



C (45) Patentti myönnetty
 Patentti julkaisti 10.08.1999

(51) Kv.Ik./Int.Cl.⁴ 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)

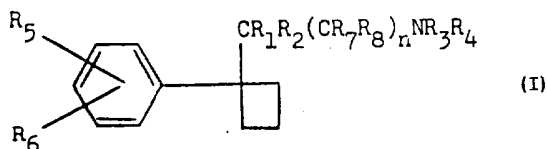
(72) James Edward Jeffery, Chilwell, Nottingham,
 Antonin Kozlik, Clifton Grove, Nottingham,
 Eric Charles Wilmhurst, West Bridgford, Nottingham,
 Iso-Britannia-Storbritannien(GB)

(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

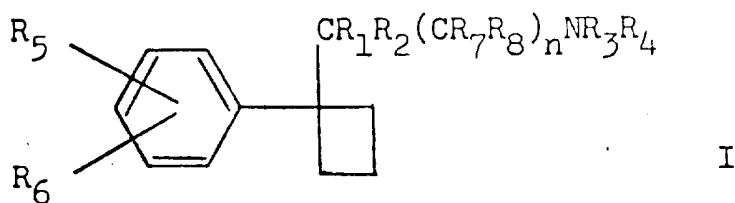
Keksintö koskee kaavan I mukaisia yhdisteitä,



jossa kaavassa n=0 tai 1; R₁ on C₁₋₆-alkyyli, C₂₋₆-alkenylyli, C₂₋₆-alkynylyli, C₃₋₇-sykloalkyyli, C₄₋₉-sykloalkyylialkyyli tai mahdollisesti substituoitu fenyyli, kun n = 0 tai R₁ on vety, tai C₁₋₃-alkyyli, kun n = 1, R₂ on vety tai C₁₋₃-alkyyli, R₃ ja/tai R₄ on vety, formylyli, C₁₋₃-alkyyli, C₃₋₆-alkenylyli, C₃₋₆-alkynylyli, C₃₋₇-sykloalkyyli tai R₃ ja R₄ yhdessä tyypiatomin kanssa muodostavat heterosyklisen renkaan; R₅ ja/tai R₆ on vety, halogeeni, CF₃, C₁₋₃-alkyyli, C₁₋₃-alkoksi, C₁₋₃-alkyyliitio tai R₅ ja R₆ yhdessä hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat liittyneet, muodostavat toisen bentseenirenkaan ja R₇ ja/tai R₈ on vety tai C₁₋₃-alkyyli. Yhdisteet vaikuttavat terapeuttisesti depressiota hoidettaessa. Keksintö koskee myös kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmiä.

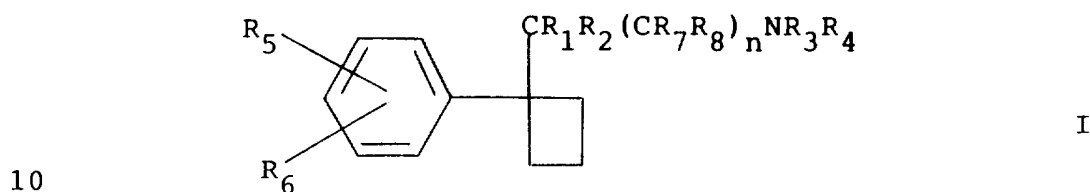
(57) Sammandrag

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



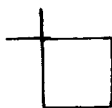
25 jossa R_9 ja R_{10} , jotka ovat samoja tai erilaisia, tarkoittavat vetyä, halogeenia tai 1 - 3 hiiliatomia sisältävää alkoksiryhmää; ja

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-

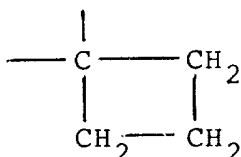
dinyyli-, tetrahydropyridyyli- tai piperatsinyyliryhmä;
 R_5 ja R_6 , jotka ovat samoja tai erilaisia, tarkoittavat ve-
 tyä, halogeenia, trifluorimetyyliä, 1 - 3 hiiliatomia si-
 sältävää alkyyliryhmää, 1 - 3 hiiliatomia sisältävää alkok-
 5 siryhmää tai fenyyliä tai R_5 ja R_6 muodostavat yhdessä nii-
 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

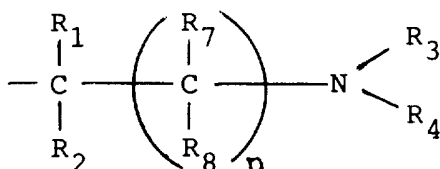


mukaista 1,1-disubstituoitua syklobutaaniryhmää ja

25

$-CR_1R_2(CR_7R_8)_nNR_3R_4$ tarkoittaa kaavan

30



mukaista ryhmää.

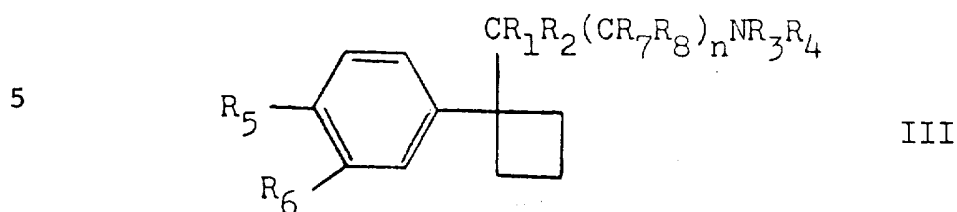
Suositteluvia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa n on 0, R_1 on suoraketjuinen tai haaroittunut, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, 3-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyliryhmä, sykloalkyylimetyyliryhmä, jossa
 5 sykloalkyyliryhmä sisältää 3-6 hiiliatomia tai kaavan II mukainen ryhmä, jossa 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 typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat heterosyklisen renkaan, sisältävät kaavan I mukaiset suositeltavat yhdisteet typpiatomin ja 4 tai 5 hiiliatomia sisältävän heterosyklisen ryhmän (esimerkiksi pyrrolidinyyli, piperidinyyli), joka on haluttaessa substituoi-
 25 tu yhdellä tai useammalla alkyyli- (esimerkiksi metyyli) ryhmällä (esimerkiksi pyrrolidinyyli substituoituna kahdella metyyliryhmällä), toisen typpiatomin sisältävän heterosyklisen ryhmän, joka on haluttaessa alkyloitu (esim. 4-metyylipiperatsinyyli) tai yhden tai useampia kaksoissidoksia sisältävän heterosyklisen ryhmän (esim. 1,2,3,6-tetrahydropyridi-
 30 nyyli). Erikoisen suositeltavissa kaavan I mukaisissa yhdisteissä R_3 ja/tai R_4 tarkoittaa vetyä, metyyliä, etyyliä ja formyyliä.

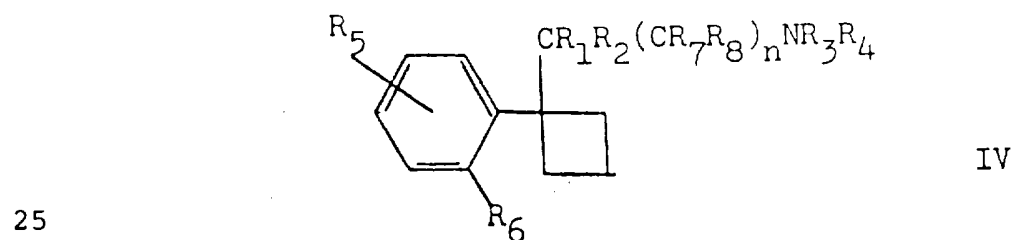
Kaavan I mukaisissa suositeltavissa yhdisteissä R_5 ja/tai R_6 on vety, fluori, kloori, jodi, trifluorimetyyli, metyyli, metoksi tai fenyyli, tai R_5 ja R_6 muodostavat yhdessä niiden hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat liittyneet, toisen bentseenirenkaan, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla.

