



C (45) Patentti myönnetty  
 Patentti julkaisti 20.08.1999

(51) Kv.Ik./Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 C 87/455, 93/12, 103/37,  
 103/375, C 07 D 295/00

**SUOMI-FINLAND**

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus**  
**Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus – Patentansökning 821197  
 (22) Hakemispäivä – Ansökningsdag 05.04.82  
 (23) Alkuperäpäivä – Giltighetsdag 05.04.82  
 (41) Tullut julkiseksi – Blivit offentlig 07.10.82  
 (44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. –  
 Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.10.88  
 (86) Kv. hakemus – Int. ansökan  
 (32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus – Begärd prioritet 06.04.81  
 06.04.81 Iso-Britannia-Storbritannien(GB)  
 8110709, 8110710 Toteennäytetty-Styrkt

(71) The Boots Company PLC, 1 Thane Road West, Nottingham, Iso-Britannia-Storbritannien(GB)

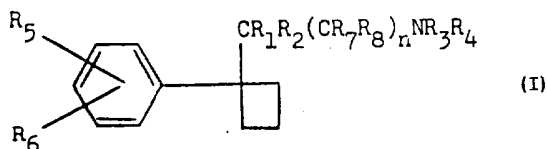
(72) James Edward Jeffery, Chilwell, Nottingham,  
 Antonin Kozlik, Clifton Grove, Nottingham,  
 Eric Charles Wilmhurst, West Bridgford, Nottingham,  
 Iso-Britannia-Storbritannien(GB)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä uusien, depression hoidossa käyttökelpoisten yhdisteiden valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya, vid skötsel av depression användbara föreningar

(57) Tiivistelmä

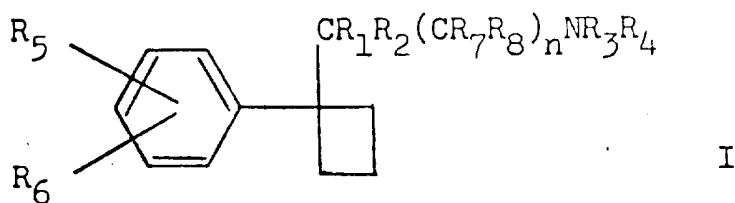
Keksintö koskee kaavan I mukaisia yhdisteitä,



jossa kaavassa n=0 tai 1; R<sub>1</sub> on C<sub>1-6</sub>-alkyyli, C<sub>2-6</sub>-alkenylyli, C<sub>2-6</sub>-alkynylyli, C<sub>3-7</sub>-sykloalkyyli, C<sub>4-9</sub>-sykloalkyylialkyyli tai mahdollisesti substituoitu fenyyli, kun n = 0 tai R<sub>1</sub> on vety, tai C<sub>1-3</sub>-alkyyli, kun n = 1, R<sub>2</sub> on vety tai C<sub>1-3</sub>-alkyyli, R<sub>3</sub> ja/tai R<sub>4</sub> on vety, formylyli, C<sub>1-3</sub>-alkyyli, C<sub>3-6</sub>-alkenylyli, C<sub>3-6</sub>-alkynylyli, C<sub>3-7</sub>-sykloalkyyli tai R<sub>3</sub> ja R<sub>4</sub> yhdessä tyypiatomin kanssa muodostavat heterosyklisen renkaan; R<sub>5</sub> ja/tai R<sub>6</sub> on vety, halogeeni, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>-alkyyli, C<sub>1-3</sub>-alkoksi, C<sub>1-3</sub>-alkyyliitio tai R<sub>5</sub> ja R<sub>6</sub> yhdessä hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat liittyneet, muodostavat toisen bentseenirenkaan ja R<sub>7</sub> ja/tai R<sub>8</sub> on vety tai C<sub>1-3</sub>-alkyyli. Yhdisteet vaikuttavat terapeuttisesti depressiota hoidettaessa. Keksintö koskee myös kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmiä.

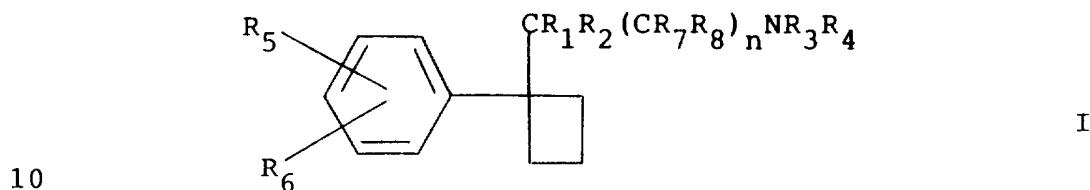
## (57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig till föreningar med formeln I (formel som ovan) vari  $n=0$  eller  $1$ ;  $R_1$  är  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{2-6}$ -alkenyl,  $C_{2-6}$ -alkynyl,  $C_{3-7}$ -cykloalkyl,  $C_{4-9}$ -cykloalkylalkyl eller eventuellt substituerad fenyl då  $n=0$  eller  $R_1$  är väte eller  $C_{1-3}$ -alkyl då  $n=1$ ,  $R_2$  är väte eller  $C_{1-3}$ -alkyl,  $R_3$  och/eller  $R_4$  är väte, formyl,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{3-6}$ -alkenyl,  $C_{3-6}$ -alkynyl,  $C_{3-7}$ -cykloalkyl eller  $R_3$  och  $R_4$  tillsammans med kväveatomen bildar ett heterocykliskt ringsystem;  $R_5$  och/eller  $R_6$  är väte, halogen,  $CF_3$ ,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkoxi,  $C_{1-3}$ -alkyltio eller  $R_5$  och  $R_6$  tillsammans med kolatomerna vid vilka de är bundna, bildar en andra benzenring och  $R_7$  och/eller  $R_8$  är väte eller  $C_{1-3}$ -alkyl. Föreningarna uppvisar terapeutisk aktivitet i behandlingen av depression. Uppfinningen hänför sig även till förfaranden för framställning av föreningarna med formeln I.



Menetelmä uusien, depression hoidossa käyttökelpoisten yhdisteiden valmistamiseksi

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä uusien, depression hoidossa käyttökelpoisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava I



jossa n on 0 tai 1; jolloin

kun n on 0,  $R_1$  on suoraketjuinen tai haaroittunut, 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, 3 - 7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyliiryhmä, sykloalkyylialkyyliiryhmä, jossa sykloalkyyliiryhmä sisältää 3 - 6 hiiliatomia ja alkyyliryhmä sisältää 1 - 3 hiiliatomia, 2 - 6 hiiliatomia sisältävä alkenyyliiryhmä tai ryhmä, jolla on kaava II

20



25 jossa  $R_9$  ja  $R_{10}$ , jotka ovat samoja tai erilaisia, tarkoittavat vetyä, halogeenia tai 1 - 3 hiiliatomia sisältävää alkoksiryhmää; ja

kun n on 1,  $R_1$  on vety tai 1 - 3 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä;

30  $R_2$  on vety tai 1 - 3 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä;  $R_3$  ja  $R_4$ , jotka ovat samoja tai erilaisia, tarkoittavat vetyä, 1 - 4 hiiliatomia sisältävää suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliryhmää, 3 - 7 hiiliatomia sisältävää sykloalkyyliiryhmää tai formyyliryhmää, tai  $R_3$  ja  $R_4$   
 35 muodostavat yhdessä typpiatomien kanssa mahdollisesti 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliryhmällä substituoidun heterosyklisen ryhmän, joka ryhmä on pyrrolidinyyli-, piperi-

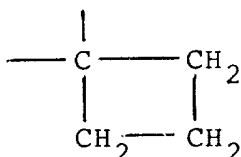
dinyyli-, tetrahydropyridyyli- tai piperatsinyyliryhmä;  
 $R_5$  ja  $R_6$ , jotka ovat samoja tai erilaisia, tarkoittavat ve-  
 tyä, halogeenia, trifluorimetyyliä, 1 - 3 hiiliatomia si-  
 sältävää alkyyliryhmää, 1 - 3 hiiliatomia sisältävää alkok-  
 5 siryhmää tai fenyyliä tai  $R_5$  ja  $R_6$  muodostavat yhdessä nii-  
 den hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat liittyneet, toisen  
 bentseenirenkaan, joka mahdollisesti on substituoitu yhdel-  
 lä tai useammalla halogeeniryhmällä, tai toisen bentseeni-  
 renkaan substituentit muodostavat yhdessä niiden kahden  
 10 hiiliatomin kanssa, joihin ne ovat liittyneet, kolmannen  
 bentseenirenkaan; ja  
 $R_7$  ja  $R_8$ , jotka ovat samoja tai erilaisia, tarkoittavat ve-  
 tyä tai 1 - 3 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, ja nii-  
 den farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.  
 15 si.

Tämän julkaisun kaavoissa merkintä



tarkoittaa kaavan

20

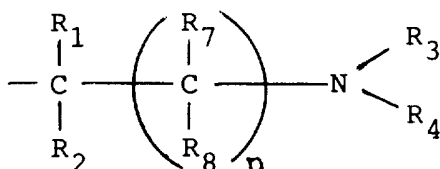


mukaista 1,1-disubstituoitua syklobutaaniryhmää ja

25

$-\text{CR}_1\text{R}_2(\text{CR}_7\text{R}_8)_n\text{NR}_3\text{R}_4$  tarkoittaa kaavan

30



mukaista ryhmää.

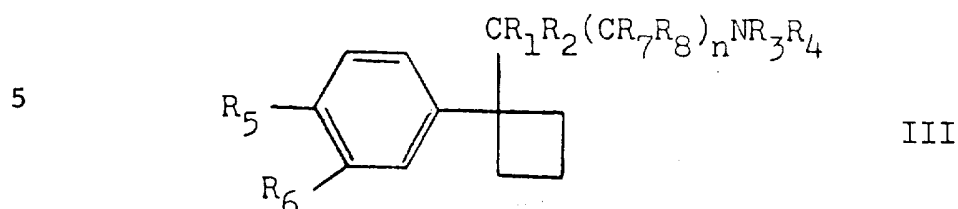
Suositteluvia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa  $n$  on 0,  $R_1$  on suoraketjuinen tai haaroittunut, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, 3-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyliryhmä, sykloalkyylimetyyliryhmä, jossa  
 5 sykloalkyyliryhmä sisältää 3-6 hiiliatomia tai kaavan II mukainen ryhmä, jossa  $R_9$  ja/tai  $R_{10}$  tarkoittaa vetyä, fluoria tai metoksia ja  $R_2$  on vety tai metyyli. Esimerkkejä erikoisen suositeltavista kaavan I mukaisista yhdisteistä ovat ne, joissa  $n$  on 0,  $R_2$  on vety ja  $R_1$  on metyyli, etyyli, propyyli,  
 10 isopropyyli, butyyli, sek.-butyyli, isobutyyli, syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, syklopropyylimetyyli, syklobutyyylimetyyli, syklopentyyylimetyyli, sykloheksyyylimetyyli tai fenyyli.

Kaavan I mukaisissa suositeltavissa yhdisteissä, joissa  $n$  on 1,  $R_1$  on vety tai metyyli ja  $R_2$  on vety. Erikoisen suositeltavissa kaavan I mukaisissa yhdisteissä, joissa  $n$  on 1, sekä  $R_1$  että  $R_2$  ovat vetyjä.

Kaavan I mukaisissa suositeltavissa yhdisteissä  $R_3$  ja/tai  $R_4$  on vety, metyyli, etyyli tai formyyli tai, kun  
 20  $R_3$  ja  $R_4$  yhdessä typpiätomien kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat heterosyklisen renkaan, sisältävät kaavan I mukaiset suositeltavat yhdisteet typpiätomien ja 4 tai 5 hiiliatomia sisältävän heterosyklisen ryhmän (esimerkiksi pyrrolidinyyli, piperidinyyli), joka on haluttaessa substituoitu yhdellä tai useammalla alkyyliryhmällä (esimerkiksi metyyli) ryhmällä (esimerkiksi pyrrolidinyyli substituotuna kahdella metyyliryhmällä), toisen typpiätomien sisältävän heterosyklisen ryhmän, joka on haluttaessa alkyloitu (esim. 4-metyylipiperatsinyyli) tai yhden tai useampia kaksoissidoksia sisältävän heterosyklisen ryhmän (esim. 1,2,3,6-tetrahydropyridinyyli). Erikoisen suositeltavissa kaavan I mukaisissa yhdisteissä  $R_3$  ja/tai  $R_4$  tarkoittaa vetyä, metyyliä, etyyliä ja  
 30 formyyliä.

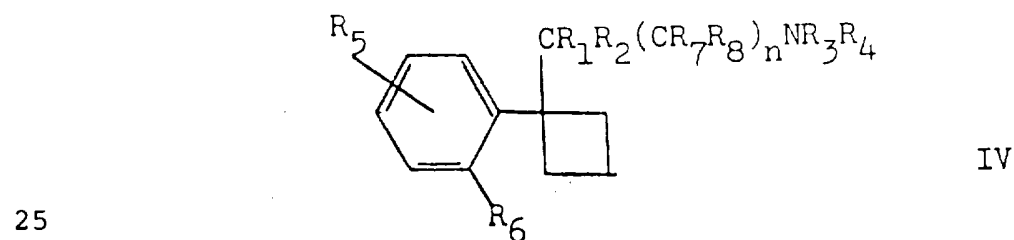
Kaavan I mukaisissa suositeltavissa yhdisteissä  $R_5$  ja/tai  $R_6$  on vety, fluori, kloori, jodi, trifluorimetyyli, metyyli, metoksi tai fenyyli, tai  $R_5$  ja  $R_6$  muodostavat yhdessä niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat liittyneet, toisen bentseenirenkaan, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla.

Suosittelavien yhdisteiden ensimmäistä ryhmää kuvaa  
kaava III



10 jossa  $R_5$  ja  $R_6$  tarkoittavat samaa kuin edellä. Kaavan III  
mukaisissa suositeltavissa yhdisteissä  $R_5$  ja  $R_6$ , jotka voi-  
vat olla samoja tai erilaisia, ovat vety, fluori, kloori, bromi,  
jodi, trifluorimetyyli, metyyli, metoksi tai fenyyli tai  $R_5$  ja  
 $R_6$  muodostavat yhdessä niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne  
15 ovat liittyneet, toisen bentseenirenkaan, joka voi haluttaessa  
olla substituoitu kloori-ryhmällä. Erikoisen suositelluissa  
kaavan III mukaisissa yhdisteissä  $R_5$  ja/tai  $R_6$  on vety, fluori,  
kloori, jodi, trifluorimetyyli, metyyli tai fenyyli.

20 Suositeltavien yhdisteiden toista ryhmää kuvaa  
kaava IV



jossa  $R_5$  voi olla vety, fluori, kloori, bromi, jodi, trifluo-  
rimetyyli, metyyli, metoksi tai fenyyli ja  $R_6$  on fluori  
tai metyyli. Erikoisen suositeltavissa kaavan IV mukaisis-  
30 sa yhdisteissä  $R_5$  on vety tai kloori.

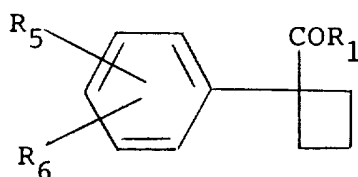
Kaavan I mukaisissa suositeltavissa yhdisteissä,  
joissa  $n$  on 1,  $R_7$  on vety, metyyli tai etyyli ja  $R_8$  on vety, ja  
erikoisen suositeltavissa kaavan I mukaisissa yhdisteissä  
 $R_7$  on vety tai etyyli ja  $R_8$  on vety.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä suoloina farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa. Esimerkkejä näistä suoloista ovat hydrokloridit, maleaatit, asetaatit, sitraatit, fumaratit, tartraatit, sukkinatit ja suolat happamien aminohappojen kanssa, kuten aspargiinihapon ja glutamiinihapon kanssa.

Yhden tai useampia asymmetristä hiiliatomia sisältävät kaavan I mukaiset yhdisteet voivat olla erilaisina optisesti aktiivisina muotoina. Jos  $R_1$  ja  $R_2$  ovat erilaisia tai  $R_7$  ja  $R_8$  ovat erilaisia, sisältävät kaavan I mukaiset yhdisteet kiraalisen keskuksen. Nämä yhdisteet esiintyvät kahdessa enantiomeerisessä muodossa ja esiteltävä keksintö käsittää sekä enantiomeeristen muotojen että niiden seosten valmistuksen. Jos sekä  $R_1$  ja  $R_2$  ovat erilaisia että  $R_7$  ja  $R_8$  ovat erilaisia, kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät kaksi kiraalista keskusta ja yhdisteet esiintyvät neljänä diastereomeerisenä muotona. Esiteltävä keksintö käsittää kaikkien näiden diastereomeerien ja niiden seosten valmistuksen.

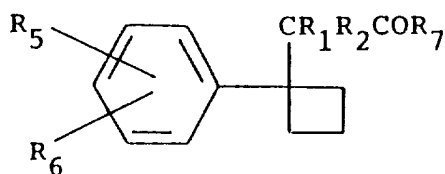
Keksinnön mukaiselle menetelmälle uusien kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi on tunnusomaista, että

A) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa  $n$  on 0,  $R_2$  on vety ja  $R_1$ ,  $R_5$  ja  $R_6$  merkitsevät samaa kuin kaavassa I, valmistetaan saattamalla ketonit, joilla on kaava V



V

ja kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa  $n$  on 1,  $R_7$  on vety ja  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  ja  $R_8$  merkitsevät samaa kuin kaavassa I, valmistetaan saattamalla ketonit tai aldehydit, joilla on kaava VI



VI

5 reagoimaan

a) formamidin ja muurahaishapon kanssa kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa  $R_3$  on vety ja  $R_4$  on CHO,

10 b) kaavan  $\text{HCONHR}_3$  mukaisten formamidien, joissa  $R_3$  on alkyyli tai sykloalkyyli, ja muurahaishapon kanssa kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa  $R_4$  on CHO ja  $R_3$  merkitsee samaa kuin edellä,

15 c) kaavan  $R_3\text{NH}_2$  mukaisten amiinien, joissa  $R_3$  on alkyyli tai sykloalkyyli, ja muurahaishapon kanssa kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa  $R_4$  on CHO ja  $R_3$  merkitsee samaa kuin edellä,

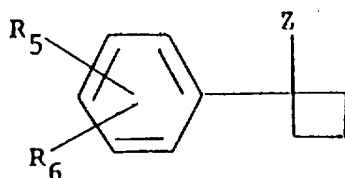
d) ammoniumsuolan ja pelkistimen kanssa kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa  $R_3$  ja  $R_4$  merkitsevät vetyä, tai

20 e) amiinin kanssa, jolla on kaava  $R_3\text{NHR}_4$ , jossa  $R_3$  ja/tai  $R_4$  merkitsee vetyä, alkyyliä tai sykloalkyyliä tai  $R_3$  ja  $R_4$  muodostavat heterosyklisen ryhmän yhdessä sen typpi-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet joko i) katalyyttisellä hydrolyysillä tai ii) muurahaishapon läsnäollessa,

25 kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa  $R_3$  ja  $R_4$  merkitsevät samaa kuin edellä,

B) kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan pelkistämällä yhdisteet, joilla on kaava VII

30

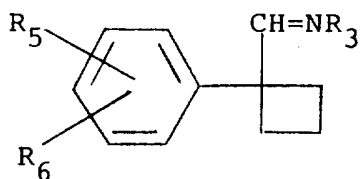


VII

35 joissa



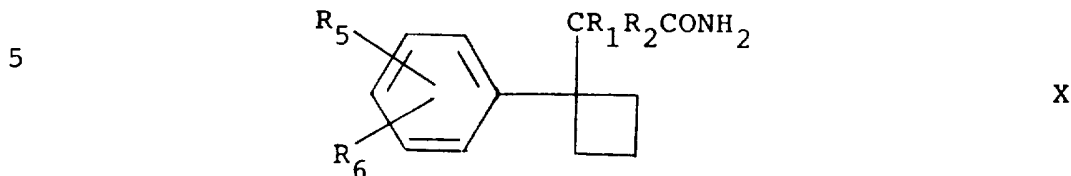
- a) Z on kaavan  $-CR_1=NOH$  mukainen ryhmä tai sen esteri tai eetteri, kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa n on 0 ja  $R_2$ ,  $R_3$  ja  $R_4$  ovat vetyjä;
- b) Z on kaavan  $-CR_1=NY$  mukainen ryhmä, jossa Y on metallipitoinen osa, joka on johdettu organometallisesta reagenssista, kuten MgBr tai Li kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa n on 0 ja  $R_2$ ,  $R_3$  ja  $R_4$  ovat vetyjä;
- c) Z on kaavan  $-CR_1R_2CN$  mukainen ryhmä kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa n on 1 ja  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$  ja  $R_8$  ovat vetyjä;
- d) Z on kaavan  $-CR_1R_2CR_7=NOH$  mukainen ryhmä tai sen esteri tai eetteri kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa n on 1 ja  $R_3$ ,  $R_4$  ja  $R_8$  ovat vetyjä;
- e) Z on kaavan  $-CR_1R_2CR_7=NY$  mukainen ryhmä, jossa Y on metallipitoinen osa, joka on johdettu organometallisesta reagenssista, kuten MgBr tai Li kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa n on 1 ja  $R_3$ ,  $R_4$  ja  $R_8$  ovat vetyjä; tai
- f) Z on kaavan  $-CR_1R_2CONR_3R_4$  mukainen ryhmä kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa n on 1 ja  $R_7$  sekä  $R_8$  ovat vetyjä, jotka pelkistykset suoritetaan käyttämällä pelkistintä, kuten natriumboorihydridiä, natriumsyaaniboorihydridiä, litiumalumiinihydridiä tai boraanidimetyylisulfidikompleksia,
- c) kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan saattamalla organometallinen reagenssi, joka on kaavan  $R_1MgBr$  mukainen Grignardin reagenssi tai kaavan  $R_1Li$  mukainen organolitiumyhdiste, reagoimaan imiinin kanssa, jolla on kaava



VIII

ja hydrolysoimalla saatu tuote kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa n on 0 ja  $R_4$  on vety,

D) kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan kaavan X



10 mukaisen amidin dekarboksyloivalla toisiintumisella amiini-  
en saamiseksi, joissa n on 0 ja  $R_3$  ja  $R_4$  ovat vetyjä,  
ja menetelmien A - D jälkeen suoritetaan

(i) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa  $R_4$  on CHO,  
mahdollinen hydrolysoiminen kaavan I mukaisten yhdisteiden  
saamiseksi, joissa  $R_4$  on vety, tai

15 (ii) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa  $R_4$  on  
CHO, mahdollinen pelkistäminen kaavan I mukaisten yhdistei-  
den saamiseksi, joissa  $R_4$  on metyyli, ja/tai

(iii) saatujen kaavan I mukaisten yhdisteiden, jois-  
sa  $R_3$  ja/tai  $R_4$  on vety, mahdollinen muuttaminen kaavan I  
20 mukaisiksi yhdisteiksi, joissa  $R_3$  ja/tai  $R_4$  on muu kuin ve-  
ty.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa  $R_4$  on vety,  
voidaan valmistaa kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa  
 $R_4$  on CHO, hydrolyysin avulla esimerkiksi happohydrolyy-  
sin avulla.

