



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 82 04 06 (P. 240079)

Pierwszeństwo: 81 04 06 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 83 09 12

Opis patentowy opublikowano: 1987 02 20

Int. Cl.⁸ C07C 87/32

Twórcy wynalazku: James Edward Jeffery, Antonin Kozlik, Eric Charles Wilmshurst

Uprawniony z patentu: The Boots Company PLC, Nottingham (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych cyklobutylobenzenu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych cyklobutylobenzenu o właściwościach terapeutycznych, o aktywności głównie przeciwdepresyjnej.

Sposobem według wynalazku wytwarza się związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza prostolańcuchową lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę cyklopropylową lub grupę fenyłową, zaś R_2 i R_3 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, atom chlorowca, grupę trójfluorometylową, grupę metylową, grupę metoksyłową, grupy fenyłowe lub też R_2 i R_3 łącznie z atomami węgla, do których są przyłączone, tworzą drugi pierścień benzenowy oraz ich sole dopuszczalne pod względem farmakologicznym.

We wzorze ogólnym 1 symbol przedstawiony skróconym wzorem 2, oznacza 1,1-dwupodstawioną grupę cyklobutyłową o wzorze 3.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 można stosować jako związki pośrednie, służące do wytwarzania związków o ogólnym wzorze 4, w którym R_4 i R_5 , które mogą być takie same lub różne, oznaczają prostolańcuchowe lub rozgałęzione grupy alkilowe o 1—4 atomach węgla, grupy alkenylowe o 3—6 atomach węgla, grupy alkinyłowe o 3—6 atomach węgla lub R_4 i R_5 , wraz z atomem azotu, do którego są przyłączone, tworzą pierścień piperolidynowy lub piperidynowy, a R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w postaci ich soli dopuszczalnych

2

pod względem farmakologicznym. Związki o wzorze 4 są również użyteczne w leczeniu stanów depresyjnych.

Związki o wzorze 1 mogą występować w postaci soli z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami. Przykładami takich soli są chlorowodorki, maleiniany, octany, cytryniany, fumarany, winiany, bursztyniany i sole kwaśnych aminokwasów, takich jak kwas asparaginowy i kwas glutaminowy.

Związki o wzorze 1 zawierają jeden asymetryczny atom węgla i mogą występować w różnych formach optycznie czynnych. Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania obu form enancjomerycznych związków o wzorze 1, a także ich mieszanin.

Związki o wzorze 1, w terapeutycznie efektywnych ilościach wykorzystuje się jako składniki preparatów farmaceutycznych, w mieszaninie z farmaceutycznie dopuszczalnymi rozcieńczalnikami lub nośnikami.

Jako terapeutyki, związki aktywne o wzorze 1 mogą być podawane doustnie, doodbytniczo, pozajelitowo lub zewnętrznym, korzystnie doustnie, w preparatach farmaceutycznych o znanych postaciach. Farmakologicznie dopuszczalne nośniki, odpowiednio do stosowania w preparatach tego typu wraz ze związkami o wzorze 1 są dobrze znane w farmacji. Preparaty te mogą zawierać od 0,1% wagowych do 90% wagowych związku aktywnego

nego o wzorze 1 i są przeważnie przygotowywane w formie pojedynczych dawek.

Preparaty do stosowania doustnego zawierające nowe substancje aktywne związki o wzorze 1, sporządza się w znanych przy takim stosowaniu postaciach farmaceutycznych, jak na przykład tabletki, kapsułki, syropy i wolne lub olejowe zawiesiny. Rozcieńczalniki i dodatki stosowane przy wytwarzaniu preparatów, są substancjami stosowanymi powszechnie do podobnych celów.

Tabletki mogą być przygotowywane przez mieszanie aktywnego związku z obojętnym rozcieńczalnikiem, takim jak fosforan wapnia, w obecności czynników rozpraszających, na przykład mąki kukurydzianej i czynników zwilżających, na przykład stearynianu magnezu i tabletkowanie tej mieszaniny znanymi metodami. Tabletki mogą być przygotowywane znanymi metodami zapewniającymi uwalnianie się aktywnego związku i mogą być, w miarę potrzeby, powlekane znanymi metodami na przykład z zastosowaniem ftalanu octanu celulozy.

Podobnie kapsułki, na przykład twarde lub miękkie kapsułki żelatynowe, zawierające aktywny związek z dodatkiem, lub bez rozcieńczalnika, mogą być przygotowane i w miarę potrzeby powlekane, znanymi metodami. Tabletki i kapsułki mogą zawierać od 1 do 500 mg aktywnego związku każda. Inne preparaty do podawania doustnego, są to na przykład wodne zawiesiny zawierające aktywny składnik i nietoksyczne czynniki rozpraszające, takie jak sól sodowa karboksymetylocelulozy, oraz zawiesiny olejowe, zawierające aktywny składnik w odpowiednim oleju roślinnym, na przykład w oleju arachidowym.

Preparaty odpowiednie do podawania doodbytniczego, mają znane dla takiego zastosowania postaci, na przykład czopki przygotowane na bazie masła kakaowego lub glikolu polietylenowego.

Preparaty odpowiednie do podawania pozajelitowego mają znane dla takiego zastosowania postaci farmaceutyczne, na przykład jałowe zawiesiny w środowisku wodnym i olejowym, lub jałowe roztwory w odpowiednim rozpuszczalniku.

Preparaty odpowiednie do zastosowania zewnętrznego mogą zawierać nośnik, w którym aktywne związki o wzorze 1 są rozproszone, tak aby umożliwić kontakt ze skórą i wnikanie związku pod skórę. Aktywne związki mogą być również rozproszone w farmaceutycznie dopuszczalnej podstawie stosowanej do wyrobu kremu lub maści.

W niektórych przypadkach może być korzystne stosowanie aktywnych związków o wzorze 1 w postaci cząstek o bardzo małych rozmiarach, na przykład otrzymanych przez mielenie w młynku fluidyzacyjnym.

Związek aktywny o wzorze 1 może być również stosowany w połączeniu z innym, dającym się pogodzić, aktywnym farmakologicznie składnikiem.

