

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 753664 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 753664

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 29.12.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 29.12.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.08.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

31.01.1975 CH 1210/75 10.10.1975 CH 13211/75

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Ciba-Geigy AG, Klybeckstrasse 141, 4002 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Marxer, Adrian, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

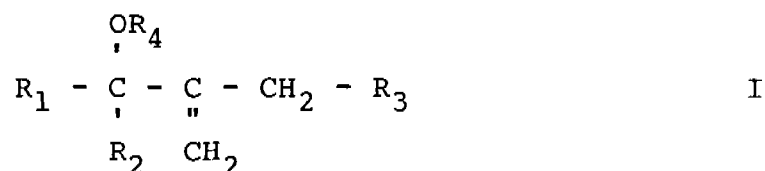
Mentelmä tyydyttämättömien emäksisten yhdisteiden valmistamiseksi

Förfarande för framställning om omättade basiska föreningar

Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel, Sveitsi

Menetelmä tyydyttämättömien emäksisten yhdisteiden valmistamiseksi - Förfarande för framställning av omättade basiska föreningar

Tämä keksintö koskee tyydyttämättömiä emäksisiä yhdisteitä, joiden kaava on



jossa R_1 on aryyli­tähde, R_2 on heteroaryyli­tähde, joka heterosykli­sen renkaan rengashiiliatomin välityksellä on sitoutunut karbinoli­hiiliatomiin, R_3 on alifaattista luonnetta oleva tertiäärinen amino­ryhmä ja R_4 vety tai orgaanisen karbonihapon asyyli­tähde, sekä täl­laisten yhdisteiden happoadditiosuoloja, tällaisten yhdisteiden val­mistusta, sekä tällaisia yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia valmis­teita ja tällaisten valmisteiden käyttöä.

Aryyli­tähde R_1 on ensisijassa mahdollisesti, esim. alempialkyy­lillä, alempialkoksilla, alempialkylideenidioksilla, alempialkyleeni­dioksilla, hydroksilla, halogeenilla tai trifluorimetyylillä substi­tuoitu fenyyli.

Heteroaryyli­tähteellä R_2 tarkoitetaan tämän keksinnön yhteydessä julkaisussa Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, toinen painos, nide 2, sivu 702 (1963) määriteltä­ tähdettä.

Rengashiiliatomin välityksellä tertiääriseen hiiliatomiin sitou-

tuneessa heteroaryylirenkaassa on 5 tai 6 rengasjäsentä, ja mieluiten yksi tai kaksi rengastyyppiä ja/tai yksi rengashappo- tai rengasrikkiatomi, se sisältää 5-jäsenisenä renkaana kaksi ja 6-jäsenisenä renkaana kolme rengaskaksoissidosta ja voi mahdollisesti olla substituoitu.

Tähde R_2 tarkoittaa erityisesti rengashiiliatomin välityksellä tertiärisen hiiliatomiin sitoutunutta, monosyklistä heteroaryylitähdetä, jossa on 5 tai 6 rengasjäsentä, joka sisältää yhden tai kaksi rengastyyppiä, tai yhden rengashappo- tai rengasrikkiatomin. Tällainen tähde voi substituentteina mahdollisesti sisältää, esim. mahdollisesti substituoituja, mieluiten alifaattisia tai aromaattisia hiilivetytähhteitä, kuten mahdollisesti substituoitua alempialkyyliä tai fenyyliä (jolloin tällaiset substituentit rengashiiliatomien ohella voivat substituoida myös rengastyyppiä tai kondensoidun, mahdollisesti substituoidun bentsotähhteä).

Vastaava viisijäseninen heteroaryylitähde R_2 on esim. mahdollisesti substituoitu, kuten alempialkyyli, esim. metyyli, tai fenyyli sisältävä pyrrolyysi, esim. 2- tai 3-pyrrolyyli, 1-alempialkyyli kuten 1-metyyli-2-pyrrolyyli tai 1-fenyyli-2-pyrrolyyli, imidatsolyyli, esim. 2- tai 5-imidatsolyyli, 1-alempialkyyli-2- tai -4-imidatsolyyli, kuten 1-metyyli-2-imidatsolyyli, tai 1-fenyyli-2- tai -4-imidatsolyyli, kuten 1-fenyyli-2-imidatsolyyli, samoin kuin 2-bentsimidatsolyyli tai 1-alempialkyyli-2-bentsimidatsolyyli, esim. 1-metyyli-2-bentsimidatsolyyli tai pyratsolyyli, esim. 4- tai 5-pyratsolyyli, 1-alempialkyyli-3-, -4- tai -5-pyratsolyyli, kuten 1-metyyli-5-pyratsolyyli, tai 1-fenyyli-3-, -4- tai -5-pyratsolyyli, kuten 1-fenyyli-4-pyratsolyyli, edelleen furyyli, esim. 2- tai 3-furyyli, tai tienyyli, esim. 2- tai 3-tienyyli.

Vastaava kuusijäseninen heteroaryylitähde R_2 on ensisijassa mahdollisesti, esim. alempialkyyllillä, tai fenyyllillä substituoitu pyridyyli, kuten 2-, 3- tai 4-pyridyyli, myös vastaava pyridatsinyyli, esim. 3- tai 4-pyridatsinyyli, pyrimidinyyli, esim. 2- tai 4-pyrimidinyyli, tai pyratsinyyli, esim. 2-pyratsinyyli.

Heteroaryyliryhmän R_2 substituenttina oleva substituoitu fenyyli-tähde sisältää substituentteina esim. alempialkyyliä, alempialkoksia, alempialkyleenidioksia, alempialkyleenidioksia, hydroksia, halogeenia tai trifluorimetyyliä, kun taas heteroaryyliryhmän R_2 substituenttina oleva substituoitu alempialkyyli-tähde voi olla substituoitu esim. alempialkoksilla, alempialkyylideenidioksilla, alempialkyleeni-

dioksilla, hydroksilla tai halogeenilla.

Alifaattista luonnetta olevana tertiäärisenä aminoryhmänä R_3 tulee kysymykseen aminoryhmä, joka on substituoitu yhdellä kaksiarvoisella tai kahdella yksiarvoisella, alifaattista luonnetta olevalla tähteellä. Aminoryhmän substituentit voivat ennenkaikkea olla alempialkyyli- tai alempialkyleenitähdeitä esim. 1,4-butyleeni-, 1,5-pentyleeni-, 1,5-dimetyyli-1,5-pentyleeni- tai 1,5- tai 1,6-heksyleeni- tai oksa-, atsa- tai tia-alempialkyleenitähdeitä, erityisesti sellaisia, jotka yhdessä aminoryhmän typpi-atomin kanssa sisältävät korkeintaan 8 rengasjäsentä, jolloin atsatyppi-atomia voi mahdollisesti olla substituoitu esim. alempialkyyllillä, esim. 3-oksa- tai 3-tia-1,5-pentyleeni, 3-metyyli-3-atsa-1,6-heksyleeni, 3-etyyli-1,5-dimetyyli-3-atsa-1,5-pentyleeni tai 3-metyyli-3-atsa-1,5-pentyleeni.

Alifaattista luonnetta oleva tertiäärinen aminoryhmä on ensisijassa alempialkyleeniaminoryhmä, jossa on 5 tai 6 rengasjäsentä, esim. 1-pyrrolidinyyli tai 1-piperidinyyli, sekä 4-morfolinyyli, 4-tiomorfolinyyli tai 4-alempialkyyli-1-piperatsinyyli, kuten 4-metyyli-1-piperatsinyyli, ennenkaikkea kuitenkin dialempialkyyliaminoryhmä, erityisesti dimetyyliaminoryhmä.

Orgaanisen karbonihapon asyyli- tai asyylitähde R_4 on erityisesti mahdollisesti substituoitun alifaattisen, aromaattisen tai aralifaattisen karbonihapon asyyli- tai asyylitähde, erityisesti mahdollisesti substituoitu alempialkanoyyli, esim. esteröidyllä tai eetteröidyllä hydroksilla, kuten halogeenilla tai alempialkoksilla substituoitu alempialkanoyyli. Aromaattisen karbonihapon asyyli- tai asyylitähde R_4 on esim. substituoitu bentsoyyli, kuten bentsoyyli tai esteröidyllä tai eetteröidyllä hydroksilla, kuten halogeenilla tai alempialkoksilla tai alempialkyyllillä substituoitu bentsoyyli. Aralifaattisen karbonihapon asyyli- tai asyylitähde R_4 on mahdollisesti substituoitu fenyyli-alempialkanoyyli, esim. fenyyli- tai asyylitähdeessä esteröidyllä tai eetteröidyllä hydroksilla tai alempialkoksilla, tai alempialkyyllillä substituoitu fenyyli-alempialkanoyyli.

Edellä olevassa sekä jäljempänä seuraavassa sisältävät "alemmat" tähteet tai yhdisteet yleensä enintään 7, mieluummin enintään 4, ja ensisijassa 1 tai 2 hiiliatomia.

Alempialkyyli on esim. metyyli tai etyyli, lisäksi propyyli tai isopropyyli, sekä suora tai haarautunut, mielivaltaisessa asemassa sitoutunut butyyli, pentyyli, heksyyli tai heptyyli.

Alempialkoksi on esim. suora tai haarautunut butyylioksi, pentyylioksi, heksyylioksi tai heptyylioksi tai mieluummin metoksi tai etoksi, edelleen propyylioksi tai isopropyylioksi.

Alempialkylideenidioksi- ja alempialkyleenidioksiteet ovat sitoutuneet aryyliähteen R_1 vierekkäisten hiiliatomien, erityisesti 3- ja 4-asemien hiiliatomien välityksellä ja ovat esim. metyleenidioksi, isopropylideenidioksi tai etyleenidioksi.

Halogeenin atominumero on mieluummin enintään 35 ja on esim. fluori, kloori tai bromi.

Alempialkanoyyli on ensisijassa asetyyli tai propionyyli, lisäksi n-butyryyli, isobutyryyli tai n-valeryyli.

Fenyylialempialkanoyyli tarkoittaa ensisijassa fenyyliasetyyliä mutta voi olla myös 3-fenyylipropionyyli.

Tämän keksinnön mukaisen yhdisteen happoadditiosuolat ovat erityisesti myrkyttömiä, farmaseuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja epäorgaanisten tai orgaanisten happojen, kuten mineraalihappojen tai orgaanisten karboni- tai sulfonihappojen, esim. kloorivetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon, fosforihapon tai typpihapon, sekä alifaattisten, alisyklisten, aromaattisten tai heterosyklisten karboni- tai sulfonihappojen, esim. muurahais-, etikka-, propioni-, glykoli-, maito- omena-, viini-, sitruuna-, askorbiini-, maleiini-, hydroksimaleiini-, bentsoe-, 4-aminobentsoe-, antraniili-, 4-hydroksibentsoe-, salisyyl-, 4-aminosalisyyl-, emboni-, metaanisulfony-, etaanisulfony-, hydroksietaanisulfony-, etyleenisulfony-, klooribentsolisulfony-, toluolisulfony-, naftaliinisulfony- tai sulfanilihapon kanssa.

Tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on huomattavan alhaisen myrkyllisyyden ohella arvokkaita farmakologisia, erityisesti antidepressiivisiä sekä antiagressiivisiä sekä hypoglykeemisiä ominaisuuksia jotka voidaan osoittaa sopivilla farmakologisilla kokeilla. Niinpä ne vastustavat noin 10- noin 100 mg/kg p.o.:n annoksina reserpiinillä aikaansaadun hypotermian hiiressä (Askew, Life Sci., Bd. 10, s. 725 (1963) ja Benz ja Waser, Dissertation Pharmacol. Inst. Univ. Zürich, Schweiz, 1971). Lisäksi ne estävät noin 10- noin 60 mg/kg i.p.:n annoksina rotassa tetrabenatsiinilla aikaansaadun katalepsian (Wirth et al., Arch. int. Pharmacodyn., Bd. 115, s. 1 (1958)). Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden antidepressiiviset vaikutukset ilmenevät myös 5-hydroksi-tryptofaanin vaikutuksen potensioitumisesta (Corne et al., Brit. J. Pharmacol., Bd 20, s. 106 (1963)) ja voidaan osoittaa hiiressä noin 10- noin 100 mg/kg p.o.:n annoksina. Antiagressiivinen vaikutus voidaan osoittaa esim. sellaisissa hiirissä noin 10- noin 60 mg/kg/i.p.:n annoksina, jotka on stimuloitu sähköisellä käpälänärsytyksellä (Tedeschi et al., J. Pharmacol. Exptl. Ther.,

Bd. 125, s. 28 (1959)).

Neurobiokemiallisissa kokeissa on uusilla yhdisteillä noin 10-
noin 100 mg/kg/p.o.:n annoksina annoksesta riippuva estovaikutus 3-
hydroksi-4-metyyli- α -etyyli-fenetyyliamiinin serotoniini-depletoi-
vaan vaikutukseen rotan aivoissa, joka johtuu serotoniinin vastaan-
oton estymisestä (Carlsson et al., Europ. J. Pharmacol., Bd. 5, s.
357 (1969)). Tämä vaikutus on spesifinen koska 3-hydroksi-4-metyyli-
 α -metyyli-fenetyyliamiinin noradrenaliinia varastoiva vaikutus rotan
aivoissa (Carlsson et al., Europ. J. Pharmacol., Bd. 5, s. 367 (1969))
on muuttumaton.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden hypoglykeeminen vaikutus
voidaan osoittaa käyttäen noin 100 mg/kg/i.p.:sta alkavia annoksia
normaalirodossa ja käyttäen 300 mg/kg:sta alkavia annoksia streptotso-
ttsiini-diabeettisissa rotissa.

Uusia yhdisteitä voidaan näinollen käyttää psykotrooppisina yh-
disteinä, erityisesti antidepressiivisina aineina, esim. depressii-
visten olotilojen käsittelymiseksi, sekä antiaggressiivisina, lisäksi
hypoglykeemisinä aineina, esim. korotetun verensokeripitoisuuden kä-
sittelymiseksi, erityisesti farmaseuttisten valmisteiden muodossa,
lisäksi lähtöaineina tai välituotteina muiden, esim. farmakologises-
ti tehokkaiden yhdisteiden valmistamiseksi.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää isomeeri-
seosten, kuten rasemaattien tai puhtaiden isomeerien, kuten antipo-
dien muodossa.

Tämä keksintö koskee ensisijassa sellaisia kaavan I mukaisia
yhdisteitä, jossa R_1 on mahdollisesti alempialkyyllillä, alempialkok-
silla, alempialkylideenidioksilla, alempialkyleenidioksilla, hydrok-
silla, halogeenilla atomilukuun 35 tai trifluorimetyyllillä substituoi-
tu fenyyli, R_2 mahdollisesti alempialkyyllillä tai fenyyllillä substi-
tuoitua, 5- tai 6-jäseninen, monosyklinen, mieluummin emäksinen hete-
roaryyli, jossa on yksi tai kaksi rengastyyppiä, tai yksi rengas-
happo- tai rengasrikkiatomi, erityisesti pyridyyli, lisäksi 1-alempi-
alkyyli- ja 1-fenyyli-2-imidatsolyyli, kuten 1-alempialkyyli-5-pyrat-
solyyli, 1-fenyyli-4-pyratsolyyli, 1-alempialkyyli- ja 1-fenyyli-2-
pyrrolyyli, tienyyli tai furyyli ja myös 1-alempialkyylibentsimidat-
solyyli, R_3 on dialempialkyyliamino-, 1-pyrrolidinyyli-, 1-piperidyy-
li-, 4-morfolinyyli- tai 4-alempialkyyli-1-piperatsinyylitähde ja
 R_4 vety tai alifaattisen, aromaattisen tai aralifaattisen karboniha-
pon asyyli-tähde, tai tällaisten yhdisteiden happoadditiosuoloja, en-
sisijassa niiden myrkyttömiä, farmaseuttisesti käyttökelpoisia happo-

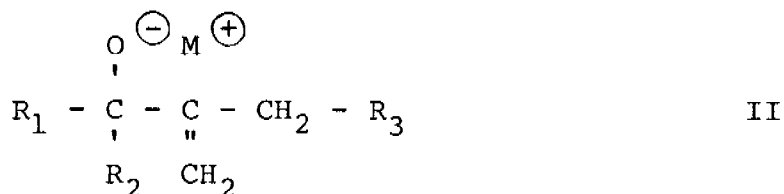
additiosuoloja.

Keksintö koskee erityisesti sellaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on R_5 , R_6 -fenyyli-tähde, jolloin R_5 ja R_6 toisistaan riippumatta tarkoittavat vetyä, alempialkyyliä, erityisesti metyyliä, alempialkoksia, erityisesti metoksia, hydroksia, halogeenia atomilukuun 35, erityisesti klooria tai bromia, tai trifluorimetyyliä, R_2 on pyridyyli, lisäksi 1-alempialkyyli- tai 1-fenyyli-2-imidatsolyyli, kuten 1-alempialkyyli-2-bentsimidatsolyyli, 1-alempialkyyli-5-pyratsolyyli, 1-fenyyli-4-pyratsolyyli, 1-alempialkyyli- tai 1-fenyyli-2-pyrrolyyli, R_3 dialempialkyyliamino-, 1-pyrrolidinyyli-, 1-piperidyyli-, 4-morfolinyyli- tai 4-alempialkyyli-1-piperatsinyyli-tähde ja R_4 vety tai alempialkanoyyli, erityisesti tällaisten yhdisteiden myrkyttömiä farmaseuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja.

Keksintö koskee ensisijassa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 tarkoittaa 3- R'_5 -4- R'_6 -fenyyliä, jolloin R'_5 ja R'_6 toisistaan riippumatta tarkoittavat vetyä, halogeenia atomilukuun 35, erityisesti klooria tai bromia, lisäksi alempialkoksia, erityisesti metoksia, R_2 on pyridyyli, kuten 2-, 3- tai 4-pyridyyli, lisäksi 1-alempialkyyli-2-imidatsolyyli, erityisesti 1-metyyli-2-imidatsolyyli, 1-fenyyli-2-imidatsolyyli, 1-alempialkyyli-5-pyratsolyyli, erityisesti 1-metyyli-5-pyratsolyyli, 1-fenyyli-4-pyratsolyyli kuten 1-alempialkyyli-2-bentsimidatsolyyli, erityisesti 1-metyyli-2-bentsimidatsolyyli, R_3 on dialempialkyyliamino, erityisesti dimetyyliamino ja R_4 vety tai alempialkanoyyli, jossa on enintään 4 hiiliatomia, erityisesti asetyyli tai propenyli, tai tällaisten yhdisteiden happoadditiosuoloja, ensisijassa niiden myrkyttömiä, farmaseuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja.

Keksintö koskee ensisijassa esimerkeissä mainittuja yhdisteitä, erityisesti sellaisia, joissa R_1 on fenyyli, 4-kloori- tai 3,4-dikloorifenyyli, 4-metoksi- tai 3,4-dimetoksifenyyli, R_2 on pyridyyli, kuten 2-, 3- tai 4-pyridyyli, R_3 dimetyyliamino, ja R_4 erityisesti vety sekä enintään 3 hiiliatomia sisältävä alempialkanoyyli, ts. asetyyli, tai propionyyli sekä tällaisten yhdisteiden happoadditiosuoloja, erityisesti niiden myrkyttömiä, farmaseuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja.

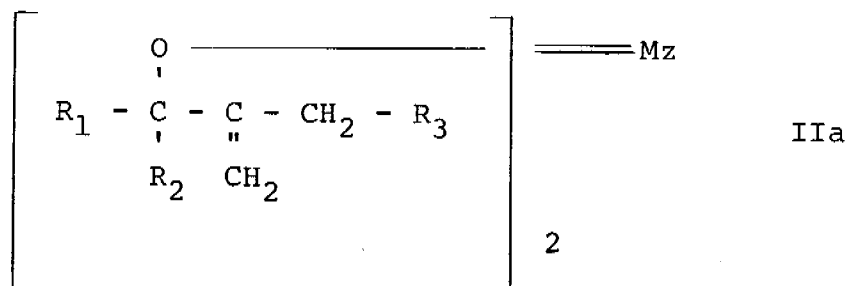
Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla. Niinpä ne voidaan saada saattamalla yhdiste, jonka kaava on



jossa $\text{M}^{\oplus}$ on kationi, reagoimaan solvolyyysi- tai asylointiaineen kanssa, ja tarvittaessa tai haluttaessa muuttamalla saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 tarkoittaa asyyliitähdettä, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_4 tarkoittaa orgaanisen karbonihapon asyyliitähdettä, ja/tai haluttaessa muuttamalla saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 tarkoittaa vetyä, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_4 tarkoittaa orgaanisen karbonihapon asyyliitähdettä, ja/tai haluttaessa muuttamalla saatu kaavan I mukainen yhdiste happoadditiosuolaksi ja/tai saatu happoadditiosuola vapaaksi yhdisteeksi tai jokikin toiseksi happoadditiosuolaksi ja/tai haluttaessa erottamalla isomeeriseos yksittäisiksi isomeereiksi.

Kaavan II mukainen yhdiste, jossa kationi $\text{M}^{\oplus}$ erityisesti on metallikationi voi olla täysin ionimuodossa, kuten on osoitettu symboleilla $\ominus$ ja $\oplus$, tai atomien O ja M välinen sidos voi myös olla osaksi kovalenttinen. Koska vastaavat kaavan II mukaiset yhdisteet ovat helposti saatavissa tarkoittaa M erityisesti alkalimetalliatomia, jonka atomiluku on enintään 19 tai tähdettä Mz-Hal tai $\frac{\text{Mz}}{2}$, jolloin Mz tarkoittaa alkuaineiden jaksollisen järjestelmän toisen ryhmän metalliatomia, jonka atomiluku on 12-56 ja Hal halogeeniatomia.

