

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 891073 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **891073**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁵)
C07D401/06
C07D209/48
C07D209:48
C07D211:08

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.03.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.03.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **09.09.1989**

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

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

08.03.1988 FR 8802918

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Rhône-Poulenc Sante, 20, Avenue Raymond Aron, 92160 Antony, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Comte, Marie-Thérèse, France, RANSKA, (FR)

2 •Gueremy, Claude, France, RANSKA, (FR)

3 •Ponsinet, Gerard, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

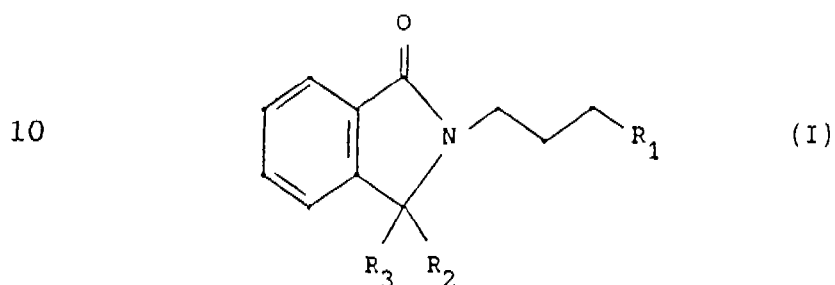
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä isoindolinonin johdannaisten valmistamiseksi ja niitä sisältävät lääkkeet

Förfarande för framställning av isoindolinonderivat och dessa innehållande läkemedel

Menetelmä isoindolinonin johdannaisten valmistamiseksi ja
niitä sisältävät lääkkeet

5 Tämä keksintö koskee menetelmää isoindolinonijoh-
dannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on:



15 ja niitä sisältäviä lääkkeitä.

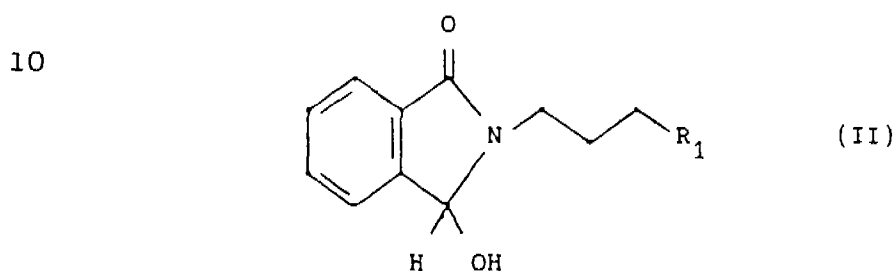
Kaavassa (I) :

-R₁ esittää joko 4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyliä
tai 4-(4-fluorifenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyliä,
20 R₂ esittää vetyatomia tai alkoksiryhmää, joka sisältää 1
tai 2 hiiliatomia, hydroksi-, alkyyli-, tioalkyyli-, al-
kyylikarbonyylioksi-, fenyylialkyylikarbonyylioksi-, fe-
nyylialkyyli- tai NR₄R₅-ryhmää, jossa R₄ esittää vetyato-
mia tai alkyyli-ryhmää ja R₅ esittää alkyyli-, fenyyli-ryh-
25 mää, halogeeniatomilla tai pyridyyllillä substituoitua fe-
nyyli-ryhmää ja R₃ esittää vetyatomia tai R₂ esittää fenyy-
li-ryhmää ja R₃ esittää vetyatomia tai hydroksiryhmää;
-tai R₁ esittää 4-fenyyli-1-piperatsinyyli-ryhmää, jonka
fenyylirengas on substituoitu 4-asemasta halogeeniatomilla
30 tai hydroksiryhmällä, R₂ esittää alkoksiryhmää ja R₃ esit-
tää vetyatomia;
edellyttäen, että kun R₁ esittää 4-fenyyli-1,2,3,6-tetra-
hydro-1-pyridyyliä, R₂ ei ole hydroksiryhmä, keksintö kos-
kee myös niiden happoadditiosuoloja orgaanisten tai epäor-
35 gaanisten happojen kanssa.

Ellei toisin mainita edellä olevissa ja jäljempänä seuraavissa määritelmissä alkyyli- ja alkoksiryhmät ja alkyyli- ja alkoksiosat sisältävät 1-4 hiiliatomia suora-

5 ketjuisena tai haaroittuneena hiiliketjuna ja halogeeniatomit ovat mieluiten kloori- tai fluoriatomeita.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 esittää alkoksiryhmää ja R_1 , R_3 on määritelty kuten edellä, voidaan valmistaa alkyloimalla kaavan (II) mukainen yhdiste:



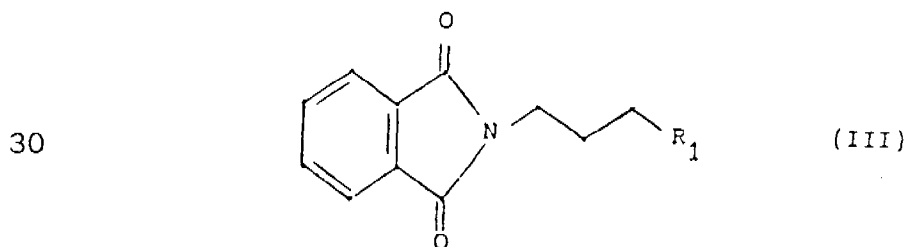
jossa R_1 merkitsee samaa kuin kaavassa (I).

Tämä alkylointi suoritetaan yleensä 1-4 hiiliatomia sisältävän alifaattisen alkoholin avulla epäorgaanisen hapon, kuten rikkihapon läsnä ollessa lämpötilassa, joka

20 on 20 C:een ja alkoholin kiehumislämpötilan välillä.

Tätä kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R_2 esittää hydroksiryhmää ja R_1 , R_3 on määritelty kuten edellä, ja kaavan (II) mukaisia yhdisteitä, jotka eivät sisälly

25 kaavaan (I), voidaan valmistaa pelkistämällä johdannainen, jonka kaava on:



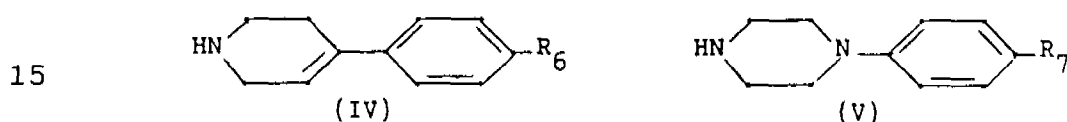
jossa R_1 esittää 4-fenyyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli-, 4-(4-fluorofenyyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli-

35

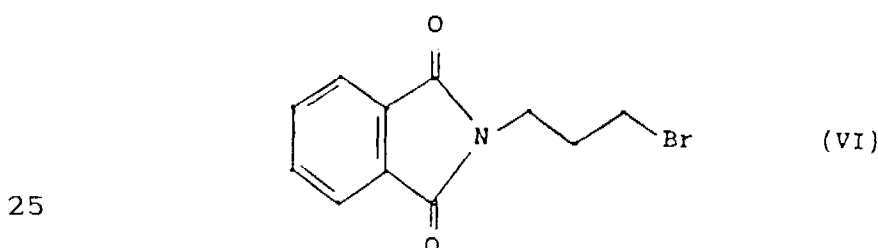
tai 4-fenyyli-1-piperatsinyyliryhmää, jonka fenyylirengas on substituoitu 4-asemasta halogeeniatomilla tai hydroksiryhmällä.

Tämä pelkistäminen suoritetaan mieluiten alkaalimetalliborohydridin avulla kuten natrium- tai kaliumborohydridillä inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten alkoholissa (metanoli, etanoli), tetrahydrofuraanissa tai tällaisen liuottimen vesiseoksessa noin 20°C:een lämpötilassa.

Kaavan (III) mukaisia johdannaisia voidaan valmistaa saattamalla jokin amiini, jonka kaava on:



joissa R_6 esittää vety- tai fluoriatomia ja R_7 esittää halogeeniatomia tai hydroksiryhmää, reagoimaan kaavan (VI) mukaisen johdannaisen kanssa:



Tämä reaktio suoritetaan yleensä inertissä aromaattisessa liuottimessa kuten bentseenissä tai tolueenissa happoakseptorin, jonkun trialkyyliamiinin kuten trietyyliamiinin läsnä ollessa lämpötilassa, joka on 20 °C:een ja liuottimen kiehumislämpötilan välillä.

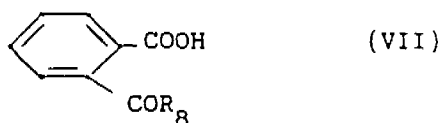
2-(3-bromipropyyli-3-hydroksi)isoindolin-1-onia voidaan valmistaa pelkistämällä kaavan (VI) mukainen 2-(3-bromipropyyli)ftalimidi.

Tämä pelkistäminen suoritetaan yleensä kuten edellä kuvattujen kaavan (III) mukaisten yhdisteiden pelkistäminen.

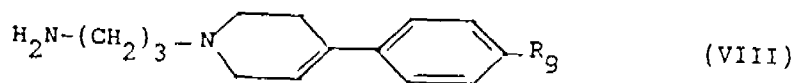
5 Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 esittää vetyatomia ja R_1 , R_3 on määritelty kuten edellä, voidaan valmistaa pelkistämällä vastaavat kaavan (II) mukaiset johdannaiset.

10 Tämä pelkistäminen suoritetaan mieluiten sinkin avulla hapon, kuten etikkahapon läsnä ollessa noin 120°C :een lämpötilassa.

15 Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 esittää alkyyli ryhmää ja R_1 , R_3 on määritelty kuten edellä, voidaan valmistaa saattamalla kaavan (VII) mukainen johdannainen:



20 jossa R_8 esittää alkyyli ryhmää, reagoimaan kaavan (VIII) mukaisen amiinin kanssa:

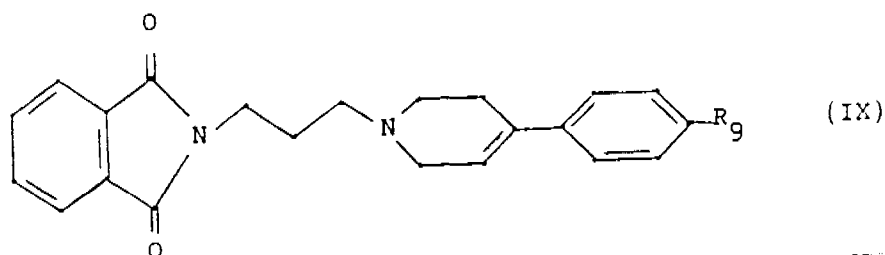


25

jossa R_9 esittää vety- tai fluoriatomia.

30 Tämä reaktio suoritetaan yleensä natriumsyanoborihydridin läsnä ollessa inertissä liuottimessa kuten asetonitriilissä noin 20°C :een lämpötilassa.

Kaavan (VIII) mukaisia amiineita voidaan valmistaa saattamalla hydratsiini reagoimaan kaavan (IX) mukaisen johdannaisen kanssa:



jossa R_9 merkitsee samaa kuin kaavassa (VIII).

Tämä reaktio suoritetaan mieluiten orgaanisessa liuottimessa kuten alkoholissa (metanoli, etanoli) lämpötilassa, joka on 20°C :een ja liuottimen kiehumislämpötilan välillä.

Kaavan (VII) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa soveltamalla tai käyttämällä E.L. ELIELin ja työtovereiden kuvaamaa menetelmää julkaisussa J. Am. Chem. Soc., 71, 2251 (1949).

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 esittää tioalkyyli-ryhmää ja R_1 , R_3 on määritelty kuten edellä, voidaan valmistaa saattamalla 2-formyyylimetyyli-bentsoatti reagoimaan kaavan (VIII) mukaisen amiinin kanssa alkyylimerkaptaanin läsnä ollessa.

Tämä reaktio suoritetaan yleensä paineastiassa inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten tetrahydrofuraa-nissa lämpötilassa, joka on 20°C :een ja liuottimen kiehumislämpötilan välillä.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 esittää alkyyli-, alkyylidikarbonyyli- tai fenyylialkyylidikarbonyyli-ryhmää ja joissa R_1 , R_3 on määritelty kuten edellä, voidaan valmistaa saattamalla kaavan (II) mukaiset johdannaiset, joissa R_1 merkitsee samaa kuin kaavassa (I), reagoimaan kaavan (X) mukaisen johdannaisen kanssa:



jossa Hal esittää halogeeniatomia (klooria, bromia, jodia) ja R_{10} esittää alkyyli-, alkyylidikarbonyyli- tai fenyylialkyylidikarbonyyli-ryhmää.