25 Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa  $R_4$  on metyyli,  
voidaan valmistaa pelkistämällä kaavan I mukaisia yhdis-  
teitä, joissa  $R_4$  on CHO, esimerkiksi litiumalumiinihydri-  
din tai natrium-bis-(2-metoksietoksi)-alumiinihydridin  
30 avulla.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa toinen tai mo-  
lemmat ryhmistä  $R_3$  ja  $R_4$  ovat muita kuin vetyjä, voidaan  
valmistaa kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa toinen  
tai molemmat ryhmistä  $R_3$  ja  $R_4$  ovat vetyjä, alalla hyvin  
35 tunnettujen menetelmien avulla primääristen amiinien muut-  
tamiseksi sekundääriseksi tai tertiääriseksi amiineiksi  
tai sekundääristen amiinien muuttamiseksi tertiääriseksi

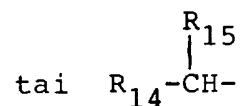
amiineiksi. Seuraavassa on esitetty esimerkkejä sopivista menetelmistä:

- 5 a) alkyloidaan kaavan I mukaisia primäärisiä amiineja kaavan I mukaisten sekundääristen amiinien saamiseksi esim. menetelmän avulla, johon kuuluu vaiheet primäärisen amiinin suojaamiseksi suojarahmällä kuten trifluorasetyyli-ryhmällä, alkyloimiseksi alkyylihalogenidilla ja suojarahmän poistamiseksi esimerkiksi hydrolyysin avulla;
- 10 b) alkyloidaan kaavan I mukaisia primäärisiä amiineja esimerkiksi alkyylipogonidilla kaavan I mukaisten tertiääristen amiinien saamiseksi, joissa  $R_3$  ja  $R_4$  ovat samoja;
- 15 c) alkyloidaan kaavan I mukaisia sekundäärisiä amiineja esimerkiksi alkyylihalogenidilla kaavan I mukaisten tertiääristen amiinien saamiseksi, joissa  $R_3$  ja  $R_4$  voivat olla erilaisia;
- 20 d) annetaan kaavan I mukaisten primääristen amiinien reagoida natriumboorihydridin ja etikkahapon kanssa kaavan I mukaisten sekundääristen amiinien saamiseksi, joissa  $R_3$  on etyyli ja  $R_4$  on vety;
- e) annetaan kaavan I mukaisten primääristen amiinien reagoida formaldehydin ja muurahaishapon kanssa kaavan I mukaisten tertiääristen amiinien saamiseksi, joissa  $R_3$  ja  $R_4$  molemmat ovat metyylijä;
- 25 f) annetaan kaavan I mukaisten sekundääristen amiinien, joissa  $R_4$  on vety, reagoida formaldehydin ja muurahaishapon kanssa kaavan I mukaisten tertiääristen amiinien saamiseksi, joissa  $R_4$  on metyyli;
- 30 g) formyloidaan kaavan I mukaisia amiineja esimerkiksi reaktion avulla metyyliformaatin kanssa ja pelkistetään saadut formamidit esimerkiksi litiumalumiinihydridillä kaavan I mukaisten sekundääristen amiinien saamiseksi, joissa  $R_3$  on metyyli ja  $R_4$  on vety;
- 35 h) formyloidaan kaavan I mukaisia sekundäärisiä amiineja esimerkiksi reaktion avulla metyyliformaatin kanssa ja pelkistetään saadut formamidit esimerkiksi litiumalumiinihydridin avulla kaavan I mukaisten tertiääristen amiinien saamiseksi, joissa  $R_4$  on metyyli;

i) asyloidaan kaavan I mukaisia primäärisiä amiineja esimerkiksi reaktion avulla kaavan  $R_{12}COCl$  mukaisen asyylikloridin tai kaavan  $(R_{12}CO)_2O$  mukaisen anhydridin kanssa, jolloin  $R_{12}$  on alkyyliryhmä, ja pelkistetään saadut amidit esimerkiksi litiumalumiinikloridin avulla kaavan I mukaisen sekundaärysten amiinien saamiseksi, joissa  $R_3$  on  $-CH_2R_{12}$  ja  $R_4$  on vety;

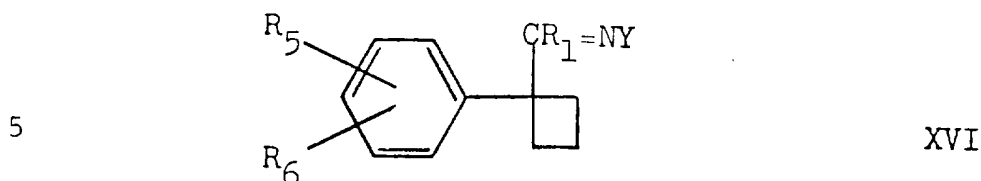
j) asyloidaan kaavan I mukaisen sekundaärisiä amiineja, joissa  $R_4$  on vety, esimerkiksi reaktion avulla kaavan  $R_{12}COCl$  mukaisen asyylikloridin tai kaavan  $(R_{12}CO)_2O$  mukaisen anhydridin kanssa, jolloin  $R_{12}$  on alkyyliryhmä ja pelkistetään saadut amidit esimerkiksi litiumalumiinihydridin avulla tertiäärysten amiinien saamiseksi, joissa  $R_4$  on  $CH_2R_{12}$ ;

k) annetaan kaavan I mukaisten primäärysten amiinien reagoida kaavan  $R_{13}CHO$  mukaisen aldehydin kanssa, jossa  $R_{13}$  voi olla alkyyliryhmä, tai kaavan  $R_{14}COR_{15}$  mukaisen ketonin kanssa, jossa  $R_{14}$  ja  $R_{15}$  voivat olla samoja tai erilaisia ja tarkoittavat alkyyliryhmiä, tai  $R_{14}$  ja  $R_{15}$  yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, voivat muodostaa asyklisen renkaan, ja pelkistetään saadut imiinit tai enamiinit esimerkiksi natriumsyanoboorihydridin avulla tai hydraamalla katalyyttisesti kaavan I mukaisten sekundaärysten amiinien saamiseksi, joissa  $R_3$  on vastaavasti  $R_{13}CH_2-$

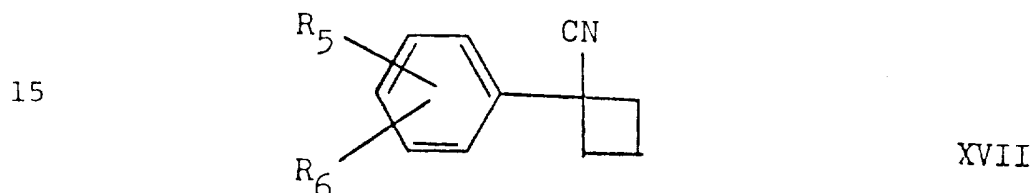


l) annetaan kaavan I mukaisten primäärysten amiinien reagoida ei-geminaalisesti disubstituoidun alkaanin kanssa, joka sisältää 2 tai 3 hiiliatomia niiden hiiliatomien välissä, joihin substituentit ovat liittyneet, jolloin substituentit voivat olla esimerkiksi halogeeniryhmiä, edullisesti bromiryhmiä, tai p-tolueenisulfonyylioksiryhmiä kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa  $R_3$  ja  $R_4$  muodostavat yhdessä sen typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, heterosyklisen renkaan, joka ei sisällä muita heteroatomeja kuin typpiatomia.

Kaavan V mukaisia ketoneja voidaan valmistaa kaavan XVI

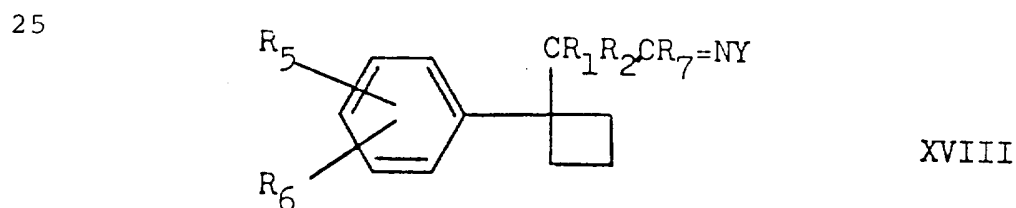


mukaisten imiinien hydrolyysin avulla, jolloin Y tarkoittaa metallipitoista osaa johdettuna organometallisesta reagenssista. Kaavan XVI mukaisia imiinejä voidaan valmistaa mainitun organometallisen reagenssin reaktion avulla kaavan XVII mukaisen syaaniyhdisteen kanssa.



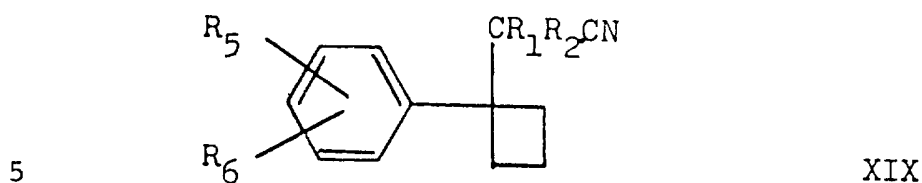
Sopiviin organometallisiin reagensseihin kuuluvat kaavan  $R_1MgX$  mukaiset Grignard-reagenssit, joissa X on Cl, Br tai I ( $Y = MgX$ ) ja kaavan  $R_1Li$  ( $Y = Li$ ) mukaiset organolitiumyhdisteet.

Kaavan VI mukaisia ketoneja voidaan valmistaa kaavan XVIII



30 mukaisten imiinien hydrolyysin avulla, jolloin Y tarkoittaa metallipitoista osaa johdettuna organometallisesta reagenssista. Kaavan XVIII mukaisia imiinejä voidaan valmistaa mainittujen orgaanometallisten reagenssien reaktion avulla kaavan XIX

35



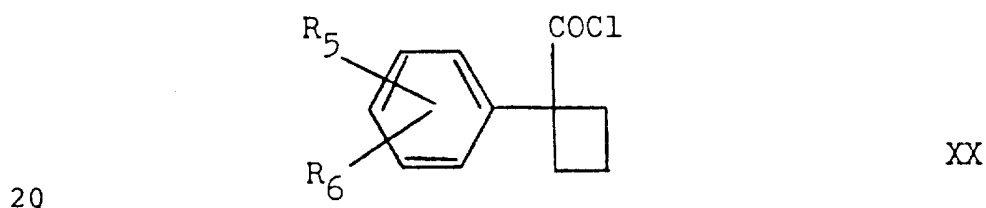
mukaisten syaaniyhdisteiden kanssa.

Sopiviin organometallisiin reagensseihin kuuluvat Grignard-reagenssit, jotka ovat kaavan  $R_7MgX$  mukaisia, jossa X on Cl, Br tai J ( $Y = MgX$ ) ja kaavan  $R_1Li$  ( $Y = Li$ ) mukaiset organolitiumyhdisteet.

10

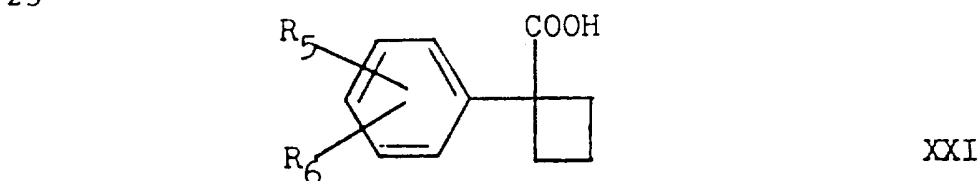
Kaavan V mukaisia ketoneja voidaan valmistaa karboksyylihappojohdannaisten, kuten amidin tai happohalogenidin reaktion avulla organometallisen reagenssin kanssa, esimerkiksi kaavan XX

15



mukaisen happokloridin reaktion avulla kaavan  $R_1MgX$  mukaisen Grignard-reagenssin kanssa, jossa X on Cl, Br tai I matalissa lämpötiloissa tai kaavan XXI

25



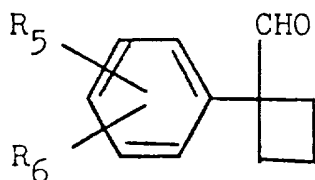
mukaisen karboksyylihapon reaktion avulla organometallisen reagenssin kanssa, esimerkiksi kaavan  $R_1Li$  mukaisen organolitiumyhdisteen kanssa.

Kaavan VI mukaisia ketoneja voidaan valmistaa karboksyylihappojohdannaisten, kuten amidin tai happohalogenidin reaktiolla organometallisen reagenssin kanssa, esimerkik-

35

tion avulla organometallisen reagentin kanssa esimerkiksi kaavan XII mukaisen happokloridin reaktion avulla kaavan  $R_7MgX$  mukaisen Grignard-reagentin kanssa, jossa X on Cl, Br tai I, matalissa lämpötiloissa tai kaavan XIV mukaisen karboksyylihapon reaktion avulla organometallisen reagenssin, esimerkiksi kaavan  $R_7Li$  mukaisen organolitiumyhdisteen kanssa.

Kaavan V mukaisia ketoneja, joissa  $R_1$  on alkyyli (esimerkiksi metyyli) ja kaavan VI mukaisia ketoneja, joissa  $R_7$  on alkyyli (esimerkiksi metyyli) voidaan valmistaa diatsoalkaanin (esimerkiksi diatsometaanin) reaktion avulla kaavan XXII ja VI mukaisten aldehydien kanssa vastaavasti.



XXII

Kaavan VI mukaisia aldehydejä voidaan valmistaa alalla hyvin tunnettujen menetelmien avulla. Seuraavassa on esitetty esimerkkejä sopivista menetelmistä:

a) kaavan XIX mukaisia syaaniyhdisteitä pelkistetään esimerkiksi di-tert.-butyyli-alumiinihydridin tai di-isobutyli-alumiinihydridin kanssa;

b) pelkistetään karboksyylihapojohdannaisia, esimerkiksi

i) pelkistetään kaavan VII mukaisia yhdisteitä, joissa Z on  $CR_1R_2CONR_3R_4$  ja  $R_3$  sekä  $R_4$  ovat muita kuin vetyjä, käyttäen esimerkiksi litiumdietoksisialuminihydridiä;

ii) pelkistetään amideja valmistettuina etyleeni-imiinireaktion avulla kaavan XII mukaisen happokloridin kanssa käyttäen esimerkiksi litiumalumiinihydridiä pelkistävänä aineena;

iii) pelkistetään kaavan XII mukaisia happoklorideja esimerkiksi litium-tri-tert.-butoksisialuminihydridin avulla;

c) alkoholien (muodostettuina pelkistämällä kaavan XIV mukaisia karboksyylihappoja) reaktion avulla esimerkiksi kromi-trioksidi-pyridiini-kompleksin kanssa dikloorimetaanissa vedettömissä olosuhteissa.

5 Kaavan VII mukaisia yhdisteitä, joissa Z on kaavan  $-CR_1 = NOH$  tai kaavan  $-CR_1R_2CR_7 = NOH$  mukainen ryhmä tai niiden estereitä tai eettereitä voidaan valmistaa hydrok-

10 syyliamiinin tai sen esterin tai eetterin reaktion avulla kaavan V mukaisten ketonien tai kaavan VI mukaisten alde-

hydien kanssa vastaavasti.

Kaavan VII mukaisten yhdisteiden valmistus, joissa Z on kaavan  $-CR_1 = NY$  tai kaavan  $-CR_1R_2CR_7 = NY$  mukainen ryhmä, on esitetty edellä kaavojen XVI ja XVIII mukaisten yhdisteiden yhteydessä vastaavasti.

15 Kaavan VII mukaisten yhdisteiden, joissa Z on kaavan  $-CR_1R_2CN$  mukainen ryhmä, valmistus esitetään myöhemmin kaavan XIX mukaisten syaaniyhdisteiden suhteen.

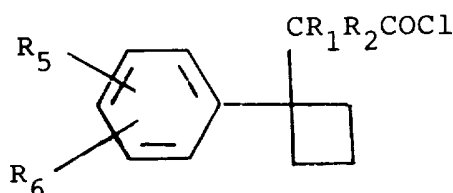
20 Kaavan VII mukaisia yhdisteitä, joissa Z on kaavan  $-CR_1R_2CONR_3R_4$  mukainen ryhmä, voidaan valmistaa happojohdannaisten kuten esterien tai happohalogenidien (esimerkiksi kaavan XII mukaisten happokloridien) reaktion avulla kaavan  $HNR_3R_4$  mukaisten amiinien kanssa. Kaavan VII mukaisia yhdisteitä, joissa Z on  $CR_1R_2CONH_2$ , voidaan valmistaa kaavan XIX mukaisista syaaniyhdisteistä esimerkiksi hydrataa-

25 tion avulla vesipitoisten happojen kanssa tai reaktion avulla vetyperoksidin kanssa emäksen läsnäollessa.

Kaavan VIII mukaisia imiinejä voidaan valmistaa kaavan  $R_3NH_2$  mukaisten amiinien reaktion avulla kaavan XXII mukaisten aldehydien kanssa.

30 Kaavan X mukaisia amideja voidaan valmistaa ammoniakkin reaktion avulla karboksyylihappojohdannaisten esimerkiksi kaavan XII

35



XII

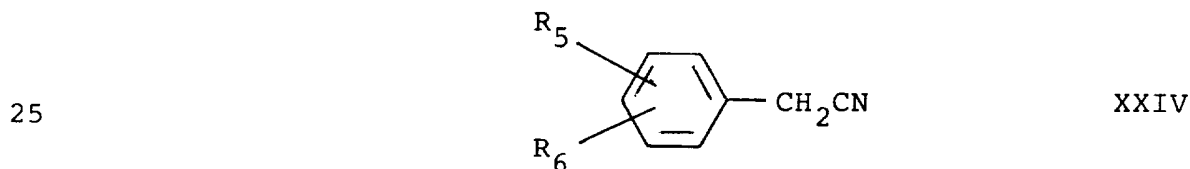


mukaisten happokloridien kanssa tai niitä voidaan valmistaa kaavan XIX mukaisista syaaniyhdisteistä esimerkiksi hydraation avulla vesipitoisten happojen kanssa tai reaktion avulla vetyperoksidin kanssa emäksen läsnäollessa.

Kaavan X mukaisia amideja, joissa  $R_1$  ja  $R_2$  ovat vetyjä voidaan valmistaa kaavan XX mukaisista happoklorideista reaktion avulla diatsometaanin kanssa diatsoketonien valmistamiseksi, jotka toisiintuvat ammoniakkin läsnäollessa katalyyttiä, esimerkiksi hopaa käytettäessä haluttujen amidien saamiseksi.

Kaavan XXI mukaista karboksyylihappoja voidaan valmistaa hydrolyysin avulla, esimerkiksi kaavan XIX mukaisien syaaniyhdisteiden emäksisen hydrolyysin avulla. Kaavan XXI mukaisia karboksyylihappoja voidaan valmistaa typpihapokkeen reaktion avulla amidien kanssa, jotka on valmistettu ammoniakkin reaktion avulla karboksyylihappojohdannaisien, esimerkiksi kaavan XX mukaisten happokloridien kanssa tai kaavan XVII mukaisten syaaniyhdisteiden reaktion avulla vetyperoksidin kanssa emäksen läsnäollessa.

Kaavan XVII mukaisia syaaniyhdisteitä voidaan valmistaa kaavan XXIV



mukaisten syaaniyhdisteiden reaktion avulla 1,3-disubstitoidun propaanin, esimerkiksi 1,3-dibromopropaanin ja emäksen, kuten natriumhydridin kanssa.

30 Kaavan XIX mukaisia syaaniyhdisteitä, joissa  $R_1$  ja  $R_2$  ovat vetyjä, voidaan valmistaa kaavan XVII mukaisista syaaniyhdisteistä esimerkiksi seuraavien reaktiosarjojen avulla:

35 a) syaaniryhmän hydrolyysi kaavan XXI mukaisen karboksyylihapon muodostamiseksi,

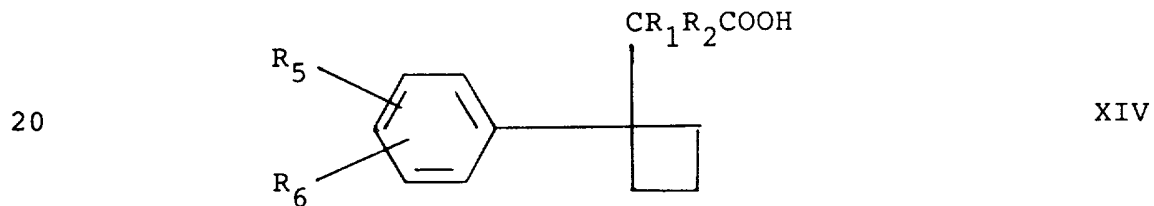
b) karboksyylihapon pelkistys esimerkiksi litiumalumiinihydridin tai boraani-dimetyylisulfidi-kompleksin avulla vastaavan alkoholin muodostamiseksi,

c) alkoholin hydroksiryhmän korvaus esimerkiksi p-tolueenisulfonyylioksiiryhmän poistuvan ryhmän avulla, ja d) poistuvan ryhmän korvaus syaaniryhmällä.

5 Kaavan XIX mukaisia syaaniyhdisteitä, joissa toinen tai molemmat ryhmistä  $R_1$  ja  $R_2$  ovat muita kuin vetyjä, voidaan valmistaa vastaavista kaavan XIX mukaisista syaaniyhdisteistä, joissa  $R_1$  ja/tai  $R_2$  ovat vetyjä, esimerkiksi alkyloimalla alkyylihalogenidilla emäksen, kuten litiumdi-isopropyyliamidin läsnäollessa.

10 Kaavan XIX mukaisia syaaniyhdisteitä, joissa  $R_2$  on vety, voidaan myös valmistaa anatamalla kaavan V mukaisten ketonien tai kaavan XXII mukaisten aldehydien reagoida reagenssin kanssa syaaniryhmän, kuten p-tolueenisulfonyylimetyyli-isosyanidin lisäämiseksi.

15 Kaavojen XX ja XII mukaisia happoklorideja voidaan valmistaa vastaavasti kaavojen XXI ja XIV



mukaisten karboksyylihappojen reaktion avulla esimerkiksi tionyylikloridin kanssa.

25 Kaavan XXII mukaisia aldehydejä voidaan valmistaa alan asiantuntijoiden hyvin tuntemien menetelmien avulla. Seuraavassa on esitetty esimerkkejä sopivista menetelmistä:

30 a) Pelkistetään kaavan XVII mukaisia syaaniyhdisteitä esimerkiksi di-tert.-butyyli-alumiinihydridin tai di-isobutyyli-alumiinihydridin avulla,

b) pelkistetään karboksyylihappojohdannaisia esimerkiksi

35 i) pelkistetään tertiäärisiä amideja valmistettuina sekundääristen amiinien reaktion avulla kaavan XX mukaisen happokloridien kanssa esimerkiksi, kun sekundäärinen amiini on dialkyyliamiini, käyttämällä litiumdietoksalumiinihydridiä pelkistävänä aineena tai kun sekundäärinen amiini on etyleeni-imiini käyttämällä litiumalumiinihydridiä pelkistävänä aineena,

ii) pelkistetään kaavan XX mukaisia happoklorideja esimerkiksi litium-di-tert.-butoksialuminohydridin avulla,

c) hapetetaan alkoholeja (valmistettuina pelkistämällä kaavan XXI mukaisia karboksyylihappoja esimerkiksi kromi-trioksidi-pyridiini-kompleksin avulla dikloorimetaanissa vedettömissä olosuhteissa.

