



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1464/82

(22) Indleveringsdag: 31 mar 1982

(41) Alm. tilgængelig: 07 okt 1982

(44) Fremlagt: 12 aug 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 06 apr 1981 GB 8110709 06 apr 1981 GB 8110710

(71) Ansøger: THE *BOOTS COMPANY PLC; 1 Thane Road West; Nottingham, GB

(72) Opfinder: James Edward *Jeffery; GB, Antonin *Kozlik; GB, Eric Charles *Wilmshurst; GB

(51) Int.Cl.⁵

C 07 C 211/26
C 07 C 217/56
C 07 C 233/03
C 07 C 233/13
C 07 D 207/06
C 07 D 211/70
C 07 D 295/04

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af cyklobutylaminderivater eller farmaceutisk acceptable salte deraf

(56) Fremdragne publikationer

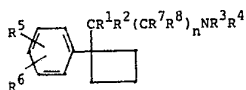
GB pat. nr. 973887

Andre publikationer. Chemical Abstracts 1968, vol 68, 39170j

(57) Sammendrag:

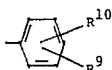
1464-82

Cyklobutylaminderivater med den almene formel I



I

hvor n = 0 eller 1, hvor R¹, hvis n = 0 er C₁₋₆alkyl, C₃₋₇-cykloalkyl, C₃₋₆cykloalkyl-C₁₋₃alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl eller en gruppe II



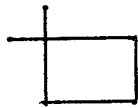
II

hvor R⁹ og R¹⁰ uafhængigt af hinanden er hydrogen, halogen eller C₁₋₃alkoxy, og hvor R¹, hvis n = 1, er hydrogen eller

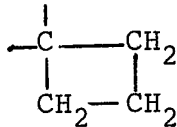
C₁₋₃alkyl, R² er hydrogen eller C₁₋₃alkyl, R³ og R⁴ er ens eller forskellige og hver hydrogen, C₁₋₄alkyl, C₃₋₆alkenyl, C₃₋₆alkynyl, cykloalkyl med C₃₋₇ring, en gruppe R¹¹CO hvor R¹¹ = H, idet R³ plus R⁴ plus det tilknyttede nitrogenatom kan udgøre en eventuelt substitueret heterocyklisk ring med 5 eller 6 ringatomer og eventuelt yderligere heteroatomer, R⁵ og R⁶ hver for sig hydrogen, halogen, trifluormetyl, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₃alkyltio, fenyl eller R⁵ plus R⁶ plus det tilknyttede kulstofatom danner en yderligere benzenring eventuelt substitueret med et eller flere halogenatomer eller C₁₋₄alkyl eller C₁₋₄alkoxy, dog at den anden benzenrings substituenters tilsammen med de to kulstofatomer hvortil de er bundet danner endnu en benzenring, og hvor R⁷ og R⁸ hver for sig betegner hydrogen eller C₁₋₃alkyl, eller farmaceutisk acceptable salte deraf, fremstilles ved forskellige fremgangsmåder. Forbindelserne har antidepressiv virkning.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangs-
 måde til fremstilling af hidtil ukendte cyklobutylaminderi-
 vater eller farmaceutisk acceptable salte deraf, hvilke for-
 bindelser har den i krav 1's indledning viste almene formel
 5 I, hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 og n har de samme-
 steds angivne betydninger; forbindelserne har terapeutisk
 virkning, navnlig men ikke udelukkende som antidepressanter.
 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i
 krav 1's kendetegnende del angivne.

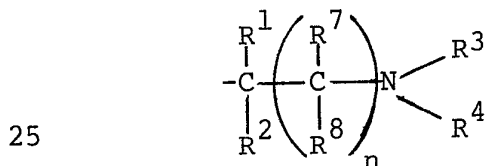
10 I formlerne i nærværende beskrivelse betegner symbolet



15 en 1,1-disubstitueret cyklobutangruppe med formelen



20 og $-\text{CR}^1\text{R}^2(\text{CR}^7\text{R}^8)_n\text{NR}^3\text{R}^4$ en gruppe med formelen



I de foretrukne forbindelser med formel I hvor $n = 0$
 er R^1 en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-4 kul-
 stofatomer, en cykloalkylgruppe med 3-7 kulstofatomer, en
 30 cykloalkylmetylgruppe hvor cykloalkylringen indeholder 3-6
 kulstofatomer eller en gruppe med formel II hvor R^9 og/el-
 ler R^{10} er H, fluor eller metoxy og hvor R^2 er H eller metyl.
 Eksempler på særlig foretrukne forbindelser med formel I
 35 er dem hvor, når $n = 0$ og $R^2 = \text{H}$, R^1 er metyl, ætyl, propyl,
 isopropyl, butyl, s-butyl, isobutyl, cyklopropyl, cyklobutyl,
 cyklopentyl, cyklohexyl, cyklopropylmetyl, cyklobutylmetyl,

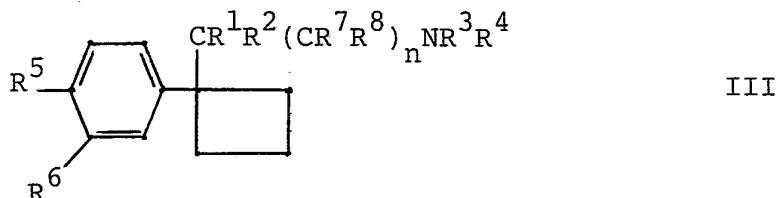
cyklopentylmetyl, cyklohexylmetyl eller fenyl.

I de foretrukne forbindelser med formel I hvor $n = 1$ er $R^1 = H$ eller metyl og $R^2 = H$. I særlig foretrukne forbindelser med formel I hvor $n = 1$ er både R^1 og R^2 hydrogen.

5 I foretrukne forbindelser med formel I er R^3 og/eller R^4 hydrogen, metyl, ætyl eller formyl eller, såfremt R^3 og R^4 sammen med det nitrogenatom hvortil de er bundet danner en heterocyklisk ring, indeholder de foretrukne forbindelser med formel I en heterocyklisk gruppe indeholdende ét nitro-
10 genatom og 4 eller 5 kulstofatomer (fx pyrrolidinyll eller piperidino), der eventuelt er substitueret med en eller flere alkylgrupper, fx metyl (fx pyrrolidinyll substitueret med to metylgrupper), en heterocyklisk gruppe indeholdende et andet nitrogenatom som eventuelt er alkyleret (fx 4-metylpi-
15 perazinyll) eller en heterocyklisk gruppe indeholdende en eller flere dobbeltbindinger (fx 1,2,3,6-tetrahydropyridinyll). I ganske særligt foretrukne forbindelser med formel I er R^3 og/eller R^4 H, metyl, ætyl eller formyl.

I foretrukne forbindelser med formel I er R^5 og/eller
20 R^6 hydrogen, fluor, klor, brom, jod, trifluormetyl, metyl, metoxy eller fenyl, eller danner R^5 og R^6 sammen med det kulstofatom hvortil de er knyttet en anden benzenring der eventuelt kan være halogensubstitueret.

En første gruppe foretrukne forbindelser er sådanne
25 med den almene formel III

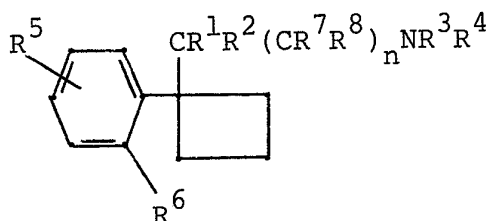


30 hvor R^1 - R^8 og n har de foran angivne betydninger. I foretrukne forbindelser med formel III er R^5 og R^6 , der kan være ens eller forskellige, hydrogen, fluor, klor, brom, jod, trifluormetyl, metyl, metoxy eller fenyl, eller tilsammen og sam-
35 men med det kulstofatom hvortil de er knyttet en anden benzenring som eventuelt kan være substitueret med et kloratom. I særligt foretrukne forbindelser med formel III er R^5 og/el-

ler R^6 hydrogen, fluor, klor, jod, trifluormetyl, metyl eller fenyl.

En anden klasse foretrukne forbindelser er sådanne med den almene formel IV

5



IV

10

hvor R^1 - R^8 og n har de angivne betydninger og R^5 specielt kan være H, fluor, klor, brom, jod, trifluormetyl, metyl, metoxy eller fenyl, og hvor R^6 er fluor eller metyl. I særligt foretrukne forbindelser med formel IV er R^5 hydrogen eller klor.

15

I foretrukne forbindelser med formel I, hvor $n = 1$ er R^7 hydrogen, metyl eller ætyl og R^8 hydrogen, og i særligt foretrukne sådanne forbindelser med formel I er R^7 hydrogen eller ætyl og R^8 hydrogen.

20

Forbindelser med den almene formel I kan eksistere som salte med farmaceutisk acceptable syrer. Eksempler på sådanne salte er hydroklorider, maleater, acetater, citrater, fumarater, tartrater, succinater og salte med sure aminosyrer såsom asparaginsyre og glutaminsyre.

25

Forbindelser med den almene formel I som indeholder et eller flere asymmetriske kulstofatomer kan eksistere i forskellige optisk aktive former. Når R^1 og R^2 er forskellige eller R^7 og R^8 er forskellige, indeholder forbindelserne med formlen I et chiralcentrum. Sådanne forbindelser eksisterer i to enantiomere former og den foreliggende opfindelse tager sigte på fremstilling både af de enantiomere former og blandinger deraf. Når både R^1 og R^2 er forskellige og R^7 og R^8 er forskellige indeholder forbindelserne med formlen I to chiralcentre og forbindelsen eksisterer i fire diastereoisomere former. Opfindelsen tager sigte på fremstilling af alle disse diastereoisomere former og blandinger deraf.

30

35

De omhandlede forbindelser kan oparbejdes til farmaceutiske præparater der indeholder en terapeutisk effektiv mængde forbindelse I sammen med et farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel eller bærestof.

5 Til terapeutisk anvendelse kan den virksomme forbindelse indgives oralt, rektalt, parenteralt eller lokalt og fortrinsvis oralt. Således kan farmaceutiske præparater af de omhandlede forbindelser have en hvilken som helst kendt farmaceutisk form til oral, rektal, parenteral eller lokal administration. Farmaceutisk acceptable bærere som egner sig til 10 sådanne præparater er velkendte. Præparaterne kan indeholde 0,1-90 vægt% af det virksomme stof. Disse præparater fremstilles i almindelighed i dosisenhedsform.

Fortrinsvis fremstilles der præparater til oral indgift i kendte farmaceutiske former såsom tabletter, kapsler, 15 saft eller vandige eller olieagtige suspensioner.

De farmaceutiske præparater indeholdende en terapeutisk effektiv mængde af en forbindelse med formlen I kan bruges til behandling af depressioner hos pattedyr og mennesker. 20 Ved en sådan behandling indgives en forbindelse med formlen I om dagen i en mængde i området 1-1000 mg, fortrinsvis 5-500 mg.

Den reductive amidering i henhold til reaktion a) af ketoner V eller ketoner eller aldehyder VI kan fx 25 ske med formamid og myresyre eller ammoniumformiat og myresyre, hvorved der dannes en forbindelse med formel I hvor R^4 er CHO og R^3 er H; eller med formamider med formlen $HCONHR^3$, hvor R^3 er en alkyl- eller cykloalkylgruppe som defineret og myresyre; eller aminer med formlen R^3NH_2 , hvor 30 R^3 er en alkyl- eller cykloalkylgruppe som defineret og myresyre.

Forbindelser med formel I, hvor R^4 er CHO, kan fremstilles ved formylering af forbindelser med formel I hvor R^4 er H, fx ved omsætning med metylformiat.

35 Forbindelser med formel I hvor R^3 er forskellig fra H og R^4 er CHO, kan fremstilles ved omsætning af forbindelser med formlen I, hvor R^3 er H og R^4 er CHO, med en forbindelse

den almene formel R^3X , hvor X er en fraspaltelig gruppe såsom et halogenatom, i nærværelse af en base.