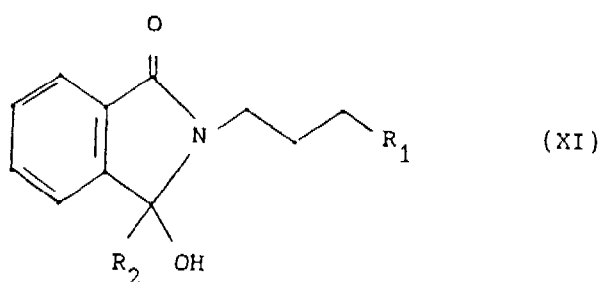
Tämä reaktio suoritetaan yleensä emäksen, kuten natriumhydridin läsnä ollessa inertissä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa tai dimetyyliformamidissa noin 20 °C:een lämpötilassa.

5 Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 esittää fenyyli-ryhmää, R_3 esittää hydroksiryhmää ja R_1 on määritetty kuten edellä, voidaan valmistaa saattamalla jokin fenyylimagnesiumhalogenidi kuten fenyylimagnesiumbromidi reagoimaan kaavan (III) mukaisen johdannaisen kanssa, jos-
 10 sa R_1 esittää 4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli- tai 4-(4-fluorifenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli-ryhmää.

Tämä reaktio suoritetaan yleensä inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten tetrahydrofuraanissa tai dietyylieetterissä noin 20 °C:een lämpötilassa.

15 Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 esittää fenyyli- tai fenyylialkyyli-ryhmää, R_3 esittää vetyatomia ja R_1 on määritetty kuten edellä, voidaan valmistaa pelkistämällä kaavan (XI) mukainen johdannainen:

20



25

jossa R_2 esittää fenyyli- tai fenyylialkyyli-ryhmää ja R_1 on määritetty kuten edellä kaavassa (I).

30 Tämä pelkistäminen suoritetaan mieluiten natrium-syanoboorihydridin ja trifluorietikkahapon avulla noin 20 °C:een lämpötilassa.

Kaavan (XI) mukaisia johdannaisia, joissa R_2 esittää fenyylialkyyli-ryhmää, voidaan valmistaa saattamalla jokin fenyylialkyylimagnesiumhalogenidi kuten fenyylialkyylimagnesiumbromidi reagoimaan kaavan (III) mukaisen
 35

johdannaisen kanssa, jossa R_1 esittää 4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli- tai 4-(4-fluorifenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli-ryhmää.

Tämä reaktio suoritetaan yleensä inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten tetrahydrofuraanissa tai dietyylieetterissä noin 20 °C:een lämpötilassa.

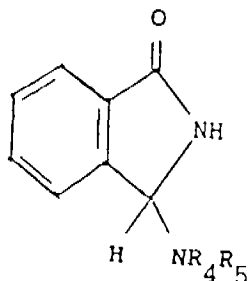
Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 esittää NR_4R_5 -ryhmää, jossa R_4 esittää vetyatomia tai alkyyli-ryhmää ja R_5 esittää alkyyli-, fenyyli-, halogeeniatomilla substituoitua fenyyli- tai pyridyyli-ryhmää ja jossa R_1, R_3 on määritelty kuten edellä, voidaan valmistaa saattamalla kaavan (XII) mukainen amiini:



jossa R_4 ja R_5 merkitsevät samaa kuin edellä, reagoimaan kaavan (II) mukaisen johdannaisen kanssa, jossa R_1 esittää 4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli- tai 4-(4-fluorifenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli-ryhmää.

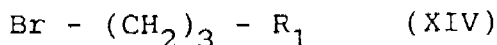
Tämä reaktio suoritetaan yleensä inertissä aromaattisessa liuottimessa kuten ksyleenissä p-tolueenisulfonihapon läsnä ollessa liuottimen kiehumislämpötilassa.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 esittää NR_4R_5 -ryhmää, jossa R_4 ja R_5 merkitsevät samaa kuin edellä, voidaan myös valmistaa saattamalla kaavan (XIII) mukainen yhdiste:



(XIII)

jossa R_4 ja R_5 merkitsevät samaa kuin kaavassa (I), reagoimaan kaavan (XIV) mukaisen johdannaisen kanssa:



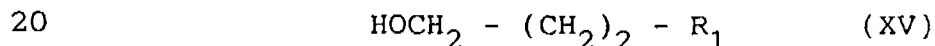
jossa R_1 merkitsee samaa kuin kaavassa (I).

5 Tämä reaktio suoritetaan yleensä alkaalihydridin, kuten natriumhydridin läsnä ollessa inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten dimetyyliformamidissa noin 20 °C:een lämpötilassa.

10 Kaavan (XIII) mukaisia johdannaisia voidaan valmistaa saattamalla 2-syanobentsaldehydi reagoimaan jonkin amiinin HNR_4R_5 kanssa, jossa R_4 ja R_5 merkitsevät samaa kuin kaavassa (I).

15 Tämä reaktio suoritetaan yleensä inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten alkoholissa (metanoli, etanoli) lämpötilassa, joka on 20 °C:een ja liuottimen kiehumislämpötilan välillä.

 Kaavan (XIV) mukaisia johdannaisia voidaan valmistaa bromittamalla kaavan (XV) mukaisia alkoholeja:



jossa R_1 merkitsee samaa kuin kaavassa (XIV).

25 Tämä bromitus suoritetaan yleensä bromitusaineen avulla kuten fosforitribromidilla inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten tolueenissa lämpötilassa, joka on 20 °C:een ja liuottimen kiehumislämpötilan välillä.

 Kaavan (XV) mukaisia johdannaisia voidaan valmistaa saatamalla 3-bromipropanoli reagoimaan jonkin kaavan (IV) tai (V) mukaisen amiinin kanssa.

30 Tämä reaktio suoritetaan yleensä inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten tolueenissa jonkin happoakseptorin, kuten jonkin trialkyyliamiinin, esimerkiksi trietyyliamiinin läsnä ollessa lämpötilassa, joka on 20 °C:een ja liuottimen kiehumislämpötilan välillä.

Reaktioseoksia, joita saadaan erilaisilla edellä kuvatuilla menetelmillä, käsitellään klassisilla fysikaalisilla menetelmillä (haihdutus, uutto, tislauk, kiteytys, kromatografia) tai tarvittaessa kemiallisilla menetelmillä (suolan muodostaminen ja emäksestä tai haposta vapauttaminen) kaavan (I) mukaisten yhdisteiden eristämiseksi puhtaana.

Kaavan (I) mukaisia, vapaan emäksen muodossa olevia yhdisteitä voidaan myös muuttaa happoadditiosuoloiksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa orgaanisessa liuotimessa kuten alkoholissa, ketonissa tai klooratussa liuotimessa.

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä ja niiden suoloilla on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia. Näillä yhdisteillä on antagonistinen vaikutus serotoniiniin (5HT₂ reseptoreihin) ja ne ovat siten hyödyllisiä hoidettaessa sairauksia, joissa serotoniini vaikuttaa ja etenkin keskushermoston sairauksissa, sydän- ja verisuonitauksissa ja vatsa- ja suolistosairauksissa. Nämä yhdisteet ovat erityisen hyödyllisiä hoidettaessa ahdistuneisuutta, unihäiriöitä, masennustiloja, mielisairauksia ja etenkin skitsofreniaa, migreeniä, astmaa, verenpainetauti ja urtikariaa, kivunpoistajina ja verihiutaleiden aggregoitumisen estäjinä.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden affiniteetti serotoniinin (S₂-tyyppisten) keskushermostoreseptoreihin on määritetty tekniikalla, jonka ovat kehittäneet J.E.LEYSEN työtovereineen, Mol. Pharmacol., 21, 301 (1982), jossa mitataan yhdisteiden affiniteetti tritoidun setaaniseriinin sitoutumiskohtaan. Tässä kokeessa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden IC₅₀ on pienempi kuin 10 nM.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden on myös osoitettu olevan meskaliinin aiheuttamien pään nykimisten (head-twitches) antagonistti hiirellä käytettäessä tekniikkaa, jonka ovat kehittäneet S.J. CORNE ja R.W.PICKERING, Psy-

chopharmacologia, 11, 65-78 (1967). Tässä kokeessa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden AD_{50} on suun kautta annettuna pienempi kuin 5 mg/kg.

Lisäksi kaavan (I) mukaisten yhdisteiden myrkyllisyys on vähäinen. Niiden LD_{50} on hiirellä yleensä suurempi kuin 100 mg/kg suun kautta annettuna kerta-annoksena.

Erityisen kiinnostavia ovat kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa:

- joko R_1 esittää 4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyliä tai 4-(4-fluorifenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyliä, R_2 esittää alkoksi-, hydroksi-, alkyyli-, tioalkyyli- tai alkyylikarbonyylioksisiryhmää ja R_3 esittää vetyatomia
 - tai R_1 esittää 4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyliä, R_2 esittää alkoksiryhmää ja R_3 esittää vetyatomia;
- edellyttäen kuitenkin, että kun R_1 esittää 4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyliä, R_2 ei ole hydroksiryhmä.

Näiden yhdisteiden joukosta erityisen vaikuttavia ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_2 esittää alkoksiryhmää.

Seuraavat yhdisteet ovat erityisen merkittäviä:

- 3-metoksi-2-{3-[4-(4-fluorifenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-oni
- 3-metoksi-2-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-oni
- 3-metoksi-2-[3-(4-fenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli]propyyli]isoindolin-1-oni
- 3-etoksi-2-[3-(4-fenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli]propyyli]isoindolin-1-oni
- 3-tiometyyli-2-[3-(4-fenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli]propyyli]isoindolin-1-oni
- 3-metyyli-2-[3-(4-fenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli]propyyli]isoindolin-1-oni
- 3-asetoksi-2-[3-(4-fenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli]propyyli]isoindolin-1-oni
- 3-hydroksi-2-{3-[4-(4-fluorifenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-oni

Lääkinnälliseen käyttöön kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää sellaisenaan tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä suoloina eli ei-toksisina käyttöannoksina.

Esimerkkinä farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista voidaan mainita happoadditiosuolat epäorgaanisten happojen kanssa kuten hydrokloridi, sulfaatti, nitraatti, fosfaatti tai orgaanisten happojen kanssa kuten asetaatti, propionaatti, oksalaatti, sukkinatti, bentsoaatti, fumaratti, malaatti, metaanisulfonaatti, isetionaatti, teofyllinasetaatti, salisyylatti, fenolftalinaatti, metyleeni-bis-beta-oksinaftaatti tai näiden yhdisteiden substituoitujohdannaiset.

Seuraavat esimerkit osoittavat, kuinka keksintö voidaan toteuttaa.

15 Esimerkki 1

Liuokseen, jossa on 18.9 g 2-(3-bromipropyli)-3-hydroksiisoiindolin-1-onia 200 cm³:ssä tolueenia, lisätään noin 20 oC:een lämpötilassa ja 10 minuutin aikana liuos, jossa on 12,3 g 4-(4-fluorifenyyli)-1,2,3,6-pyridiiniä 20 liuotettuna 20 cm³:iin tolueenia, sitten liuos, jossa on 9,8 cm³ trietyyliamiinia 20 cm³:ssä tolueenia. Sekoitetaan noin 111 oC:een lämpötilassa 3 tunnin ajan. Noin 20 oC:een lämpötilaan tapahtuneen jäähdyttämisen jälkeen muodostunut sakka erotetaan suodattamalla ja pestään 3 25 kertaa 50 cm³:llä tolueenia. Orgaaniset faasit yhdistetään ja konsentroidaan alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 60 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 50 cm³:iin metyleenikloridia ja liuos kaadetaan halkaisijaltaan 8 cm:n kokoiseen pylvääseen, joka sisältää 1 kg:n 30 silikageeliä. Pylvästä eluoidaan metyleenikloridin ja metanolin seoksella (98-2 tilavuuksina). Ensimmäiset 4000 cm³ heitetään pois ja seuraavat 4000 cm³ konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40 oC:ssa. Saatu öljy liuotetaan 70 cm³:iin metyylietyyliketonia. 35 Lisätään liuos, jossa on 1,6 g oksaa-

lihappoa 20 cm³ :ssä metyylietyyliketonia, ja sekoitusta jatketaan noin 1 tunnin ajan. Muodostunut sakka erotetaan suodattamalla, pestään 20 cm³:llä metyylietyyliketonia ja kiteytetään sitten uudelleen 150 cm³:stä kiehuvaa isopropanolin ja isopropyylioksidin seosta (75-25 tilavuuksina).
 5 Näin saadaan 4,8 g 3-hydroksi-2-{3-[4-(4-fluorifenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]}isoindolin-1-onin oksalaattia, joka sulaa 93 oC:ssa.