Kaavan V mukaiset yhdisteet (paitsi ne, joissa  $R_5$  ja  $R_6$  ovat vetyjä ja  $R_1$  on metyyli tai etyyli), kaavan VI mukaiset ketonit ja kaavan VI mukaiset aldehydit (paitsi ne, joissa  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  ja  $R_6$  ovat vetyjä), kaavan VII mukaiset yhdisteet (paitsi ne, joissa  $Z$  on  $-CR_1=NY$  ja  $R_5$  ja  $R_6$  ovat vetyjä ja  $R_1$  on metyyli tai etyyli), kaavan VIII mukaiset imiinit (paitsi ne, joissa  $R_5$  ja  $R_6$  ovat vetyjä) ja kaavan XVI mukaiset imiinit (paitsi ne, joissa  $R_5$  ja  $R_6$  ovat vetyjä ja  $R_1$  on metyyli tai etyyli) ja kaavan XVIII mukaiset imiinit, kaavan X mukaiset amidit, kaavan XIV mukaiset karboksyylihapot (paitsi ne, joissa  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  ja  $R_6$  ovat vetyjä), kaavan XIX mukaiset syaaniyhdisteet ja kaavan XII mukaiset happokloridit (paitsi ne, joissa  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  ja  $R_6$  ovat vetyjä), jotka edellä on esitetty välituotteina, ovat uusia yhdisteitä. Eräät kaavojen XVII ja XXIV mukaiset syaaniyhdisteet ovat uusia yhdisteitä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden terapeuttinen vaikutus on osoitettu toteamalla yhdisteiden kyky kumota reserpiinin hypotermiset vaikutukset seuraavalla tavalla. Charles River CDI lajia olevia uroshiiriä, joiden paino oli välillä 18-30 grammaa, erotettiin viiden yksilön ryhmiin ja niille annettiin ruokaa ja vettä ad libitum. Viiden tunnin kuluttua jokaisen hiiren kehonlämpötila mitattiin oraalisesti ja hiiriin injektoidiin intraperitoneaalisesti reserpiiniä (5 mg/kg) liuotettuna deionisoituun veteen, joka sisälsi askorbiinihappoa (50 mg/ml). Injektoidun liuoksen määrä oli 10 ml/kg kehon painoa kohti. Yhdeksän tunnin kuluttua testin alusta keskeytettiin ruokinta, mutta vettä oli silti saatavissa ad libitum. Hiirten lämpötila mitattiin 24 tunnin kuluttua testin alusta ja hiirille annettiin testiyhdistettä suspendoituna 0,25-prosenttiseen hydroksietyyliiselluloosan liuokseen (myy Union Carbide kauppanimellä

Cellosize 15000) deionisoidussa vedessä annostuksen ollessa 10 ml/kg ruumiinpainoa kohti. Kolmen tunnin kuluttua mitattiin uudestaan kaikkien hiirien lämpötilat. Reserpiinin aiheuttaman ruumiinlämpötilan laskun prosentuaalinen esto laskettiin sitten yhtälöstä:

$$\frac{(\text{Lämpötila } 27 \text{ tunnin kuluttua} - \text{lämpöt. } 24 \text{ t kuluttua}) \times 100}{(\text{Lämpötila } 5 \text{ tunnin kuluttua} - \text{lämpöt. } 24 \text{ t kuluttua})}$$

10 Jokaisen viisi hiirtä käsittävän ryhmän keskiarvo määrättiin useilla annosmäärillä sen keskimääräisen annoksen määrittämiseksi, joka antaa 50-prosenttisen estovaikutuksen ( $ED_{50}$ -arvo). Kaikilla yhdisteillä, jotka ovat seuraavien esimerkkien lopputuotteita, saatiin  $ED_{50}$ -arvoksi  
15 30 mg/kg tai pienempi. Alan asiantuntijat tietävät yleisesti, että tämä koe toteaa yhdisteet, jotka vaikuttavat anti-depressiivisesti ihmisiin.

Taulukossa I on lueteltu kaavan I mukaiset yhdisteet, joiden  $ED_{50}$ -arvo edellämainitussa testissä oli 10 mg/kg tai  
20 pienempi.

#### Taulukko I

1- $\overline{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli $\overline{1}$ etyyliamiinihydrokloridi,  
N-metyyli-1- $\overline{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli $\overline{1}$ etyyliamiinihydrokloridi,  
25 N,N-dimetyyli-1- $\overline{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli $\overline{1}$ etyyliamiinihydrokloridi,  
1- $\overline{1}$ -(4-jodifenyyli)syklobutyyli $\overline{1}$ etyyliamiinihydrokloridi,  
N-metyyli-1- $\overline{1}$ -(4-jodifenyyli)syklobutyyli $\overline{1}$ etyyliamiinihydrokloridi,  
30 N,N-dimetyyli-1- $\overline{1}$ -(4-jodifenyyli)syklobutyyli $\overline{1}$ etyyliamiinihydrokloridi,  
N-metyyli-1- $\overline{1}$ -(2-naftyyli)syklobutyyli $\overline{1}$ etyyliamiinihydrokloridi,  
35 N,N-dimetyyli-1- $\overline{1}$ -(4-kloori-3-trifluorimetyylifenyyli)syklobutyyli $\overline{1}$ etyyliamiinihydrokloridi,  
1- $\overline{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyli $\overline{1}$ butyyliamiinihydrokloridi,  
N-metyyli-1- $\overline{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyli $\overline{1}$ butyyliamiinihydrokloridi,

- N,N-dimetyyli-1- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli) syklobutyyli>butyyli-amiinihydrokloridi,  
 1- $\sqrt{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli) syklobutyyli>butyyliamiinihydrokloridi,
- 5 N-metyyli-1- $\sqrt{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli) syklobutyyli>butyyli-amiinihydrokloridi,  
N,N-dimetyyli-1- $\sqrt{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli) syklobutyyli>butyyliamiinihydrokloridi,  
 1- $\sqrt{1}$ -(4-bifenyyli) syklobutyyli>butyyliamiinihydrokloridi,
- 10 N,N-dimetyyli-1- $\sqrt{1}$ -(4-bifenylyyli) syklobutyyli>butyyliamiinihydrokloridi,  
 1- $\sqrt{1}$ -(4-kloori-3-fluorifenyyli) syklobutyyli>butyyliamiinihydrokloridi,  
N-formyyli-1- $\sqrt{1}$ -(4-kloori-3-fluorifenyyli) syklobutyyli>butyyliamiini,
- 15 1- $\sqrt{1}$ -(3-kloori-4-metyylifenyyli) syklobutyyli>butyyliamiinihydrokloridi,  
N-formyyli-1- $\sqrt{1}$ -fenyylisyklobutyyli>butyyliamiini,  
 1- $\sqrt{1}$ -(3-trifluorimetyylifenyyli) syklobutyyli>butyyliamiinihydrokloridi,
- 20 1- $\sqrt{1}$ -(naft-2-yyli) syklobutyyli>butyyliamiinihydrokloridi,  
 1- $\sqrt{1}$ -(6-kloorinaft-2-yyli) syklobutyyli>butyyliamiini,  
N-metyyli-1- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli) syklobutyyli>-2-metyyli-propyyliamiinihydrokloridi,
- 25 1- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli) syklobutyyli>pentyyliamiinihydrokloridi,  
N-metyyli- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli) syklobutyyli>pentyyliamiinihydrokloridi,  
N,N-dimetyyli-1- $\sqrt{1}$ -fenyylisyklobutyyli>-3-metyylibutyyliamiinihydrokloridi,
- 30 1- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli) syklobutyyli>-3-metyylibutyyliamiinihydrokloridi,  
N-metyyli-1- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli) syklobutyyli>-3-metyylibutyyliamiinihydrokloridi,
- 35 N,N-dimetyyli-1- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli) syklobutyyli>-3-metyylibutyyliamiinihydrokloridi,  
N-formyyli-1- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli) syklobutyyli>-3-metyylibutyyliamiini,

- N,N-dimetyyli-1- $\langle$ 1-(3,4-dikloorifenyyli) syklobutyyl*]*-3-metyyllibutyylimiamiinihydrokloridi,
- N-metyyli-1- $\langle$ 1-(naft-2-yyli) syklobutyyl*]*-3-metyyllibutyylimiamiinihydrokloridi,
- 5 N-metyyli-1- $\langle$ 1-(3,4-dimetyylifenyyli) syklobutyyl*]*-3-metyyllibutyylimiamiinihydrokloridi,
- $\langle$ 1-(4-kloorifenyyli) syklobutyyl*]* (syklopropyyli) metyylimiamiinihydrokloridi,
- N-metyyli- $\langle$ 1-(4-kloorifenyyli) syklobutyyl*]* (syklopentyyli)
- 10 li) metyylimiamiinihydrokloridi,
- $\langle$ 1-(4-kloorifenyyli) syklobutyyl*]* (sykloheksyyli) metyylimiamiinihydrokloridi,
- N-metyyli- $\langle$ 1-(4-kloorifenyyli) syklobutyyl*]* (sykloheksyyli)-
- 15 metyylimiamiinihydrokloridi,
- $\langle$ 1-(3,4-dikloorifenyyli) syklobutyyl*]* (sykloheksyyli) metyylimiamiinihydrokloridi,
- N-metyyli- $\langle$ 1-(3,4-dikloorifenyyli) syklobutyyl*]* (sykloheksyyli) metyylimiamiinihydrokloridi,
- $\langle$ 1-(4-kloorifenyyli) syklobutyyl*]* (sykloheksyyli) metyylimiamiinihydrokloridi,
- 20 1- $\langle$ 1-(4-kloorifenyyli) syklobutyyl*]*-2-syklopropyylietyylimiamiinihydrokloridi,
- N,N-dimetyyli-1- $\langle$ 1-(4-kloorifenyyli) syklobutyyl*]*-2-sykloheksyylietyylimiamiinihydrokloridi,
- 25  $\alpha$ - $\langle$ 1-(4-kloorifenyyli) syklobutyyl*]* bentsyylimiamiinihydrokloridi,
- N-metyyli- $\alpha$ - $\langle$ 1-(4-kloorifenyyli) syklobutyyl*]* bentsyylimiamiinihydrokloridi,
- 1- $\langle$ 1-(4-kloori-2-fluorifenyyli) syklobutyyl*]* butyylimiamiini,
- 30 N,N-dimetyyli-1- $\langle$ 1-(4-kloori-2-fluorifenyyli) syklobutyyl*]*-butyylimiamiinihydrokloridi,
- 1- $\{ \langle$ 1-(3,4-dikloorifenyyli) syklobutyyl*]* metyyl*]* propyyliamiinihydrokloridi,
- N,N-dimetyyli-1- $\{ \langle$ 1-(3,4-dikloorifenyyli) syklobutyyl*]* metyyl-
- 35 li $\}$  propyyliamiinihydrokloridi,
- N,N-dimetyyli-2- $\langle$ 1-(4-jodifenyyli) syklobutyyl*]* etyylimiamiinihydrokloridi,

N-etyyli-1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli)etyyliamiinihydrokloridi ja  
N,N-dietyyli-1- $\sqrt{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli)etyyliamiinihydrokloridi.

5 Kaavan I mukaisista yhdisteistä saadaan farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät terapeuttisesti tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantajan kanssa.

10 Terapeuttisesti käytettäessä voidaan aktiivista yhdistettä annostella oraalisesti, rektaalisesti, parenteraalisesti tai topikaalisesti, edullisesti oraalisesti.

15 Farmasia tuntee hyvin farmaseuttisesti hyväksyttävät kantajat, jotka soveltuvat käytettäväksi farmaseuttisissa valmisteissa. Nämä valmisteet voivat sisältää 0,1 - 90 paino-% aktiivista yhdistettä, ja niistä valmistetaan tavallisesti yksikköannoksia.

20 Valmisteet oraalista annostusta varten ovat suositteluvia ja niihin kuuluvat tunnetut farmaseuttiset muodot tällaista annostusta varten, esimerkiksi tabletit, kapselit, siirapit ja vesi- tai öljysuspensiot. Näiden koostumusten valmistuksessa käytetyt lisäaineet ovat farmasiassa tunnettuja lisäaineita. Tabletteja voidaan valmistaa sekoittamalla aktiivista yhdistettä inertin laimentimen, kuten kaliumfosfaatin kanssa hajottavien aineiden, esimerkiksi maissitärkkelyksen ja voitelevien aineiden, esimerkiksi 25 magnesiumstearaatin kanssa, ja tabletoimalla seos tunnettujen menetelmien avulla. Tabletit voidaan valmistaa alan asiantuntijoiden tuntemalla tavalla siten, että saadaan kaavan I mukaisten yhdisteiden vapautuminen hidastetusti. Nä- 30 mä tabletit voidaan haluttaessa varustaa suolistossa hajoavalla kuorella tunnettujen menetelmien avulla käyttäen esimerkiksi selluloosa-asetaatiftalaattia. Vastaavasti kapselleita, esimerkiksi kovia tai pehmeitä gelatiinikapseleita, voidaan valmistaa tavanomaisten menetelmien avulla ja va- 35 rustaa suolistossa hajoavalla kuorella tunnetulla tavalla. Tabletit ja kapselit voivat kukin sisältää 1 - 500 mg aktiivista yhdistettä. Muihin koostumuksiin oraalista annostusta varten kuuluvat esimerkiksi vesisuspensiot, jotka si-

sältävät aktiivista yhdistettä vesipitoisessa väliaineessa yhdessä myrkyttömän suspendoivan aineen, kuten natriumkarboksimeetyliselluloosan kanssa ja öljysuspensiot, jotka sisältävät tämän keksinnön mukaista yhdistettä sopivassa kasviöljyssä, esimerkiksi maapähkinäöljyssä.

Rektaaliseen annostukseen sopivat valmisteet ovat tunnettuja farmaseuttisia valmisteita tätä annostusta varten, esimerkiksi peräpuikkoja yhdessä kookosvoin tai polyetyleeniglykoliperustan kanssa.

Parenteraaliseen annostukseen soveltuvat valmisteet ovat tunnettuja farmaseuttisia valmisteita tätä annostusta varten, esimerkiksi steriilejä suspensioita vesipitoisessa väliaineessa tai steriilejä liuoksia sopivassa liuottimessa.

Topikaaliseen annostukseen sopivat valmisteet voivat käsittää matriisin, johon kaavan I mukaisia farmakologisesti aktiivisia yhdisteitä on dispergoitu siten, että yhdisteet pysyvät kosketuksessa ihon kanssa yhdisteiden annostelemiseksi transdermaalisesti. Vaihtoehtoisesti aktiivisia yhdisteitä voidaan dispergoida farmaseuttisesti hyväksyttävään voiteeseen tai salvaan.

Eräissä koostumuksissa voi olla edullista käyttää kaavan I mukaisia yhdisteitä erittäin hienojakoisessa muodossa saatuna esimerkiksi neste-energiajauhatuksessa.

Edellä mainituissa valmisteissa kaavan I mukaista aktiivista yhdistettä voidaan haluttaessa käyttää yhdessä muiden yhteensopivien, farmaseuttisesti vaikuttavien aineosien kanssa.

Terapeuttisesti tehokkaan määrän kaavan I mukaisista yhdistettä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia voidaan käyttää depressiotilojen hoitoon imettäväsillä ihmisen mukaan lukien. Tässä hoidossa kaavan I mukaisen yhdisteen annosteltu määrä päivittäin on alueella 1 - 1000 mg, edullisesti 5 - 500 mg.

Keksintöä esitellään seuraavassa esimerkkien avulla. Kaikki yhdisteet tunnistettiin tavanomaisten analyytisten menetelmien avulla ja niissä saatiin tyydyttävät alkuaineanalyysit. Kaikki sulamis- ja kiehumispisteet on annettu Celsius-asteina.



Esimerkki 1

Liuos, joka sisälsi 3,4-diklooribentsyyliyani-  
 dia (25 g) ja 1,3-dibromipropaania (15 ml) kuivassa dimetyyli-  
 sulfoksidissa (150 ml), lisättiin tipoittain typen alla  
 sekoitettuun seokseen, joka sisälsi natriumhydriidiä (7,5 g)  
 5 dispergoituna mineraaliöljyyn (7,5 g) ja dimetyylisulfok-  
 sidia (200 ml), alueella 30-35°C olevassa lämpötilassa.  
 Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kaksi tuntia ja  
 sitten lisättiin tipoittain propan-2-olia (8 ml) ja  
 sitten vettä (110 ml). Seos suodatettiin piimaan lävitse,  
 10 jota myydään kauppanimellä CELITE ja kiinteä jäännös pes-  
 tiin eetterillä. Eetterikerros erotettiin, pestiin vedellä,  
 kuivattiin ja väkevöitiin. Tislaamalla eristettiin 1-(3,4-  
 dikloorifenyyli)-1-syklobutaanikarbonitriiliä (kp. 108-120°C  
 0,15 mm Hg paineessa). Tämä menetelmä on muunnos menetel-  
 15 mään, jonka ovat esittäneet Butler ja Pollatz (J.Org.Chem.,  
 Col. 36, No. 9, 1971, sivu 1308).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettua 1-(3,4-dikloo-  
 rifenyyli)-1-syklobutaanikarbonitriiliä (21,7 g) liuotettiin  
 kuivaan eetteriin (50 ml) ja liuos lisättiin typen alla reak-  
 20 tiotuotteeseen saatuna kaasumaisesta metyylibromidista mag-  
 nesiumlastujen (3,9 g) kanssa kuivassa eetterissä (150 ml).  
 Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaksi tuntia ja  
 keitettiin sitten palauttaen kaksi tuntia sekoittaen. Li-  
 sätettiin murskattua jäätä ja sitten väkevöityä suolahappoa  
 25 (100 ml) ja seosta keitettiin palauttaen kaksi tuntia. Eet-  
 terikerros erotettiin, pestiin vedellä ja natriumbikarbo-  
 naatin vesiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin. Tislaa-  
 malla eristettiin 1-asetyyli-1-(3,4-dikloorifenyyli)syklo-  
 butaania (kp. 108-110°C paine 0,2 mmHg).

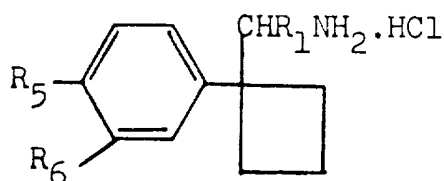
Edellä esitetyllä tavalla valmistettua 1-asetyyli-1-  
 (3,4-dikloorifenyyli)-syklobutaania (9,1 g) formamidia (6,5 ml)  
 ja 98-prosenttista muurahaishappoa (3 ml) kuumennettiin  
 180°C lämpötilassa 16 tuntia N-formyyli-1-(1-(3,4-dikloori-  
 fenyyli)syklobutyyli)etyyliamiinin saamiseksi. Lisättiin  
 35 väkevöityä suolahappoa (20 ml) ja seosta keitettiin palaut-  
 taen 3 tuntia. Liuos jäädytettiin sitten, pestiin eetteril-  
 lä ja lisättiin natriumhydroksidiliuosta. Tuote uutettiin  
 eetterillä ja eetteriuute pestiin vedellä, kuivattiin ja

haihdutettiin kuiviin. Tislaamalla eristettiin 1- $\overline{1}$ -(3,4-dikloorifenyyl)-syklobutyyli $\overline{1}$ etyyliamiinia (kp. 112-118°C, paine 0,2 mm Hg). Amiini liuotettiin propaani-2-oliin ja väkevytyyn suolahappoon ja liuos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1- $\overline{1}$ -(3,4-dikloorifenyyl)syklobutyyli $\overline{1}$ etyyliamiinihydrokloridia (sp. 185-195°C) (Kaava I n = 0; R<sub>1</sub> = Me; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H; R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>6</sub> = 3-Cl).

Esimerkki Ia

Edellä esitetty N-formyyli-1- $\overline{1}$ -(3,4-dikloorifenyyl)syklobutyyli $\overline{1}$ etyyliamiinin valmistus toistettiin (sp. = 124-125°C) (esimerkki 1(a) kaava I n = 0; R<sub>1</sub> = Me; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CHO; R<sub>5</sub> = 4-Cl ja R<sub>6</sub> = 3-Cl) ja tuote eristettiin jäädyttämällä reaktioseos ja ottamalla kiinteä aine talteen suodattamalla. Formamidi hydrolysoitiin sitten väkevoidyn suolahapon avulla metyloidussa teollisuusspriissä, jolloin saatiin 1- $\overline{1}$ -(3,4-dikloorifenyyl)syklobutyyli $\overline{1}$ etyyliamiinin hydrokloridisuola.

Esimerkissä Ia esitetyllä tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet. Sopivien menetelmien avulla eristettyjen formamidien hydrolyysiolosuhteet on esitetty huomautuksissa.



25

Esimerkki	R <sub>1</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	kp. (vapaa emäs)	HCl-suolan sp.	Huomautuksia
30 1(b)	metyyli	Cl	H	107°C/1,2 mmHg		A
1(c)	n-butyyli	Cl	H		138-139°C	B
1(d)	metyyli	I	H		205-207°C	C
1(e)	metyyli	Cl	CF <sub>3</sub>		216-217°C	D

35

A = HCl-vesiliuos/metyloitu teollisuussprii

B = 1-valeryyli-1-(4-kloorifenyli)syklobutaani valmistettiin tetrahydrofuraanissa. Hydrolyysi suoritettiin käyttäen väkevöity suolahappo/metyloitu teollisuussprii-seosta.

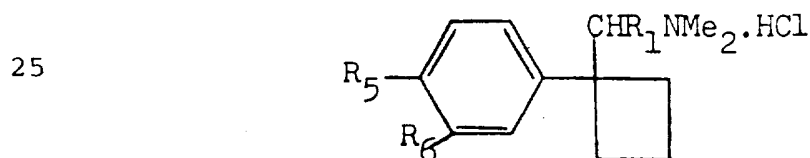
5 C = Väkevöity HCl/dietyleeniglykolimetyylieetteri-seos (samalla tavalla, kuin on esitetty myöhemmin esimerkissä 12).

D = väkevöity suolahappo/metyloitu teollisuussprii.

Esimerkki 2

10 Esimerkin 1 mukaista tuotetta (4,04 g), vettä (0,5 ml) ja 98-prosenttista muurahaishappoa (3,6 ml) sekoitettiin jäädyttäen. Lisättiin 37-40 prosenttista formaldehydin vesiliuosta (3,8 ml) ja liuosta kuumennettiin 35-95°C lämpötilassa viisi tuntia. Liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös tehtiin happamaksi väkevöidyllä suolahapolla ja  
15 ja vesi poistettiin lisäämällä toistuvasti propaani-2-oli haihduttaen sitten kuiviin tyhjiössä. Eristettiin N,N-dimetyyli-1-1-(3,4-dikloorifenyli)syklobutyyl)etyyliamiinihydroklorididia olevia kiteitä (sp. 211-213°C) (kaava I,  
20  $n = 0$ ;  $R_1 = \text{Me}$ ;  $R_2 = \text{H}$ ;  $R_3, R_4 = \text{Me}$ ;  $R_5 = 4\text{-Cl}$ ;  $R_6 = 3\text{-Cl}$ ).

Edellä esitetyllä tavalla muutettiin esimerkkien 1(b) ja 1(d) yhdisteet seuraavassa luetelluiksi yhdisteiksi



30

Esim.	Lähtöaine	$R_1$	$R_5$	$R_6$	HCl-suolan sulamispiste	Vapaan emäksen kiehumispiste
2(a)	1(b)	metyyli	Cl	H		98-100°C/ 0,5 mmHg
2(b)	1(d)	metyyli	I	H	260-261°C	

35

Esimerkki 3

Edellä esimerkeissä 1 ja 2 esitetyllä tavalla valmistettiin N,N-dimetyyli-1- $\overline{1}$ -(4-bifenylyyli)syklobutyylī-etyyliamiinihydrokloridi (sp. 196-197°C). (Kaava I, n = 0;

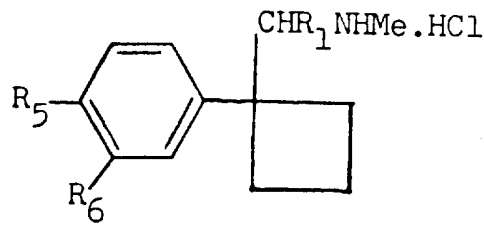
5  $R_1 = \text{Me}$ ;  $R_2 = \text{H}$ ;  $R_3, R_4 = \text{Me}$ ;  $R_5 = 4\text{-fenylyli}$  ja  $R_6 = \text{H}$ ).

