

Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

208 348

Int.Cl.³ 3(51) C 07 C 87/455
C 07 C 93/14

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 C/ 2387 870
(31) 8110709;8110710

(22) 06.04.82
(32) 06.04.81;06.04.81

(44) 02.05.84
(33) GB;GB

(71) siehe (73)
(72) JEFFERY, JAMES E.;KOZLIK, ANTONIN;WILMSHURST, ERIC CH.:GB;
(73) THE BOOTS COMPANY LIMITED, NOTTINGHAM, GB

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON THERAPEUTISCH WIRKSAMEN VERBINDUNGEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung therapeutisch wirksamer Verbindungen. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen, die als Antidepressiva angewandt werden können. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I hergestellt, worin beispielsweise bedeuten: n = 0 oder 1; R₁ eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Zyloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen u. a.; R₂ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen; R₃ und R₄ gleich oder verschieden, H, eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, u. a.; R₅ und R₆ gleich oder verschieden, H, Halogen, Trifluormethyl, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy- oder Alkylschwefelgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, u. a. Formel I

Verfahren zur Herstellung von therapeutisch wirksamen Verbindungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise als Antidepressiva.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Arylcyclobutylakylamine sind bekannt. Es sind aber keine Angaben darüber bekannt, diese Verbindungen als Antidepressiva anzuwenden.

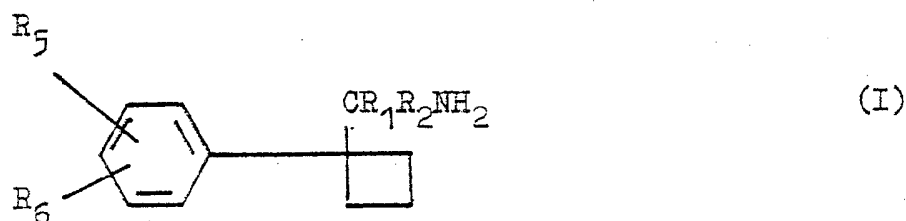
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen, die als Antidepressiva angewandt werden können.

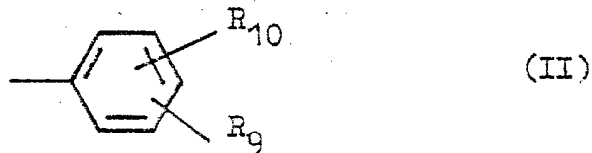
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I



hergestellt, worin R_1 eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe ist, mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Zyκλοalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Zyκλοalkylalkylgruppe, bei der die Zyκλοalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält und die Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe oder eine Alkynylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder eine Gruppe der Formel II



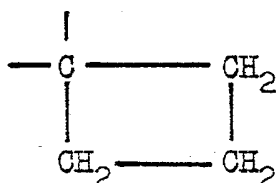
bei der R_9 und R_{10} , welche gleich oder verschieden sein können, H, Halogen oder eine Alkoxygruppe sind mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;

R_2 H oder eine Alkylgruppe ist mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen; R_5 und R_6 , die gleich oder verschieden sein können, H, Halogen, Trifluormethyl, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy- oder eine Alkylthiogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl sind, oder R_5 und R_6 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen zweiten Benzolring bilden, der durch eine oder mehrere Halogensubstituenten substituiert sein kann, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, oder die Substituenten des zweiten Benzolringes zusammen mit den zwei Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen weiteren Benzolring bilden können; sowie deren Salze, die für pharmazeutische Zwecke geeignet sind.

In den in dieser Spezifikation enthaltenen Formeln steht das Symbol



für eine 1,1 doppelt substituierte Zyklobutangruppe der Formel



In den bevorzugten Verbindungen von Formel I ist R_1 eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Zykloalkylmethylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Zykloalkylgruppe, bei der der Zykloalkylring 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, oder eine Gruppe der Formel II, bei der R_9 und/oder R_{10} H, Fluor oder Methoxy sind und R_2 H oder Methyl ist. Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in welchen, wenn $n = 0$ und $R_2 = H$ ist, R_1 Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sekundäres Butyl, Isobutyl, Cyclopropyl, Zyklobutyl, Zyklopentyl, Zyklohexyl, Zyklopropylmethyl, Zyklobutylmethyl, Zyklopentylmethyl, Zyklohexylmethyl und Phenyl bedeutet.

In bevorzugten Verbindungen der Formel I sind R_5 und/oder R_6 H, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy oder Phenyl, oder R_5 und R_6 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen zweiten Benzolring, der wahlweise durch Halogen substituiert sein kann.

Verbindungen der Formel I können als Salze mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren hergestellt werden. Beispiele für solche Salze sind Hydrochloride, Maleate, Azetate, Zitrone, Fumarsäuresalze, Tartrate, Succinate und Salze mit acidischen Aminosäuren, z. B. Asparagin- und Glutaminsäuren.

Verbindungen der Formel I, die ein oder mehrere asymmetrisch angeordnete Kohlenstoffatome enthalten, können in verschiedenen optisch aktiven Formen auftreten. Sind entweder R_1 und R_2 verschieden, oder R_7 und R_8 , so besitzen die Verbindungen von Formel I ein chirales Zentrum. Solche Verbindungen kommen in zwei enantiomeren Formen vor; die vorliegende Erfindung umfaßt beide enantiomeren Formen und Mischungen davon. Wenn sowohl R_1 und R_2 als auch R_7 und R_8 verschieden sind, besitzen die Verbindungen der Formel I zwei chirale Zentren, und die Verbindungen treten in vier diastereoisomeren Formen auf. Vorliegende Erfindung enthält jede dieser diastereoisomeren Formen und deren Mischungen.

Für den therapeutischen Gebrauch kann die aktive Verbindung oral, rektal, parenteral oder lokal verabreicht werden, vorzugsweise oral. Somit können die therapeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung in jeder der für pharmazeutische Zusammensetzungen bekannten Formen für die orale, rektale, parenterale oder lokale Anwendung auftreten. Pharmazeutisch annehmbare Träger, die für die Anwendung bei solchen Zusammensetzungen geeignet sind, sind auf dem Fachgebiet der Pharmazie gut bekannt. Die Zusammensetzungen dieser Erfindung können 0,1 bis 90 % an Gewicht der aktiven Verbindung enthalten. Die Zusammensetzungen der Erfindung werden im allgemeinen in Einheitsdosierungen hergestellt.

Zusammensetzungen für die orale Einnahme sind die bevorzugten Zusammensetzungen dieser Erfindung, welche in den bekannten pharmazeutischen Formen für diese Art der Verabreichung auftreten, wie z. B. Tabletten, Kapseln, Sirup und wäßrige oder ölige Suspensionen. Die Arzneimittelträger, die zur Herstellung dieser Verbindungen verwendet werden, sind die

auf dem Fachgebiet der Pharmazie gebräuchlichen. Tabletten können hergestellt werden durch das Mischen der aktiven Verbindungen mit einem trägen Zusatzmittel, z. B. Kalziumphosphat, in Gegenwart von zersetzenden Mitteln, z. B. Maisstärke, und Ölmitteln, z. B. Magnesiumstearat; die Mischung wird durch bekannte Verfahren zu Tabletten verarbeitet. Die Tabletten können in einer den Fachleuten bekannten Art und Weise hergestellt werden, so daß ein dauerndes Freisetzen der Verbindungen vorliegender Erfindung gegeben ist. Solche Tabletten können auf Wunsch durch bekannte Verfahren mit enterischen Überzügen versehen werden, z. B. unter Verwendung von Zelluloseacetatphthalat. Ähnlich können Kapseln, z. B. Hart- und Weichgelatine-kapseln, die die aktive Verbindung mit oder ohne zugesetzte Arzneimittelträger enthalten, mit konventionellen Mitteln hergestellt und auf Wunsch mit einem enterischen Überzug nach bewährter Methode versehen werden. Die Tabletten und Kapseln können je nach Zweck jeweils 1 bis 500 mg dieser Verbindung enthalten. Andere Zusammensetzungen für die orale Einnahme umfassen z. B. wäßrige Suspensionen, die die aktive Verbindung in einem wäßrigen Medium in Gegenwart eines nicht giftigen suspendierenden Mittels, z. B. Natrium Karboxymethylzellulose, enthalten, und ölige Suspensionen, bei denen eine Verbindung dieser Erfindung in einem geeigneten Pflanzenöl vorkommt, z. B. Erdnußöl.