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-
sa yhdisteissä R_5 on vety tai kloori.

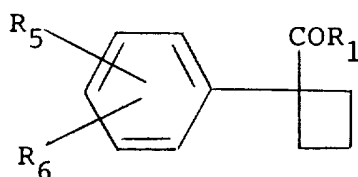
30 Kaavan I mukaisissa suositeltavissa yhdisteissä,
joissa n on 1, R_7 on vety, metyyli tai etyyli ja R_8 on vety, ja
erikoisen suositeltavissa kaavan I mukaisissa yhdisteissä
 R_7 on vety tai etyyli ja R_8 on vety.

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

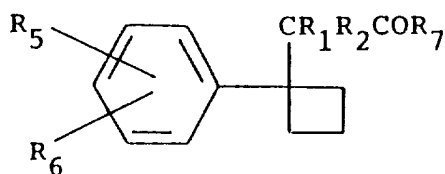


V

30

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

35



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 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,

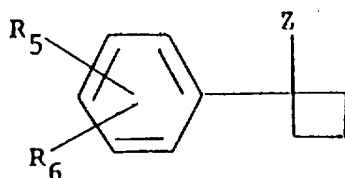
d) ammoniumsuolan ja pelkistimen kanssa kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa R_3 ja R_4 merkitsevät vetyä, tai

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

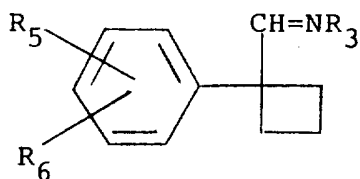


VII

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

30 VIII

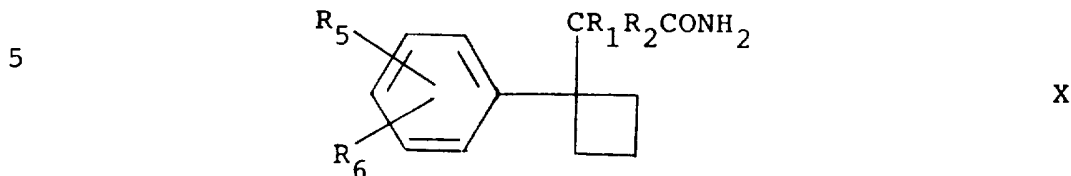


35

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 primäärysten amiinien muut-
tamiseksi sekundääriseksi tai tertiääriseksi amiineiksi
tai sekundäärysten amiinien muuttamiseksi tertiääriseksi

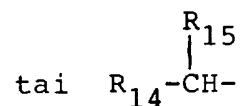
amiineiksi. Seuraavassa on esitetty esimerkkejä sopivista menetelmistä:

- 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 trifluori-asetyyliryhmällä, alkyloimiseksi alkyylihalogenidilla ja suojarahmän poistamiseksi esimerkiksi hydrolyysin avulla;
- 10 b) alkyloidaan kaavan I mukaisia primäärisiä amiineja esimerkiksi alkyylilapogenidilla 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 sekundaaristen amiinien saamiseksi, joissa R_3 on $-CH_2R_{12}$ ja R_4 on vety;

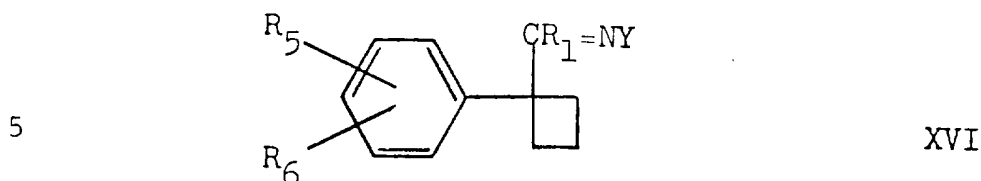
j) asyloidaan kaavan I mukaisen sekundaarisiä amiineja, joissa R_4 on vety, esimerkiksi reaktion avulla kaavan $R_{12}COCl$ mukaisen asyylikloridin tai kaavan $(R_{12}CO)_2O$ mukaisen anhydridin kanssa, jolloin R_{12} on alkyyliryhmä ja pelkistetään saadut amidit esimerkiksi litiumalumiinihydridin avulla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

k) annetaan kaavan I mukaisten primääristen 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 sekundaaristen amiinien saamiseksi, joissa R_3 on vastaavasti $R_{13}CH_2-$

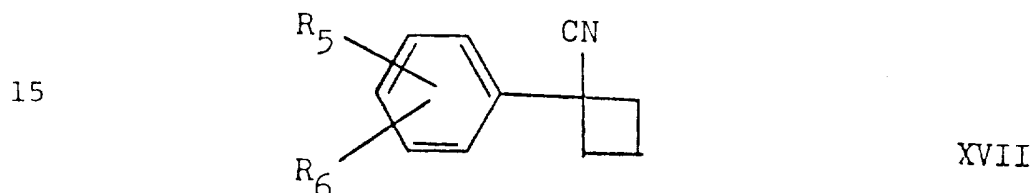


l) annetaan kaavan I mukaisten primääristen amiinien reagoida ei-geminaalisesti disubstituoidun alkaanin kanssa, joka sisältää 2 tai 3 hiiliatomia niiden hiiliatomien välissä, joihin substituentit ovat liittyneet, jolloin substituentit voivat olla esimerkiksi halogeeniryhmiä, edullisesti bromiryhmiä, tai p-tolueenisulfonyylioksiiryhmiä 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

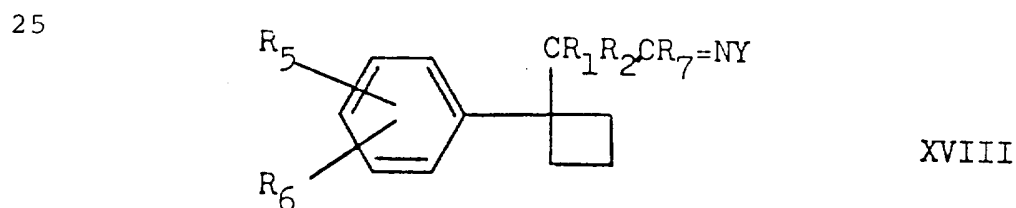


mukaisten imiinien hydrolyysin avulla, jolloin Y tarkoittaa metallipitoista osaa johdettuna organometallisesta reagenssista. Kaavan XVI mukaisia imiinejä voidaan valmistaa mainitun organometallisen reagenssin reaktion avulla kaavan XVII mukaisen syaaniyhdisteen kanssa.



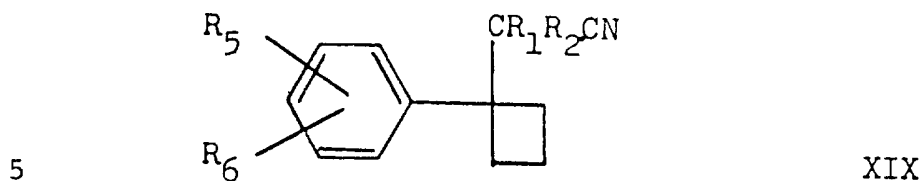
Sopiviin organometallisiin reagensseihin kuuluvat kaavan R_1MgX mukaiset Grignard-reagenssit, joissa X on Cl, Br tai I ($Y = MgX$) ja kaavan R_1Li ($Y = Li$) mukaiset organolitiumyhdisteet.

