

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

202 227 B

(21) A bejelentés száma: 1113/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 03. 07.
(30) Elsőbbségi adatok:
88.2918 1988. 03. 08. FR

(51) Int. Cl⁵
C 07 D 401/06
C 07 D 401/14
A 61 K 31/44

(40) A közzététel napja: 1990. 04. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991. 02. 28. SZKV 91/2

(72) Feltalálók:

COMTE, Marie-Thérèse, Chevily Larue,
GUEREMY, Claude, Houilles,
PONSINET, Gérard, Sucy-en-Brie (FR)

(73) Szabadalmas:

RHONE-POULENC SANTÉ, Antony (FR)

(54)

Eljárás izoindolin-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány szerotonin antagonistá hatású (I) általános képletű vegyületek, ásványi vagy szerves savakkal képzett savaddíciós sóik, valamint az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási eljárására vonatkozik. Az (I) általános képletben

R₁ jelentése 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport, vagy 4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport,

R₂ jelentése hidrogénatom 1 vagy 2 szénatomos alkoxics csoport, hidroxilcsoport, alkilcsoport, alkiltio-csoport vagy alkil-karbonil-oxi-csoport, fenil-alkil-karbonil-oxi-csoport, fenil-alkil-csoport vagy -NR₄R₅ általános képletű csoport, ahol R₄ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, és R₅ jelentése alkilcsoport, fenilcsoport, egy halogénatommal helyettesített fenilcsoport vagy pirdil-csoport, és

R₃ jelentése hidrogénatom vagy pedig

R₂ jelentése fenilcsoport és

R₃ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport; vagy

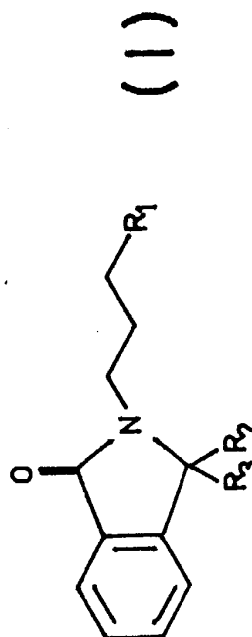
R₁ jelentése 4-fenil-piperazin-1-il-csoport, ahol a fenilgyűrű 4-es helyzetben egy halogénatommal vagy egy hidroxilcsoporttal van helyettesítve,

R₂ jelentése alkoxics csoport, és

R₃ jelentése hidrogénatom;

azzal a megkötéssel, hogy ha R₁ jelentése 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport, R₂ jelentése nem lehet hidroxilcsoport,

az alkil- és az alkoxics csoport, valamint az alkil- és az alkoxirészek az egyes csoportokban egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos csoportok, hacsak erről más említés nem történik.



A leírás terjedelme: 13 oldal, 2 rajz

HU 202 227 B

- A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű izoindolinon-származékok, ásványi vagy szerves savval képezett addíciós sóik, valamint az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik.
- Az (I) általános képletben
- R₁ jelentése 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport vagy 4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport,
- R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1–2 szénatomos alkoxics csoport, hidroxilcsoport, alkilcsoport, alkiltio-csoport, alkil-karbonil-oxi-csoport, fenil-alkil-karbonil-oxi-csoport, fenil-alkil-csoport vagy –NR₄R₅ általános képletű csoport, ahol
- R₄ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport és
- R₅ jelentése alkilcsoport, fenilcsoport vagy egy halogénatommal helyettesített fenilcsoport vagy pirdilcsoport és
- R₃ jelentése hidrogénatom vagy
- R₂ jelentése fenilcsoport és R₃ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;
- vagy
- R₁ jelentése 4-fenil-piperazin-1-il-csoport, ahol a fenilgyűrű 4-es helyzetben egy halogénatommal vagy egy hidroxilcsoporttal van helyettesítve,
- R₂ jelentése alkoxics csoport, és
- R₃ jelentése hidrogénatom;
- azzal a megkötéssel, hogy ha R₁ jelentése 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport, R₂ jelentése nem lehet hidroxilcsoport.
- Amennyiben más említés nem történik, a fentiekben és a következőkben lévő alkil- és alkoxics csoportok, valamint a csoportokban az alkil- és az alkoxi-részek egyenes vagy elágazó láncú, 1–4 szénatomos csoportok, a halogénatom, előnyösen klóratom vagy fluoratom.
- Olyan (I) általános képletű vegyületeket – ahol a képletben
- R₂ jelentése alkoxics csoport, és
- R₁, R₃ jelentése a fentiekben megadott, úgy állítunk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben
- R₁ jelentése az (I) általános képletnél megadottakkal megegyezik, alkilezünk.
- Az alkilezést általában 1–4 szénatomos alifás alkohollal, ásványi sav, mint kénsav jelenlétében végezzük, 20 °C és az alkohol forráspontja közötti hőmérsékleten.
- Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol
- R₂ jelentése hidroxilcsoport, és
- R₁, R₃ jelentése a fentiekben megadott, és az olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyek nem tartoznak az (I) általános képletű vegyületek körébe, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (III) általános képletű vegyületet – ahol a képletben
- R₁ jelentése 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport, 4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport, vagy 4-fenil-piperazin-1-il-csoport, amelynek a fenilgyűrűje 4-es helyzetben halogénatommal vagy hidroxilcsoporttal van helyettesítve, redukálunk.
- A redukálást előnyösen alkálifém-bór-hidriddel, mint nátrium-bór-hidriddel vagy kálium-bór-hidriddel, inert szerves oldószerben, mint alkoholban (metanolban, etanolban), tetrahidrofuránban vagy ezen oldószerek és víz keverékében, 20 °C körüli hőmérsékleten végezzük.
- A (III) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (IV) vagy (V) általános képletű amin, a képletben
- R₆ jelentése hidrogénatom vagy fluoratom, és
- R₇ jelentése halogénatom vagy hidroxilcsoport, egy (VI) képletű vegyülettel reagáltatunk.
- A reakciót általában inert, aromás oldószerben, mint benzolban vagy toluolban, savakceptor, mint trialkil-amin, trietil-amin jelenlétében, 20 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük.
- A (VI) képletű vegyületeket Soine, T. O. és Buchdahl által az Organic Synthesisben [32, 18 (1952)] ismertett módszerrel állíthatjuk elő.
- Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol
- R₂ jelentése hidroxilcsoport,
- R₁ és R₃ jelentése a fentiekben megadott, úgyis előállíthatjuk, hogy 2-(3-bróm-propil)-3-hidroxi-izoindolin-1-ont egy (IV) általános képletű aminnal, a képletben
- R₆ jelentése fluoratom,
- reagáltatunk.
- A reakciót általában aromás, inert oldószerben, mint toluolban végezzük, savakceptor, mint trialkil-aminban, mint trietil-aminban végezzük, 20 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten.
- A 2-(3-bróm-propil)-3-hidroxi-izoindolin-1-ont előállíthatjuk a (VI) képletű 2-(3-bróm-propil)-ftálimid redukciójával.
- Ezt a redukciót általában a fentiekben a (III) általános képletű vegyületek redukciójánál ismertett módszer szerint végezzük.
- Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében
- R₂ jelentése hidrogénatom, és
- R₁ és R₃ jelentése a fentiekben megadott, úgyis előállíthatjuk, hogy egy megfelelő (II) általános képletű vegyületet redukálunk.
- A redukciót előnyösen cink segítségével, valamely sav, mint ecetsav jelenlétében végezzük 120 °C körüli hőmérsékleten.
- Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében
- R₂ jelentése alkilcsoport, és
- R₁ és R₃ jelentése a fentiekben megadott, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VII) általános képletű vegyületet, a képletben
- R₈ jelentése alkilcsoport,
- egy (VIII) általános képletű aminnal, a képletben
- R₉ jelentése hidrogén- vagy fluoratom,
- reagáltatunk.
- Ezt a reakciót általában nátrium-ciano-bór-hidrid jelenlétében inert, szerves oldószerben, mint acetonitrilben végezzük, 20 °C körüli hőmérsékleten.
- A (VIII) általános képletű aminokat úgy állíthatjuk elő, hogy egy hidrazint reagáltatunk egy (IX) általános képletű vegyülettel, a képletben
- R₉ jelentése a (VIII) általános képletnél megadottakkal megegyezik.
- A reakciót előnyösen szerves oldószerben, mint alkoholban (metanolban, etanolban) 20 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük.
- A (VII) általános képletű vegyületeket Eliehl, E. L. és munkatársai által a J. Am. Chem. Soc.-ben [71, 2251 (1949)] ismertett módszer alkalmazásával vagy adaptálásával állíthatjuk elő.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R_2 jelentése alkilcsoport, és
 R_1 és R_3 jelentése a fentiekben megdott,
 úgy állíthatjuk elő, hogy metil-2-formil-benzoátot egy (VIII) általános képletű aminnal reagáltatunk, alkilmerkaptán jelenlétében.

A reakciót általában autoklávban végezzük inert, szerves oldószerben, mint tetrahidrofuranban, 20 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R_2 jelentése alkoxicsoport, alkil-karbonil-oxi-csoport vagy fenil-alkil-karbonil-oxi-csoport és

R_1 és R_3 jelentése a fentiekben megadott,
 úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, amelynek képletében

R_1 jelentése az (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal megegyezik.

reagáltatunk egy (X) általános képletű vegyülettel, a képletben

Hal jelentése halogénatom (klóratom, brómatom vagy jódatom), és

R_{10} jelentése alkilcsoport, alkil-karbonil-csoport vagy fenil-alkil-karbonil-csoport.

A reakciót általában bázis, mint nátrium-hidrid jelenlétében inert, szerves oldószerben, mint tetrahidrofuranban vagy dimetil-formamidban végezzük, 20 °C körüli hőmérsékleten.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol

R_2 jelentése fenilcsoport,

R_3 jelentése hidroxilcsoport és

R_1 jelentése a fentiekben megadott,
 úgy állíthatjuk elő, hogy fenil-magnézium-halogenidet, mint fenil-magnézium-bromidot reagáltatunk egy (III) általános képletű vegyülettel, a képletben

R_1 jelentése 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport vagy 4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport.