Alkalimetalliatomina tulee kysymykseen natrium- tai kaliumatomi, ensisijassa kuitenkin litiumatomi. M halogeenimetalliryhmänä Mz-Hal on halogeenikalsium-, halogeenisinkki-, halogeenistrontium-, halogeenikadmium- tai halogeenibarium- tai erityisesti halogeenimagnesium-, kuten vastaava kloori- ja erityisesti vastaava bromimetalli-, kuten bromimagnesiumryhmä. Tähteenä $\frac{\text{Mz}}{2}$ on M kalsium-, sinkki-, strontium-, kadmium- tai bariumatomi ja erityisesti magnesiumatomi, joka on kaksinkertaisesti sitoutunut alkoholitähteen välityksellä alkoksidiksi, jonka kaava on



Kaavan II tai Iia mukaisia yhdisteitä voidaan nimittää alkoksidiiksi (alkoholaateiksi).

Kaavan II mukaiset alkoksidit saatetaan tavanomaiseen tapaan reagoimaan solvolyyysiaineen kanssa ja näin saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_4 tarkoittaa vetyä. Solvolyyysiaineita ovat sellaiset jotka sisältävät aktivoidun vetyatomin, erityisesti vesi, lisäksi orgaaniset hydroksiyhdisteet, kuten alkoholit, esim. alempialkanolit, kuten metanoli tai etanoli; tai fenolit, esim. fenoli, hapot, kuten orgaaniset karboni- tai sulfonihapot, erityisesti alempi- alkaanikarbonihapot, kuten muurahaishappo tai etikkahappo tai metaani- tai tolueenisulfonihappo; tai epäorgaaniset hapot, kuten halogeenivetyhapot, esim. suolahappo. Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan yleensä solvolyyysillä, mieluummin käyttäen vettä, jolloin voidaan lisätä yhdistettä, joka muuttaa muodostuneen, mahdollisesti veteen liukenemattoman emäksen $M-OH$ veteen liukenevaksi yhdisteeksi, esimerkiksi ammoniumkloridia, tai M :ää ekvivalenttinen määrä epäorgaanista tai vahvaa orgaanista happoa, esim. halogeenivetyhappoa tai muurahaishappoa.

Reaktio voidaan suorittaa laajalla lämpötila-alueella, esim. $-50 - +120^{\circ}C$:n, mieluummin $0-5^{\circ}C$:n lämpötiloissa. Liuottimina voidaan käyttää inerttejä polaarisisä liuottimia, erityisesti kuitenkin Grignard-reaktioissa yleisesti käytettyjä, siis erityisesti eetteriryhmiä sisältäviä liuottimia, kuten dialempialkyyliettereitä, esim. dietyylieetteriä, syklisiä alkyleenieettereitä, esim. tetrahydrofuraania tai aralifaattisia eettereitä, esim. anisolia.

Kaavan II mukainen alkoksidi voidaan sinänsä tunnetulla tavalla saattaa reagoimaan myös asyloimisaineen kanssa, jolloin saadaan asyylioksiyhdisteitä, joissa asyyli tarkoittaa joko orgaanisen karbonihapon asyyli- tai R_4 , tai in situ tai seuraavassa reaktiovaiheessa ryhmäksi R_4 muutettavissa olevaa asyyli- tai R_4 .

Asyyli- tai R_4 -ryhmien liittämiseksi sopivia asyloimisaineita ovat esimerkiksi vahvat mineraalihapot, erityisesti rikkihappo tai fosforihappo tai niiden halogenidit ja esterihalogenidit, orgaaniset fosfori- ja sulfonihapot, esimerkiksi metaanifosforihappo, metaanisulfonihappo tai tolueenisulfonihappo, erityisesti niiden esterit, halogenidit tai esterihalogenidit, sekä hiilihappopuoliestereiden ja -puoliamidien halogenidit, ennenkaikkea kuitenkin kaavan R_4OH mukaisen karbonihappojen reaktiokykyiset funktionaaliset johdannaiset. Tällaisia ovat erityisesti niiden anhydridit, ts. symmetriset, mutta

myös seka-anhydridit, esim. sellaiset jotka saadaan epäorgaanisten happojen, kuten halogeenivetyhappojen kanssa, ts. vastaavat happo-halogenidit, esim. -kloridit tai bromidit, sekä sellaiset, jotka saadaan sopivien orgaanisten karbonihappojen, kuten mahdollisesti, mieluummin halogeenilla, kuten fluorilla tai kloorilla substituoitujen alempialkaanikarbonihappojen, esim. pivaliinihapon tai trikloorietikkahapon kanssa, tai puoliestereiden, erityisesti hiilihapon alempi-alkyyli-alkyyli-estereiden kanssa.

Muita kaavan R_4OH mukaisten karbonihappojen johdannaisia ovat niiden aktivoituneet esterit ja reaktiokykyiset amidit, kuten enolierit tai aryyliesterit, esim. 4-nitrofenyyli- tai 2,4-dinitrofenyyliesterit, sekä heteroaromaattiset esterit, kuten bentstriatsoli- tai diasyyli-iminoesterit, esim. sukkinyyli-imino- tai ftalyyli-iminoesterit, mahdollisesti substituoidut l-asyyli-imidatsolidit, 3-asyyli-hydantoiinit sekä orgaanisten karbonihappojen N,N-di-asyyliamidit, kuten N,N-di-asyylialempialkaanikarbonihappoamidit.

Kaavan II mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla. Niitä ei kuitenkaan yleensä eristetä eikä puhdisteta vaan valmistetaan in situ ja saatetaan reagoimaan raa'assa muodossa.

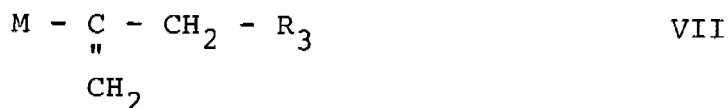
Kaavan II mukaiset lähtöaineet voidaan saada saattamalla kaavan $R_a-C(=O)-R_b$ (III) mukainen ketoni reagoimaan kaavan $M-R_c$ (IV) mukaisen metalliorgaanisen yhdisteen kanssa, jolloin yksi tähteistä R_a , R_b ja R_c tarkoittaa ryhmää R_1 , toinen ryhmää R_2 ja kolmas ryhmää



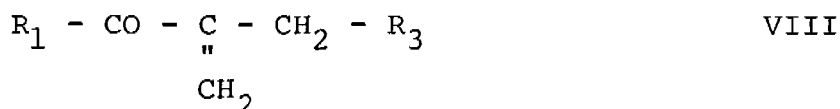
ja R_1 , R_2 , R_3 ja M tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja II.

Aina haluttujen substituenttien laadusta riippuen voidaan tämä reaktio suorittaa eri järjestyksessä tähteisiin R_a , R_b ja R_c nähden.

Erityisesti saatetaan kaavan R_1-CO-R_2 (VI) mukainen ketoni reagoimaan metalliorgaanisen yhdisteen kanssa, jonka kaava on

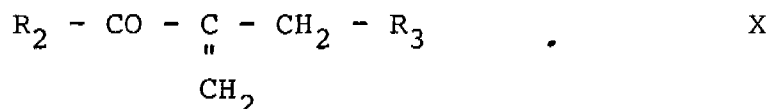


Ketoni, jonka kaava on



voidaan myös saattaa reagoimaan kaavan M-R₂ (IX) mukaisen metalli-
orgaanisen yhdisteen kanssa

tai ketoni, jonka kaava on



voidaan saattaa reagoimaan kaavan M-R₁ (XI) mukaisen metalliorgaanisen yhdisteen kanssa.

Kaavojen VI, VII, VII, IX, X ja XI mukaiset lähtöaineet ovat tunnettuja tai voidaan valmistaa analogiamenetelmien mukaisesti, kuten esimerkeissä mainitulla tavalla. Lähdetään mieluummin kaavan VII mukaisista metalliorgaanisista yhdisteistä, kuitenkin myös kaavan IX ja XI mukaisista yhdisteistä, joissa M tarkoittaa alkalimetalliatomia, jonka atomiluku on enintään 19, erityisesti litiumatomia, tähdettä Mz-Hal, erityisesti MgBr, tai tähdettä $\frac{Mz}{2}$, jolloin Mz tarkoittaa samaa kuin edellä. Metalliorgaanisia, esim. litiumorgaanisia yhdisteitä, voidaan käyttää uudelleenmetallointireagenssin, kuten magnesium-, kalsium-, sinkki-, strontium-, kadmium- tai bariumhalogenidin läsnäollessa. Käytetään vain pieniä (katalyyttisiä) määriä uudelleenmetallointireagenssia niin että vain pieni osa litiumorgaanisesta yhdisteestä muuttuu vastaavaksi, kaksiarvoisen metallin sisältäväksi metalliorgaaniseksi yhdisteeksi. Transmetallointia voidaan myös käyttää kaavojen VII, IX ja XI mukaisen organometalliyhdisteen muuttamiseksi kokonaan menetelmässä tarvittavaksi lähtöaineeksi.

Metalliorgaanisen yhdisteen reaktio ketoyhdisteen kanssa tapahtuu yleensä kosteudelta suojaten liuotin- tai laimennusaineiden läsnäollessa, mieluummin sopivien hiilivetyjen tai eetterihappoatomeja sisältävien liuottimien läsnäollessa, tarvittaessa samalla jäähdytetään tai lämmittäen ja/tai inerttikaasu-, esim. typpi- tai argonatmosfäärissä.

Saatu asyyliyhdiste voidaan sinänsä tunnetulla tavalla lohkaista, mieluummin solvolyyttisesti, esim. hydrolyyttisesti tai alkoholyyttisesti ja erityisesti happojen tai emästen läsnäollessa, jolloin

muodostuu kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_4 on vety.

Reaktiotuotteeseen sisältyvä asyyliühde voidaan haluttaessa jälkeensä, tai sopivien reaktiokomponenttien läsnäollessa, vielä in situ korvata halutulla, orgaanisen karbonihapon asyyliühdeellä R_4 uudelleenesteröintireaktiossa. Niinpä voidaan saatu asyyliyhdiste saattaa reagoimaan esim. aktivoituneen esterin kanssa, kuten jonkin edellämmainitun esterin kanssa, jolloin uudelleenesteröintireaktio voidaan katalysoida tunnetulla tavalla, mieluummin orgaanisilla tai epäorgaanisilla hapoilla tai emäksillä, esim. edellä asylointia edistävänä aineina mainituilla aineilla.

Keksinnön mukaisesti saatujen kaavan I mukaisten yhdisteiden joissa R_4 on vety, muuttaminen vastaaviksi keksinnön mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_4 tarkoittaa orgaanisen karbonihapon asyyliühdetä, voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla saattamalla vapaa alkoholinen yhdiste reagoimaan kaavan R_4OH mukaisen karbonihapon tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa, mieluummin asylointia edistävän aineen, kuten happamen asylointikatalysaattorin, kuten Lewis-hapon tai vahvan orgaanisen hapon tai mineraalihapon, kuten tolueenisulfonihapon tai halogeenivetyhapon, esim. kloorivedyn läsnäollessa, mahdollisesti väkevässä vesiliuoksessa, tai väkevän rikkihapon tai vettä lohkaisevan kondensaatioaineen, kuten karbodiimidin, esimerkiksi N,N-disykloheksyylikarbodiimidin, sopivan karbonyyliyhdisteen, esimerkiksi karbonyyli-diimidatsolin tai isoksatsoliumsuolan tai atseotrooppisten inerttien laimennusaineiden, kuten ksyleenin, tolueenin tai bentseenin läsnäollessa.