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



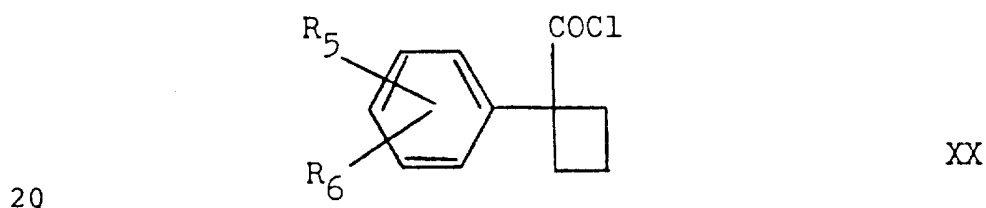
mukaisten syaaniyhdisteiden kanssa.

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

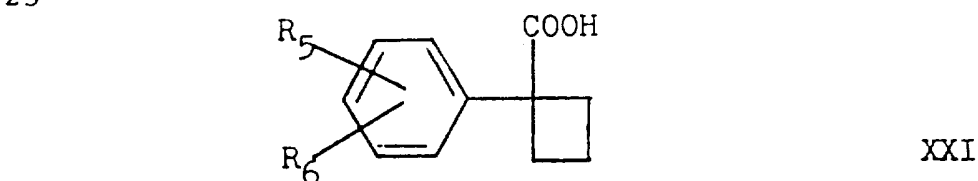
Kaavan V mukaisia ketoneja voidaan valmistaa karboksyylihapojohdannaisten, kuten amidin tai happohalogenidin reaktion avulla organometallisen reagenssin kanssa, esimerkiksi kaavan XX

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



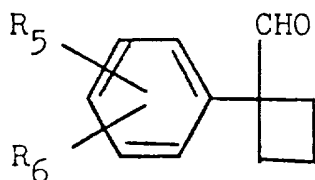
mukaisen karboksyylihapon reaktion avulla organometallisen reagenssin kanssa, esimerkiksi kaavan R_1Li mukaisen organolitiumyhdisteen kanssa.

Kaavan VI mukaisia ketoneja voidaan valmistaa karboksyylihapojohdannaisten, 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 syaanijohdannaisia 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-iminien reaktion 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.

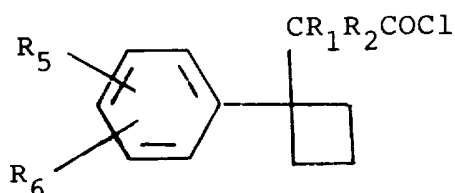
20 Kaavan VII mukaisia yhdisteitä, joissa Z on kaavan $-CR_1R_2CONR_3R_4$ mukainen ryhmä, voidaan valmistaa happojohdannaisten kuten esterien tai happohalogenidien (esimerkiksi kaavan XII mukaisten happokloridien) reaktion avulla kaavan HNR_3R_4 mukaisten amiinien kanssa. Kaavan VII mukaisia yhdisteitä,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



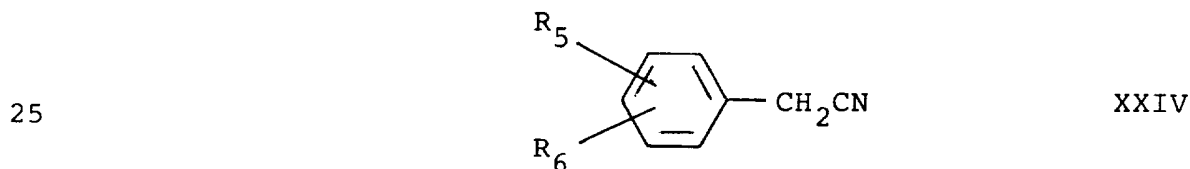
XII

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 typpiha-pokkeen reaktion avulla amidien kanssa, jotka on valmistettu ammoniakkin reaktion avulla karboksyylihapojohdannais-ten, esimerkiksi kaavan XX mukaisten happokloriden 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-disubsti-tuoidun 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,

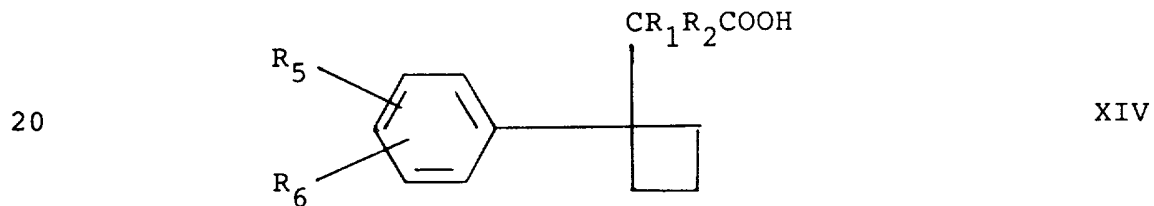
b) karboksyylihapon pelkistys esimerkiksi litium-aluminihydridin tai boraani-dimetyylisulfidi-kompleksin avulla vastaavan alkoholin muodostamiseksi,

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 terapeutinen 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:

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

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,
30 N-metyyli-1- $\overline{1}$ -(4-jodifenyyli)syklobutyyli $\overline{1}$ etyyliamiinihydrokloridi,
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 α - \langle 1-(4-kloorifenyyli) syklobutyyl*]* bentsyylimiamiinihydrokloridi,
- N-metyyli- α - \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 suositeltavia 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 natriumkarboksimeetyyliselluloosan 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 analyysitisten 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^oC 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^oC
 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-dikloori-
 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^oC paine 0,2 mmHg).

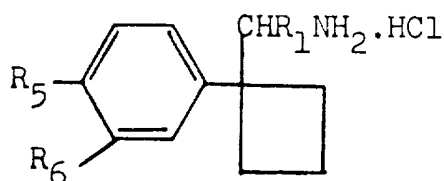
30 Edellä esitetyllä tavalla valmistettua 1-asetyyli-1-
 (3,4-dikloorifenyyli)-syklobutaania (9,1 g) formamidia (6,5 ml)
 ja 98-prosenttista muurahaishappoa (3 ml) kuumennettiin
 180^oC lämpötilassa 16 tuntia N-formyyli-1- $\left[1-(3,4\text{-dikloori-}\right.$
 $\left.\text{fenyyli})\text{syklobutyyli}\right]$ 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; R₁ = Me; R₂, R₃, R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = 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; R₁ = Me; R₂ = H; R₃ = H; R₄ = CHO; R₅ = 4-Cl ja R₆ = 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 ₁	R ₅	R ₆	kp. (vapaa emäs)	HCl-suolan sp.	Huomautuksia
30 1(b)	metyyli	Cl	H	107°C/1,2 mmHg		A
1(c)	n-butyyl	Cl	H		138-139°C	B
1(d)	metyyli	I	H		205-207°C	C
1(e)	metyyli	Cl	CF ₃		216-217°C	D

35

A = HCl-vesiliuos/metyloitu teollisuussprii

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

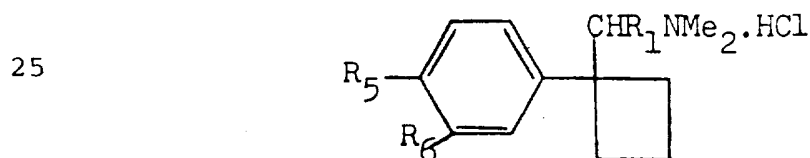
5 C = Väkevöity HCl/dietyleeniglykolimetyylieetteri-seos (samalla tavalla, kuin on esitetty myöhemmin esimerkissä 12).