2-(3-bromipropyyli)-3-hydroksi-isoindolin-1-onia
 10 voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: liuokseen, jossa on 53,6 g 2-(3-bromipropyyli)ftalimidiä 450 cm³:ssä metanolia, lisätään 21,6 g kaliumboorihydridiä noin 20 oC:een lämpötilassa ja sekoitusta jatketaan 24 tunnin ajan. Saatu liuos kaadetaan 1000 cm³:iin tislattua vettä ja uutetaan
 15 4 kertaa 150 cm³:llä etyyliasetaattia. Orgaaniset uutokset yhdistetään, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 100 cm³:iin metyleenikloridia ja liuos
 20 kaadetaan 750 cm³ silikageeliä sisältävään pylvääseen, jonka halkaisija on 8 cm. Pylvästä eluoidaan 2 litralla metyleenikloridia, sitten 1 litralla metyleenikloridin ja metanolin seosta (99-1 tilavuuksina), 1 litralla metyleenikloridin ja metanolin seosta (98-2 tilavuuksina), sitten
 25 1 litralla metyleenikloridin ja metanolin seosta (97-3 tilavuuksina). Vastaavat eluaatit heitetään pois. Sitten eluoidaan 3 litralla metyleenikloridin ja metanolin seosta (97-3 tilavuuksina) ja vastaava eluaatti konsentroidaan alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa)
 30 50 oC:ssa. Näin saadaan 18,9 g valkoista öljyä, jonka R_f silikageelilevyllä on 0,39 ajettuna metyleenikloridin ja metanolin seoksessa (95-5 tilavuuksina).

2-(3-bromipropyyli)ftalimidiä voidaan valmistaa menetelmällä, jonka ovat julkaisseet T.O. SOINE ja BUCHDAL, Organic Synthesis, 32, 18 (1952).
 35

Esimerkki 2

Liuokseen, jossa sekoitetaan 5,7 g 3-hydroksi-2-{3-[4-(4-fluorifenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-onia 145 cm³:ssä metanolia, lisätään
 5 noin 20 oC:een lämpötilassa ja 10 minuutin aikana 28,5 cm³ väkevää rikkihappoa. Sekoitusta jatketaan 5 tuntia noin 65 oC:een lämpötilassa. Kun liuos on jäähdytetty noin 0 oC:een lämpötilaan, lisätään 1 tunnin aikana 70 cm³ 33 % ammoniakin vesiliuosta. Muodostunut sakka suodataan ja pestään 50 cm³:llä metanolia. Suodos laimennetaan
 10 200 cm³:llä tislattua vettä ja 50 cm³:llä 33 % ammoniakin vesiliuosta ja uutetaan 3 kertaa 200 cm³:llä metyleenikloridia. Orgaaniset uutokset yhdistetään, kuivataan vedettömän magneesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa;
 15 2,7 kPa) 40 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 10 cm:iin metyleenikloridia ja liuos kaadetaan halkaisijaltaan 8 cm:n pylvääseen, joka sisältää 550 g silikageeliä. Pylvästä eluoidaan metyleenikloridin metanolin seoksella (90-
 20 10 tilavuuksina). Ensimmäiset 900 cm³ heitetään pois ja seuraavat 200 cm³ haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 50 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 10 cm³:iin metyylietyyliketonia. Lisätään liuos, jossa on 0,6 g oksaalihappoa 5 cm³:ssä metyylietyyliketonia ja sekoittamista jatketaan 1 tunnin ajan noin
 25 20 oC:een lämpötilassa. Muodostunut sakka erotetaan suodattamalla. Näin saadaan 2,4 g 3-metoksi-2-{3-[4-(4-fluorifenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-onin oksalaattia, joka sulaa 139 oC:ssa.

30 Esimerkki 3

Suspensioon, jossa on 0.8 g natriumhydridiä (50 % suspensio öljyssä) 10 cm³:ssä vedetöntä dimetyyliformamidia, lisätään noin 20 oC:een lämpötilassa ja 15 minuutin aikana liuos, jossa on 5,2 g 3-hydroksi-2-{3-[(4-fenyyli)-
 35 1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-onia

50 cm³:ssä vedetöntä dimetyyliformamidia ja sekoitusta jatketaan 2 tunnin ajan. Sitten lisätään 5 minuutin aikana 1 cm³ metyylijodidia ja sekoitusta jatketaan vielä 20 tuntia. Saatu suspensio kaadetaan 1000 cm³:iin tislattua vettä ja uutetaan 3 kertaa 1000 cm³:llä metyleenikloridia. Orgaaniset uutokset yhdistetään, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 20 cm³:iin metyleenikloridia ja liuos kaadetaan halkaisijaltaan 7 cm:n pylväeseen, joka sisältää 300 g silikageeliä. Pylvästä eluoidaan 1 litralla metyleenikloridin ja metanolin seosta (98-2 tilavuuksina) ja vastaava eluaatti haidutetaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 50 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 30 cm³:iin metyylietyyliketonia. Lisätään liuos, jossa on 0,7 g oksaalihippoa 10 cm³:ssä metyylietyyliketonia ja sekoitusta jatketaan 1 tunnin ajan noin 20 oC lämpötilassa. Muodostunut sakka erotetaan suodattamalla. Näin saadaan 2,6 g 3-metoksi-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onin oksalaattia, joka sulaa 160 oC:ssa.

3-hydroksi-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: liuokseen, jossa on 21 g 2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]ftalimidiä 210 cm³:ssä metanolia, lisätään 3,24 g kaliumboorihydridiä noin 20 oC:een lämpötilassa ja sitten sekoitusta jatketaan 24 tunnin ajan. Lisätään uudestaan 1,62 g kaliumboorihydridiä ja jatketaan sekoittamista vielä 6 tuntia. Saatu liuos kaadetaan sitten 1000 cm³:iin tislattua vettä ja uutetaan 4 kertaa 150 cm³:llä etyyliasetaattia. Orgaaniset uutokset yhdistetään, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40 oC:ssa. Saatu

jäännös liuotetaan 150 cm³:iin asetonitriiliä. Lisätään liuos, jossa on 5,4 g oksaalihappoa 200 cm³:ssä asetonitriiliä ja jatketaan sekoittamista 1 tunnin ajan noin 20 oC:een lämpötilassa. Muodostunut sakka erotetaan suodattamalla, sitten se kiteytetään uudestaan 700 cm³:stä kiehuvaan asetonitriiliä. Näin saadaan 10,2 g 3-hydroksi-2-{3-[4-(4-fluorifenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli]-propyyli}isoindolin-1-onin oksalaattia, joka sulaa 130-135 oC:ssa.

2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]ftalimidiä voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: liuokseen, jossa sekoitetaan 16,1 g 2-(3-bromipropyyli)-ftalimidiä ja 10,4 g 4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiiniä 160 cm³:ssä tolueenia, lisätään 10 minuutin aikana ja noin 20 oC:een lämpötilassa, 7,4 cm³ trietyyliamiinia. Sekoitusta jatketaan 6 tunnin ajan noin 111 oC:een lämpötilassa. Noin 20 oC:een jäädyttämisen jälkeen muodostunut sakka erotetaan suodattamalla ja se pestään 30 cm³:llä tolueenia. Orgaaniset faasit yhdistetään ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 60 oC:ssa. Saatu sakka kiteytetään uudelleen 65 cm³:stä kiehuvaan isopropanolia. Näin saadaan 21 g 2-[3-(4-fenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli]propyyli]-ftalimidiä, joka sulaa 90 oC:ssa.

2-(3-bromipropyyli)ftalimidiä voidaan valmistaa menetelmällä, jonka ovat kuvanneet T.O.SOINE ja BUCHDAL, Organic Synthesis, 32,18(1952).

Esimerkki 4

Tehdään kuten esimerkissä 2 käyttämällä lähtöaineenä liuosta, jossa on 6,8 g 3-hydroksi-2-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-onia 170 cm³:ssä metanolia, johon lisätään 15 minuutin aikana ja noin 20 oC:een lämpötilassa 33,5 cm³ väkevää rikkihappoa. Sekoitusta jatketaan 5 tuntia noin 65 oC:een lämpötilassa. Kun liuos on jäädytetty noin 0 oC:een, liuok-

seen lisätään 1 tunnin aikana 83 cm^3 33 % ammoniakkin vesiliuosta. Muodostunut sakka suodatetaan ja pestään 50 cm^3 :llä metanolia. Suodos laimennetaan 200 cm^3 :llä tislattua vettä ja 50 cm^3 :llä 33 % ammoniakkin vesiliuosta ja uutetaan 3 kertaa 200 cm^3 :llä metyleenikloridia. Orgaaniset uutokset yhdistetään, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) $40 \text{ }^\circ\text{C}$:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 20 cm^3 :iin metyleenikloridia ja liuos kaadetaan halkaisijaltaan 8 cm:n kokoiseen pylvääseen, joka sisältää 500 g silikageeliä. Pylvästä eluoidaan metyleenikloridin ja metanolin seoksella (99-1 tilavuuksina). Ensimmäiset 300 cm^3 heitetään pois ja seuraavat 3500 cm^3 haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) $50 \text{ }^\circ\text{C}$:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 50 cm^3 :iin asetonitriiliä. Lisätään liuos, jossa on 1,1 g oksaalihappoa 25 cm^3 :ssä asetonitriiliä ja sekoitusta jatketaan 1 tunnin ajan noin $20 \text{ }^\circ\text{C}$:een lämpötilassa. Muodostunut sakka erotetaan suodattamalla. Näin saadaan 4,1 g 3-metoksi-2-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-onin oksalaattia, joka sulaa $177 \text{ }^\circ\text{C}$:ssa.

3-hydroksi-2-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-onia voidaan valmistaa kuten esimerkissä 3 valmistettaessa 3-hydroksi-2-{3-[4-(4-fluorifenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-onia, mutta käyttämällä lähtöaineena liuosta, jossa on sekoitettu 10,3 g 2-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}ftalimidiä 200 cm^3 :ssä metanolia ja 10 cm^3 :ssä tislattua vettä ja johon lisätään noin $20 \text{ }^\circ\text{C}$:ssa 1,51 g kaliumboorihydridiä. Sekoitusta jatketaan 24 tunnin ajan. Saatu liuos kaadetaan 130 cm^3 :iin tislattua vettä ja uutetaan 4 kertaa 100 cm^3 :llä metyleenikloridia. Orgaaniset uutokset yhdistetään, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja kon-

sentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 125 cm³:iin kiehuvaan asetonitriiliä. Noin 20 oC:een lämpötilaan tapahtuneen jäähdyttämisen jälkeen muodostunut sakka erotetaan suodattamalla. Näin saadaan 6,9 g 3-hydroksi-2-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}isoin-
 5 dolin-1-onia, joka sulaa 155 oC:ssa.

2-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}ftalimidiä voidaan valmistaa kuten esimerkissä 3 valmistettaessa 2-[3-(4-fenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli]propyyliftalimidiä, mutta käyttämällä lähtöaineina liuosta, jossa sekoitetaan 15 g 2-(3-bromipropyyli)ftalimidiä ja 10,1 g 4-(4-fluorifenyyli)piperatsiinia 500 cm³:ssä tolueenia ja johon lisätään 10 minuutin aikana ja noin 20 oC:een lämpötilassa 7,8 cm³ trietyyliaminiä. Saatu sakka liuotetaan 50 cm³:iin metyleenikloridia ja kaadetaan halkaisijaltaan 8 cm:n pylvääseen, joka sisältää 1250 g silikageeliä. Pylvästä eluoidaan metyleenikloridin ja metanolin seoksella (98-2 tilavuuksina). Ensimmäiset 750 cm³ heitetään pois ja seuraavia 2250 cm³ vastaavat eluaatit konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 50 oC:ssa. Näin saadaan 13,3 g oranssinväristä öljyä, jonka R_f on 0.5 silikageeli-levyllä ajettuna metyleenikloridin ja metanolin seoksella
 20 (95-5 tilavuuksina).
 25

Esimerkki 5

Tehdään kuten esimerkissä 2, mutta käyttämällä lähtöaineina liuosta, jossa sekoitetaan 4,8 g 3-hydroksi-2-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}isoin-
 30 dolin-1-onia 115 cm³:ssä metanolia ja johon lisätään noin 20 oC:een lämpötilassa ja 10 minuutin aikana 22,6 cm³ väkevää rikkihappoa. Sekoitusta jatketaan 5 tunnin ajan noin 65 oC:een lämpötilassa. Kun liuos on jäähdytetty noin 0 oC:een lämpötilaan, siihen lisätään 1 tunnin aikana
 35 55 cm³ 33 % ammoniakkin vesiliuosta. Muodostunut sakka

suodatetaan ja pestään 50 cm³:llä metanolia. Suodosta laimennetaan 200 cm³:llä tislattua vettä ja 50 cm³:llä 33 % ammoniakkin vesiliuosta ja uutetaan 3 kertaa 200 cm³:llä metyleenikloridia. Orgaaniset uutokset yhdistetään, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40°C:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 20 cm³:iin metyleenikloridia ja liuos kaadetaan halkaisijaltaan 8 cm:n pylvääseen, joka sisältää 500 g silikageeliä. Pylvästä eluoidaan metyleenikloridin ja metanolin seoksella (98,5-1,5 tilavuuksina). Ensimmäiset 100 cm³ heitetään pois ja seuraavat 630 cm³ konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 50 °C:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 30 cm³:iin asetonitriiliä. Lisätään liuos, jossa on 0,63 g oksaalihappoa 15 cm³:ssä asetonitriiliä ja sekoitusta jatketaan 1 tunnin ajan noin 20 °C:een lämpötilassa. Muodostunut sakka erotetaan suodattamalla. Näin saadaan 2,9 g 3-metoksi-2-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-onia, joka sulaa 200 °C:ssa.