Kaavan R_4-OH mukaisten karbonihappojen johdannaisia ovat erityisesti edellämmainitut anhydrit, myös sisäänhydrit (ts. keteenit), erityisesti kuitenkin symmetriset anhydrit tai happohalogenidit. Näitä voidaan tarvittaessa käyttää sopivien happoa sitovien aineiden, esimerkiksi orgaanisten emästen, kuten orgaanisten amiinien, esim. tertiääristen amiinien, kuten trialempialkyyliamiinien, esim. trimetyyliamiinin, trietyyliamiinin tai etyyli-di-isopropyliamiinin tai N,N-dialempialkyylianiliinien, esim. N,N-dimetylianiilin tai pyridiinityyppejä olevien emästen, esim. pyridiinin, sekä alkalikarbonaattien tai -vetykarbonaattien, esim. natrium-, kalium- tai kalsiumkarbonaatin tai -vetykarbonaatin, lisäksi oksiraanien, esimerkiksi alempien 1,2-alkyleenioksidien, kuten etyleenioksidin tai propyleenioksidin läsnäollessa.

Kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_4 on vety, edellä mainittu asylointi voi tapahtua inertissä, mieluummin vedettömässä liuottime-

sa tai liuotinseoksessa, jolloin tarvittaessa työskennellään alennetussa tai korotetussa lämpötilassa, esim. noin -20° - noin 120°C :n lämpötila-alueella, suljetussa astiassa ja/tai inerttikaasu-, erityisesti typpi-atmosfäärissä.

Aina riippuen menetelmäolosuhteista ja lähtöaineista saadaan kaavan I mukaiset lopputuotteet vapaassa muodossa tai happoadditiosuolojensa muodossa, jotka tavanomaiseen tapaan voidaan muuttaa toisikseen tai muiksi suoloiksi. Kaavan I mukaiset vapaat emäkset muodostuvat saaduista happoadditiosuoloista, esim. käsittelemällä emäksillä tai emäksisillä ioninvaihtajilla, kun taas vastaavat vapaat emäkset muutetaan happoadditiosuoloiksi saattamalla reagoimaan orgaanisten tai epäorgaanisten happojen, erityisesti sellaisten happojen kanssa jotka sopivat farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen muodostamiseen, kuten edellä mainittujen emästen kanssa.

Suoloja voidaan myös käyttää uusien yhdisteiden puhdistamiseksi, esim. muuttamalla vapaat yhdisteet suoloiksi, eristämällä nämä ja muuttamalla ne jälleen vapaiksi yhdisteiksi. Koska uudet yhdisteet vapaassa muodossa ja suolojensa muodossa ovat hyvin samankaltaisia, on edelläolevassa ja jäljempänä seuraavassa vapailla yhdisteillä samanaikaisesti ja tarkoituksenmukaisesti ymmärrettävä tarkoitettavan mahdollisesti myös vastaavia suoloja.

Saadut rasemaatit voidaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi seuraavalla tavalla muuttaa optisiksi antipodeiksi: Raseemiset emäkset, liuotettuina sopivaan inerttiin liuottimeen, saatetaan reagoimaan optisesti aktiivisen hapon kanssa ja erotetaan saadut suolat, esim. käyttämällä hyväksi niiden eri liukoisuuksia, diastereomeereiksi, joista uusien emästen antipodit voidaan vapauttaa alkalisilla aineilla. Erityisen käyttökelpoisia optisesti aktiivisia happoja ovat viinihapon, di-0,0'-p-toluyyliviinihapon, omenahapon, mantelihapon, kamferi-10-sulfonihapon, kiinahapon tai askorbiinihapon D- ja L-muodot. Erottaminen voidaan suorittaa esimerkiksi kiteyttämällä saatu puhdas rasemaatti optisesti aktiivisesta liuotimesta. Eristetään mieluummin tehokkaampi molemmista antipodeista.

Keksintö koskee myös menetelmän niitä suoritusmuotoja, joissa lähdetään menetelmän missä tahansa vaiheessa välituotteina saatavasta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat menetelmän vaiheet, tai joissa lähtöaineet muodostetaan reaktio-olosuhteissa tai reaktiokomponentteja mahdollisesti käytetään johdannaisten, kuten suolojen muodossa.

Keksinnön mukaisissa reaktioissa käytetään mieluummin sellaisia

lähtöaineita, joista saadaan edellämainittuja edullisena pidettyjä yhdisteitä.

Uusia yhdisteitä voidaan käyttää esim. farmaseuttisten valmisteiden muodossa, jotka sisältävät tehokkaan määrän aktiiviainetta, mahdollisesti yhdessä epäorgaanisten tai orgaanisten, kiinteiden tai nestemäisten farmaseuttisesti käyttökelpoisten kantaja-aineiden kanssa, ja jotka sopivat enteraaliseen tai parenteraaliseen annostukseen. Niinpä käytetään tabletteja tai liivatekapseleita, jotka sisältävät tehoainetta yhdessä laimennusaineiden, esim. laktoosin, dekstroosin, sakkaroosin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan ja/tai glysiinin, ja voiteluaineiden, esim. piimaan, talkin, steariinihapon tai sen suolojen, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatin, ja/tai polyetyleeniglykolin kanssa; tabletit sisältävät myös sideaineita, esim. magnesiumaluminiumsilikaattia, tärkkelystä, kuten maissi-, vehnä-, riisi- tai nuolijuuritärkkelystä, liivatetta, traganttia, metyyliiselluloosaa, natriumkarboksimeyyliiselluloosaa ja/tai polyvinyylipyrrolidonia, ja haluttaessa hajottamisaineita, esim. tärkkelystä, agaria, algiinihappoa tai sen suolaa, kuten natriumalginaattia ja/tai kuohuseoksia, tai adsorptioaineita, väriaineita, makuaineita tai makeuttamisaineita. Uusia farmakologisesti tehokkaita yhdisteitä voidaan myös käyttää ruiskutettavien, esim. suoneen annettavien valmisteiden tai infuusiomuosten muodossa. Tällaiset liuokset ovat mieluummin isotonisia vesipitoisia liuoksia tai suspensioita, jolloin nämä voidaan valmistaa ennen käyttöä esim. lyofisiloiduista valmisteista jotka sisältävät pelkkää tehoainetta tai tätä yhdessä kantaja-aineen esim. manniitin kanssa. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla steriloituja ja/tai sisältää apuaineita, esim. säilöntä-, stabilointi-, kostutus- ja/tai emulgointiaineita, liukoisuutta edistäviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai puskureita. Farmaseuttiset valmisteet voivat haluttaessa sisältää muita farmakologisesti arvokkaita aineita, ja ne valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisilla sekoitus-, granulointi-, rakeistamis-, liuotus- tai lyofilisointimenetelmillä, ja ne sisältävät noin 0,1-100 %, erityisesti noin 1- noin 50 %, lyofilisaatit jopa 100 % aktiiviainetta. Suositeltava päiväannos noin 75 kg painavalle lämminveriselle on noin 50- noin 150 mg/päivä antidepressiivista ja antiagressiivista käyttöä varten.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä; lämpötilat on annettu Celsius-asteina ja sul.p. tarkoittaa sulamispistettä.

Esimerkki 1:

7,5 g:aan magnesiumia (0,3 moolia), kuivattu ja jodilla aktivoitu, 20 ml:ssa tetrahydrofuraania lisätään 0,5 ml etyylibromidia, jolla Grignard-reaktio saatetaan käyntiin. Siihen tiputetaan sitten noin 15 minuutin kuluessa 49,2 g (0,3 moolia) 1-(dimetyyliaminometyyli)-vinyylibromidia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania siten, että liuos pysyy kiehuvana. Keitetään vielä 60 minuuttia kunnes magnesium on liuennut. Sen jälkeen jäähdytetään 25^o:seen ja lisätään tipoittain 45,8 g (0,25 moolia) 4-bentsoyylipyridiiniä 125 ml:ssa tetrahydrofuraania, jolloin lämpötila jäädyttämällä pysytetään alle 40-45^o. Hämmennetään 6 tuntia samalla palautusjäädyttäen. Näin saatu alkoksidi lisätään 60 g:aan ammoniumkloridia 500 ml:ssa vettä, uutetaan eetterillä, eetteri uutetaan 2N etikkahapolla (375 ml) ja vapautetaan tästä 10N natriumhydroksidilla emäs, 1-fenyyli-1-(4-pyridyyli)-2-dimetyyliaminometyyli-2-propen-1-oli. Saatu öljy uutetaan eetterillä, pestään vedellä ja emäs saadaan eetterijäännöksestä. Se kiteytyy jonkin ajan kuluttua ja sulaa uudelleenliuottamisen jälkeen etikkaesteristä 78-80^o:ssa. Emäksestä voidaan etikkahappoetyyliesterissä yhdellä ekvivalentilla alkoholista suolahappoa valmistaa monohydrokloridia, sul.p. 194-196^o; mukana on modifikaatio joka sulaa 129-131^o:ssa, jähmettyy uudestaan ja sulaa uudestaan 194-196^o:ssa.

Samaa tuotetta saadaan menettelemällä seuraavalla tavalla:

Edellä mainitulla tavalla valmistettuun 1-(dimetyyliaminometyyli)-vinyyli-magnesiumbromidiin lisätään 25^o:ssa samalla jäädyttäen 25,8 g (0,25 moolia) bentsonitriiliä 25 ml:ssa tetrahydrofuraania ja annetaan reagoida edelleen kuten edellä on mainittu. Hajottamisen jälkeen ammoniumkloridilla saatu emäs liuotetaan eetteriin ja uutetaan 2N suolahapolla. Suolahappamista uutteista saadaan kuumentamalla vähän aikaa 90^o:ssa (imiinin lohkaistumiseksi), jäädyttämisen, käsittelyn jälkeen 10N natriumhydroksidilla ja eetterin lisäämisen jälkeen β-dimetyyliamino-α-metyyleeni-propiofenonia, joka saatetaan reagoimaan -50^o:ssa 0,2 moolin kanssa 4-pyridyyli-litiumia {valmistettu 0,24 moolista, ts. 154 ml:sta 10 %:sta butyyllilitiumia heksaanissa ja 35,0 g:sta 4-bromipyridiiniä (0,22 moolia) tetrahydrofuraanissa -60^o - -40^o:ssa}. Lämpötilan annetaan nousta 0^o:seen, näin saatu litiumalkoksidiliuos laimennetaan eetterillä, alkoksidi hydrolysoidaan pesemällä toistuvasti vedellä, emäksinen aineosuus uutetaan 2N suolahapolla, suolahapan uute tehdään alkaliseksi, liuotetaan eetteriin, pestään vielä läsnäoleva pyridiini toistuvasti vedellä ja eetteristä saadaan 1-fenyyli-1-(4-pyridyyli)-2-(dimetyyliaminometyyli)-

2-propen-1-olia, joka on identtinen edellä selitetyn tuotteen kanssa.