Esimerkki 4

Esimerkissä 1 esitetyllä tavalla valmistettua 1-asetyyli-1-(3,4-dikloorifenylyli)syklobutaania (15 g), N-metyyli-formamidia (47,5 ml), 98-prosenttista muurahaishappoa (10,3  
10 ml) ja metyyliamiinin 25-prosenttista vesiliuosta (1,5 ml) sekoitettiin keskenään ja kuumennettiin sekoittaen 170-180°C lämpötilassa 8 tuntia. Seos jäähdytettiin ja uutettiin eetterillä. Eetteriuute pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin vaaleankeltaista öljyä, jota keitettiin palauttaen väkevöidyn suolahapon (50 ml) kanssa 2 tuntia. Li-  
15 sätettiin metyloitua teollisuusalkoholia (IMS) (50 ml) ja seosta keitettiin palauttaen 16 tuntia. Seos jäähdytettiin sitten 0°C lämpötilaan ja valkoinen sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin asetonilla ja kuivattiin. Tuotteen, N-  
20 metyyli-1- $\overline{1}$ -(3,4-dikloorifenylyli)syklobutyylī-etyyliamiinihydrokloridin, sulamispiste oli 254-256°C (kaava I, n = 0;  $R_1 = \text{Me}$ ;  $R_2 = \text{H}$ ;  $R_3 = \text{Me}$ ;  $R_4 = \text{H}$ ,  $R_5 = 4\text{-Cl}$  ja  $R_6 = 3\text{-Cl}$ ).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet.

5



Esim.	R <sub>1</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Aminin kp.	HCl-suolan sp.	Huom.
4(a)	Me	Cl	H	98-100°/0.15 mmHg	240-241°	
10 4(b)	Me	H	Cl		269-272°	
4(c)	Me	Br	H	96-98°/0.1 mmHg		
4(d)	Me	H	Br		251-255°	
4(e)	Me	CF <sub>3</sub>	H		219-221°	
4(f)	Me	H	CF <sub>3</sub>		225-228°	
15 4(g)	Me	-(CH = CH) <sub>2</sub> -			254-257°	
4(h)	Me	Cl	CF <sub>3</sub>		198-200°	
4(i)	Et	Cl	H		238-240°	
4(j)	Pr	Cl	H		228-229°	A
4(k)	Bu	Cl	H		152-153°	A
20 4(l)	Me	I	H		242-243°	

25 Huom. A Lähtöketoni valmistettiin käyttäen tetrahydrofuraa-  
nia reaktioliuottimena eetterin asemesta.

#### Esimerkki 5

Seos, joka sisälsi etyleeniiamiinin 70-prosenttista  
vesiliuosta (50 ml) ja vettä (100 ml), sekoitettiin hitaas-  
30 ti seoksen kanssa, joka sisälsi 98-prosenttista muurahais-  
happoa (50 ml) ja vettä (100 ml), neutraalin liuoksen saa-  
miseksi, mikä haihdutettiin olosuhteissa 100°C/100 mmHg,  
kunnes 180 ml vettä oli otettu talteen. Jäännös kuumennet-  
tiin 140°C lämpötilaan ja lisättiin l-asetyyli-l-(4-kloori-  
35 fenyyli)syklobutaania (10,4 g), joka oli valmistettu esi-  
merkissä l l-asetyyli-l-(3,4-dikloorifenyyli)syklobutaanin

- saamiseksi ja 98-prosenttista muurahaishappoa (10 ml). Seosta kuumennettiin öljyhauteessa 180-200°C lämpötilassa 16 tuntia. Seosta tislattiin, kunnes saavutettiin 170°C oleva sisälämpötila ja tätä lämpötilaa ylläpidettiin 2 tuntia.
- 5 Kaikki haihtuvat aineet poistettiin tislaamalla arvossa 160°C/20 mmHg ja jäännöstä keitettiin palauttaen väkevöidyn suolahapon (15 ml) ja metyloidun teollisuusalkoholin (IMS) (15 ml) kanssa 3 tuntia. IMS poistettiin haihduttamalla pyörrehaihduttimessa ja jäännös pestiin eetterillä.
- 10 Vesifaasin pH säädettiin arvoon 12 natriumhydroksidilla ja sitä uutettiin eetterillä. Eetteriuute kuivattiin ja haihdutettaessa saatiin jäännös, jota käsiteltiin suolahapon vesiliuoksella, jolloin saatiin N-etyyli-1-(1-(4-kloorifenyyli)-syklobutyyli)etyyliamiinihydrokloridia (sp. 203-205°C)
- 15 (kaava I, n = 0; R<sub>1</sub> = Me; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = Et; R<sub>4</sub> = H; R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>6</sub> = H).

#### Esimerkki 6

- 1-(4-kloorifenyyli)-1-syklobutaanikarbonitriiliä (15 g), joka oli valmistettu samalla tavalla kuin esimerkissä 1 esitetty 1-(3,4-dikloorifenyyli)-syklobutaanikarbonitriili, lisättiin kuivassa eetterissä (50 ml) reaktiotuotteeseen, joka saatiin magnesiumlastujen (3,18 g) ja propyylibromidin (15,99 g) reaktiossa kuivassa eetterissä (50 ml). Eetteri korvattiin tetrahydrofuraanilla ja seosta kuumennettiin sekoittaen palautuslämpötilassa 18 tuntia. Seos jäädytettiin jäällä ja sitten lisättiin väkevöityä suolahappoa (53 ml). Saatua seosta keitettiin palauttaen sekoittaen 10 tuntia ja uutettiin sitten eetterillä. Eetteriuutteesta saatiin jäännös, josta tislaamalla erotettiin 1-butyryyli-1-(4-kloorifenyyli)-syklobutaani (kp. 106-108°C paine 0,3 mmHg).
- 25  
30

- Edellä esitetyllä tavalla valmistetun ketonin (21 g) ja 98-prosenttisen muurahaishapon (6 ml) seos lisättiin 1 1/2 tunnin aikana formamidiin (15 ml) 160°C lämpötilassa. Lisäyksen päätyttyä nostettiin lämpötila arvoon 180-185°C ja sitä pidettiin tällä alueella 5 tuntia. Seos jäädytettiin ja sitä uutettiin kloroformilla paksun kumin saamiseksi, josta
- 35

kuumennettaessa petroolieetterin kanssa (kp. 60-80°C) saatiin väritön kiinteä aine, joka kiteytettiin uudestaan petroolieetteristä (kp. 60-80°C), jolloin saatiin N-formyyli-1- $\overline{1}$ -(4-kloorifenyylisyklobutyyl)butyyliamiinia (sp. 5 97,5-98,5°C) (kaava I, n = 0; R<sub>1</sub> = propyyli; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CHO; R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>6</sub> = H).

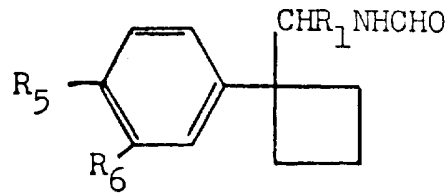
Esimerkki 7

Esimerkin 1 mukaan valmistetun 1-(3,4-dikloorifenyyl)li)-1-syklobutaanikarbonitriilin (35,2 g) liuos eetterissä 10 (100 ml) lisättiin propyylimagnesiumbromidin liuokseen valmistettuna propyylibromidin (32 g) reaktion avulla magnesiumlastujen (6,36 g) kanssa eetterissä (100 ml). Eetteri korvattiin kuivalla tolueenilla ja seosta keitettiin palauttaen yksi tunti. Lisättiin vettä (200 ml) ja sitten väkevöi- 15 tyä suolahappoa (120 ml) ja seosta keitettiin palauttaen yksi tunti. Reaktioseosta uutettiin eetterillä ja pesun sekä kuivauksen jälkeen uutteesta saatiin jäännös, josta erotettiin tislaamalla 1-butyryyli-1-(3,4-dikloorifenyylisyklobutaania (kp. 120-128°C, paine 0,25 mmHg).

20 Edellä esitetyllä tavalla valmistettua ketonia (37,0 g) ja 98-prosenttista muurahaishappoa (9 ml) lisättiin formamiidiin (23,5 ml) 170°C lämpötilassa ja lämpötila pidettiin välillä 175-180°C 5 tuntia. Lisättiin seuraava osuus muurahaishappoa (4,5 ml) ja seosta pidettiin 175-180°C lämpötilassa vielä 15 tuntia. Seosta uutettiin eetterillä, jolloin haihdutettaessa saatiin paksu öljy, josta kiteytettäessä petroolieetteristä (kp. 60-80°C) saatiin N-formyyli-1- $\overline{1}$ -(3,4-dikloorifenyylisyklobutyyl)butyyliamiinia, jonka sulamispiste oli 103-105°C (kaava I, n = 0; R<sub>1</sub> = propyyli; R<sub>2</sub> = H; 25 R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CHO; R<sub>5</sub> = 4-Cl ja R<sub>6</sub> = 3-Cl).

30 Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:

77223



5

Esim.	R <sub>1</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Sp. (°C)
7(a)	Isobutyyli	Cl	H	110-112°
7(b)	Propyyli	Cl	F	115-116°
10 7(c)	Fenyyli	Cl	H	94-96°
7(d)	Propyyli	H	H	98-102°

### Esimerkki 8

15 Esimerkin 7 mukaista tuotetta (4,0 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (25 ml) lisättiin nopeasti typen alla sekoitettuun seokseen, joka sisälsi litiumalumiinihydriidiä (1,4 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (25 ml). Seosta keitettiin palauttaen 5 tuntia ja jäädytettiin sitten. Lisättiin vettä

20 (15 ml) ja sitten 10-prosenttista natriumhydroksidiliuosta (3 ml) ja seos suodatettiin piimaan lävitse, jota myydään kauppanimellä CELITE. Tuote uutettiin eetteriin, uutettiin takaisin 5N suolahappoon ja vesipitoinen kerros tehtiin emäksiseksi ja uutettiin eetterillä. Uutteesta saatiin öljyä, joka liu-

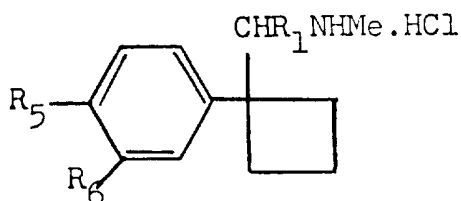
25 otettiin propan-2-oliin (5 ml) ja lisättiin väkevöityä suolahappoa pH-arvoon 2. Haihdutettaessa kuiviin saatu liuos muodostui valkoinen kiinteä aine, joka erotettiin, pestiin asetonilla ja kuivattiin. Tuote oli N-metyyli-1-(1-(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli)butyyliamiinihydrokloridia ja sen

30 sulamispiste oli 234-235°C (kaava I, n = 0; R<sub>1</sub> = propyyli; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = Me; R<sub>5</sub> = 4-Cl ja R<sub>6</sub> = 3-Cl).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:



5



10

Esim.	R <sub>1</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Sp. (°C)
8(a)	Fenyyli	Cl	H	275-278°
8(b)	Propyyli	Cl	H	223-228°

### Esimerkki 9

Esimerkin 7 mukaista tuotetta (10 g) liuotettuna eetteriin (50 ml) lisättiin bis-(2-metoksietoksi)alumiinihydridin, jota myydään kauppanimellä Redal, 70-prosenttisena tolueeniliuokseen (40 ml) alueella 25-30°C olevassa lämpötilassa. Seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 4 tuntia. Lisättiin vettä (25 ml) tipottain ja jäähdyttäen ja seos suodatettiin piimaan (CELITE) lävitse. Lisättiin NaOH-vesiliuosta ja suoritettiin uutto eetterillä. Eetteriuutosta pestiin vedellä ja uutettiin takaisin 5N suolahappoon. Rajapinnalle muodostui kiinteä valkoinen aine (sp. 232-235°C), mikä otettiin talteen. Vesifaasiin lisättiin emästä ja suoritettiin uudestaan eetteriuutos. Haihdutettaessa eetteriuute saatiin öljyä, joka liuotettiin propan-2-oliin (5 ml) ja lisättiin väkevöityä suolahappoa pH-arvoon 2. Haihdutettaessa kuiviin saatiin valkoinen kiinteä aine (sp. 233-236°C). Kiinteät valkoiset aineet yhdistettiin ja kiteytettiin uudestaan propan-2-olista, jolloin saatiin N-metyyli-1- $\sqrt{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)butyyliamiinihydrokloridia (sp. 236-237°C) (Kaava I, n = 0; R<sub>1</sub> = propyyli; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = Me; R<sub>5</sub> = 4-Cl ja R<sub>6</sub> = 3-Cl).

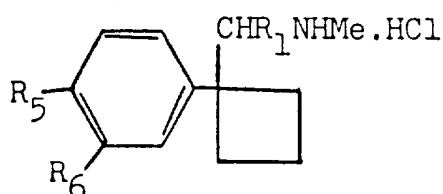
Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet. Milloin formyylilähtöaine oli liukenematon eetteriin, pelkistävän aineen liuosta lisättiin formyylilyhdisteen sekoitettuun suspensioon. Kun ryhmän R<sub>1</sub> koko kasvaa, muuttuu ha-

35

luttujen yhdisteiden hydrokloridisuolojen liukoisuus pienemmäksi vesifaasiin ja liukoisuus orgaaniseen faasiin kasvaa niin, että vaaditaan sopivia muutoksia eristysmenettelyyn, kuten alan asiantuntijat tietävät.

5

10



20

25

Esim.	R <sub>1</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Sp. (°C)
9(a)	Isopropyyli	Cl	H	257-259°
15 9(b)	Sek.-butyyli	Cl	H	209-212°
9(c)	Isobutyyli	Cl	H	225-233°
9(d)	Syklopentyyli	Cl	H	252-256°
9(e)	n-heksyyli	Cl	H	117-118°
9(f)	4-metoksifenyyli	Cl	H	264-266°
20 9(g)	3-metoksifenyyli	Cl	H	254-255°
9(h)	2-metoksifenyyli	Cl	H	149-153°
9(i)	Sykloheksyyli	Cl	H	170-172°
9(j)	Isobutyyli	-(CH = CH) <sub>2</sub> -		256-259°
9(k)	Sykloheksyyli	Cl	Cl	223-224°
25 9(l)	Isobutyyli	Me	Me	(1)
9(m)	Propyyli	OMe	H	173-175°
9(n)	Metyyli	Fenyyli	H	116-118°

30

(1) vapaan emäksen kiehumispiste >150°C/1,0 mmHg

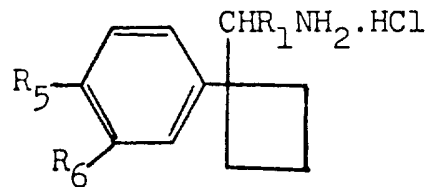
#### Esimerkki 10

35 Esimerkin 7 mukaista tuotetta (4 g), dietyleeniglykolidimetyylieetteriä (25 ml), vettä (10 ml) ja väkevöityä suolahappoa (10 ml) sekoitettiin keskenään ja seosta keitet-

tiin palauttaen 9 tuntia. Liuos pestiin eetterillä ja lisättiin NaOH-vesiliuosta ennen eetteriuuton suorittamista. Eetteriuute pestiin suolaliuoksella ja vedellä ja haihdutettaessa saatiin öljyä. Öljy (3,19 g) liuotettiin propan-2-  
 5 olin (4 ml) ja eetterin (20 ml) seokseen ja lisättiin väkevöityä suolahappoa (1,5 ml). Liuotin poistettiin haihduttamalla tyhjiössä. Liuotettaessa toistuvasti metyloituun teollisuusalkoholiin ja haihdutettaessa tyhjiössä saatiin kumia, joka kiinteytyi lämmitettäessä tyhjiössä. Tuote kiteytettiin  
 10 uudestaan petroolieetteristä (kp = 100-120°C) ja sen sulamispiste oli 201-203°C. Tuote oli 1-(1-(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli)butyyliamiinihydrokloridia (kaavan I, n = 0; R<sub>1</sub> = propyyli; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H; R<sub>5</sub> = 4-Cl ja R<sub>6</sub> = 3-Cl).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet. Ryhmän R<sub>1</sub> koon kasvaessa alenee haluttujen yhdisteiden hydrokloridisuolojen liukoisuus vesifaasiin ja suurenee orgaaniseen faasiin niin, että vaaditaan asianmukaisia muutoksia erotusmenettelyihin, kuten alan asiantuntijat tietävät.

20

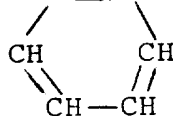


25

Esim.	R <sub>1</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Sp. (°C)
10(a)	Isopropyyli	Cl	H	200-202°
10(b)	Sek.-butyyli	Cl	H	178-179°
10(c)	Isobutyyli	Cl	H	163-165°
10(d)	Syklopentyyli	Cl	H	(haj) 185-210°
10(e)	Fenyyli	Cl	H	271-276°
10(f)	4-metoksifenyyli	Cl	H	214-219°
10(g)	Sykloheksyyli	Cl	H	206-210°
10(h)	Isobutyyli	H	H	210-212°
10(i)	Syklopropyyli	Cl	H	204-206°

35

Esim.	R <sub>1</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Sp. (°C)
10(j)	Propyyli	Ph	H	235-236 <sup>o</sup>
10(k)	Propyyli	Me	Cl	214-217 <sup>o</sup>
10(l)	Propyyli	-(CH=CH) <sub>2</sub> -		157-159 <sup>o</sup>
5 10(m)	Sykloheptyyli	Cl	H	156-162 <sup>o</sup>
10(n)	Sykloheksyyli	Cl	Cl	215 <sup>o</sup>
10(p)	Metyyli	Cl	F	215-217 <sup>o</sup>
10(q)	Propyyli	OMe	H	178-179 <sup>o</sup>
10(r)	Propyyli	Cl	F	186-188 <sup>o</sup>
10 10(s)	Propyyli	Cl	H	174-175 <sup>o</sup>
10(t)	Sykloheksyyylimetyyli	Cl	H	148-150 <sup>o</sup>
10(u)	3-Butenyyli	Cl	H	184-185 <sup>o</sup>
10(v)	Propyyli	-CH=CH-CCl=CH-		(a)
10(w)	Propyyli	H	CF <sub>3</sub>	126-128 <sup>o</sup>
15 10(x)	4-fluorifenyli	Cl	H	279 <sup>o</sup>
10(y) (b)	Metyyli	-C=C-CH=CH-		248-262 <sup>o</sup>



20

(a) vapaan emäksen kiehumispiste 168<sup>o</sup>C/0,05 mmHg

(b) dietyleeniglykolidimetyylieetteri korvattu etyleeni-glykolidimetyylieetterillä

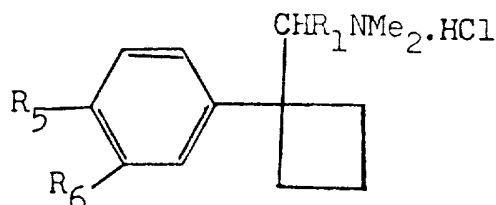
Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin 1-[1-(4-kloori-2-fluorifenyli)-syklobutyli]butyyliamiinia (kp. 99<sup>o</sup>C/0,05 mmHg). (Kaava I, n = 0; R<sub>1</sub> = propyyli; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> ja R<sub>4</sub> = H; R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>6</sub> = 2-F), 1-[1-(2-fluorifenyli)syklobutyli]butyyliamiinihydrokloridia (sp. 179-180<sup>o</sup>C). (Kaava I, n = 0; R<sub>1</sub> = propyyli; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> = H ja R<sub>6</sub> = 2-F) ja 1-[1-(4-kloori-2-metyylifenyli)syklobutyli]butyyliamiinihydrokloridia (sp. 188-190<sup>o</sup>C) (kaava I, n = 0; R<sub>1</sub> = propyyli; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> ja R<sub>4</sub> = H; R<sub>5</sub> = 4-Cl ja R<sub>6</sub> = 2-Me) esimerkkeinä 10(z), 10(aa) ja 10(bb) vastaavasti.

35

Esimerkki 11

Esimerkin 10(c) mukaista tuotetta (3,3 g) vapaana emäksenä, muurahaishappoa (2,99 g) ja vettä (1 ml) sekoi-  
 tettiin keskenään jäädyttäen. Lisättiin formaldehydin 37-  
 5 40-prosenttista vesiliuosta (3,93 ml) ja seosta lämmitettiin  
 18 tuntia alueella 85-95°C olevassa lämpötilassa. Lisättiin  
 ylimäärä laimeaa suolahappoa ja liuos haihdutettiin kuiviin.  
 Jäännös tehtiin emäksiseksi 5N-natriumhydroksidiliuoksella  
 ja tuote uutettiin eetterillä. Poistettaessa eetteri haihdut-  
 10 tamalla saatiin vaaleankeltaista öljyä, joka liuotettiin pro-  
 pan-2-olin (4 ml) ja eetterin (20 ml) seokseen ja lisät-  
 tiin väkevöityä suolahappoa (2 ml) tipottain. Liuos haihdu-  
 tettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin toistuvasti etanoliin  
 ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin kumia, jota tritu-  
 15 roitiin petroolieetterillä (kp. 60-80°C) kiinteän keltaisen  
 aineen saamiseksi, joka kiteytettiin uudestaan asetonista.  
 Tuote oli N,N-dimetyyli-1- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyylisyklobutyyl)-  
 3-metyylibutyylamiinihydrokloridia (sp. 195-197°C). (Kaava I,  
 n = 0; R<sub>1</sub> = isobutyyl; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = Me; R<sub>5</sub> = 4-Cl ja R<sub>6</sub> = H).  
 20 Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin seuraavat kaa-  
 van I mukaiset yhdisteet.

5



Esim.	Lähtömateriaali	R <sub>1</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Sp. (°C)
10	11(a)	10(h) Isobutyryli	H	H	195-198°
	11(b)	10(j) Propyyli	Ph	H	194-196°
	11(c)	10(n) Sykloheksyyli	Cl	Cl	227-228°
	11(d)	10(q) Propyyli	OMe	H	187-188°
	11(e)	10(s) Propyyli	Cl	H	194-196°
15	11(f)	10(t) Sykloheksyyli- metyyli	Cl	H	194-196°
	11(g)	10(u) 3-Butenylyli	Cl	H	165-167°
	11(h)	10(v) Propyyli	-CH=CH-CCl=CH-	(a)	
	11(i)	— Isobutyryli	Cl	Cl	225-226°
20	11(j)	10(x) 4-fluorifenylyli	Cl	H	234°
	11(k)	— Propyyli Isopropyyli	H	H	211-213°

(a) vapaan emäksen kiehumispiste 250°C/0,05 mmHg

25 Esimerkki 11(1)

Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin N,N-dimetyyli-1- $\langle$ 1-(4-kloori-2-fluorifenylyli)syklobutyryli $\rangle$ butyyliamiinihydrokloridia (sp. 183°C). (Kaava I, n = 0; R<sub>1</sub> = propyyli; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = Me; R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>6</sub> = 2-F).

30 Esimerkki 12

Esimerkin 7 mukaista tuotetta (8,3 g), dietyleeniglykolidimetyylieetteriä (50 ml), vettä (20 ml) ja väkevöityä suolahappoa (20 ml) sekoitettiin keskenään ja seosta keitetiin palauttaen 16 tuntia. Seos kaadettiin veteen, lisätään  
35 NaOH-vesiliuosta ja tuote uutettiin eetteriin. Haihdutettaessa saatiin tummaa öljyä. Näyte tästä öljystä (7,9 g), vettä

(0,7 ml) ja muurahaishappoa (6,5 ml) sekoitettiin keskenään ja seosta keitettiin palauttaen kolme tuntia ja sitten lisättiin väkevöityä suolahappoa (10 ml) ja propan-2-olia (10 ml). Haihdutettaessa kuiviin saatiin N,N-dimetyyli-1- $\overline{1}$ -  
 5 (3,4-dikloorifenyyli)syklobutyylimetyyliamiinihydrokloridia (sp. 195-196°C) valkoisena kiinteänä aineena (kaava I, n = 0; R<sub>1</sub> = propyyli; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = Me; R<sub>5</sub> = 4-Cl ja R<sub>6</sub> = 3-Cl).

Esimerkki 13

1-(4-kloorifenyyli)-1-syklobutaanikarbonitriiliä  
 10 (37,6 g) valmistettuna samalla tavalla kuin esimerkissä 1 esitetty 1-(3,4-dikloorifenyyli)-1-syklobutaanikarbonitriili lisättiin kaliumhydroksidin (32,4 g) liuokseen dimetyleeniglykolissa (370 ml) ja seosta keitettiin palauttaen 3 1/2 tuntia. Reaktioseos kaadettiin jää/vesi-seokseen ja saatua  
 15 liuosta pestiin eetterillä. Vesikerros lisättiin väkevöidyn suolahapon (100 ml) ja jään seokseen ja muodostunut 1-(4-kloorifenyyli)-1-syklobutaanikarboksyylihapon sakka (sp. 86-88°C) otettiin talteen, pestiin vedellä ja kuivattiin.