Preparaty farmaceutyczne, zawierające terapeutycznie efektywne ilości związku o wzorze 1, mogą być stosowane przy leczeniu depresji u ssaków, włącznie z człowiekiem. W takim leczeniu ilość związku o wzorze 1, podawana dziennie waha się

w granicach od 1 do 1000 mg, korzystnie od 1 do 500 mg.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się przez redukcję związków o wzorze 5, w którym

- a) Z oznacza grupę o wzorze $-\text{CR}_1=\text{NOH}$, a R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, lub
- b) Z oznacza grupę o wzorze $-\text{CR}_1=\text{NY}$, w którym Y oznacza zawierającą metal resztę pochodzącą z odczynnika metaloorganicznego, a mianowicie grupę o wzorze MgX , w której X oznacza atom chlorowca R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie.

Odpowiednimi czynnikami redukującymi, stosowanymi w powyższych reakcjach są: borowodorek sodu, cyjanoborowodorek sodu, wodorek litowo-glinowy lub kompleks boran-dwumetylosiarczek.

We wzorze 5 występującym w punkcie b) powyżej, Y korzystnie oznacza ugrupowanie MgBr pochodzące z odczynnika Grignarda. Korzystnie związek o wzorze 5, w którym $\text{Z}=-\text{CR}_1=\text{NY}$, w którym $\text{R}_1 = \text{izobutyl}$ $\text{Y} = \text{MgBr}$, $\text{R}_2 = \text{Cl}$ w pozycji 4, $\text{R}_3 = \text{H}$ poddaje się redukcji borowodorkiem sodu i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól farmakologicznie dopuszczalną.

Związki o wzorze 4, w którym jeden lub oba podstawniki R_4 i R_5 są inne niż atom wodoru, wytwarza się ze związków o wzorze 1, dobrze znanymi metodami konwersji amin pierwszorzędowych do amin drugorzędowych lub trzeciorzędowych. Reakcję konwersji amin realizuje się przykładowo przez:

- a) alkilowanie amin pierwszorzędowych o wzorze 1, z wytworzeniem amin drugorzędowych o wzorze 4, na przykład wieloetapowo, przez:
 - 1) ochronę pierwszorzędowej grupy aminowej, przez przyłączenie takiej grupy blokującej jak grupa trójfluorometylowa, 2) alkilowanie chlorkiem kwasowym i 3) usunięcie grupy blokującej na przykład przez hydrolizę,
- b) alkilowanie amin pierwszorzędowych o wzorze 1, na przykład przez działanie halogenkiem alkilowym, z wytworzeniem amin trzeciorzędowych o wzorze 4, w którym R_4 i R_5 są jednakowe,
- c) działanie na aminy pierwszorzędowe o wzorze 1, borowodorkiem sodu i kwasem octowym, z wytworzeniem amin drugorzędowych o wzorze 4, w którym R_4 oznacza grupę etylową i R_5 oznacza atom wodoru,
- d) działanie na pierwszorzędowe aminy o wzorze 1, formaldehydem i kwasem mrówkowym, z wytworzeniem amin trzeciorzędowych o wzorze 4, w którym zarówno R_4 jak i R_5 oznaczają grupy metylowe,
- e) formylowanie amin pierwszorzędowych o wzorze 1, na przykład przez działanie mrówczanem metylu i redukcja otrzymanych formamidów, na przykład wodorkiem litowo-glinowym, z wytworzeniem amin drugorzędowych o wzorze 4, w którym R_4 oznacza grupę metylową i R_5 oznacza atom wodoru,
- f) acylowanie amin pierwszorzędowych o wzorze 1, na przykład przez działanie chlorkiem kwasu karboksylowego o wzorze R_6COCl , lub bezwod-

nikiem o wzorze $(R_6CO)_2O$, w których R_6 oznacza grupę alkilową, alkenylową lub alkinyłową i redukcję otrzymanych amidów, na przykład przy zastosowaniu wodorku litowo-glinowego, z wytworzeniem drugorzędowych amin o wzorze 4, w którym R_4 oznacza grupę o wzorze $-CH_2R_6$, a R_5 oznacza atom wodoru,

g) działanie na aminy pierwszorzędowe o wzorze 1, aldehydem o wzorze R_7CHO , w którym R_7 oznacza grupę alkilową, alkenylową lub alkinyłową lub ketonem o wzorze R_8COR_9 , w którym R_8 i R_9 , które mogą być jednakowe lub różne, oznaczają grupy alkilowe, alkenylowe lub alkinyłowe, albo R_8 i R_9 , razem z atomem węgla, do którego są przyłączone, tworzą pierścień alicykliczny i redukcję otrzymanych imin lub enamin, na przykład cyjano-borowodorkiem sodu, albo jeśli R_7 , R_8 lub R_9 mają znaczenie inne niż grupy alkenylowe lub alkinyłowe, katalityczne uwodornienie, z wytworzeniem amin drugorzędowych o wzorze 4, w którym R_4 oznacza grupę o wzorze R_7CH_2- , a R_5 oznacza grupę o wzorze $R_8CH(R_9)-$,

h) działanie na aminy pierwszorzędowe o wzorze 1, alkanami dwupodstawionymi nie w sposób geminalny, zawierającymi 2 lub 3 atomy węgla pomiędzy atomami węgla, do których przyłączone są podstawniki, takie jak atomy chlorowców, korzystnie atomy bromu, lub grupy p-toluenosulfonylooksyłowe, z wytworzeniem związków o wzorze 4, w którym R_4 i R_5 razem z atomem azotu, do którego są przyłączone, tworzą pierścień heterocykliczny nie zawierający innych niż azot heteroatomów.

Związki o wzorze 5, w którym Z oznacza grupę o wzorze $-CR_1=NOH$ wytwarza się przez działanie hydroksylaminą na ketony o wzorze 6, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie.

Wytwarzanie związków o wzorze 5, w którym Z oznacza grupę o wzorze $-CR_1=NY$ opisano poniżej w odniesieniu do związków o wzorze 7.