A reakciót általában inert, szerves oldószerben, mint tetrahidrofuranban vagy dietiléterben végezzük, 20 °C körüli hőmérsékleten.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol

R_2 jelentése fenilcsoport vagy fenil-alkil-csoport,

R_3 jelentése hidrogénatom és

R_1 jelentése a fentiekben megadottakkal megegyezik,
 úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XI) általános képletű vegyületet, a képletben

R_2 jelentése fenilcsoport, vagy fenil-alkil-csoport és
 R_1 jelentése az (I) általános képletű vegyületnél megadott,

redukálunk.

A redukálást előnyösen nátrium-ciano-bór-hidriddel és trifluor-ecetsavval végezzük 20 °C körüli hőmérsékleten.

Az olyan (XI) általános képletű vegyületeket, ahol a képletben

R_2 jelentése fenil-alkil-csoport,

úgy állíthatjuk elő, hogy fenil-alkil-magnézium-halogenidet, mint fenil-alkil-magnézium-bromidot reagáltatunk egy (III) általános képletű vegyülettel, a képletben

R_1 jelentése 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport vagy 4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport.

A reakciót általában inert, szerves oldószerben, mint

tetrahidrofuranban vagy dietil-éterben végezzük 20 °C körüli hőmérsékleten.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol
 R_2 jelentése $-NR_4R_5$ általános képletű csoport, ahol
 R_4 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport és
 R_5 jelentése alkilcsoport, fenilcsoport, vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport vagy piridilcsoport és

R_1 és R_3 jelentése a fentiekben megadott,
 úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XII) általános képletű amin, a képletben

R_4 és R_5 jelentése a fentiekben megadott,
 reagáltatunk egy (II) általános képletű vegyülettel, a képletben

15 R_1 jelentése 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport, vagy 4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport.

A reakciót általában aromás, inert oldószerben, mint xilolban, paratoluolszulfonsav jelenlétében végezzük az oldószer forráspontjának hőmérsékletén.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol
 R_2 jelentése $-NR_4R_5$ általános képletű csoport, ahol
 R_4 és R_5 jelentése a fentiekben megadott,

úgyis előállíthatjuk, hogy egy (XIII) általános képletű vegyületet, ahol

R_4 és R_5 jelentése a fentiekben megadott,
 reagáltatunk egy (XIV) általános képletű vegyülettel, ahol

R_1 jelentése az (I) általános képletű vegyületben megadottakkal megegyezik.

A reakciót általában alkálifém-hidrid, mint nátrium-hidrid jelenlétében, inert, szerves oldószerben, mint dimetil-formamidban végezzük 20 °C körüli hőmérsékleten.

A (XIII) általános vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy 2-ciano-benzaldehidet reagáltatunk egy HNR_4R_5 általános képletű aminnal, ahol a képletben

R_4 és R_5 jelentése az (I) általános képletű vegyületben megadottakkal megegyezik.

A reakciót általában inert, szerves oldószerben, mint alkoholban (metanolban, etanolban) végezzük, 20 °C körüli hőmérséklet és az oldószer forráspontja körüli hőmérsékleten.

A (XIV) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XV) általános képletű alkoholt bromozunk, a képletben

R_1 jelentése a (XIV) általános képletben megadottakkal megegyezik.

A bromozást bromozószerezrel végezzük, mint foszfortribromid, inert, szerves oldószerben, mint toluolban 20 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten.

A (XV) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy 3-bróm-propanolt reagáltatunk egy (IV) vagy (V) általános képletű aminnal.

A reakciót általában inert, szerves oldószerben, mint toluolban végezzük, savakceptor, mint trialkil-amin, mint trietil-amin jelenlétében, 20 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten.

Az (I) általános képletű vegyületek tiszta állapotban való elkülönítését a fenti eljárásokkal kapott reakcióelegyekből klasszikus fizikai módszerekkel (bepárlás, extrahálás, desztillálás, kristályosítás, kromatográfias eljárás) vagy adott esetben kémiai eljárásokkal (sóképzés és a bázis vagy sav visszanyerése) végezhetjük.

Bázis alakjában lévő (I) általános képletű vegyülete-

ket kívánt esetben savaddíciós sóvá alakíthatunk a megfelelő savval szerves oldószerben, mint alkoholban, ketonban, éterben vagy klórozott oldószerben.

Az (I) általános képletű vegyületek és sóik értékes farmakológiai hatással rendelkeznek. A vegyületek szerotonin-antagonista hatásúak (5HT₂ receptorok) és így hatásosak a szerotonin okozta megbetegedésekben, mint a központi idegrendszer megbetegedéseiben, kardiovaszkuláris rendszer, valamint gasztrointesztinális traktus megbetegedésében.

Ezek a vegyületek elsősorban az anxiétás, az alvászavarok, a depresszió, pszichózisok és így a skizofrénia, a migrén, az asztma, a magas vérnyomás és az urtikaria kezelésére alkalmazhatók, valamint analgetikumként és a vörös vértetek aggregációját gátló szerként.

Az (I) általános képletű vegyületeknek nagy az affinitása a szerotonin központi receptoraihoz (S₂ típusúakhoz), amelyet Leysen, J. E. és munkatársai által a Mol. Pharmacol.-ban [21, 301 (1982)] ismertett módszerrel határozhatunk meg, amely abból áll, hogy a vegyület affinitását mérjük, a tríciummal jelzett ketán szerint kapcsolódási pontjaihoz. Ennél a vizsgálatnál az (I) általános képletű vegyületek IC₅₀ értéke kisebb mint 10 nM.

Az (I) általános képletű vegyületek a vizsgálatok során az egerek fejrángását (head-twitches) gátolják, amelyet meszkalinnal idéztünk elő; a módszert Corne S. J. Pickering R. W. ismertette a Psychopharmacologia-ban [11, 65–78 (1967)]. A vizsgálatok szerint az (I) általános képletű vegyületek ED₅₀ értéke orális alkalmazás során kisebb mint 5 mg/kg.

Az (I) általános képletű vegyületek toxicitása csekély, egereknek adagolva orálisan egyetlen adagnál az ED₅₀ értéke több mint 100 mg/kg.

Különösen értékesek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

R₁ jelentése 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport, vagy 4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport,

R₂ jelentése 1–2 szénatomos alkoxicsoport, hidroxil-csoport, alkilcsoport, alkiltiocsoport vagy alkil-karbonil-oxi-csoport, és

R₃ jelentése hidrogénatom vagy

R₁ jelentése 4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-il-csoport,

R₂ jelentése alkoxicsoport és

R₃ jelentése hidrogénatom;

azzal a megkötéssel, hogy ha R₁ jelentése 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport, R₂ jelentése nem lehet hidroxilcsoport.

Különösen hatásosak azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

R₂ jelentése alkoxicsoport.

Az alábbi vegyületek különösen hatásosak:

3-metoxi-2-[3-[4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il]-propil]-izoindolin-1-on,

3-metoxi-2-[3-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-izoindolin-1-on,

3-metoxi-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoindolin-1-on,

3-etoxi-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoindolin-1-on,

3-metil-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoindolin-1-on,

3-metil-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoindolin-1-on,

3-acetoxi-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoindolin-1-on,

3-hidroxi-2-[3-[4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il]-propil]-izoindolin-1-on.

Az (I) általános képletű vegyületeket a terápiában bázisként vagy a gyógyászatban alkalmazható sóikként nem toxikus adagokban alkalmazhatjuk.

Gyógyászatban alkalmazható ásványi savakkal készített sóikként megemlíthetjük a hidrokloridot, szulfátot, nitrátot, foszfátot vagy szerves savakkal készített sóit, mint acetátot, propionátot, oxalátot, szukcinátot, benzoátot, fumarátot, maleátot, metánszulfonátot, izetionátot, teofillinacetátot, szalicilátot, fenoltaleinátot, vagy ezeknek a vegyületeknek a szubsztituált származékait.

A következő példák a találmány szerinti eljárás gyakorlati bemutatására szolgálnak, korlátozó jelleg nélkül.

1. példa

18,9 g 2-(3-bróm-propil)-3-hidroxi-izoindolin-1-on 200 ml toluóllal készített oldatához 20 °C hőmérsékleten 10 perc alatt 12,3 g 4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin 20 ml toluóllal készített oldatát adjuk, majd 9,8 ml trietil-amin 20 ml toluóllal készített oldatát. 111 °C körüli hőmérsékleten keverjük három órán keresztül. 20 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük, a keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük, 3 × 50–50 ml toluóllal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 60 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 50 ml diklór-metánban oldjuk, és az oldatot 1 kg szilikagélt tartalmazó 8 cm átmérőjű oszlopra öntjük. Eluensként diklórmetán és metanol 98 : 2 térfogatarányú elegyét használjuk. Az első 4000 ml-t elimináljuk, és a következő megfelelő 4000 ml-t csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on betöményítjük. A kapott olajat 70 ml butanonban oldjuk. Az oldathoz 1,6 g oxálsav 20 ml butanonnal készített oldatát adjuk, és 1 órán keresztül keverjük. A keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük, 20 ml butanonnal mossuk, majd 150 ml izopropanol és diizopropil-éter 75 : 25 térfogatarányú forrásban lévő elegyében átkristályosítjuk. Így 4,8 g 3-hidroxi-2-[3-[4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il]-propil]-izoindolin-1-on-oxalátot kapunk, amely 93 °C-on olvad.