Edellä esitetyllä tavalla valmistetun hapon (10,5 g)  
 20 liuos tetrahydrofuraanissa (150 ml) lisättiin tipoittain typen alla litiumalumiinihydridin (2 g) sekoitettuun suspensioon tetrahydrofuraanissa (150 ml). Seosta keitettiin palauttaen kaksi tuntia ja lisättiin vettä. Seos suodatettiin piimaan (CELITE - RTM) lävitse ja tuote uutettiin eetteriin.  
 25 Vesipesun ja kuivauksen jälkeen eetteri poistettiin haihduttamalla, jolloin saatiin jäännös, joka kiteytettiin uudelleen petroolieetteristä (kp. 60-80°C). Tuote oli 1- $\overline{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyylimetyylialkoholia (sp. 60-62°C).

Edellä esitetyllä tavalla valmistetun alkoholin (60 g)  
 30 liuosta pyridiinissä (52 ml) lisättiin tipoittain jäällä jäädytettyyn p-tolueenisulfonylikloridin (60 g) liuokseen pyridiinissä (100 ml). Lämpötilan annettiin nousta huoneenlämpötilaan ja pidettiin siinä 18 tuntia. Kaadettaessa reaktioseos jään ja väkevöidyn suolahapon (200 ml) seokseen saostui  
 35 1- $\overline{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyylimetyyli-p-tolueenisulfonaatti (sp. 99-100°C).

Edellä esitetyllä tavalla valmistetun sulfonaatti-yhdisteen (97 g) ja natriumsyanidin (16,6 g) liuosta dimetyylisulfoksidissa (370 ml) kuumennettiin vesihöyryhau-  
teessa 18 tuntia. Seos kaadettiin veteen ja sitä uutettiin  
5 eetterillä. Pesun ja kuivauksen jälkeen poistettiin eetteri  
haihduttamalla, jolloin saatiin 2-(4-kloorifenyyli)syklo-  
butyyliasetonitriiliä oleva kiinteä jäännös (sp. 63-65°C).

Di-isopropyylimamiinin (16,5 g) liuosta kuivassa tetrahydrofuraanissa (50 ml) sekoitettiin 0°C lämpötilassa ty-  
10 pen alla ja lisättiin n-butyylilitiumin 1,6 M liuos heksaa-  
nissa (100 ml) tipoittain. Reaktioseosta sekoitettiin 30 mi-  
nuuttia ja se jäähdytettiin sitten -78°C lämpötilaan. Edel-  
lä esitetyllä tavalla valmistetun 2-(4-kloorifenyyli)-  
syklobutyyliasetonitriilin (9,5 g) liuos kuivassa tetra-  
15 hydrofuraanissa (25 ml) lisättiin tipoittain. Seoksen lämpö-  
tilan annettiin nousta 0°C:seen ja seosta sekoitettiin 10  
minuuttia ennen liuoksen lisäämistä, joka sisälsi metyyli-  
jodidia (10 ml) tetrahydrofuraanissa (10 ml). Lisättiin tetra-  
hydrofuraania (75 ml) homogeenisen liuoksen saamiseksi ja  
20 vielä lisättiin metyylijodidin (4 ml) liuos tetrahydrofuraa-  
nissa (10 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kak-  
si tuntia ja sitten lisättiin vettä (50 ml). Vesifaasi pes-  
tiin eetterillä ja reaktioseoksen orgaaniseen faasiin sisälty-  
vällä eetterillä. Yhdistettyjä orgaanisia faaseja pestiin  
25 kolme kertaa 5N suolahapolla, kolme kertaa vedellä, kuivat-  
tiin ja haihdutettiin öljyn saamiseksi, joka kiinteytyi ja  
kiteytettiin uudestaan metyloidusta teollisuusalkoholista,  
jolloin saatiin 2-(4-kloorifenyyli)syklobutyyli-2-metyy-  
lipropionitriiliä (sp. 73-75°C).

30 Edellä valmistettua nitriiliä (4 g) keitettiin pa-  
lauttaen kaliumhydroksidin (8 g) kanssa dietyleeniglykolis-  
sa (40 ml) 24 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, lisättiin  
veteen (50 ml) ja vesifaasia pestiin kahdesti eetterillä.  
Vesifaasi tehtiin happamaksi 5N suolahapolla ja sitä uutet-  
35 tiin kolmella annoksella eetteriä. Yhdistetyt eetteriuutteet



pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine, joka kiteytettiin uudestaan petroolieetteristä (kp. 60-80°C), jolloin saatiin 2-(1-(4-kloorifenyyli)syklobutyyli)-2-metyylipropionihappoa (sp. 5 95-110°C).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettuun happoon (2 g) lisättiin oksalyylidikloridia (10 ml) ja alkukuohumisen loputtua keitettiin seosta palauttaen tunti. Ylimääräinen oksalyylidikloridi poistettiin tislaamalla ja jäännösöljy lisättiin väkevöityyn ammoniakkin vesiliuokseen (75 ml). Muodostunut 10 öljymäinen kiinteä aine uutettiin etyyliasetaattiin. Uute pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 2-(1-(4-kloorifenyyli)syklobutyyli)-2-metyylipropionamidi.

Edellä esitetyllä tavalla valmistettu amidi (1,34 g) 15 liuotettiin asetonitriilin (8 ml) ja veden (8 ml) seokseen ja lisättiin jodosobentseenibistrifluoriasetaattia (3,4 g) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 5 1/2 tuntia. Lisättiin vettä (75 ml) ja väkevöityä suolahappoa (8 ml) ja seosta uutettiin eetterillä. Eetteriuute pestiin 5N suolahapolla ja vesifaasi tehtiin emäksiseksi ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy. Öljy liuotettiin petroolieetteriin (kp. 20 80-100°C) ja kuivaa kloorivetykaasua johdettiin liuoksen lävitse. Suodattamalla saatiin talteen 1-(1-(4-kloorifenyyli)syklobutyyli)-1-metyylietyyliamiinihydrokloridia (sp. 257-259°C) (kaava I, n = 0; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = Me; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H; R<sub>5</sub> = 4-Cl; 25 R<sub>6</sub> = H).

#### Esimerkki 14

Esimerkin 4(h) mukaista tuotetta (3,4 g) sekoitettiin vedettömän natriumformaatin (0,72 g), 98-prosenttisen muura- 30 haishapon (10 ml) ja 37-40 prosenttisen formaldehydin vesiliuoksen (5 ml) kanssa ja seosta kuumennettiin 85-95°C lämpötilassa 16 tuntia. Seos laimennettiin vedellä (50 ml) ja tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 10 natriumhydroksidin vesiliuoksella. Emäksistä vesiliuosta uutettiin eetterillä, pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla. Kuivan 35 kloorivetykaasun annettiin kuplia eetteriuutteen lävitse,

jolloin saatiin N,N-dimetyyli-1-(1-(4-kloori-3-trifluorimetyylifenyyli)syklobutyyli)etyyliamiinihydrokloridin valkoinen sakka (sp. 246-247°C) (kaava I, n = 0; R<sub>1</sub> = Me; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = Me; R<sub>5</sub> = 4-Cl ja R<sub>6</sub> = 3-CF<sub>3</sub>).

5 Esimerkki 15

Keksinnön mukaisten yhdisteiden suolojen valmistusta esitellään seuraavien esimerkkien avulla, joissa ekvimolaariset määrät emästä ja happoa lisättiin liuottimeen. Suola erotettiin liuoksesta tavanomaisten menetelmien avulla.

10

Esim.	Emäs	Happo	Liuotin	Suolan sp. (°C)
15(a)	10(s)	Sitruunahappo	Vesipitoinen asetoni	158-160°C
15(b)	10(s)	Maleiinihappo	Eetteri	155-157°C
15(c)	10(s)	Meripihkahappo	Eetteri	152-155°C
15(d)	(2)	L(+)-viinihappo	I.M.S.	150-153°C
15(e)	huom. (a)	Sitruunahappo	Eetteri/meta- noli	163-164°C (haj.)

15

(a) Emäs oli 1-(1-(3,4-dimetyylifenyyli)syklobutyyli)-3-metyyliamiinia valmistettuna esimerkissä 10 esitetyllä tavalla.

20

Esimerkki 16

Liuokseen, joka sisälsi bromibentseeniä (15,7 g) eetterissä (50 ml) lisättiin tipoittain ja jäähdyttäen magnesiumlastuja (2,4 g) typpiatomosfäärissä. 1-(4-kloorifenyyli)syklobutaanikarbonitriilin (19,1 g), joka oli valmistettu esimerkissä 1 esitetyllä tavalla 1-(3,4-dikloorifenyyli)syklobutaanikarbonitriilin suhteen, liuos eetterissä (50 ml) lisättiin ja eetteri korvattiin kuivalla tolueenilla (130 ml). Reaktioseosta kuumennettiin vesihöyryhauteessa yksi tunti.

30 Näyte (20 ml) saadusta liuoksesta lisättiin natriumboorihydridin (1 g) liuokseen dietyleeniglykolidimetyylieetterissä (60 ml) ja seosta sekoitettiin 1 1/2 tuntia. Lisättiin hitaasti vettä (60 ml) ja vesikerros uutettiin tolueenilla. Tolueenuutteet pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin,

35 jolloin saatiin jäännös, joka liuotettiin metanoliin (50 ml).

Lisättiin 6N suolahappoa (5 ml) ja liuos suodatettiin ja haihdutettiin. Trituroitaessa kuivalla asetonilla saatiin  $\alpha$ -[1-(4-kloorifenyylisyklobutyyl)]bentsyyliamiinihydrokloridia (sp. 277-279°C). (Kaava I, n = 0; R<sub>1</sub> = Ph; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H; R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>6</sub> = H).

#### Esimerkki 17

Metyyliformaattia (62 ml) lisättiin tipoittein sekoittaen isopropyliamiiniin (85,5 ml) nopeudella, jolloin säilytettiin heikot palautuskeitto-olosuhteet. Sekoittamista jatkettiin 2 tuntia lisäyksen jälkeen. Metanoli poistettiin tislaamalla 100°C lämpötilassa ja tislauksessa saatiin N-isopropyyliformamidia (kp. 108-109°C/mmHg).

1-asetyyli-1-(4-kloorifenyylisyklobutaania (10,4 g) valmistettuna samalla tavalla kuin esimerkissä 1 esitetty 1-asetyyli-1-(3,4-dikloorifenyylisyklobutaani ja 98-prosenttista muurahaishappoa (5 ml) lisättiin N-isopropyyliformamidiin (43,5 g) ja seosta kuumennettiin 180°C lämpötilassa 4 tuntia. Lähtömateriaalin ylimäärä poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa (20 mmHg), jolloin saatiin viskoosi jäännös, jota keitettiin palauttaen väkevöidyn suolahapon (30 ml) kanssa 6 tuntia. Reaktioseos pestiin eetterillä, kunnes saatiin väritön liuos. Vesifaasi tehtiin emäksiseksi, uutettiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy, joka liuotettiin 5N suolahappoon. Haihdutettaessa saatiin keltainen öljy, jota trituroitiin petrooli-eetterillä (kp. 62-68°C) ja tällöin saatiin N-isopropyyli-1-[1-(4-kloorifenyylisyklobutyyl)]etyyliamiinihydrokloridia (sp. 170-174°C) (kaava I, n = 0; R<sub>1</sub> = Me; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = isopropyyli; R<sub>4</sub> = H; R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>6</sub> = H).

#### Esimerkki 18

Esimerkissä 1 esitettyllä tavalla valmistettua 1-asetyyli-(3,4-dikloorifenyylisyklobutaania (7,0 g) lisättiin hitaasti pyrrolidiiniin (25 ml) ja 98-prosenttisen muurahaishapon (15 ml) seokseen, jota kuumennettiin 130-135°C lämpötilassa 5 tuntia. Seosta sekoitettiin ja kuumennettiin 160-165°C lämpötilassa 16 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen seos kaa-

77223

dettiin 5N suolahappoon (200 ml). Liuos pestiin eetterillä,
 tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidin vesiliuoksella ja
 sitä uutettiin eetterillä. Eetteriuute pestiin vedellä,
 kuivattiin ja kloorivetykaasua johdettiin uutteeseen, jo-
 5 ka sitten haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä trituroitiin kui-
 valla eetterillä, jolloin saatiin kiinteä aine, joka kitey-
 tettiin uudelleen propan-2-olista ja tällöin saatiin
 N-1-(1-(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli)etyylipyrrolidiini-
 hydrokloridia (sp. 233-235°C). (Kaava I, n = 0; R<sub>1</sub> = Me; R<sub>2</sub> =
 10 H; R<sub>3</sub> ja R<sub>4</sub> yhdessä typpiätomien kanssa, johon ne ovat liit-
 tyneet, muodostavat pyrrolidiinirenkaan; R<sub>4</sub> = 4-Cl ja R<sub>6</sub> =
 3-Cl).

#### Esimerkki 19

Esimerkissä 13 esitetyllä tavalla valmistettua 1-(4-
 15 kloorifenyyli)-1-syklobutaanikarboksyylihappoa (10,5 g) kei-
 tettiin palauttaen tionyylikloridin (20 ml) kanssa 2 1/2
 tuntia. Tionyylikloridin ylimäärä poistettiin haihduttamalla
 ja edellämäinitun hapon happokloridi erotettiin tislaamalla
 (kp. 82-96°C/0,2 mmHg).

20 Happokloridin (23,0) liuos kuivassa tetrahydrofuraan-
 nissa (100 ml) lisättiin hitaasti magnesiumlastujen (3,0 g)
 ja etyylibromidin (12,0 g) reaktiotuotteeseen kuivassa tet-
 rahydrofuraanissa välillä -70°C ja -60°C olevassa lämpöti-
 lassa. Lämpötila pidettiin arvossa -60°C tunnin ajan ja sen
 25 annettiin sitten nousta arvoon 0°C. Lisättiin vettä (50 ml)
 ja sitten 5N suolahappoa (150 ml) jäädyttäen. Reaktiotuo-
 tetta uutettiin eetterillä, pestiin vedellä ja natriumbi-
 karbonaattiliuoksella sekä kuivattiin. Liuotin poistettiin
 haihduttamalla ja tislauksessa saatiin 1-propionyyli-1-(4-
 30 kloorifenyyli)syklobutaania (kp. 96-104°C/0,25 mmHg).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettu ketoni muutet-
 tiin N,N-dimetyyli-1-(1-(4-kloorifenyyli)syklobutyyli)propyy-
 liamiinihydrokloridiksi (sp. 213-215°C) esimerkissä 12 esi-
 tetyllä tavalla. (Kaava I, n = 0; R<sub>1</sub> = Et; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> =
 35 Me; R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>6</sub> = H).

Esimerkki 20

Seos, joka sisälsi 1-asetyyli-1-(4-kloorifenyyl)-  
 syklobutaania (61 g) valmistettu samalla tavalla kuin esi-  
 merkissä 1 esitetty 1-asetyyli-1-(3,4-dikloorifenyyl)syk-  
 5 lobutaani, platinaoksidia (0,75 g), metyyliamiinin 33-pro-  
 senttista liuosta etanolissa (60 g) ja etanolia (30 ml),  
 pantiin autoklaaviin. Autoklaavi täytettiin vedyllä ja si-  
 tä pidettiin noin 60°C lämpötilassa ja 20 baarin paineessa  
 10 tuntia. Reaktioseos suodatettiin aktiivihiilen lävitse  
 ja kiinteät aineet pestiin absoluuttisella alkoholilla. Liuot-  
 timet poistettiin haihduttamalla ja näytettä jäännöksestä  
 (10 g) ravisteltiin 2M suolahapon (50 ml) ja eetterin (50 ml)  
 kanssa. Vesikerros tehtiin emäksiseksi ja uutettiin eette-  
 rillä. Eetteriuutteesta saatiin haihdutettaessa neste, joka  
 15 tislattiin (109°C/0,3 mmHg) ja saatiin N-metyyli-1- $\overline{1}$ -(4-  
 kloorifenyyl)syklobutyyl)7etyyliamiinia (kaava I, n = 0;  
 R<sub>1</sub> = Me; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = Me; R<sub>4</sub> = H; R<sub>5</sub> = 4-Cl ja R<sub>6</sub> = H).

Esimerkki 21

Natriumboorihydridiä (2,0 g) lisättiin 1- $\overline{1}$ -(3,4-di-  
 20 kloorifenyyl)syklobutyyl)7etyyliamiinin (1,5 g valmistet-  
 tuna käsittelemällä esimerkin 1 mukaista tuotetta natrium-  
 hydroksidin vesiliuoksella) liuokseen jääetikkahapossa (30 ml).  
 Seosta kuumennettiin 95-100°C lämpötilassa 16 tuntia ja jääh-  
 dytettiin sitten. Lisättiin natriumhydroksidin vesiliuosta ja  
 25 reaktioseosta uutettiin eetterillä. Eetteriuutetta ravistel-  
 tiin 5N suolahapon kanssa ja vesikerros pestiin eetterillä,  
 tehtiin emäksiseksi ja uutettiin eetterillä. Kloorivety-  
 kaasua johdettiin eetteriuutteeseen, joka haihdutettiin kui-  
 viin. Trituroitaessa asetonilla saatiin N-etyyli-1- $\overline{1}$ -(3,4-  
 30 dikloorifenyyl)syklobutyyl)7etyyliamiinihydrokloridia (sp.  
 211-212°C). (Kaava I, n = 0; R<sub>1</sub> = Me; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = Et;  
 R<sub>4</sub> = H; R<sub>5</sub> = 4-Cl ja R<sub>6</sub> = 3-Cl).

Esimerkki 22

Seosta, joka sisälsi N-etyyli-1- $\overline{1}$ -(3,4-dikloorifenyyl-  
 35 li)syklobutyyl)7etyyliamiinia (0,5 g valmistettuna käsittele-  
 mällä esimerkin 21 mukaista tuotetta natriumhydroksidin vesi-

liuoksella) ja etikkahapon anhydridiä (1 ml), kuumennettiin 40-45°C lämpötilassa 30 minuuttia. Reaktioseos tehtiin emäksiseksi ja sitä uutettiin eetterillä. Eetteriuute pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin

5 N-asetyyli-N-etyyli-1- $\sqrt{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli)etyyliamiinia öljynä.

Tämä öljy liuotettiin tetrahydrofuraaniin (10 ml) ja lisättiin tipoitain boraanidimetyylisulfidi-kompleksia (0,5 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaksi

10 tuntia ja kuumennettiin sitten 35-40°C lämpötilaan 30 minuuttia ajaksi. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos tehtiin emäksiseksi ja uutettiin eetterillä. Kloorivetykaasua johdettiin kuivattuun eetteriuutteeseen, joka haihdutettiin kuiviin. Trituroitaessa eetterillä saatiin N,N-dietyyli-1- $\sqrt{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli)etyyliamiinihydrokloridia (sp. 199-

15 201°C). (Kaava I, n = 0; R<sub>1</sub> = Me; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = Et; R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>6</sub> = 3-Cl).

#### Esimerkki 23

Seosta, joka sisälsi 1-asetyyli-1-(3,4-dikloorifenyyli)syklobutaania (2,2 g) valmistettuna esimerkissä 1 esitetyllä tavalla, ammoniumasetaattia (7 g), natriumsyaaniboorihydridiä (0,4 g) ja metanolia (28 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa neljä vuorokautta. Reaktioseos kaadettiin jään ja veden seokseen ja saatua seosta uutettiin eetterillä.

25 Eetteriuute pestiin vedellä, kuivattiin ja eetteri poistettiin, jolloin saatiin 1- $\sqrt{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli)etyyliamiinia öljynä, joka tunnistettiin normaalien analyttisten menetelmien avulla esimerkin mukaiseksi yhdisteeksi sen vapaan emäksen muodossa.

#### Esimerkki 24

Seosta, joka sisälsi 1-asetyyli-1-(3,4-dikloorifenyyli)syklobutaania (4,86 g) valmistettuna esimerkissä 1 esitetyllä tavalla, hydroksyyliamiinihydrokloridia (1,6 g), natriumasetatitrihydraattia (3,3 g), metyloitua teollisuus-

35 alkoholia (15 ml) ja vettä (2 ml), keitettiin palauttaen 20 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos kaadettiin veteen ja

erottunut öljy jäädytettiin, jolloin saatiin kiinteä aine, joka kiteytettiin uudestaan metyloidusta teollisuusalkoholistista ja saatiin 1-asetyyli-1-(3,4-dikloorifenyyli)-syklobutaanioksiimia (sp. 120-121°C).

5 Edellä esitetyllä tavalla valmistetun oksiimin (4,0 g) liuos eetterissä (50 ml) lisättiin hitaasti sekoitettuun litiumalumiinihydridin (0,9 g) suspensioon eetterissä (50 ml) typen alla. Seosta keitettiin palauttaen yksi tunti ja jäädyttämisen jälkeen lisättiin vettä ja sitten Rochelle-suolan  
10 (kaliumnatriumtartraattitetrahydraatti) 20-prosenttista vesiliuosta (27 ml) ja natriumhydroksidin 10-prosenttista vesiliuosta (6 ml). Reaktioseosta sekoitettiin tunti ja sitä uutettiin sitten jatkuvasti eetterillä 18 tuntia. Eetteri-  
uute kuivattiin ja eetteri poistettiin, jolloin saatiin kiin-  
15 teä aine, josta 1- $\sqrt{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli)etyyliamiini erotettiin korkeapaineisen nestekromatograafisen menettelyn avulla. Tuote todettiin analyyttisten standardimenetelmien avulla esimerkin I mukaiseksi yhdisteeksi sen vapaan emäksen muodossa.

#### 20 Esimerkki 25

Di-isobutyylialuminihydridin 1M liuosta (200 ml) lisättiin typen alla 1-fenyyli-1-syklobutaanikarbonitriiliin (31,4 g) liuokseen eetterissä (100 ml) -30°C alapuolella olevassa lämpötilassa. Lämpötila pidettiin sitten 0°C alapuo-  
25 lella 30 minuuttia ja lisättiin 5N suolahappoa (200 ml) -10°C lämpötilassa. Reaktioseos pestiin petroolieetterillä (kp. 60-80°C) ja lämmitettiin sitten 40°C lämpötilaan. Reaktioseosta uutettuun petroolieetterillä (kp. 60-80°C) ja uute kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1-fenyyli-1-  
30 syklobutaanikarbaldehydiä öljynä.

Metyyliamiinin annettiin kuplia edellä esitetyllä tavalla valmistetun aldehydin (9,4 g) liuoksen lävitse tolueenissa (100 ml) ja seoksen lämpötila pidettiin tällöin 0°C alapuolella. Magnesiumsulfaattia (20 g), joka oli kuivattu  
35 liekin yläpuolella ja sitten jäädytetty typen alla, lisättiin reaktioseokseen, jota pidettiin sitten 16 tuntia huo-

neen lämpötilassa ennen sen suodattamista. Tolueneeni poistettiin sitten haihduttamalla ja jäännös liuotettiin eetteriin (50 ml). Tämä liuos lisättiin propyyllilitiumin liuokseen, joka oli valmistettu lisäämällä hitaasti ylimäärä

5 propyylibromidia (12,8 g) litiumin (1,26 g) suspensioon eetterissä (50 ml). Muodostunutta seosta pidettiin 16 tuntia huoneenlämpötilassa. Reagoimattoman litiumin jäännökset poistettiin suodattamalla ja suodos pestiin eetterillä, vedellä ja sitten 5N suolahapolla. Suodosta ja pesuliukoja kuumennettiin

10 tiin vesihöyryhauteessa tunti. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseosta pestiin eetterillä ja vesipitoinen kerros tehtiin emäkseksi natriumhydroksidin vesiliuoksella. Reaktioseosta uutettiin eetterillä ja uutis kuivattiin ja eetteri poistettiin, jolloin saadusta jäännöksestä erotettiin tislamalla

15 N-metyyli-1-(1-fenyyllisyklobutyyli)butyyliamiinia (kp. 80-86°C/0,1 mmHg).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettua amiinia (2,3 g) liuotettiin eetteriin (40 ml) ja kloorivetykaasua johdettiin liuoksen lävitse N-metyyli-1-(1-fenyyllisyklobutyyli)butyyliamiinihydrokloridin saostamiseksi (sp. 196-197°C). (Kaava I, n = 0; R<sub>1</sub> = propyyli; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = Me; R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H).