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 jäädyttären. 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-dikloorifenylyli)syklobutylyli)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)syklobutyyli-etyyliamiinihydrokloridi (sp. 196-197°C). (Kaava I, n = 0;

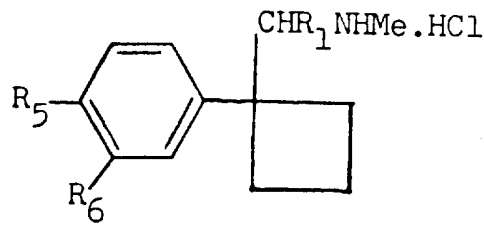
5 $R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3, R_4 = \text{Me}$; $R_5 = 4\text{-fenylyli}$ ja $R_6 = \text{H}$).

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)syklobutyyli-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 ₁	R ₅	R ₆	Amiinin 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 ₃	H		219-221°	
	4(f)	Me	H	CF ₃		225-228°	
15	4(g)	Me	-(CH = CH) ₂ -			254-257°	
	4(h)	Me	Cl	CF ₃		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; R₁ = Me; R₂ = H; R₃ = Et; R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = 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; R₁ = propyyli; R₂ = H; R₃ = H; R₄ = CHO; R₅ = 4-Cl; R₆ = H).

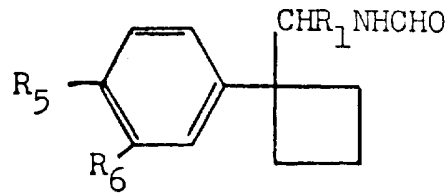
Esimerkki 7

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; R₁ = propyyli; R₂ = H; 25 R₃ = H; R₄ = CHO; R₅ = 4-Cl ja R₆ = 3-Cl).

30 Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:

77223



5

Esim.	R ₁	R ₅	R ₆	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

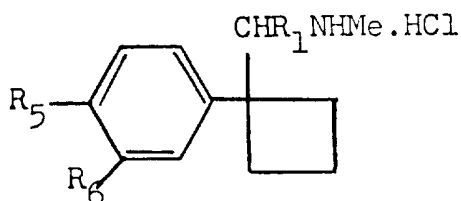
20 (15 ml) ja sitten 10-prosenttista natriumhydroksidiliuosta (3 ml) ja seos suodatettiin piimaan lävitse, jota myydään kauppanimellä CELITE. Tuote uutettiin eetteriin, uutettiin takaisin 5N suolahappoon ja vesipitoinen kerros tehtiin emäksiseksi ja uutettiin eetterillä. Uutteesta saatiin öljyä, joka 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; R₁ = propyyli; R₂ = H; R₃ = H; R₄ = Me; R₅ = 4-Cl ja R₆ = 3-Cl).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:

5



10

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

Esimerkki 9

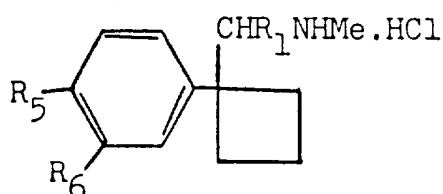
Esimerkin 7 mukaista tuotetta (10 g) liuotettuna eetteriin (50 ml) lisättiin bis-(2-metoksietoksi)alumiinihydri-
 15 din, jota myydään kauppanimellä Redal, 70-prosenttisena tolueniliuokseen (40 ml) alueella 25-30°C olevassa lämpötilassa. Seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 4 tuntia. Lisättiin vettä (25 ml) tipottain ja jäähdyttäen ja seos suodatettiin piimaan (CELITE) lävitse. Lisättiin NaOH-vesi-
 20 liuosta 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
 25 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;
 30 R₁ = propyyli; R₂ = H; R₃ = H; R₄ = Me; R₅ = 4-Cl ja R₆ = 3-Cl).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet. Milloin formyylilähtöaine oli liukenematon eetteriin, pelkistävän aineen liuosta lisättiin formyylilyhdisteen sekoitettuun suspensioon. Kun ryhmän R₁ 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 ₁	R ₅	R ₆	Sp. (°C)
9(a)	Isopropyyli	Cl	H	257-259 ^o
15 9(b)	Sek.-butyyli	Cl	H	209-212 ^o
9(c)	Isobutyyli	Cl	H	225-233 ^o
9(d)	Syklopentyyli	Cl	H	252-256 ^o
9(e)	n-heksyyli	Cl	H	117-118 ^o
9(f)	4-metoksifenyyli	Cl	H	264-266 ^o
20 9(g)	3-metoksifenyyli	Cl	H	254-255 ^o
9(h)	2-metoksifenyyli	Cl	H	149-153 ^o
9(i)	Sykloheksyyli	Cl	H	170-172 ^o
9(j)	Isobutyyli	-(CH = CH) ₂ -		256-259 ^o
9(k)	Sykloheksyyli	Cl	Cl	223-224 ^o
25 9(l)	Isobutyyli	Me	Me	(1)
9(m)	Propyyli	OMe	H	173-175 ^o
9(n)	Metyyli	Fenyyli	H	116-118 ^o

30

(1) vapaan emäksen kiehumispiste >150^oC/1,0 mmHg

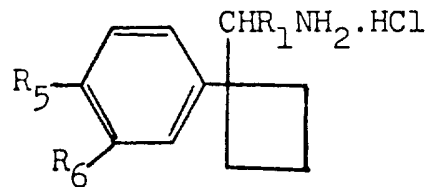
Esimerkki 10

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; R₁ = propyyli; R₂ = H; R₃, R₄ = H; R₅ = 4-Cl ja R₆ = 3-Cl).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet. Ryhmän R₁ koon kasvaessa alenee haluttujen yhdisteiden hydrokloridisuolojen liukoisuus vesifaasiin ja suurenee orgaaniseen faasiin niin, että vaaditaan asianmukaisia muutoksia erotusmenettelyihin, kuten alan asiantuntijat tietävät.

20

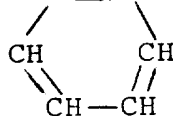


25

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



20

(a) vapaan emäksen kiehumispiste 168^oC/0,05 mmHg

(b) dietyleeniglykolidimetyylieetteri korvattu etyleeni-glykolidimetyylieetterillä

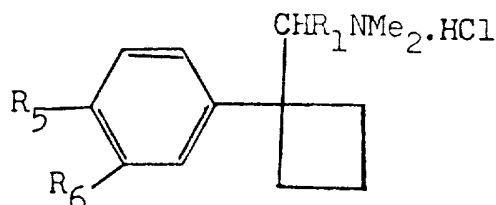
Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin 1-[1-(4-kloori-2-fluorifenyli)-syklobutyli]butyyliamiinia (kp. 99^oC/0,05 mmHg). (Kaava I, n = 0; R₁ = propyyli; R₂, R₃ ja R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = 2-F), 1-[1-(2-fluorifenyli)-syklobutyli]butyyliamiinihydrokloridia (sp. 179-180^oC). (Kaava I, n = 0; R₁ = propyyli; R₂, R₃, R₄, R₅ = H ja R₆ = 2-F) ja 1-[1-(4-kloori-2-metyylifenyli)-syklobutyli]butyyliamiinihydrokloridia (sp. 188-190^oC) (kaava I, n = 0; R₁ = propyyli; R₂, R₃ ja R₄ = H; R₅ = 4-Cl ja R₆ = 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) sekoitettiin 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 propan-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; R₁ = isobutyyl; R₂ = H; R₃, R₄ = Me; R₅ = 4-Cl ja R₆ = H).
20 Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin seuraavat kaa- van I mukaiset yhdisteet.