Ketony o wzorze 6 wytwarza się przez hydrolizę imin o wzorze 7, w którym Y oznacza zawierającą metal resztkę pochodzącą ze związku metaloorganicznego. Iminy o wzorze 7 wytwarza się przez działanie na cyjanek o wzorze 8, odczynnikiem metaloorganicznym.

Odpowiednimi odczynnikami metaloorganicznymi są odczynniki Grignarda o wzorze R_1MgX oznacza atom chloru, bromu lub jodu (Y oznacza ugrupowanie MgX), a R_1 ma wyżej podane znaczenie.

Ketony o wzorze 6 wytwarza się przez działanie na pochodne kwasu karboksylowego, takie jak amid lub halogenek kwasowy, odczynnikiem metaloorganicznym, na przykład przez działanie na chlorek kwasowy o wzorze 9 odczynnikiem Grignarda o wzorze R_1MgX , w którym X oznacza atom chloru, bromu lub jodu, w niskiej temperaturze, bądź przez działanie na kwas karboksylowy o wzorze 10 odczynnikiem metaloorganicznym, na przykład związkiem litoorganicznym o wzorze R_1Li .

Ketony o wzorze 6, w którym R_1 oznacza grupę alkilową (na przykład grupę metylową) wytwarza

się przez działanie na dwuazoalkan (na przykład dwuazometan) aldehydem o wzorze 11.

Kwasy karboksylowe o wzorze 10 wytwarza się przez hydrolizę, na przykład hydrolizę zasadową, cyjanków o wzorze 8. Kwasy karboksylowe o wzorze 10 wytwarza się działając kwasem azotawym na amidy otrzymane przez a) działanie amoniakiem na pochodne kwasu karboksylowego, na przykład chlorki kwasowe o wzorze 9, lub b) działanie na cyjanki o wzorze 8 nadtlakiem wodoru w obecności zasady.

Cyjanki o wzorze 8 wytwarza się przez działanie na cyjanki o wzorze 12, 1,3-dwupodstawionym propanem, na przykład 1,3-dwubromopropanem i zasadą taką jak wodorotlenek sodu.

Chlorki kwasowe o wzorze 9 wytwarza się działając na kwasy karboksylowe o wzorze 10, na przykład chlorkiem tionylu.

Aldehydy o wzorze 11 wytwarza się znanymi metodami. Osiągnąć to można przykładowo przez:

a) redukcję cyjanków o wzorze 8 z zastosowaniem na przykład wodorku dwu-III-rz-butylglinowego lub wodorku dwuizobutylglinowego, b) redukcję pochodnych kwasu karboksylowego, na przykład:

1) redukcję trzeciorzędowych amidów otrzymanych przez działanie na drugorzędowe aminy chlorkami kwasowymi o wzorze 9, na przykład przez zastosowanie wodorku litowo-dwuetoksyglinowego, jako czynnika redukującego w reakcji z dwualkilaminą, jako aminą drugorzędową, lub przez zastosowanie wodorku litowo-glinowego jako czynnika redukującego w reakcji z etylenoiminą, jako aminą drugorzędową,

2) redukcję chlorków kwasowych o wzorze 9, na przykład przy zastosowaniu wodorku trój-III-rz-butoksyglinowego,

c) utlenianie alkoholi (otrzymanych przez redukcję kwasów karboksylowych o wzorze 10 (na przykład przy zastosowaniu kompleksu trójtlenku chromu z pirydyną w dwuchlorometanie w warunkach bezwodnych).

Aktywność terapeutyczną związków o wzorze 1, określano poprzez pomiar zdolności związku do znoszenia efektu obniżenia temperatury, wywołanego przez rezerpinę, prowadzony w następujący sposób. Samce myszy szczepu Charles River CD 1 o wadze od 18 do 30 gramów, grupowano po 5 osobników i podawano im do woli pożywienia i wody. Po 5 godzinach mierzono temperaturę u każdej myszy (metodą doustną) i wstrzykiwano dootrzewnowo rezerpinę (w ilości 50 mg na kg masy ciała) rozpuszczoną w wodzie dejonizowanej, z dodatkiem kwasu askorbinowego (w ilości 50 mg/ml). Ilość wstrzykiwanego płynu wynosiła 10 mg na kg masy ciała. Po 9 godzinach od rozpoczęcia testu, zaprzestano podawania pokarmu, lecz wodę podawano nadal do soli.

Po 24 godzinach od rozpoczęcia testu zmierzono temperaturę każdej myszy, a następnie myszom podano badany związek, zawieszony w 0,25% -owym roztworze hydroksyetylocelulozy (sprzedawanej pod nazwą handlową Cellosize MP 15 000 przez Union Carbide) w wodzie dejonizowanej, w

ilości 10 ml roztworu na kg masy ciała. Trzy godziny później zmierzono temperaturę każdej myszy. Procent zniesienia spadku temperatury ciała spowodowanego przez rezerpinę, obliczano ze wzoru:

$$\frac{\left(\begin{array}{cc} \text{temperatura po} & \text{temperatura po} \\ \text{27 godzinach} & \text{24 godzinach} \end{array} \right) \times 100}{\left(\begin{array}{cc} \text{temperatura po} & \text{temperatura po} \\ \text{5 godzinach} & \text{24 godzinach} \end{array} \right)}$$

Ustalono wartość średnią dla każdej grupy obejmującej 5 zwierząt testowych podając każdej grupie zwierząt związek badany w innej dawce, po czym wyznaczono wielkość dawki, która znosi efekt obniżania temperatury w 50% (ED50).

Wszystkie związki o wzorze 1 otrzymane w poniższych przykładach, wykazywały wartości dawki ED50 równą 30 mg/kg, lub niższą. Powyższy test, jak z pewnością ocenią fachowcy, jest miarodajny dla wykazania aktywności przeciwdepresyjnej badanych związków w odniesieniu do człowieka.