Sama yhdiste saadaan myös seuraavan menetelmän mukaisesti:

Edellä mainitulla tavalla valmistettuun 1-(dimetyyliaminometyyli)-vinyylimagnesiumbromidiliuokseen lisätään 15^o:ssa samalla jäähdyttään 26,0 g (0,25 moolia)- 4-syaanipyridiiniä 125 ml:ssa tetrahydrofuraania ja käsitellään edelleen kuten edellä on selitetty ensimmäisen menetelmän yhteydessä: ammoniumkloridiliuoksen avulla erotettu emäs liuotetaan eetteriin ja uutetaan 2N suolahapolla. Suolahapanta uutetta kuumennetaan 5 minuuttia 90^o:ssa imiinin lohkaisemiseksi, tehdään alkaliseksi 10N natriumhydroksidilla ja uutetaan eetterillä. Eetteriuute koostuu pienen määrän 4-syaanipyridiiniä epäpuhtautena sisältävästä 4-{ α -(dimetyyliaminometyyli)-akryloyyli}-pyridiinistä. Raaka ketoni saatetaan reagoimaan 0,2 moolin kanssa fenyyylimagnesiumbromidia {valmistettu 31,4 g:sta (0,2 moolista) bromibentseeniä ja 4,8 g:sta (0,2 moolia) magnesiumia eetterissä}, jolloin fenyyylimagnesiumbromidiin lisätään tipoittain samalla jäähdyttään 15^o:ssa akryloyylipyridiinijohdannainen 150 ml:ssa tetrahydrofuraania ja keitetään sen jälkeen 4 tuntia palautusjäähdyttään. Näin saatu bromimagnesiumalkoksidisuspensio hydrolysoidaan vesipitoisella ammoniumkloridiliuoksella, liuotetaan eetteriin, emäs uutetaan 200 ml:lla 2N etikkahappoa, uutetaan käsitellään 10N natriumhydroksidilla ja erottunut, raaka 1-fenyyli-1-(4-pyridyyli)-2-(dimetyyliaminometyyli)-2-propen-1-oli liuotetaan kuten edellä eetteriin ja puhdistetaan.

Esimerkki 2:

14,4 g:aan (0,6 moolia) magnesiumia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania lisätään 0,5 ml etyylibromidia. Kun reaktio on päässyt alkuun saatetaan reagoimaan esimerkissä 1 kuvatulla tavalla 98,4 g:n kanssa (0,6 moolia) 1-(dimetyyliaminometyyli)-vinylibromidia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania. Jäähdytetään 15^o:seen ja lisätään tipoittain 91,6 g (0,5 moolia) 2-bentsoyyli-pyridiiniä 250 ml:ssa tetrahydrofuraania. Kuumennetaan sen jälkeen 6 tuntia palautusjäähdyttään ja jäähdytetään näin saatu liuos, joka myös sisältää suspensoitua bromimagnesiumalkoksidia. Alkoksidin hydrolysoimiseksi kaadetaan 120 g:aan ammoniumkloridia 1 litrassa vettä, liuotetaan eetteriin, uutetaan tämä vedellä ja sen jälkeen 250 ml:lla 2N suolahappoa. Suolahaposta saostetaan 10N natriumhydroksidilla raakaa 1-fenyyli-1-(2-pyridyyli)-2-(dimetyyliaminometyyli)-2-propen-1-olia, joka puhdistetaan dihydrokloridinsa kautta liuottamalla se etikkahappoetyyliesteriin ja lisäämällä 2 moolia alkoholista suolahappoa (noin 2,3N). Dihydroklori-

di sulaa 203-204⁰:ssa hajoten.

Esimerkki 3:

Esimerkeissä 1 ja 2 selitetyllä tavalla saatetaan 14,4 g (0,6 moolia) magnesiumia ja 98,4 g (0,6 moolia) 1-(dimetyyliaminometyyli)-vinylibromidia reagoimaan tetrahydrofuraanissa ja reaktiotuotteen tiputetaan 20-30⁰:ssa 91,6 g (0,5 moolia) 3-bentsoyyli-pyridiiniä liuotettuna 250 ml:aan tetrahydrofuraania. Kaadetaan 120 g:aan ammoniumkloridia litrassa vettä, uutetaan erottunut emäs eetterillä, pestään vedellä, eetteri uutetaan 250 ml:lla 2N suolahappoa (0,5 moolia) ja pestään vedellä. Suolahappo ja pesuvesi tehdään alkali-seksi 10N natriumhydroksidilla ja lisätään eetteriä. Eetterijäännöksestä saatu raaka 1-fenyyli-1-(3-pyridiyyli)-2-(dimetyyliaminometyyli)-2-propen-1-oli puhdistetaan dihydrokloridin kautta, kuten esimerkissä 2 on selitetty; yhdiste sulaa 202-204⁰:ssa hajoten.

Esimerkki 4:

Esimerkeissä 1, 2 ja 3 selitettyjen menetelmien mukaan saatetaan 7,2 g (0,3 moolia) magnesiumia reagoimaan 0,5 ml:n kanssa etyylibromidia ja 57,2 g:n kanssa (0,3 moolia) 1-(2-pyrrolidinyyli-metyyli)-vinylibromidia tetrahydrofuraanissa 1-(1-pyrrolidinyyli-metyyli)-vinyylimagnesiumbromidiksi ja annetaan sen jälkeen reagoida 45,8 g:n kanssa (0,25 moolia) 4-bentsoyyli-pyridiiniä. Keitetään 6 tuntia palautusjäähdyttämällä minkä jälkeen alkoksidisuspensio kaadetaan 60 g:aan ammoniumkloridia 500 ml:ssa vettä, liuotetaan eetteriin, pestään vedellä ja uutetaan 200 ml:lla 2N etikkahappoa. Etikkaesteriutteen saadaan lisäämällä 10N natriumhydroksidia ja liuottamalla eetteriin eetterijäännöksenä 1-fenyyli-1-(4-pyridiyyli)-2-(1-pyrrolidinyyli-metyyli)-2-propen-1-olia, joka kiteytyy hitaasti. Monohydrokloridi valmistetaan etikkahappoetyyliesterissä ekvimolaarisella määrällä alkoholista suolahappoa. Se sulaa 191-193⁰:ssa.

Esimerkki 5:

Esimerkeissä 1, 2 ja 4 selitettyjen menetelmien mukaisesti saatetaan 7,2 g (0,3 moolia) magnesiumia ja 0,5 ml etyylibromidia reagoimaan 65,7 g:n kanssa (0,3 moolia) 1-(4-metyyli-1-piperatsinyyli-metyyli)-vinylibromidia. Saatu 1-(4-metyyli-1-piperatsinyyli-metyyli)-vinyylimagnesiumbromidi saatetaan reagoimaan 45,8 g:n (0,25 moolia) kanssa 4-bentsoyyli-pyridiiniä yli yön kiehuessa tetrahydrofuraanissa. Bromimagnesiumalkoksidi kaadetaan 60 g:aan ammoniumkloridia vedessä, liuotetaan eetteriin, pestään vedellä, uutetaan yhteensä 375 ml:n kanssa 2N etikkahappoa, etikkahappouute tehdään alkali-seksi 10N natriumhydroksidilla, liuotetaan eetteriin, pestään vedellä,

ja eetterijäännöksenä saadaan 1-fenyyli-1-(4-pyridyyli)-2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli-metyyli)-2-propen-1-olia, joka puhdistetaan dihydrokloridin kautta liuottamalla emäs etikkahappoetyyliesteriin ja lisäämällä 2 molaarista määrää alkoholista suolahappoa, haihduttamalla kuiviin ja kiteyttämällä pienestä määrästä etikkahappoetyyliesteri-isopropanolia. Dihydrokloridi sulaa 225-227^o:ssa hajoten.

Esimerkki 6:

Esimerkkejä 1-5 vastaavasti valmistetaan 1-(dimetyyliaminometyyli)-vinyylimagnesiumbromidista ja 4-(4-klooribentsoyyli)-pyridiinistä 1-(4-kloorifenyyli)-1-(4-pyridyyli)-2-(dimetyyliaminometyyli)-2-propen-1-olia, jonka monohydrokloridi sulaa 170-173^o:ssa.

Esimerkki 7:

Esimerkkejä 1-5 vastaavasti valmistetaan 1-(dimetyyliaminometyyli)-vinyylimagnesiumbromidista ja 4-(4-isopropyyli-bentsoyyli)-pyridiinistä 1-(4-isopropyyli-fenyyli)-1-(4-pyridyyli)-2-(dimetyyliaminometyyli)-2-propen-1-olia, jonka monohydrokloridi sulaa 198-200^o:ssa.

Lähtöaine, 4-(4-isopropyyli-bentsoyyli)-pyridiini, valmistetaan seuraavalla tavalla:

7,2 g:aan magnesiumia (0,3 M), joka on aktivoitu jodilla ja suspensoitu 20 ml:aan tetrahydrofuraania, lisätään tipoittain 59,7 g 4-bromikumolia (0,3 M) 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, jolloin reaktio saatetaan alkuun lievästi lämmittämällä ja sen jälkeen säädetään tiiputtaminen siten että seos kiehuu lievästi. Pidetään 90 minuuttia 95^o:n hauteessa, jäädytetään 20^o:seen ja listään tipoittain sitten 26,0 g 4-syaanipyridiiniä (0,25 M) 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, hämmennetään 8 tuntia 95-100^o:n hauteessa, kaadetaan 60 g:aan ammoniumkloridia 50 ml:ssa vettä ja saadaan öljy, joka liuotetaan eetteriin. Muodostunut imiini uutetaan 2N suolahapolla (yhteensä 600 ml), suolahapan liuos pidetään 20 minuuttia 95^o:n vesihauteessa imiinin saippuoimiseksi, sen jälkeen lisätään 300 ml 10N natriumhydroksidia ja uutetaan eetterillä. Eetteristä kiteytyy haihdutettaessa 4-(4-isopropyylibentsoyyli)-pyridiiniä, sul.p. 56-59^o, joka liuotetaan 250 ml:aan bentseeniä ja pestään kaksi kertaa vedellä. Haihduttamalla bentseeni pois saadaan puhdasta ketonia, sul.p. 58-61^o.

Esimerkki 8:

Esimerkkejä 1, 2, 4 ja 5 vastaavasti saadaan 1-(dimetyyliaminometyyli)-vinyylimagnesiumbromidista ja 4-(5-isopropyyli-2-metyylibentsoyyli)-pyridiinistä 1-(5-isopropyyli-2-metyyli-fenyyli)-1-(4-pyridyyli)-2-(dimetyyliaminometyyli)-2-propen-1-olia, jonka monohydrokloridi sulaa 125-128^o:ssa.

Lähtöaine, 4-(5-isopropyyli-2-metyyli-bentsoyyli)-pyridiini, valmistetaan esimerkin 7 4-(4-isopropyyli-bentsoyyli)-pyridiiniä vastaavasti, kuitenkin tislataan raaka ketoni ja saadaan se öljynä, jonka k.p. on $145^{\circ}/0,05$ ($132-133^{\circ}/0,01$).