Zusammensetzungen der Erfindung, die für die rektale Einnahme geeignet sind, treten in den für diese Art bekannten pharmazeutischen Formen auf, z. B. als Suppositorien mit Kakaoöl oder Polyethylen-Glykol-Basis.

Zusammensetzungen der Erfindung, die für die parenterale Verabreichung geeignet sind, treten in den dafür üblichen

pharmazeutischen Formen auf, z. B. als sterile Suspensionen in wäßrigen oder öligen Medien, oder sterilen Lösungen in einem geeigneten Lösungsmittel.

Zusammensetzungen für eine lokale Anwendung können eine Matrix enthalten, in der die pharmakologisch aktiven Verbindungen dieser Erfindung dispergiert sind, so daß die Verbindung mit der Haut in Berührung tritt, um die Verbindung transdermal zu verabreichen.

Gegebenenfalls können die aktiven Verbindungen in einer pharmazeutisch annehmbaren Creme oder Salbenbasis dispergiert werden.

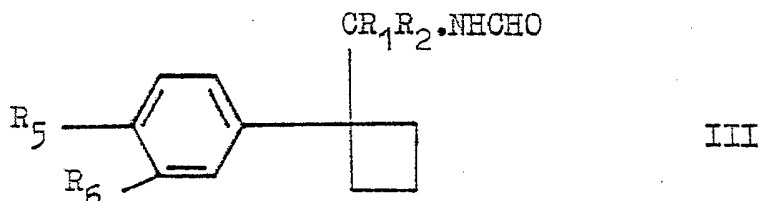
In einigen Formulierungen wäre es von Nutzen, die Verbindungen vorliegender Erfindung in Form von sehr kleinen Teilchen zu verwenden, z. B. wie sie durch die Behandlung von Luftkraftmühlen entstehen.

Bei den Zusammensetzungen dieser Erfindung kann die aktive Verbindung nach Bedarf mit anderen pharmakologisch verträglichen aktiven Bestandteilen verbunden werden.

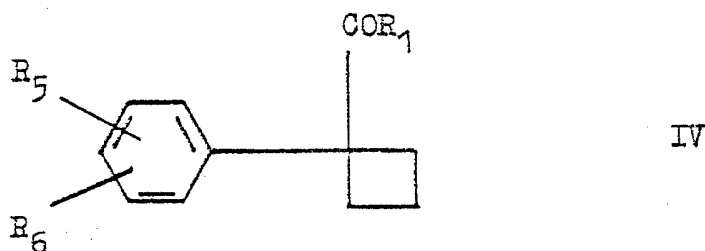
Die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I enthalten, können verwendet werden zur Behandlung von Depressionen bei Säugetieren einschließlich beim Menschen. Bei solch einer Behandlung beträgt die täglich zu verabreichende Menge der Verbindung der Formel I 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 5 bis 500 mg.

Verbindungen der Formel I sind als therapeutische Mittel bei der Behandlung von Depressionen sowie als Zwischenprodukte bei der Herstellung therapeutisch wirksamer sekundärer und tertiärer Amine (beispielsweise N-Methyl- und N,N-Dimethyl-Verbindungen) einsetzbar.

Verbindungen der Formel I können durch Hydrolyse (beispielsweise Säurehydrolyse) von Formamidverbindungen der Formel III



hergestellt werden. Formamidverbindungen der Formel III werden ihrerseits durch reduktive Amidierung von Ketonen der Formel IV



mit entweder a) einem Formamid und Ameisensäure oder b) Ammoniumformiat und Ameisensäure hergestellt.

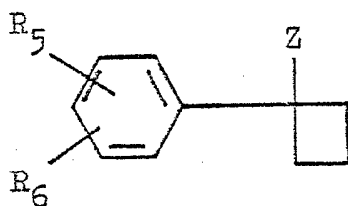
Verbindungen der Formel I können durch reduktive Aminierung von Ketonen der Formel IV gewonnen werden. Beispiele für geeignete reduktive Aminierungsprozesse werden nachfolgend genannt:

- a) durch Reaktion des Ketons oder Aldehyds mit einem Ammoniumsalz, z. B. Ammoniumazetat und einem Reduktionsmittel

wie Natriumcyanborhydrid,

- b) durch katalytische Hydrierung bei erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck einer Mischung von Keton oder Aldehyd und einem Amin der Formel HNR_3R_4 .

Verbindungen der Formel I können hergestellt werden durch Reduktion von Verbindungen der Formel V



worin bedeuten:

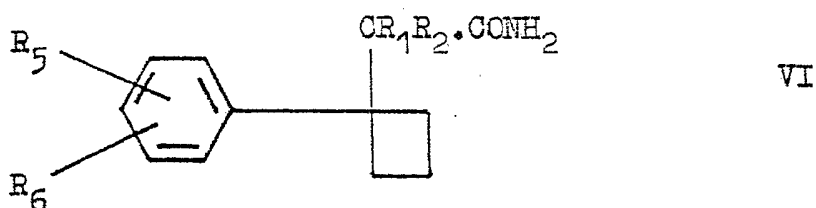
- a) Z eine Gruppe der Formel $-\text{CR}_1 = \text{NOH}$ oder ein Ester oder Ether daraus,
 b) Z eine Gruppe der Formel $-\text{CR}_1 = \text{NY}$, wobei Y einen metallhaltigen Anteil darstellt, der von einem metallorganischen Reagens hergeleitet ist, um Verbindungen der Formel I zu bilden, worin R₂ Wasserstoff ist.

Geeignete Reduktionsmittel für die oben genannten Reaktionen sind Natriumborhydrid, Natriumcyanborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid oder Borwasserstoffdimethylsulphid-Komplex.

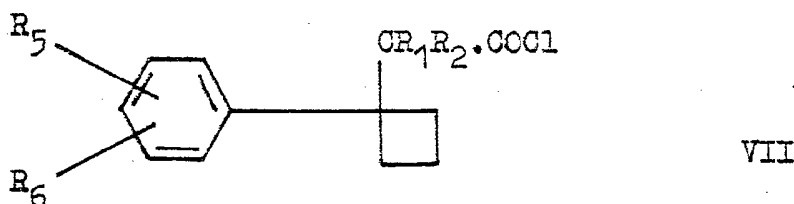
Im oben genannten Punkt b) ist Y vorzugsweise MgBr, abgeleitet von einer Grignardlösung, oder Li, abgeleitet von einer Organolithiumverbindung.

Verbindungen der Formel I können hergestellt werden durch decarboxylative Umlagerung, z. B. unter Verwendung von Jodbenzobis(trifluoracetat) oder durch den Hofmannschen Säure-

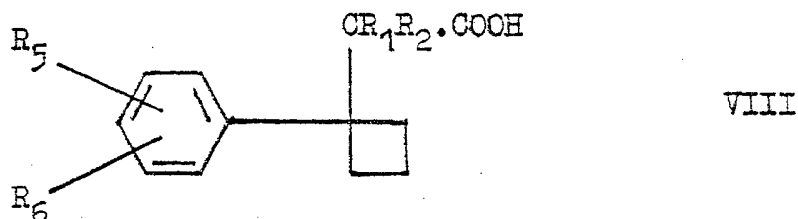
amidabbau unter Verwendung von Bromin in einer alkalischen Lösung, von Amiden der Formel VI



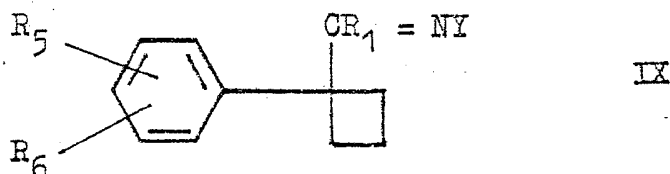
Verbindungen der Formel I können durch decarboxylative Umgruppierung der Acylazide bei der Curtius Reaktion gewonnen werden. Die Acylazide können z. B. durch eine Reaktion von Säurechloriden der Formel VII mit Natriumazid gebildet werden.



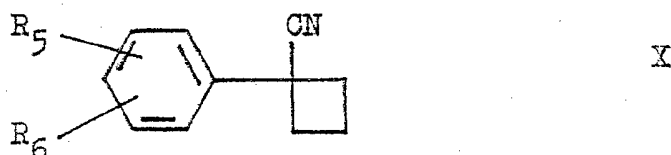
Verbindungen der Formel I können durch eine Schmidtsche Reaktion gebildet werden, bei der eine Monokarbonsäure der Formel VIII mit einer Stickstoffwasserstoffsäure in Reaktion gebracht wird.