Wynalazek ilustrują bliżej następujące przykłady, nie ograniczając zakresu wynalazku. Wszystkie związki analizowano przy zastosowaniu znanych metod analitycznych. Wykazywały one zadawalające wyniki analizy elementarnej. Wartości temperatury topnienia i temperatury wrzenia podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Roztwór 10 g cyjanku 4-chlorobenzylu i 7,5 ml 1,3-dwubromopropanu w 12 ml suchego dwumetylosulfotienku dodano kroplami w atmosferze azotu, do mieszaniny 3,6 g wodoru sodu zawieszonego w 3,6 g oleju mineralnego i 70 ml dwumetylosulfotienku, w temperaturze od 30°C do 35°C, przy stałym mieszanii. Mieszaninę mieszało w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin i następnie dodano kroplami 10 ml propanolu-2 i 150 ml wody. Mieszaninę sączono przez ziemię okrzemkową (sprzedawaną pod nazwą handlową Celit) i stałą pozostałość przemyto eterem.

Przesącz ekstrahowano eterem. Warstwy eterowe połączone, przemyto wodą, wysuszono i odparowano. 1-(4-chlorofenylo)-1-cyklobutanokarbonitryl (o temperaturze wrzenia 116–120°C pod ciśnieniem 8 Pa) wydzielono przez destylację. Metoda ta jest modyfikacją metody opisanej przez Butlera i Pollatza (J. Org. Chem. 1971 36 (9), 1308).

Roztwór 15,7 g bromobenzenu w 50 ml eteru dodano kroplami, w atmosferze azotu i przy stałym chłodzeniu, do 2,4 g wiórków magnezowych, otrzymując roztwór bromku fenylomagnezowego. Dodano roztwór 19,1 g 1-(4-chlorofenylo)-cyklobutanokarbonitrylu, otrzymanego sposobem opisanym powyżej, w 50 ml eteru i eter zastąpiono 130 ml suchego toluenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 1 godziny. Próbkę 20 ml otrzymanego roztworu dodano do roztworu 1 g borowodoru sodu w 60 ml eteru dwumetylowego dwuetylenoglikolu i całość mieszało w ciągu 1,5 godziny. Następnie dodawano powoli 60 ml wody i warstwę wodną ekstrahowano toluenem.

Ekstrakty toluenowe przemyto wodą, wysuszono i odparowano, otrzymując pozostałość, którą roz-

puszczono w 50 ml metanolu. Dodano 5 ml 6N kwasu solnego i roztwór przesączono i odparowano. W wyniku ucierania z suchym acetonem otrzymano chlorowoderek α -[1-(4-chlorofenylo)cyklobutylo]benzylominy o temperaturze topnienia 277–279°C, (związek o wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę fenylową, R₂ oznacza atom chloru w pozycji 4 i R₃ oznacza atom wodoru).

Przykład II. Przygotowano roztwór bromku izobutylo-magnezowego, dodając 99 g bromku izobutyloowego w 150 ml eteru, w atmosferze azotu i przy ciągłym mieszanii, do 18 g wiórków magnezowych w eterze w ciągu 1,75 godziny. Całość ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Eter zastąpiono następnie 300 ml toluenu i do roztworu bromku izobutylo-magnezowego przygotowano jak opisano powyżej dodawano w ciągu 30 minut roztwór 97,2 g 1-(4-chlorofenylo)-1-cyklobutanokarbonitrylu (otrzymanego sposobem podanym w przykładzie I) w 60 ml toluenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze około 90°C w ciągu 19 godzin i ochłodzono.

Następnie w ciągu 1,75 godziny wykroplono do niej zawiesinę 30 g borowodoru sodowego w 750 ml etanolu. Mieszaninę reakcyjną utrzymywano w temperaturze 70°C w ciągu 2 godzin, po czym odparowano etanol (580 ml). Dodano 70 ml wody, a po upływie 16 godzin wkroplono 200 ml stężonego kwasu solnego. Z mieszaniny reakcyjnej oddzielono warstwę toluenową, przemyto, wysuszono i usunięto rozpuszczalnik, otrzymując pozostałość, którą zmieszano z mieszaniną eteru, eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40–60°C i 16 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego.

Warstwę organiczną przemyto, wysuszono i odparowano, otrzymując 1-[1-(4-chlorofenylo)cyklobutylo]-3-metylobutyloaminę (temperatura wrzenia 124–128°C (2,66 Pa) w postaci oleju barwy brązowej (związek o wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę izobutyloową, R₂ oznacza atom chloru w pozycji 4 i R₃ oznacza atom wodoru).

102,7 g aminy pierwszorzędowej i 310 ml 98% kwasu mrówkowego zmieszano ze sobą przy ciągłym chłodzeniu lodem i dodano 123 ml 37–40% wodnego roztworu formaldehydu. Całość ogrzewano w temperaturze 90–100°C w ciągu 16 godzin, po czym ochłodzono i wylano do mieszaniny 500 g lodu i 250 ml 16n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Produkt ekstrahowano eterem.

Ekstrakty eterowe przemyto, wysuszono i odparowano, otrzymując N,N-dwumetylo-1-[(4-chlorofenylo)-cyklobutylo]-3-metylobutyloaminę (temperatura topnienia 53–55°C) (związek o wzorze 4, w którym R₁ oznacza grupę izobutyloową, R₄ i R₅ oznaczają grupy metylowe, R₂ oznacza atom chloru w pozycji 4 i R₃ oznacza atom wodoru).

Przykład III. Roztwór 8,0 g 1-(3-chloro-5-metylofenylo)-1-cyklobutanokarbonitrylu (przygotowanego sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie I) w 40 ml eteru dodano do roztworu bromku propylomagnezowego (otrzymanego w wyniku reakcji 6,7 g 1-bromopropanu i 1,3 g magnezu) w 80 ml eteru i całość ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu

2,5 godziny. Po odparowaniu 2/3 eteru i po ochłodzeniu do temperatury 30°C dodano zawieszinę 3,5 g borowodoru sodowego w 150 ml etanolu. Mieszaninę utrzymywano w temperaturze 50°C w ciągu 1 godziny, po czym dodano 50 ml wody, a następnie 50 ml 5n kwasu solnego.