Esimerkki 9:

Esimerkeissä 1 ja 2 selitetyn menetelmän mukaan saatetaan 7,2 g (0,3 moolia) magnesiumia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania reagoimaan 0,5 ml:n kanssa etyylibromidia ja sen jälkeen 49,2 g:n kanssa (0,3 moolia) 1-(dimetyyliaminometyyli)-vinyylibromidia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania Grignard-yhdisteeksi. Tämä jäähdytetään 20° :seen. Sen jälkeen lisätään annoksittain 25,0 g (0,125 moolia) 4-(4-hydroksi-bentsoyyli)-pyridiiniä suspensiona 100 ml:ssa tetrahydrofuraania. Sen jälkeen kuumennetaan 4 tuntia palautusjäähdyttäen. Näin saatu bromimagnesiumalkoksidi-bromimagnesiumfenolaatti kaadetaan 60 g:aan ammoniumkloridia 500 ml:ssa vettä, liuotetaan eetteriin, pestään kahdesti vedellä, uutetaan 300 ml:lla 1N suolahappoa, pestään jälleen vedellä ja suolahappouute tehdään alkaliseksi 170 ml:lla 2N ammoniakkaa. Erottuva öljy kiteytyy heti. Se imusuodatetaan ja pestään vedellä. Kiteet kiteytetään uudestaan alkoholi-etikkahappo-etyyliesteriseoksesta (1:1). Saadaan 1-(4-hydroksi-fenyyli)-1-(4-pyridyyli)-2-dimetyyliaminometyyli-2-propen-1-olia, sul.p. $174-180^{\circ}$. Jos emäs liuotetaan alkoholiin ja lisätään laskettu määrä 2,3N alkoholist suolahappoa kiteytyy emäksen monohydrokloridi heti, sul.p. $178-180^{\circ}$.

Lähtöaineena käytetty 4-(4-hydroksi-bentsoyyli)-pyridiini saadaan keittämällä 4-(4-metoksi-bentsoyyli)-pyridiiniä ylimäärän kanssa 48 %:sta bromivetyhappoa hydrobromidina (hydrobromidin sul.p. $250-253^{\circ}$) ja emäs saadaan liuottamalla 2N natriumhydroksidiin ja saostamalla kyllästetyllä NH_4Cl -liuoksella, sul.p. $249-250^{\circ}$.

Esimerkki 10:

Vastaavalla tavalla saadaan valitsemalla sopivat lähtöaineet seuraavat yhdisteet:

- a) 1-fenyyli-1-(2-pyridyyli)-2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli-metyyli)-2-propen-1-oli, jonka monohydrokloridi uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolin ja etikkahappoetyyliesterin seoksesta sulaa $187-189^{\circ}$:ssa;
- b) 1-fenyyli-1-(3-pyridyyli)-2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli-metyyli)-2-propen-1-oli, jonka monohydrokloridi, joka saadaan hemihydraattina, uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista sulaa $202-204^{\circ}$:ssa;

- c) 1-fenyyli-1-(1-metyyli-5-pyratsolyyli)-2-dimetyyliaminometyyli-2-propen-1-oli, jonka hydrokloridi uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolin ja etikkahappoetyyliesterin seoksesta sulaa 176-178^o:ssa;
- d) 1-fenyyli-1-(1-metyyli-2-pyrrolyyli)-2-dimetyyliaminometyyli-2-propen-1-oli, jonka hydrokloridi uudelleenkiteyttämisen jälkeen asetonin, etanolin ja dietyylieetterin seoksesta sulaa 152-153^o:ssa;
- e) 1-fenyyli-1-(2-tienyyli)-2-dimetyyliaminometyyli-2-propen-1-oli, jonka hydrokloridi uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista ja etikkahappoetyyliesteristä sulaa 164-166^o:ssa;
- f) 1-fenyyli-1-(1-fenyyli-2-imidatsolyyli)-2-dimetyyliaminometyyli-2-propen-1-oli, jonka monohydrokloridi, joka saadaan monohydraattina, uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolin ja etikkahappoetyyliesterin seoksesta sulaa 147-150^o:ssa;
- g) 1-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-1-(1-metyyli-2-imidatsolyyli)-2-dimetyyliaminometyyli-2-propen-1-oli, jonka monohydrokloridi uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista ja etikkahappoetyyliesteristä sulaa 181-183^o:ssa;
- h) 1-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-1-(1-fenyyli-2-imidatsolyyli)-2-dimetyyliaminometyyli-2-propen-1-oli, jonka monohydrokloridi, joka saadaan monohydraattina, uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolin ja etikkahappoetyyliesterin seoksesta sulaa 112-117^o:ssa;
- i) 1-(4-metoksi-fenyyli)-1-(4-pyridyyli)-2-dimetyyliaminometyyli-2-propen-1-oli, joka ra'assa muodossa sulaa 76-79^o:ssa; hydrokloridi sulaa uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanoli-asetonista dietyylieetteriä lisättäessä 172-173^o:ssa;
- j) 1-fenyyli-1-(1-fenyyli-2-pyrrolyyli)-2-dimetyyliaminometyyli-2-propen-1-oli (monohydrokloridina);
- k) 1-fenyyli-1-(1-fenyyli-4-pyratsolyyli)-2-dimetyyliaminometyyli-2-propen-1-oli (monohydrokloridina); ja
- l) 1-fenyyli-1-(2-furyyli)-2-dimetyyliaminometyyli-2-propen-1-oli (monohydrokloridina).

Lähtöaineet ovat joko tunnettuja tai ne voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Esimerkissä c) lähtöaineena käytetty 1-metyyli-5-bentsoyylipyratsoli saadaan seuraavalla tavalla:

24,6 g 1-metyylipyratsolia (0,3 M) liuotetaan 100 ml:aan tetrahydrofuraania ja lisätään tipoitain huoneen lämpötilassa 21 g (0,33 M) butyyllilitiumia 15 %:sena liuoksena heksaanissa 0^o:ssa samalla jäällä jäähdyttäen, hämmennetään 2 tuntia huoneen lämpötilassa, lisätään 30,9 g (0,3 M) bentsonitriiliä 75 ml:ssa tetrahydrofuraania

samalla hämmentäen ja jäähdyttäen 0° :ssa, kuumennetaan sen jälkeen 2 tuntia 80° :n hauteessa, jäähtynyt liuos hajotetaan 200 ml:lla vettä samalla jäähdyttäen jää-keittosuolalla, liuotetaan eetteriin, eetteri pestään 2N suolahapolla, sen jälkeen vedellä, eetteri haihdutetaan ja näin saadaan 1-metyyli-5-bentsoyyli-pyratsolia. Suolahappo-uute lämmitetään 50° :seen, tehdään alkaliseksi, lisätään eetteriä, haihdutetaan, molemmat haihdutusjäännökset yhdistetään ja tislataan, k.p. $147-150^{\circ}/9$, sul.p. $39-40^{\circ}$.

Esimerkissä f) lähtöaineena käytetty 1-fenyyli-2-bentsoyyli-imidatsoli valmistetaan samalla tavalla kuin kohdassa c) selitetty ketoni 1-fenyyli-imidatsolista ja bentsonitriilistä. Se saadaan suolahappamasta uutteesta 30 minuutin kuumentamisen jälkeen vesihauteella, lisäämällä 10N natriumhydroksidia ja uuttamalla eetterillä vaaleankeltaisena öljynä, jota käytetään edelleen sellaisena.

Esimerkissä g) lähtöaineena käytetty 1-metyyli-2-(3,4-dimetoksibentsoyyli)-imidatsoli saadaan seuraavalla tavalla:

7,2 g:sta (0,3 M) aktivoitua magnesiumia ja 32,7 g:sta (0,3 M) etyylibromidia valmistetaan tetrahydrofuraanissa etyylimagnesiumbromidiliuos. Tämä jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja siihen lisätään tiipoittain 24,6 g 1-metyyli-imidatsolia (0,3 M) 75 ml:ssa tetrahydrofuraania, kuumennetaan sen jälkeen 1 tunti 95° :n hauteessa ja jäähdytetään 20° :seen ja samalla jäällä jäähdyttäen siihen lisätään tiipoittain 40,8 g veratronitriiliä (0,25 M). Kuumennetaan 6 tuntia $95-100^{\circ}$:n hauteessa, jäähdytetään, kaadetaan 60 g:aan ammoniumkloridia 500 ml:ssa vettä, liuotetaan eetteriin ja uutetaan eetteri huolellisesti (= useita kertoja) 2N suolahapolla. Uutetta kuumennetaan 30 minuuttia 95° :ssa, jäähdytetään, lisätään 10N natriumhydroksidia. Erottuva öljy kiteytyy, imusuodatetaan, pestään huolellisesti vedellä ja sen jälkeen eetterillä. Ammoniumkloridiliuoksesta erottuu seostettaessa suuri määrä lisää samaa ketonia. Molemmat osuudet yhdistetään ja ne sulavat $119-120^{\circ}$:ssa.

Esimerkissä h) lähtöaineena käytetty 1-fenyyli-2-(3,4-dimetoksibentsoyyli)-imidatsoli saadaan 1-fenyyli-imidatsolista ja veratronitriilistä kohdassa g) selitetyn menetelmän mukaan, sul.p. $123-125^{\circ}$.
Esimerkki 11:

Esimerkeissä 1 ja 2 selitetyn menetelmän mukaan saatetaan 7,2 g (0,3 M) magnesiumia (kuivattu ja käsitelty 0,5 ml:lla etyylibromidia) reagoimaan 49,2 g:n kanssa (0,3 M) 1-(dimetyyliaminometyyli)-vinyyli-bromidia 70 ml:ssa tetrahydrofuraania, muodostunut Grignard-liuos

jäähdytetään 20^o:seen ja siihen lisätään tipoittain 35,4 g (0,15 M) 1-metyyli-2-bentsoyyli-imidatsolia 125 ml:ssa tetrahydrofuraania. Kuumennetaan 4 tuntia 95-100^o:n hauteessa, kaadetaan 60 g:aan ammoniumkloridia 500 ml:ssa vettä, liuotetaan eetteriin, uutetaan 1N suolahapolla (yhteensä 350 ml) ja vapautetaan 10N natriumhydroksidillä 1-fenyyli-1-(1-metyyli-2-bentsimidatsolyyli)-2-dimetyyliaminometyyli-2-propen-1-oli, joka vähitellen kiteytyy ja sen jälkeen imusuodatetaan, suspensoidaan etikkahappoetyyliesteriin ja eristetään uudestaan. Emäksen sul.p. 139-141^o.

22,0 g emästä liuotetaan 125 ml:aan etikkahappoetyyliesteriä ja siihen lisätään 25,6 ml 2,68 N alkoholista suolahappoa, jolloin monohydrokloridi heti kiteytyy. Tämä sulaa 192-195^o:ssa.

Vastaavalla tavalla voidaan 4-kloorifenyyli-1-(1-fenyyli-2-imidatsolyyli)-ketonista ja 1-(dimetyyliaminometyyli)-vinyylimagnesiumbromidista valmistaa 1-(4-kloorifenyyli)-1-(1-fenyyli-2-imidatsolyyli)-2-dimetyyliaminometyyli-2-propen-1-olia, jonka monohydrokloridi sulaa 182-183^o:ssa.