A 2-(3-bróm-propil)-3-hidroxi-izoindolin-1-ont a következőképpen állíthatjuk elő:

53,6 g 2-(3-bróm-propil)-ftálimid 450 ml metanollal készített oldatához 21,6 g kálium-bór-hidridet adunk 20 °C körüli hőmérsékleten, és 24 órán át keverjük. A kapott oldatot 1000 ml desztillált vízbe öntjük és 4 × 150–150 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) betöményítjük 40 °C-on. A kapott maradékot 100 ml diklór-metánban oldjuk, és az oldatot 750 g szilikagélt tartalmazó oszlopra töltjük, amelynek átmérője 8 cm. Először 2 liter diklór-metánnal eluáljuk, majd 1 liter diklór-metán és metanol 99 : 1 térfogatarányú elegyével, és 1 liter diklór-metán és metanol 98 : 2 térfogatarányú elegyével, majd 1 liter diklór-metán és metanol 97 : 3 térfogatarányú elegyével. A megfelelő eluátumokat elimináljuk. Ezt követően 3 liter diklór-metán és metanol 97 : 3 térfogatarányú elegyével eluáljuk, a megfelelő eluátumot szárazra betöményítjük, csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 50 °C-on. Így 18,9 g fehér olajat

kapunk, amelynek R₁ értéke szilikagéllemezben diklórmetán és metanol 95 : 5 térfogatarányú elegyével 0,39.

A 2-(3-bróm-propil)-ftálimidet a Soine, T. O. és Buchdahl által az Organic Synthesisben [32, 18 (1952)] ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő.

2. példa

5,7 g 2-[3-[4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il]-propil]-3-hidroxi-izoindolin-1-on 145 ml metanollal készített oldatához 20 °C körüli hőmérsékleten 10 perc alatt keverés közben 28,5 ml tömény kénsavat adunk. A keverést 5 órán keresztül folytatjuk 65 °C körüli hőmérsékleten. Az oldatot 0 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük, és 1 óra alatt 70 ml 33%-os vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A keletkezett csapadékot szűrjük, 50 ml metanollal mossuk. A szűrletet 200 ml desztillált vízzel és 50 ml vizes 33%-os ammónium-hidroxid-oldattal hígítjuk, és 3 × 200–200 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 40 °C hőmérsékleten betöményítjük. A kapott maradékot 10 ml diklór-metánban oldjuk, és az oldatot 8 cm átmérőjű 550 g szilikagél tartalmazó oszlopra töltjük. Eluensként diklór-metán és metanol 90 : 10 térfogatarányú elegyét használjuk. Az első 900 ml-t elimináljuk, és az ezt követő 200 ml-t szárazra betöményítjük csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 50 °C hőmérsékleten. A kapott maradékot 10 ml butanonban oldjuk. Az oldathoz 0,6 g oxálsav, 5 ml butanonnal készített oldatát adjuk és ezt követően 1 órán át keverjük 20 °C körüli hőmérsékleten. A keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük. Így 2,4 g 3-metoxi-2-[3-[4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il]-propil]-izoindolin-1-on-oxalátot kapunk, amely 139 °C-on olvad.

3. példa

0,8 g nátrium-hidrid (50%-os ásványolajos szuszpenzió) 10 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához 20 °C körüli hőmérsékleten 15 perc alatt 5,2 g 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-3-hidroxi-izoindolin-1-on 50 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk, ezt követően 2 órán keresztül keverjük, majd 5 perc alatt 1 ml metil-jodidot adunk hozzá, és a keverést folytatjuk 20 órán keresztül. A kapott szuszpenziót 100 ml desztillált vízre öntjük, és 3 × 1000–1000 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) és 40 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 20 ml diklór-metánban oldjuk és az oldatot 300 g szilikagél tartalmazó, 7 cm átmérőjű oszlopra öntjük. Eluensként 1 liter diklór-metán és metanol 92 : 2 térfogatarányú elegyét használjuk. A megfelelő eluátumot csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 50 °C-on szárazra bepároljuk. A kapott maradékot metil-etil-etonban oldjuk. A z oldathoz 0,7 g oxálsav, 10 ml butanonnal készített oldatát adjuk, és a keverést 1 órán keresztül folytatjuk 20 °C körüli hőmérsékleten. A keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük. Így 2,6 g 3-metoxi-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoindolin-1-on-oxalátot kapunk, amely 160 °C-on olvad.

A 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-

-3-hidroxi-izoindolin-1-ont a következőképpen állíthatjuk elő:

21 g 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-ftámidid 210 ml metanollal készített oldatához 3,24 g kálium-bór-hidridet adunk 20 °C hőmérsékleten és 24 órán át keverjük. Ezt követően 1,62 g kálium-bór-hidridet adunk hozzá, és a keverést 6 órán keresztül folytatjuk. A kapott oldatot ekkor 100 ml desztillált vízbe öntjük, és 4 × 150–150 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 40 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 150 ml acetonitrilben oldjuk. Az oldathoz 5,4 g oxálsav 200 ml acetonitrillel készített oldatát adjuk, és 1 órán keresztül keverjük 20 °C hőmérsékleten. A keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük, ezt követően 700 ml forrásban lévő acetonitrilben átkristályosítjuk. Így 10,2 g 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-3-hidroxi-izoindolin-1-on oxalátot kapunk, amely 130–135 °C-on olvad.

A 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-ftálimidet a következőképpen állíthatjuk elő:

16,1 g 2-(3-bróm-propil)-ftálimid és 10,4 g 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin 160 ml toluollal készített keverésben lévő oldatához 10 perc alatt 20 °C körüli hőmérsékleten 7,4 ml trietil-amint adunk. A keverést 6 órán keresztül folytatjuk 111 °C hőmérsékleten. Az elegy hőmérsékletét 20 °C körülire lehűtjük, a keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük és 30 ml toluollal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,6 kPa), 60 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott anyagot 65 ml forrásban lévő izopropanolban átkristályosítjuk. Így 21 g [3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-ftálimidet kapunk, amely 90 °C-on olvad.

A 2-(3-bróm-propil)-ftálimidet a Soine, T. O. és Buchdahl által az Organic Synthesisben [32, 18 (1952)] ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő.

4. példa

A 2. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 6,8 g 2-[3-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-3-hidroxi-izoindolin-1-on 170 ml metanollal készített oldatából indulunk ki, amelyhez 20 °C körüli hőmérsékleten és 15 perc alatt 33,5 ml tömény kénsavat adunk. Ezt követően 5 órán át keverjük az oldatot 65 °C körüli hőmérsékleten. Az oldatot 0 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük, és ekkor 1 óra alatt 83 ml 33%-os, vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk. A keletkezett csapadékot szűrjük és 50 ml metanollal mossuk. A szűrletet 200 ml desztillált vízzel hígítjuk és 50 ml vizes 33%-os ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, majd 3 × 200–200 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 40 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 20 ml diklór-metánban oldjuk és az oldatot 500 g szilikagél tartalmazó és 8 cm átmérőjű oszlopra öntjük. Eluensként diklór-metán és metanol 99 : 1 térfogatarányú elegyét használjuk. Az első 300 ml-t elimináljuk, és az ezt követő 300 ml-t csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 50 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 50 ml acetonitrilben oldjuk, ekkor 1,1 g oxálsav 25 ml acetonitrillel készített oldatát adjuk hoz-

zá, és a keverést 1 órán keresztül folytatjuk 20 °C körüli hőmérsékleten. A keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük. Így 4,1 g 3-metoxi-2-[3-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-izoindolin-1-on-oxalátot kapunk, amely 177 °C-on olvad.

A 2-[3-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-3-hidroxi-izoindolin-1-ont a 3. példa szerinti eljárással állítjuk elő, amelyben a 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-3-hidroxi-izoindolin-1-on előállítását ismertettük, azonban 10,3 g 2-[3-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-ftálimid 200 ml metanollal és 10 ml desztillált vízzel készített oldatából indulunk ki, amelyhez 20 °C körüli hőmérsékleten 1,51 g káliumbór-hidridet adunk. A keverést 24 órán keresztül folytatjuk. A kapott oldatot 130 ml desztillált vízre öntjük, és 4 × 100–100 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 125 ml forrásban lévő acetonnitrilben oldjuk. 20 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük, és a keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük. Így 6,9 g 2-[3-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-3-hidroxi-izoindolin-1-ont kapunk, amely 155 °C-on olvad.

A 2-[3-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-ftálimid a 3. példa szerinti eljárással állítjuk elő, amelyben a 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-ftálimid előállítását ismertettük, azonban 15 g 2-(3-brom-propil)-ftálimid és 10,1 g 4-(4-fluor-fenil)-piperazin 500 ml toluollal készített oldatához keverés közben 10 perc alatt, 20 °C körüli hőmérsékleten, 7,8 ml trietil-amint adunk. A keletkezett csapadékot 50 ml diklór-metánban oldjuk, és 1250 g szilikagélt tartalmazó, 8 cm átmérőjű oszlopra öntjük. Diklór-metán és metanol 98 : 2 térfogatarányú elegyét használjuk eluensként. Az első 750 ml-t elimináljuk, és a megfelelő, ezt követő 2250 ml eluátumot csökkentett nyomáson (2,5 kPa), 50 °C hőmérsékleten szárazra betöményítjük. Így 13,3 g narancssárga olajat kapunk, amelynek R_f-értéke szilikagéllel szemben diklór-metán és metanol 95 : 5 térfogatarányú elegyével 0,5.