3-metoksi-2-{3-[4-(4-fluorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-onia voidaan valmistaa kuten esimerkissä 3 valmistettaessa 3-hydroksi-2-{3-[(4-fenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-onia, mutta käyttämällä lähtöaineina liuosta, jossa sekoitetaan 4 g 2-{3-[4-(4-kloorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}ftalimidiä 120 cm³:ssä metanolia ja 10 cm³:ssä tislattua vettä ja johon lisätään noin 20 °C:een lämpötilassa 0,56 g kaliumboorihydridiä. Sekoitusta jatketaan 24 tunnin ajan. Saatu liuos kaadetaan 50 cm³:iin tislattua vettä ja uutetaan 4 kertaa 50 cm³:llä metyleenikloridia. orgaaniset uutokset yhdistetään, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40 °C:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 30 cm³:iin kiehuva-

asetonitriiliä. Kun liuos on jäähtynyt noin 20 oC:een, muodostunut sakka erotetaan suodattamalla. Näin saadaan 2,4 g 3-hydroksi-2-{3-[4-(4-kloorifenyyl) piperatsin-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-onia, joka sulaa 173 oC:ssa.

5 2-{3-[4-(4-kloorifenyyl) piperatsin-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-onia voidaan valmistaa kuten esimerkissä 3 valmistettaessa 3-hydroksi-2-{3-[(4-fenyyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-onia, mutta käyttämällä lähtöaineina 5,3 g 2-(bromipropyyli)ftalimidiä
10 ja 5,4 g 4-(4-kloorifenyyl) piperatsiinia 100 cm³:ssä toluenia, johon lisätään 5 minuutin aikana noin 20 oC:een lämpötilassa 2,8 cm³ trietyyliamiinia. Saatu sakka liuotetaan 20 cm³:iin metyleenikloridia ja kaadetaan sitten halkaisijaltaan 4 cm:n pylvääseen, jossa on 200 g silika-
15 geeliä. Pylvästä eluoidaan metyleenikloridin ja metanolin seoksella (98-2 tilavuuksina). Ensimmäiset 300 cm³ heitetään pois ja seuraavat 400 cm³:ä vastaavat eluaatit konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 50 oC:ssa. Näin saadaan 4 g 2-{3-[4-(4-
20 kloorifenyyl) piperatsin-1-yyli]propyyli}ftalimidiä, joka sulaa 120 oC:ssa.

Esimerkki 6

Tehdään kuten esimerkissä 2, mutta käytetään liuosta, jossa sekoitetaan 7 g 3-hydroksi-2-{3-[(4-fenyyl)-
25 1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-onia 265 cm³:ssä etanolia ja johon lisätään noin 20 oC:een lämpötilassa ja 15 minuutin aikana 37 cm³ väkevää rikkihappoa. Sekoitusta jatketaan 4 tunnin ajan noin 65 oC:een lämpötilassa. Kun liuos on jäähdytetty noin 0 oC:een lämpötilaan, lisätään 1 tunnin aikana 90 cm³ 33 % ammoniakin vesiliuosta. Muodostunut sakka suodatetaan, pestään
30 50 cm³:llä metanolia. Suodos laimennetaan 200 cm³:llä tislattua vettä ja 70 cm³:llä 33 % ammoniakin vesiliuosta ja uutetaan 3 kertaa 250 cm³:llä metyleenikloridia. Orgaaniset uutokset yhdistetään, kuivataan vedettömän mag-
35

nesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 30 cm³:iin metyleenikloridia ja liuos kaadetaan halkaisijaltaan 8 cm:n pylvääseen, joka sisältää 500 g silikageeliä. Pylvästä eluoidaan metyleenikloridin ja metanolin seoksella (95-5 tilavuuksina). Ensimmäiset 100 cm³ heitetään pois, seuraavat 900 cm³ haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 50 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 50 cm³:iin metyylietyyliketonia. Lisätään liuos, jossa on 1,2 g oksaalihappoa 20 cm³:ssä metyylietyyliketonia ja sekoitusta jatketaan 1 tunnin ajan noin 20 oC:een lämpötilassa. Muodostunut sakka erotetaan suodattamalla. Näin saadaan 4,9 g 3-etoksi-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onin oksalaattia, joka sulaa 150 oC:ssa.

Esimerkki 7

Liuokseen, jota sekoitetaan Dean Starkin laitteessa ja jossa on 5 g 3-hydroksi-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onia ja 1,7 g aniliinia 100 cm³:ssä ksyleeniä, lisätään noin 20 oC:een lämpötilassa 50 mg paratolueenisulfonihappoa. Sekoitusta jatketaan 9 tunnin ajan noin 135 oC:een lämpötilassa. Kun liuos on jäähtynyt noin 20 oC:een lämpötilaan, sitä pestään 2 kertaa 50 cm³:llä natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja 2 kertaa 30 cm³:llä tislattua vettä. Orgaaniset uutokset yhdistetään, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 80 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 10 cm³:iin metyleenikloridia ja kaadetaan halkaisijaltaan 2 cm:n pylvääseen, joka sisältää 100 g silikageeliä. Pylvästä eluoidaan 1300 cm³:llä metyleenikloridin ja metanolin seosta (95-5 tilavuuksina) ja vastaavat eluaatit konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa). Muodostunut sakka ki-

teytetään uudelleen 30 cm³:stä kiehuvaa asetonitriiliä. Näin saadaan 5,7 g 3-fenyyliamino-2-[3-(4-fenyyli)propyyli]isoindolin-1-onia, joka sulaa 119 oC:ssa.

5 Esimerkki 8

Liuokseen, jota sekoitetaan Dean Starkin laitteessa ja jossa on 10 g 3-hydroksi-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onia ja 4,6 g 4-kloorifenyyliamiinia 230 cm³:ssä ksyleeniä, lisätään noin 10 20 oC:een lämpötilassa 50 mg paratolueenisulfonihappoa. Sekoitusta jatketaan 6 tunnin ajan noin 135 oC:een lämpötilassa. Kun liuos on jäähtynyt noin 20 oC:een lämpötilaan, muodostunut sakka suodatetaan, pestään 2 kertaa 50 cm³:llä ksyleeniä, kuivataan alennetussa paineessa 15 (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) ja kiteytetään uudestaan 360 cm³:stä kiehuvaa asetonitriiliä. Näin saadaan 7,1 g 3-(4-kloorifenyyliamino)-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onia, joka sulaa 188 oC:ssa.

20 Esimerkki 9

Liuokseen, jota sekoitetaan Dean Starkin laitteessa ja jossa on 6 g 3-hydroksi-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onia ja 2 g 2-aminopyridiiniä 150 cm³:ssä ksyleeniä, lisätään noin 25 20 oC:een lämpötilassa 50 mg paratolueenisulfonihappoa. Sekoittamista jatketaan 5 tunnin ajan noin 135 oC:een lämpötilassa. Kun liuos on jäähtynyt noin 20 oC:een lämpötilaan, liuosta pestään 2 kertaa 100 cm³:llä natriumbikarbonaatin vesiliuosta, sitten 2 kertaa 50 cm³:llä tislattua 30 vettä. Orgaaniset uutokset yhdistetään, kuivataan vedetömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 80 oC:ssa. Muodostunut sakka kiteytetään uudestaan 45 cm³:stä kiehuvaa asetonitriiliä. Näin saadaan 35 3,7 g 3-(2-pyridyyliamino)-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetra-

hydropyrid-1-yyli)propyyliisoinolin-1-onia, joka sulaa 153 oC:ssa.

Esimerkki 10

Suspensioon, jossa on 2,2 g natriumhydridiä (50 %
 5 suspensio öljyssä) 100 cm³:ssä vedetöntä dimetyyliformami-
 dia, lisätään noin 20 oC:een lämpötilassa ja 30 minuutin
 aikana liuos, jossa on 3-(N-metyyli-N-fenyyliamino)isoin-
 dolin-1-onia 200 cm³:ssä vedetöntä dimetyyliformamidia,
 ja sekoitusta jatketaan 1 tunnin ajan. Sitten lisätään
 10 15 minuutin aikana 13 g 1-bromi-3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tet-
 rahydropyrid-1-yyli)propaania liuotettuna 100 cm³:iin di-
 metyyliformamidia, ja sekoitusta jatketaan vielä 20 tun-
 tia. Saatu liuos haihdutetaan kuiviin alennetussa pai-
 neessa (1 mm elohopeaa; 0,1 kPa). Saatu jäännös liuote-
 15 taan 200 cm³:iin metyleenikloridia ja pestään 3 kertaa
 50 cm³:llä tislattua vettä. Orgaaniset uutokset kuivataan
 vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja kon-
 sentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm eloho-
 peaa; 2,7 kPa) 40 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan
 20 40 cm³:iin metyleenikloridia ja kaadetaan sitten halkaisi-
 jaltaan 8 cm:n pylvääseen, joka sisältää 800 g silikagee-
 liä. Pylvästä eluoidaan metyleenikloridin ja metanolin
 seoksella (95-5 tilavuuksina). Ensimmäiset 2300 cm³ hei-
 tetään pois ja seuraavat 1100 cm³ konsentroidaan kuiviin
 25 alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa). Saatu
 jäännös liuotetaan 50 cm³:iin metyylietyyliketonia. Lisä-
 tään liuos, jossa on 1,2 g oksaalihappoa 15 cm³:ssä metyy-
 lietyyliketonia ja sekoitusta jatketaan 1 tunnin ajan noin
 20 oC:een lämpötilassa. Muodostunut sakka erotetaan suo-
 30 dattamalla. Näin saadaan 5,4 g 3-(N-metyyli-N-fenyyliami-
 no)-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyy-
 lilisoinolin-1-onia, joka sulaa 159 oC:ssa.

3-(N-metyyli-N-fenyyliamino)isoinolin-1-onia voi-
 daan valmistaa seuraavalla tavalla: liuokseen, jossa on
 35 26 g 2-syanobentsaldehydiä 280 cm³:ssä metanolia, lisätään

10 minuutin aikana noin 20 oC:een lämpötilassa 65 g N-metyyli-N-fenyylimiiniä. Reaktioseosta pidetään noin 40 oC:een lämpötilassa 24 tunnin ajan. Kun seos on jäähtynyt noin 20 oC:een lämpötilaan, liuos konsentroidaan 5 kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 50 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 50 cm³:iin metyleenikloridia ja kaadetaan halkaisijaltaan 8 cm:n pylväaseen, joka sisältää 600 cm³ silikageeliä. Pylvästä eluoidaan metyleenikloridin ja metanolin seoksella (98-2 10 tilavuuksina). Ensimmäiset 2000 cm³ heitetään pois ja seuraavia 2000 cm³:ä vastaavat eluaatit konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa). Näin saadaan ruskeaa öljyä, jonka Rf silikageelilevyllä on 0,4 ajettuna metyleenikloridin ja metanolin seoksella 15 (97-3 tilavuuksina).

1-bromi-3-(4-fenyylimiini-1,2,3,6-tetrahydropyridi-1-ylili)propania voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: liuokseen, jossa sekoitetaan 8,7 g 3-(4-fenyylimiini-1,2,3,6-tetrahydropyridi-1-ylili)propan-1-olia 100 cm³:ssä tolueenia, 20 lisätään 5 minuutin aikana ja noin 20 oC:een lämpötilassa 2,7 cm³ fosforitribromidia. Suspensiota pidetään noin 111 oC:ssa 2 tunnin ajan. Kun suspensio on jäähtynyt noin 20 oC:een lämpötilaan, se suodatetaan, saatu sakka liuotetaan 250 cm³:iin metyleenikloridia. Orgaaninen faasi pestään 25 150 cm³:llä tislattua vettä, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa). Näin saadaan 14 g 1-bromi-3-(4-fenyylimiini-1,2,3,6-tetrahydropyridi-1-ylili)propania, joka sulaa 185 oC:ssa.