20

#### Esimerkki 26

Liuos, joka sisälsi 1-(3-kloori-5-metyylifenyyli)-1-syklobutaanikarbonitriiliä (8,0 g) eetterissä (40 ml), lisättiin

25 propyylimagnesiumbromidin (valmistettuna 1-bromipropaanin (6,7 g) ja magnesiumin (1,3 g) välisellä reaktiolla) liuokseen eetterissä (80 ml) ja seosta keitettiin palauttaen 2 1/2 tuntia. Kaksikolmasosaa eetteristä poistettiin haihduttamalla ja sitten, jäähdyttämisen jälkeen, lisättiin

30 natriumboorihydridin (3,5 g) liuos etanolissa (150 ml). Seosta pidettiin 50°C lämpötilassa yksi tunti ja sitten lisättiin vettä (50 ml) ja 5N suolahappoa (50 ml). Eetterikerros erotettiin, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteä aine, joka kiteytettäessä uudestaan propan-2-olista

35 antoi 1-1-(3-kloori-5-metyylifenyyli)syklobutyyli-butyyliamiinihydrokloridia (sp. 145-146°C).



Edellä esitetyllä tavalla valmistettua hydrokloridi-suolaa ravisteltiin eetterin ja 5N natriumhydroksidiliuoksen kanssa ja eetterikerros poistettiin haihduttamalla, jolloin saatiin primäärinen amiini, joka muutettiin esimerkissä 2 esitetyllä tavalla N,N-dimetyyli- $\sqrt{1}$ -(3-kloori-5-metyylifenyyli)-syklobutyyl $\sqrt{}$ butyyliamiinihydrokloridiksi (sp. 148°C) (kaava I, n = 0; R<sub>1</sub> = propyyli; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = Me; R<sub>5</sub> = 3-Cl ja R<sub>6</sub> = 5-Me).

Esimerkki 27

10 1-(4-kloorifenyyli)-1-syklobutaanikarbonitriiliä (37,6 g) valmistettuna samalla tavalla kuin 1-(3,4-dikloorifenyyli)-1-syklobutaanikarbonitriili esimerkissä 1 lisättiin kaliumhydroksidin (32,4 g) liuokseen dietyleeniglykolissa (370 ml) ja seosta keitettiin palauttaen 3 1/2 tuntia. Reaktio-  
15 seos kaadettiin jää/vesi-seokseen ja muodostunutta liuosta pestiin eetterillä. Vesipitoinen kerros lisättiin väkevöidyn suolahapon (100 ml) ja jään seokseen ja saatu 1-(4-kloorifenyyli)-1-syklobutaanikarboksyylihapon (sp. 86-88°C) sakka otettiin talteen, pestiin vedellä ja kuivattiin.

20 Edellä esitetyllä tavalla valmistetun hapon (10,5 g) liuos tetrahydrofuraanissa (150 ml) lisättiin tipoittain typen alla litiumalumiinihydridin (2 g) sekoitettuun suspensioon tetrahydrofuraanissa (150 ml). Seosta keitettiin palauttaen ja sekoittaen 2 tuntia ja sitten lisättiin vettä. Seos suodattettiin piiman (CELITE<sup>®</sup>) lävitse ja tuote uutettiin eetteriin. Vesipesun ja kuivauksen jälkeen eetteri poistettiin haihduttamalla, jolloin saatiin jäännös, joka kiteytettiin uudestaan petroolieetteristä (kp. 60-80°C). Tuote oli 1- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyl $\sqrt{}$ -metyylialkoholia (sp. 60-62°C).

30 Edellä esitetyllä tavalla valmistetun alkoholin (60 g) liuos pyridiinissä (52 ml) lisättiin tipoittain p-tolueenisulfonnylikloridin (60 g) liuokseen pyridiinissä (100 ml) jäillä jäähdyttäen. Lämpötilan annettiin nousta huoneenlämpötilaan ja pidettiin sitä tässä arvossa 18 tuntia. Kaadettaessa reaktio-  
35 tioseos jään ja väkevöidyn suolahapon (200 ml) seokseen saostui 1- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyl $\sqrt{}$ metyyli-p-tolueenisulfonaattia (sp. 99 - 100°C).

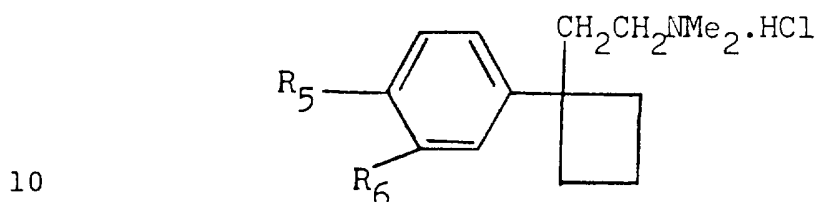
Edellä esitetyllä tavalla valmistetun sulfonaatti-yhdisteen (97 g) ja natriumsyanidin (16,6 g) liuosta dime-tyylisulfoksidissa (370 ml) kuumennettiin vesihöyryhauteessa 18 tuntia. Pesun ja kuivauksen jälkeen poistettiin eetteri haihduttamalla, jolloin saatiin kiinteä 2-(1-(4-kloorifenyylisyklobutyyli)asetonitriiliä oleva jäännös (sp. 63-65°C).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettua asetonitriiliä (20 g) liuotettiin eetteriin (120 ml) ja liuos lisättiin tipoittain typen alla litiumalumiinihydridin (5,84 g) sekoitettuun suspensioon eetterissä (80 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 1/2 tuntia ja sitten palautuskeittään edelleen 2 tuntia. Vettä lisättiin tipoittain ja saatu seos suodatettiin piimaan lävitse. Jäännös pestiin eetterillä. Suodosta uutettiin eetterillä ja yhdistettyjä eetteriosuuksia pestiin vedellä ja uutettiin 5N suolahapolla. Happoliuos pestiin eetterillä ja lisättiin NaOH-vesiliuosta. Tuote uutettiin eetteriin ja uutos pestiin vedellä, kuivatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin jäännös, josta tislattaessa saatiin 2-(1-(4-kloorifenyylisyklobutyyli)-etyyliamiinia (kp. 119-121°C/1,5 mmHg).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettua etyyliamiinia (6,9 g), 98-prosenttista muurahaishappoa (6,6 ml), vettä (0,9 g) ja 37-40 prosenttista formaldehydin vesiliuosta (9 ml) kuumennettiin vesihöyryhauteessa 18 tuntia. Seos jäähdytettiin ja lisättiin ylimäärä väkevöityä suolahappoa. Haihdutettaessa kuiviin saatiin keltainen kiinteä jäännös. Kiinteä aine jaettiin dikloorimetaanin ja 5N natriumhydroksidiliuoksen avulla ja vesipitoista kerrosta uutettiin toisella osuudella dikloorimetaania. Dikloorimetaaniosuudet yhdistettiin, pestiin vedellä, kuivatettiin ja haihdutettiin kiinteäksi jäännökseksi, joka liuotettiin propan-2-oliin (15 ml) ja lisättiin väkevöityä suolahappoa pH-arvoon 2. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin uudestaan etyyliasetaatista, jolloin saatiin N,N-dimetyyli-2-(1-(4-

kloorifenyyli)syklobutyylī)etyyliamiinihydrokloridin vä-  
rittömiä kiteitä (sp. 220-222°C) (kaava I, n = 1; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> =  
H; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = Me; R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> = H).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin seuraavat  
5 yhdisteet:



Esim.	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	HCl-suolan sp, (°C)
27(a)	Cl	Cl	218-220°
27(b)	I	H	263-265°
15 27(c)	-CH=CH -	-CH=CH-	234-236°

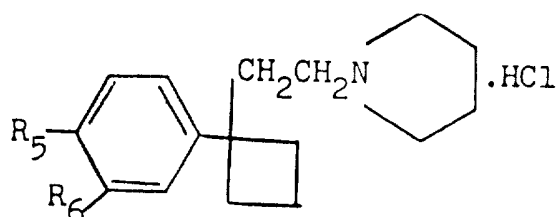
27(d) vastaavalla tavalla valmistettiin N,N-dimetyyli-2-  
20 1-(4-kloori-2-fluorifenyyli)syklobutyylī)etyyli-  
amiinihydrokloridia (sp. 232-233°C, haj.).

#### Esimerkki 28

Esimerkin 27 mukaan valmistettua 2-1-(4-kloori-  
fenyyli)syklobutyylī)etyyliamiinia (12 g), 1,4-dibromi-  
butaania (12,4 g) ja vedetöntä natriumkarbonaattia (14,3 g)  
25 sekoitettiin ksyleeniin (100 ml) ja seosta keitettiin pa-  
lauttaen ja sekoittaen 16 tuntia. Seos jäädytettiin, suo-  
datettiin ja ksyleeni poistettiin haihduttamalla, jolloin  
saatiin jäännös, josta tislattaessa saatiin N-2-1-(4-  
kloorifenyyli)syklobutyylī)etyylipyrrolidiiniä (kp. 148-  
30 150°C/1,5 mmHg) (kaava I, n = 1; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> ja R<sub>4</sub> yh-  
dessä typpiätomien kanssa muodostavat pyrrolidiinirenkaan;  
R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> = H).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin seuraavat  
yhdisteet ja eristettiin hydrokloridisuoloinaan.

5



Esim.	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	HCl-suolan sp. (°C)
28 (a)	Cl	Cl	213
10 28 (b)	-CH=CH-CH=CH-		232-233

#### Esimerkki 29

Liuos, joka sisälsi esimerkin 27 mukaan valmistet-  
 tua 2-[1-(4-kloorifenyylisyklobutyyli)asetonitriiliä (30 g)  
 15 eetterissä (100 ml), lisättiin metyylibromidikaasun ja  
 magnesiumlastujen (5,95 g) reaktiotuotteeseen eetterissä  
 (80 ml). Seosta keitettiin palauttaen 4 tuntia. Lisättiin  
 jäitä ja sitten väkevöityä suolahappoa (105 ml) ja seosta  
 keitettiin palauttaen, kunnes kaikki materiaali oli liuen-  
 20 nut. Vesipitoinen kerros pestiin eetterillä ja pesuun käy-  
 tetty eetteri yhdistettiin reaktioseoksen eetterifaasiin.  
 Yhdistetyt eetteriuutteet pestiin vedellä, kuivattiin ja  
 haihdutettiin jäännökseksi, joka tislattiin kahdesti 1-[1-  
 (4-kloorifenyylisyklobutyyli)propan-2-olin saamiseksi  
 25 (kp. 133-136°C/2,5 mmHg).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettua ketonia (5,4 g)  
 sekoitettiin N-metyyliformamidin (18 ml), 98-prosenttisen  
 muurahaishapon (4 ml) ja 25-prosenttisen metyyliamiinin  
 vesiliuoksen (0,6 ml) kanssa ja seosta keitettiin palaut-  
 30 taen 16 tuntia. Seos kaadettiin veteen ja uutettiin dikloo-  
 rimetaanilla. Uutos pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin  
 jäännökseksi, jota keitettiin palauttaen väkevöidyn suola-  
 hapon kanssa (10 ml) 6 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin  
 ja jäännös kuivattiin lisäämällä ja haihduttamalla tyhjiös-  
 35 sä toistuvasti metyloitua teollisuusalkoholia ja tolueenia  
 olevaa seosta. Kiinteä jäännös kiteytettiin uudestaan pro-

pan-2-olista, jolloin saatiin N-metyyli-2- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyli)-1-metyylietyyliamiinihydrokloridia (sp. 193-194°C) (kaava I, n = 1; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = Me; R<sub>4</sub> = H; R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>6</sub> = H; R<sub>7</sub> = Me; R<sub>8</sub> = H).

5 Esimerkki 30

Seos, joka sisälsi esimerkin 29 mukaan valmistettua 1- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyli)propan-2-onia (15 g) ja 98-prosenttista muurahaishappoa (4 ml) lisättiin tipoit-  
 10 tain formamidiin (12 ml) 160°C lämpötilassa. Lämpötila nostettiin arvoon 180°C ja tätä lämpötilaa ylläpidettiin 10 tuntia. Seos jäädytettiin, laimennettiin vedellä ja uutettiin dikloorimetaanilla. Uutos pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin keltaista öljyä, joka hydrolysoitiin väkevöidyllä suolahapolla palautuskeittoa käyttäen. Laimen-  
 15 nuksen jälkeen vedellä pestiin saatu vesiliuos eetterillä, lisättiin NaOH-vesiliuosta ja vesiliuosta uutettiin eetterillä. Utteet pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin jäännökseksi, josta tislamalla saatiin 2- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyli)-1-metyylietyyliamiinia (kp. 105-107°C/0,7 mmHg).

20 Edellä esitettyä amiinia (2,65 g) liuotettiin propan-2-oliin (15 ml) ja lisättiin väkevöityä suolahappoa ti-  
 poittain, kunnes pH-arvo oli 2. Lisättiin eetteriä (110 ml) ja 2- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyli)-1-metyylietyyliamiinihydrokloridin värittömät kiteet otettiin talteen (sp. 184-  
 25 185°C). (Kaava I, n = 1; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H; R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>6</sub> = H; R<sub>7</sub> = Me; R<sub>8</sub> = H).

Esimerkki 31

Esimerkin 30 mukaan valmistettua 2- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyli)-1-metyylietyyliamiinia (3,94 g), 1,4-di-  
 30 bromibutaania (3,82 g), vedetöntä natriumkarbonaattia (4,4 g) ja ksyleeniä (30 ml) sekoitettiin keskenään ja keitettiin palauttaen 16 tuntia. Seos jäädytettiin, suodatettiin ja haihdutettiin jäännökseksi, joka tislattiin kahdesti (kp. 130-  
 132°C/0,5 mmHg). Tislaustuote liuotettiin propan-2-oliin  
 35 (5 ml) ja lisättiin eetteriä (70 ml) ja väkevöityä suolahappoa pH-arvoon 2. Liuos haihdutettiin tyhjiössä ja jäännös ki-

teytettiin uudestaan etyyliasetaatista, jolloin saatiin  $N\text{-}\{2\text{-}\sqrt{1}\text{-}(4\text{-kloorifenyly})\text{syklobutyly}\text{-}1\text{-metyly}\}$  etyyli-pyrrolidiinihydrokloridia (sp. 151-152°C) (kaava I, n = 1;  $R_1, R_2 = H$ ;  $R_3$  ja  $R_4$  yhdessä typpi-atomin kanssa muodostavat pyrrolidiinirenkaan;  $R_5 = 4\text{-Cl}$ ;  $R_6 = H$ ;  $R_7 = Me$ ;  $R_8 = H$ ).

#### Esimerkki 32

Esimerkissä 29 esitetyllä tavalla valmistettua  $1\text{-}\sqrt{1}\text{-}(4\text{-kloorifenyly})\text{syklobutyly}\text{-}propan\text{-}2\text{-onia}$  (25 g) ja muurahaishappoa (98-prosenttista, 10 ml) lisättiin formamidiin (22 ml) 160°C lämpötilassa. Lämpötila nostettiin 175°C:seen ja tätä lämpötilaa ylläpidettiin 16 tuntia. Seos jäädytettiin, uutettiin dikloorimetaanilla. Uutos pestiin vedellä ja haihdutettiin kumiksi, joka kiteytettiin petroolieetteristä (kp. 40-60°C), jolloin saatiin  $N\text{-formyly}\text{-}2\text{-}\sqrt{1}\text{-}(4\text{-kloorifenyly})\text{syklobutyly}\text{-}1\text{-metylylietylyamiinia}$  (sp. 71-73°C).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettua  $N\text{-formyly}\text{-}2\text{-}\sqrt{1}\text{-}(4\text{-kloorifenyly})\text{-}syklobutyly\text{-}1\text{-metylylietylyamiinia}$  (11,06 g) keitettiin palauttaen 6 tuntia seoksen kanssa, joka sisälsi väkevöityä suolahappoa (34 ml), vettä (34 ml) ja dietyleeniglykolidimetylyieetteriä (40 ml). Seos jäädytettiin, pestiin eetterillä ja tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidin vesiliuoksella. Emäksistä liuosta uutettiin eetterillä, pestiin vedellä, kuivattiin, haihdutettiin ja tislattiin, jolloin saatiin  $2\text{-}\sqrt{1}\text{-}(4\text{-kloorifenyly})\text{syklobutyly}\text{-}1\text{-metylylietylyamiinia}$  (kp. 119-121°C/0,8 mmHg). Amiini liuotettiin propan-2-oliin (15 ml) ja lisättiin väkevöityä suolahappoa pH-arvoon 2. Lisättiin eetteriä ja  $2\text{-}\sqrt{1}\text{-}(4\text{-kloorifenyly})\text{syklobutyly}\text{-}1\text{-metylylietylyamiinihydrokloridin}$  kiteet otettiin talteen (sp. 184-185°C) (kaava I, n = 1;  $R_1, R_2 = H$ ;  $R_3, R_4 = H$ ;  $R_5 = 4\text{-Cl}$ ;  $R_6 = H$ ;  $R_7 = Me$  ja  $R_8 = H$ ).

#### Esimerkki 33

Esimerkissä 32 esitetyllä tavalla valmistettua  $2\text{-}\sqrt{1}\text{-}(4\text{-kloorifenyly})\text{syklobutyly}\text{-}1\text{-metylylietylyamiinia}$  (1,8 g) sekoitettiin muurahaishapon (4,5 ml) kanssa. Lisättiin formaldehydin 37-40-prosenttista vesiliuosta (6 ml) ja seosta kuumennettiin ensin 45-50°C lämpötilassa 30 minuuttia ja

sitten keitettiin palauttaen 2 tuntia. Seos jäädytettiin, tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidin vesiliuoksella, uutettiin eetterillä, eetteriuute pestiin vedellä ja uutettiin sitten 5N suolahapolla. Hapan uute pestiin eetterillä, tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidin vesiliuoksella ja uutettiin eetterillä. Kloorivetykaasua johdettiin eetteriuutoksen lävitse ja muodostui valkoinen kiinteä aine. Kiinteä aine otettiin talteen ja kiteytettiin uudestaan etyyliasetaatista, jolloin saatiin N,N-dimetyyli-2- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyl-1-metyylietyyliamiinihydrokloridia (sp. 108-110°C) (kaava I, n = 1; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = Me; R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>6</sub> = H; R<sub>7</sub> = Me; R<sub>8</sub> = H).

#### Esimerkki 34

Natrium-bis-(2-metoksietoksi)alumiinihydridin 70-prosenttista liuosta toluenissa (35 ml) (myydään kauppanimellä Red-al) lisättiin tipoittain esimerkissä 32 esitetyllä tavalla valmistetun N-formyyli-2- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyl-1-metyylietyyliamiinin (5 g) liuokseen kuivassa eetterissä (110 ml) jäädyttäen niin, että lämpötila pysyi 10°C alapuolella. Lämpötilan annettiin nousta noin 25°C:een ja seosta keitettiin sitten palauttaen 2 tuntia. Reaktioseos kaadettiin murskattujen jäiden ja väkevöidyn suolahapon seokseen. Saatu seos pestiin eetterillä, tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidin vesiliuoksella ja uutettiin eetterillä. Eetteriuutos pestiin ruokasuolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin neste, joka liuotettiin petroolieetteriin (kp. 40-60°C). Kloorivetykaasun annettiin kuplia liuoksen lävitse kiinteän aineen saostamiseksi, joka kiteytettiin uudelleen propan-2-olista ja tällöin saatiin N-metyyli-2- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyl-1-metyylietyyliamiinihydrokloridia (kaava I, n = 1; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = Me; R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>6</sub> = H; R<sub>7</sub> = Me ja R<sub>8</sub> = H) (sp. 192-194°C).

#### Esimerkki 35

2- $\sqrt{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyl-asetonitriilin (23 g), joka oli valmistettu samalla tavalla kuin 2- $\sqrt{1}$ -(4-

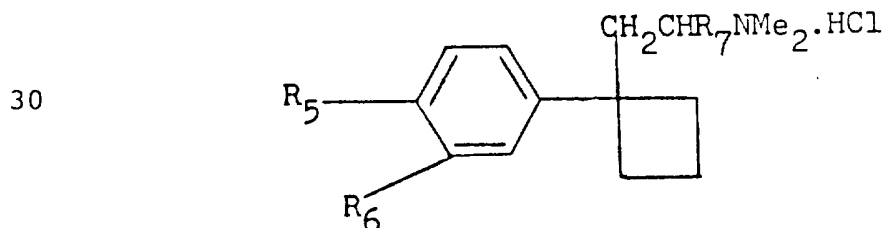
kloorifenyylisyklobutyylia)asetonitriili esimerkissä 27, liuos eetterissä (80 ml) lisättiin magnesiumlastujen (3,53 g) ja etyylibromidin (10,8 ml) reaktiotuotteeseen kuivassa eetterissä (80 ml) sekoittaen kuumentaen vesihöyryhauteessa. Eetteri poistettiin ja korvattiin toluenilla ja seosta keitettiin palauttaen tunti. Lisättiin vettä ja seos lisättiin jään ja väkevöidyn suolahapon seokseen. Seosta kuumennettiin vesihöyryhauteessa tunti ja suodatettiin piimaan lävitse, jota myydään kauppanimellä CELITE. Suodosta uutettiin dikloorimetaanilla ja uutოს pestiin vedellä ja natriumbikarbonaattiliuoksella ja kuivattiin. Liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäänös tislattiin, jolloin saatiin 1-(1-(3,4-dikloorifenyylisyklobutyyl)butaani-2-onia (kp. 149-150°C/1,1 mmHg).

Edellä esitetty ketoni muutettiin esimerkissä 32 esitetyllä tavalla 1- $\{1-(3,4\text{-dikloorifenyylisyklobutyyl})\text{-metyyli}\}$ propyyliamiinihydrokloridiksi (sp. 225-226°C) (kaava I, n = 1; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H; R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>3</sub> = 3-Cl; R<sub>7</sub> = Et; R<sub>8</sub> = H).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin 2-(1-(3,4-dikloorifenyylisyklobutyyl)-1-metyylietyyliamiinihydrokloridi (sp. 179°C) (esimerkki 35a, kaava I, n = 1; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H; R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>6</sub> = 3-Cl; R<sub>7</sub> = Me; R<sub>8</sub> = H).

#### Esimerkki 36

Esimerkissä 33 esitetyllä tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet ja muutettiin ne esimerkissä 35 esitetyllä tavalla vastaaviksi N,N-dimetyyliyhdisteiksi:



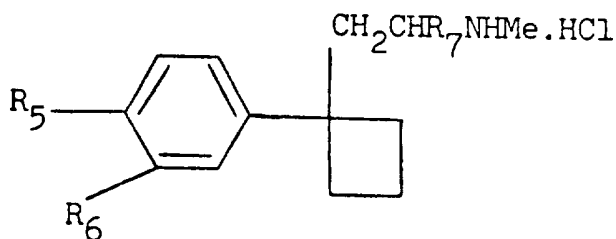
Esim.	Lähtömateriaali	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	Sp. (°C)
35					
36(a)	35	Cl	Cl	Et	177-178°
36(b)	35(a)	Cl	Cl	Me	204-205°



Esimerkki 37

Samalla tavalla kuin esimerkissä 34 on esitetty, muutettiin esimerkin 32 mukaan valmistetut N-formyyliketonit saatuina esimerkin 35 mukaisesti vastaaviksi vastaaviksi N-metyyliyhdisteiksi.