5. példa

A 2. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 4,8 g 2-[3-[4-(4-klór-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-3-hidroxi-izoindolin-1-on 115 ml metanollal készített oldatából indulunk ki, amelyhez 20 °C körüli hőmérsékleten, és 10 perc alatt 22,6 ml tömény kénsavat adunk. A keverést ezt követően 5 órán keresztül folytatjuk, 65 °C körüli hőmérsékleten. Az oldat hőmérsékletét ezután 0 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük, és 1 óra alatt 55 ml 33%-os vizes, ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A keletkezett csapadékot szűrjük, és 50 ml metanollal mossuk. A szűrletet 200 ml desztillált vízzel és 50 ml vizes, 33%-os ammónium-hidroxid-oldattal hígítjuk, és 3 × 200–200 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,6 kPa), 40 °C hőmérsékleten szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 20 ml diklór-metánban oldjuk, és az oldatot 500 g szilikagélt tartalmazó és 8 cm átmérőjű oszlopra öntjük. Eluensként diklór-metán és metanol 98,5 : 1,5 térfogatarányú elegyét használjuk. Az első 100 ml-t elimináljuk, és az ezt követő 630 ml-t csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 50 °C-on szárazra be-

pároljuk. A kapott maradékot 30 ml acetonnitrilrel oldjuk. Az oldathoz 0,63 g oxálsav 15 ml acetonnitrilrel készített oldatát adjuk és a keverést 1 órán keresztül folytatjuk 20 °C körüli hőmérsékleten. A keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük. Így 2,9 g 3-metoxi-2-[3-[4-(4-klór-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-izoindolin-1-on-oxalátot kapunk, amely 200 °C-on olvad.

A 2-[3-[4-(4-klór-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-3-hidroxi-izoindolin-1-ont a 3. példa szerinti eljárással állíthatjuk elő, amelyet a 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-3-hidroxi-izoindolin-1-on előállítása során ismertettünk, azonban 4 g 2-[3-[4-(4-klór-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-ftálimid 120 ml metanollal és 10 ml desztillált vízzel készített elegyből indulunk ki, amelyhez 20 °C körüli hőmérsékleten, 0,56 g káliumbór-hidridet adunk keverés közben. Ezt követően a keverést 24 órán át folytatjuk. A kapott oldatot 50 ml desztillált vízbe öntjük és a 4 × 50–50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C hőmérsékleten szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 30 ml forrásban lévő acetonnitrilben oldjuk. 20 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük és a keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük. Így 2,4 g 2-[3-[4-(4-klór-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-3-hidroxi-izoindolin-1-ont kapunk, amely 173 °C-on olvad.

A 2-[3-[4-(4-klór-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-ftálimid a 3. példa szerinti eljárással állítjuk elő, amelyet a 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-ftálimid előállítása során ismertettünk, azonban 5,3 g 2-(3-brom-propil)-ftálimid és 5,4 g 4-(4-klór-fenil)-piperazin 100 ml toluollal készített oldatából indulunk ki, amelyhez keverés közben 5 perc alatt 20 °C körüli hőmérsékleten 2,8 ml trietil-amint adunk. A keletkezett csapadékot 20 ml diklór-metánban oldjuk és 200 g szilikagélt tartalmazó 4 cm átmérőjű oszlopra öntjük. Eluensként diklór-metán és metanol 98 : 2 térfogatarányú elegyét használjuk. Az első 300 ml-t elimináljuk, és az ezt követő 400 ml eluátumot csökkentett nyomáson (2,7 kPa), szárazra betöményítjük 50 °C-on. Így 4 g 2-[3-[4-(4-klór-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-ftálimid-et kapunk, amely 120 °C-on olvad.

6. példa

A 2. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 7 g 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-3-hidroxi-izoindolin-1-on 265 ml etanollal készített oldatából indulunk ki, amelyhez keverés közben 20 °C-on, 15 perc alatt 37 ml tömény kénsavat adunk. Ezt követően 4 órán át keverjük 65 °C körüli hőmérsékleten. 0 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük az oldatot, 1 óra alatt 90 ml vizes, 33%-os ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A keletkezett csapadékot szűrjük, 50 ml metanollal mossuk. A szűrletet 200 ml desztillált vízzel és 70 ml 33%-os ammónium-hidroxid-oldattal hígítjuk és 3 × 250–250 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 30 ml diklór-metánban oldjuk, és az oldatot 500 g szilikagélt tartalmazó, 8 cm átmérőjű oszlopra öntjük. Eluálószerként diklór-metán és metanol 95 : 5 térfogatarányú elegyét használjuk. Az első 1000 ml-t elimináljuk, az ezt követő 900 ml-t csökkentett nyomá-

son (2,7 kPa), 50 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 50 ml metil-etil-ketonban oldjuk. Az oldathoz 1,2 g oxálsav 20 ml metil-etil-ketonnal készített oldatát adjuk, és 1 órán át keverjük 20 °C körüli hőmérsékleten. A keletkezett csapadékot szűrőssel elkülönítjük. Így 4,9 g 3-etoxi-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoin-dolin-1-on-oxalátot kapunk, amely 150 °C-on olvad.

7. példa

Dean Stark-féle készülékben lévő 5 g 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-3-hidroxi-izoin-dolin-1-on és 1,7 g anilin 100 ml xilollal készített oldathoz keverés közben, 20 °C körüli hőmérsékleten 50 mg para-toluol-szulfonsavat adunk. A keverést 9 órán át folytatjuk 135 °C körüli hőmérsékleten. Az oldatot 20 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük, 2 × 50–50 ml vizes, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk és 2 × 30–30 ml desztillált vízzel. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük 80 °C-on. A kapott maradékot 10 ml diklór-metánban oldjuk, és 100 g szilikagélt tartalmazó, 2 cm átmérőjű oszlopra öntjük. Eluensként 1300 ml diklór-metán és metanol 95 : 5 térfogatarányú elegyét használjuk, a megfelelő eluátumot csökkentett nyomáson (2,5 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott anyagot 30 ml forrásban lévő acetónitrilben átkristályosítjuk. Így 5,7 g 3-fenil-amino-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoin-dolin-1-ont kapunk, amely 119 °C-on olvad.

8. példa

Dean Stark készülékben lévő 10 g 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-3-hidroxi-izoin-dolin-1-on és 4,6 g 4-klór-fenil-amin 230 ml xilollal készült oldathoz keverés közben, 20 °C körüli hőmérsékleten 50 mg para-toluol-szulfonsavat adunk. A keverést 6 órán át folytatjuk 135 °C körüli hőmérsékleten. Ezt követően 20 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük, a keletkezett csapadékot szűrjük 2 × 50–50 ml xilollal mossuk, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) bepároljuk, és 360 ml forrásban lévő acetónitrilben átkristályosítjuk. Így 7,1 g 3-(4-klór-fenil-amino)-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoin-dolin-1-ont kapunk, amely 188 °C-on olvad.

9. példa

Dean Stark féle készülékben lévő 6 g 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-3-hidroxi-izoin-dolin-1-on és 2 g 2-amino-piridin 150 ml xilollal készített oldathoz keverés közben, 20 °C körüli hőmérsékleten 50 mg para-toluol-szulfonsavat adunk. A keverést 5 órán keresztül folytatjuk 135 °C körüli hőmérsékleten. Majd 20 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük az oldatot, és 2 × 100–100 ml vizes, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 2 × 50–50 ml desztillált vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson, 80 °C hőmérsékleten (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A keletkezett csapadékot 45 ml forrásban lévő acetónitrilben átkristályosítjuk. Így 3,7 g 3-(2-piridil-amino)-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-pirid-1-il)-propil]-izoin-dolin-1-ont kapunk, amely 153 °C-on olvad.

10. példa

2,2 g nátrium-hidrid (50%-os ásványolajos szuszpenzió) 100 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához 20 °C körüli hőmérsékleten, 30 perc alatt 10 g N-metil-3-fenil-amino-izoin-dolin-1-on 200 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk és a keverést 1 órán át folytatjuk. Ezt követően 15 perc alatt 13 g 3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-1-brom-propán 100 ml dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk, és keverést még 20 órán keresztül folytatjuk. A kapott oldatot csökkentett nyomáson (0,1 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 200 ml diklór-metánban oldjuk, és 3 × 50–50 ml desztillált vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 40 ml diklór-metánban oldjuk, majd 800 g szilikagélt tartalmazó, 8 cm átmérőjű oszlopra öntjük. Eluensként diklór-metán és metanol 95 : 5 térfogatarányú elegyét használjuk. Az első 2300 ml-t elimináljuk, és az ezt követő 1100 ml-t csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 50 ml metil-etil-ketonban oldjuk. Ehhez 1,1 g oxálsav 15 ml metil-etil-ketonnal készített oldatát adjuk, és a keverést 1 órán keresztül folytatjuk 20 °C körüli hőmérsékleten. A keletkezett csapadékot szűrőssel elkülönítjük. Így 5,4 g N-metil-3-fenil-amino-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-izoin-dolin-1-on-oxalátot kapunk, amely 159 °C-on olvad.

Az N-metil-3-fenil-amino-izoin-dolin-1-ont a következőképpen állíthatjuk elő:

26 g 2-ciano-benzaldehid 280 ml metanollal készített oldathoz 10 perc alatt, 20 °C hőmérsékleten 65 g N-metil-N-fenil-amint adunk. A reakcióelegy hőmérsékletét 40 °C-on tartjuk 24 órán keresztül.

Ezt követően a hőmérsékletet 20 °C körülire lehűtjük, és az oldatot csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 50 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 50 ml diklór-metánban oldjuk, és 600 g szilikagélt tartalmazó 8 cm átmérőjű oszlopra öntjük. Eluensként diklór-metán és metanol 98 : 2 térfogatarányú elegyét használjuk. Az első 2000 ml-t elimináljuk, és az ezt követő 2000 ml megfelelő eluátumokat csökkentett nyomáson (2,7 kPa), szárazra betöményítjük. Így barna olajat kapunk, amelynek R_f -értéke szilikagéllemezeken diklór-metán és metanol 97 : 3 térfogatarányú elegyével végezve 0,4.