Die Ketone der Formel IV können durch Hydrolyse von Iminen der Formel IX gewonnen werden

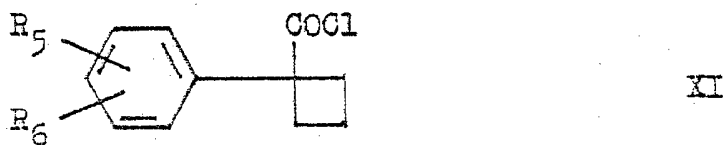


worin Y einen metallhaltigen Anteil, abgeleitet von einem metallorganischen Reagens, darstellt. Die Imine der Formel XVI können durch die Reaktion des genannten metallorganischen Reagens mit einer Zyanverbindung der Formel X gewonnen werden

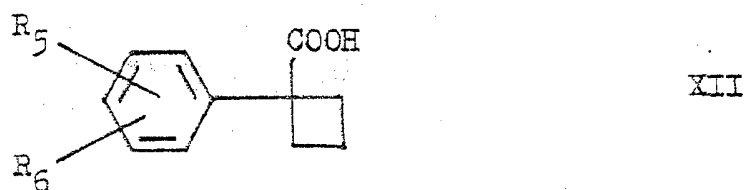


Geeignete metallorganische Reagenzien sind die Grignardsche Lösung der Formel R_1MgX , wobei X Cl ist, Br oder I ($Y = MgX$), und Organolithiumverbindungen der Formel R_1Li ($Y = Li$).

Ketone der Formel IV können erzeugt werden durch die Reaktion von Monokarbonsäurederivaten, wie Amid oder Säurehalogenid mit einem metallorganischen Reagens, z. B. durch die Reaktion eines Säurechlorids der Formel XI

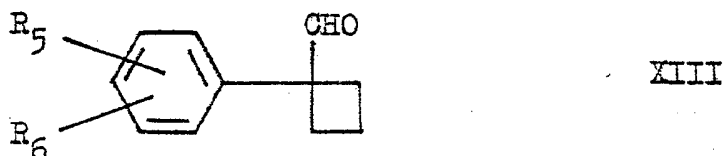


mit einer Grignard-Lösung der Formel R_1MgX , wobei X = Cl, Br oder I, bei niedriger Temperatur, oder durch die Reaktion einer Monokarbonsäure der Formel XII



mit einem metallorganischen Reagens, z. B. einer Organolithiumverbindung der Formel R_1Li .

Ketone der Formel V, worin R_1 ein Alkyl (z. B. Methyl) ist, können durch die Reaktion eines Diazoalkans (z. B. Diazomethan) mit Aldehyden jeweils der Formel XIII hergestellt werden.



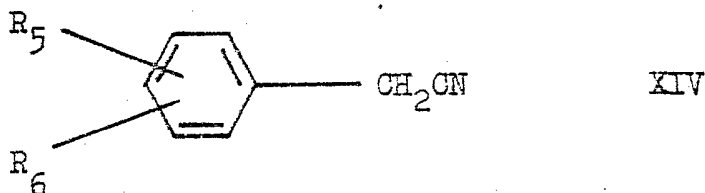
Verbindungen der Formel V, worin Z eine Gruppe der Formel $-CR_1 = NOH$ oder Ether oder Ester davon sind, können gewonnen werden durch Reaktion von Hydroxylamin oder einem Ether oder Ester davon mit Ketonen der Formel V.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel V, worin Z eine Gruppe der Formel $-CR_1 = NY$ ist, ist bereits bezüglich der Verbindung von Formel IX beschrieben worden.

Amide der Formel VI können durch Reaktion von Ammoniak mit Karbonsäurederivaten, z. B. Säurechloriden der Formel VII hergestellt werden.

Karbonsäuren der Formel VIII können durch Reaktion von Amidn der Formel VI mit salpetriger Säure hergestellt werden. Karbonsäuren der Formel XII können durch die Reaktion von salpetriger Säure mit den Amidn, die durch die Reaktion von Ammoniak mit Karbonsäurederivaten, z. B. Säurechloriden der Formel XI, oder durch die Reaktion von Zyanverbindungen der Formel X mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart einer Base gebildet werden, hergestellt werden.

Zyanverbindungen der Formel X können durch Reaktion von Zyanverbindungen der Formel XIV



mit einem 1,3-disubstituierten Propan, z. B. 1,3-Dibrompropan, und einer Base wie Natriumhydrid, gewonnen werden.

Säurechloride der Formel XI und VII können durch die Reaktion von Karbonsäuren der Formel XII und VII, mit z. B. Thionylchlorid, gewonnen werden.

Aldehyde der Formel XIII können durch auf dem Fachgebiet bekannte Verfahren und Methoden hergestellt werden. Nachfolgend sind Beispiele für geeignete Methoden genannt:

- a) durch die Reduktion von Zyanverbindungen der Formel X mit z. B. Di-tert-butylaluminiumhydrid oder Di-isobutylaluminiumhydrid,
- b) durch die Reduktion von Karbonsäurederivaten, z. B.
 - i) durch Reduktion von tertiären Amiden, die durch die Reaktion von sekundären Aminen mit Säurechloriden der Formel XI gebildet werden, wobei wenn das sekundäre Amin ein Dialkylamin ist, z. B. Lithiumdiethoxyaluminiumhydrid als Reduktionsmittel verwendet werden kann, oder wenn das sekundäre Amin ein Ethylenimin ist, Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel dient,
 - ii) durch Reduktion von Säurechloriden der Formel XI z. B. mit Lithium-tri-tert-butoxyaluminiumhydrid,

- c) durch die Oxydation von Alkoholen (hergestellt durch Reduktion von Karbonsäuren der Formel XII) mit z. B. einem Chromtrioxidpyridin-Komplex in Dichlormethan unter wasserfreien Bedingungen.

Die therapeutische Aktivität der Verbindungen von Formel I wird angezeigt durch die Einschätzung ihrer Fähigkeit, hypothermische Wirkungen von Reserpin auf folgende Weise umzukehren.

Mäuse der Rasse Charles RiverCDL, männlichen Geschlechts, die zwischen 18 und 30 Gramm wiegen, wurden in Fünfergruppen unterteilt, und mit Futter und Wasser ad libitum versorgt. Nach fünf Stunden wurde die Körpertemperatur einer jeden Maus oral gemessen, und die Mäuse erhielten intraperitoneale Injektionen von Reserpin (5 mg/kg), gelöst, in entmineralisiertem Wasser, das Ascorbinsäure enthielt. Die Menge der injizierten Flüssigkeit betrug 10 ml/kg Körpergewicht. Neun Stunden nach Versuchsbeginn wurde das Futter entzogen, aber Wasser stand noch zur Verfügung ad libitum. Vierundzwanzig Stunden nach Versuchsbeginn wurde die Temperatur der Mäuse gemessen, und den Mäusen wurde eine Testverbindung, suspendiert in einer 0,25 %igen Lösung Hydroxyethylzellulose (wird unter der Handelsbezeichnung Cellosize QP 15000 vertrieben) in entmineralisiertem Wasser, mit einer Dosierung von 10 ml/kg Körpergewicht eingegeben. Drei Stunden später wurde die Temperatur aller Mäuse erneut gemessen. Der Umkehrprozentsatz des durch Reserpin verursachten Verlustes an Körpertemperatur wird dann nach folgender Formel berechnet

$$\frac{(\text{Temperatur nach 27 h} - \text{Temperatur nach 24 h}) \times 100}{(\text{Temperatur nach 5 h} - \text{Temperatur nach 24 h})}$$

Der Mittelwert für jede Fünfergruppe Mäuse wurde bei verschiedenen Dosierungsverhältnissen ermittelt, um einen Wert der mittleren Dosierung zu ermöglichen, welcher zu einer 50 %igen Umkehrung (ED 50) führt. All diese Verbindungen, die die Endprodukte der nachfolgend genannten Beispiele sind, ergaben Werte von ED 50 bei 30 mg/kg oder weniger.

Weite Kreise der auf diesem Fachgebiet Tätigen werden erkennen, daß dieser Versuch hinweisend dafür ist, daß diese Verbindungen antidepressive Wirkung beim Menschen hat.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nun durch die folgenden Beispiele erläutert. Alle Verbindungen wurden durch konventionelle analytische Methoden beschrieben und gaben zufriedenstellende Elementaranalysen. Alle Schmelz- und Siedepunkte werden in °C ausgedrückt.