10



15

Esimerkki	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	Sp. (°C)
37(a)	Cl	H	Et	170-172°
37(b)	Cl	Cl	Et	193-194°

Esimerkki 38

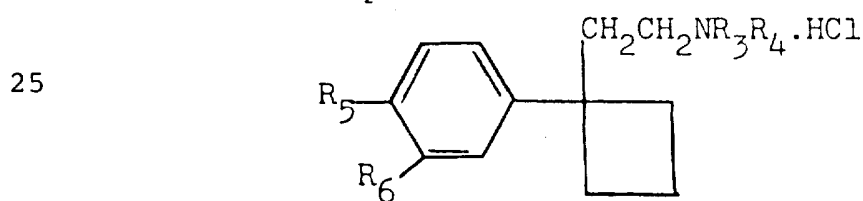
Seosta, joka sisälsi 2-(1-(4-kloorifenyyli)syklobutyyl)asetonitriiliä (10,1 g) valmistettuna esimerkissä 27 esitetyllä tavalla, kaliumhydroksidia (8,1 g) ja dietyleeniglykolia (92 ml), keitettiin palauttaen 3 1/2 tuntia. Seos kaadettiin jää/vesi-seokseen ja saatua liuosta pestiin kolme kertaa eetterillä ja lisättiin jään ja väkevöidyn suolahapon seokseen. Jäähdytettäessä erottui kiinteä tuote, joka kiteytettiin uudestaan petroolieetteristä (kp. 62-68°C) aktiivihieletä käyttäen. Uudelleenkiteytetty tuote oli 2-(1-(4-kloorifenyyli)-syklobutyyl)etikkahappoa (sp. 83-84°C).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettua happoa (5 g) lisättiin tionyylikloridiin (20 ml) ja seosta keitettiin palauttaen yksi tunti. Tionyylikloridin ylimäärä poistettiin ja jäännös kaadettiin piperidiinin (3,8 g) liuokseen eetterissä (20 ml). Seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja sitten lisättiin vettä piperidiinihydrokloridin liuottamiseksi. Eetterikerros erotettiin ja vesikerrosta pestiin eetterillä. Yhdistetyt eetteriosuudet pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin ruskeaksi öljyksi, joka puhdistettiin tislaa-

35

malla (kp. 168°C/1 mmHg) ja kiteyttämällä petroolieetteristä (kp. 40-60°C). Kiinteä tuote oli N-2- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyli)asetyyli) piperidiiniä (sp. 66-67°C).

Edellä esitetyllä tavalla valmistetun yhdisteen  
 5 (2,7 g) liuos eetterissä (20 ml) lisättiin tipoittein litiumalumiinihydridin (0,7 g) ja eetterin sekoitettuun seokseen typpi-atmosfäärissä. Sekoittamista jatkettiin tun-  
 ti huoneenlämpötilassa ja sitten kuumentamalla palautus-  
 keittolämpötilaan kaksi tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen jäil-  
 10 lä hajotettiin litiumalumiinihydridin ylimäärä lisäämällä vettä. Seos suodatettiin piimaan (CELITE) lävitse. Suodok-  
 sen vesipitoinen osuus pestiin osuudella eetteriä ja tämä osuus yhdistettiin niihin eetterimääriin, joita oli käytetty kiinteän jäännöksen pesuun. Yhdistetyt eetteriosuu-  
 15 det pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin tislamalla. Tuote oli N-2- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyli)etyyli) piperidiiniä (kp. 152-156°C/1,5 mmHg) (kaava  $n = 1$ ;  $R_1, R_2 = H$ ;  $R_3$  ja  $R_4$  yhdessä typpi-atomin kanssa muodostavat piperidiinirenkaan;  $R_5 = 4-Cl$ ;  $R_6, R_7$  ja  $R_8 = H$ ).  
 20 Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet ja erotettiin hydrokloridisuoloinaan antamalla kuivan kloorivetykaasun kuplia emäksen liuoksen lävitse petroolieetterissä (kp. 62-68°C).



30

Esim.	$R_5$	$R_6$	$NR_3R_4$	Sp. (°C)
38 (a)	Cl	H		167-169°
35 38 (b)	Cl	H		281-283° (haj.)
38 (c)	Cl	H		246-248°

Esimerkki 39

Seosta, joka sisälsi natriumhydridiä (9 g), mineraaliöljyä (9 g) ja kuivaa dimetyyliformamidia (150 ml) sekoitettiin typen alla 0°C lämpötilassa. Liuos, joka sisälsi p-tolueenisulfonyylimetyyli-isosyanidia, jota myydään kaupanimellä TosMIC, 24,6 g) dimetyyliformamidissa (50 ml) lisättiin 20 minuutin aikana. Sitten lisättiin absoluuttista alkoholia (18 g) seokseen 0°C lämpötilassa tunnin aikana. l-asetyyli-l-(4-kloorifenyyli)syklobutaania (24 g) valmistettuna samalla tavalla kuin l-asetyyli-l-(3,4-dikloorifenyyli)-syklobutaani esimerkissä l liuotettuna dimetyyliformamidiin (20 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin 16 tuntia, minä aikana lämpötila nousi huoneenlämpötilaan. Seos muuttui viskoosiksi ja lisättiin petroolieetteriä (kp. 80-100°C) (25 ml). Seos kaadettiin veteen ja pH säädettiin arvoon 6 lisäämällä 5N suolahappoa. Saatua seosta uutettiin eetterillä ja eetteriuutos pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin osittain. Erottui kiinteä ruskea aine ja erotettiin se suodattamalla ja suodos haihdutettiin ja tislamalla otettiin talteen 2-(1-(4-kloorifenyyli)syklobutyyli)propionitriiliä (kp. 128-136°C/0,6 mmHg).

Edellä esitetyllä tavalla valmistetun propionitriilin (3,5 g) liuos kuivassa eetterissä (20 ml) lisättiin tipoittein litiumalumiinihydridin (0,9 g) sekoitettuun seokseen kuivassa eetterissä (20 ml) alueella 15-20°C olevassa lämpötilassa. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia ja sitten palautuskeiton aikana edelleen 3 tuntia. Lisättiin 5N natriumhydroksidiliuosta (20 ml) ja vettä (50 ml) ja seos suodatettiin piimaan (CELITE) lävitse. Suodatusväliaine pestiin eetterillä ja pesunesteet yhdistettiin reaktioseoksen eetterin kanssa. Yhdistettyjä uutoksia uutettiin 5N suolahapolla. Rajapinnalle muodostui kiinteää ainetta, joka otettiin talteen suodattamalla, pestiin asetonilla ja kuivattiin. Kiinteä aine oli 2-(1-(4-kloorifenyyli)syklobutyyli)propyyliamiinihydrokloridia (sp. 210-230°C).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettua hydrokloridisuolaa (1,0 g) liuotettiin veteen, lisättiin 5N natriumhydroksidin vesiliuosta ja liuosta uutettiin eetterillä. Eetteriuute kuivattiin ja haihdutettiin öljyks, jota keitettiin palauttaen 6 tuntia seoksen kanssa, joka sisälsi 1,4-dibromibutaania (0,82 g), vedetöntä natriumkarbonaattia (0,96 g) ja ksyleeniä (6,5 ml). Seos jäädytettiin, suodatettiin piimaan (CELITE) lävitse ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin propan-2-oliin (10 ml) ja lisättiin väkevöityä suolahappoa (5 ml). Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös otettiin talteen, pestiin eetterillä ja kuivattiin. Tuote oli N-2- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli)-syklobutyylipropyyli)pyrrolidiinihydrokloridia (sp. 238-248°C) (kaava I, n = 1; R<sub>1</sub> = Me; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> ja R<sub>4</sub> yhdessä typpi-  
 15 atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat pyrrolidiinirenkaan; R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> = H).

#### Esimerkki 40

Esimerkissä 1 esitetyllä tavalla valmistetun 1-(3,4-dikloorifenyyli)-1-syklobutaanikarbonitriilin (70 g) liuos metyloidussa teollisuusalkoholissa (200 ml) sekoitettiin natriumhydroksidin (3,7 g) liuoksen kanssa vedessä (5 ml) ja lisättiin tipoittain 30-prosenttista vetyperoksidiliuosta. Seosta kuumennettiin 50°C lämpötilassa yksi tunti ja sitten sitä sekoitettiin 10 % palladiumia sisältävän aktiivihiilen  
 25 (0,5 g) kanssa yksi tunti. Seos suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1-(3,4-dikloorifenyyli)-1-syklobutaanikarboksamidia.

Edellä esitetyllä tavalla valmistettu karboksamidi liuotettiin dioksaaniin (500 ml) ja lisättiin väkevöityä suolahappoa (100 ml) ja sitten natriumnitriitin (35 g) liuos vedessä (80 ml) tipoittain. Seosta kuumennettiin 85-95°C lämpötilassa 16 tuntia ja kaadettiin sitten veteen. Seosta uutettiin eetterillä ja uutოს uutettiin takaisin kaliumkarbonaatin vesiliuoksella. Emäksistä uutetta pestiin eetterillä ja se tehtiin happamaksi väkevöidyllä suolahapolla, jolloin  
 35

77223

saatiin 1-(3,4-dikloorifenyyli)-1-syklobutaanikarboksyli-  
lihappoa (sp. 120-121°C).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettu happo muutet-  
tiin esimerkin 27(a) mukaiseksi yhdisteeksi ja esimerkin  
5 28(a) mukaiseksi yhdisteeksi esimerkissä 28 esitetyllä  
tavalla.

Esimerkki 41

Liuos, joka sisälsi 2- $\sqrt{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklo-  
butyyli)-asetonitriiliä (23 g valmistettuna samalla tavalla  
10 kuin esimerkissä 27 esitetty 2- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklo-  
butyyli)-asetonitriili) kuivassa eetterissä (50 ml), lisät-  
tiin etyylimagnesiumbromidin liuokseen valmistettuna lisää-  
mällä etyylibromidia (15,83 g) tipoittain kuivassa eette-  
rissä (80 ml) magnesiumlastujen (3,53 g) ja eetterin (80 ml)  
15 sekoitettuun seokseen. Seosta keitettiin palauttaen 30 minuut-  
tia ja sekoitettiin lämmittämättä 16 tuntia ja sitten palau-  
tuskeittäen edelleen 2 tuntia. Suodattamalla otettiin tal-  
teen 1- $\sqrt{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli)-2-butaani-imi-  
nyylimagnesiumbromidia ja otos kiinteästä aineesta (noin 1 g)  
20 lisättiin natriumboorihydridin (3 g) liuokseen dietyleeni-  
glykolidimetyylieetterissä (30 ml). Seosta sekoitettiin 45°C  
lämpötilassa 90 minuuttia. Reaktioseosta uutettiin 5N suola-  
hapolla. Vesifaasi tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidin  
vesiliuoksen avulla ja sitä uutettiin eetterillä. Eetteri-  
25 uute kuivattiin ja kloorivetykaasua johdettiin uutteeseen  
1- $\{ \sqrt{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli)-metyyli} propyyli-  
amiinihydrokloridin saostamiseksi (sp. 223-224°C) (kaava I,  
n = 1; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> ja R<sub>4</sub> = H; R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>6</sub> = 3-Cl; R<sub>7</sub> = Et;  
R<sub>8</sub> = H).

30 Esimerkki 42

Muurahaishappoa (7 ml) lisättiin tipoittain pyrrolidii-  
nin (15 ml) alueella 135-140°C olevassa lämpötilassa. Li-  
sättiin tipoittain esimerkin 35 mukaan valmistettua 1- $\sqrt{1}$ -  
(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli)-butan-2-onia (3 g) ja  
35 seosta kuumennettiin 140°C lämpötilassa yksi tunti. Lämpö-

tila nostettiin arvoon 185-190°C 16 tunnin ajaksi. Reaktio-  
seos jäädytettiin ja kaadettiin 5N suolahappoon. Liuos  
pestiin eetterillä, tehtiin emäksiseksi ja uutettiin eet-  
terillä. Eetteriuute kuivattiin ja kloorivetykaasua joh-  
5 dettiin uutteeseen. Haihdutettaessa kuiviin saatiin kiin-  
teä aine, jota trituroitiin kuivalla eetterillä ja kiteytet-  
tiin sitten uudestaan petroolieetterin ja propan-2-olin  
seoksesta ja tällöin saatiin  $N-1-\{1-(3,4\text{-dikloorifenyyl})\text{-}$   
 $\text{syklobutyyl}\}\text{metyyli}$  propyyli-pyrrolidoni-hydrokloridia  
10 (sp. 157-160°C) (kaava I,  $N = 1$ ;  $R_1, R_2 = H$ ;  $R_3$  ja  $R_4$  muo-  
dostavat yhdessä typpi-atomin kanssa pyrrolidiinirenkaan;  
 $R_5 = 4\text{-Cl}$ ;  $R_6 = 3\text{-Cl}$ ;  $R_7 = Et$ ;  $R_8 = H$ ).

#### Esimerkki 43

Esimerkissä 41 esitetyllä tavalla valmistettua  $1-\{1-$   
15  $(3,4\text{-dikloorifenyyl})\text{-syklobutyyl}\}\text{-2-butaani-iminyyli-}$   
magnesiumbromidia (25 g) kuumennettiin 90-95°C lämpötilassa  
kaksi tuntia väkevöidyn suolahapon (20 ml) ja veden (30 ml)  
seoksen kanssa. Reaktioseosta uutettiin eetterillä ja eette-  
riuute kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Tislaamalla saa-  
20 tiin  $1-\{1-(3,4\text{-dikloorifenyyl})\text{-syklobutyyl}\}\text{butan-2-onia}$   
(kp. 122-124°C/0,1 mmHg).

Seosta, joka sisälsi edelläesitetyllä tavalla val-  
mistettua  $1-\{1-(3,4\text{-dikloorifenyyl})\text{-syklobutyyl}\}\text{butan-2-}$   
25  $\text{onia}$  (4,3 g), hydroksyyliamiinisulfaattia (2,65 g), natrium-  
asetaatia (4,0 g), metyloitua teollisuusalkoholia (56 ml)  
ja vettä (23 ml) sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia.  
Eetteriuute pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin  
kiinteäksi aineeksi, joka kiteytettiin uudestaan petrooli-  
eetteristä (kp. 80-100°C), jolloin saatiin  $1-\{1-(3,4\text{-di-}$   
30  $\text{kloorifenyyl})\text{-syklobutyyl}\}\text{butan-2-onioksiimia}$  (sp. 106 -  
110°C).

Trifluorietikkahapon (2,33 ml) liuos tetrahydrofuraan-  
nissa (5 ml) lisättiin natriumboorihydridin (1,13 g) sekoi-  
tettuun suspensioon tetrahydrofuraanissa (30 ml) 5 minuut-  
35 tin kuluessa. Edellä esitetyllä tavalla valmistetun oksii-  
min (1,6 g) liuos tetrahydrofuraanissa (25 ml) lisättiin

77223

tipoittain ja seosta keitettiin palauttaen 6 tuntia. Seos jäädytettiin ja lisättiin vettä (25 ml) ja sitten 5N natriumhydroksidin vesiliuosta (25 ml). Seosta uutettiin eetterillä ja uute pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin ja saatu jäännös liuotettiin petroolieetteriin (25 ml).  
 5 Kuivaa kloorivetykaasua johdettiin eetteriliuoksen lävitse, jolloin saatiin 1- $\left\langle \overline{1}-(3,4\text{-dikloorifenyyl})\text{syklobutyyl} \right\rangle$ -metyyli} propyyliamiinihydrokloridia (sp. 222-224°C).  
 (Kaava I, n = 1; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = H; R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>6</sub> = 3-Cl; R<sub>7</sub> =  
 10 Et ja R<sub>8</sub> = H).

Esimerkki 44

Liuosta, joka sisälsi esimerkin 43 mukaan valmistettua 1- $\left\langle \overline{1}-(3,4\text{-dikloorifenyyl})\text{syklobutyyl} \right\rangle$ butan-2-onia (5,0 g) ja metoksiamiinihydrokloridia (1,63 g) pyridiinin  
 15 (60 ml) ja etanolin (60 ml) seoksessa, keitettiin palauttaen 72 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja jäännökseen lisättiin veden ja eetterin seosta. Eetterikerrosta pestiin natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1- $\left\langle \overline{1}-(3,4\text{-dikloorifenyyl})\text{syklobutyyl} \right\rangle$ butan-2-onioksiimin O-metyylieetteriä.  
 20 Edellä esitetyllä tavalla valmistettu oksiimi (15 g) pelkistettiin sitten esimerkin 43 mukaiseksi tuotteeksi käyttäen natriumboorihydridiä (0,95 g) esimerkissä 43 esitetyllä tavalla.

25 Esimerkki 45

Natriumsyaaniboorihydridiä (0,4 g) lisättiin 1- $\left\langle \overline{1}-(3,4\text{-dikloorifenyyl})\text{-syklobutyyl} \right\rangle$ butan-2-onin (2,45 g) liuokseen valmistettuna esimerkin 42 mukaisesti ja sitten ammoniumasetaattia (7 g) metanolissa (28 ml) ja seosta se-  
 30 koitettiin huoneen lämpötilassa neljä vuorokautta. Lisättiin jäädyttäen tipoittain vettä (25 ml). Vesipitoista seosta uutettiin eetterillä ja eetterikerros pestiin vedellä ja 5N suolahapolla (50 ml). Esimerkin 43 mukainen yhdiste saostui valkoisena kiinteänä aineena.

35 Esimerkki 46

Esimerkin 38 mukaan valmistettua 2- $\left\langle \overline{1}-(4\text{-kloorifenyyl})\text{-}$

li)syklobutyylitetikkahappoa (1,5 g) keitettiin palauttaen tionyylikloridin kanssa. Tionyylikloridin ylimäärä poistettiin tyhjiössä ja jäännös lisättiin tipoittain syklopropyyliamiinin (0,94 g) liuokseen eetterissä (10 ml) ja seosta 5 sekoitettiin 30 minuuttia. Lisättiin vettä ja vesifaasia uutettiin eetterillä. Eetteriuute kuivattiin ja eetteri poistettiin, jolloin saatiin 2-[1-(4-kloorifenyyli)syklobutyylitetiini]-N-syklopropyyliasetamia.

Edellä esitetyllä tavalla valmistetun amidin (1,45 g) 10 liuos eetterissä (15 ml) lisättiin tipoittain litiumalumiinihydridin (0,42 g) sekoitettuun suspensioon eetterissä (7,5 ml) typen alla. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yksi tunti ja sitten sitä keitettiin palauttaen edelleen kaksi tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin vettä 15 (0,45 ml) sitten natriumhydroksidin 15-prosenttista vesiliuosta (0,45 ml) ja vettä (1,35 ml) ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia. Seos suodatettiin ja sitä uutettiin eetterillä. Eetteriuutetta ravisteltiin 5N suolahapon kanssa ja vesikerrokseen muodostui kiinteää ainetta. Kiinteä aine oli 20 N-syklopropyyli-2-[1-(4-kloorifenyyli)syklobutyylitetiini]amiinihydrokloridia (sp. 166 - 170 °C).

Seosta, joka sisälsi edelläesitetyllä tavalla valmistettua hydrokloridisuolaa (0,41 g), natriumformaattia (0,1 g) 98-prosenttista muurahaishappoa (1 ml) ja formaldehydin 37 - 40-prosenttista vesiliuosta (0,5 ml) kuumennettiin 85 - 90 °C lämpötilassa 18 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja uutettiin eetterillä. Eetteriuute pestiin vedellä, kuivattiin ja suodatettiin. Kloorivetykaasua johdettiin suodoksen lävitse, joka sitten lämmitettiin, jolloin saatiin 30 kiinteää ainetta, joka oli N-syklopropyyli-N-metyyli-2-[1-(4-kloorifenyyli)syklobutyylitetiini]amiinihydrokloridia (sp. 149 - 153 °C). (Kaava I, n = 1; R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = syklopropyyli; R<sub>4</sub> = Me; R<sub>5</sub> = 4-Cl; R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ja R<sub>8</sub> = H).

#### Esimerkki 47

35 1,3 M sek-butyylilitiumin liuos sykloheksaanissa (34 ml) lisättiin tipoittain argonatmosfäärissä petroli-eetteriin (kp. 80 - 100 °C; 100 ml) -65...-60 °C:ssa. Seos



jäädytettiin lämpötilaan  $-70^{\circ}\text{C}$  ja siihen lisättiin kah-  
 dessa minuutissa syklopropyyylimetyylijodidin (7,5 g) liuos  
 kuivassa eetterissä (10 ml) pitämällä samalla lämpötila alu-  
 eella  $-70\dots-65^{\circ}\text{C}$  ja saatua seosta sekoitettiin vielä kaksi  
 5 minuuttia tässä lämpötilassa. 1-(4-kloorifenyyli)-1-syklo-  
 butaanikarbonyylikloridin (5 g) liuos eetterissä (10 ml)  
 jäädytettiin lämpötilaan  $-70^{\circ}\text{C}$  ja lisättiin tipoittain  
 seokseen kahdessa minuutissa pitämällä samalla lämpötila  
 alueella  $-70\dots-60^{\circ}\text{C}$ . Lämpötila pidettiin tällä alueella  
 10 kaksi tuntia ja sen jälkeen lämpötilan annettiin nousta ym-  
 päristön lämpötilaan tunnin kuluessa. Reaktioseos jäähdy-  
 tettiin lämpötilaan  $-60^{\circ}\text{C}$  ja lisättiin vettä (30 ml). Kun  
 seos oli saavuttanut ympäristön lämpötilan, se uutettiin  
 eetterillä. Eetteriuutteet pestiin, kuivattiin ja liuotin  
 15 poistettiin öljyn saamiseksi, joka tislattiin. Fraktiot,  
 jotka tislautuivat  $160 - 180^{\circ}\text{C}$ :ssa  $0,15\text{ mmHg}$ :ssa ja  $200 -$   
 $220^{\circ}\text{C}$ :ssa  $0,15\text{ mmHg}$ :ssa, kerättiin ja yhdistettiin. Yhdis-  
 tetyt tisleet puhdistettiin preparatiivisella kaasuneste-  
 kromatografilla fraktion saamiseksi, joka sisälsi 47 % 1-  
 20 (4-kloorifenyyli)syklobutyyli-syklopropyyylimetyyliketonia  
 ja joka ei sisältänyt allyylisiä protoneita protonin mag-  
 neettiseen resonanssiin perustuvan tutkimuksen perusteella.  
 Seos, jossa oli tätä raakaa ketonia (0,47 g) ja ammonium-  
 asetaattia (1,8 g) metanolissa (10 ml), sekoitettiin ja sii-  
 25 hen lisättiin natriumsyaaniboorihydridiä (0,1 g), minkä jäl-  
 keen seosta sekoitettiin 10 päivää. Seosta kuumennettiin pa-  
 lautusjäähdyttären 2 tuntia ja sen jälkeen se jäädytettiin  
 lämpötilaan  $0^{\circ}\text{C}$ . Seokseen lisättiin vettä (5 ml) ja vesi-  
 pitoinen seos tehtiin ensin happamaksi ja sitten emäksisek-  
 30 si ja uutettiin eetterillä. Eetteriuute haihdutettiin, jol-  
 loin saatiin öljy, joka liuotettiin eetteriin (10 ml). Li-  
 sätettiin maleiinihapon (0,2 g) liuos eetterissä (20 ml) kiin-  
 teän aineen saamiseksi, joka sekoitettiin etyyliasetaattiin  
 (10 ml), otettiin talteen ja kuivattiin, jolloin saatiin  
 35 1-[1-(4-kloorifenyyli)syklobutyyli]-2-syklopropyylietyyli-  
 amiinimaleaattia (sp.  $143 - 145^{\circ}\text{C}$ ) [kaava I: n on 0,  $R_1$  on  
 syklopropyyylimetyyli,  $R_2$ ,  $R_3$  ja  $R_4$  ovat vetyjä,  $R_5$  on 4-Cl  
 ja  $R_6$  on vety].