Forbindelser med formlen I kan fremstilles ved reduktiv aminering af ketoner med formlen V eller af ketoner eller aldehyder med formlen VI. Eksempler på reductive amineringsprocesser er anført i det følgende:

- a) Til fremstilling af forbindelser med formlen I hvor R^3 og R^4 er H, omsætning af ketonen eller aldehydet med et ammoniumsalt, fx ammoniumacetat, og et reduktionsmiddel såsom natriumcyanborhydrid,
- b) til fremstilling af forbindelser med formlen I hvor R^3 er alkyl og R^4 er H, ved omsætning af ketonen eller aldehydet med en amin med formlen R^3NH_2 og et reduktionsmiddel såsom natriumcyanborhydrid,
- c) til fremstilling af forbindelser med formlen I hvor hverken R^3 eller R^4 er hydrogen, eller hvor R^3 og R^4 sammen med nitrogenatomet danner en heterocyklisk ring, ved omsætning af ketonen eller aldehydet med en amin med formlen HNR^3R^4 og enten myresyre eller et reduktionsmiddel såsom natriumborhydrid, og
- d) til fremstilling af forbindelser med formlen I hvor R^3 og/eller R^4 er hydrogen eller en alkyl- eller cykloalkylgruppe, eller hvor R^3 og R^4 sammen med nitrogenatomet danner en heterocyklisk ring, katalytisk hydrogenering ved forhøjet temperatur og tryk af en blanding af ketonen eller aldehydet og en amin med den almene formel HNR^3R^4 .

Forbindelser med formlen I, hvor både R^3 og R^4 er en alkylgruppe, kan fremstilles ved omsætning af en keton med formlen V eller en keton eller et aldehyd med formlen VI med et dialkylformamid med formlen $HCONR^3R^4$, fx i nærværelse af myresyre.

Egnede reduktionsmidler til reduktion af en forbindelse med formel VII i henhold til reaktion c) er bl.a. natriumborhydrid, natriumcyanborhydrid, litiumaluminiumhydrid og boran-dimetylsulfid-kompleks.

I de i krav 1 under c (ii) og c (iv) nævnte reaktioner er Y fortrinsvis MgBr afledet af et Grignard-reagens,

eller Li afledet af en organolitiumforbindelse.

Forbindelser med formel I hvor R^3 og R^4 er hydrogen kan i henhold til reaktion d) fremstilles ved en dekarboxylativ omlejring, fx ved hjælp af jodosobenzon-bistrifluoracetat eller ved en Hofman-reaktion med anvendelse af brom i alkalisk opløsning, af amider med formel XI til frembringelse af aminer med formlen I hvor n er 0 eller 1.

Forbindelser med formel I hvor R^4 er hydrogen kan i henhold til reaktion e) fremstilles ved hydrolyse af forbindelser med formlen I hvor R^4 er CHO, fx ved sur hydrolyse.

Forbindelser med formlen I hvor R^4 er metyl kan i henhold til reaktion f) fremstilles ved reduktion af forbindelser med formel I hvor R^4 er CHO, fx med litiumaluminiumhydrid eller med natrium-bis-(2-metoxyætoxy)-aluminiumhydrid.

Forbindelser med formlen I hvor R^3 og/eller R^4 er forskellig fra H kan i henhold til reaktion g) fremstilles ud fra forbindelser med formlen I hvor R^3 og/eller R^4 er hydrogen ved i og for sig kendte metoder til omdannelse af primære aminer til sekundære eller tertiære aminer eller til omdannelse af sekundære til tertiære aminer. I det følgende gives nogle eksempler på egnede processer:

- a) Alkylering af primære aminer med formel I til dannelse af sekundære aminer med formel I, fx ved en proces som omfatter trinnene beskyttelse af den primære amin med en beskyttelsesgruppe såsom trifluoracetyl, alkylering med et alkylhalogenid og fjernelse af beskyttelsesgruppen fx ved hydrolyse;
- b) alkylering af primære aminer med formel I, fx med et alkylhalogenid til dannelse af en tertiær amin med formel I hvor R^3 og R^4 er ens;
- c) alkylering af sekundære aminer med formel I, fx med et alkylhalogenid til dannelse af tertiære aminer med formel

I hvor R^3 og R^4 kan være forskellige;

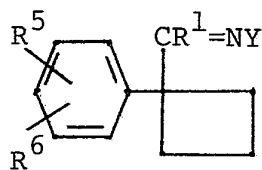
- d) omsætning af primære aminer med formel I med natriumborhydrid og eddikesyre til dannelselse af sekundære aminer med formel I hvor R^3 er ætyl og R^4 er hydrogen;
- 5 e) omsætning af primære aminer med formel I med formaldehyd og myresyre til dannelselse af tertiære aminer med formel I hvor både R^3 og R^4 er metyl;
- f) omsætning af sekundære aminer med formel I, hvor R^4 er hydrogen, med formaldehyd og myresyre til dannelselse af tertiære aminer med formel I hvor R^4 er metyl;
- 10 g) formylering af primære aminer med formel I, fx ved omsætning af metylformiat, og reduktion af det resulterende formamid, fx med litiumaluminiumhydrid til dannelselse af sekundære aminer med formel I hvor R^3 er metyl og R^4 er hydrogen;
- 15 h) formylering af sekundære aminer med formel I, fx ved omsætning med metylformiat, og reduktion af det resulterende formamid, fx med litiumaluminiumhydrid, til dannelselse af en tertiær amin med formel I hvor R^4 er metyl;
- i) acylering af primære aminer med formel I, fx ved omsætning med et acylklorid med formlen $R^{12}COCl$ eller et anhydrid med formlen $(R^{12}CO)_2O$, hvor R^{12} er en alkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe, og reduktion af det resulterende amid fx med litiumaluminiumhydrid til dannelselse af en sekundær amin med formel I hvor R^3 er $-CH_2R^{12}$ og R^4 er hydrogen;
- 20 j) acylering af sekundære aminer med formel I hvor R^4 er H, fx ved omsætning med et acylklorid med formlen $R^{12}COCl$ eller et anhydrid med formlen $(R^{12}CO)_2O$, hvor R^{12} er en alkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe, og reduktion af det resulterende amid med fx litiumaluminiumhydrid til dannelselse af en tertiær amin hvor R^4 er CH_2R^{12} ;
- 30 k) omsætning af en primær amin med formlen I med et aldehyd med formlen $R^{13}CHO$, hvor R^{13} er en alkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe, eller en keton med formlen $R^{14}COR^{15}$, hvor R^{14} og R^{15} kan være ens eller forskellige og hver er en alkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe eller R^{14} og R^{15} sammen med det kulstofatom hvortil de er knyttet danner en alicyklisk ring, og reduktion af den resulterende imin eller

enamin med fx natriumcyanborhydrid eller, hvis R^{13} , R^{14} eller R^{15} ikke er alkenyl eller alkynyl, ved katalytisk hydrogenering til dannelse af en sekundær amin med formel I hvor R^3 er henholdsvis $R^{13}CH_2-$ og $R^{14}-CH-$;

$$\begin{array}{c} | \\ R^{15} \end{array}$$

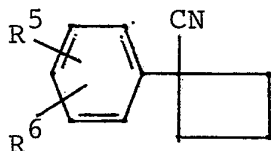
- 5 1) ved omsætning af en primær amin med formel I med en ikke-geminalt disubstitueret alkan indeholdende 2 eller 3 kulstofatomer mellem de kulstofatomer som bærer substituenterne, der fx kan være halogen og fortrinsvis brom, eller
 10 p-toluensulfonyloxy, til dannelse af en forbindelse med formel I hvor R^3 og R^4 sammen med det nitrogenatom hvortil de er knyttet danner en heterocyklisk ring der ikke indeholder andre heteroatomer end nitrogenatomet.

15 Ketonerne med formel V kan fremstilles ved hydrolyse af iminer med formel XVI



XVI

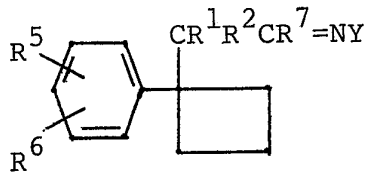
- 20 hvor Y er en metalholdig rest afledet af en organometallisk reagens. Iminerne med formel XVI kan fremstilles ved omsætning af nævnte organometalreagens med en cyanforbindelse med formel XVII



XVII

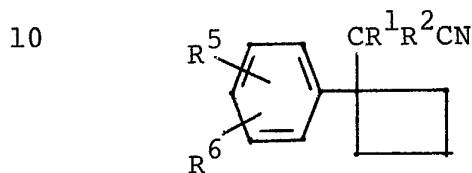
- 30 Egnede organometalreagenser er bl.a. Grignard-reagenser med formel R^1MgX hvor X er Cl, Br eller I ($Y = MgX$) og organolitiumforbindelser med formel R^1Li ($Y = Li$).

Ketonerne med formel VI kan fremstilles ved hydrolyse af iminer med formel XVIII



XVIII

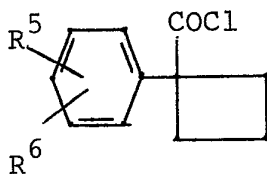
5 hvor Y er en metalholdig rest afledet af et organometalreagens. Iminerne med formel XVIII kan fremstilles ved omsætning af organometalreagenset med cyanforbindelser med formel XIX



XIX

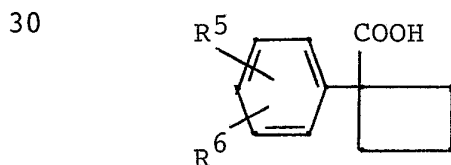
15 Egnede organometalreagenser er bl.a. Grignard-reagenser med formel R^7MgX hvor X er Cl, Br eller I ($Y = MgX$) og organolitiumforbindelser med formel R^1Li ($Y = Li$).

20 Ketonerne med formel V kan fremstilles ved omsætning af karboxylsyrederivater såsom amider eller syrehalogenider med et organometalreagens, fx ved omsætning af et syreklorid med formel XX



XX

med et Grignard-reagens med formel R^1MgX hvor X er Cl, Br eller I ved lav temperatur, eller ved omsætning af en karboxylsyre med formel XXI



XXI

35 med et organometalreagens som fx en organolitiumforbindelse med formel R^1Li .

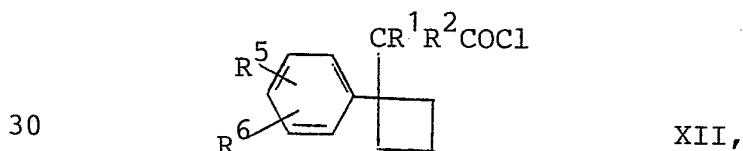
Ketoner med formel VI kan fremstilles ved omsætning af karboxylsyrederivater såsom amider eller syrehalogenider med et organometalreagens, fx ved omsætning af et syreklorid med formelen XII med et Grignard-reagens med formelen R^7MgX hvor X er Cl, Br eller I ved lav temperatur, eller ved omsætning af en karboxylsyre med formelen XIV med et organometalreagens, fx en organolitiumforbindelse med formelen R^7Li .

Ketoner med formel V hvor R^1 er alkyl (fx metyl) og ketoner med formelen VI hvor R^7 er alkyl (fx metyl) kan fremstilles ved omsætning af en diazoalkan (fx diazometan) med aldehyder med formlerne henholdsvis XXII og VI:

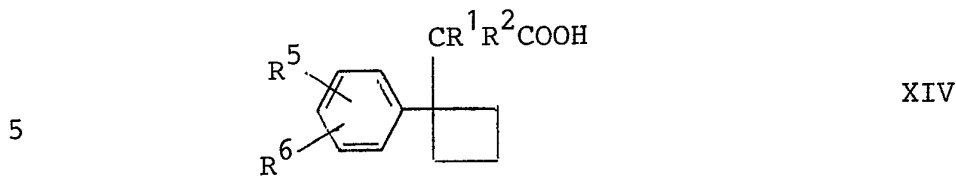


Aldehyder med formel VI kan fremstilles ved velkendte metoder. Nogle egnede eksempler er anført i det følgende:

- a) Reduktion af cyanforbindelser med formel XIX med fx di-t-butylaluminiumhydrid eller diisobutylaluminiumhydrid;
- b) reduktion af karboxylsyrederivater som fx
- i) reduktion af forbindelser med formlen VII hvor Z er $CR^1R^2CONR^3R^4$ og R^3 og R^4 er forskellige fra hydrogen, fx ved hjælp af litiumdiætoxyaluminiumhydrid;
- ii) reduktion af amider dannet ved omsætning af ætlenimin med et syreklorid med formelen XII:



- fx ved hjælp af litiumaluminiumhydrid som reduktionsmiddel;
- iii) reduktion af syreklorider med formel XII, fx med litium-tri-t-butoxyaluminiumhydrid;
- c) omsætning af alkoholer (dannet ved reduktion af karboxylsyrer med formelen XIV)



med fx kromtrioxyd-pyridin-kompleks i diklormetan under vandfri betingelser.