Beispiel 1

Eine Lösung von 3,4-Dichlorbenzylcyanid (25 g) und 1,3-Dibrompropan (15 ml) in trockenem Dimethylsulfoxyd (150 ml) wurde unter Stickstoff tropfenweise einem gerührten Gemisch von Natriumhydrid (7,5 g) zugegeben, dispergiert in Petroleum (7,5 g) und Dimethylsulfoxyd (200 ml) bei einer Temperatur im Bereich von 30 bis 35 °C. Das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur 2 Stunden lang gerührt und Propan-2-ol (8 ml) und anschließend Wasser (110 ml) tropfenweise hinzugegeben. Das Gemisch wurde durch einen Kieselgur, erhältlich unter dem eingetragenen Warenzeichen CELITE, filtriert und der feste Rückstand mit Ether gewaschen. Die Etherschicht wurde

abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft.

1-(3,4-Dichlorphenyl)-1-zyklobutankarbonitril (Siedepunkt 108 bis 120 ° bei 0,15 Hg) wurde durch Destillation abgetrennt. Diese Methode ist eine Abänderung der von Butler und Pollatz (J. Org. Chemie, Band 36, No. 9, 1971, S. 1308) beschrieben.

Das 1-(3,4-Dichlorphenyl)-1-zyklobutankarbonitril, hergestellt nach obiger Beschreibung (21,7 g), wurde in Trockenether (50 ml) gelöst und die Lösung unter Stickstoff dem Reaktionsprodukt von gasförmigem Methylbromid mit Magnesiumspänen (3,9 g) in Trockenether (150 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur und anschließend 2 Stunden unter Rückfluß gerührt. Gestoßenes Eis und anschließend konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (100 ml) wurden zugefügt und das Gemisch unter Rückfluß zwei Stunden lang erhitzt. Die Etherschicht wurde abgetrennt, mit Wasser und wäßrigem Natriumbikarbonat gewaschen, getrocknet und verdampft. 1-Azetyl-1-(3,4-dichlorphenyl)zyklobutan (Siedepunkt 108 bis 110 ° bei 0,2 mm Hg) wurde durch Destillation abgetrennt.

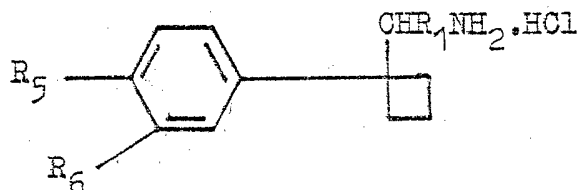
1-Azetyl-1-(3,4-Dichlorphenyl)zyklobutan (9,1 g), hergestellt wie oben beschrieben, Formamid (6,5 ml) und 98 %ige Formylsäure (3 ml) wurden bei einer Temperatur von 180 °C 16 Stunden lang erhitzt, um N-Formyl-1- γ -(3,4-dichlorphenyl)zyklobutyl/ethylamin zu bilden. Konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (20 ml) wurde zugegeben und das Gemisch unter Rückfluß 3 Stunden lang erhitzt. Die Lösung wurde dann abgekühlt, mit Ether ausgewaschen und Natriumhydroxidlösung zugegeben. Das Produkt wurde dann mit Ether extrahiert und der

Etherextrakt mit Wasser ausgewaschen, getrocknet und verdampft. 1- $\overline{1}$ -(3,4-Dichlorphenyl)zyklobutyl $\overline{7}$ ethylamin (Siedepunkt 112 bis 118° bei 0,2 mm Hg) wurde durch Destillation abgetrennt. Das Amin wurde in Propan-2-ol und konzentrierter Chlorwasserstoffsäure gelöst, die Lösung zur Trockene verdampft, um 1- $\overline{1}$ -(3,4-Dichlorphenyl)zyklobutyl $\overline{7}$ ethylaminhydrochlorid (Schmelzpunkt 185 bis 195°) zu bilden. (Formel I n = 0; R₁ = Methyl; R₂, R₃ und R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = 3-Cl).

Beispiel 1a

Die Herstellung N-Formyl-1- $\overline{1}$ -(3,4-dichlorphenyl)zyklobutyl $\overline{7}$ ethylamin (Schmelzpunkt 124 bis 125°) (Beispiel 1 (a) Formel I n = 0; R₁ = Methyl; R₂ = H; R₃ = H; R₄ = CHO; R₅ = 4-Cl und R₆ = 3-Cl) nach obiger Beschreibung wurde wiederholt und das Produkt wurde durch Kühlung des Reaktionsgemisches und Auffangen der durch die Filtration erzeugten Feststoffe getrennt. Das Formamid wurde dann hydrolysiert mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure in handelsüblichem Brennspritus, um das salzsaure Salz von 1- $\overline{1}$ -(3,4-Dichlorphenyl)zyklobutyl $\overline{7}$ ethylamin zu bilden.

Auf ähnliche Weise wie hier in Beispiel 1a beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt. Die Bedingungen für die Hydrolyse der Formamide, die durch geeignete Methoden getrennt wurden, sind in den Fußnoten dargestellt.



Beispiel	R ₁	R ₅	R ₆	Kp. (ungebundene Base)	Schmelzpunkt v. HCl Salz	Zeichen
1(b)	Methyl	Cl	H	107°/1,2 mm Hg		A
1(c)	n-Butyl	Cl	H		138 - 139 °	B
1(d)	Methyl	I	H		205 - 207 °	C
1(e)	Methyl	Cl	CF ₃		216 - 217 °	D

- A. wäßrige HCl/handelsüblicher Brennspritus
- B. Das 1-Valeryl-1-(4-chlorphenyl)zyklobutan wurde in Tetrahydrofuran gewonnen. Die Hydrolyse erfolgte unter Verwendung von konzentrierter HCl/handelsüblichen Brennspritus.
- C. konzentrierte HCl/Diethylenglykoldimethylether (auf ähnliche Weise wie später in Beispiel 12 beschrieben)
- D. konzentrierte HCl/handelsüblicher Brennspritus

Beispiel 2

1-(4-Chlorphenyl)-1-zyklobutankarbonitril (15 g), hergestellt auf ähnliche Weise wie das 1-(3,4-Dichlorphenyl)-zyklobutankarbonitril von Beispiel 1, in trockenem Ether (50 ml) wurde dem Produkt, das durch die Reaktion von Magnesiumspänen (3,18 g) und Propylbromid (15,99 g) in trockenem Ether (50 ml) gebildet wurde, zugesetzt. Der Ether wurde durch Tetrahydrofuran substituiert und das Gemisch wurde unter Rührern bei Rückfluß achtzehn Stunden lang erhitzt. Das Gemisch wurde dann abgekühlt und Eis und anschließend konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (52 ml) zugefügt.

Das so entstandene Gemisch wurde unter Rückfluß zehn Stunden lang umgerührt und mit Ether extrahiert. Der Etherextrakt ergab einen Rückstand, von dem 1-Butyryl-1-(4-chlorphenyl)-

zyklobutan (Siedepunkt 106 bis 108 °/0,3 mm Hg) destilliert wurde.

Ein Gemisch aus dem Keton, hergestellt nach oben genannter Beschreibung (21 g), und 98 %ige Formylsäure (6 ml) wurde bei 160 °C über einen Zeitraum von eineinhalb Stunden dem Formamid (15 ml) zugesetzt. Nach Abschluß dieses Vorgangs wurde die Temperatur auf 180 bis 185 ° erhöht und fünf Stunden lang in diesem Bereich gehalten. Das Gemisch wurde abgekühlt, mit Chloroform extrahiert und ein dicker Gummi gebildet, welcher beim Erhitzen mit Petrolether (Siedepunkt 60 bis 80 °C) einen farblosen Bodensatz ergab, welcher mit Petrolether rekristallisiert wurde (Siedepunkt 60 bis 80 °C). Man erhielt N-Formyl-1-7-(4-chlorphenyl)zyklobutyl/7butylamin (Schmelzpunkt 97,5 bis 98,5 °C) (Formel I n = 0; R₁ = Propyl; R₂ = H; R₃ = H; R₄ = CHO; R₅ = 4-Cl; R₆ = H).