30 3-(4-fenyylimiini-1,2,3,6-tetrahydropyridi-1-ylili)propan-1-olia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: liuokseen, jossa on 25 cm³ 3-bromipropan-1-olia ja 42 g 4-fenyylimiini-1,2,3,6-tetrahydropyridiiniä, lisätään 10 minuutin aikana ja noin 20 oC:een lämpötilassa 36,7 cm³ trietyylimiiniä. 35 Liuosta pidetään noin 111 oC:een lämpötilassa 16 tunnin

ajan. Kun suspensio on jäähtynyt noin 20 oC:een lämpötilaan, se suodatetaan ja sakka pestään 2 kertaa 50 cm³:llä tolueenia. Yhdistetyt orgaaniset uutokset käsitellään luuhiilellä ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 60 oC:ssa. Näin saadaan 42 g keltaista öljyä, jonka Rf silikageelilevyllä on 0,25 ajettuna metyleenikloridin ja metanolin seoksella (90-10 tilavuuksina).

Esimerkki 17

10 Suspensioon, jossa on 3,5 g natriumhydridiä (50 % suspensio öljyssä) 150 cm³:ssä vedetöntä dimetyyliformamidia, lisätään noin 20 oC:een lämpötilassa ja 30 minuutin aikana liuos, jossa on 11,7 g 3-dimetyyliaminoisindolin-1-onia 300 cm³:ssä vedetöntä dimetyyliformamidia, ja se-
15 koitusta jatketaan 1 tunnin ajan. Sitten lisätään 15 minuutin aikana 20,5 g 1-bromi-3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propania liuotettuna 150 cm³:iin dimetyyliformamidia ja sekoitusta jatketaan vielä 20 tuntia. Saatu liuos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa
20 (1 mm elohopeaa; 0,1 kPa). Saatu jäännös liuotetaan 350 cm³:iin metyleenikloridia ja pestään 3 kertaa 150 cm³:llä tislattua vettä. Orgaaninen uutosto kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan
25 50 cm³:iin metyleenikloridia ja kaadetaan halkaisijaltaan 8 cm:n pylvääseen, joka sisältää 1000 g silikageeliä. Pylvästä eluoidaan metyleenikloridin ja metanolin seoksella (95-5 tilavuuksina). Ensimmäiset 2300 cm³ heitetään
30 pois ja seuraavaa 1500 cm³ vastaava eluaatti konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa). Saatu jäännös liuotetaan 80 cm³:iin metyylietyyliketonia. Siihen lisätään liuos, jossa on 1,9 g oksaali-
35 happoa 20 cm³:ssä metyylietyyliketonia, ja sekoitusta jatketaan 1 tunnin ajan noin 20 oC:een lämpötilassa. Muodos-

tunut sakka erotetaan suodattamalla. Näin saadaan 7,6 g 3-dimetyyliamino-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onia, joka sulaa 159 oC:ssa.

3-dimetyyliaminoisoindolin-1-onia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: liuokseen, jossa on 40 g 2-syanobentsaldehydiä 450 cm³:ssä metanolia, lisätään 10 minuutin aikana ja noin 20 oC:een lämpötilassa 60 cm³ dimetyyliamiinia. Reaktioseosta pidetään noin 40 oC:een lämpötilassa 24 tunnin ajan. Kun liuos on jäähtynyt noin 20 oC:een lämpötilaan, se konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 50 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 300 cm³:iin kiehuvaa asetonitriiliä, käsitellään luuhiilellä ja suodatetaan kuumana. Kun liuos on jäähtynyt noin 20 oC:een lämpötilaan, muodostunut sakka suodatetaan. Näin saadaan 10,1 g 3-dimetyyliaminoisoindolin-1-onia, jonka R_f on 0,35 silikageelilevyllä ajettuna metyleenikloridin ja metanolin seoksella (90-10 tilavuuksina).

Esimerkki 12

Suspensioon, jossa on 2,2 g natriumhydridiä (50 % suspensio öljyssä) 100 cm³:ssä vedetöntä dimetyyliformamidia, lisätään noin 20 oC:een lämpötilassa ja 15 minuutin aikana liuos, jossa on 6,8 g 3-metyyliaminoisoindolin-1-onia 200 cm³:ssä vedetöntä dimetyyliformamidia, ja sekoitusta jatketaan 1 tunnin ajan. Sitten lisätään 10 minuutin aikana 13 g 1-bromi-3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propaania liuotettuna 100 cm³:iin dimetyyliformamidia ja sekoitusta jatketaan vielä 20 tunnin ajan. Saatu liuos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa (1 mm elohopeaa; 0,1 kPa). Saatu jäännös liuotetaan 500 cm³:iin metyleenikloridia ja pestään 3 kertaa 500 cm³:llä tislattua vettä. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan

20 cm³:iin metyleenikloridia ja kaadetaan halkaisijaltaan 8 cm:n pylvääseen, joka sisältää 750 g silikageeliä. Pylvästä eluoidaan metyleenikloridin ja metanolin seoksella (92-8 tilavuuksina). Ensimmäiset 3750 cm³ heitetään pois
 5 ja seuraavaa 600 cm³ vastaava eluaatti konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa). Saatu jäännös liuotetaan 50 cm³:iin metyylietyyliketonia. Lisätään liuos, jossa on 1,2 g oksaalihappoa 20 cm³:ssä metyylietyyliketonia, ja jatketaan sekoitusta 1 tunnin
 10 ajan noin 20 oC:een lämpötilassa. Muodostunut sakka erotetaan suodattamalla. Näin saadaan 5 g 3-metyyliamino-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onin oksalaattia, joka sulaa 122 oC:ssa.

3-metyyliaminoisoindolin-1-onia voidaan valmistaa
 15 seuraavalla tavalla: lisätään paineastiassa noin -70 oC:een lämpötilassa ja 10 minuutin aikana 18,6 g dime-tyyliamiinia liuokseen, jossa on 26 g 2-syanobentsaldehydiä 300 cm³:ssä metanolia. Sitten reaktioseoksen lämpötila nostetaan noin 40 oC:een 24 tunnin ajaksi. Kun liuos
 20 on jäähtynyt noin 20 oC:een lämpötilaan, se konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 50 oC:ssa. Saatu sakka kiteytetään uudestaan 150 cm³:stä kiehuvaan asetonitriiliä. Näin saadaan 20,9 g 3-metyyliaminoisoindolin-1-onia, joka sulaa 152 oC:ssa.

25 Esimerkki 13

Liuokseen, jossa on 1,2 g natriumhydridiä (50 % suspensiona öljyssä) 15 cm³:ssä vedetöntä dimetyyliformamidia, lisätään noin 20 oC:een lämpötilassa ja 15 minuutin aikana liuos, jossa on 3-hydroksi-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onia 75 cm³:ssä vedetöntä dimetyyliformamidia, ja
 30 sekoitusta jatketaan 3 tunnin ajan. Sitten lisätään 10 minuutin aikana 2,6 g butyryylikloridia ja sekoitusta jatketaan vielä 20 tunnin ajan. Saatu suspensio kaadetaan
 35 400 cm³:iin tislattua vettä ja uutetaan 4 kertaa

200 cm³:llä metyleenikloridia. Orgaaniset uutokset yhdistetään, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 120 cm³:iin asetonitriiliä. Siihen lisätään liuos, jossa on 2,3 g oksaalihappoa 60 cm³:ssä asetonitriiliä, ja sekoitusta jatketaan 1 tunnin ajan noin 20 oC:een lämpötilassa. Muodostunut sakka erotetaan suodattamalla. Näin saadaan 8,1 g 3-butyryylioksi-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoin-

5
10

dolin-1-onia, joka sulaa 160 oC:ssa.

Esimerkki 14

Suspensioon, jossa on 0,8 g natriumhydridiä (50 % suspensio öljyssä) 20 cm³:ssä vedetöntä dimetyyliformamidia, lisätään noin 20 oC:een lämpötilassa ja 10 minuutin aikana liuos, jossa on 6 g 3-hydroksi-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoin-

15

dolin-1-onia 70 cm³:ssä vedetöntä dimetyyliformamidia, ja sekoitusta jatketaan puolentoista tunnin ajan. Sitten lisätään 10

20

minuutin aikana 1,4 g asetyylikloridia ja sekoitusta jatketaan vielä 20 tunnin ajan. Saatu suspensio kaadetaan 70 cm³:iin tislattua vettä ja sitä uutetaan 4 kertaa 50 cm³:llä metyleenikloridia. Orgaaniset uutokset yhdistetään, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 55 cm³:iin metyylietyyliketonia. Siihen lisätään liuos, jossa on 1,3 g oksaalihappoa 20 cm³:ssä metyylietyyliketonia, ja sekoitusta jatketaan 1 tunnin ajan noin

25

30

20 oC:een lämpötilassa. Muodostunut sakka erotetaan suodattamalla. Näin saadaan 1,8 g 3-asetoksi-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoin-

dolin-1-onia, joka sulaa 166 oC:ssa.

Esimerkki 15

Suspensioon, jossa on 1 g natriumhydridiä (50 % suspensio öljyssä) 25 cm³:ssä vedetöntä dimetyyliformamidia, lisätään noin 20 oC:een lämpötilassa ja 10 minuutin aikana liuos, jossa on 7 g 3-hydroksi-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onia 75 cm³:ssä vedetöntä dimetyyliformamidia, ja sekoittamista jatketaan 2 tunnin ajan. Sitten lisätään 5 minuutin aikana 2,3 g isobutyryylikloridia ja sekoitusta jatketaan vielä 20 tunnin ajan. Saatu suspensio kaadetaan 100 cm³:iin tislattua vettä ja se uutetaan 4 kertaa 50 cm³:llä metyleenikloridia. Orgaaniset uutokset yhdistetään, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 45 cm³:iin metyylietyyliketonia. Siihen lisätään liuos, jossa on 1,5 g oksaalihappoa 35 cm³:ssä metyylietyyliketonia, ja sekoitusta jatketaan 1 tunnin ajan noin 20 oC:een lämpötilassa. Muodostunut sakka erotetaan suodattamalla ja kiteytetään uudelleen 200 cm:stä kiehuvaa metanolia. Näin saadaan 3 g 3-isobutyryylioksi-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onin oksalaattia, joka sulaa 164 oC:ssa.

Esimerkki 16

Suspensioon, jossa on 1 g natriumhydridiä (50 % suspensio öljyssä) 25 cm³:ssä vedetöntä dimetyyliformamidia, lisätään noin 20 oC:een lämpötilassa ja 10 minuutin aikana liuos, jossa on 7 g 3-hydroksi-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onia 75 cm³:ssä vedetöntä dimetyyliformamidia, ja sekoitusta jatketaan 2 tunnin ajan. Sitten lisätään 5 minuutin aikana 3,5 g fenyyliasetyylikloridia ja jatketaan sekoitusta vielä 20 tunnin ajan. Saatu suspensio kaadetaan 100 cm³:iin tislattua vettä ja uutetaan 4 kertaa 50 cm³:llä metyleenikloridia. Orgaaniset uutokset

yhdistetään, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40 °C:ssa. Saatua jäännös liuotetaan 30 cm³:iin metyylietyyliketonia. Siihen
 5 lisätään liuos, jossa on 1,1 g oksaalihappoa 15 cm³:ssä metyylietyyliketonia, ja sekoitusta jatketaan 1 tunnin ajan noin 20 °C:een lämpötilassa. Muodostunut sakka erotetaan suodattamalla. Näin saadaan 4,2 g 3-fenyyliasetoksi-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onin oksalaattia, joka sulaa 134 °C:ssa.
 10

Esimerkki 17

Liuos, jossa sekoitetaan 11 g 3-hydroksi-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onia 80 cm³:ssä etikkahappoa, kuumennetaan noin
 15 60 °C:een lämpötilaan ja siihen lisätään 11,3 g sinkkijauhetta pienissä erissä 10 minuutin aikana. Saatua suspensiota kuumennetaan sitten noin 120 °C:een lämpötilassa 5 tunnin ajan. Suspensio haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 80 °C:ssa. Jäännös
 20 liuotetaan 250 cm³:iin tislattua vettä ja liuos uutetaan 4 kertaa 50 cm:llä metyleenikloridia. Orgaaniset uutokset yhdistetään, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40 °C:ssa. Muodostunut
 25 sakka kiteytetään uudestaan 25 cm³:stä kiehuvaa asetonitriiliä. Näin saadaan 6,1 g 2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onia, joka sulaa 104 °C:ssa.