10 Forbindelser med formel VII hvor Z er en gruppe med formlen $-\text{CR}^1=\text{NOH}$ eller $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{CR}^7=\text{NOH}$ eller ætere eller estere deraf kan fremstilles ved omsætning af hydroxylamin eller en æter eller ester deraf med henholdsvis ketoner med formelen V og ketoner eller aldehyder med formlen VI.

15 Forbindelser med formel VII hvor Z er en gruppe med formlen $-\text{CR}^1=\text{NR}^3$ eller $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{CR}^7=\text{NR}^3$ kan fremstilles ved omsætning af aminer med formlen NH_2R^3 med ketoner med formlen V og ketoner eller aldehyder med formlen VI.

20 Fremstilling af forbindelser med formel VII hvor Z er en gruppe med formlen $-\text{CR}^1=\text{NY}$ eller $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{CR}^7=\text{NY}$ er beskrevet foran med hensyn til forbindelser med formlen henholdsvis XVI og XVIII.

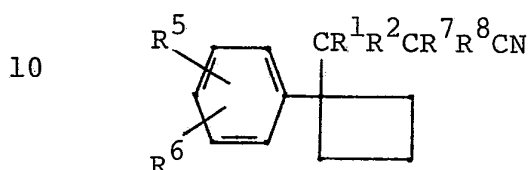
25 Fremstilling af forbindelser med formel VII hvor Z er en gruppe med formlen $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{CN}$ vil blive beskrevet senere med hensyn til cyanforbindelser med formel XIX.

30 Forbindelser med formel VII hvor Z er en gruppe med formlen $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{CONR}^3\text{R}^4$ kan fremstilles ved omsætning af syrederivater såsom estere eller syrehalogenider (fx syreklorider med formel XII) med aminer med formlen HNR^3R^4 . Forbindelser med formel VII hvor Z er $\text{CR}^1\text{R}^2\text{CONH}_2$ kan fremstilles ud fra cyanforbindelser med formlen XIX fx ved hydratisering, med vandige syrer eller ved omsætning med hydrogenperoxyd i nærværelse af en base.

35 Amider med formel XI, hvor $n = 0$ kan fremstilles ved omsætning af ammoniak med karboxylsyrederivater, fx syreklorider med formel XII, eller de kan fremstilles ud fra cyanforbindelser med formel XIX fx ved hydratisering med vandig

syre eller ved omsætning med hydrogenperoxyd i nærværelse af en base.

Amider med formel XI hvor $n = 1$ kan fremstilles ved omsætning af ammoniak med karboxylsyrederivater, fx syre-
5 klorider med formel XIII, eller de kan fremstilles ud fra cyanforbindelser med formlen XXIII fx ved hydratisering med vandig syre eller ved omsætning med hydrogenperoxyd i nærværelse af en base:



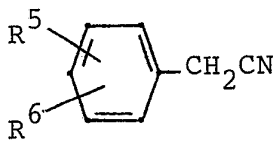
XXIII

Amider med formel XI hvor R^1 og R^2 er hydrogen kan
15 fremstilles ud fra syreklorider med formel XX eller XII ved omsætning med diazometan til dannelse af en diazoketon, der omlejres i nærværelse af ammoniak og en katalysator som fx sølv, hvorved der dannes det ønskede amid.

Karboxylsyrer med formlerne XIV og XXI kan fremstil-
20 les ved hydrolyse, fx basisk hydrolyse, af cyanforbindelser med formlerne XIX og XVII. Karboxylsyrer med formel XIV kan fremstilles ved omsætning af amider med formel X med salpetersyrling. Karboxylsyrer med formel XXI kan fremstilles ved omsætning af salpetersyrling med amider dannet ved omsætning
25 af ammoniak med karboxylsyrederivater som fx syreklorider med formel XX, eller ved omsætning af en cyanforbindelse med formel XVII med hydrogenperoxyd i nærværelse af en base.

Karboxylsyrer med formel XIV hvor R^1 og R^2 er hydro-
gen kan fremstilles ud fra syreklorider med formel XX ved
30 omsætning med diazometan til dannelse af diazoketoner som omlejres i nærværelse af vand og en katalysator såsom sølv til dannelse af den ønskede syre.

Cyanforbindelser med formel XVII kan fremstilles ved omsætning af cyanforbindelser med formlen XXIV



XXIV

med en 1,3-disubstitueret propan såsom 1,3-dibrompropan og
 5 en base såsom natriumhydrid.

Cyanforbindelser med formlen XIX hvor R^1 og R^2 er hydrogen kan fremstilles ud fra cyanforbindelser med formlen XVII fx ved følgende reaktioner:

- a) hydrolyse af cyangruppen til dannelse af en karboxylsyre med formel XXI;
- 10 b) reduktion af karboxylsyren med fx litiumaluminiumhydrid eller boran-dimetylsulfid-kompleks til dannelse af den tilsvarende alkohol;
- c) 15 udskiftning af hydroxygruppen i alkoholen med en fraspaltelig gruppe som fx en p-toluensulfonyloxygruppe; og
- d) 15 udskiftning af den fraspaltelige gruppe med en cyan-gruppe.

På lignende måde kan cyanforbindelser med formel XXIII fremstilles ud fra cyanforbindelser med formel XIX. Cyanforbindelser med formlen XIX hvor R^1 og/eller R^2 er forskellig fra hydrogen kan fremstilles ud fra de tilsvarende cyanforbindelser med formlen XIX hvor R^1 og/eller R^2 er hydrogen, fx ved alkylering med et alkylhalogenid i nærværelse af en base såsom litiumdiisopropylamid.

25 Cyanforbindelser med formel XIX hvor $R^2 = H$ kan også fremstilles ved omsætning af en keton med formel V eller et aldehyd med formel XII med et reagens til indførelse af en cyangruppe såsom p-toluensulfonylmetylisocyanid. På lignende måde kan cyanforbindelsen med formel XIII fremstilles ud fra aldehyder eller ketoner med formel VI.

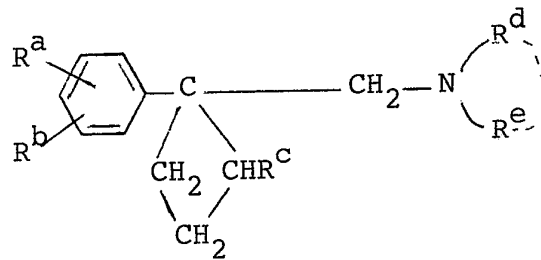
30 Syreklorider med formel XX kan fremstilles ved omsætning af karboxylsyrer med formel XXI med fx trinylklorid.

Aldehyder med formel XXII kan fremstilles ved velkendte fremgangsmåder. De følgende anføres som eksempler på egnede metoder:

- a) reduktion af cyanforbindelser med formlen XVII med fx di-t-butylaluminiumhydrid eller diisobutylaluminiumhydrid;
- b) reduktion af karboxylsyrederivater, fx
- i) reduktion af tertiære amider dannet ved omsætning
 5 af sekundære aminer med syreklorid med formlen XX, fx når den sekundære amin er en dialkylamin under anvendelse af lithiumdiætoxyaluminiumhydrid som reduktionsmiddel, eller når den sekundære amin er ætyleimin under anvendelse af litiumaluminiumhydrid som reduktionsmiddel;
- 10 ii) reduktion af syreklorider med formel XX, fx med litiumtri-t-butoxyaluminiumhydrid;
- c) oxydation af alkoholer (fremstillet ved reduktion af karboxylsyrer med formel XXI) med fx kromtrioxyd-pyridin-kompleks i diklormetan under vandfri betingelser.
- 15 Ketoner med formel V (undtagen sådanne hvor R^5 og R^6 er hydrogen og R^1 er metyl eller ætyl), ketoner med formel VI og aldehyder med formel VI (undtagen sådanne hvor R^1 , R^2 , R^5 og R^6 er hydrogen), forbindelserne med formel VII
 20 (undtagen sådanne hvor $Z = CR^1=NY$ og R^5 og R^6 er hydrogen og R^1 er metyl og ætyl), iminerne med formel XVI (undtagen sådanne hvor R^5 og R^6 er hydrogen og R^1 er metyl eller ætyl) og XVIII, amider med formel X og XI, karboxylsyrer med formel XIV
 (undtagen sådanne hvor R^1 , R^2 , R^5 og R^6 er hydrogen),
 25 cyanforbindelser med formel XIX og XXIII og syreklorider med formel XII (undtagen sådanne hvor R^1 , R^2 , R^5 og R^6 er hydrogen) og XIII der er beskrevet i nærværende beskrivelse som mellemprodukter, er hidtil ukendte forbindelser. Nogle af cyanforbindelserne med formel XVII og XXIV er hidtil ukend-
 30 te forbindelser.

Fra GB patentskrift nr. 973887 kendes fenylcykloalkanmetylaminer som angives at have centralanaleptiske egenskaber og har den almene formel

5

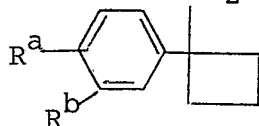


10 hvor R^a og R^b hver er hydrogen, hydroxy, metyl eller metoxy eller tilsammen metylendioxy, R^c er hydrogen eller C_{1-3} alkyl og R^e og R^d hver betegner hydrogen, en mættet eller umættet alifatisk C_{1-4} kulbrintegruppe eller en C_{4-6} cykloalkylgruppe, eller tilsammen og med N-atomet en mættet ring som kan være afbrudt af et yderligere heteroatom.

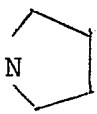
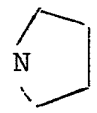
15 En række af disse forbindelser er afprøvet ved den senere i nærværende beskrivelse beskrevne reserpin-reverseringstest. Resultaterne fremgår af nedenstående tabel I, der viser at ingen af forbindelserne ved en dosis på 30 mg/kg gav en procentuel reversering på 50% eller derover. Det betyder at ED_{50} er over 30 mg/kg. Det var ikke muligt at beregne en værdi for ED_{50} fordi virkningen ikke indtrådte i mange tilfælde der kunne dosisrelateres. Man ville vente at den procentuelle reversering ville være større når der blev indgivet en dosis på 25 60 mg/kg end når der blev indgivet en dosis på 30 mg/kg. Dette kunne ikke verificeres på grund af forbindelsers toxicitet ved den højere dosis, hvilket især ses for forbindelsen C, hvor 2 af de 10 forsøgsdyr døde under forsøget.

30 På baggrund af disse forsøgsresultater kan man ikke vente at de fra GB 973887 kendte forbindelser har antidepressiv virkning hos mennesker. Alle de i henhold til omstående eksempler fremstillede forbindelser har, som det ses senere i beskrivelsen, en ED_{50} værdi på 30 mg/kg eller derunder og mange af dem på 10 mg/kg eller derunder, 35 hvilket viser at de har antidepressiv virkning hos mennesker.

Tabel I

$$\text{CH}_2\text{NR}^d\text{R}^e \cdot \text{HX}$$


5

	R ^a	R ^b	NR ^d R ^e	X	dosis, mg/kg	% reverse- ring	gns.	
10	A	H	OMe	NH ₂	Cl	30	25,8,5	13
						60	1,0	1
15	B	H	OMe		Cl	10	2	2
						30	46,41,37,24	37
						60	27,15	21
20	C	H	OH		Cl	30	22,15,17	18
						60	*	
25	D	H	H	NH ₂	Cl	30	9,11,-7	4
						60	12,22	17
30	E	OMe	OMe	NH ₂	Cl	30	3,3,6	4
						60	6,12	9
35	F	OMe	OMe	NPr ₂	Cl	30	2,11	7
						60	28,11	20
40	G	OH	OH	NH ₂	Br	30	4,4	4
						60	-3,2	-1
45	H	OH	OH	NPr ₂	Br	30	6,-1	3
						60	0,3	2

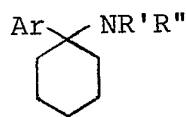
* Toxiske virkninger set, så 2 af 10 dyr døde.