5



	Esim.	Lähtömateriaali	R ₁	R ₅	R ₆	Sp. (°C)
10	11(a)	10(h)	Isobutylyli	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)	—	Isobutylyli	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)syklobutylyli \rangle butyyliamiinihydrokloridia (sp. 183°C). (Kaava I, n = 0; R₁ = propyyli; R₂ = H; R₃, R₄ = Me; R₅ = 4-Cl; R₆ = 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; R₁ = propyyli; R₂ = H; R₃, R₄ = Me; R₅ = 4-Cl ja R₆ = 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- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklo-
butyyli)asetonitriiliä 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- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli)-
syklobutyyli)asetonitriilin (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- $\sqrt{1}$ -(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-kloorifenyylisyklobutyyli)-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-kloorifenyylisyklobutyyli)-2-metyylipropionamidi.

Edellä esitetyllä tavalla valmistettu amidi (1,34 g) 15 liuotettiin asetonitriiliin (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-kloorifenyylisyklobutyyli)-1-metyylietyyliamiinihydrokloridia (sp. 257-259°C) (kaava I, n = 0; R₁, R₂ = Me; R₃, R₄ = H; R₅ = 4-Cl; 25 R₆ = 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-trifluori-metyylifenyyli)syklobutyyl)etyyliamiinihydrokloridin valkoinen sakka (sp. 246-247°C) (kaava I, n = 0; R₁ = Me; R₂ = H; R₃, R₄ = Me; R₅ = 4-Cl ja R₆ = 3-CF₃).

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)syklobutyyl)-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 α -[1-(4-kloorifenyyli)syklobutyyli]bentsyyliamiinihydrokloridia (sp. 277-279°C). (Kaava I, n = 0; R₁ = Ph; R₂ = H; R₃, R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = 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-kloorifenyyli)syklobutaania (10,4 g) valmistettuna samalla tavalla kuin esimerkissä 1 esitetty 1-asetyyli-1-(3,4-dikloorifenyyli)syklobutaani 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-kloorifenyyli)syklobutyyli]etyyliamiinihydrokloridia (sp. 170-174°C) (kaava I, n = 0; R₁ = Me; R₂ = H; R₃ = isopropyyli; R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = H).

Esimerkki 18

Esimerkissä 1 esitettyllä tavalla valmistettua 1-asetyyli-(3,4-dikloorifenyyli)syklobutaania (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; R₁ = Me; R₂ =
 10 H; R₃ ja R₄ yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat liit-
 tyneet, muodostavat pyrrolidiinirenkaan; R₄ = 4-Cl ja R₆ =
 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 tislamalla
 (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; R₁ = Et; R₂ = H; R₃, R₄ =
 35 Me; R₅ = 4-Cl; R₆ = 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;
 R₁ = Me; R₂ = H; R₃ = Me; R₄ = H; R₅ = 4-Cl ja R₆ = 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; R₁ = Me; R₂ = H; R₃ = Et;
 R₄ = H; R₅ = 4-Cl ja R₆ = 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 minuutin 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; R₁ = Me; R₂ = H; R₃, R₄ = Et; R₅ = 4-Cl; R₆ = 3-Cl).

Esimerkki 23

Seosta, joka sisälsi 1-asetyyli-1-(3,4-dikloorifenyyli)syklobutaania (2,2 g) valmistettuna esimerkissä 1 esitetyllä tavalla, ammoniumasetaatia (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 keitetiin 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 kiinteä aine, josta 1- $\sqrt{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli)etyyliamiini erotettiin korkeapaineisen nestekromatograafisen
15 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 alapuolella 30 minuuttia ja lisättiin 5N suolahappoa (200 ml) -10°C
25 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-syklobutaanikarbaldehydiä öljynä.
30

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; R₁ = propyyli; R₂ = H; R₃ = Me; R₄, R₅, R₆ = 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*]*butyyliamiinihydrokloridiksi (sp. 148°C) (kaava I, n = 0; R₁ = propyyli; R₂ = H; R₃, R₄ = Me; R₅ = 3-Cl ja R₆ = 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[®]) 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*]*-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*]*metyyli-p-tolueenisulfonaattia (sp. 99 - 100°C).

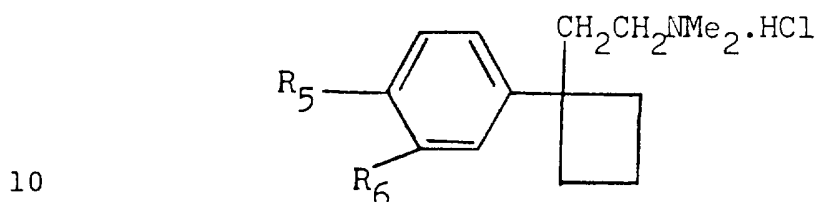
Edellä esitetyllä tavalla valmistetun sulfonaatti-yhdisteen (97 g) ja natriumsyanidin (16,6 g) liuosta dime-tyylisulfoksidissa (370 ml) kuumennettiin vesihöyryhauteessa 18 tuntia. Pesun ja kuivauksen jälkeen poistettiin eetteri haihduttamalla, jolloin saatiin kiinteä 2-(1-(4-kloorifenyylisyklobutyyli)asetonitriiliä 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; R₁, R₂ =
H; R₃, R₄ = Me; R₅ = 4-Cl; R₆, R₇, R₈ = H).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin seuraavat
5 yhdisteet:



Esim.	R ₅	R ₆	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°

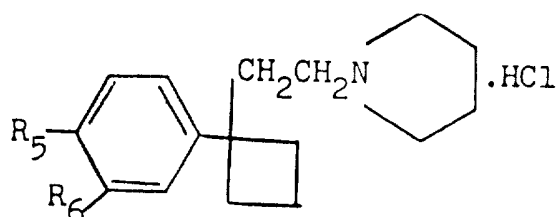
27(d) vastaavalla tavalla valmistettiin N,N-dimetyyli-2-
20 1-(4-kloori-2-fluorifenyyli)syklobutyylī)etyyli-
amiinihydrokloridia (sp. 232-233°C, haj.).

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-
30 kloorifenyyli)syklobutyylī)etyylipyrrolidiiniä (kp. 148-
150°C/1,5 mmHg) (kaava I, n = 1; R₁, R₂ = H; R₃ ja R₄ yh-
dessä typpiätomien kanssa muodostavat pyrrolidiinirenkaan;
R₅ = 4-Cl; R₆, R₇, R₈ = H).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin seuraavat
yhdisteet ja eristettiin hydrokloridisuoloinaan.

5



Esim.	R ₅	R ₆	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-
 15 tua 2-[1-(4-kloorifenyylisyklobutyyli)asetonitriiliä (30 g)
 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 \rangle -1-metyylietyyliamiinihydrokloridia (sp. 193-194°C) (kaava I, n = 1; R₁, R₂ = H; R₃ = Me; R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = H; R₇ = Me; R₈ = H).

5 Esimerkki 30

Seos, joka sisälsi esimerkin 29 mukaan valmistettua 1- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyli \rangle 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 \rangle -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 \rangle -1-metyylietyyliamiinihydrokloridin värittömät kiteet otettiin talteen (sp. 184-
 25 185°C). (Kaava I, n = 1; R₁, R₂ = H; R₃, R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = H; R₇ = Me; R₈ = H).