A 3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-1-brom-propán a következőképpen állíthatjuk elő:

8,7 g 3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-1-propanol 100 ml toluollal készített oldathoz keverés közben 5 perc alatt, 20 °C-os hőmérsékleten 2,7 ml foszfor-tribromidot adunk. A kapott szuszpenziót 2 órán keresztül 111 °C hőmérsékleten tartjuk, majd 20 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük, a szuszpenziót szűrjük és a kapott csapadékot 250 ml diklór-metánban oldjuk. A szerves fázist mossuk, 150 ml desztillált vízzel, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 14 g 3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-1-brom-propán-hidrobromidot kapunk, amely 185 °C-on olvad.

A 3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-1-propanolt a következőképpen állíthatjuk elő:

25 ml 3-brom-1-propanol és 42 g 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin 500 ml toluollal készített oldathoz 10

perc alatt 20, °C körüli hőmérsékleten 36,7 ml trietil-amint adunk. Az oldatot 16 órán keresztül 111 °C hőmérsékleten tartjuk. 20 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük, a szuszpenziót szűrjük és a csapadékot 2 × 50–50 ml toluóllal mossuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, aktív szénrel kezeljük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra bepároljuk 60 °C-on. Így 42 g sárga olajat kapunk, amelynek R_f -értéke szilikagéllemezeken diklór-metán és metanol 90 : 10 térfogatarányú elegyével 0,25.

11. példa

3,5 g nátrium-hidrid (50%-os ásványolajos szuszpenzió) 150 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához 20 °C körüli hőmérsékleten, 30 perc alatt 11,7 g 3-dimetil-amino-izoidolin-1-on 300 ml-es vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk, és 1 órán át keverjük. Ezt követően 15 perc alatt 20,5 g 3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-1-bróm-propán 150 ml dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk, és a keverést még 20 órán keresztül folytatjuk. A kapott oldatot csökkentett nyomáson (0,1 kPa) szárazra bepároljuk. A kapott maradékot 350 ml diklór-metánban oldjuk, és 3 × 150–150 ml desztillált vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szűrjük, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 50 ml diklór-metánban és 1000 g szilikagélt tartalmazó, 8 cm átmérőjű oszlopra öntjük. Eluensként diklór-metán és metanol 95 : 5 térfogatarányú elegyét használjuk. Az első 2300 ml-t elimináljuk és az ezt követő 1500 ml megfelelő eluátumot csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 80 ml metil-etil-ketonban oldjuk. Az oldathoz 1,9 g oxálsav 20 ml metil-etil-ketonnal készített oldatát adjuk, és 1 órán át keverjük 20 °C hőmérsékleten. A keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük. Így 7,6 g 3-dimetil-amino-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoidolin-1-ont kapunk, amely 159 °C-on olvad.

A 3-dimetil-amino-izoidolin-1-ont a következőképpen állíthatjuk elő:

40 g 2-ciano-benzaldehid 450 ml metanollal készített oldatához 10 perc alatt, 20 °C körüli hőmérsékleten, 60 ml dimetil-amint adunk. A reakcióelegyet 24 órán keresztül 40 °C-on tartjuk. 20 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük, és az oldatot csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 50 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 300 ml forrásban lévő acetonitrilben oldjuk, szénrel kezeljük és melegben szűrjük. Ezt követően 20 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük a szűrletet, a keletkezett csapadékot szűrjük. Így 10,1 g 3-dimetil-amino-izoidolin-1-ont kapunk, amelynek R_f -értéke szilikagéllemezeken diklór-metán és metanol 90 : 10 térfogatarányú elegyével 0,35.

12. példa

2,2 g nátrium-hidrid (50%-os ásványolajos szuszpenzió) 100 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához 20 °C körüli hőmérsékleten és 15 perc alatt, 6,8 g 3-metil-amino-izoidolin-1-on 200 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk, és a keverést 1 órán át folytatjuk. Ezt követően 10 perc alatt 13 g 3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-1-bróm-propán 100 ml dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk, és a keverést még 20 órán át folytatjuk. A kapott

oldatot csökkentett nyomáson (0,1 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 500 ml diklór-metánban oldjuk, 3 × 500–500 ml desztillált vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szűrjük, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük 40 °C-on. A kapott maradékot 20 ml diklór-metánban oldjuk, és 750 g szilikagélt tartalmazó 8 cm átmérőjű oszlopra öntjük. Eluensként diklór-metán és metanol 92 : 8 térfogatarányú elegyét használjuk.

10 Az első 3750 ml-t elimináljuk és az ezt követő 600 ml-t csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 50 ml metil-etil-ketonban oldjuk. Az oldathoz 1,2 g oxálsav 20 ml metil-etil-ketonnal készített oldatát adjuk, és 1 órán át keverjük 20 °C körüli hőmérsékleten. A keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük. Így 5 g 3-metil-amino-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoidolin-1-on-oxalátot kapunk, amely 122 °C-on olvad.

A 3-metil-amino-izoidolin-1-ont a következőképpen állíthatjuk elő:

Autoklávban lévő 26 g 2-ciano-benzaldehid 300 ml metanollal készített oldatához 10 perc alatt, –70 °C körüli hőmérsékleten 18,6 g metil-amint adunk. A reakcióelegyet ezt követően 40 °C körüli hőmérsékleten tartjuk 24 órán át. Majd 20 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük, és az oldatot csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 50 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott csapadékot 150 ml forrásban lévő acetonitrilben átkristályosítjuk. Így 20,9 g 3-metil-amino-izoidolin-1-ont kapunk, amely 152 °C-on olvad.

13. példa

1,2 g nátrium-hidrid (50%-os ásványolajos szuszpenzió) 15 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához 20 °C körüli hőmérsékleten, és 15 perc alatt 8 g 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-3-hidroxi-izoidolin-1-on 75 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk, és a keverést 3 órán át folytatjuk. Ezt követően 10 perc alatt 2,6 g butiril-kloridot adunk, és a keverést még 20 órán át folytatjuk. A kapott szuszpenziót 400 ml desztillált vízre öntjük, és 4 × 200–200 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szűrjük, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 120 ml acetonitrilben oldjuk. Az oldathoz 2,3 g oxálsav 60 ml acetonitrillel készített oldatát adjuk, és keverést 1 órán át folytatjuk 20 °C körüli hőmérsékleten. A keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük. Így 8,1 g 3-butiril-oxi-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoidolin-1-on-oxalátot kapunk, amely 160 °C-on olvad.

14. példa

0,8 g nátrium-hidrid (50%-os ásványolajos szuszpenzió) 20 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához 20 °C-on, és 10 perc alatt 6 g 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-3-hidroxi-izoidolin-1-on 70 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk, és másfél órán át keverjük. Ezt követően 10 perc alatt, 1,4 g acetil-kloridot adunk, és a keverést még 20 órán keresztül folytatjuk. A kapott szuszpenziót 70 ml desztillált vízbe öntjük és 4 × 50–50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett

szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 55 ml metil-etil-ketonban oldjuk. 1,3 g oxálsav 20 ml metil-etil-ketonnal készített oldatát adjuk hozzá, és a keverést 1 órán át folytatjuk 20 °C körüli hőmérsékleten. A keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük. Így 1,8 g 3-acetoxi-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoindolin-1-on-oxalátot kapunk, amely 166 °C-on olvad.

15. példa

1 g nátrium-hidrid (50%-os ásványolajos szuszpenzió) 25 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához 20 °C körüli hőmérsékleten és 10 perc alatt 7 g 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-3-hidroxi-izoindolin-1-on 75 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk és 2 órán át keverjük. Ekkor 5 perc alatt 2,3 g izobutiril-kloridot adunk, és a keverést még 20 órán át folytatjuk. A kapott szuszpenziót 100 ml desztillált vízbe öntjük, és 4 × 50–50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 45 ml metil-etil-ketonban oldjuk. Az oldathoz 1,5 g oxálsav, 35 ml metil-etil-ketonnal készített oldatát adjuk, és 1 órán át keverjük 20 °C körüli hőmérsékleten. A keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük, és 200 ml forrásban lévő metanolban átkristályosítjuk. Így 3 g 3-izobutiril-oxi-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoindolin-1-on-oxalátot kapunk, amely 164 °C-on olvad.

16. példa

1 g nátrium-hidrid (50%-os ásványolajos szuszpenzió) 25 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához 20 °C körüli hőmérsékleten és 10 perc alatt 7 g 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-3-hidroxi-izoindolin-1-on 75 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk és 2 órán át keverjük. Ezt követően 5 perc alatt 3,5 g fenil-acetil-kloridot adunk hozzá, és a keverést még 20 órán át folytatjuk. A kapott szuszpenziót 100 ml desztillált vízbe öntjük, és 4 × 50–50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 30 ml metil-etil-ketonban oldjuk. Az oldathoz 1,1 g oxálsav 15 ml metil-etil-ketonnal készített oldatát adjuk és 1 órán át keverjük 20 °C körüli hőmérsékleten. A keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük. Így 4,2 g 3-fenil-acetoxi-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoindolin-1-on-oxalátot kapunk, amely 134 °C-on olvad.

17. példa

11 g 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-3-hidroxi-izoindolin-1-on 80 ml ecetsavval készített oldatát 60 °C körüli hőmérsékleten tartunk, és keverés közben 11,3 g cinkport adunk hozzá kis adagokban 10 perc alatt. A kapott szuszpenziót 120 °C körüli hőmérsékleten tartjuk 5 órán át. A szuszpenziót csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 80 °C hőmérsékleten szárazra bepároljuk. A kapott maradékot 250 ml desztillált vízben oldjuk, és az oldatot 4 × 50–50 ml diklór-metánnal

extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C hőmérsékleten szárazra betöményítjük. A kapott csapadékot 25 ml forrásban lévő acetonitrilben átkristályosítjuk. Így 6,1 g 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoindolin-1-ont kapunk, amely 104 °C-on olvad.