Warstwę eterową oddzielono, wysuszono i odparowano, otrzymując substancję stałą, z której po rekrytalizacji z propanolu-2, otrzymano chlorowodorek 1-[1-(3-chloro-5-metylofenilo)cyklobutylo]butyloaminy o temperaturze topnienia 145—146°C (związek o wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę propylową, R₂ oznacza atom chloru w pozycji 3 i R₃ oznacza grupę metylową w pozycji 5).

Sól chlorowodorową otrzymaną jak opisano powyżej wytrząsano z eterem i 5n roztworem wodorotlenku sodowego, po czym po odparowaniu rozpuszczalnika z warstwy eterowej otrzymano aminę pierwszorzędową, którą przeprowadzono w chlorowodorek N,N-dwumetylo-1-[1-(3-chloro-5-metylofenilo)cyklobutylo]butyloaminy o temperaturze topnienia 148°C (związek o wzorze 4, w którym R₁ oznacza grupę propylową, R₄ i R₅ oznaczają grupy metylowe, R₂ oznacza atom chloru w pozycji 3 i R₃ oznacza grupę metylową w pozycji 5) przez reakcję z formaldehydem i kwasem mrówkowym sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie II.

Przykład IV. Roztwór 173 g bromku metylu w 800 ml eteru dodano, w atmosferze azotu i przy ciągłym mieszanii, do mieszaniny 45 g wiórków magnezowych w suchym eterze. Całość mieszano bez ogrzewania w ciągu 30 minut, po czym w atmosferze azotu dodano roztwór 140 g 1-(3,4-dwuchlorofenilo)-1-cyklobutanokarbonitrylu w 400 ml eteru. Całość ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Wytrącony osad odsączono, przemyto i wysuszono.

Otrzymaną substancję stałą zmieszano z 1000 ml etanolu i w ciągu 1 godziny, pod osłoną azotu, dodawano porcjami 70,6 g borowodoru sodowego. Całość mieszano w ciągu 2 godzin, po czym zakwaszono stężonym kwasem solnym, chłodząc przy tym lodem. Mieszaninę zażęzono do połowy odparowując rozpuszczalnik i dodano kolejny 50 ml 12n wodorotlenku sodowego, wodę i eter.

Mieszaninę przesączono, oddzielono warstwę eterową, przemyto i wysuszono. Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymano olej, z którego po oczyszczeniu przez destylację (134—138°C) (10,6 Pa) otrzymano 1-[1-(3,4-dwuchlorofenilo)cyklobutylo]etyloaminę (związek o wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę metylową, R₂ oznacza atom chloru w pozycji 4 i R₃ oznacza atom chloru w pozycji 3).

Przykład V. Roztwór 21,1 g 1-(3,4-dwuchlorofenilo)-1-cyklobutanokarbonitrylu (przygotowanego sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie I) w 50 ml eteru dodano do roztworu bromku propylomagnezowego otrzymanego w wyniku wprowadzenia roztworu 17,6 g bromku propylu w 25 ml eteru, przy ciągłym mieszanii, do 3,4 g wiórków magnezowych w 50 ml eteru. Całość ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, po czym eter zastąpiono 75 ml toluenu. Następnie mieszaninę re-

akcyjną ogrzewano w temperaturze 105—110°C w ciągu 1 godziny.

Po ochłodzeniu do temperatury 25°C dodano zawieszinę 8 g borowodoru sodowego w 400 ml etanolu i całość mieszano, ogrzewając w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Mieszaninę następnie ochłodzono, dodano 200 ml wody i zakwaszono 5n kwasem solnym. Z kolei dodano wodny roztwór wodorotlenku sodowego i odparowano rozpuszczalniki organiczne. Pozostałość ochłodzono i poddano ekstrakcji eterem. Ekstrakt eterowy przemyto, wysuszono i przepuszczono przez niego gazowy chlorowódór. Po odparowaniu do sucha otrzymano chlorowodorek 1-[1-(3,4-dwuchlorofenilo)cyklobutylo]butyloaminy o temperaturze topnienia 200—201°C (związek o wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę propylową, R₂ oznacza atom chloru w pozycji 4 i R₃ oznacza atom chloru w pozycji 3).

Przykład VI. Z 16,44 g bromku izobutyli i 2,88 g wiórków magnezowych w 55 ml eteru przygotowano roztwór eterowy bromku izobutylo-magnezowego. Eter oddestylowano, dodając równocześnie roztwór 15 g 1-(4-metoksyfenilo)-1-cyklobutanokarbonitrylu (otrzymanego sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie I dla 1-(4-chlorofenilo)-1-cyklobutanokarbonitrylu w 60 ml toluenu. Całość ogrzewano w łaźni parowej w ciągu 16 godzin. Po ochłodzeniu dodano powoli 60 ml toluenu i zawieszinę 4,79 g borowodoru sodowego w 125 ml etanolu.

Podczas dodawania temperatura wzrosła do 70°C. Całość ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 90 minut, po czym usunięto etanol przez odparowanie. Po ochłodzeniu wkroplono 10 ml wody, a następnie mieszaninę 32 ml stężonego kwasu solnego i 32 ml wody i całość mieszano w ciągu 1 godziny. Fazę organiczną przemyto wodnym roztworem wodorotlenku sodowego, wysuszono i odparowano rozpuszczalnik.

Pozostałość poddano destylacji, otrzymując 1-[1-(4-metoksyfenilo)cyklobutylo]-3-metylobutyloaminę o temperaturze wrzenia 124—127°C (2,6 Pa) związek o wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę izobutyloową, R₂ oznacza grupę metoksyloową w pozycji 4 i R₃ oznacza atom wodoru).

Przykład VII. [1-(4-bromofenilo)cyklobutylo]-(cyklopropylo)metyloaminę o temperaturze wrzenia 136—140°C (1,33 Pa) otrzymano sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie VI, z tym, że produkt wyodrębniono z fazy wodnej mieszaniny reakcyjnej (związek o wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę cyklopropylową, R₂ oznacza atom bromu w pozycji 4 i R₃ oznacza atom wodoru).