Esimerkki 12:

20,1 g (0,075 M) 1-fenyyli-1-(4-pyridyyli)-2-dimetyyliaminometyyli-2-propen-1-olia kuumennetaan 100 ml:n kanssa asetanhydridiä 4 tuntia 100^o:ssa, liuos haihdutetaan tyhjössä, jäännös liuotetaan eetteriin ja kylmään 2N natriumhydroksidiin, eetteriliuos pestään kahdesti vedellä ja haihdutetaan. Hartsimainen jäännös muutetaan hydrokloridiksi liuottamalla se 50 ml:aan etikkaesteriä, lisäämällä 25 ml 2,5N alkoholista suolahappoa, haihduttamalla ja antamalla jäännöksen seistä pienen määrän kanssa etikkaesteriä. Yli yön kiteytyy 1-fenyyli-1-(4-pyridyyli)-2-dimetyyliaminometyyli-1-asetoksi-2-propeeni-monohydrokloridia, sul.p. 119-123^o (hajoten ja kaasua kehittäen).

Esimerkki 13:

28,0 g (0,087 M) 1-fenyyli-1-(2-pyridyyli)-2-{4-metyyli-piperatsinyyli-(1)-metyyli}-2-propen-1-olia hämmennetään 300 ml:n kanssa propionihappoa, 30 ml:n kanssa propionihappoanhydridiä ja 60 g:n kanssa väkevää rikkihappoa (0,6 M) 8 tuntia 50^o:ssa, haihdutetaan 60-70^o:ssa pyörivässä haihduttimessa, pestään 400 ml:lla vettä ja saostetaan emäs öljynä kirkkaasta liuoksesta lisäämällä 150 ml 10N natriumhydroksidia. Tämä liuotetaan eetteriin, pestään vedellä, haihdutetaan ja jäännös muutetaan monohydrokloridiksi, liuottamalla se 50 ml:aan alkoholia ja lisäämällä 31 ml 2,41N alkoholista suolahappoa ja sitten hitaasti 100 ml eetteriä. Saadaan 1-fenyyli-1-(2-pyridyyli)-2-{4-metyyli-piperatsinyyli-(1)-metyyli}-1-propionyylioksi-2-propeeni-

monohydrokloridia, sul.p. 199-202^o.

Esimerkki 14:

Tabletit, jotka sisältävät 30 mg 1-fenyyli-1-(4-pyridyyli)-2-(dimetyyliaminometyyli)-2-propen-1-oli-monohydrokloridia, voidaan valmistaa esim. seuraavaa koostumusta käyttäen.

	<u>tablettia kohti</u>
1-fenyyli-1-(4-pyridyyli)-2-(dimetyyliamino- metyyli)-2-propen-1-oli-monohydrokloridia	30,0 mg
kolloidista piihappoa	3,0 mg
maitosokeria	20,0 mg
vehnätärkkelystä	10,0 mg
selluloosajauhetta	20,0 mg
marantatärkkelystä	10,0 mg
talkkia	6,0 mg
magnesiumstearaattia	1,0 mg
	100,0 mg
	=====

Valmistus:

1-fenyyli-1-(4-pyridyyli)-2-(dimetyyliaminometyyli)-2-propen-1-oli-monohydrokloridi, maitosokeri, vehnätärkkelys ja selluloosajauhe sekoitetaan ja tämä seos kostutetaan huolellisesti etyylialkoholilla. Sen jälkeen lisätään kolloidinen piihappo pieninä annoksina ja vaivataan kunnes muodostuu plastinen massa. Tämä massa puristetaan seulan läpi, jonka silmukkakoko on 4-5 mm ja kuivataan 45^o:ssa. Kuivattu granulaatti puristetaan seulan läpi jonka silmukkakoko on 0,8-1,0 mm ja sekoitetaan homogeenisesti hajottamis-, voitelu- ja liukastusaineiden kanssa. Tablettiseos puristetaan tavanomaiseen tapaan tableteiksi, joiden bruttopaino on 100 mg.

Esimerkki 15:

Kovaliiivatekapselit, jotka sisältävät 50 mg 1-fenyyli-1-(4-pyridyyli)-2-(dimetyyliaminometyyli)-2-propen-1-oli-monohydrokloridia, voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavaa koostumusta käyttäen:

	<u>kapselia kohti</u>
1-fenyyli-1-(4-pyridyyli)-2-(dimetyyliamino- metyyli)-2-propen-1-oli-monohydrokloridia	50,0 mg
maitosokeria	54,5 mg
talkkia	5,0 mg
kolloidista piihappoa	0,5 mg
	110,5 mg
	=====

Valmistus:

1-fenyyli-1-(4-pyridyyli)-2-(dimetyyliaminometyyli)-2-propen-1-oli-monohydrokloridi sekoitetaan maitosokerin, talkin ja kolloidisen piihapon kanssa homogeenisesti. Kapselitäyttö- ja -sulkemiskoneella kapseliseos täytetään kovaliiivatekapseleihin joiden suuruus on 4. Keskimääräinen täyttöpaino kapselia kohti on 110 mg.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan II lähtöaineessa $M^{\oplus}$ on metallikationi.

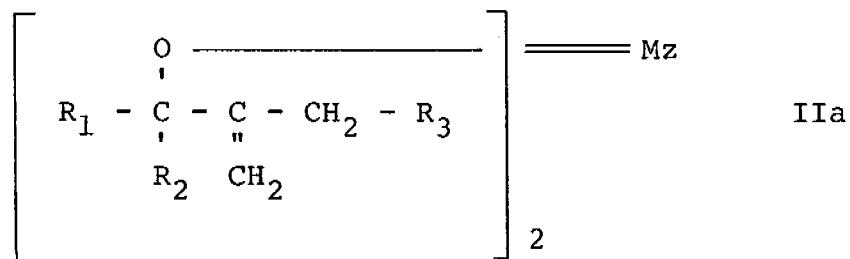
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukaisessa lähtöaineessa atomien O ja M välinen sidos on luonteeltaan ainakin osittain kovalenttinen.

4. Patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että M on alkalimetalliatomi jonka atomiluku on enintään 19 tai tähtde Mz -Hal tai $\frac{Mz}{2}$, jolloin Mz tarkoittaa alkuaineiden jaksollisen järjestelmän toisen ryhmän metalliatomia, jonka atomiluku on 12-56, ja Hal halogeeniatomia.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että alkalimetalliatomi on natrium- tai litiumatomi.

6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että M halogeenimetalliryhmänä Mz-Hal tarkoittaa halogeenikalsium-, halogeenisinkki-, halogeenistrontium-, halogeenikadmium-, halogeenibarium- tai halogeenimagnesiumryhmää, kuten vastaavaa kloori- tai mieluimmin bromimetalliryhmää.

7. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että M tähteenä $\frac{Mz}{2}$ tarkoittaa kalsium-, sinkki-, strontium-, kadmium-, barium- tai magnesiumiatomia, joka kahdesti on sitoutunut alkoholitähteeseen alkoksidiksi, jonka kaava on



8. Jonkin patenttivaatimuksen 1-7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että solvolyyysiaineena käytetään aktiivisen vetyatomin sisältävää yhdistettä.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään vettä aktiivisen vetyatomin sisältävänä yhdisteenä.

10. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään happoa aktiivisen vetyatomin sisältävänä yhdisteenä.

11. Jonkin patenttivaatimuksen 1-7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että asylointiaineena käytetään asyyliähdettä R_4

vastaavaa kaavan R_4OH mukaista orgaanista karbonihappoa tai sen reaktiokykyistä funktionaalista johdannaista.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että asylointiaineena käytetään alempialkaanikarbonihappojen anhydridejä.

13. Jonkin patenttivaatimuksen 1-10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 tarkoittaa vetyä, asylointiaineen avulla muutetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_4 tarkoittaa orgaanisen karbonihapon asyyli- tai -hede.

14. Jonkin patenttivaatimuksen 1-13 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähdetään menetelmän missä tahansa vaiheessa välituotteena saatavasta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat menetelmävaiheet, tai lähtöaineet muodostetaan reaktio-olosuhteissa.

15. Jonkin patenttivaatimuksen 1-14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 1 esitetyn kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden happoadditiosuoloja, jossa kaavassa R_1 tarkoittaa mahdollisesti alempialkyyli-, alempialkoksi-, alempialkylideenidioksilla, alempialkyleenidioksilla, hydroksilla, halogeenilla atomilukuun 35, tai trifluorimetyyli-, substi- tuoitua fenyyliä, R_2 mahdollisesti alempialkyyli- tai fenyyli- substi- tuoitua, viisi- tai kuusijäsenistä monosyklisiä heteroaryyliä, jossa on yksi tai kaksi rengasatomia tai sitten yksi rengashappi- tai rengasrikkiatomi, R_3 on dialempialkyyliamino-, 1-pyrrolidinyyli-, 1-piperidinyyli-, 4-morfolinyyli- tai 4-alempialkyyli-1-piperatsinyyli- tai -hede ja R_4 vety, tai alifaattisen, aromaattisen tai aralifaattisen karbonihapon asyyli- tai -hede.

16. Jonkin patenttivaatimuksen 1-14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 1 esitetyn kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden happoadditiosuoloja, jossa R_1 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin vaatimuksessa 15 ja R_2 on pyridiini-, 1-alempialkyyli- ja 1-fenyyli-2-imidatsolyyli, 1-alempialkyyli-5-pyratsolyyli, 1-fenyyli-4-pyratsolyyli, 1-alempialkyyli- ja 1-fenyyli-2-pyrrolyyli, tienyyli tai furyyli, tai 1-alempialkyyli-bentsimidatsolyyli.

17. Jonkin patenttivaatimuksen 1-14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 1 esitetyn kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden happoadditiosuoloja joissa R_1 tarkoittaa R_5 , R_6 -fenyyli- tai -hede, jolloin R_5 ja R_6 toisistaan riippumatta tarkoittavat vetyä, alempialkyyliä, alempialkoksia, hyd-

roksia, halogeeniatomia atomilukuun 35, tai trifluorimetyyliä, R_2 on pyridyyli, 1-alempialkyyli- tai 1-fenyyli-2-imidatsolyyli, 1-alempialkyyli-2-bentsimidatsolyyli, 1-alempialkyyli-5-pyratsolyyli, 1-fenyyli-4-pyratsolyyli, 1-alempialkyyli- tai 1-fenyyli-2-pyrrolyyli, R_3 dialempialkyyliamino-, 1-pyrrolidinyyli-, 1-piperidyyli-, 4-morfolinyyli- tai 4-alempialkyyli-1-piperatsinyylitähde ja R_4 vety tai alempialkanoyyli.