18. példa

3,6 g metil-2-formil-benzoát és 9,6 g 3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-1-amino-propán 255 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához autoklávban –20 °C körüli hőmérsékleten, 5 perc alatt 5 ml metil-merkaptánt adunk. Az oldatot 4 órán keresztül 60 °C körüli hőmérsékleten tartjuk. Ezt követően 20 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük az oldatot, és 300 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldat és 300 ml diklór-metán elegyébe öntjük, és 3 × 500–500 ml desztillált vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 20 ml etil-acetátban oldjuk, és 750 g szilikagélt tartalmazó, 8 cm átmérőjű oszlopra öntjük. Eluensként etil-acetátot használunk. Az első 3400 ml-t elimináljuk, és az ezt követően 3100 ml-t csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 70 ml metil-etil-ketonban oldjuk. Az oldathoz 1,7 g oxálsav 20 ml metil-etil-ketonnal készített oldatát adjuk, és a keverést 1 órán keresztül folytatjuk 20 °C körüli hőmérsékleten. A keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük. Így 5,9 g 3-metil-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoindolin-1-on-oxalátot kapunk, amely 169 °C-on olvad.

A 3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-1-amino-propánt a következőképpen állíthatjuk elő:

41 g 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-ftalimid 355 ml etanollal készített oldatához 20 perc alatt és 20 °C körüli hőmérsékleten 17,2 ml hidrazin-monohidrátot adunk. A kapott oldatot 4,5 órán keresztül 78 °C körüli hőmérsékleten tartjuk. Ezt követően 0 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük, és 30 perc alatt a keletkezett szuszpenzióhoz 82 ml tömény hidrogén-klorid-oldatot adunk, és a keverést 20 °C körüli hőmérsékleten folytatjuk, 16 órán át. A keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük, és 3 × 50–50 ml desztillált vízzel mossuk. A vizes fázist és az etanolos fázist egyesítjük, és 350 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, majd 3 × 500–500 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on szárazra betöményítjük. A keletkezett csapadékot 65 ml forrásban lévő izopropanolban átkristályosítjuk. Így 16 g 3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-1-amino-propánt kapunk, amely 190 °C-on olvad.

A metil-2-formil-benzoátot az Eliel E. L. és Burgstahler, A. W. által, a J. Am. Chem. Soc.-ben [71, 2251 (1949)] ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő.

19. példa

7,8 g 3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-1-amino-propán 90 ml acetonitrilrel készített oldatához 20 °C körüli hőmérsékleten, és 10 perc alatt 2,5 g 2-acetil-benzoésavat adunk. A keverést 4 órán keresztül folytatjuk, majd 30 perc alatt 7,6 g 3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahid-

ropirid-1-il)-1-amino-propán-hidrokloridot adunk. A kapott szuszpenzióhoz 5 perc alatt 1,2 g nátrium-ciano-bór-hidridet adunk, 16 órán keresztül keverjük. A kapott szuszpenziót szűrjük, és a csapadékot 20 ml acetónitrilrel mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, 200 ml 5 diklór-metánnal hígítjuk, majd 120 ml desztillált vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szénnel kezeljük, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 750 g alumínium-oxidot tartalmazó, és 6 cm 10 átmérőjű oszlopra öntjük. Eluensként 1000 ml etil-acetátot alkalmazunk, és a kapott eluátumot elimináljuk. Ezt követően 1000 ml etil-acetát és metanol 98 : 2 térfogatarányú elegyével eluáljuk, és a megfelelő eluátumot csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 50 °C-on szárazra 15 bepároljuk. A kapott maradékot 20 ml butanonban oldjuk. 0,3 g oxálsav 10 ml butanonnal készített oldatát adjuk hozzá és 1 órán át keverjük 20 °C körüli hőmérsékleten. A keletkezett csapadékot szűréssel elkülönítjük, és 80 ml forrásban lévő acetónitrilben átkristályosítjuk. Így 0,9 g 3-metil-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoindolin-1-on-oxalátot kapunk, amely 147 °C-on olvad.

20. példa

Inert atmoszférában lévő 8,6 g 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-ftálimid 80 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához keverés közben 10 perc alatt, 20 °C körüli hőmérsékleten, 16,5 ml dietil-éteres, 3n fenil-magnézium-bromid-oldatot adunk hozzá. A keverést 3 órán át folytatjuk, majd 15 perc alatt 200 ml vizes, telített ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá, és a hőmérsékletét 20 °C körül tartjuk. A vizes fázist 4×100–100 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szénnel kezeljük, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 10 ml diklór-metánban oldjuk, és 100 g szilikagél tartalmazó, 4 cm átmérőjű oszlopra 40 öntjük. Eluensként 200 ml diklór-metán és metanol 98,5 : 1,5 térfogatarányú oldatát használjuk, a megfelelő eluátumot csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on szárazra bepároljuk. A kapott csapadékot 10 ml forrásban lévő acetónitrilben átkristályosítjuk. Így 2,6 g 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-3-fenil-3-hidroxi-izoindolin-1-ont kapunk, amely 123 °C-on olvad.

21. példa

12,4 g 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-3-fenil-3-hidroxi-izoindolin-1-on és 3,8 g nátrium-ciano-bór-hidrid, amelyek hőmérsékletét -25 °C-ra lehűtjük, 45 perc alatt 60 ml trifluor-ecetsavat adunk. Ezt követően 2 órán át keverjük, 20 °C körüli hőmérsékleten. Az oldatot 150 ml diklór-metánnal hígítjuk, majd 130 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist 4×100–100 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, 3×50–50 ml 1n hidrogén-klorid oldattal mossuk, szárítjuk vízmentes magnézium-szulfát felett, szénnel kezeljük, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C hőmérsékleten szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 150 ml tetrahidrofuránban oldjuk. 4,5 ml 1,1,2,2-tetrametil-etilén-diamint adunk hozzá, és az oldatot 65 °C körüli hőmérsékleten tartjuk egy órán át,

majd 20 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük, az oldatot 300 ml diklór-metánnal hígítjuk, 5×50–50 ml desztillált vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 50 °C-on szárazra bepároljuk. A kapott maradékot 750 g semleges alumínium-oxidot tartalmazó 6 cm oszlopra öntjük. Eluensként 2000 ml etil-acetát és ciklohexán 40 : 60 térfogatarányú elegyét használjuk, az ennek megfelelő eluátumot elimináljuk, ezt követően 3000 ml etil-acetáttal eluáljuk, és a megfelelő eluátumot csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 50 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 30 ml butanonban oldjuk. 0,7 g oxálsav 10 ml butanonnal készített oldatát adjuk hozzá és 1 órán át keverjük 20 °C körüli hőmérsékleten. A keletkezett csapadékot szűréssel elkülönítjük és 240 ml forrásban lévő acetónitrilben átkristályosítjuk. Így 1,6 g 3-fenil-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoindolin-1-on-oxalátot kapunk, amely 198 °C-on olvad.

22. példa

-25 °C körüli hőmérsékletre lehűtött 15,2 g 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-3-hidroxi-3-benzil-izoindolin-1-onhoz és 4,6 g nátrium-ciano-bór-hidridhez 45 perc alatt 75 ml trifluor-ecetsavat adunk. 4 órán keresztül keverjük 20 °C körüli hőmérsékleten. Az oldatot 150 ml diklór-metánnal hígítjuk, majd 200 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A vizes fázist 4×150–150 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, 3×50–50 ml 1n hidrogén-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szénnel kezeljük, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 150 ml tetrahidrofuránban oldjuk. 3,1 ml 1,1,2,2-tetrametil-etilén-diamint adunk hozzá és az oldat hőmérsékletét 65 °C-on tartjuk 1 órán át. Ezt követően 20 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük az oldatot, és 300 ml diklór-metánnal hígítjuk, 5×50–50 ml desztillált vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 50 °C-on szárazra pároljuk. A kapott maradékot 20 ml acetónitrilben oldjuk. 0,7 g oxálsav 20 ml acetónitrilrel készített oldatát adjuk hozzá, és 1 órán keresztül keverjük 20 °C hőmérsékleten. A keletkezett csapadékot szűréssel elkülönítjük 280 ml forrásban lévő metanolban átkristályosítjuk. Így 4,6 g 3-benzil-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoindolin-1-on-oxalátot kapunk, amely 219 °C-on olvad.

A 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-3-benzil-3-hidroxi-izoindolin-1-ont a következőképpen állíthatjuk elő:

Inert atmoszférában 17,3 g 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-ftálimid 100 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához keverés közben 30 perc alatt és 20 °C körüli hőmérsékleten 75 ml benzil-magnézium-bromid-oldatot adunk, amelyet 3,6 g magnéziumreszelék és 19 g benzil-bromid 75 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatából kiindulva állítunk elő. Ezt követően 3 órán keresztül keverjük, majd 15 perc alatt 200 ml vizes, telített ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá, és a hőmérsékletét 20 °C körül tartjuk. A vizes fázist 5×100–100 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökken-

tett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on szárazra bepároljuk. A kapott maradékot 50 ml etil-acetátban oldjuk, és 400 g szilikagélt tartalmazó, 8 cm átmérőjű oszlopra öntjük. 800 ml etil-acetáttal eluáljuk, és a megfelelő eluátumot csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra bepároljuk 40 °C hőmérsékleten. Így 17,8 g 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-3-benzil-3-hidroxi-izoidolin-1-ont kapunk, amelynek R_f -értéke szilikagéllemezeken diklór-metán és metanol 95 : 5 térfogatarányú elegyével 0,13.