Fra Israel J.Chem 5(5), 223-229 (1967, i det følgende kaldt afhandling I, jfr. Chemical Abstracts bind 68, 19170 j, kendes der 1-fenylcykloalkylaminderivater. Der siges intet om at de har farmakologisk virkning, men derimod at de skal afprøves for farmakologisk virkning; af hvilke art anføres ikke. Man kan således ikke herfra slutte noget om de ved den foreliggende fremgangsmåde fremstillede forbindelsers antidepressive virkning.

Nævnte afhandling er fulgt op med to senere, den ene i J.Med.Chem. 12, 473-477, 1969 (i det følgende kaldt afhandling II), den anden i Israel Journal of Chemistry 13, nr. 1, 125-136, 1975 (i det følgende kaldt afhandling III).

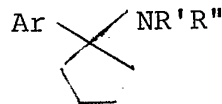
Hvad angår afhandling II er det vanskeligt at forstå hvilken type forbindelser den beskriver, da tabellerne ikke er forsynet med nogen formel til hvilken kolonnenes overskrifter kan henføres. Man har imidlertid sluttet at formlerne for forbindelserne i de to tabeller må være henholdsvis

20



Tabel 1

og

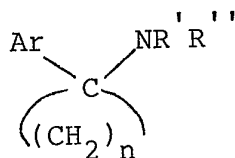


Tabel 2

altså cyklohexyl- og cyklopentylderivater, der ikke er nært beslægtede med de foreliggende forbindelser eller med forbindelsen II (n=3) i afhandling I.

Afhandling III angår fenylcyclidinanaloger med formlen

30



hvor n kan være 3 (forbindelserne nr. 3 og 4). Disse forbindelser er klart forskellige fra de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede (cyklobutylringen er forbundet direkte med aminogruppen), og forbindelserne nr.

34 og 35 er inaktive ved de i afhandling III rapporterede farmakologiske prøver.

De fra den anførte litteratur kendte forbindelse giver således ikke anledning til at formode at de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har antidepressiv virkning.

Den terapeutiske virkning af forbindelserne med formlen I er bestemt ved bedømmelse af forbindelsernes evne til at reversere de hypothermiske virkninger af reserpin på følgende måde. Hanmus af stammen Charles River CD1 med en vægt mellem 18 og 30 g opdelt i grupper på 5 og forsynedes med føde og vand ad libitum. Efter 5 timer blev alle musenes legemstemperatur taget oralt og musene fik intraperitoneale injektioner af reserpin (5 mg/kg) i opløsning i deioniseret vand indeholdende askorbinsyre (50 mg/ml). Den injicerede væskemængde var 10 ml/kg legemsvægt. 9 Timer efter forsøgets begyndelse blev dyrene afskåret fra føde mens vand stadig var til rådighed ad libitum. 24 Timer efter forsøgets begyndelse blev musenes temperatur atter taget og dyrene fik testforbindelsen suspenderet i en 0,25% opløsning af hydroxyetylcellulose (der forhandles under det i Danmark ikke indregistrerede varemærke "Cellosize QP 15000") i deioniseret vand i et dosisrumfang på 10 ml/kg legemsvægt. 3 Timer senere blev alle dyrenes temperatur taget på ny. Den procentuelle reversering af den af reserpin inducerede nedgang i legemsvægten beregnes derefter efter formlen

$$\frac{(\text{temp. efter 27 timer} - \text{temp. efter 24 timer})}{(\text{temp. efter 5 timer} - \text{temp. efter 24 timer})} \cdot 100$$

30

Gennemsnitsværdien for hver gruppe på 5 mus blev bestemt ved flere forskellige dosisstørrelser for at tillade beregning af en værdi for den gennemsnitlige dosis, der bevirker en reversering på 50% (ED_{50}). Alle de forbindelser der er slutprodukter af de senere i beskrivelsen anførte eksempler giver værdier for ED_{50} på 30 mg/kg eller derunder. Det er klart for sagkyndige at denne test angiver forbindelser med antide-

35

pressiv virkning hos mennesker.

I tabel II er der anført forbindelser med formlen I som gav en værdi for ED₅₀ ved ovennævnte prøve på 10 mg/kg eller derunder.

5

Tabel II

- 1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin-hydroklorid,
N-metyl-1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin-hydroklorid,
- 10 N,N-dimetyl-1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin-hydroklorid,
1-[1-(4-jodfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin-hydroklorid,
N-metyl-1-[1-(4-jodfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin-hydroklorid,
N,N-dimetyl-1-[1-(4-jodfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin-hydroklorid,
- 15 N-metyl-1-[1-(2-naftyl)-cyklobutyl]-ætylamin-hydroklorid,
N,N-dimetyl-1-[1-(4-klor-3-trifluormetylfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin-hydroklorid,
1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-butylamin-hydroklorid,
N-metyl-1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-butylamin-hydroklorid,
- 20 N,N-dimetyl-1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-butylamin-hydroklorid,
1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-butylamin-hydroklorid,
N-metyl-1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-butylamin-hydroklorid,
- 25 N,N-dimetyl-1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-butylamin-hydroklorid,
1-[1-(4-bifenyl)-cyklobutyl]-butylamin-hydroklorid,
N,N-dimetyl-1-[1-(4-bifenyl)-cyklobutyl]-butylamin-hydroklorid,
- 30 1-[1-(4-klor-3-fluorfenyl)-cyklobutyl]-butylamin-hydroklorid,
N-formyl-1-[1-(4-klor-3-fluorfenyl)-cyklobutyl]-butylamin,
1-[1-(3-klor-4-metylfenyl)-cyklobutyl]-butylamin-hydroklorid,
N-formyl-1-[1-fenylcyklobutyl]-butylamin,
1-[1-(3-trifluormetylfenyl)-cyklobutyl]-butylamin-hydroklorid,
- 35 1-[1-(naft-2-yl)-cyklobutyl]-butylamin-hydroklorid,
1-[1-(6-klornaft-2-yl)-cyklobutyl]-butylamin,

- N-metyl-1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-2-metylpropylamin-hydroklorid,
1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-pentylamin-hydroklorid,
N-metyl-1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-pentylamin-hydroklorid,
5 N,N-dimetyl-1-[1-fenylcyklobutyl]-3-metylbutylamin-hydroklorid,
1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-3-metylbutylamin-hydroklorid,
N-metyl-1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-3-metylbutylamin-hydroklorid,
N,N-dimetyl-1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-3-metylbutylamin-
10 hydroklorid,
N-formyl-1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-3-metylbutylamin,
N,N-dimetyl-1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-3-metylbutylamin-hydroklorid,
N-metyl-1-[1-(naft-2-yl)-cyklobutyl]-3-metylbutylamin-hydroklorid,
15 klorid,
N-metyl-1-[1-(3,4-dimetylfenyl)-cyklobutyl]-3-metylbutylamin-hydroklorid,
[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-(cyklopropyl)-metylamin-hydroklorid,
20 N-metyl-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-(cyklopentyl)-metylamin-hydroklorid,
[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-(cyklohexyl)-metylamin-hydroklorid,
N-metyl-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-(cyklohexyl)-metylamin-
25 hydroklorid,
[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-(cyklohexyl)-metylamin-hydroklorid,
N-metyl-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-(cyklohexyl)-metylamin-hydroklorid,
30 [1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-(cyklohexyl)-metylamin-hydroklorid,
1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-2-cyklopropylætylamin-hydroklorid,
N,N-dimetyl-1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-2-cyklohexylætylamin-hydroklorid,
35 α-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-benzylamin-hydroklorid,

N-metyl- α -[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-benzylamin-hydroklorid,
 1-[1-(4-klor-2-fluorfenyl)-cyklobutyl]-butylamin,
 N,N-dimetyl-1-[1-(4-klor-2-fluorfenyl)-cyklobutyl]-butylamin-
 hydroklorid,
 5 1-[[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-metyl]-propylamin-hydro-
 klorid,
 N,N-dimetyl-1-[[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-metyl]-propyl-
 amin-hydroklorid,
 N,N-dimetyl-2-[1-(4-jodfenyl)-cyklobutyl]-etylamin-hydroklo-
 10 rid,
 N-etyl-1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-etylamin-hydroklo-
 rid,
 N,N-dietyl-1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-etylamin-hydro-
 klorid.

15

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen vil i det følgende
 blive belyst ved nogle eksempler. Alle forbindelserne blev
 karakteriseret ved konventionel analyseteknik og gav tilfreds-
 stillende elementæranalyse.

20

Eksempel 1

En opløsning af 25 g 3,4-diklorbenzylcyanid og 15 ml
 1,3-dibrompropan i 150 ml tørt dimetylsulfoxyd sattes dråbevis
 25 under nitrogen til en omrørt blanding af 7,5 g natriumhydrid
 dispergeret i 7,5 g mineralsk olie og 200 ml dimetylsulfoxyd
 ved en temperatur i området 30-35°C. Blandingen omrørtes ved
 stuetemperatur i 2 timer hvorpå der dråbevis tilsattes 8 ml
 propan-2-on og derefter 110 ml vand. Blandingen filtreredes
 30 gennem diatoméjord, forhandlet under navnet "Celite" [®], og
 den faste remanens vaskedes med æter. Æterlaget fraskiltes,
 vaskedes med vand, tørredes og inddampedes. 1-(3,4-Diklorfenyl)-
 1-cyklobutankarbonitril (kp. 108-120°C/0,15 mm Hg) isoleredes
 ved destillation. Denne metode er en modifikation af den der
 er beskrevet af Butler og Pollatz (J. Org. Chem., Vol. 36
 35 nr. 9, 1971, side 1308).

21,7 g af den på den ovenfor beskrevne måde fremstillede 1-(3,4-diklorfenyl)-1-cyklobutankarbonitril opløstes i 50 ml tør æter og opløsningen sættes under nitrogen til produktet af omsætning af gasformigt metylbromid med 3,9 g magniumspåner i 150 ml tør æter. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 2 timer og derefter under tilbagesvaling i 2 timer. Der tilsattes knust is og derpå 100 ml koncentreret saltsyre og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 2 timer. Æterlaget fraskiltes, vaskedes med vand og vandigt natriumbikarbonat, tørredes og inddampedes. 1-Acetyl-1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutan (kp. 108-110°C/0,2 mm Hg) isoleredes ved destillation.

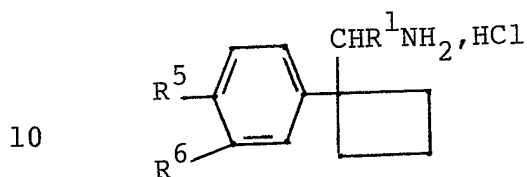
9,1 g 1-acetyl-1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutan, fremstillet som beskrevet ovenfor, 6,5 ml formamid og 3 ml 98% myresyre opvarmedes til 180°C i 16 timer hvorved der vandtes N-formyl-1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin. Der tilsattes 20 ml koncentreret saltsyre og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 3 timer. Derefter afkøledes opløsningen og vaskedes med æter og der tilsattes natriumhydroxydopløsning. Produktet ekstraheredes med æter og æterekstrakten vaskedes med vand, tørredes og inddampedes. 1-[1-(3,4-Diklorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin (kp. 112-118°C/0,2 mm Hg) isoleredes ved destillation. Aminen opløstes i propan-2-on og koncentreret saltsyre og opløsningen inddampedes til tørhed, hvorved der vandtes 1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin-hydroklorid med smp. 185-195°C. (Formel I, $n = 0$; $R^1 = \text{Me}$; $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$; $R^6 = 3\text{-Cl}$).