Beispiel 3

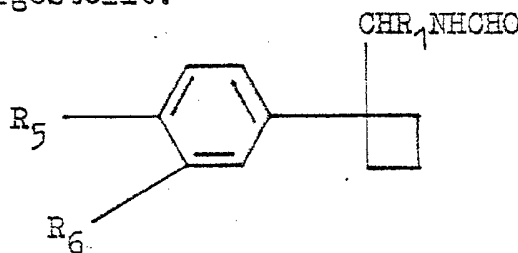
Eine Lösung aus 1-(3,4-Dichlorphenyl)zyklobutankarbonitril, hergestellt nach der Beschreibung von Beispiel 1, (35,2 g), in Ether (100 ml) wurde einer Lösung von Propylmagnesiumbromid, hergestellt durch die Reaktion zwischen Propylbromid (32 g) mit Magnesiumspänen (6,36 g) in Ether (100 ml), zugesetzt.

Der Ether wurde durch trockenes Toluol ersetzt und das Gemisch unter Rückfluß eine Stunde lang erhitzt. Wasser (200 ml) und anschließend konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (120 ml) wurden hinzugefügt und das Gemisch unter Rückfluß eine Stunde lang erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether extrahiert und nach dem Waschen und Trocknen ergab der Extrakt

einen Rückstand, aus dem 1-Butyryl-1-(3,4-dichlorphenyl)zyklobutan (Siedepunkt 120 bis 128 ° bei 0,25 mm) destilliert wurde.

Das Keton, hergestellt nach obiger Beschreibung, (37,0 g) und 98 %ige Formylsäure (9 ml) wurden dem Formamid (23,5 ml) bei einer Temperatur von 170 °C zugesetzt, die Temperatur wurde fünf Stunden lang auf 175 bis 180 °C gehalten. Ein weiterer Teil der Formylsäure (4,5 ml) wurde zugesetzt und das Gemisch weitere fünfzehn Stunden lang bei einer Temperatur von 175 bis 180 °C gehalten. Das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Beim Verdampfen ergab sich ein dickes Öl, welches aus Petroläther kristallisiert wurde (Siedepunkt 60 bis 80 °), um N-Formyl-1-[1-(3,4-dichlorphenyl)zyklobutyl]butylamin zu bilden mit einem Schmelzpunkt von 103 bis 105 °C (Formel I n = 0; R₁ = Propyl; R₂ = H; R₃ = H; R₄ = CHO; R₅ = 4-Cl und R₆ = 3-Cl).

Auf ähnliche Weise wie oben beschrieben werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

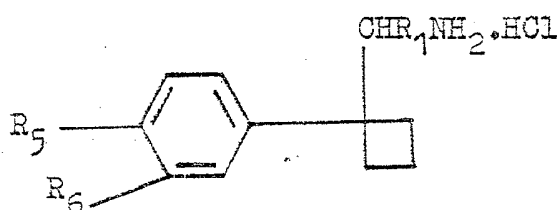


Beispiel	R ₁	R ₅	R ₆	Schmelzpunkt (°C)
3(a)	Isobutyl	Cl	H	110 bis 112
3(b)	Propyl	Cl	F	115 bis 116
3(c)	Phenyl	Cl	H	94 bis 96
3(d)	Propyl	H	H	98 bis 102

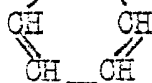
Beispiel 4

Das Produkt von Beispiel 3 (4 g), Diethylenglykol-dimethylether (25 ml), Wasser (10 ml) und konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (10 ml) wurden vermischt und unter Rückfluß neun Stunden lang erhitzt. Diese Lösung wurde mit Ether ausgewaschen und vor Durchführung der Etherextraktion wurde wäßrige NaOH hinzugefügt. Der Etherextrakt wurde mit Salzwasser und Wasser ausgewaschen und ergab bei der Verdampfung ein Öl. Das Öl (3,19 g) wurde in einer Mischung aus Propan-2-ol (4 ml) und Ether (20 ml) gelöst; konzentrierte Chlorwasserstoffsäure wurde hinzugesetzt (1,5 ml). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft. Wiederholtes Auflösen in handelsüblichem Brennspiritus und Verdampfung im Vakuum ergaben einen Gummi, der beim Erwärmen im Vakuum erstarrte. Das Produkt wurde aus Petrolether umkristallisiert (Siedepunkt 100 bis 120 °C) und hatte einen Schmelzpunkt bei 201 bis 203 °C. Das Produkt war 1- γ -(3,4-Dichlorphenyl)zyklobutyl/butylaminhydrochlorid (Formel I R_1 = Propyl; R_2 = H; R_5 = 4-Cl und R_6 = 3-Cl).

Auf ähnliche Weise wie oben beschrieben wurden die folgenden Verbindungen hergestellt. So wie sich Gruppe R_1 vergrößert, werden die Hydrochloridsalze die gewünschten Verbindung weniger löslich in der wäßrigen Phase, mehr löslich hingegen in der organischen Phase, so daß beim Trennungsvorgang richtige Modifikationen notwendig sind, was für Experten auf diesem Gebiet offenkundig ist.



Beispiel	R ₁	R ₅	R ₆	Schmelzpunkt (°C)
4(a)	Isopropyl	Cl	H	200 - 202
4(b)	Sec-Butyl	Cl	H	178 - 179
4(c)	Isobutyl	Cl	H	163 - 165
4(d)	Zyklopentyl	Cl	H	185 - 210 (Perhydronaphthalin)
4(e)	Phenyl	Cl	H	271 - 276
4(f)	4-Methoxyphenyl	Cl	H	214 - 219
4(g)	Zyklohexyl	Cl	H	206 - 210
4(h)	Isobutyl	H	H	210 - 212
4(i)	Zyklopropyl	Cl	H	204 - 206
4(j)	Propyl	Ph	H	235 - 236
4(k)	Propyl	Me	Cl	214 - 217
4(l)	Propyl	-(CH=CH) ₂ -		157 - 159
4(m)	Zykloheptyl	Cl	H	156 - 162
4(n)	Zyklohexyl	Cl	Cl	215
4(p)	Methyl	Cl	F	215 - 217
4(q)	Propyl	OMethyl	H	178 - 179
4(r)	Propyl	Cl	F	186 - 188
4(s)	Propyl	Cl	H	174 - 175
4(t)	Zyklohexyl-methyl	Cl	H	148 - 150
4(u)	Zyklopropyl-methyl	Cl	H	184 - 185
4(v)	Propyl	-CH=CH-COCl=CH-	(a)	
4(w)	Propyl	H	CF ₃	126 - 128
4(x)	4-Fluorphenyl	Cl	H	279
4(y)	Methyl	-C=C-CH=CH-		248 - 262



- (a) Siedepunkt der freien Base 168 °C/0,05 mm Hg
(b) Diethylenglykoldimethylether substituiert durch Ethylenglykoldimethylether

Ähnlich wie oben beschrieben, wurden jeweils nach Beispielen 4(z), 4(aa) und 4(bb) folgende Verbindungen hergestellt:
1- $\overline{1}$ -(4-Chlor-2-fluorphenyl)zyklobutylbutylamin (Siedepunkt 99 °C/0,05 mm), (Formel I R₁ = Propyl, R₂ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = 2-F); 1- $\overline{1}$ -(2-Fluorphenyl)zyklobutylbutylaminhydrochlorid (Schmelzpunkt 175 bis 177 °C), (Formel I R₁ = Propyl; R₂ und R₅ = H; R₆ = 2-F) sowie 1- $\overline{1}$ -(4-Chlor-2-methyl)zyklobutylbutylaminhydrochlorid (Schmelzpunkt 188 bis 190 °C), (Formel I R₁ = Propyl; R₂ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = 2-Methyl).

Beispiel 5

1-(4-Chlorphenyl)-1-zyklobutankarbonitril (37,6 g), hergestellt ähnlich wie das 1-(3,4-Dichlorphenyl)-1-zyklobutankarbonitril, beschrieben in Beispiel 1, wurde einer Lösung aus Kaliumhydroxyd (32,4 g) in Diethylenglykol (370 ml) zugegeben, das Gemisch wurde unter Rückfluß dreieinhalb Stunden lang erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in eine Eis/Wasser-Mischung gegossen und die sich ergebende Lösung mit Ether gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde einem Gemisch aus konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (100 ml) und Eis zugegeben, der sich daraus bildende Niederschlag aus 1-(4-Chlorphenyl)-1-zyklobutankarbonsäure (Schmelzpunkt 86 bis 88 °) wurde aufgefangen, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Eine Lösung der nach obiger Beschreibung hergestellten Säure (10,5 g) in Tetrahydrofuran (150 ml) wurde tropfenweise unter Stickstoff einer gerührten Suspension von Lithiumaluminium-

hydrid (2 g) in Tetrahydrofuran (150 ml) zugegeben. Die Mischung wurde unter Rückfluß zwei Stunden lang gerührt und Wasser zugefügt. Das Gemisch wurde durch Kieselgur filtriert (CELITE - RTM) und das Produkt mit Ether extrahiert. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen wurde der Ether verdampft, um einen Rückstand zu bilden, der aus Petrolether umkristallisiert wurde (Siedepunkt Petrolether 60 bis 80 °). Das so entstandene Produkt war 1- $\overline{\text{A}}$ -(4-Chlorphenyl)zyklobutyl $\overline{\text{A}}$ -methylalkohol (Schmelzpunkt 60 bis 62 °).