23. példa

A 2. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 4,6 g 3-hidroxi-2-[3-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-izoidolin-1-on 115 ml metanollal készített oldatához keverés közben 20 °C körüli hőmérsékleten 15 perc alatt 22,7 ml tömény kénsavat adunk. A keverést 5 órán át folytatjuk 65 °C körüli hőmérsékleten. Ezt követően 0 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük az oldatot, és 1 óra alatt 57 ml 33%-os, vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A keletkezett csapadékot szűrjük, és 50 ml metanollal mossuk. A szűrletet 200 ml desztillált vízzel és 50 ml vizes, 33%-os ammónium-hidroxid-oldattal hígítjuk, 4x 100–100 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 20 ml diklór-metánban oldjuk, és az oldatot 500 g szilikagélt tartalmazó 6 cm átmérőjű oszlopra öntjük. Eluensként diklór-metán és metanol 97 : 3 térfogatarányú elegyét használjuk. Az első 800 ml-es frakciót elimináljuk, és az ezt követő 3000 ml-t csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük 50 °C-on. A kapott maradékot 35 ml butanonban oldjuk. Az oldathoz 0,8 g oxálsav, 20 ml butanonnal készített oldatát adjuk és 1 órán keresztül keverjük 20 °C körüli hőmérsékleten. A keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük és 200 ml forrásban lévő acetónitrilben átkristályosítjuk. Így 1,4 g 3-metoxi-2-[3-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-izoidolin-1-on-oxalátot kapunk, amely 147 °C-on olvad.

A 3-hidroxi-2-[3-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-izoidolin-1-ont a 3. példa szerinti eljárással állíthatjuk elő, amelyet a 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-3-hidroxi-izoidolin-1-on előállításánál ismertettünk, azonban 12,3 g 2-[3-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-ftálimid 350 ml metanol és 35 ml desztillált vízzel készített oldatából indulunk ki, amelyhez 20 °C körüli hőmérsékleten 1,8 g kálium-bór-hidridet adunk. A keverést 24 órán át folytatjuk. A kapott oldatot 200 ml desztillált vízbe öntjük és 4x 100–100 diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C-on szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 30 ml forrásban lévő butanonban oldjuk, 20 °C körüli hőmérsékletre lehűtjük, a keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük. Így 4,9 g 3-hidroxi-2-[3-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-izoidolin-1-ont kapunk, amely 190 °C-on olvad.

A 2-[3-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-ftálimid a 3. példa szerinti eljárással állíthatjuk elő, amelyet 2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-ftálimid előállításakor ismertettünk, azonban 18 g 2-(3-brom-propil)-ftálimid és 17,4 g 4-(4-hidroxi-fenil)-

piperazin 300 ml toluollal készített oldatához keverés közben 10 perc alatt 20 °C körüli hőmérsékleten 19 ml trietil-amint adunk. A keletkezett csapadékot 50 ml diklór-metánban oldjuk és 2000 g szilikagélt tartalmazó, 8 cm átmérőjű oszlopra öntjük. Eluensként diklór-metán és metanol 98 : 2 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Az első 3000 ml-t elimináljuk és a megfelelő ezt követő 1500 ml eluátumot csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 50 °C-on szárazra betöményítjük. Így 12,3 g narancssárga színű olajat kapunk, amelynek R_f -értéke szilikagéllemezeken diklór-metán és metanol 95 : 5 térfogatarányú elegyével 0,3.

Az (I) általános képletű vegyületeket szabad alakjukban vagy gyógyászatban alkalmazható savaddíciós sóik alakjában, önmagukban vagy más gyógyászatban alkalmazható inert vagy fiziológiásan aktív anyagokkal együtt tartalmazó gyógyszerkészítmények lehetnek orálisak, parenterálisak, rektálisak vagy lokálisak.

Szilárd, orális gyógyszerkészítmények a komprimátumok, a pilulák, a porok (zselatinkapszulák, tokok) granulátumok. Ezekben a készítményekben a találmány szerinti hatóanyagot egy vagy több inert hígítószerrel, mint keményítővel, cellulózzal, szacharózzal, laktózzal vagy szilikagéllal összekeverjük. A készítmények a hígítószereken kívül tartalmazhatnak egy vagy több lubrikánst, mint magnézium-sztearátot vagy talkumot, színezéket, bevonóanyagot (dragsék) vagy egy festéket.

Folyékony, orális gyógyszerkészítményként alkalmazhatjuk az oldatokat, szuszpenziókat, emulziókat, szirupokat és elixíreket, amelyek gyógyászatban alkalmazható inert hígítószereket tartalmazhatnak, mint vizet, etanolt, glicerint, növényi olajokat vagy paraffinolajat. A készítmények a hígítószereken kívül tartalmazhatnak még nedvesítőszereket, édesítőszereket, sűrítőszereket, ízanyagokat vagy stabilizálószereket.

Steril, parenterális gyógyszerkészítmények lehetnek vizes vagy nem vizes készítmények, szuszpenziók vagy emulziók. Oldószerként vagy vivőszerként alkalmazhatunk vizet, propilén-glikolt, poli(etilén-glikol)-t, növényi olajokat, elsősorban olívaolajat vagy ennek befecskendezhető szerves észtereit, például etil-oleátot, vagy más megfelelő szerves oldószereket. A készítmények tartalmazhatnak más segédanyagokat is, elsősorban nedvesítőszereket, izotonizáló szereket, emulzifikáló, diszpergáló vagy stabilizálószereket. A sterilizést többféle módszerrel végezhetjük, például antiszeptikus szűrővel, a steriliző szert bevéve a készítménybe, besugárzással vagy hő hatására. Szilárd steril készítményeket is előállíthatunk, amelyet a felhasználás előtt oldunk, steril befecskendezhető közegben.

Parenterális készítmények a kúpok és a rektális kapszulák, amelyek a hatóanyagot kívül vivőanyagokat is tartalmaznak, mint kakaó, félszintetikus glicerideket vagy poli(etilén-glikol)-t.

Lokálisan alkalmazható készítmények a krémek, kenőcsök, lóciók, szemcseppek, szájjavító, orrcseppek vagy az aeroszol készítmények.

A találmány szerinti készítményeket a humán terápiában a szerotonin okozta megbetegedésekben lehet alkalmazni, mint a központi idegrendszer megbetegedéseiben, a kardiovaszkuláris rendszer megbetegedéseiben, valamint a gasztrointesztinális traktus zavaraiiban. Különösen jó hatásúak a következő megbetegedések kezelésében: anxiétás, alvászavarok, depresszió, pszichózis, skizofrénia, migrén, asztma, magas vérnyomás,

csalánkiütés, analgetikumként, valamint a vértetestcskék aggregációját gátló készítményként.

Alkalmazott adag a vizsgált hatástól, a kezelés tartamától és a készítmény alkalmazási formájától függ; általában 10 és 300 mg közötti naponta orális alkalmazáskor felnőtteknek és az egyszeri adag 2 és 100 mg hatóanyag közötti.

Az adagolást általában az orvos határozza meg, a beteg korától, testsúlyától és más faktoroktól függően.

A következő példák a találmány szerinti készítményeket mutatják be korlátozó jelleg nélkül:

A példa

A szokásos eljárással 50 mg hatóanyagot tartalmazó zselatin kapszulákat állítunk elő:

3-metoxi-2-(3-[4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il]-propil)-izoindolin-1-on	50 mg
cellulóz	18 mg
laktóz	55 mg
koloid szilikagél	1 mg
karboxi-metil-keményítő-nátrium talkum	10 mg
magnézium-sztearát	1 mg

B példa

A szokásos eljárással 50 mg hatóanyagot tartalmazó komprimátumot állítunk elő a következő összetétellel:

3-metoxi-2-(3-[4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il]-propil)-izoindolin-1-on	50 mg
laktóz	104 mg
cellulóz	40 mg
poli(vinil)-pirrolidon	10 mg
karboxi-metil-keményítő-nátrium talkum	22 mg
magnézium-sztearát	2 mg
koloid kovasav	2 mg
hidroximetil-cellulóz, glicerin-ti-tán-dioxid 72 : 3,5 : 24,5 arányú keveréke	q. s.
	1 bevont 245 mg végtömeggű tablettához.

C példa

A szokásos eljárással 10 mg hatóanyagot tartalmazó befecskendezhető oldatot tartalmazó készítmény összetétele a következő:

3-metil-2-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-propil]-izoindolin-1-on	10 mg
benzoesav	80 mg
benzilalkohol	0,06 ml
nátrium-benzoát	80 mg
95%-os etanol	0,4 ml
nátrium-hidroxid	24 mg
propilén-glikol	1,6 ml
ionmentesített víz	q. s. 4 ml-hez.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek és ásványi vagy szerves savval képzett savaddíciós sóik előállítására – a képletben

R₁ jelentése 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-cso-

port vagy 4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport,

R₂ jelentése hidrogénatom, vagy egy vagy két szénatomos alkoxics csoport, hidroxilcsoport, alkilcsoport, alkil-tio-csoport, alkil-karbonil-oxi-csoport, fenil-alkil-karbonil-oxi-csoport, fenil-alkil-csoport vagy -NR₄R₅, a képletben

R₄ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

R₅ jelentése alkilcsoport, fenilcsoport vagy egy halogénatommal helyettesített fenilcsoport vagy pirdilcsoport, és

R₃ jelentése hidrogénatom, vagy R₂ jelentése fenilcsoport és ekkor R₃ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport; vagy

15 R₁ jelentése 4-fenil-piperazin-1-il-csoport, a fenilcsoport 4-es helyzetben egy halogénatommal vagy egy hidroxilcsoporttal van helyettesítve,

R₂ jelentése alkoxics csoport és

R₃ jelentése hidrogénatom,

20 azzal a megkötéssel, hogy ha R₁ jelentése 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport, R₂ nem jelenthet hidroxilcsoportot,

az alkilcsoportok és az alkoxics csoportok, valamint a csoportokban lévő alkil-alkoxics csoportok 1-4 szénatomosak, egyenes vagy elágazó láncúak, hacsak másként említés nem történik –

azzal jellemezve, hogy

a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletben

30 R₂ jelentése alkoxics csoport,

R₁ és R₃ jelentése a fentiekben megadott, egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben

R₁ jelentése az (I) általános képletű vegyületnél megadott, alkilezünk és

35 a kapott terméket elkülönítjük, és kívánt esetben ásványi vagy szerves savval savaddíciós sóvá alakítjuk;