Esimerkki 31

Esimerkin 30 mukaan valmistettua 2- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyli \rangle -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 $N\text{-}\{2\text{-}\overline{1}\text{-}(4\text{-kloorifenyly})\text{syklobutyly}\text{-}1\text{-metyly}\}$ 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

5 pyrrolidiinirenkaan; $R_5 = 4\text{-Cl}$; $R_6 = H$; $R_7 = Me$; $R_8 = H$).

Esimerkki 32

Esimerkissä 29 esitetyllä tavalla valmistettua $1\text{-}\overline{1}\text{-}(4\text{-kloorifenyly})\text{syklobutyly}\text{-}propan\text{-}2\text{-onia}$ (25 g) ja muurahaishappoa (98-prosenttista, 10 ml) lisättiin formamidiin

10 (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 $N\text{-formyly}\text{-}2\text{-}\overline{1}\text{-}(4\text{-kloorifenyly})\text{syklobutyly}\text{-}1\text{-metylylietylyamiinia}$ (sp. 71-73°C).

15

Edellä esitetyllä tavalla valmistettua $N\text{-formyly}\text{-}2\text{-}\overline{1}\text{-}(4\text{-kloorifenyly})\text{-}syklobutyly\text{-}1\text{-metylylietylyamiinia}$ (11,06 g) keitettiin palauttaen 6 tuntia seoksen kanssa, joka sisälsi väkevöityä suolahappoa (34 ml), vettä (34 ml)

20 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 $2\text{-}\overline{1}\text{-}(4\text{-kloorifenyly})\text{syklobutyly}\text{-}1\text{-metylylietylyamiinia}$ (kp. 119-121°C/0,8 mmHg). Amiini liuotettiin propan-2-oliin (15 ml) ja lisättiin väkevöityä suolahappoa pH-arvoon 2. Lisättiin eetteriä ja $2\text{-}\overline{1}\text{-}(4\text{-kloorifenyly})\text{syklobutyly}\text{-}1\text{-metylylietylyamiinihydrokloridin}$ kiteet otettiin talteen (sp. 184-185°C) (kaava I, $n = 1$; $R_1,$

30 $R_2 = H$; $R_3, R_4 = H$; $R_5 = 4\text{-Cl}$; $R_6 = H$; $R_7 = Me$ ja $R_8 = H$).

Esimerkki 33

Esimerkissä 32 esitetyllä tavalla valmistettua $2\text{-}\overline{1}\text{-}(4\text{-kloorifenyly})\text{syklobutyly}\text{-}1\text{-metylylietylyamiinia}$ (1,8 g) sekoitettiin muurahaishapon (4,5 ml) kanssa. Lisättiin form-

35 aldehydin 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)syklobutyli-1-metyylietyyliamiinihydrokloridia (sp. 108-110°C) (kaava I, n = 1; R₁, R₂ = H; R₃, R₄ = Me; R₅ = 4-Cl; R₆ = H; R₇ = Me; R₈ = 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)syklobutyli-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)syklobutyli-1-metyylietyyliamiinihydrokloridia (kaava I, n = 1; R₁, R₂ = H; R₃ = H; R₄ = Me; R₅ = 4-Cl; R₆ = H; R₇ = Me ja R₈ = H) (sp. 192-194°C).

Esimerkki 35

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

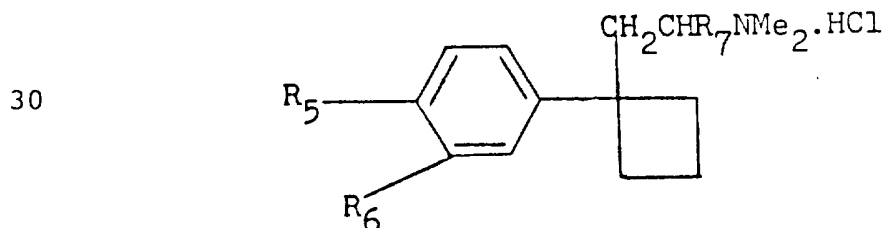
kloorifenyylisyklobutyylia)asetonitriili esimerkissä 27, liuos eetterissä (80 ml) lisättiin magnesiumlastujen (3,53 g) ja etyylibromidin (10,8 ml) reaktiotuotteeseen kuivassa eetterissä (80 ml) sekoittaen kuumentaen vesihöyryhauteessa. Eetteri poistettiin ja korvattiin toluenilla ja seosta keitettiin 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 uutos 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; R₁, R₂, R₃, R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₃ = 3-Cl; R₇ = Et; R₈ = H).

Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin 2-(1-(3,4-dikloorifenyylisyklobutyyl)-1-metyylietyyliamiinihydrokloridi (sp. 179°C) (esimerkki 35a, kaava I, n = 1; R₁, R₂, R₃, R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = 3-Cl; R₇ = Me; R₈ = H).

Esimerkki 36

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

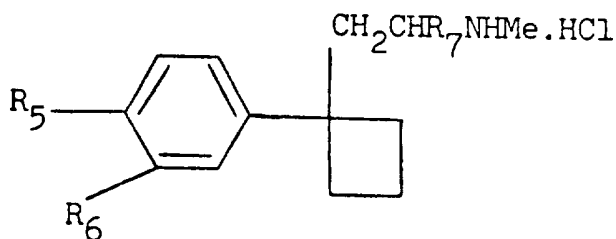


Esim.	Lähtömateriaali	R ₅	R ₆	R ₇	Sp. (°C)
35					
36(a)	35	Cl	Cl	Et	177-178°
36(b)	35(a)	Cl	Cl	Me	204-205°

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

Esimerkki 38

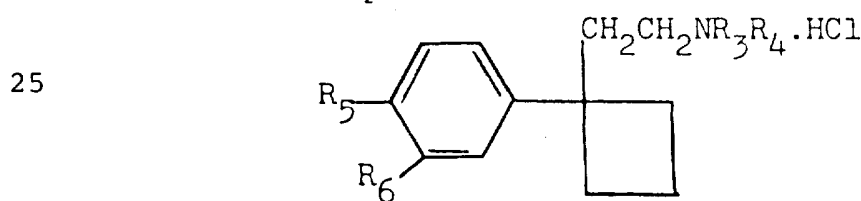
Seosta, joka sisälsi 2-(1-(4-kloorifenyyli)syklobutyyl)asetonitriiliä (10,1 g) valmistettuna esimerkissä 27 esitetyllä tavalla, kaliumhydroksidia (8,1 g) ja dietyleeniglykolia (92 ml), keitettiin palauttaen 3 1/2 tuntia. Seos kaadettiin jää/vesi-seokseen ja saatua liuosta pestiin kolme kertaa eetterillä 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)asetyylipiperidiiniä (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)etyylipiperidiiniä (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 typhen 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 1 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; R₁ = Me; R₂ = H; R₃ ja R₄ yhdessä typpi-
 15 atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat pyrrolidiinirenkaan; R₅ = 4-Cl; R₆, R₇, R₈ = 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

10 Liuos, joka sisälsi 2- $\sqrt{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklo-
butyyli)-asetonitriiliä (23 g valmistettuna samalla tavalla
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; R₁, R₂, R₃ ja R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = 3-Cl; R₇ = Et;
R₈ = 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 $N-1-\{1-(3,4\text{-dikloorifenyyli})\text{-}$
 $\text{syklobutyyli}\}\text{metyyli}$ 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 $(3,4\text{-dikloorifenyyli})\text{-syklobutyyli}\}\text{-2-butaani-iminyyli-}$
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 $1-\{1-(3,4\text{-dikloorifenyyli})\text{-syklobutyyli}\}\text{butan-2-onia}$
(kp. 122-124°C/0,1 mmHg).