Esimerkki 18

Liuokseen, joka on paineastiassa ja jossa on 3,6 g 2-formyyli-metyyli-bentsoaattia ja 9,6 g 3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propaania 255 cm³:ssä tetrahydrofuraania, lisätään noin -20 °C:een lämpötilassa ja 5 minuutin aikana 5 cm³ metyyli-merkaptania. Liuosta
 35 pidetään noin 60 °C:een lämpötilassa 4 tunnin ajan. Kun

liuos on jäähtynyt noin 20 oC:een lämpötilaan, se kaadetaan 300 cm³:iin 1N natriumhydroksidia ja pestään 3 kertaa 500 cm³:llä tislattua vettä. Orgaaninen uutos kuivataan vedettömän megnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 20 cm³:iin etyyliasetaattia ja liuos kaadetaan halkaisijaltaan 8 cm:n pylvääseen, jossa on 750 g silikageeliä. Pylvästä eluoidaan etyyliasetaatilla. Ensimmäiset 3400 cm³ heitetään pois ja seuraavat 3400 cm³ haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 70 cm³:iin metyylietyyliketonia. Siihen lisätään liuos, jossa on 1,7 g oksaalihappoa 20 cm³:ssä metyylietyyliketonia, ja sekoitusta jatketaan 1 tunnin ajan noin 20 oC:een lämpötilassa. Muodostunut sakka erotetaan suodattamalla. Näin saadaan 5,9 g 3-tiometyyli-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onin oksalaattia, joka sulaa 169 oC:ssa.

1-amino-3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propania voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: liuokseen, jossa sekoitetaan 41 g 2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]ftalimidiä 355 cm³:ssä etanolia, lisätään 20 minuutin aikana noin 20 oC:een lämpötilassa 17,2 cm³ hydratsiinin monohydraattia. Saatua liuosta pidetään neljän ja puolen tunnin ajan noin 78 oC:een lämpötilassa. Kun seos on jäähdytetty noin 0 oC:een lämpötilaan, muodostuneeseen suspensioon lisätään noin 30 minuutin aikana 82 cm³ väkevää kloorivetyhappoa ja sekoitusta jatketaan noin 20 oC:een lämpötilassa 16 tunnin ajan. Muodostunut sakka erotetaan suodattamalla ja pestään 3 kertaa 50 cm³:llä tislattua vettä. Yhdistettyihin vesi- ja etanolifaaseihin lisätään 350 cm³ 1N natriumhydroksidia, sitten liuosta uutetaan 3 kertaa 500 cm³:llä metyleenikloridia. Orgaaniset uutokset yhdis-

tetään, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40 oC:ssa. Saatu sakka kiteytetään uudesta 65 cm³:stä kiehuvaan isopropanolia. Näin saadaan
 5 16 g 1-amino-3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)-propaania, joka sulaa 190 oC:ssa.

2-formyyylimetyylibentsoaattia voidaan valmistaa menetelmällä, jonka ovat kuvanneet E.L. ELIEL ja A.W. BURGSTHALER, J. Am. Chem. Soc., 71, 2251 (1949).

10 Esimerkki 19

Liuokseen, jossa on 7,8 g 1-amino-3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propaania 90 cm³:ssä asetonitriiliä, lisätään noin 20 oC:een lämpötilassa ja 10 minuutin aikana 2,5 g 2-asetyylibentsoehappoa. Sekoitusta
 15 jatketaan 4 tunnin ajan, sitten lisätään 30 minuutin aikana 7,6 g 1-amino-3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propaanin hydrokloridia. Saatuun suspensioon lisätään sitten 5 minuutin aikana 1,2 g natriumsyanoboorihydridiä. Sekoitusta jatketaan 16 tunnin ajan. Suspensio
 20 suodatetaan ja sakka pestään 20 cm³:llä asetonitriiliä. Orgaaniset uutokset yhdistetään, laimennetaan 120 cm³:llä tislattua vettä, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, käsitellään luuhiilellä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa;
 25 2,7 kPa) 40 oC:ssa. Saatu jäännös kaadetaan halkaisijaltaan 6 cm:n pylvääseen, joka sisältää 750 g alumiinioksidia. Pylvästä eluoidaan 1000 cm³:llä etyyliasetaatia ja vastaavat eluaatit heitetään pois. Sitten eluoidaan
 30 1000 cm³:llä etyyliasetaatin ja metanolin seosta (98-2 tilavuuksina) ja vastaavat eluaatit haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa)
 50 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 20 cm³:iin metyylietyyliketonia. Lisätään liuos, jossa on 0,3 g oksaalihappoa 10 cm³:ssä metyylietyyliketonia ja sekoitusta jatke-
 35 taan 1 tunnin ajan noin 20 oC:een lämpötilassa. Muodos-

tunut sakka erotetaan suodattamalla ja se kiteytetään uudestaan 80 cm^3 :stä kiehuvaa asetonitriiliä. Näin saadaan 0,9 g 3-metyyli-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onin oksalaattia, joka sulaa
5 147 oC:ssa.

Esimerkki 20

Liuokseen, jossa sekoitetaan inertissä atmosfäärissä 8,6 g 2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]ftalimidiä 80 cm^3 :ssä vedetöntä tetrahydrofuraa-
10 nia, lisätään 10 minuutin aikana ja noin 20 oC:een lämpötilassa $16,5\text{ cm}^3$ 3N fenyylimagnesiumbromidin eetteriliuosta. Sekoitusta jatketaan 3 tunnin ajan, sitten lisätään 15 minuutin aikana 200 cm^3 kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta ja lämpötila pidetään noin 20 oC:ssa. Vesi-
15 faasi uutetaan 4 kertaa 100 cm^3 :llä metyleenikloridia. Orgaaniset uutokset yhdistetään, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40 oC:ssa. Jäännös liuotetaan 10 cm^3 :iin metyleenikloridia ja kaadetaan halkaisijaltaan 4 cm:n pylvääseen, joka
20 sisältää 100 g silikageeliä. Pylvästä eluoidaan 700 cm^3 :llä metyleenikloridin ja metanolin seoksella (98,5-1,5 tilavuuksina) ja vastaavat eluaatit haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa)
25 40 oC:ssa. Saatu sakka kiteytetään uudestaan 10 cm^3 :stä kiehuvaa asetonitriiliä. Näin saadaan 2,6 g 3-hydroksi-3-fenyyli-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onia, joka sulaa 123 oC:ssa.

Esimerkki 21

30 Seokseen, jossa on 12,4 g 3-hydroksi-3-fenyyli-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onia ja 3,8 g natriumsyanoboorihydridiä jäähdytettynä noin -25 oC:een lämpötilaan, lisätään 45 minuutin aikana 60 cm^3 trifluorietikkahappoa. Sekoitusta jatketaan
35 2 tunnin ajan noin 20 oC:een lämpötilassa. Liuos laimen-

netaan 150 cm³:llä metyleenikloridia ja pestään sitten
 130 cm³:llä kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesiliuos-
 ta. Orgaaniset faasit yhdistetään, pestään 3 kertaa
 50 cm³:llä 1N kloorivetyhappoliuosta, kuivataan vedettömän
 5 magnesiumsulfaatin päällä, käsitellään luuhiilellä, suoda-
 tetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa
 (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40 oC:ssa. Saatu jäännös liuo-
 tetaan 150 cm³:iin tetrahydrofuraania. Liuokseen lisätään
 4,5 cm³ tetrametyleenidiamiinia ja sitä pidetään noin
 10 65 oC:een lämpötilassa 1 tunnin ajan. Kun liuos on jääh-
 tynyt noin 20 oC:een lämpötilaan, se laimennetaan
 300 cm³:llä metyleenikloridia, pestään 5 kertaa 50 cm³:llä
 tislattua vettä. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömän
 magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan
 15 kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa)
 50 oC:ssa. Saatu jäännös kaadetaan halkaisijaltaan 6 cm:n
 pylvääseen, joka sisältää 750 g neutraalia alumiinioksi-
 dia. Pylvästä eluoidaan 2000 cm³:llä etyyliasetaatin ja
 sykloheksaanin seosta (40-60 tilavuuksina) ja vastaavat
 20 eluaatit heitetään pois. Sitten eluoidaan 3000 cm³:llä
 etyyliasetaattia ja vastaavat eluaatit haihdutetaan kui-
 viin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa)
 50 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 30 cm³:iin metyyli-
 etyyliketonia. Siihen lisätään liuos, jossa on 0,7 g ok-
 25 saalihappoa 10 cm³:ssä metyylietyyliketonia ja sekoitta-
 mista jatketaan 1 tunnin ajan noin 20 oC:een lämpötilassa.
 Muodostunut sakka erotetaan suodattamalla ja kiteytetään
 uudelleen 240 cm³:stä kiehuvaa asetoni-triiliä. Näin saa-
 daan 1,6 g 3-fenyyli-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydro-
 30 pyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onin oksalaattia, joka
 sulaa 198 oC:ssa.

Esimerkki 22

Seokseen, jossa on 15,2 g 3-bentsyyli-3-hydroksi-2-
 [3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]iso-
 35 indolin-1-onia ja 4,6 g natriumsyanoboorihydridiä jäähdy-

tettynä noin -25 oC:een lämpötilaan, lisätään 45 minuutin aikana 75 cm³ trifluorietikkahappoa. Sekoitusta jatketaan 4 tunnin ajan noin 20 oC:een lämpötilassa. Liuos laimennetaan 150 cm³:llä metyleenikloridia ja pestään sitten

5 200 cm³:llä kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesiliuosta. Orgaaninen faasi uutetaan 4 kertaa 150 cm³:llä metyleenikloridia. Orgaaniset uutokset yhdistetään, pestään 3 kertaa 50 cm³:llä 1N kloorivetyhappoliuosta, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, käsitellään luuhiilellä,

10 suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 150 cm³:iin tetrahydrofuraania. Lisätään 3,1 cm³ tetrametyleenidiamiinia ja liuosta pidetään noin 65 oC:een lämpötilassa 1 tunnin ajan. Kun liuos on jäähtynyt noin 20 oC:een lämpötilaan, liuos laimennetaan

15 300 cm³:llä metyleenikloridia ja pestään 5 kertaa 50 cm³:llä tislattua vettä. Orgaaninen uutosto kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa;

20 2,7 kPa) 50 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 20 cm³:iin asetonitriiliä. Lisätään liuos, jossa on 0,7 g oksaali-happoa 20 cm³:ssä asetonitriiliä ja sekoitusta jatketaan 1 tunnin ajan noin 20 oC:een lämpötilassa. Muodostunut akka erotetaan suodattamalla ja kiteytetään uudestaan

25 280 cm³:stä kiehuvaa metanolia. Näin saadaan 4,6 g 3-bentsyyli-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)-propyyli]isoindolin-1-onin oksalaattia, joka sulaa 219 oC:ssa.

3-bentsyyli-3-hydroksi-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: liuokseen, jossa sekoitetaan inertissä atmosfäärissä 17,3 g 2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]ftalimidiä

30 100 cm³:ssä vedetöntä tetrahydrofuraania, lisätään 30 minuutin aikana ja noin 20 oC:een lämpötilassa 75 cm³ bent-

syylimagnesiumbromidiliuosta, joka on valmistettu
 3,6 g:sta magnesiumlastuja ja 19 g:sta bentsyylibromidiä
 vedettömässä tetrahydrofuraanissa. Sekoitusta jatketaan
 3 tunnin ajan, sitten lisätään 15 minuutin aikana 200 cm^3
 5 ammoniumkloridin kyllästettyä vesiliuosta ja lämpötila
 pidetään noin $20 \text{ }^\circ\text{C}$:ssa. Vesifaasi uutetaan 5 kertaa
 100 cm^3 :llä metyleenikloridia. Orgaaniset uutokset yhdis-
 tetään, kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin päällä,
 suodatetaan ja haihdutetaan alennetussa paineessa (20 mm
 10 elohopeaa; $2,7 \text{ kPa}$) $40 \text{ }^\circ\text{C}$:ssa. Jäännös liuotetaan
 50 cm^3 :iin etyyliasetaattia ja kaadetaan halkaisijaltaan
 8 cm:n pylvääseen, joka sisältää 400 g silikageeliä. Pyl-
 västä eluoidaan 800 cm^3 :llä etyyliasetaattia ja vastaava
 eluaatti haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa
 15 (20 mm elohopeaa; $2,7 \text{ kPa}$) $40 \text{ }^\circ\text{C}$:ssa. Näin saadaan
 17,8 g 3-bentsyyli-3-hydroksi-2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tet-
 rahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onia, jonka Rf
 on 0,13 silikageelilevyllä ajettuna metyleenikloridin ja
 metanolin seoksella (95-5 tilavuuksina).