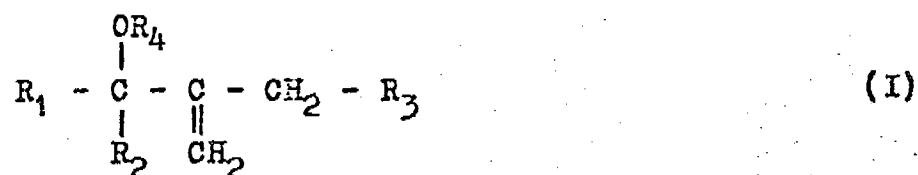
18. Jonkin patenttivaatimuksen 1-14 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 1 esitetyn kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden happoadditiosuoloja joissa R_1 tarkoittaa 3- R'_5 -4- R'_6 -fenyyliä, jolloin R'_5 ja R'_6 toisistaan riippumatta tarkoittavat vetyä, halogeenia atomilukuun 35, tai alempialkoksia, R_2 on pyridyyli, 1-alempialkyyli-2-imidatsolyyli, 1-fenyyli-2-imidatsolyyli, 1-alempialkyyli-5-pyratsolyyli, 1-fenyyli-4-pyratsolyyli, tai 1-alempialkyyli-2-bentsimidatsolyyli, R_3 dialempialkyyliamino ja R_4 vety tai alempialkanoyyli jossa on enintään 4 hiiliatomia.

19. Jonkin patenttivaatimuksen 1-14 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 1 esitetyn kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden happoadditiosuoloja, joissa R_1 on fenyyli, 4-kloori- tai 3,4-dikloorifenyyli, 4-metoksi- tai 3,4-dimetoksi-fenyyli, R_2 pyridyyli, kuten 2-, 3- tai 4-pyridyyli, R_3 dimetyyliamino ja R_4 erityisesti vety, sekä alempialkanoyyli, jossa on enintään 3 hiiliatomia.

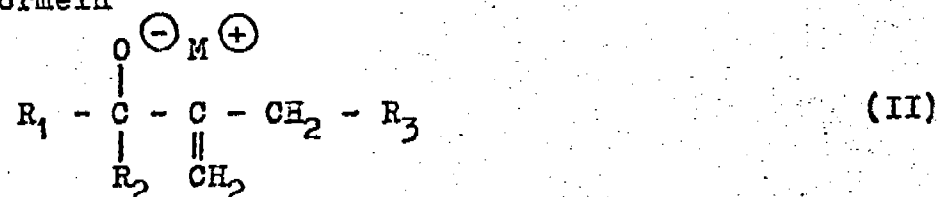
20. Jonkin patenttivaatimuksen 1-14 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan 1-fenyyli-1-(4-pyridyyli)-2-dimetyyliaminometyyli-2-propen-1-olia tai sen happoadditiosuolaa.

Patentkrav:

1. Sätt att framställa omättade basiska föreningar med formeln



vari R_1 betecknar en arylrest, R_2 betecknar en heteroarylrest, som med en ringkolatom i den heterocykliska ringen är bunden vid den tertiära kolatomen, R_3 betecknar en tertiär aminogrupp av alifatisk karaktär och R_4 betecknar väte eller en acylrest av en organisk karboxylsyra, samt syraadditionssalter av sådana föreningar, k ä n n e t e c k n a t av, att en förening med formeln



vari M^+ betecknar en katjon, omsättes med ett solvolys- eller acyle-ringsmedel, och, om så erfordras eller önskas, en erhållen acylförening överföres till en förening med formel I, vari R_4 betecknar väte eller en acylrest av en organisk karboxylsyra, och/eller, om så önskas, en erhållen förening med formel I, vari R_4 betecknar väte, omvandlas till en förening med formel I, vari R_4 betecknar en acylrest av en organisk karboxylsyra, och/eller, om så önskas, en erhållen förening med formel I omvandlas till ett syraadditionssalt eller ett erhållet syraadditionssalt till den fria föreningen eller till ett annat syraadditionssalt, och/eller, om så önskas, en isomerblandning uppdelas i de enskilda isomererna.

2. Sätt enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av, att M^+ i utgångsmaterialet med formel II utgöres av en metallisk katjon.

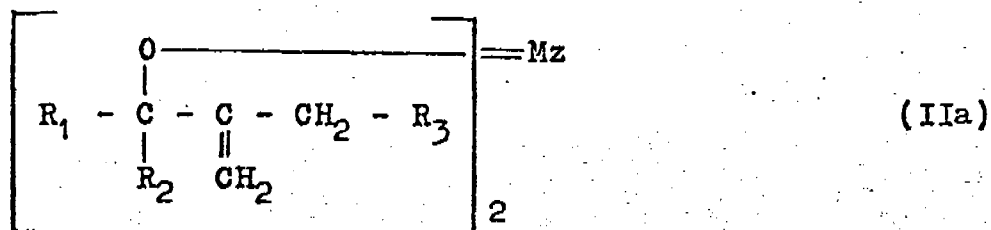
3. Sätt enligt krav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t av, att bindningen mellan O och M i ett utgångsmaterial med formel II åtminstone delvis har kovalent karaktär.

4. Sätt enligt krav 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t av, att M betecknar en alkalimetallatom med ett atomnummer upp till 19 eller en rest $\text{Mz} - \text{Hal}$ eller $\frac{\text{Mz}}{2}$, varvid Mz betecknar en metallatom i 2. gruppen av det periodiska systemet med ett atomnummer från 12 till 56 och Hal betecknar en halogenatom.

5. Sätt enligt krav 4, k ä n n e t e c k n a t av, att en alkalimetallatom utgöres av en natrium- eller litiumatom.

6. Sätt enligt krav 4, k ä n n e t e c k n a t av, att M som halogenmetall-^{grupp} Mz-Hal betecknar en halogenkalcium-, halogenzink-, halogenstrontium-, halogenkadmium-, halogenbarium- eller halogenmagnesiumgrupp såsom en motsvarande klor- eller företrädesvis brommetallgrupp.

7. Sätt enligt krav 4, k ä n n e t e c k n a t av, att M som rest $\frac{Mz}{2}$ betecknar en kalcium-, zink-, strontium-, kadmium-, barium- eller magnesiumatom, som är bunden två gånger med en alkoholrest till en alkoholoxid med formeln



8. Sätt enligt något av krav 1 - 7, k ä n n e t e c k n a t av, att man som solvolysmedel använder en förening, som innehåller en aktiv väteatom.

9. Sätt enligt krav 8, k ä n n e t e c k n a t av, att man använder vatten som en förening, vilken innehåller en aktiv väteatom.

10. Sätt enligt krav 8, k ä n n e t e c k n a t av, att man använder en syra som en förening, vilken innehåller en aktiv väteatom.

11. Sätt enligt något av krav 1 - 7, k ä n n e t e c k n a t av, att man som acyleringsmedel använder en mot acylresten R_4 svarande organisk karboxylsyra med formeln $R_4\text{OH}$ eller ett reaktionsbenäget, funktionellt derivat därav.

12. Sätt enligt krav 11, k ä n n e t e c k n a t av, att man använder anhydrider av lågalkylkarboxylsyror som acyleringsmedel.

13. Sätt enligt något av krav 1 - 10, k ä n n e t e c k n a t av, att en erhållen förening med formel I, vari R_4 betecknar väte, medelst ett acyleringsmedel omvandlas till en förening med formel I, vari R_4 betecknar en acylrest av en organisk karboxylsyra.

14. Sätt enligt något av krav 1 - 13, k ä n n e t e c k n a t av, att man utgår från en i något steg av förfarandet som mellanprodukt erhållen förening och utför resterande steg, eller bildar utgångsmaterialen under reaktionsbetingelserna.

15. Sätt enligt något av krav 1 - 14, k ä n n e t e c k n a t av, att man framställer föreningar med formel I enligt krav 1 eller syraadditionssalter därav, vari R_1 betecknar eventuellt med lågalkyl, lågalkoxi, lågalkylidendioxi, lågalkylendioxi, hydroxi, halogen med ett atomnummer upp till 35 eller trifluormetyl substituerad fenyl, R_2 betecknar eventuellt med lågalkyl eller fenyl substituerad, fem- eller sexledad monocyklisk heteroaryl med en eller 2 ringkväveatomer eller en ringsyre- eller ringsvavelatom, R_3 betecknar en dilågalkylamino-, 1-pyrrolidinyl-, 1-piperidyl-, 4-morfolinyl- eller 4-lågalkyl-1-piperazinylrest och R_4 betecknar väte eller en acylrest av en alifatisk, aromatisk eller aralifatisk karboxylsyra.

16. Sätt enligt något av krav 1 - 14, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer föreningar med formel I enligt krav 1 eller syraadditionssalter därav, vari R_1 , R_3 och R_4 har den i krav 15 angivna betydelsen och R_2 betecknar pyridyl, 1-lågalkyl- och 1-fenyl-2-imidazolyl, 1-lågalkyl-5-pyrazolyl, 1-fenyl-4-pyrazolyl, 1-lågalkyl- och 1-fenyl-2-pyrrolyl, tienyl eller furyl eller 1-lågalkylbensimidazolyl.

17. Sätt enligt något av krav 1 - 14, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer föreningar med formel I enligt krav 1 eller syraadditionssalter därav, vari R_1 betecknar en R_5, R_6 -fenylrest, varvid R_5 och R_6 oberoende av varandra betecknar väte, lågalkyl, lågalkoxi, hydrhalogen med atomnummer upp till 35, eller trifluormetyl, R_2 betecknar pyridyl, 1-lågalkyl- eller 1-fenyl-2-imidazolyl, 1-lågalkyl-2-bensimidazolyl, 1-lågalkyl-5-pyrazolyl, 1-fenyl-4-pyrazolyl, 1-lågalkyl- eller 1-fenyl-2-pyrrolyl, R_3 betecknar en dilågalkylamino-, 1-pyrrolidinyl-, 1-piperidyl-, 4-morfolinyl- eller 4-lågalkyl-1-piperazinylrest och R_4 betecknar väte eller lågalkanoyl.

18. Sätt enligt något av krav 1 - 14, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer föreningar med formel I enligt krav 1 eller syraadditionssalter därav, vari R_1 betecknar 3- R_5' -4- R_6' -fenyl, varvid R_5' och R_6' oberoende av varandra betecknar väte, halogen med atomnummer upp till 35 eller lågalkoxi, R_2 betecknar pyridyl, 1-lågalkyl-2-imidazolyl, 1-fenyl-2-imidazolyl, 1-lågalkyl-5-pyrazolyl, 1-fenyl-4-pyrazolyl eller 1-lågalkyl-2-bensimidazolyl, R_3 betecknar dilågalkylamino, och R_4 betecknar väte eller lågalkanoyl upp till 4 kolatomer.

19. Sätt enligt något av krav 1 - 14, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer föreningar med formel I enligt krav 1 eller syraadditionssalter därav, vari R_1 betecknar fenyl, 4-klor- eller 3,4-diklorfenyl, 4-metoxi- eller 3,4-dimetoxifenyl, R_2 betecknar pyridyl, såsom 2-, 3- eller 4-pyridyl, R_3 betecknar dimetylamino och R_4 speciellt väte och lågalkanoyl med upp till 3 kolatomer.

20. Sätt enligt något av krav 1 - 14, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 1-fenyl-1-(4-pyridyl)-2-dimetylaminometyl-2-propen-1-ol eller ett syraadditionssalt därav.