Przykład VIII. Z 6,25 g bromku butylu, 1,135 g wiórków magnezowych, i 10 ml eteru sporządzono eterowy roztwór bromku butylomagnezowego. Eter odparowano i zastąpiono 20 ml suchego toluenu, po czym dodano roztwór 6,13 g 1-(4-chlorofenilo)-1-cyklobutanokarbonitrylu w 5 ml suchego toluenu. Otrzymaną mieszaninę ogrzewano, mieszając, w łaźni parowej w ciągu 18 godzin, po czym ochłodzono do temperatury pokojowej

i dodano powoli zawiesinę 1,89 g borowodoru sodowego w 50 ml absolutnego alkoholu.

Podczas dodawania temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrosła z 30 do 65°C. Po zakończeniu dodawania całość ogrzano ostrożnie do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną i utrzymywano w tej temperaturze w ciągu 2,5 godziny. Następnie odparowano alkohol i pozostałość ochłodzono, wkraplając przy tym mieszaninę 12,5 ml stężonego kwasu solnego i 12,5 ml wody. Po mieszanii w ciągu 30 min. warstwę toluenową oddzielono, a warstwę wodną poddano ekstrakcji eterem. Połączone fazy organiczne przemyto wodą i zalkalizowano.

Produkt ekstrahowano eterem. Ekstrakty eterowe przemyto wodą, wysuszono i odparowano, otrzymując 1-[1-(4-chlorofenyl)cyklobutylo]-pentyloaminę (związek o wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę butylową, R₂ oznacza atom chloru w pozycji 4 i R₃ oznacza atom wodoru).

Aminę otrzymaną powyżej opisanym sposobem przeprowadzono w chlorowoderek N,N-dwumetylo-1-[1-(4-chlorofenyl)cyklobutylo]pentyloaminy o temperaturze topnienia 182—184°C przez reakcję z formaldehydem i kwasem mrówkowym, sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie II.

Przykład IX. Roztwór 7,4 g 1-(3-chloro-4-metylofenyl)-1-cyklobutanokarbonitrylu w 40 ml suchego eteru wkroplono, mieszając, do roztworu bromku propylomagnezowego otrzymanego w wyniku dodania 6,2 g bromku propylu w 10 ml suchego eteru do 1,2 g wiórków magnezowych w 80 ml suchego eteru, w temperaturze pokojowej. Rozpuszczalnik zastąpiono suchym toluenem i całość ogrzewano w łaźni parowej w ciągu 2 godzin. Rozpuszczalnik odparowano do niskiej objętości pod obniżonym ciśnieniem i dodano 50 ml absolutnego etanolu. Do mieszaniny dodano, mieszając, zawiesinę 3,22 g borowodoru sodowego w 100 ml absolutnego etanolu, w temperaturze pokojowej.

Całość ogrzewano w temperaturze 50°C w ciągu 1 godziny, po czym ochłodzono, zadano 30 ml wody i 30 ml 5n HCl. Otrzymany roztwór poddano ekstrakcji eterem, wysuszono i odparowano, otrzymując olej. Olej wysuszono poddając go wielokrotnie destylacji azeotropowej pod obniżonym ciśnieniem z propanolem-2, otrzymując chlorowoderek 1-[1-(3-chloro-4-metylofenyl)cyklobutylo]butyloaminy o temperaturze topnienia powyżej 300°C (związek o wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę propylową, R₂ oznacza atom chloru w pozycji 3 i R₃ oznacza grupę metylową w pozycji 4).

Aminę tę przeprowadzono następnie w chlorowoderek N,N-dwumetylo-1-[1-(3-chloro-4-metylofenyl)cyklobutylo]butyloaminy o temperaturze topnienia 225—226°C, przez reakcję z formaldehydem i kwasem mrówkowym sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie II.

Przykład X. Przygotowano bromek metylomagnezowy przez przepuszczanie gazowego bromku metylu przez mieszaninę 0,65 g wiórków magnezowych w 15 ml suchego eteru, przy ciągłym mieszanii. Gdy cały magnez rozpuścił się, dodano roztwór 3,9 g 1-(2-naftylo)-1-cyklobutanokarbonitrylu w 50 ml suchego eteru i całość ogrzewano

w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Postęp reakcji śledzono metodą chromatografii cienkowarstwowej.

W celu zakończenia reakcji dodano kolejną porcję bromku metylomagnezowego, przygotowanego z gazowego bromku metylu i 0,65 g magnezu, w 20 ml suchego eteru i mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Dodano roztwór 3 g borowodoru sodowego w 150 ml absolutnego etanolu i całość ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu dodano wodę i kwas solny i usunięto etanol przez odparowanie.

Pozostałość przemyto eterem i zalkalizowano. Otrzymany roztwór zasadowy ekstrahowano eterem, po czym ekstrakt wysuszono. Przez wysuszony ekstrakt przepuszczono gazowy chlorowodór i po odparowaniu otrzymano chlorowoderek 1-[1-(2-naftylo)cyklobutylo]etyloaminy o temperaturze topnienia 208—212°C (związek o wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę metylową, R₂ i R₃ łącznie z atomem węgla, do których są przyłączone, tworzą drugi pierścień benzenowy).

Przykład XI. Przygotowano bromek izobutylo-magnezowy, wkraplając 15,34 g bromku izobutyli w 20 ml suchego eteru do mieszaniny 2,9 g wiórków magnezowych w 20 ml suchego eteru, przy ciągłym mieszanii.

Gdy cała ilość magnezu uległa rozpuszczeniu, dodano roztwór 14,0 g 1-(4-fluorofenyl)-1-cyklobutanokarbonitrylu w 20 ml suchego eteru. Odparowano eter, zastępując go równocześnie 50 ml suchego toluenu, aż do osiągnięcia temperatury 110°C. Całość mieszano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym dodano roztwór 5,0 g borowodoru sodowego w 200 ml absolutnego etanolu i ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po ochłodzeniu dodano 50 ml wody i zakwaszono roztwór dodatkiem 5n HCl. Nadmiar etanolu usunięto przez odparowanie.