20 Esimerkki 23

Tehdään kuten esimerkissä 2, mutta käyttämällä läh-
 töaineena 3-hydroksi-2-{3-[4-(4-hydroksifenyyli)-piperat-
 sin-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-onia 115 cm^3 :ssä metano-
 lia, johon lisätään noin $20 \text{ }^\circ\text{C}$:een lämpötilassa ja 15 mi-
 25 nuutin aikana $22,7 \text{ cm}^3$ väkevää rikkihappoa. Sekoitusta
 jatketaan 5 tunnin ajan noin $65 \text{ }^\circ\text{C}$:een lämpötilassa. Kun
 liuos on jäädytetty noin $0 \text{ }^\circ\text{C}$:een lämpötilaan, siihen
 lisätään 1 tunnin aikana 57 cm^3 33 % ammoniakin vesiliuos-
 ta. Muodostunut sakka suodatetaan ja pestään 200 cm^3 :llä
 30 tislattua vettä ja 50 cm^3 :llä 33 % ammoniakin vesiliuosta
 ja uutetaan 4 kertaa 100 cm^3 :llä metyleenikloridia. Or-
 gaaniset uutokset yhdistetään, kuivataan vedettömän mag-
 nesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kui-
 viin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; $2,7 \text{ kPa}$)
 35 $40 \text{ }^\circ\text{C}$:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 20 cm^3 :iin metyleeni-

kloridia ja liuos kaadetaan halkaisijaltaan 6 cm:n pylvään-
 seen, joka sisältää 500 g silikageeliä. Pylvästä eluoi-
 daan metyleenikloridin ja metanolin seoksella (97-3 tila-
 vuuksina). Ensimmäiset 800 cm³ heitetään pois ja seuraa-
 5 vat 3000 cm³ haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa
 (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 50 oC:ssa. Saatu jäännös liuo-
 tetaan 35 cm³:iin metyylietyyliketonia. Siihen lisätään
 liuos, jossa on 0,8 g oksaalihappoa 20 cm:ssä metyylietyy-
 liketonia, ja sekoittamista jatketaan 1 tunnin ajan noin
 10 20 oC:een lämpötilassa. Muodostunut sakka erotetaan suo-
 dattamalla ja kiteytetään uudelleen 200 cm³:stä kiehuvaan
 asetonitriiliä. Näin saadaan 1,4 g 3-metoksi-2-{3-[4-(4-
 hydroksifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-
 onin oksalaattia, joka sulaa 147 oC:ssa.

15 3-hydroksi-2-{3-[4-(4-hydroksifenyyli)piperatsin-1-
 yyli]propyyli}isoindolin-1-onia voidaan valmistaa kuten
 esimerkissä 3 valmistettaessa 3-hydroksi-2-[3-(4-fenyyli-
 1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli)propyyli]isoindolin-1-onia,
 mutta käyttämällä lähtöaineena liuosta, jossa sekoitetaan
 20 12,3 g 2-{3-[4-(4-hydroksifenyyli)piperatsin-1-yyli]pro-
 pyyli}ftalimidiä 350 cm³:ssä metanolia ja 35 cm³:ssä tisl-
 lattua vettä ja johon lisätään noin 20 oC:een lämpötilassa
 1,8 g kaliumboorihydridiä. Sekoitusta jatketaan 24 tunnin
 ajan. Saatu liuos kaadetaan 200 cm³:iin tislattua vettä
 25 ja uutetaan 4 kertaa 100 cm³:llä metyleenikloridia. Or-
 gaaniset uutokset yhdistetään, kuivataan vedettömän mag-
 nesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kui-
 viin alennetussa paineessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 40
 oC:ssa. Saatu jäännös liuotetaan 30 cm:iin kiehuvaan me-
 30 tyylietyyliketonia. Kun liuos on jäähtynyt noin 20 oC:een
 lämpötilaan, muodostunut sakka erotetaan suodattamalla.
 Näin saadaan 4,9 g 3-hydroksi-2-{3-[4-(4-hydroksifenyyli)-
 piperatsin-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-onia, joka sulaa
 190 oC:ssa.

2-{3-[4-(4-hydroksifenyyli)piperatsin-1-yyli]propy-
 pyyli}ftalimidiä voidaan valmistaa kuten esimerkissä 3
 valmistettaessa 2-[3-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-
 1-yyli)propyyli]ftalimidiä, mutta käyttämällä lähtöaineena
 5 liuosta, jossa sekoitetaan 18 g 2-(3-bromipropyli)ftal-
 imidiä ja 17,4 g 4-(4-hydroksifenyyli)piperatsiinia
 300 cm³:ssä tolueenia ja johon lisätään 10 minuutin aika-
 na ja noin 20 oC:een lämpötilassa 19 cm³ trietyyliamiinia.
 Saatu sakka liuotetaan 50 cm³:iin metyleenikloridia ja
 10 kaadetaan halkaisijaltaan 8 cm:n pylvääseen, joka sisältää
 2000 g silikageeliä. Pylvästä eluoidaan metyleeniklori-
 din ja metanolin seoksella (98-2 tilavuuksina). Ensimmäiset
 3000 cm³ heitetään pois ja seuraavia 1500 cm³:ä
 vastaavat eluaatit konsentroidaan kuiviin alennetussa paine-
 15 neessa (20 mm elohopeaa; 2,7 kPa) 50 oC:ssa. Näin saadaan
 12,3 g oranssinväristä öljyä, jonka R_f on 0,3 silikageeli-
 levyllä ajettuna metyleenikloridin ja metanolin seoksella
 (95-5 tilavuuksina).

Tämä keksintö koskee myös lääkkeitä, jotka sisäl-
 20 tävät jotakin kaavan (I) mukaista yhdistettä vapaana tai
 happoadditiosuolana farmaseuttisesti hyväksyttävän hapon
 kanssa, puhtaana aineena tai valmisteena, jossa se on se-
 koitettu johonkin farmaseuttisesti hyväksyttävään yhdis-
 teeseen, joka voi olla inertti tai farmakologisesti vai-
 25 kuttava. Keksinnön mukaisia lääkkeitä voidaan käyttää
 suun kautta, parenteraalisesti, peräsuolen kautta tai ul-
 koisesti.

Kiinteinä valmisteina, jotka on tarkoitettu suun
 kautta annosteltaviksi, voidaan käyttää tabletteja, pil-
 30 lereitä, jauheita (gelatiinikapseleita, kapseleita) tai
 rakeita. Näissä valmisteissa keksinnön mukainen vaikut-
 tava aine on sekoitettu yhteen tai useampaan inerttiin
 täyteaineeseen, kuten tärkkelykseen, selluloosaan, sakka-
 roosiin tai silikageeliin. Näihin valmisteisiin voidaan
 35 sisällyttää myös muitakin aineita kuin täyteaineita, esi-

merkiksi yksi tai useampi liukastin, kuten magnesiumstearaatti tai talkki, väriaine, päällyste (pillerit) tai lakka.

Nestemäisinä valmisteina, jotka on tarkoitettu suun
 5 kautta annosteltaviksi, voidaan käyttää farmaseuttisesti hyväksyttäviä liuoksia, suspensioita, emulsioita, siirappeja ja lääkesiirappeja, jotka sisältävät inerttejä laimentimia, kuten vettä, etanolia, glyserolia, kasviöljyä tai paraffiiniöljyä. Valmisteet voivat sisältää muitakin
 10 aineita kuin laimentimia, esimerkiksi vaahdottajia, makeutusaineita, sakeutusaineita, makuaineita tai säilöntäaineita.

Parenteraaliseen annostukseen tarkoitetut steriilit valmisteet voivat olla vesiliuoksia tai ei-vesiliuoksia,
 15 suspensioita tai emulsioita. Liuottimena tai kantajana voidaan käyttää vettä, propyleeniglykolia, polyetyleeniglykolia, kasviöljyä, erityisesti oliiviöljyä, injektoitavia orgaanisia estereitä, esimerkiksi etyylioleaattia tai muita sopivia orgaanisia liuottimia. Nämä valmisteet
 20 voivat myös sisältää lisäaineita, erityisesti vaahdottajia, isotoniseksi tekeviä yhdisteitä, emulgaattoreita, dispersantteja ja säilytysaineita. Sterilointi voidaan tehdä usealla tavalla, esimerkiksi aseptisellä suodatuksella, lisäämällä valmisteeseen steriloivia aineita, säteilyttämällä tai kuumentamalla. Niitä voidaan myös val-
 25 mistaa kiinteinä steriileinä valmisteina, jotka voidaan liuottaa käyttöhetkellä steriiliin injektoitavaan nesteeseen.

Peräsuolen kautta tapahtuvaan annostukseen sopivia
 30 valmisteita ovat suppositorit tai rektaaliset kapselit, jotka sisältävät vaikuttavan aineen lisäksi täyteaineita, kuten kaakaovoita, puolisynteettisiä glyseridejä tai polyetyleeniglykoleita.

Ulkoisesti tapahtuvaan annostukseen sopivia valmis-
 35 teita ovat esimerkiksi voiteet, salvat, vedet, silmävoiteet, suuvedet, nenätipat tai aerosolit.

Ihmislääketieteessä keksinnön mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä hoidettaessa sairauksia, joissa serotoniini vaikuttaa ja etenkin keskushermostosairauksissa, sydän- ja verisuonitaudeissa sekä vatsa- ja suolistosairauksissa. Ne ovat erityisen hyödyllisiä hoidettaessa

ahdistusta, unihäiriöitä, masennusta, mielisairauksia ja etenkin skitsofreniaa, migreeniä, astmaa, korkeata verenpainetta ja urtikariaa, kipua poistavina aineina ja verihiutaleiden aggregoitumisen estäjinä.

Annokset riippuvat halutusta vaikutuksesta, hoidon kestosta ja käytetystä annostustavasta; ne ovat yleensä 10-300 mg päivässä suun kautta annosteltuna aikuisilla kerta-annoksen ollessa 2-100 mg vaikuttavaa ainetta.

Yleensä lääkäri määrää sopivan annostuksen hoidettavan potilaan iän, painon ja muiden seikkojen perusteella.

Seuraavat esimerkit valaisevat erästä keksinnön mukaista valmistetta:

Esimerkki A

Valmistetaan tavanomaisella tekniikalla kapseleita, joissa on 50 mg vaikuttavaa ainetta ja jonka koostumus on seuraava:

- 3-metoksi-2-{3-[4-(4-fluorifenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-onia....50 mg
- 25 - selluloosaa.....18 mg
- laktoosia.....55 mg
- kolloidista piidioksidia.....1 mg
- natriumkarboksimeetyylitärkkelystä.....10 mg
- talkkia.....10 mg
- 30 - magnesiumstearaattia.....1 mg

Esimerkki B

Valmistetaan tavanomaisella tekniikalla tabletteja, joissa on 50 mg vaikuttavaa ainetta ja joiden koostumus on seuraava:

- | | |
|----|---|
| 5 | - 3-metoksi-2-{3-[4-(4-fluorifenyyli)-1,2,3,6-tetrahydro-pyrid-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-onia....50 mg |
| | - laktoosia.....104 mg |
| | - selluloosaa.....40 mg |
| | - polyvidonia.....10 mg |
| 10 | - natriumkarboksimeetyylitärkkelystä.....22 mg |
| | - talkkia.....10 mg |
| | - magnesiumstearaattia.....2 mg |
| | - kolloidista piidioksidia.....2 mg |
| 15 | - hydroksimeetyyliselluloosan, glyseriinin ja titaanidioksidin seosta (72-3,5-24,5) kunnes 1 päällystetyn tabletin paino on245 mg |

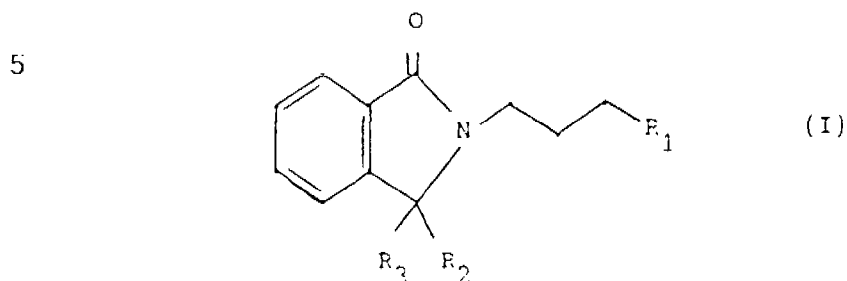
Esimerkki C

Valmistetaan injektoitava liuos, joka sisältää 10 mg vaikuttavaa ainetta ja jonka koostumus on seuraava:

- | | |
|----|---|
| 20 | - 3-metoksi-2-{3-[4-(4-fluorifenyyli)-1,2,3,6-tetrahydro-pyrid-1-yyli]propyyli}isoindolin-1-onia....10 mg |
| | - bentsoehappoa.....80 mg |
| | - bentsyylialkoholia.....0,06 cm ³ |
| | - natriumbentsoaattia.....80 mg |
| 25 | - 95% etanolia.....0,4 cm ³ |
| | - natriumhydroksidia.....24 mg |
| | - propyleeniglykolia.....1,6 cm ³ |
| | - vettä.....ad.....4 cm ³ |

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaava on:



jossa:

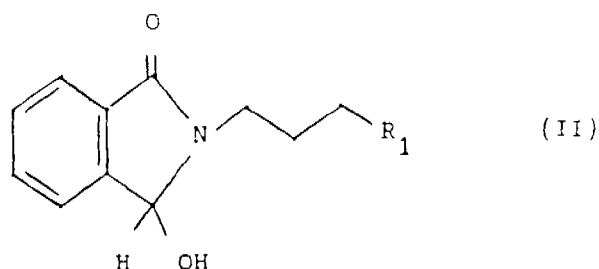
-joko R_1 esittää 4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyliä tai 4-(4-fluorofenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyliä, R_2 esittää vetyatomia tai alkoksiryhmää, joka sisältää 1 tai 2 hiiliatomia, hydroksi-, alkyyli-, tioalkyyli-, alkyylikarbonyylioksi-, fenyylialkyylikarbonyylioksi-, fenyylialkyyli- tai NR_4R_5 -ryhmää, jossa R_4 esittää vetyatomia tai alkyyli-ryhmää ja R_5 esittää alkyyli-, fenyyli-ryhmää, halogeeniatomilla tai pyridiylillä substituoitua fenyyli-ryhmää ja R_3 esittää vetyatomia tai R_2 esittää fenyyli-ryhmää ja R_3 esittää vetyatomia tai hydroksiryhmää;

-tai R_1 esittää 4-fenyyli-1-piperatsinyyli-ryhmää, jonka fenyylirengas on substituoitu 4-asemasta halogeeniatomilla tai hydroksiryhmällä, R_2 esittää alkoksiryhmää ja R_3 esittää vetyatomia;

edellyttäen, että kun R_1 esittää 4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridiyyliä, R_2 ei ole hydroksiryhmä ja että ellei toisin mainita, alkyyli- ja alkoksiryhmät sekä alkyyli- ja alkoksiosat sisältävät 1-4 hiiliatomia suorana tai haaroittuneena hiiliketjuna,

sekä niiden happoadditiosuolat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa, t u n n e t t u siitä, että

A - kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 esittää alkoksiryhmää ja R_1 ja R_3 on määritelty kuten edellä, alkyloidaan johdannainen, jonka kaava on:



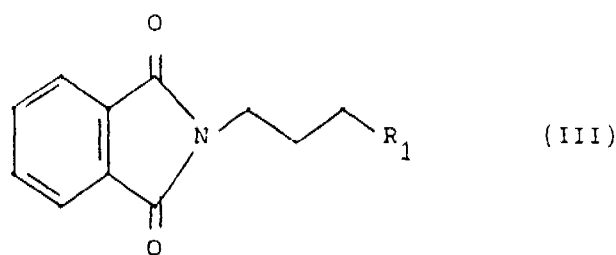
5

jossa R_1 merkitsee samaa kuin kaavassa (I), eristetään saatu yhdiste ja muutetaan se mahdollisesti happoadditiosuolaksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa;

10

B - kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 esittää hydroksiryhmää ja R_1 ja R_3 on määritelty kuten edellä, pelkistetään yhdiste, jonka kaava on :

15



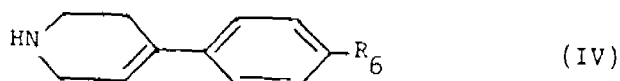
20

jossa R_1 esittää 4-(4-fluorifenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli-ryhmää, eristetään saatu yhdiste ja muutetaan se mahdollisesti happoadditiosuolaksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa;

25

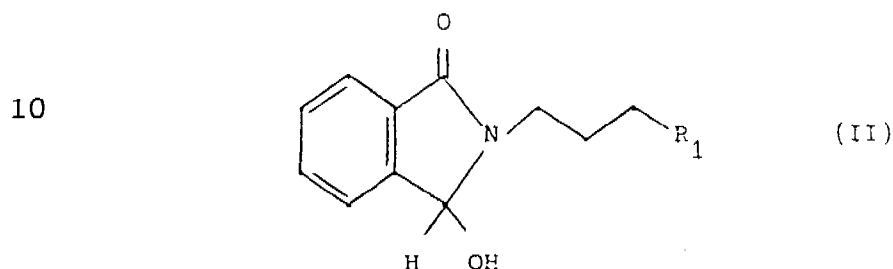
C - kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 esittää hydroksiryhmää ja R_1 ja R_3 on määritelty kuten edellä, 2-(3-bromipropyli)-3-hydroksi-isoindolin-1-oni saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on:

30



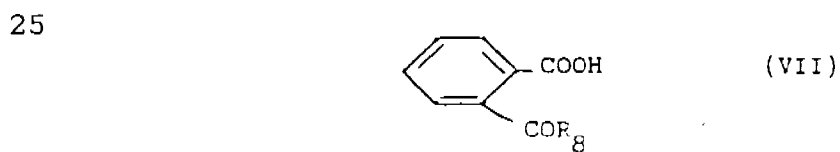
jossa R_6 esittää fluoriatomia, eristetään saatu yhdiste ja muutetaan se mahdollisesti happoadditiosuolaksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa;

D - kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 ja R_3 esittävät kumpikin vetyatomia ja R_1 on määriteltäyt kuten edellä, pelkistetään yhdiste, jonka kaava on:



15 jossa R_1 esittää 4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli- tai 4-(4-fluorifenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli-ryhmää, eristetään saatu yhdiste ja muutetaan se mahdollisesti happoadditiosuolaksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa;

20 E - kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 esittää alkyyliryhmää ja R_1 ja R_3 on määriteltäyt kuten edellä, saatetaan reagoimaan yhdiste, jonka kaava on:

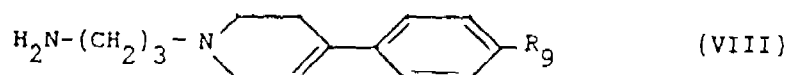


30 jossa R_8 esittää alkyyliryhmää, amiinin kanssa, jonka kaava on:

jossa R_9 esittää vety- tai fluoriatomia, eristetään saatu yhdiste ja muutetaan se mahdollisesti happoadditiosuolaksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa;

35

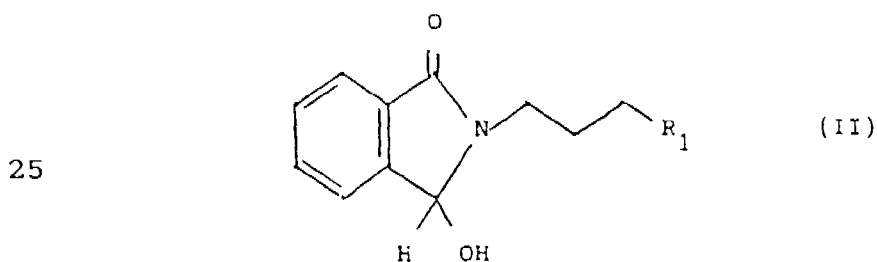
F - kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 esittää tioalkyyli-ryhmää ja R_1 ja R_3 on määritelty kuten edellä, saatetaan 2-formyyli-metyyli-bentsoaatti reagoimaan alkyylimerkaptaanin läsnä ollessa amiinin kanssa, jonka kaava on:



10

jossa R_9 esittää vety- tai fluori-atomia, eristetään saatu yhdiste ja muutetaan se mahdollisesti happoadditiosuolaksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa;

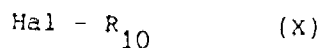
G - kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 esittää alkoksi-, alkyylikarbonyylioksi- tai fe-nyylialkyylikarbonyylioksi-ryhmää ja jossa R_1 ja R_3 on määritelty kuten edellä, saatetaan reagoimaan johdannainen, jonka kaava on:



25

jossa R_1 on määritelty kuten edellä, johdannaisen kanssa, jonka kaava on:

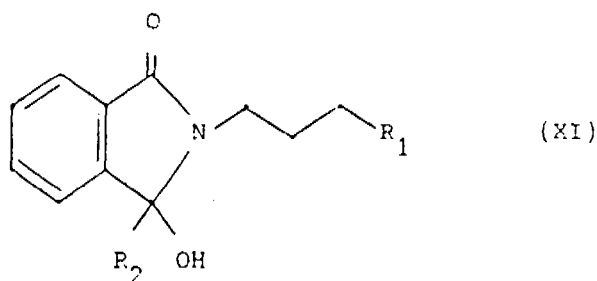
30



35

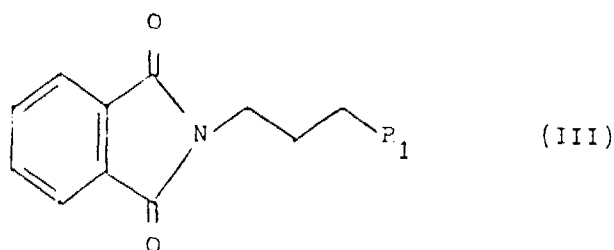
jossa Hal esittää halogeeniatomia ja R_{10} esittää alkyyli-, alkyylikarbonyyli- tai fenyylialkyylikarbonyyliryhmää, eristetään saatu yhdiste ja muutetaan se mahdollisesti happoadditiosuolaksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa;

H - kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 esittää fenyylialkyyli- tai fenyyliiryhmää, R_3 esittää vetyatomia ja R_1 on määritelty kuten edellä, pelkistetään johdannainen, jonka kaava on:



jossa R_1 on määritelty kuten edellä ja R_2 esittää fenyyli- tai fenyylialkyyliiryhmää, eristetään saatu yhdiste ja muutetaan se mahdollisesti happoadditiosuolaksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa;

I - kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 esittää fenyyliiryhmää, R_3 esittää hydroksiryhmää ja R_1 on määritelty kuten edellä, saatetaan fenyyli-magnesiumhalogenidi reagoimaan johdannaisen kanssa, jonka kaava on:



jossa R_1 esittää 4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli-
tai 4-(4-fenyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yyli-ryhmää,
eristetään saatu yhdiste ja muutetaan se mahdollisesti
happoadditiosuolaksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon
5 kanssa;

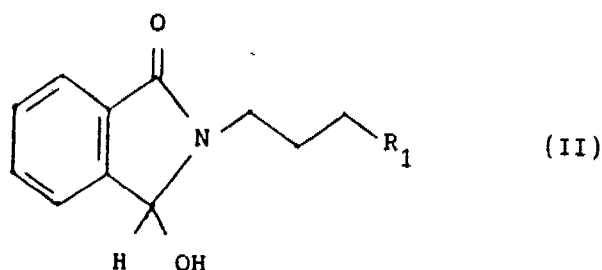
J - kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,
jossa R_2 esittää $-NR_4R_5$ -ryhmää ja R_1 , R_3 , R_4 ja R_5 on
määritelty kuten edellä, saatetaan reagoimaan amiini, jon-
ka kaava on:
10



15

jossa R_4 ja R_5 on määritelty kuten edellä, johdannaisen
kanssa, jonka kaava on:

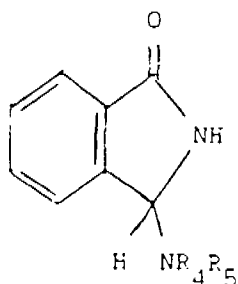
20



25

jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä, eristetään saatu
30 yhdiste ja muutetaan se mahdollisesti happoadditiosuolaksi
epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa;

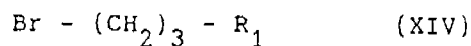
K - kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,
jossa R_2 esittää $-NR_4R_5$ -ryhmää ja R_1 , R_3 , R_4 ja R_5 on mää-
ritelty kuten edellä, saatetaan reagoimaan johdannainen,
35 jonka kaava on:



(XIII)

5

jossa R_4 ja R_5 on määritelty kuten edellä, johdannaisen
 10 kanssa, jonka kaava on:



15

jossa R_1 on määritelty kuten edellä, eristetään saatu yh-
 20 diste ja muutetaan se mahdollisesti happoadditiosuolaksi
 epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan
 (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa:

-joko R_1 esittää 4-fenyyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-
 25 1-yyli- tai 4-(4-fluorifenyyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-
 1-yyli-ryhmää, R_2 esittää alkoksi-, hydroksi-, alkyyl-,
 tioalkyyli- tai alkyylikarbonyylioksi-ryhmää ja R_3 esittää
 vetyatomia,

-tai R_1 esittää 4(4-fluorifenyyl)piperatsin-1-yy-
 30 liä, R_2 esittää alkoksi-ryhmää ja R_3 esittää vetyatomia;
 edellyttäen, että kun R_1 esittää 4-fenyyl-1,2,3,6-tetra-
 hydropyrid-1-yyliä, R_2 ei ole hydroksi-ryhmä ja että alkyyl-
 li- ja alkoksi-ryhmät sekä alkyyl- ja alkoksiosat sisältä-
 vät 1-4 hiiliatomia suoraketjuisena tai haaroituneena
 35 hiiliketjuna, ja niiden happoadditiosuolat epäorgaanisten
 tai orgaanisten happojen kanssa.