Eksempel la

Den ovenfor beskrevne fremstilling af N-formyl-1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin med smp. 124-125°C (eksempel la, formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Me}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{CHO}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$ og $R^6 = 3\text{-Cl}$) blev gentaget og produktet isoleredes ved afkøling af reaktionsblandingen og opsamling af det faste produkt ved filtrering. Formamidet blev derefter hydrolyseret med koncentreret saltsyre i industrielt metyle-

ret ætanol, og der vandtes hydrokloridsaltet af 1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 1a blev følgende forbindelser fremstillet. Betingelserne for hydrolysen af formamiderne, der isoleredes ved passende metoder, er anført i fodnoter.



Eksempel	R ¹	R ⁵	R ⁶	kp. (fri base)	HCl-saltets Note smp.	
15	1 (b)	metyl	Cl	H	107°C/1,2 mm Hg	A
	1 (c)	n-butyl	Cl	H		138-139°C B
	1 (d)	metyl	I	H		205-207°C C
	1 (e)	metyl	Cl	CF ₃		216-217°C D

- 20 A. Vandig saltsyre/industriel metyleret ætanol.
 B. 1-Valeryl-1-(4-klorfenyl)-cyklobutan fremstilledes i tetrahydrofuran; hydrolyse udførtes med koncentreret HCl/industriel metyleret ætanol.
 C. Koncentreret HCl/diætylenglykoldimetylæter (på lignende måde som beskrevet nedenfor i eksempel 12).
 25 D. Koncentreret HCl/industriel metyleret ætanol.

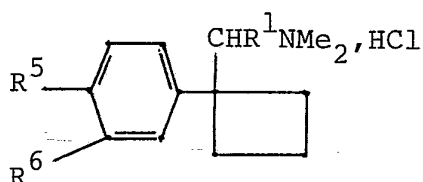
Eksempel 2

30 4,04 g af produktet fra eksempel 1, 0,5 ml vand og 3,6 ml 98% myresyre blandedes under afkøling. Der tilsattes 3,8 ml 37-40% vandig formaldehyd og opløsningen ovparmedes til 85-95°C i 5 timer. Derefter inddampedes opløsningen til tørhed og remanensen syrnedes med koncentreret saltsyre og vandet fjernedes ved gentagen tilsætning af propan-2-ol efterfulgt af inddampning i vakuum. Der isoleredes krystaller af 35 N,N-dimetyl-1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin-hydro-

klorid med smp. 211-213°C. (Formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Me}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = R^4 = \text{Me}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$; $R^6 = 3\text{-Cl}$).

På lignende måde omdannedes forbindelserne ifølge eksempel 1(b) og 1(d) til de nedenfor anførte forbindelser.

5



10

Eksempel	Udgangsmateriale	R^1	R^5	R^6	HCl-saltets smp., °C	Fri bases kp., °C/mm Hg
2 (a)	1 (b)	metyl	Cl	H		98-100/0,5
2 (b)	1 (d)	metyl	I	H	260-261	

15

Eksempel 3

på lignende måde som beskrevet foran i eksemplerne 1 og 2 fremstilledes N,N-dimetyl-1-[1-(4-bifenylyl)-cyklobutyl]-ætylamin-hydroklorid med smp. 196-197°C. (Formel I, $n = 0$; $R^1 = \text{Me}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = R^4 = \text{Me}$; $R^5 = 4\text{-fenyl}$ og $R^6 = \text{H}$).

20

Eksempel 4

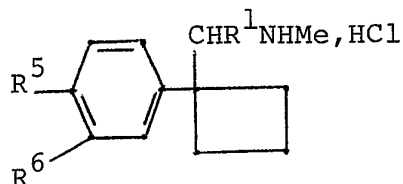
15 g 1-acetyl-1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutan, fremstillet som beskrevet i eksempel 1, 47,5 ml N-metylformamid, 10,3 ml 98% myresyre og 1,5 ml 25% vandig opløsning af metylamin sammenblandedes og opvarmedes under omrøring ved 170-180°C i 8 timer. Blandingen afkøledes og ekstraheredes med æter. Æterekstrakten vaskedes, tørredes og indampedes til en lysegul olie som opvarmedes under tilbagesvaling med 50 ml koncentreret saltsyre i 2 timer. Der tilsattes 50 ml industrielt metyleret ætanol (IMS) og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 16 timer. Derefter afkøledes blandingen til 0°C og det hvide bundfald opsamledes ved filtrering, vaskedes med acetone og tørredes. Produktet, N-metyl-1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin-hydroklorid havde smp. 254-256°C (formel

35

I: $n = 0$; $R^1 = \text{Me}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{Me}$; $R^4 = \text{H}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$ og $R^6 = 3\text{-Cl}$).

På lignende måde fremstilledes følgende forbindelser med formel I:

5



10	Eksempel	R^1	R^5	R^6	aminens kp.	HCl-saltets smp.	Note
	4 (a)	Me	Cl	H	98-100°C/0,15mm Hg	240-241°C	
	4 (b)	Me	H	Cl		260-272°C	
	4 (c)	Me	Br	H	96-98°C/0,1 mm Hg		
	4 (d)	Me	H	Br		251-255°C	
15	4 (e)	Me	CF ₃	H		219-221°C	
	4 (f)	Me	H	CF ₃		225-228°C	
	4 (g)	Me	-(CH=CH) ₂ -			254-257°C	
	4 (h)	Me	Cl	CF ₃		198-200°C	
	4 (i)	Et	Cl	H		238-240°C	
20	4 (j)	Pr	Cl	H		228-229°C	A
	4 (k)	Bu	Cl	H		152-153°C	A
	4 (l)	Me	I	H		242-243°C	

Note A: Den som udgangsmateriale anvendte keton fremstilledes i tetrahydrofuran som reaktions-opløsningsmiddel i stedet for æter.

30

35

Eksempel 5

En blanding af 50 ml 70% vandig ætylamin og 100 ml vand blandedes gradvis med en blanding af 50 ml 98% myresyre og 100 ml vand til frembringelse af en neutral opløsning, 5 der inddampedes ved 100°C/100 ml Hg indtil der var opsamlet 180 ml vand. Remanensen opvarmedes til 140°C og der tilsattes 10,4 g 1-acetyl-1-(4-klorfenyl)-cyklobutan (fremstillet på lignende måde som beskrevet i eksempel 1 for 1-acetyl-1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutan) og 10 ml 98% myresyre. Blandingen 10 opvarmedes på et oliebad til temperaturen 180-200°C i 16 timer. Blandingen destilleredes indtil der var opnået en indre temperatur på 170°C, og denne temperatur opretholdtes i 2 timer. Alt flygtigt materiale fjernedes ved destillation ved 160°C/20 mm Hg og remanensen opvarmedes under tilbagesvaling med 15 ml koncentreret saltsyre og 15 ml IMS i 3 timer. Den industrielt metylerede ætanol afdampedes på en roterende vaporator og remanensen vaskedes med æter. Den vandige fase bragtes til pH 12 med natriumhydroxyd og ekstraheredes med æter. Æterekstrakten tørredes og efter inddampning gav den en remanens 20 som behandledes med vandig saltsyre til frembringelse af N-ætyl-1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin-hydroklorid med smp. 203-205°C. (Formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Me}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{Et}$; $R^4 = \text{H}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$; $R^6 = \text{H}$).

25

30

35

Eksempel 6

 15 g 1-(4-klorfenyl)-1-cyklobutankarbonitril, fremstillet på lignende måde som 1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutankarbonitril i eksempel 1, i 50 ml tør æter sættes til produktet
 5 af reaktionen mellem 3,18 g magnesiumspåner og 15,99 g propylbromid i 50 ml tør æter. Æteren erstattedes med tetrahydrofuran og blandingen opvarmedes under omrøring og tilbagesvaling i 18 timer. Blandingen afkøledes og der tilsattes is og derpå 52 ml koncentreret saltsyre. Den resulterende blanding omrørtes
 10 under tilbagesvaling i 10 timer og ekstraheredes med æter. Æterekstrakten gav en remanens hvorfra der destilleredes 1-butyryl-1-(4-klorfenyl)-cyklobutan med smp. 106-108°C/0,3 mm Hg.

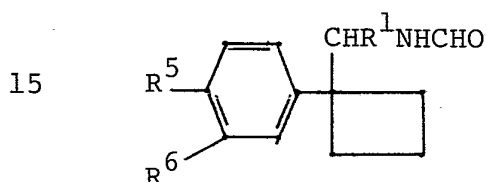
En blanding af 21 g af den på den ovenfor beskrevne måde fremstillede keton og 6 ml 98% myresyre sættes i løbet
 15 af en periode på 1 1/2 time til 15 ml formamid ved 160°C. Efter fuldførelse af tilsætningen hævedes temperatur til 180-185°C og holdtes her i 5 timer. Blandingen afkøledes og ekstraheredes med kloroform til frembringelse af en tyk gummi, der ved opvarmning med petroleumsæter (kp. 60-80°C) gav et farveløst fast stof som omkrystalliseredes fra petroleumsæter (kp. 60-80°C) til frembringelse af N-formyl-1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-butylamin med smp. 97,5-98°C (formel I: n = 0; R¹ = propyl; R² = R³ = H; R⁴ = CHO; R⁵ = 4-Cl; R⁶ = H).

25 Eksempel 7

 En opløsning af 35,2 g 1-(3,4-diklorfenyl)-1-cyklobutankarbonitril, fremstillet som beskrevet i eksempel 1, i 100 ml æter sættes til en opløsning af propylmagniumbromid fremstillet ved omsætning af 32 g propylbromid med 6,36 g magnesiumspåner i 100 ml æter. Æteren udskiftedes med tørt toluen og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 1 time. Der tilsattes 200 ml æter og derpå 120 ml koncentreret saltsyre og blandingen opvarmedes med tilbagesvaling i 1 time. Reaktionsblandingens ekstraheredes med æter og efter vask og tørring
 35 gav ekstrakten en remanens hvorfra der destilleredes 1-butyryl-1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutan med smp. 120-128°C/0,25 mm Hg.

37,0 g af den på den ovenfor beskrevne måde fremstillede keton og 9 ml 98% myresyre sættes til 23,5 ml formamid ved 170°C og temperaturen holdtes på 175-180°C i 5 timer. Der tilsattes en yderligere portion på 4,5 ml myresyre og blandingen holdtes på 175-180°C i endnu 15 timer. Blandingen ekstraheredes med æter som efter afdampning gav en tyk olie der krystalliseredes fra petroleumssæter (kp. 60-80°C) til frembringelse af N-formyl-1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-butylamin med smp. 103-105°C (formel I: n = 0; R¹ = propyl; R² = R³ = H; R⁴ = CHO; R⁵ = 4-Cl og R⁶ = 3-Cl).

På lignende måde som netop beskrevet fremstilledes følgende forbindelser:



Eksempel	R ¹	R ⁵	R ⁶	smp. (°C)
20 7 (a)	isobutyl	Cl	H	110-112
7 (b)	propyl	Cl	F	115-116
7 (c)	fenyl	Cl	H	94-96
7 (d)	propyl	H	H	98-102

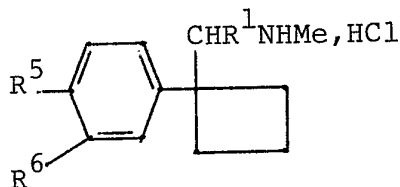
25 Eksempel 8

4,0 g af produktet fra eksempel 7 i 25 ml tørt tetrahydrofuran sættes hurtigt til en omrørt blanding af 1,4 g liti-umaluminiumhydrid i 25 ml tørt tetrahydrofuran under nitrogen. Blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 5 timer og afkøledes derefter. Der tilsattes 15 ml vand og derpå 3 ml 10% natriumhydroxyopløsning, og blandingen filtreredes gennem diatoméjord ("Celite" [®]). Produktet ekstraheredes over i æter og tilbageekstraheredes med 5N saltsyre hvorpå det vandige lag gjordes basisk og ekstraheredes med æter. Æterekstrakten gav en olie som opløstes i 5 ml propan-2-ol og der tilsattes saltsyre til pH 2. Inddampning af den resulterende opløsning gav et hvidt fast stof som opsamledes, vaskedes med acetone og tørredes. Produktet var N-metyl-1-[1-(3,4-diklorfenyl)-

cyklobutyl]-butylamin-hydroklorid og havde smp. 234-235°C (formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{propyl}$; $R^2 = R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{Me}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$ og $R^6 = 3\text{-Cl}$).