Otrzymany roztwór poddano ekstrakcji eterem, po czym ekstrakt przemyto i wysuszono. Przez ekstrakt przepuszczono gazowy chlorowodór, po czym ekstrakt odparowano do sucha, otrzymując substancję stałą, z której po rekrytalizacji z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—80°C otrzymano chlorowoderek 1-[1-(4-fluorofenyl)cyklobutylo]-3-metylobutyloaminy o temperaturze topnienia 203—210°C (związek o wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę izobutyliową, R₂ oznacza atom fluoru i R₃ oznacza atom wodoru).

Przykład XII. Roztwór 3,16 g bromku izobutyli w 20 ml suchego eteru wkroplono, przy ciągłym mieszanii i w atmosferze azotu, do zawiesiny 554 mg wiórków magnezowych w 20 ml suchego eteru. Mieszanie kontynuowano w ciągu 30 minut. Następnie eter oddestylowano, wkraplając jednocześnie 30 ml suchego toluenu. Następnie w ciągu 30 minut wkroplono roztwór 5,0 g 1-(4-bifenyl)-1-cyklobutanokarbonitrylu w 50 ml suchego toluenu. Po zakończeniu wkraplania całość mieszano i ogrzewano w łaźni parowej o temperaturze wewnętrznej 90°C w ciągu 68 godzin.

Mieszaninę ochłodzono do temperatury 30°C i porcjami dodano roztwór 1,2 g borowodorku sodowego w 60 ml absolutnego etanolu. Otrzymaną mieszaninę mieszano bez ogrzewania w ciągu 1 godziny, a następnie w temperaturze 70°C w ciągu 3 godzin.

Mieszaninę ochłodzono do temperatury 10°C, wkroplono 10 ml wody i pozostawiono na noc. Po ochłodzeniu do temperatury 10°C wkroplono, mieszając, 30 ml stężonego kwasu solnego. Oddzielono warstwę toluenową i warstwę wodną poddano ekstrakcji eterem. Połączone warstwy organiczne przemyto wodą i wysuszono.

Wysuszony ekstrakt zatężono, otrzymując olej barwy pomarańczowej, który mieszano z mieszaniną 100 ml eteru, 100 ml eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40–60°C i 100 ml 5n wodorotlenku sodowego w ciągu 1 godziny. Oddzielono warstwę eterową i warstwę wodną ekstrahowano eterem. Połączone warstwy eterowe przemyto wodą i wysuszono.

Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymano substancję stałą barwy kremowej, którą poddano destylacji w temperaturze 174–178°C (6,7 Pa). Odebraną frakcję rozpuszczono w 50 ml eteru, po czym dodano do roztworu 1,31 g (0,011 mola) kwasu maleinowego w 100 ml eteru.

Otrzymany roztwór ochłodzono, otrzymując substancję stałą, którą odsączono, przemyto eterem i wysuszono pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymano maleinian 1-[1-(4-bifenilo)cyklobutylo]-3-metylobutyloaminy o temperaturze topnienia 135–138°C (związek o wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę izobutyloową, R₂ oznacza grupę fenylową w pozycji 4 i R₃ oznacza atom wodoru).

Przykład XIII. Przygotowano roztwór bromku izobutylo-magnezowego z 12,95 g bromku izobutylo, 2,3 g magnezu i 50 ml suchego eteru. Następnie wkroplono do niego roztwór 13,05 g 1-(2-naftylo)-1-cyklobutanokarbonitrylu w 30 ml suchego toluenu, przy jednoczesnym oddestylowaniu eteru. Całość mieszano w temperaturze 95°C w ciągu 18 godzin, ochłodzono do temperatury pokojowej i ostrożnie dodano zawiesinę 4,0 g borowodorku sodowego w 125 ml absolutnego etanolu. Po zakończeniu dodawania całość ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej.

Następnie odparowano etanol, a pozostałość ochłodzono do temperatury pokojowej. Wkroplono mieszaninę 50 ml stężonego kwasu solnego i 50 ml wody i produkt ekstrahowano eterem. Połączone ekstrakty eterowe ochłodzono w lodzie i zalkalizowano dodatkiem 16n roztworu wodorotlenku sodowego. Rozdzielono fazy i warstwę wodną ekstrahowano eterem. Połączone warstwy organiczne przemyto wodą, wysuszono i odparowano, otrzymując olej destylujący w temperaturze 143–160°C (5,3 Pa).

Przez roztwór 3 g oleju w suchym eterze przepuszczono chlorowódor. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano białą substancję stałą którą rozpuszczono w wodzie. Dodano stężonego kwasu solnego.

Zebrano substancję stałą, która wykryła się podczas chłodzenia i wysuszono w temperaturze 60°C pod obniżonym ciśnieniem (2,7 g). Po rekrystalizacji z nafty o temperaturze wrzenia 60–80°C i przesączeniu na gorąco otrzymano chlorowódek 1-[1-(2-naftylo)cyklobutylo]-3-metylobutyloaminy o temperaturze topnienia 120°C (z objawami rozkładu, miękający od temperatury 105°C), (związek o wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę izobutyloową, R₂ i R₃ łącznie z atomami węgla, do których są przyłączone, tworzą drugi pierścień benzenowy).

Przykład XIV. Przygotowano roztwór bromku izobutylo-magnezowego z 21,78 g bromku izobutylo i 3,9 g wiórków magnezowych w 30 ml suchego eteru. Eter oddestylowano, zastępując go równocześnie 100 ml suchego toluenu aż do osiągnięcia temperatury 106°C. Do gorącej mieszaniny dodano następnie roztwór 25 g 1-(4-bromofenilo)-1-cyklobutanokarbonitrylu w 20 ml suchego toluenu. Całość mieszano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny, po czym ochłodzono do temperatury pokojowej i powoli dodano zawiesinę 6,6 g borowodorku sodowego w 170 ml absolutnego etanolu.