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben

R₂ jelentése hidroxilcsoport, és

40 R₁ és R₃ jelentése a fentiekben megadott,

egy (III) általános képletű vegyületet, a képletben

R₁ jelentése 4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-csoport,

redukálunk, a kapott terméket elkülönítjük, és kívánt ásványi vagy szerves savval savaddíciós sóvá alakítjuk;

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben

R₂ jelentése hidroxilcsoport, és

50 R₁ és R₃ jelentése a fentiekben megadott, 2-(3-brom-propil)-3-hidroxi-izoindolin-1-ont

egy (IV) általános képletű aminnal, a képletben

R₆ jelentése fluoratom,

reagáltatunk, és a kapott terméket elkülönítjük, kívánt esetben ásványi vagy szerves savval savaddíciós sóvá

55 alakítjuk;

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben

R₂ és R₃ jelentése hidrogénatom, és

R₁ jelentése a fentiekben megadott,

60 egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben

R₁ jelentése 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport, vagy 4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il)-csoport,

redukálunk, a kapott terméket elkülönítjük, és kívánt

esetben ásványi vagy szerves savval savaddíciós sóvá alakítjuk,

e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben

R₂ jelentése alkilcsoport és

R₁ és R₃ jelentése a fentiekben megadott, egy (VII) általános képletű vegyületet, a képletben

R₈ jelentése alkilcsoport,

egy (VIII) általános képletű aminnal reagáltatunk, a képletben

R₉ jelentése hidrogénatom vagy fluoratom, a kapott terméket elkülönítjük, és kívánt esetben ásványi vagy szerves savval savaddíciós sóvá alakítjuk;

f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben

R₂ jelentése alkil-tio-csoport, és

R₁ és R₃ jelentése a fentiekben megadott,

metil-2-formil-benzoátot

egy (VIII) általános képletű aminnal, a képletben

R₉ jelentése hidrogénatom vagy fluoratom, reagáltatunk, alkil-merkaptán jelenlétében, a kapott terméket elkülönítjük, és kívánt esetben ásványi vagy szerves savval savaddíciós sóvá alakítjuk;

g) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben

R₂ jelentése alkoxicsoport, alkil-karbonil-oxi-csoport, vagy fenil-alkil-karbonil-oxi-csoport, és

R₁ és R₃ jelentése a fentiekben megadott,

egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben

R₁ jelentése a fentiekben megadott,

egy (X) általános képletű vegyülettel, a képletben

R₁₀ jelentése alkilcsoport, alkil-karbonil-csoport, vagy fenil-alkil-karbonil-csoport, és

Hal jelentése halogénatom,

a kapott terméket elkülönítjük, és kívánt esetben ásványi vagy szerves savval savaddíciós sóvá alakítjuk;

h) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben

R₂ jelentése fenil-alkil-csoport, vagy fenilcsoport és

R₃ jelentése hidrogénatom,

R₁ jelentése a fentiekben megadott,

egy (XI) általános képletű vegyületet, a képletben

R₁ jelentése a fentiekben megadott,

R₂ jelentése fenilcsoport vagy fenil-alkil-csoport, redukálunk, a kapott terméket elkülönítjük, és kívánt esetben ásványi vagy szerves savval savaddíciós sóvá alakítjuk;

i) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben

R₂ jelentése fenilcsoport,

R₃ jelentése hidroxilcsoport és

R₁ jelentése a fentiekben megadott,

egy fenil-magnézium-halogenidet egy (III) általános képletű vegyülettel, a képletben

R₁ jelentése 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport, vagy 4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport,

reagáltatunk, a kapott terméket elkülönítjük, és kívánt esetben ásványi vagy szerves savval savaddíciós sóvá alakítjuk;

j) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben

R₂ jelentése -NR₄R₅ általános képletű csoport és

R₁, R₃, R₄ és R₅ jelentése a fentiekben megadott, egy (XII) általános képletű aminat, a képletben

R₄ és R₅ jelentése a fentiekben megadott,

10 reagáltatunk egy (II) általános képletű vegyülettel, a képletben

R₁ jelentése a fentiekben megadott,

a kapott terméket elkülönítjük, és kívánt esetben ásványi vagy szerves savval savaddíciós sóvá alakítjuk;

15 k) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R₂ jelentése -NR₄R₅ általános képletű csoport és

R₁, R₃, R₄ és R₅ jelentése a fentiek szerinti,

egy (XIII) általános képletű vegyületet, a képletben

R₄ és R₅ jelentése a fenti,

20 reagáltatunk egy (XV) általános képletű vegyülettel, ahol a képletben

R₁ jelentése a fentiek szerinti,

a kapott terméket elkülönítjük, és kívánt esetben ásványi vagy szerves savval savaddíciós sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ásványi vagy szerves savval képzett savaddíciós sóik előállítására, ahol a képletben

30 R₁ 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport vagy 4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport,

R₂ jelentése 1-2 szénatomos alkoxicsoport, hidroxil-csoport, alkilcsoport, alkil-tio-csoport vagy alkil-karbonil-oxi-csoport, és

R₃ jelentése hidrogénatom vagy

35 R₁ jelentése 4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-il-csoport,

R₂ jelentése alkoxicsoport és

R₃ jelentése hidrogénatom;

azzal a megkötéssel, hogy ha

40 R₁ jelentése 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il-csoport,

R₂ nem jelenthet hidroxilcsoportot, és az alkil- és alkoxicsoportok, valamint alkil- és alkoxi-részek egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos csoportok,

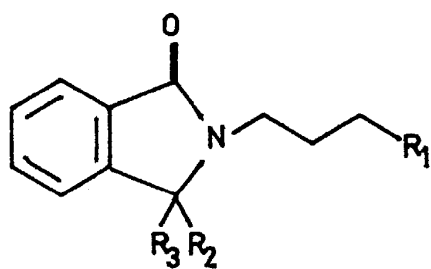
45 *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

3. Eljárás szerotonin antagonistá hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, ahol

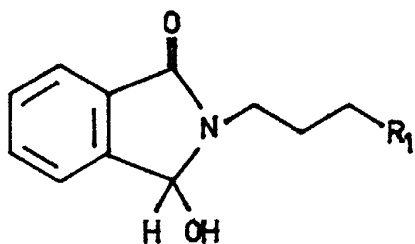
50 R₁, R₂ és R₃ jelentése az 1. igénypontban megadottakkal megegyezik, és/vagy gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sóját

a gyógyszertechnológiában szokásos segédanyagokkal

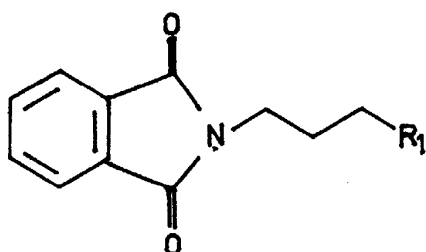
55 összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.



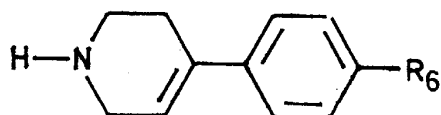
(I)



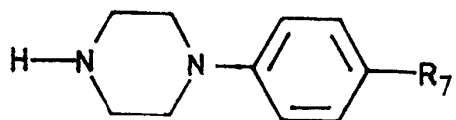
(II)



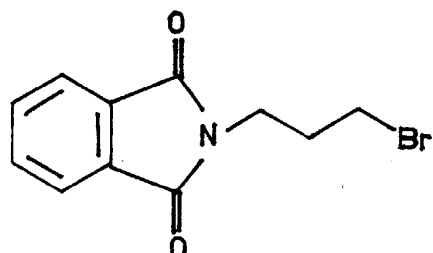
(III)



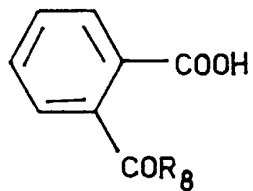
(IV)



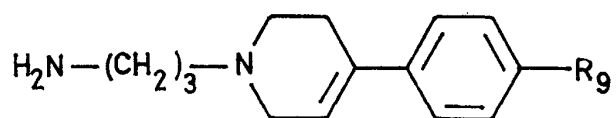
(V)



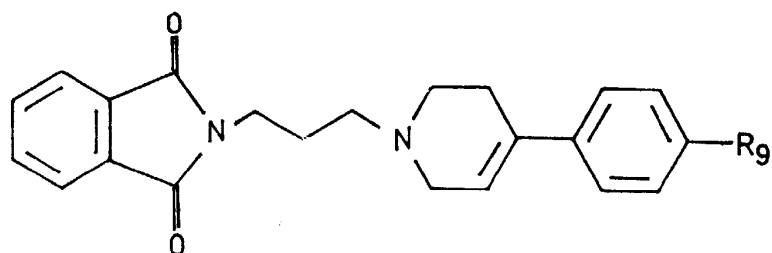
(VI)



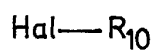
(VI)



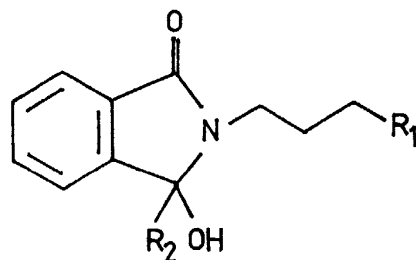
(VIII)



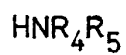
(IX)



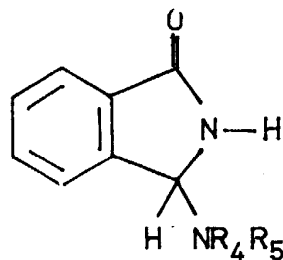
(X)



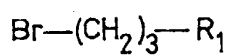
(XI)



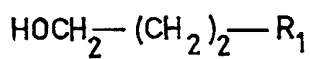
(XII)



(XIII)



(XIV)



(XV)