På lignende måde fremstilledes følgende forbindelser:

5



10

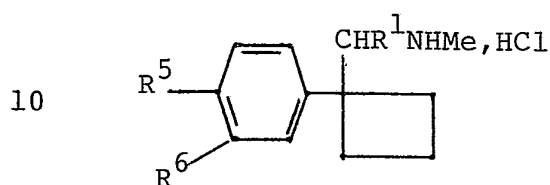
Eksempel	R^1	R^5	R^6	Smp. (°C)
8 (a)	fenyl	Cl	H	275-278
8 (b)	propyl	Cl	H	223-228

15 Eksempel 9

10 g af produktet fra eksempel 7 i opløsning i 50 ml æter sættes til 40 ml 70% s toluenopløsning af natrium-bis-(2-metoxyætoxy)-aluminiumhydrid der forhandles under det i Danmark ikke indregistrerede varemærke "Red-al", ved en temperatur i området 25-30°C. Blandingen omrørtes ved denne temperatur i 4 timer. Der tilsattes dråbevis og under afkøling 25 ml vand og blandingen filtreredes gennem diatoméjord ("Celite" [®]). Der tilsattes vandigt NaOH og udførtes ekstraktion med æter. Æterekstrakten vaskedes med vand og tilbageekstraheredes med 5N saltsyre. Der viste sig i grænselaget et hvidt fast stof med smp. 232-235°C, og det opsamledes. Der sættes base til den vandige fase og ekstraheredes endnu en gang med æter. Inddampning af æterekstrakten gav en olie som opløstes i 5 ml propan-2-ol og der tilsattes koncentreret saltsyre til pH 2. Inddampning til tørhed gav et hvidt fast stof med smp. 233-236°C. De hvide faste stoffer forenedes og omkrystalliseredes fra propan-2-ol, hvorved der vandtes N-metyl-1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-butylamin-hydroklorid med smp. 236-237°C (formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{propyl}$; $R^2 = R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{Me}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$ og $R^6 = 3\text{-Cl}$).

På lignende måde som ovenfor beskrevet fremstilledes følgende forbindelser. Hvor formyl-udgangsmaterialet var uop-

løseligt i æter sættes der en opløsning af reduktionsmidlet til en omrørt suspension af formylforbindelsen. Efterhånden som størrelsen af gruppen R^1 stiger bliver hydrokloridsaltene af de ønskede forbindelser mindre opløselige i den vandige fase og mere opløselige i den organiske fase, så at passende modifikationer er nødvendige i isolationsprocessen, som det vil være klart for de sagkyndige.



Eksempel	R^1	R^5	R^6	Smp. ($^{\circ}\text{C}$)	
15	9 (a)	isopropyl	Cl	H	275-259
	9 (b)	s-butyl	Cl	H	209-212
	9 (c)	isobutyl	Cl	H	225-233
	9 (d)	cyklopentyl	Cl	H	252-256
	9 (e)	n-hexyl	Cl	H	117-118
	9 (f)	4-metoxyfenyl	Cl	H	264-266
20	9 (g)	3-metoxyfenyl	Cl	H	254-255
	9 (h)	2-metoxyfenyl	Cl	H	149-153
	9 (i)	cyklohexyl	Cl	H	170-172
	9 (j)	isobutyl	$-(\text{CH} = \text{CH})_2$		256-259
	9 (k)	cyklohexyl	Cl	Cl	223-224
25	9 (l)	isobutyl	Me	Me	(1)
	9 (m)	propyl	OMe	H	173-175
	9 (n)	metyl	fenyl	H	116-118

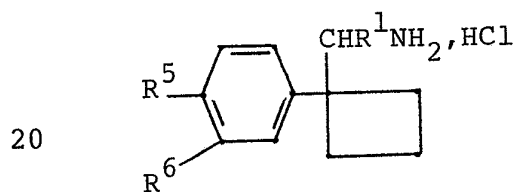
30 (1) Kogepunkt over $150^{\circ}\text{C}/1,0$ mm Hg for den fri base.

Eksempel 10

35 4 g af produktet fra eksempel 7, 25 ml diætylenglykol-dimetylæter, 10 ml vand og 10 ml koncentreret saltsyre sammenblandes og opvarmedes under tilbagesvaling i 9 timer. Opløsningen vaskedes med æter og der tilsattes vandigt NaOH før der foretoges ekstraktion med æter. Æterekstrakten vaskedes med saltlage og gav ved inddampning en olie. 3,19 g af olien

opløstes i en blanding af 4 ml propan-2-ol og 20 ml æter og der tilsattes 1,5 ml koncentreret saltsyre. Opløsningsmidlet afdampedes i vakuum. Gentagen opløsning i industriel metylet ætanol og inddampning i vakuum gav en gummi som størknede ved opvarmning i vakuum. Produktet omkrystalliseredes fra petroleumseter (kp. 100-120°C) og havde smp. 201-203°C. Produktet var 1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-butylamin-hydroklorid (formel I: n = 0; R¹ = propyl; R² = R³ = R⁴ = H; R⁵ = 4-Cl og R⁶ = 3-Cl).

10 På lignende måde som netop beskrevet fremstilledes følgende forbindelser. Efterhånden som størrelsen af gruppen R¹ stiger bliver de ønskede forbindelsers hydrokloridsalte mindre opløselige i den vandige fase og mere opløselige i den organiske fase, således at der behøves passende modifikationer af isolationsprocessen, hvilke modifikationer vil være åbenbare for de sagkyndige.



Eksempel	R ¹	R ⁵	R ⁶	Smp. (°C)
10 (a)	isopropyl	Cl	H	200-202
10 (b)	s-butyl	Cl	H	178-179
10 (c)	isobutyl	Cl	H	163-165
10 (d)	cyklopentyl	Cl	H	185-210
10 (e)	fenyl	Cl	H	271-276
10 (f)	4-metoxyfenyl	Cl	H	214-219
10 (g)	cyklohexyl	Cl	H	206-210
10 (h)	isobutyl	H	H	210-212
10 (i)	cyklopropyl	Cl	H	204-206
10 (j)	propyl	Ph	H	235-236
10 (k)	propyl	Me	Cl	214-217
10 (l)	propyl	-(CH = CH) ₂ -		157-159
10 (m)	cykloheptyl	Cl	H	156-162
10 (n)	cyklohexyl	Cl	Cl	215
10 (p)	metyl	Cl	F	215-217

	10 (q)	propyl	OMe	H	178-179
	10 (r)	propyl	Cl	F	186-188
	10 (s)	propyl	Cl	H	174-175
	10 (t)	cyklohexylmetyl	Cl	H	148-150
5	10 (u)	butenyl	Cl	H	184-185
	10 (v)	propyl	-CH=CH-CCl=CH-		(a)
	10 (w)	propyl	H	CF ₃	126-128
	10 (x)	4-fluorfenyl	Cl	H	279
10	10 (y)(b)	metyl	-C=C-CH=CH-		248-262

(a) Kogepunkt af den fri base 168°C/0,05 mm Hg.

(b) Diætylenglykoldimetylæter erstattet med ætylenglykoldimetylæter.

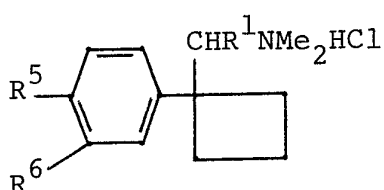
På lignende måde som beskrevet ovenfor fremstilledes 1-[1-(4-klor-2-fluorfenyl)-cyklobutyl]-butylamin med kp. 99°C/0,05 mm Hg (formel I: n = 0; R¹ = propyl; R² = R³ = R⁴ = H; R⁵ = 4-Cl; R⁶ = 2-F), 1-[1-(2-fluorfenyl)-cyklobutyl]-butylamin-hydroklorid med smp. 175-177°C (formel I: n = 0; R¹ = propyl; R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H; R⁶ = 2-F) og 1-[1-(4-klor-2-metyl)-cyklobutyl]-butylamin-hydroklorid med smp. 188-190°C (formel I: n = 0; R¹ = propyl; R² = R³ = R⁴ = H; R⁵ = 4-Cl; R⁶ = 2-Me) som eksempel 10 (z), 10 (aa) og 10 (bb).

Eksempel 11

3,3 g af produktet ifølge eksempel 10(c) i form af den fri base, 2,99 g myresyre og 1 ml vand blandedes under afkøling. Der tilsattes 3,93 ml 37-40% vandigt formaldehyd og blandingen opvarmedes i 18 timer ved en temperatur på 85-95°C. Der tilsattes overskud af fortyndet saltsyre og opløsningen indampedes til tørhed. Remanensen gjordes basisk med 5N natriumhydroxydopløsning og produktet ekstraheredes med æter. Afdampning af æteren gav en lysegul olie som opløstes i en blanding af 4 ml propan-2-ol og 20 ml æter, og der tilsattes dråbevis 2 ml koncentreret saltsyre. Opløsningen indam-

pedes og remanensen opløstes gentagne gange i ætanol og ind-
dampedes i vakuum til frembringelse af en gummi der tritureres
med petroleumsæter (kp. 60-80°C) til frembringelse af
et gult fast stof som omkrystalliseredes fra acetone. Produk-
tet var N,N-dimetyl-1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-3-metylbu-
tylamin-hydroklorid med smp. 195-197°C (formel I: n = 0; R¹ =
isobutyl; R² = H; R³ = R⁴ = Me; R⁵ = 4-Cl; R⁶ = H).

På lignende måde som beskrevet ovenfor fremstilledes
følgende forbindelser med formel I:



Eksempel	Udgangs- materiale	R ¹	R ⁵	R ⁶	Smp. (°C)
11 (a)	10 (h)	isobutyl	H	H	195-198
11 (b)	10 (j)	propyl	Ph	H	194-196
20 11 (c)	10 (n)	cyklohexyl	Cl	Cl	227-228
11 (d)	10 (q)	propyl	OMe	H	187-188
11 (e)	10 (s)	propyl	Cl	H	194-196
11 (f)	10 (t)	cyklohexyl- metyl	Cl	H	194-196
25 11 (g)	10 (u)	bute- nyl	Cl	H	165-167
11 (h)	10 (v)	propyl	-CH=CH-CCl=CH-	(a)	
11 (i)	—	isobutyl	Cl	Cl	225-226
11 (j)	10 (x)	4-fluorfenyl	Cl	H	234
11 (k)	—	propyl	isopropyl	H	211-213

(a) Den fri bases kogepunkt under 250°C/0,05 mm Hg.

Eksempel 11 (l)

35 På lignende måde som beskrevet ovenfor fremstilledes
N,N-dimetyl-1-[1-(4-klor-2-fluorfenyl)-cyklobutyl]-butylamin-
hydroklorid med smp. 183°C (formel I: n = 0; R¹ = propyl;
R² = H; R³ = R⁴ = Me; R⁵ = 4-Cl; R⁶ = 2-F).

Eksempel 12

8,3 g af produktet fra eksempel 7, 50 ml dimetylglykol-dimetylæter, 20 ml vand og 20 ml koncentreret saltsyre blandedes og opvarmedes under tilbagesvaling i 16 timer. Blandingen udhældtes i vand, der tilsattes vandigt NaOH og produktet ekstraheredes med æter. Inddampning gav en mørk olie. En prøve på 7,9 g af denne olie, 0,7 ml vand og 6,5 ml myresyre blandedes og der tilsattes 6,5 ml formaldehyd. Blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 3 timer og derefter tilsattes der 10 ml koncentreret saltsyre og 10 ml propan-2-ol. Inddampning til tørhed gav N,N-dimetyl-1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-butylamin-hydroklorid med smp. 195-196°C som et hvidt fast stof (formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{propyl}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = R^4 = \text{Me}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$; $R^6 = 3\text{-Cl}$).