Po zakończeniu dodawania mieszaninę pozostawiono na dwa dni w atmosferze azotu, po czym ogrzewano do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po dwóch godzinach ogrzewania mieszaninę reakcyjną ochłodzono i wkroplono do niej mieszaninę 50 ml stężonego kwasu solnego i 50 ml wody, po czym oddestylowano etanol. Po ochłodzeniu rozdzielono warstwy i fazę wodną poddano ekstrakcji eterem. Ekstrakty połączone z warstwą toluenową, ochłodzono w wodzie z lodem i zmieszano z 16n roztworem wodorotlenku sodowego.

Rozdzielono warstwy i fazę wodną poddano ekstrakcji eterem. Połączone fazy organiczne przemyto wodą, wysuszono i odparowano, otrzymując żółty olej, z którego po oczyszczeniu przez destylację 133–139°C (2,66 Pa) otrzymano frakcję, którą z kolei rozpuszczono w 200 ml eteru. Przez roztwór przepuszczono suchy chlorowódor. Rozpuszczalnik usunięto przez odparowanie pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując białą pianę, którą wysuszono przez destylację azeotropową z propanolem-2.

Pozostałość rozarto z niewielką ilością suchego eteru, otrzymując bezbarwną substancję stałą, którą rozpuszczono w gorącej wodzie. Roztwór zatężono i ochłodzono lodem, otrzymując chlorowódek 1-[1-(4-bromofenilo)cyklobutylo]-3-metylobutyloaminy o temperaturze topnienia 186–192°C (związek o wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę izobutyloową, R₂ oznacza atom bromu w pozycji 4 i R₃ oznacza atom wodoru).

Przykład XV. Roztwór 29,45 g bromku izobutylo w 30 ml eteru dodano, mieszając, do mieszaniny 5,15 g magnezu i 20 ml eteru. Po godzinie dodano roztwór 35,8 g 1-(3,4-dwuchlorofenilo)-1-cyklobutanokarbonitrylu w 30 ml eteru. Eter zastąpiono 100 ml toluenu i całość ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie dodano kolejno 20 ml propanolu-2 i zawiesinę 6 g borowodorku sodowego.

wego w 125 ml propanolu-2 i całość ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Do mieszaniny dodano następnie wodę i nadmiar kwasu solnego.

Warstwę wodną przemyto eterem. Eter po przemyciu połączono z fazą organiczną mieszaniny reakcyjnej, wysuszono i usunięto rozpuszczalniki przez odparowanie.

Pozostałość zadano eterem i roztwór przesączono. Eter usunięto przez odparowanie, otrzymując pozostałość, którą poddano ekstrakcji eterem naftowym o temperaturze wrzenia 40–60°C. Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymano substancję stałą barwy bładożółtej, którą rozpuszczono w rozcieńczonym roztworze wodorotlenku sodowego. Roztwór wodny poddano ekstrakcji eterem i ekstrakt zmieszano z eterowym roztworem kwasu maleinowego, otrzymując maleinian 1-[1-(3,4-dwuchlorofenilo)cyklobutylo]-3-metylobutyloaminy o temperaturze topnienia 153–154°C (związek o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę izobutyłową, R_2 oznacza atom chloru w pozycji 4 i R_3 oznacza atom chloru, w pozycji 3).

Przykład XVI. Mieszaninę 4,86 g 1-acetylo-1-(3,4-dwuchlorofenilo)cyklobutanu, 1,6 g chlorowodoru hydroksyloaminy, 3,3 g trójwodzianu octanu sodowego, 15 ml technicznego metanolu i 2 ml wody ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną wylano do wody, oddzielony olej ochłodzono, otrzymując substancję stałą, z której po rekrystalizacji z technicznego metanolu otrzymano oksym 1-acetylo-1-(3,4-dwuchlorofenilo)cyklobutanu o temperaturze topnienia 120–121°C.

Roztwór 4,0 g oksymu przygotowanego jak opisano powyżej, w 50 ml eteru dodano powoli, mieszając, do zawiesiny 0,9 g litowodoru glinowego w 50 ml eteru, w atmosferze azotu. Całość ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny i po ochłodzeniu dodano wodę, następnie 27 ml 20% wodnego roztworu soli Rochelle'a (czterowodzianu winianu sodowo-potasowego) i 6 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego.

Mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 1 godziny, a następnie ekstrahowano w sposób ciągły eterem w ciągu 18 godzin. Ekstrakt eterowy wysuszono i eter usunięto, otrzymując substancję stałą, z której metodą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej wydzielono 1-[1-(3,4-dwuchlorofenilo)cyklobutylo]etyloaminę. Produkt zidentyfikowano typowymi metodami analitycznymi jako związek o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę metylową, R_2 oznacza atom chloru w pozycji 4 i R_3 oznacza atom chloru w pozycji 3.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych cyklobutylobenzenu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza prostołańcuchową lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, grupę cyklopropylową lub grupę fenyłową, zaś R_2 i R_3 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, atom chlorowca, grupę trójfluorometyłową, grupę metylową, grupę metoksyłową lub grupę fenyłową lub też R_2 i R_3 , łącznie z atomami węgla, do których są przyłączone, tworzą drugi pierścień benzenowy, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że poddaje się redukcji związek o wzorze 5, w którym Z oznacza grupę o wzorze $-CR_1=NOH$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, lub Z oznacza grupę o wzorze $-CR_1=NY$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie i Y oznacza grupę o wzorze MgX , w którym X oznacza atom chlorowca, a R_2 i R_3 we wzorze 5 mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w jego farmakologicznie dopuszczalną sól.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5, w którym Z oznacza grupę o wzorze $-CR_1=NY$, w którym R_1 oznacza grupę izobutyłową, Y oznacza grupę $MgBr$, R_2 oznacza atom chloru w pozycji 4 i R_3 oznacza atom wodoru, poddaje się redukcji borowodorkiem sodowym i otrzymaną 1-[1-(4-chlorofenilo)cyklobutylo]-3-metylobutyloaminę ewentualnie przeprowadza się w jej farmakologicznie dopuszczalną sól.

