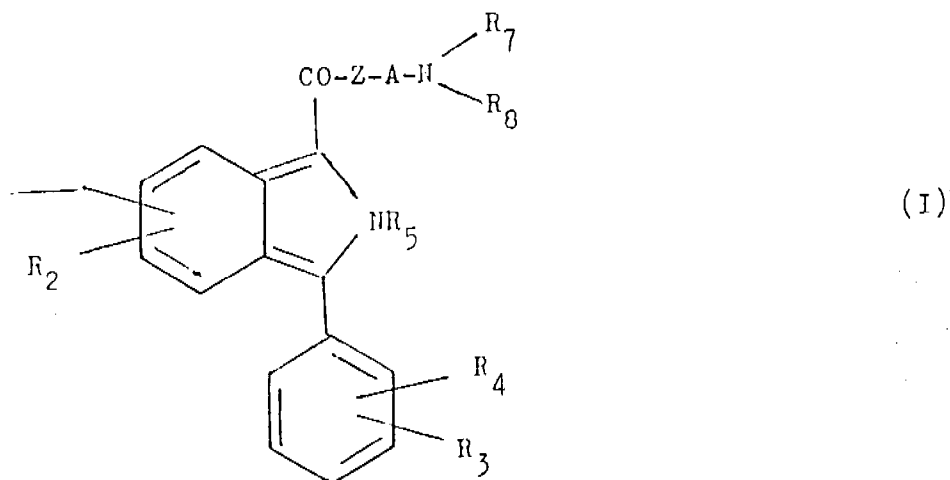
vari A betyder alkylen med 2-8kolatomer och Z är syreatom eller gruppen $-N\begin{smallmatrix} R_6 \end{smallmatrix}$, R_1 , R_2 , R_3 och R_3 och R_4 är oberoende av varandra väte, alkyl, alkoxi, halogen eller trifluormetyl, R_5 och R_6 är oberoende av varandra väte eller alkyl, R_8 betyder väte, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, alkoxialkyl, aryl eller aralkyl och R_{10} är en skyddsgrupp.

40. Föreningar med den allmänna formeln:



vari A betyder alkylen med 2-8 kolatomer och Z är en syreatom eller gruppen $-N\langle^{R_6}$, R_1 , R_2 , R_3 och R_4 är oberoende av varandra väte, alkyl, alkoxi, halogen eller trifluormetyl och R_2 och R_6 betyder vardera väte eller alkyl, alkoxi, halogen eller trifluormetyl och R_5 och R_6 betyder vardera väte eller alkyl, varvid dock ifall R_5 betyder väte, Z är en syreatom eller gruppen $-NH-$,

41. Isoindolderivat med den allmänna formeln:



vari A betyder alkylen med 2-8 kolatomer och Z är en syreatom eller gruppen $-N\langle^{R_6}$, R_1 , R_2 , R_3 och R_4 är oberoende av varandra väte, alkyl, alkoxi, halogen eller trifluormetyl och R_5 och R_6 betyder oberoende av varandra väte eller alkyl och R_7 och R_8 är oberoende av varandra väte, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, alkoxialkyl, aryl, aralkyl eller tillsammans gruppen $-(CH_2)_n$, vari n är ett heltal från 2-7, eller bildar tillsammans med kväveatomen som förbinder dem en 5- eller 6-komponentig heterocyklisk ring med en syreatom eller en eventuellt med alkyl eller hydroxialkyl substituerad ytterligare kväveatom, jämte deras farmaceutiskt användbara syraadditionssalter.

42. Isoindolderivat enligt patentkravet 41, k ä n n e -
t e c k n a d e därav, att R_1 , R_2 , R_3 och R_4 betyder väte, halogen
eller trifluormetyl.

43. Isoindolderivat enligt patentkravet 42, k ä n n e -
t e c k n a d e därav, att R_4 betyder väte, R_1 är klor, fluor eller
trifluormetyl och R_2 och R_3 betyder vardera väte, klor eller fluor.

44. Isoindolderivat enligt patentkraven 41-43, k ä n n e -
t e c k n a d e därav, att R_5 och R_6 vardera betyder väte eller metyl.

45. Isoindolderivat enligt patentkraven 41-44, k ä n n e -
t e c k n a d e därav, att R_7 och R_8 vardera betyder alkyl.

46. Isoindolderivat enligt patentkravet 45, k ä n n e -
t e c k n a d e därav, att R_7 och R_8 vardera betyder etyl eller iso-
propyl.

47. Isoindolderivat enligt patentkraven 41-46, k ä n n e -
t e c k n a d e därav, att A betyder etylen eller trimetylen.

48. Isoindolderivat enligt patentkraven 41-47, k ä n n e -
t e c k n a d e därav, att R_4 betyder väte, R_1 är klor, fluor eller tri-
fluormetyl, R_2 och R_3 är vardera väte, klor, eller fluor, R_5 och R_8 är
vardera etyl eller isopropyl.

49. 3-(p-klorfenyl)isoindol-1-karbonsyra-[2-(dietylamino)-etyl]
amid.

50. 5-klor-3-(p-klorfenyl)isoindol-1-karbonsyra-[2-(dietyl-
amino)-etyl]amid.

51. 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-3-(dietylamino)-
propylester.

52. 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[2-(dietylamino)-
etyl]amid.

53. 5,7-diklor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[2-(dietylamino)-
etyl]amid.

54. 5-klor-3-(o-fluorfenyl)isoindol-1-karbonsyra-[2-(dietyl-
amino)-etyl]amid.

55. 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[3-(dietylamino)-
propyl]amid.

56. 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[3-(dimetyl-
amino)-propyl]amid.

57. 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-(2morfolino-
etyl)-amid.

58. 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[2-(1-pyrrolidiny)-etyl]amid.
59. 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-(2-piperidino-etyl)-amid.
60. 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[3-(4-metyl-1-piperazinyl)-propyl]amid.
61. 5-klor-2-metyl-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[2-(dietyl-amino)-etyl]metylamid.
62. 5-klor-2-metyl-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[2-(dietyl-amino)-etyl]amid.
63. 2-etyl-5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[2-(dietyl-amino)-etyl]amid.
64. 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[2-(dietyl-amino)-etyl]metylamid.
65. 5-klor-2-metyl-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-(3-amino-propyl)-amid.
66. 5-klor-2-metyl-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-(3-morfolino-etyl)-metylamid.
67. 5-klor-2-metyl-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[4-isopropyl-amino)-pentyl]amid.
68. 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-2-morfolinoetyl-ester.
69. 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-2-(dimetyl-amino)-etylester.
70. 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-2-(dietyl-amino)-etylester.
71. 5-klor-3-fenylisoindol-1-karbonsyra-[3-(metyl-amino)-propyl]amid.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:
2385/66 (CO7D 27/48), 753356 (CO7D 209/44)

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

Suomi - Finland _____
 Iso-Britannia - Storbritannien _____
 Norja - Norge _____
 Ranska - Frankrike _____
 Ruotsi - Sverige _____
 Saksa - BRD - Tyskland _____
 Sveitsi - Schweiz _____
 Tanska - Danmark _____
 USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

4.4.83

Irja Neotio

Allekirjoitus