15

Eksempel 13

37,6 g 1-(4-klorfenyl)-1-cyklobutankarbonitril, fremstillet på lignende måde som beskrevet for 1-(3,4-diklorfenyl)-1-cyklobutankarbonitril i eksempel 1, sattes til en opløsning af 32,4 g kaliumhydroxyd i 370 ml diætylglykol og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 3 1/2 time. Reaktionsblandingen udhældtes i en blanding af is og vand og den resulterende opløsning vaskedes med æter. Det vandige lag sattes til en blanding af 100 ml koncentreret saltsyre og is og det resulterende bundfald af 1-(4-klorfenyl)-1-cyklobutankarboxylsyre (smp. 86-88°C) opsamledes, vaskedes med vand og tørredes.

25

En opløsning af 10,5 g af den på den ovenfor beskrevne måde fremstillede syre i 150 ml tetrahydrofuran sattes dråbevis under nitrogen til en omrørt suspension af 2 g litiumaluminiumhydrid i 150 ml tetrahydrofuran. Blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 2 timer og der tilsattes vand. Blandingen filtreredes gennem diatoméjord ("Celite" [®]), og produktet ekstraheredes med æter. Efter vask med vand og tørring afdampe- des æteren og der fremkom en remanens som omkrystalliseredes fra petroleumsæter (kp. 60-80°C). Produktet var 1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-metylalkohol med smp. 60-62°C.

35

En opløsning af 60 g af den på den ovenfor beskrevne måde fremstillede alkohol i 52 ml pyridin sættes dråbevis til en opløsning af 60 g p-toluensulfonylchlorid i 100 ml pyridin, afkølet i is. Temperaturen fik lov at stige til stuetemperatur og blive der i 18 timer. 1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-metyl-p-toluensulfonat med smp. 99-100°C udfældedes ved udhældning af reaktionsblandingen i en blanding af is og koncentreret saltsyre (200 ml). En opløsning af 97 g af sulfonatforbindelsen, fremstillet på den ovenfor beskrevne måde, og 16,6 g natriumcyanid i 370 ml dimetylsulfoxyd opvarmedes på et dampbad i 18 timer. Blandingen udhældtes i vand og ekstraheredes med æter. Efter vask og tørring afdampedes æteren og efterlod en fast remanens af 2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-acetonitril med smp. 63-65°C.

En opløsning af 16,5 g diisopropylamin i 50 ml tørt tetrahydrofuran omrørtes under nitrogen ved en temperatur på 0°C og der tilsattes dråbevis en 1,6M opløsning af n-butyllitium i 100 ml hexan. Reaktionsblandingen omrørtes i 30 minutter og afkøledes derefter til -78°C. Der tilsattes dråbevis en opløsning af 9,5 g (2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-acetonitril, fremstillet på den ovenfor beskrevne måde, i 25 ml tørt tetrahydrofuran. Blandingens temperatur fik lov at stige til 0°C og blandingen omrørtes i 10 minutter før der tilsattes en opløsning af 10 ml metyljodid i 10 ml tetrahydrofuran. Der tilsattes 75 ml tetrahydrofuran for at give en homogen opløsning og yderligere tilsattes der en opløsning af 4 ml metyljodid i 10 ml tetrahydrofuran. Blandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 2 timer og der tilsattes derefter 50 ml vand. Den vandige fase vaskedes med æter og æteren forenedes med reaktionsblandingsorganiske fase. De forenede organiske faser vaskedes tre gange med 5N saltsyre og tre gange med vand, tørredes og inddampedes til frembringelse af en olie som størknede og omkrystalliseredes fra IMS til frembringelse af 2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-2-metylpropionitril med smp. 73-75°C.

4 g af den på den ovenfor beskrevne måde fremstillede nitril opvarmedes under tilbagesvaling med 8 g kaliumhydroxyd i 40 ml diætylenglykol i 24 timer. Reaktionsblandingen afkøle-

des og sattes til 50 ml vand og den vandige fase vaskedes to gange med æter. Den vandige fase syrnedes med 5N saltsyre og ekstraheredes med 3 portioner æter. De forenede æterekstrakter vaskedes med vand, tørredes og inddampedes og gav et hvidt
 5 fast stof som omkrystalliseredes fra petroleumsæter (kp. 60-80°C), hvorved der vandtes 2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-2-metylpropionsyre med smp. 95-110°C.

Der sattes 10 ml oxalylchlorid til 2 g af den på den ovenfor beskrevne måde fremstillede syre, og efter at den
 10 oprindelige brusning var ophørt opvarmedes blandingen under tilbagesvaling i 1 time. Overskydende oxalylchlorid fjernedes ved destillation og den tilbageværende olie sattes til 75 ml koncentreret ammoniakvand. Der dannedes sig et olieagtigt fast stof som ekstraheredes med ætylacetat. Ekstrakten vaskedes med vand, tørredes og inddampedes til frembringelse af
 15 2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-2-metylpropionamid.

1,34 g af det på denne måde fremstillede amid opløstes i en blanding af 8 ml acetonitril og 8 ml vand, og der tilsattes 3,4 g jodosobenzon-bistrifluoracetat hvorpå blandingen
 20 omrørtes ved stuetemperatur i 5 1/2 time. Der tilsattes 75 ml vand og 8 ml koncentreret saltsyre og blandingen ekstraheredes med æter. Æterekstrakten vaskedes med 5N saltsyre og den vandige fase gjordes basisk og ekstraheredes med yderligere portioner æter, der tørredes og inddampedes til frembringelse
 25 af en olie. Olien opløstes i petroleumsæter (kp. 80-100°C) og der førtes tør hydrogenkloridgas gennem opløsningen. 1-[1-(4-Klorfenyl)-cyklobutyl]-1-metylætylamin-hydroklorid med smp. 257-259°C opsamledes ved filtrering (formel I: n = 0; R¹ = R² = Me; R³ = R⁴ = H; R⁵ = 4-Cl; R⁶ = H).

30

Eksempel 14

3,4 g af produktet fra eksempel 4(h) blandedes med 0,72 g vandfrit natriumformiat, 10 ml 98% myresyre og 5 ml
 35 37-40% vandig formaldehydopløsning, og blandingen opvarmedes til en temperatur på 85-95°C i 16 timer. Blandingens fortyndes med 50 ml vand og gjordes basisk til pH 10 med vandig natriumhydroxydopløsning. Den basiske vandige opløsning ekstra-

heredes med æter, vaskedes med vand og tørredes med magnesiumsulfat. Der bobledes tørt hydrogenklorid gennem æterekstrakten til frembringelse af et hvidt bundfald af N,N-dimetyl-1-[1-(4-klor-3-trifluormetylfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin-hydro-
 5 klorid med smp. 246-247°C (formel I: $n = 0$; $R^1 = R^3 = R^4 = \text{Me}$; $R^2 = \text{H}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$ og $R^6 = 3\text{-CF}_3$).

Eksempel 15

10 Fremstilling af salte af forbindelsen med formel I belyses ved følgende eksempler, hvor ækvimolære mængder af basen og syren blev optaget i et opløsningsmiddel. Saltet vandtes derefter fra opløsningen på konventionel måde.

15	Eksempel	Base	Syre	Opløsnings- middel	Smp. af saltet (°C)
	15 (a)	10 (s)	citron-	vandig acetone	158-160
	15 (b)	10 (s)	malein-	æter	155-157
	15 (c)	10 (s)	rav-	æter	152-155
	15 (d)	2	L(+)-vin-	IMS	150-153
20	15 (e)	Note (a)	citron-	æter/metanol	163-164 (sønder- deling)

(a) Basen var 1-[1-(3,4-dimetylfenyl)-cyklobutyl]-3-metylbutyl-
 25 amin, fremstillet på lignende måde som beskrevet i eksempel 10.

Eksempel 16

En opløsning af 15,7 g brombenzen i 50 ml æter sattes
 30 dråbevis under afkøling til 2,4 g magnesiumspåner under en atmosfære af nitrogen. Der tilsattes en opløsning af 19,1 g 1-(4-klorfenyl)-cyklobutankarbonitril, fremstillet på lignende
 måde som beskrevet i eksempel 1 for 1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutankarbonitril, i 50 ml æter og æteren udskiftedes med 130
 35 ml tørt toluen. Reaktionsblandingen opvarmedes på et dampbad i 1 time. Der tilsattes en prøve på 20 ml af den resulterende opløsning til en opløsning af 1 g natriumborhydrid i 60 ml diætylenglykoldimetylæter, og blandingen omrørtes i 1 1/2 time. Der tilsattes langsomt 60 ml vand og det vandige lag

ekstraheredes med toluen. Toluenekstrakterne vaskedes med vand, tørredes og inddampedes og gav en remanens som opløstes i 50 ml metanol. Der tilsattes 5 ml 6N saltsyre og opløsningen filtreredes og inddampedes. Triturering med tør acetone gav

5 α -[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-benzylamin-hydroklorid med smp. 277-279°C (formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Ph}$; $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$; $R^6 = \text{H}$).

Eksempel 17

10

62 ml metylformiat sattes dråbevis til 85,5 ml isopropylamin under omrøring med en hastighed som sikrede opretholdelse af forsigtig tilbagesvalingsbetingelser. Omrøringen fortsattes i 2 timer efter tilsætningen. Metanolen afdestilleredes ved 100°C og der vandtes N-isopropylformamid med kp.

15 108-109°C/25 mm Hg) ved destillation.

Der sattes 10,4 g 1-acetyl-1-(4-klorfenyl)-cyklobutan, fremstillet på lignende måde som beskrevet i eksempel 1 for 1-acetyl-1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutan, og 5 ml 98% myresyre

20 til 43,5 g N-isopropylformamid, og blandingen opvarmedes til 180°C i 4 timer. Overskydende udgangsmateriale afdestilleredes under nedsat tryk (20 mm Hg) og efterlod en viskos remanens som opvarmedes under tilbagesvaling med 30 ml koncentreret saltsyre i 6 timer. Reaktionsblandingen vaskedes med æter

25 indtil der var vundet en farveløs opløsning. Den vandige fase gjordes basisk, ekstraheredes med æter, tørredes og inddampedes til en olie som opløstes i 5N saltsyre. Ved inddampning vandtes der en gul olie som tritureredes med petroleumsæter (kp. 62-68°C) til dannelse af N-isopropyl-1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-etylamin-hydroklorid med smp. 170-174°C (formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Me}$; $R^2 = R^4 = \text{H}$; $R^3 = \text{isopropyl}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$; $R^6 = \text{H}$).

30

Eksempel 18

35

7,0 g 1-acetyl-1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutan, fremstillet som beskrevet i eksempel 1, sattes langsomt til en blanding af 25 ml pyrrolidin og 15 ml 98% myresyre opvarmet til 130-135°C i 5 timer. Blandingen omrørtes og opvarmedes til

160-165°C i 16 timer. Efter afkøling udhældtes blandingen i 200 ml 5N saltsyre. Opløsningen vaskedes med æter, gjordes basisk med vandig natriumhydroxydopløsning og ekstraheredes med æter. Æterekstrakten vaskedes med vand og tørredes og
 5 der førtes hydrogenkloridgas ind i ekstrakten, som derpå ind-
 dampedes til tørhed. Remanensen tritureredes med tør æter og gav et fast stof som omkrystalliseredes fra propan-2-ol og gav N-1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-ætylpyrrolidin-
 10 hydroklorid med smp. 233-235°C (formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Me}$; $R^2 = \text{H}$; R^3 plus R^4 danner sammen med det tilknyttede nitrogenatom en pyrrolidinring; $R^5 = 4\text{-Cl}$; $R^6 = 3\text{-Cl}$).

Eksempel 19

15 10,5 g 1-(4-klorfenyl)-1-cyklobutankarboxylsyre, fremstillet som beskrevet i eksempel 13, opvarmedes under tilbagesvaling med 20 ml tionylklorid i 2 1/2 time. Overskydende tionylklorid afdampedes og syrekloridet af ovennævnte syre destilleredes (kp. 82-96°C/0,2 mm Hg).