Eine Lösung des nach obiger Beschreibung hergestellten Alkohols (60 g) in Pyridin (52 ml) wurde tropfenweise einer Lösung aus p-Toluolsulfonylchlorid (60 g) in Pyridin (100 ml), gekühlt in Eis zugegeben. Die Temperatur wurde auf Zimmertemperatur erhöht und achtzehn Stunden lang so belassen. 1- $\overline{\text{A}}$ -(4-Chlorphenyl)zyklobutyl $\overline{\text{A}}$ -methyl-p-toluolsulfonat (Schmelzpunkt 99 bis 100 °C) bildete sich durch Gießen des Reaktionsgemisches in eine Mischung aus Eis und konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (200 ml).

Eine Lösung der Sulfonatverbindung (97 g), hergestellt nach vorangegangener Beschreibung, und Natriumzyanid (16,6 g) in Dimethylsulfoxyd (370 ml) wurde im Dampfbad achtzehn Stunden lang erhitzt. Das Gemisch wurde in Wasser gegossen und mit Ether extrahiert. Nach dem Waschen und Trocknen wurde der Ether verdampft. Es entstand ein fester Rückstand von 2- $\overline{\text{A}}$ -(4-Chlorphenyl)zyklobutyl $\overline{\text{A}}$ azetonitril (Schmelzpunkt 63 bis 65 °C).

Eine Lösung von Diisopropylamin (16,5 g) in trockenem Tetrahydrofuran (50 ml) wurde unter Stickstoff bei einer Temperatur von 0 °C geschüttelt und eine 1,6 M Lösung von n-Butylli-

thium in Hexan (100 ml) wurde tropfenweise hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten lang gerührt und dann auf -78°C abgekühlt. Eine Lösung aus 2- γ -(4-Chlorphenyl)zyklobutylazetonitril (9,5 g), hergestellt wie oben beschrieben, in trockenem Tetrahydrofuran (25 ml) wurde tropfenweise zugesetzt. Die Temperatur wurde bis auf 0°C erhöht und das Gemisch zehn Minuten lang gerührt. Danach wurde eine Lösung aus Methyljodid (10 ml) in Tetrahydrofuran (10 ml) hinzugegeben. Tetrahydrofuran (75 ml) wurde zugesetzt, um eine homogene Lösung zu bilden, eine weitere Lösung aus Methyljodid (4 ml) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde hinzugegeben. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur zwei Stunden lang gerührt, anschließend Wasser (50 ml) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Ether gewaschen und der Ether mit der organischen Phase des Reaktionsgemisches vereint. Die verbundenen organischen Phasen wurden dreimal mit 5N Chlorwasserstoffsäure, dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft, um ein Öl zu liefern, das erstarrte und aus handelsüblichen Brennspritus umkristallisiert wurde, um 2- γ -(4-Chlorphenyl)zyklobutyl-2-methylpropionitril (Schmelzpunkt 73 bis 75°C) zu bilden.

Das bereits hergestellte Nitril (4 g) wurde unter Rückfluß 24 Stunden lang mit Kaliumhydroxyd (8 g) in Diethylenglykol (40 ml) erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt, hinzugegeben zu Wasser (50 ml) und die wässrige Phase zweimal mit Ether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 5N Chlorwasserstoffsäure gesäuert und mit drei Anteilen Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft, um einen weißen Stoff zu bilden, der aus Petrolether (Siedepunkt 60 bis 80°) umkristallisiert wurde, um 2- γ -(4-Chlorphenyl)zyklobutyl-2-methylpropionsäure (Schmelzpunkt 95 bis 110°C) zu bilden.

Oxalylchlorid (10 ml) wurde zu der oben beschriebenen Säure (2 g) hinzugegeben, und nachdem sich das anfängliche Aufschäumen gegeben hatte, wurde die Mischung unter Rückfluß eine Stunde lang erhitzt.

Überschüssiges Oxalylchlorid wurde durch Destillation entfernt und das zurückbleibende Öl wurde einer konzentrierten wäßrigen Lösung von Ammoniak zugesetzt (75 ml). Ein öliger Stoff wurde gebildet, der mit Ethylazetat extrahiert wurde. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft, um 2- $\overline{1}$ -(4-Chlorphenyl)zyklobutyl $\overline{7}$ -2-methylpropionamid zu bilden.

Das nach obiger Beschreibung hergestellte Amid (1,34 g) wurde in einem Gemisch aus Acetonitril (8 ml) und Wasser (8 ml) gelöst, Jodosobenzolbistrifluorazetat (3,4 g) wurde zugegeben und das Gemisch bei Umgebungstemperatur fünfeinhalb Stunden lang gerührt. Wasser (75 ml) und konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (8 ml) wurden zugesetzt und das Gemisch mit Ether extrahiert. Der Etherextrakt wurde mit 5N Chlorwasserstoffsäure gewaschen und die wäßrige Phase zur Base umgewandelt und mit weiteren Anteilen von Ether extrahiert, getrocknet und verdampft, was zur Bildung eines Öls führte. Das Öl wurde in Petrolether (Siedepunkt 80 bis 100 °C) gelöst und trockenes Chlorwasserstoffgas durch die Lösung geleitet.

Durch Filtrieren entstand 1- $\overline{1}$ -(4-Chlorphenyl)zyklobutyl $\overline{7}$ -1-methylethylaminhydrochlorid (Schmelzpunkt 257 bis 259 °C), (Formel I $R_1, R_2 = \text{Methyl}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$; $R_6 = \text{H}$).

Beispiel 6

Die Gewinnung von Salzen der Verbindungen dieser Erfindung wird durch folgende Beispiele dargestellt, bei denen äquimolare Mengen der Base und der Säure in ein Lösungsmittel aufgenommen wurden. Das Salz wurde mittels konventioneller Verfahren aus der Lösung gewonnen.

Beispiel	Base	Säure	Lösungsmittel	Schmelzpunkt d. Salzes
6(a)	4(s)	Zitronensäure	wäBriges Azeton	158 - 160 °
6(b)	4(s)	Maleinsäure	Ether	155 - 157 °
6(c)	4(s)	Succinsäure	Ether	152 - 155 °
6(d)	(a)	Zitronensäure	Ether/Methanol	163 - 164 ° (Perhydro- naphthalin)

(a) Die Base hierzu war 1- $\sqrt{1}$ -(3,4-Dimethylphenyl)zyklobutyl-3-methylbutylamin, hergestellt auf ähnliche Weise wie in Beispiel 4 beschrieben.

Beispiel 7

Einer Lösung von Brombenzol (15,7 g) in Ether (50 ml) wurde unter Köhlen Magnesiumspänen (2,4 g) in einer Stickstoffatmosphäre tropfenweise zugesetzt. Eine Lösung aus 1-(4-Chlorphenyl)zyklobutankarbonitril (19,1 g), hergestellt nach ähnlichem Muster wie in Beispiel 1 für das 1-(3,4-Dichlorphenyl)zyklobutankarbonitril beschrieben, in Ether (50 ml) wurde zugegeben und der Ether durch trockenes Toluol (130 ml) ersetzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Dampfbad eine Stunde lang erhitzt. Eine Probe (20 ml) der sich bildenden Lösung

wurde einer Lösung aus Natriumborhydrid (1 g) in Diethylenglykoldimethylether (60 ml) zugesetzt und das Gemisch eineinhalb Stunden lang gerührt. Danach wurde langsam Wasser (60 ml) zugegeben und die wäßrige Schicht mit Toluol extrahiert. Die Toluolextrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft und ergaben einen Rückstand, der in Methanol (50 ml) gelöst wurde. 6N Chlorwasserstoffsäure (5 ml) wurde zugegeben und die Lösung filtriert und verdampft. Durch Zerreiben mit trockenem Azeton erhielt man ω - γ -(4-Chlorphenyl)zyklobutyl/benzyleminhydrochlorid (Schmelzpunkt 277 bis 279 °C), (Formel I $R_1 = \text{Ph}$; $R_2 = \text{H}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$; $R_6 = \text{H}$).