Seosta, joka sisälsi edelläesitetyllä tavalla val-
mistettua $1-\{1-(3,4\text{-dikloorifenyyli})\text{-syklobutyyli}\}\text{butan-2-}$
onia (4,3 g), hydroksyyliamiinisulfaattia (2,65 g), natrium-
25 asetaattia (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 $\text{kloorifenyyli})\text{-syklobutyyli}\}\text{butan-2-onioksiimia}$ (sp. 106 -
110°C).

Trifluorietikkahapon (2,33 ml) liuos tetrahydrofuraanissa
nissa (5 ml) lisättiin natriumboorihydridin (1,13 g) sekoit-
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- $\left\langle \overline{1}-(3,4\text{-dikloorifenyyli})\text{syklobutyyli} \right\rangle$ -metyyli} propyyliamiinihydrokloridia (sp. 222-224°C).
 (Kaava I, n = 1; R₁, R₂, R₃ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = 3-Cl; R₇ =
 10 Et ja R₈ = H).

Esimerkki 44

Liuosta, joka sisälsi esimerkin 43 mukaan valmistettua 1- $\left\langle \overline{1}-(3,4\text{-dikloorifenyyli})\text{syklobutyyli} \right\rangle$ 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- $\left\langle \overline{1}-(3,4\text{-dikloori-} \right.$
 20 $\left. \text{fenyyli})\text{syklobutyyli} \right\rangle$ butan-2-onioksiimin O-metyylieetteriä. Edellä esitetyllä tavalla valmistettu oksiimi (15 g) pelkistettiin sitten esimerkin 43 mukaiseksi tuotteeksi käyttäen natriumboorihydridiä (0,95 g) esimerkissä 43 esitetyllä tavalla.

Esimerkki 45

Natriumsyaaniboorihydridiä (0,4 g) lisättiin 1- $\left\langle \overline{1}-(3,4\text{-dikloorifenyyli})\text{-syklobutyyli} \right\rangle$ 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.

Esimerkki 46

Esimerkin 38 mukaan valmistettua 2- $\left\langle \overline{1}-(4\text{-kloorifenyy-} \right.$

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)syklobutyylitetiyl]-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)syklobutyylitetiyl]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-metyylitetiyl-2-[1-(4-kloorifenyyli)syklobutyylitetiyl]amiinihydrokloridia (sp. 149 - 153 °C). (Kaava I, n = 1; R₁ ja R₂ = H; R₃ = syklopropyyli; R₄ = Me; R₅ = 4-Cl; R₆, R₇ ja R₈ = 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

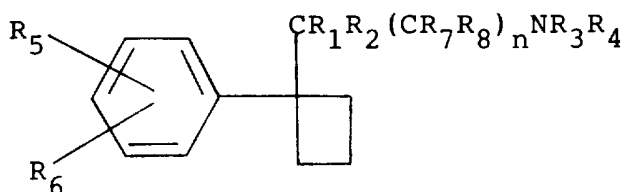
jäädytettiin lämpötilaan -70°C ja siihen lisättiin kah-
 dessa minuutissa syklopropyyylimetyylijodidin (7,5 g) liuos
 kuivassa eetterissä (10 ml) pitämällä samalla lämpötila alu-
 eella $-70\dots-65^{\circ}\text{C}$ ja saatua seosta sekoitettiin vielä kaksi
 5 minuuttia tässä lämpötilassa. 1-(4-kloorifenyyli)-1-syklo-
 butaanikarbonyylikloridin (5 g) liuos eetterissä (10 ml)
 jäädytettiin lämpötilaan -70°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°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°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°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 etyyliasetattiin
 (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-

poisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava I

5



I

10

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-

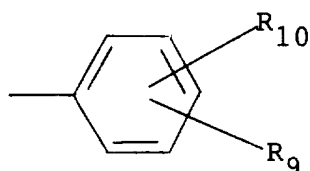
15 sältävä sykloalkyyliiryhmä, sykloalkyylialkyyliiryhmä, jossa

sykloalkyyliiryhmä sisältää 3 - 6 hiiliatomia ja alkyyliryh-

mä sisältää 1 - 3 hiiliatomia, 2 - 6 hiiliatomia sisältävä

alkenyyliryhmä 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

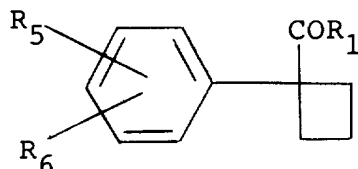
35 muodostavat yhdessä typpiatomien kanssa mahdollisesti 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliryhmällä substituoidun heterosyklisen ryhmän, joka ryhmä on pyrrolidinyyli-, piperi-

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

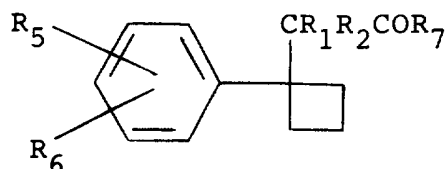
20



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

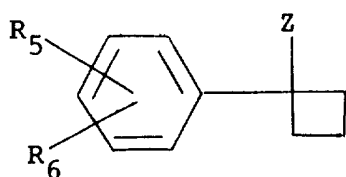
b) kaavan HCONHR_3 mukaisten formamidien, joissa R_3 on alkyyli tai sykloalkyyli, ja muurahaishapon kanssa kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa R_4 on CHO ja R_3 merkitsee samaa kuin edellä,

5 c) kaavan R_3NH_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,

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

15 e) amiinin kanssa, jolla on kaava R_3NHR_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 hydruuksella tai ii) muurahaishapon läsnäollessa, kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa R_3 ja 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 R_2 , R_3 ja 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 R_2 , R_3 ja R_4 ovat vetyjä;

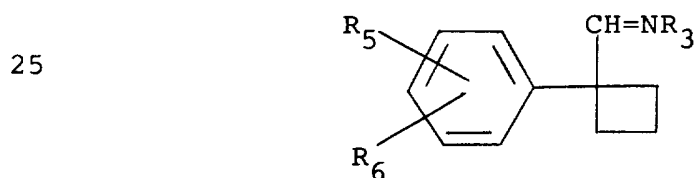
c) Z on kaavan $-CR_1R_2CN$ mukainen ryhmä kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa n on 1 ja R_3 , R_4 , R_7 ja R_8 ovat vetyjä;

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

15 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,

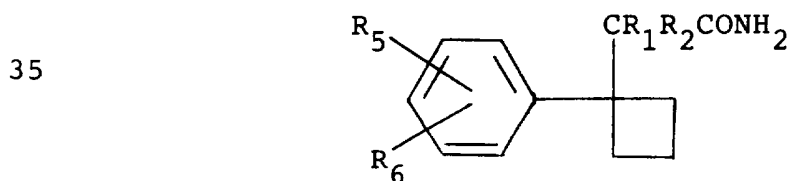
20 C) kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan saattamalla organometallinen reagenssi, joka on kaavan R_1MgBr mukainen Grignardin reagenssi tai kaavan R_1Li mukainen organolitiumyhdiste, reagoimaan imiinin kanssa, jolla on kaava VIII