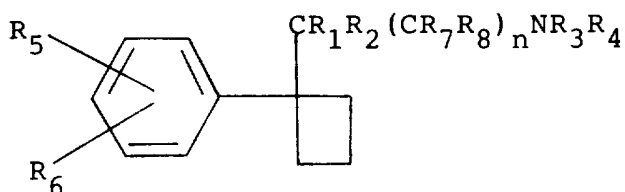
## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien, depression hoidossa käyttökel-

5

poisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava I

10

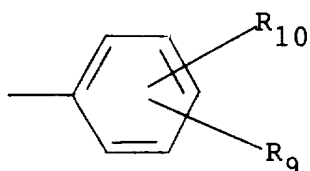


I

jossa n on 0 tai 1; jolloin

kun n on 0,  $R_1$  on suoraketjuinen tai haaroittunut, 1 - 6  
 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, 3 - 7 hiiliatomia si-  
 15 sältävä sykloalkyyliiryhmä, sykloalkyylialkyyliiryhmä, jossa  
 sykloalkyyliiryhmä sisältää 3 - 6 hiiliatomia ja alkyyliryh-  
 mä sisältää 1 - 3 hiiliatomia, 2 - 6 hiiliatomia sisältävä  
 alkenyyliiryhmä tai ryhmä, jolla on kaava II

20



II

25 jossa  $R_9$  ja  $R_{10}$ , jotka ovat samoja tai erilaisia, tarkoittavat vetyä, halogeenia tai 1 - 3 hiiliatomia sisältävää alkoksiryhmää; ja

kun n on 1,  $R_1$  on vety tai 1 - 3 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä;

30  $R_2$  on vety tai 1 - 3 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä;  
 $R_3$  ja  $R_4$ , jotka ovat samoja tai erilaisia, tarkoittavat vetyä, 1 - 4 hiiliatomia sisältävää suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliryhmää, 3 - 7 hiiliatomia sisältävää sykloalkyyliiryhmää tai formyyliryhmää, tai  $R_3$  ja  $R_4$

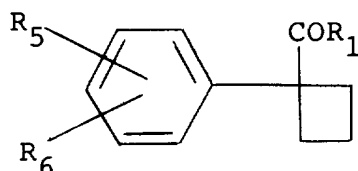
35 muodostavat yhdessä typpiatomien kanssa mahdollisesti 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliryhmällä substituoidun heterosyklisen ryhmän, joka ryhmä on pyrrolidinyyli-, piperi-

dinyyli-, tetrahydropyridyyli- tai piperatsinyyliryhmä;  
 $R_5$  ja  $R_6$ , jotka ovat samoja tai erilaisia, tarkoittavat vetyä, halogeenia, trifluorimetyyliä, 1 - 3 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, 1 - 3 hiiliatomia sisältävää alkoksiryhmää tai fenyyliä tai  $R_5$  ja  $R_6$  muodostavat yhdessä niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat liittyneet, toisen bentseenirenkaan, joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniryhmällä, tai toisen bentseenirenkaan substituentit muodostavat yhdessä niiden kahden hiiliatomin kanssa, joihin ne ovat liittyneet, kolmannen bentseenirenkaan; ja

$R_7$  ja  $R_8$ , jotka ovat samoja tai erilaisia, tarkoittavat vetyä tai 1 - 3 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

A) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa  $n$  on 0,  $R_2$  on vety ja  $R_1$ ,  $R_5$  ja  $R_6$  merkitsevät samaa kuin kaavassa I, valmistetaan saattamalla ketonit, joilla on kaava V

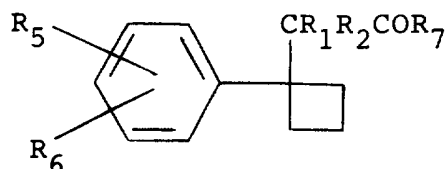
20



V

25 ja kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa  $n$  on 1,  $R_7$  on vety ja  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  ja  $R_8$  merkitsevät samaa kuin kaavassa I, valmistetaan saattamalla ketonit tai aldehydit, joilla on kaava VI

30



VI

35 reagoimaan

a) formamidin ja muurahaishapon kanssa kaavan I mukaisen yhdisteiden saamiseksi, joissa  $R_3$  on vety ja  $R_4$  on CHO,

77223

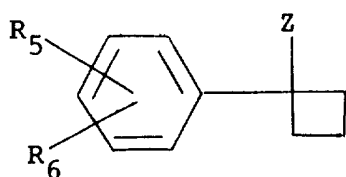
b) kaavan  $\text{HCONHR}_3$  mukaisten formamidien, joissa  $\text{R}_3$  on alkyyli tai sykloalkyyli, ja muurahaishapon kanssa kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa  $\text{R}_4$  on CHO ja  $\text{R}_3$  merkitsee samaa kuin edellä,

5 c) kaavan  $\text{R}_3\text{NH}_2$  mukaisten amiinien, joissa  $\text{R}_3$  on alkyyli tai sykloalkyyli, ja muurahaishapon kanssa kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa  $\text{R}_4$  on CHO ja  $\text{R}_3$  merkitsee samaa kuin edellä,

10 d) ammoniumsuolan ja pelkistimen kanssa kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa  $\text{R}_3$  ja  $\text{R}_4$  merkitsevät vetyä, tai

15 e) amiinin kanssa, jolla on kaava  $\text{R}_3\text{NHR}_4$ , jossa  $\text{R}_3$  ja/tai  $\text{R}_4$  merkitsee vetyä, alkyyliä tai sykloalkyyliä tai  $\text{R}_3$  ja  $\text{R}_4$  muodostavat heterosyklisen ryhmän yhdessä sen typpi-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet joko i) katalyyttisellä hydruuksella tai ii) muurahaishapon läsnäollessa, kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa  $\text{R}_3$  ja  $\text{R}_4$  merkitsevät samaa kuin edellä,

20 B) kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan pelkistämällä yhdisteet, joilla on kaava VII



VII

25

joissa

30 a) Z on kaavan  $-\text{CR}_1=\text{NOH}$  mukainen ryhmä tai sen esteri tai eetteri, kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa n on 0 ja  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  ja  $\text{R}_4$  ovat vetyjä;

35 b) Z on kaavan  $-\text{CR}_1=\text{NY}$  mukainen ryhmä, jossa Y on metallipitoinen osa, joka on johdettu organometallisesta reagenssista, kuten MgBr tai Li kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa n on 0 ja  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  ja  $\text{R}_4$  ovat vetyjä;

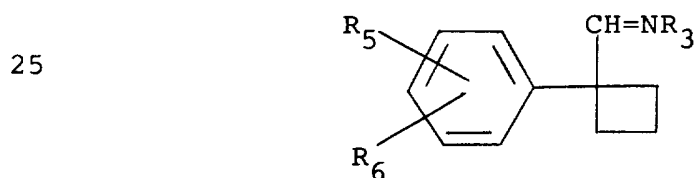
c) Z on kaavan  $-CR_1R_2CN$  mukainen ryhmä kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa n on 1 ja  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$  ja  $R_8$  ovat vetyjä;

5 d) Z on kaavan  $-CR_1R_2CR_7=NOH$  mukainen ryhmä tai sen esteri tai eetteri kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa n on 1 ja  $R_3$ ,  $R_4$  ja  $R_8$  ovat vetyjä;

10 e) Z on kaavan  $-CR_1R_2CR_7=NY$  mukainen ryhmä, jossa Y on metallipitoinen osa, joka on johdettu organometallisesta reagenssista, kuten MgBr tai Li kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa n on 1 ja  $R_3$ ,  $R_4$  ja  $R_8$  ovat vetyjä; tai

f) Z on kaavan  $-CR_1R_2CONR_3R_4$  mukainen ryhmä kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa n on 1 ja  $R_7$  sekä  $R_8$  ovat vetyjä,  
15 jotka pelkistykset suoritetaan käyttämällä pelkistintä, kuten natriumboorihydridiä, natriumsyaaniboorihydridiä, litiumalumiinihydridiä tai boraanidimetyylisulfidikompleksia,

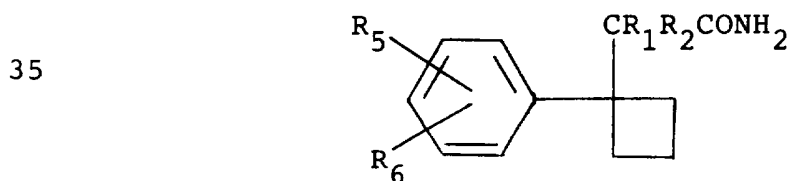
20 C) kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan saattamalla organometallinen reagenssi, joka on kaavan  $R_1MgBr$  mukainen Grignardin reagenssi tai kaavan  $R_1Li$  mukainen organolitiumyhdiste, reagoimaan imiinin kanssa, jolla on kaava VIII



VIII

30 ja hydrolysoimalla saatu tuote kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa n on 0 ja  $R_4$  on vety,

D) kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan kaavan X



X

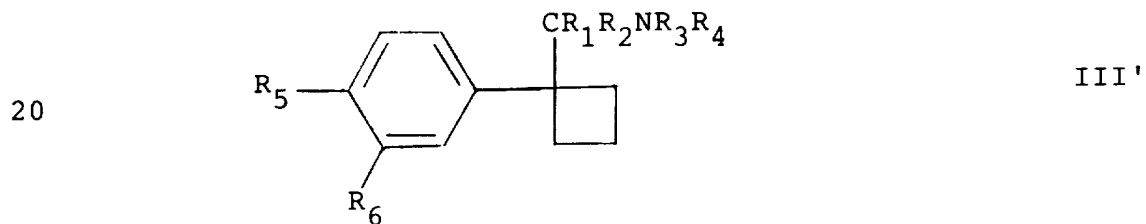
mukaisen amidin dekarboksyloivalla toisiintumisella amiini-  
en saamiseksi, joissa  $n$  on 0 ja  $R_3$  ja  $R_4$  ovat vetyjä,  
ja menetelmien A - D jälkeen suoritetaan

(i) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa  $R_4$  on CHO,  
5 mahdollinen hydrolysoiminen kaavan I mukaisten yhdisteiden  
saamiseksi, joissa  $R_4$  on vety, tai

(ii) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa  $R_4$  on  
CHO, mahdollinen pelkistäminen kaavan I mukaisten yhdistei-  
den saamiseksi, joissa  $R_4$  on metyyli, ja/tai

10 (iii) saatujen kaavan I mukaisten yhdisteiden, jois-  
sa  $R_3$  ja/tai  $R_4$  on vety, mahdollinen muuttaminen kaavan I  
mukaisiksi yhdisteiksi, joissa  $R_3$  ja/tai  $R_4$  on muu kuin ve-  
ty.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -  
15 n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla on kaava  
III'

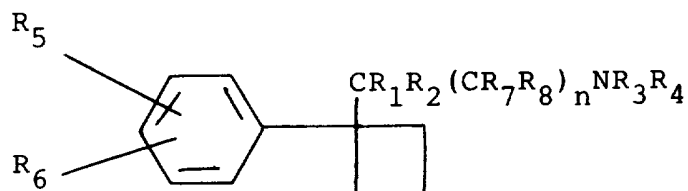


jossa  $R_1$  on suoraketjuinen tai haaroittunut, 1 - 4 hiiliato-  
25 mia sisältävä alkyyliryhmä,  $R_2$  on vety,  $R_3$  on vety, metyyli  
tai etyyli,  $R_4$  on vety tai metyyli ja  $R_5$  ja  $R_6$ , jotka ovat  
samoja tai erilaisia, merkitsevät vetyä, fluoria, klooria,  
bromia, jodia, trifluorimetyyliä, metyyliä, metoksia tai  
fenyylia tai  $R_5$  ja  $R_6$  muodostavat yhdessä niiden hiiliato-  
30 mien kanssa, joihin ne ovat liittyneet, toisen bentseeni-  
renkaan, joka mahdollisesti on substituoitu kloorilla.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n -  
n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa  $R_1$  on  
isobutyylä,  $R_3$  on vety tai metyyli,  $R_4$  on vety tai metyyli,  
35  $R_5$  on kloori ja  $R_6$  on vety.

1. Förfarande för framställning av nya, vid tera-  
 pin av depression användbara föreningar med formeln I

5



10

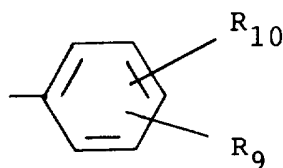
vari  $n$  är 0 eller 1; varvid

då  $n$  är 0,  $R_1$  är en rakkedjad eller förgrenad alkylgrupp  
 med 1 - 6 kolatomer, en cykloalkylgrupp med 3 - 7 kol-  
 atomer, en cykloalkylalkylgrupp, vari cykloalkylgruppen

15

innehåller 3 - 6 kolatomer och alkylgruppen innehåller  
 1 - 3 kolatomer, en alkenylgrupp med 2 - 6 kolatomer el-  
 ler en grupp med formeln II

20



25

vari  $R_9$  och  $R_{10}$ , vilka är lika eller olika, betecknar vä-  
 te, halogen eller en alkoxigrupp med 1 - 3 kolatomer; och  
 då  $n$  är 1,  $R_1$  är väte eller en alkylgrupp med 1 - 3 kol-  
 atomer;

$R_2$  är väte eller en alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer;

30

$R_3$  och  $R_4$ , vilka är lika eller olika, betecknar väte, en  
 rakkedjad eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer,  
 en cykloalkylgrupp med 3 - 7 kolatomer, eller en formyl-  
 grupp, eller  $R_3$  och  $R_4$  tillsammans med kväveatomen bildar  
 en eventuellt med en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer subs-  
 tituerad heterocyklisk grupp, som är en pyrrolidinyl-,

35

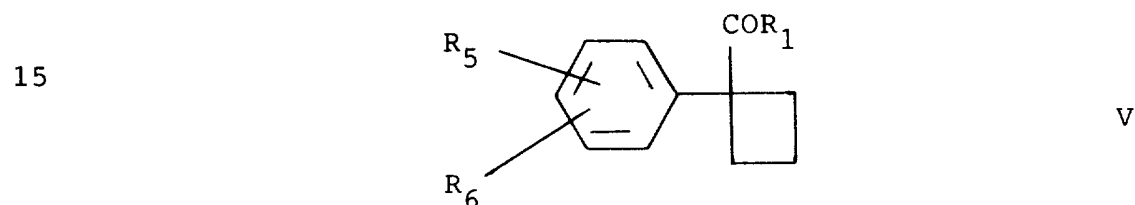
piperidinyl-, tetrahydropyridinyl- eller piperazinylgrupp;  
 $R_5$  och  $R_6$ , vilka är lika eller olika, betecknar väte, ha-  
 logen, trifluormetyl, en alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer,  
 en alkoxigrupp med 1 - 3 kolatomer eller fenyl, eller  $R_5$   
 och  $R_6$  tillsammans med de kolatomerna, vid vilka de är

bundna, bildar en andra bensenring, vilken eventuellt  
 substituerats med en eller flera halogengrupper, eller  
 substituenterna på den andra bensenringen bildar tillsam-  
 mans med de två kolatomerna, vid vilka de är bundna, en  
 5 tredje bensenring; och

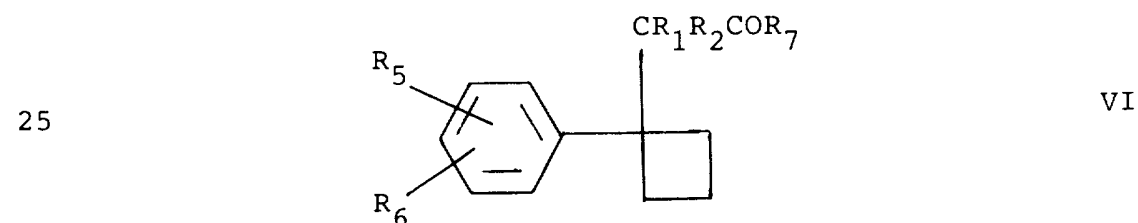
$R_7$  och  $R_8$ , vilka är lika eller olika, betecknar väte el-  
 ler en alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer;

och farmaceutiskt godtagbara salter därav, k ä n -  
 n e t e c k n a t därav, att man

10 A) framställer föreningar med formeln I, vari n  
 är 0,  $R_2$  är väte och  $R_1$ ,  $R_5$  och  $R_6$  betecknar samma som i  
 formeln I, genom omsättande ketoner med formeln V



och föreningar med formeln I, vari n är 1,  $R_7$  är väte  
 20 och  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  och  $R_8$  betecknar samma som i formeln I,  
 genom omsättande av ketoner eller aldehyder med formeln  
 VI



a) med formamid och myrsyra, för erhållande av  
 30 föreningar med formeln I, vari  $R_3$  är väte och  $R_4$  är CHO,

b) med formamider med formeln  $\text{HCONHR}_3$ , vari  $R_3$  är  
 alkyl eller cykloalkyl, och med myrsyra, för erhållande av  
 föreningar med formeln I, vari  $R_4$  är CHO och  $R_3$  betecknar  
 samma som ovan,

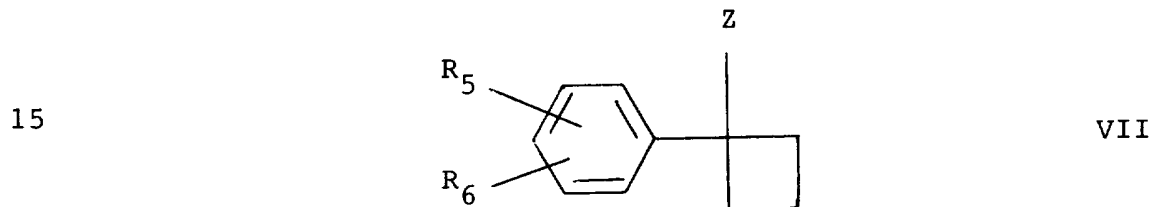
35 c) med aminer med formeln  $\text{R}_3\text{NH}_2$ , vari  $R_3$  är alkyl  
 eller cykloalkyl, och med myrsyra, för erhållande av för-  
 eningar med formeln I, vari  $R_4$  är CHO och  $R_3$  betecknar  
 samma som ovan,



d) med ett ammoniumsalt och ett reduktionsmedel, för erhållande av föreningar med formeln I, vari  $R_3$  och  $R_4$  betecknar väte, eller

5 e) med en amin med formeln  $R_3NHR_4$ , vari  $R_3$  och/ eller  $R_4$  betecknar väte, alkyl eller cykloalkyl eller  $R_3$  och  $R_4$  tillsammans med den kväveatomen vid vilka de är bundna, bildar en heterocyklisk grupp, antingen i) genom en katalytisk hydrolysering eller ii) i närvaro av myrsyra, för erhållande av föreningar med formeln I, vari  $R_3$  och  $R_4$  betecknar samma som ovan,

10 B) framställer föreningar med formeln I genom reducerande av föreningar med formeln VII



vari

20 a) Z är en grupp med formeln  $-CR_1=NOH$  eller en ester eller eter därav, för erhållande av föreningar med formeln I, vari n är 0 och  $R_2$ ,  $R_3$  och  $R_4$  är väte;

b) Z är en grupp med formeln  $-CR_1=NY$ , vari Y är en metallhaltig del, vilken deriverats från en organometallreagens, som MgBr eller Li, för erhållande av föreningar med formeln I, vari n är 0 och  $R_2$ ,  $R_3$  och  $R_4$  är väte;

25 c) Z är en grupp med formeln  $-CR_1R_2CN$ , för erhållande av föreningar med formeln I, vari n är 1 och  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$  och  $R_8$  är väte;

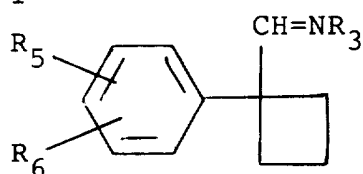
30 d) Z är en grupp med formeln  $-CR_1R_2CR_7=NOH$  eller en ester eller eter därav, för erhållande av föreningar med formeln I, vari n är 1 och  $R_3$ ,  $R_4$  och  $R_8$  är väte;

35 e) Z är en grupp med formeln  $-CR_1R_2CR_7=NY$ , vari Y är en metallhaltig del, vilken deriverats från en organometallreagens som MgBr eller Li, för erhållande av föreningar med formeln I, vari n är 1 och  $R_3$ ,  $R_4$  och  $R_8$  är väte; eller

f) Z är en grupp med formeln  $-CR_1R_2CONR_3R_4$ , för  
erhållande av föreningar med formeln I, vari n är 1 och  
 $R_7$  och  $R_8$  är väte,

vilka reduceringar utförs genom användande av ett reduk-  
tionsmedel, som natriumborhydrid, natriumcyanborhydrid,  
5 litiumaluminiumhydrid eller borandimetylsulfidkomplex,

C) framställer föreningar med formeln I genom om-  
sättande av en organometallreagens, som är en Grignard-  
reagens med formeln  $R_1MgBr$  eller en organolitiumförening  
10 med formeln  $R_1Li$ , med ett imin med formeln VIII

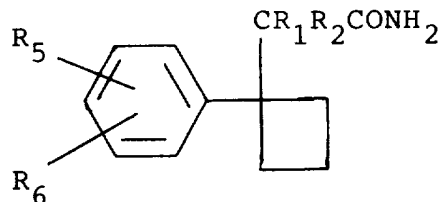


VIII

15 och genom hydrolyserande av den erhållna produkten, för  
erhållande av föreningar med formeln I, vari n är 0 och  
 $R_4$  är väte,

D) framställer föreningar med formeln I, genom  
dekarboxilativt omgrupperande av en amid med formeln X

20



X

25 för erhållande av aminer, vari n är 0 och  $R_3$  och  $R_4$  är  
väte, och utför efter förfarandena A - D

i) en eventuell hydrolysering av föreningar med  
formeln I, vari  $R_4$  är CHO, för erhållande av föreningar  
med formeln I, vari  $R_4$  är väte, eller

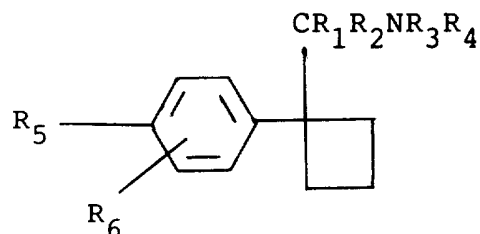
30

ii) en eventuell reducering av föreningar med  
formeln I, vari  $R_4$  är CHO, för erhållande av föreningar  
med formeln I, vari  $R_4$  är metyl, och/eller

iii) en eventuell överföring av de erhållna för-  
eningarna med formeln I, vari  $R_3$  och/eller  $R_4$  är väte,  
35 till föreningar med formeln I, vari  $R_3$  och/eller  $R_4$  är  
annan än väte.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man framställer en förening med  
formeln III'

5



III'

10 vari R<sub>1</sub> är en rakkedjad eller förgrenad alkylgrupp med  
1 - 4 kolatomer, R<sub>2</sub> är väte, R<sub>3</sub> är väte, metyl eller  
etyl, R<sub>4</sub> är väte eller metyl och R<sub>5</sub> och R<sub>6</sub>, vilka är lika  
eller olika, betecknar väte, fluor, klor, brom, jod, tri-  
fluormetyl, metyl, metoxi eller fenyl eller R<sub>5</sub> och R<sub>6</sub>  
15 tillsammans med de kolatomerna, vid vilka de är bundna,  
bildar en annan bensenring, vilken eventuellt substitue-  
rats med klor.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man framställer en förening,  
20 vari R<sub>1</sub> är isobutyl, R<sub>3</sub> är väte eller metyl, R<sub>4</sub> är väte  
eller metyl, R<sub>5</sub> är klor och R<sub>6</sub> är väte.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Iso-Britannia-Storbritannien(GB)  
973 887 (C 07 C).