Beispiel 8

Ein Gemisch aus 1-Azetyl-1-(3,4-dichlorphenyl)zyklobutan (2,2 g), hergestellt nach Beschreibung von Beispiel 1, Ammoniumazetat (7 g), Natriumcyanborhydrid (0,4 g) und Methanol (28 ml) wurden bei Zimmertemperatur vier Tage lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in ein Gemisch aus Eis und Wasser gegossen, und die sich ergebende Mischung wurde mit Ether extrahiert. Der Etherextrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Ether entfernt, um 1- γ -(3,4-Dichlorphenyl)-zyklobutyl/ethylamin in Form eines Öls zurückzulassen, welches durch übliche analytische Methoden als die Verbindung aus Beispiel 1 in der Form ihrer freien Base nachgewiesen wurde.

Beispiel 9

Ein Gemisch aus 1-Azetyl-1-(3,4-dichlorphenyl)zyklobutan (4,86 g), hergestellt nach der Beschreibung von Beispiel 1, Hydroxylaminhydrochlorid (1,6 g), Natriumazetattrihydrat (3,3 g), handelsüblicher Brennspritus (15 ml) und Wasser (2 ml) wurden unter Rückfluß zwanzig Stunden lang erhitzt.

Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen, das sich abscheidende Öl wurde abgekühlt, um einen Feststoff zu bilden, der aus handelsüblichem Brennspritus umkristallisiert wurde, um 1-Azetyl-1-(3,4-dichlorphenyl)zyklobutanoxim (Schmelzpunkt 120 bis 121 °C) zu bilden.

Eine Lösung des nach vorheriger Beschreibung erzeugten Oxims (4,0 g) in Ether (50 ml) wurde langsam einer gerührten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (0,9 g) in Ether (50 ml) unter Stickstoff zugesetzt. Das Gemisch wurde unter Rückfluß eine Stunde lang erhitzt, gekühlt und danach Wasser und anschließend eine 20 %ige Lösung von Rochellsalz in Wasser (Kalium-Natriumtartrat-tetrahydrat) (27 ml) sowie eine 10 %ige wäßrige Lösung von Natriumhydroxyd (6 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde lang gerührt und anschließend kontinuierlich mit Ether extrahiert im Zeitraum von achtzehn Stunden.

Der Etherextrakt wurde getrocknet und der Ether dann entfernt, um einen Stoff zu hinterlassen, aus dem durch Hochdruckflüssig-Chromatographie 1- $\sqrt{1}$ -(3,4-Dichlorphenyl)zyklobutyl/ethylamin abgeschieden wurde. Das Produkt wurde durch die üblichen analytischen Methoden als die Verbindung aus Beispiel 1 in Form ihrer freien Base nachgewiesen.

Beispiel 10

Eine Lösung von 1-(3-Chlor-5-methylphenyl)-1-zyklobutankarbonitril (8,0 g) in Ether (40 ml) wurde einer Lösung aus Propylmagnesiumbromid (hergestellt durch die Reaktion zwischen 1-Brompropan (6,7 g) und Magnesium (1,3 g)) in Ether (80 ml) zugesetzt, das Gemisch wurde unter Rückfluß zweiein-

238787 0 - 29 -

60 552 12
14.7.83

halb Stunden lang erhitzt. Zwei Drittel des Ethers wurden verdampft und nach Abschluß des Kühlvorganges wurde eine Lösung aus Natriumborhydrid (3,5 g) in Ethanol (150 ml) hinzugegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde lang bei einer Temperatur von 50 °C gehalten und Wasser (50 ml) und dann 5N Chlorwasserstoffsäure (50 ml) zugesetzt. Die Etherschicht wurde abgetrennt, getrocknet und verdampft, um einen Feststoff zu bilden, der aus Propan-2-ol umkristallisiert wurde und so zur Bildung von 1- $\overline{1}$ -(3-Chlor-5-methylphenyl)zyklobutyl-7-butylaminhydrochlorid (Schmelzpunkt 145 bis 146 °C) führte.

Beispiel 11

Eine Lösung von 10 g 4-Chlorbenzylcyanid und 7,5 ml 1,3-Dibrompropan in 12 ml trockenem Dimethylsulfoxid wurden tropfenweise unter Stickstoff zu einer gerührten Lösung von 3,6 Natriumhydrid, dispergiert in 3,6 g Mineralöl, und 70 ml Dimethylsulfoxid bei einer Temperatur im Bereich von 30° bis 35° C gegeben. Das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur 2 Stunden lang gerührt und anschließend wurden 10 ml Propan-2-ol und 150 ml Wasser tropfenweise hinzugegeben. Dann wurde das Gemisch durch Diatomeenerde (CELITE) filtriert und der feste Rest mit Ether gewaschen. Das Filtrat wurde mit Ether extrahiert und die Etherphasen miteinander vereinigt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Durch Destillation wurde 1-(4-Chlorphenyl)-1-zyklobutankarbonitril (Siedepunkt 116-120° bei 0,6 mm Hg) isoliert.

Eine Lösung von Isobutylmagnesiumbromid wurde durch Zugabe unter Stickstoff von 99 g Isobutylbromid in 150 ml Ether zu einem gerührten Gemisch von 18 g Magnesiumspänen und Ether über einen Zeitraum von 105 Minuten hergestellt. Das Gemisch wurde unter Rückfluß 30 Minuten erhitzt. Der Ether wurde durch 300 ml Toluol ersetzt und eine Lösung von 1-(4-Chlorphenyl)-1-zyklobutankarbonitril (97,2 g, wie oben beschrieben hergestellt) in 60 ml Toluol wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten zu der Lösung von Isobutylmagnesiumbromid gegeben, das wie oben beschrieben hergestellt worden war. Das Reaktionsgemisch wurde bei etwa 90° C 19 Stunden lang erhitzt und dann abgekühlt.

Eine Suspension von 30 g Natriumborhydrid in 750 ml Ethanol wurden tropfenweise über einen Zeitraum von 105 Minuten hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 70° C zwei Stunden gehalten und dann das Ethanol (580 ml) durch Verdampfen entfernt. 70 ml Wasser wurden hinzugegeben und 16 Stunden später 200 ml Salzsäure tropfenweise. Die Toluolphase des Reaktionsgemisches wurde gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt, um zu einem Rest zu gelangen, der mit einem Gemisch

von Ether und Petrolether (Siedebereich 40 - 60° C) und 16 N wäßriger Natriumhydroxidlösung gerührt wurde. Die organische Schicht wurde gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 1- $\sqrt{1}$ -(4-Chlorphenyl)zyklobutyl $\sqrt{7}$ -3-methylbutylamin (Siedepunkt 124-128° C bei 0,2 mm Hg) als ein braunes Öl (Formel I; R₁ = Isobutyl; R₂ = H; R₅ = 4-Cl und R₆ = H),

Beispiel 12

Eine Lösung von 21,1 g 1-(3,4-Dichlorphenyl)-1-zyklobutan-karbonitril, hergestellt wie im Beispiel 1 beschrieben, in 50 ml Ether wurde zu einer Lösung von Propylmagnesiumbromid gegeben. Letztere wurde durch Zusatz einer Lösung von 17,6 g Propylbromid in 25 ml Ether zu einem gerührten Gemisch von 3,4 g Magnesiumspänen und 50 ml Ether hergestellt. Das Gemisch wurde am Rückfluß 30 Minuten erhitzt und das Ether-Lösungsmittel durch 75 ml Toluol ersetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann eine Stunde bei 105 bis 110° C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 25° C wurde eine Suspension aus 8 g Natriumborhydrid in 400 ml Ethanol hinzugegeben und das Gemisch unter Rückfluß 3 Stunden lang erhitzt. Dann wurde das Gemisch abgekühlt, 200 ml Wasser wurden hinzugesetzt und das Gemisch anschließend mit 5 N Salzsäure angesäuert. Wäßriges Natriumhydroxid wurde hinzugegeben und die organischen Lösungsmittel durch Verdampfen entfernt. Der Rest wurde abgekühlt und mit Ether extrahiert. Der Etherextrakt wurde gewaschen, getrocknet und Chlorwasserstoffgas durch den Extrakt hindurchgeleitet, der anschließend bis zur Trockne eingeengt wurde. Man erhielt 1- $\sqrt{1}$ -(3,4-Dichlorphenyl)zyklobutyl $\sqrt{7}$ butylamin-Hydrochlorid (Schmelzpunkt 200 - 201° C) (Formel I R₁ = Propyl; R₂ = H ; R₅ = 4-Cl und R₆ = 4-Cl).