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

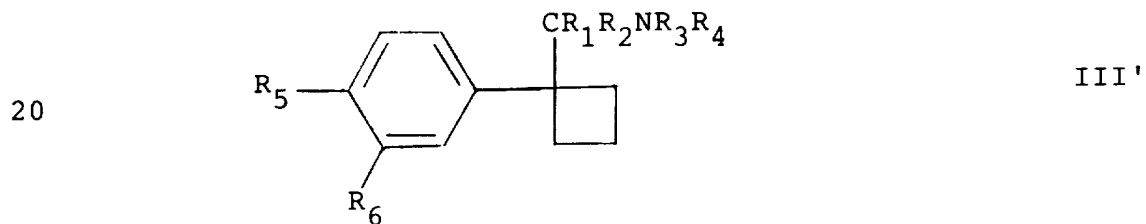
mukaisen amidin dekarboksyloivalla toisiintumisella amiini-
en saamiseksi, joissa n on 0 ja R_3 ja R_4 ovat vetyjä,
ja menetelmien A - D jälkeen suoritetaan

(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'

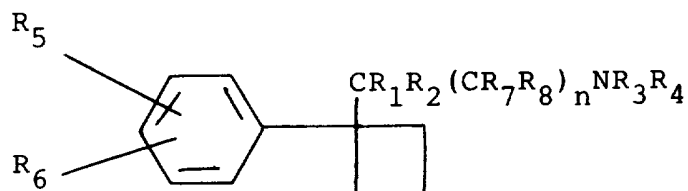


jossa R_1 on suoraketjuinen tai haaroittunut, 1 - 4 hiiliato-
25 mia sisältävä alkyyliryhmä, R_2 on vety, R_3 on vety, metyyli
tai etyyli, R_4 on vety tai metyyli ja R_5 ja R_6 , jotka ovat
samoja tai erilaisia, merkitsevät vetyä, fluoria, klooria,
bromia, jodia, trifluorimetyyliä, metyyliä, metoksia tai
fenyylä 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

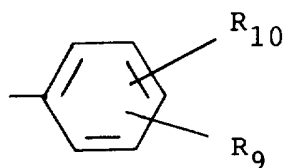
5



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
 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;

30

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

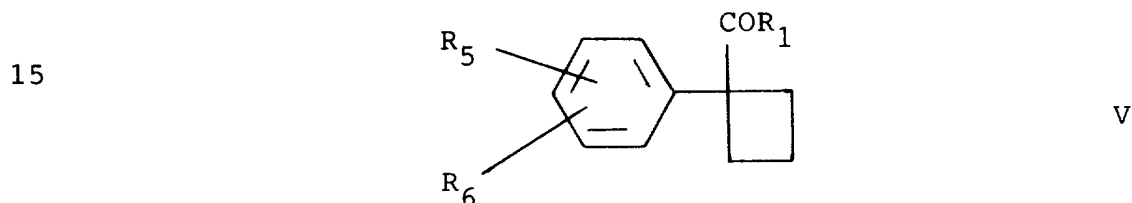
35

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

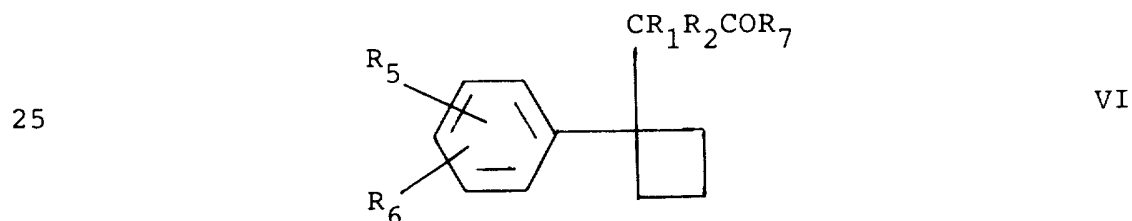
R_7 och R_8 , vilka är lika eller olika, betecknar väte el-
 ler en alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer;

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,

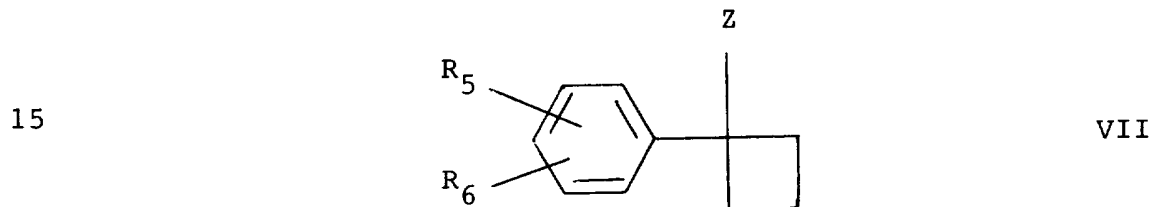
b) med formamider med formeln HCONHR_3 , vari R_3 är
 alkyl eller cykloalkyl, och med myrsyra, för erhållande av
 föreningar med formeln I, vari R_4 är CHO och R_3 betecknar
 samma som ovan,

35 c) med aminer med formeln R_3NH_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;

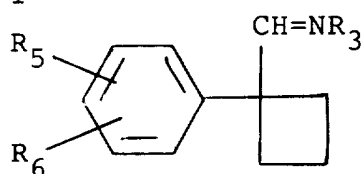
25 c) Z är en grupp med formeln $-CR_1R_2CN$, för erhållande av föreningar med formeln I, vari n är 1 och R_3 , R_4 , R_7 och R_8 är väte;

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,
litiumaluminiumhydrid eller borandimetylsulfidkomplex,

5 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

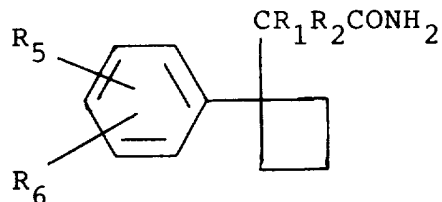


VIII

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

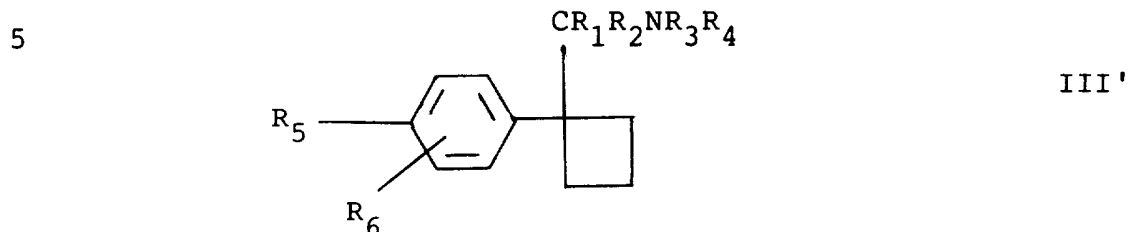
30

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

35

iii) en eventuell överföring av de erhållna för-
eningarna med formeln I, vari R_3 och/eller R_4 är väte,
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'



10 vari R_1 är en rakkedjad eller förgrenad alkylgrupp med
1 - 4 kolatomer, R_2 är väte, R_3 är väte, metyl eller
etyl, R_4 är väte eller metyl och R_5 och R_6 , vilka är lika
eller olika, betecknar väte, fluor, klor, brom, jod, tri-
fluormetyl, metyl, metoxi eller fenyl eller R_5 och R_6
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_1 är isobutyl, R_3 är väte eller metyl, R_4 är väte
eller metyl, R_5 är klor och R_6 är väte.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

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