Beispiel 13

Eine etherische Lösung von Isobutylmagnesiumbromid wurde aus 16,44 g Isobutylbromid und 2,38 g Magnesiumspäne in

55 ml Ether hergestellt. Der Ether wurde durch Destillation entfernt und gleichzeitig eine Lösung von 15 g 1-(4-Methoxyphenyl)-1-zyklobutankarbonitril (hergestellt in ähnlicher Weise wie im Beispiel 11 für 1-(4-Chlorphenyl)-1-zyklobutankarbonitril beschrieben) in 60 ml Toluol hinzugegeben. Das Gemisch wurde auf dem Dampfbad 16 Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden langsam 60 ml Toluol und eine Suspension von 4,79 g Natriumborhydrid in 125 ml Ethanol hinzugesetzt. Die Temperatur stieg während der Zugabe auf 70° C an und das Gemisch wurde unter Rückfluß 90 Minuten erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden tropfenweise 10 ml Wasser hinzugegeben und anschließend ein Gemisch aus 32 ml konzentrierter Salzsäure und 32 ml Wasser. Das Gemisch wurde eine Stunde gerührt, die organische Phase des Gemisches mit wäßriger Natriumhydroxidlösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel durch Abdampfen entfernt. Der Rest wurde destilliert, und man erhielt 1- $\sqrt{1}$ -(4-Methoxyphenyl)zyklobutyl-3-methylbutylamin (Siedepunkt 124-127° C bei 0,2 mm Hg) (Formel I: R₁=Isobutyl; R₂=H; R₅=4-Ome und R₆=H)

Beispiel 14

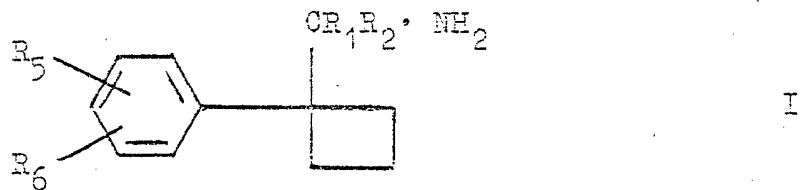
In ähnlicher Weise wie im Beispiel 13 beschrieben wurde $\sqrt{1}$ -(4-Bromphenyl)-zyklobutyl-(zyklopropyl)-methylamin (Siedepunkt 136-140° C / 0,1 mm Hg) hergestellt, mit der Ausnahme, daß das Produkt aus der wäßrigen Phase des Reaktionsgemisches isoliert wurde (Formel I: R₁=Zyklopropyl; R₂=H; R₅=4-Br und R₆=H).

238787 0

- 33 -

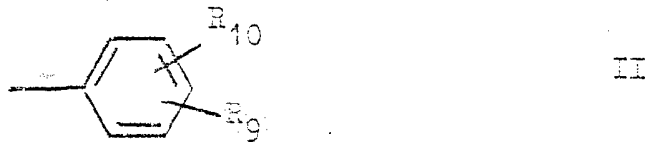
Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



worin

R₁ eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, eine Zykloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Zykloalkylalkylgruppe, bei der die Zykloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält und die Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome, eine Alkenylgruppe oder eine Alkynylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel II



bei der R₉ und R₁₀, die gleich oder verschieden sind, H, Halogen oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen sind;

worin

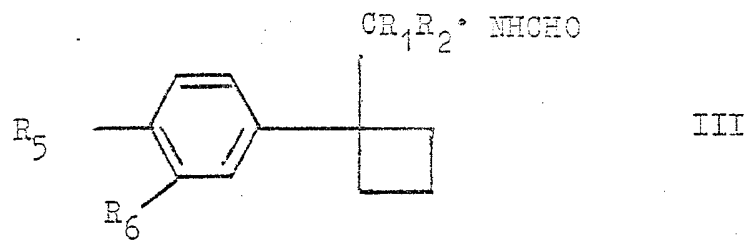
R₂ Wasserstoff ist;

worin

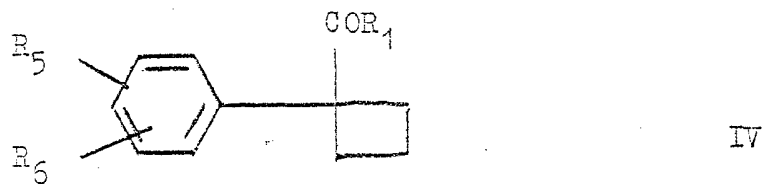
R₅ und R₆, die gleich oder verschieden sind, H, Halogen, Tri-fluormethyl, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy- oder Alkylthio-Gruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl, oder worin R₅ und R₆ gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen zweiten Benzolring, wahlweise substituiert durch eine oder mehrere Halogensgruppen bilden, oder sie sind eine Alkyl- oder Alkoxy-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder wo die Substituenten

des zweiten Benzolringes zusammen mit den zwei Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen weiteren Benzolring bilden; sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze, gekennzeichnet durch

I) Hydrolyse von Formamidverbindungen der Formel III

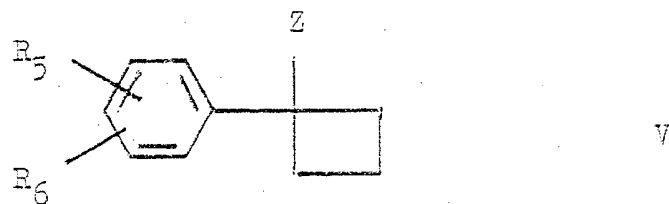


II) reduktive Aminierung von Ketonen der Formel IV



mit einem Ammoniumsalz und einem Reduktionsmittel, um zu Verbindungen der Formel I zu gelangen, worin R_1 , R_2 , R_5 und R_6 wie oben definiert sind,

III) Reduktion von Verbindungen der Formel V

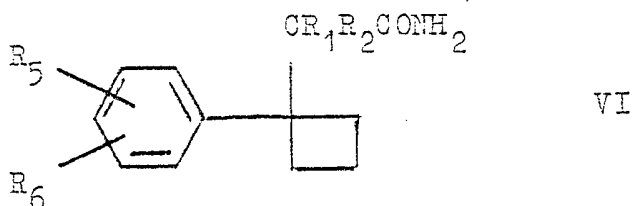


bei der

- a) Z eine Gruppe der Formel $-CR_1=NOH$ oder ein Ester oder Ether davon ist, um Verbindungen der Formel I zu bilden, bei denen R_2 , R_5 und R_6 wie oben definiert sind;
- b) Z eine Gruppe der Formel $-CR_1=NY$ ist, bei der Y einen metallhaltigen Anteil, abgeleitet von einem metallorganischen Reagens der Formel R_1MgBr oder R_1Li darstellt, um Verbindungen

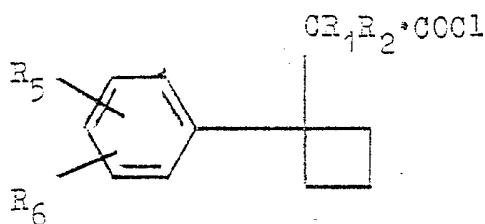
der Formel I zu bilden, bei der R_2 , R_5 und R_6 wie oben definiert sind;

IV) Umgruppierung durch Dekarboxylierung von (a) Amiden der Formel VI



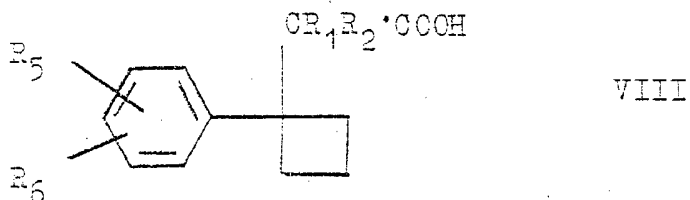
zur Bildung von Aminen, bei denen R_1 , R_2 , R_5 und R_6 die oben genannte Bedeutung haben; und

b) Azylaziden, die durch Reaktion eines Natriumazids mit Säurechloriden der Formel VII



hergestellt werden, um zu Aminen zu gelangen, worin R_1 , R_2 , R_5 und R_6 die oben genannte Bedeutung haben;

V) Reaktion von Stickstoffwasserstoffsäure mit einer Kohlensäure der Formel VIII



um zu Aminen zu gelangen, worin R_1 , R_2 , R_5 und R_6 die oben genannte Bedeutung haben.