20 En opløsning af 23,0 g af syrekloridet i 100 ml tørt tetrahydrofuran sattes langsomt til reaktionsproduktet af 3,0 g magniumspåner og 12,0 g ætylbromid i tørt tetrahydrofuran ved en temperatur på -70 til -60°C. Temperaturen holdtes på -60°C i 1 time og fik derefter lov til at stige til 0°C.
 25 Der tilsattes 50 ml vand efterfulgt af 150 ml 5N saltsyre under afkøling. Reaktionsblandingen ekstraheredes med æter, vaskedes med vand og natriumbikarbonatopløsning og tørredes. Opløsningsmidlet fjernedes ved afdampning og 1-propionyl-1-(4-klorfenyl)-cyklobutan vandtes ved destillation og havde
 30 kp. 96-104°C/0,25 mm Hg.

Den i henhold til det foranstående fremstillede keton omdannedes til N,N-dimetyl-1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutylpropylamin-hydroklorid med smp. 213-215°C på lignende måde som den der er beskrevet i eksempel 12 (formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Et}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = R^4 = \text{Me}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$; $R^6 = \text{H}$).

35

Eksempel 20

61 g 1-acetyl-1-(4-klorfenyl)-cyklobutan, fremstillet

på lignende måde som beskrevet i eksempel 1 for 1-acetyl-1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutan, 0,75 g platinoxid, 60 g 33% opløsning af metylamin i ætanol og 30 ml ætanol indfyldtes i en autoklav. Autoklaven fyldtes med hydrogen og holdtes på ca. 60°C og et tryk på 20 bar i 10 timer. Reaktionsblandingen filtreredes gennem trækul og de faste stoffer vaskedes med absolut alkohol. Opløsningsmidlerne fjernedes ved afdampning og en prøve på 10 g af remanensen rystedes med 50 ml 2M saltsyre og 50 ml æter. Det vandige lag gjordes basisk og ekstraheredes med æter. Æterekstrakten gav ved inddampning en væske som destilleredes ved 109°C/0,3 mm Hg til frembringelse af N-metyl-1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin (formel I: $n = 0$; $R^1 = R^3 = \text{Me}$; $R^2 = R^4 = \text{H}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$; $R^6 = \text{H}$).

15 Eksempel 21

2,0 g natriumborhydrid sættes til en opløsning af 1,5 g 1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin (fremstillet ved behandling af produktet fra eksempel 1 med vandigt natriumhydroxyd) i 30 ml iseddikesyre. Blandingen opvarmedes til 95-100°C i 16 timer og afkøledes derefter. Der tilsattes vandig natriumhydroxydopløsning og reaktionsblandingen ekstraheredes med æter. Æterekstrakten rystedes med 5N saltsyre og det vandige lag vaskedes med æter, gjordes basisk og ekstraheredes med æter. Der førtes hydrogenkloridgas ind i æterekstrakten, der inddampedes til tørhed. Triturering med acetone gav N-etyl-1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin-hydroklorid med smp. 211-212°C (formel I: $n = 0$; $R^1 = \text{Me}$; $R^2 = R^4 = \text{H}$; $R^3 = \text{Et}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$; $R^6 = 3\text{-Cl}$).

30 Eksempel 22

En blanding af 0,5 g N-etyl-1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin (fremstillet ved behandling af produktet fra eksempel 21 med vandigt natriumhydroxyd) og 1 ml eddikesyreanhydrid opvarmedes til 40-45°C i 30 minutter. Reaktionsblandingen gjordes basisk og ekstraheredes med æter. Æterekstrakten vaskedes, tørredes og inddampedes til N-acetyl-N-etyl-1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin som en olie.

Denne olie opløstes i 10 ml tetrahydrofuran og der tilsattes dråbevis 0,5 ml boran-dimetylsulfid-kompleks. Reaktionsblandingen omrørtes ved stuetemperatur i 2 timer og opvarmedes derefter til 35-40°C i 30 minutter. Efter afkøling
5 gjordes reaktionsblandingen basisk og ekstraheredes med æter. Der førtes hydrogen gas ind i den tørrede æterekstrakt, der indampedes til tørhed. Triturering med æter gav N,N-diatyl-1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin-hydroklorid med smp. 199-201°C (formel I: n = 0; R¹ = Me; R² = H; R³ = R⁴ =
10 Et; R⁵ = 4-Cl; R⁶ = 3-Cl).

Eksempel 23

En blanding af 2,2 g 1-acetyl-1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutan (fremstillet som beskrevet i eksempel 1), 7 g ammoniumacetat, 0,4 g natriumcyanborhydrid og 28 ml metanol omrørtes
15 ved stuetemperatur i 4 dage. Reaktionsblandingen udhældtes i en blanding af is og vand og den resulterende blanding ekstraheredes med æter. Æterekstrakten vaskedes med vand og tørredes og æteren fjernedes og efterlod 1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin som en olie der identificeredes ved standardanalyseteknik som forbindelsen ifølge eksempel 1 i form af den frie base.
20

Eksempel 24

En blanding af 4,86 g 1-acetyl-1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutan, fremstillet som beskrevet i eksempel 1, 1,6 g hydroxylamin-hydroklorid, 3,3 g natriumacetat-trihydrat, 15 ml industriel metyleret ætanol og 2 ml vand opvarmedes under
30 tilbagesvaling i 20 timer. Den afkølede reaktionsblanding udhældtes i vand og den olie der udskilte sig afkøledes til frembringelse af et fast stof som omkrystalliseredes fra industriel metyleret ætanol og gav 1-acetyl-1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutan-oxim med smp. 120-121°C.
35

En opløsning af 4,0 g af den som ovenfor beskrevet fremstillede oxim i 50 ml æter sattes langsomt til en omrørt suspension af 0,9 g litiumaluminiumhydrid i 50 ml æter under nitrogen. Blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 1 time

og efter afkøling tilsattes der vand og derpå 27 ml af en 20% vandig opløsning af Rochelle's salt (kaliumnatriumtartrat-tetrahydrat) og 6 ml af en 10% vandig opløsning af natriumhydroxyd. Reaktionsblandingen omrørtes i 1 time og ekstraheredes derefter kontinuerligt med æter gennem 18 timer. Æterekstrakten tørredes og æteren fjernedes og efterlod et fast stof hvorfra 1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin fraskiltes ved højtryks-væskekromatografi. Produktet identificeredes ved standardanalyseteknik som forbindelsen ifølge eksempel 1 i form af den frie base.

Eksempel 25

200 ml af en 1M opløsning af diisobutylaluminiumhydrid i hexan sættes under nitrogen til en opløsning af 31,4 g 1-fenyl-1-cyklobutankarbonitril i 100 ml æter ved en temperatur under -30°C . Temperaturen holdtes under 0°C i 30 minutter og der tilsattes 200 ml 5N saltsyre ved en temperatur på -10°C . Reaktionsblandingen vaskedes med petroleumsæter (kp. $60-80^{\circ}\text{C}$) og opvarmedes derpå til 40°C . Reaktionsblandingen ekstraheredes med petroleumsæter (samme kogepunktområde) og ekstrakten tørredes og inddampedes til frembringelse af 1-fenyl-1-cyklobutan-karbaldehyd som en olie.

Der bobledes metylamin gennem en opløsning af 9,4 g af det på den ovenfor beskrevne måde fremstillede aldehyd i 100 ml toluen mens reaktionsblandingen temperatur holdes under 0°C . Der sættes 20 g magniumsulfat, der var blevet tørret over en flamme og derefter afkølet under nitrogen, til reaktionsblandingen som henstod i 16 timer ved stuetemperatur før den filtreredes. Toluenet fjernedes derefter ved afdampning og remanensen opløstes i 50 ml æter. Denne opløsning sættes til en opløsning af propyllitium, fremstillet ved langsom tilsætning af overskud af propylbromid (12,8 g) til en suspension af 1,26 g litium i 50 ml æter. Den resulterende blanding henstod i 16 timer ved stuetemperatur. Spor af uom-sat litium fjernedes ved filtrering og filteret vaskedes med æter, vand og derpå 5N saltsyre. Filtratet og vaskevæskerne opvarmedes på et dampbad i 1 time. Efter afkøling vaskedes reaktionsblandingen med æter og det vandige lag gjordes basisk

ved hjælp af en vandig natriumhydroxyopløsning. Reaktionsblandingen ekstraheredes med æter og ekstrakten tørredes og æteren fjernedes til frembringelse af en remanens hvorfra N-metyl-1-[1-fenylcyklobutyl]-butylamin med kp. 80-86°C/0,1 mm Hg
5 destilleredes.

2,3 g af den på den ovenfor beskrevne måde fremstillede amin opløstes i 40 ml æter og der førtes hydrogenkloridgas gennem opløsningen for at udfælde N-metyl-1-(1-fenylcyklobutyl)-butylamin-hydroklorid med smp. 196-197°C (formel I: $n = 0$; $R^1 =$
10 propyl; $R^2 = R^4 = R^5 = R^6 = H$; $R^3 = Me$).

Eksempel 26

En opløsning af 8,0 g 1-(3-klor-5-metylfenyl)-1-cyklobutankarbonitril i 40 ml æter sattes til en opløsning af propylmagniumbromid (fremstillet ved reaktion af 6,7 g 1-brompropan og 1,3 g magnesium) i 80 ml æter, og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 2 1/2 time. 2/3 af æteren afdampedes og efter afkøling tilsattes der derpå en opløsning af 3,5 g natriumborhydrid i 150 ml ætanol. Blandingen holdtes på 50°C i 1 time
20 og der tilsattes 50 ml vand og derpå 50 ml 5N saltsyre. Æterlaget fraskiltes, tørredes og inddampedes og gav et fast stof som omkrystalliseredes fra propan-2-ol til frembringelse af
25 1-[1-(3-klor-5-metylfenyl)-cyklobutyl]-butylamin-hydroklorid med smp. 145-146°C.

Det på den ovenfor beskrevne måde fremstillede hydrokloridsalt rystedes med æter og 5N natriumhydroxyopløsning og æterlaget inddampedes til frembringelse af den primære amin, der omdannedes til N,N-dimetyl-1-[1-(3-klor-5-metylfenyl)-cyklobutyl]-butylamin-hydroklorid med smp. 148°C på lignende måde
30 som beskrevet i eksempel 2 (formel I: $n = 0$; $R^1 =$ propyl; $R^2 = H$; $R^3 = R^4 = Me$; $R^5 = 3-Cl$; $R^6 = 5-Me$).

Eksempel 27

35 37,6 g 1-(4-klorfenyl)-1-cyklobutankarbonitril (fremstillet på lignende måde som 1-(3,4-diklorfenyl)-1-cyklobutankarbonitril beskrevet i eksempel 1) sattes til en opløsning af 32,4 g kaliumhydroxyd i 370 ml diætylenglykol, og blandin-

gen opvarmedes under tilbagesvaling i 3 1/2 time. Reaktionsblandingens udhældtes i en blanding af is og vand og den resulterende opløsning vaskedes med æter. Det vandige lag sættes til en blanding af 100 ml koncentreret saltsyre og is
5 og det resulterende bundfald af 1-(4-klorfenyl)-1-cyklobutan-
karboxylsyre med smp. 86-88°C opsamledes, vaskedes med vand
og tørredes. En opløsning af 10,5 g af den på den ovenfor
beskrevne måde fremstillede syre i 150 ml tetrahydrofuran
sattes dråbevis under nitrogen til en omrørt suspension af
10 2 g litiumaluminiumhydrid i 150 ml tetrahydrofuran. Blandingen
omrørtes under tilbagesvaling i 2 timer og der tilsattes
vand. Blandingen filtreredes gennem diatoméjord ("Celite"®)
og produktet ekstraheredes med æter. Efter vask med vand og
tørring afdampedes æteren og gav en remanens som omkrystalli-
15 seredes fra petroleumsæter (kp. 60-80°C). Produktet var 1-
[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-metylalkohol med smp. 60-62°C.

En opløsning af 60 g af den på den ovenfor beskrevne
måde fremstillede alkohol i 52 ml pyridin sættes dråbevis
til en opløsning af 60 g p-toluensulfonylchlorid i 100 ml pyri-
20 din afkølet i is. Temperaturen fik lov til at stige til stue-
temperatur og forblive der i 18 timer. Der udfældede 1-[1-
(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-metyl-p-toluensulfonat med smp.
99-100°C ved udhældning af reaktionsblandingens i en blanding
af is og koncentreret saltsyre (200 ml).

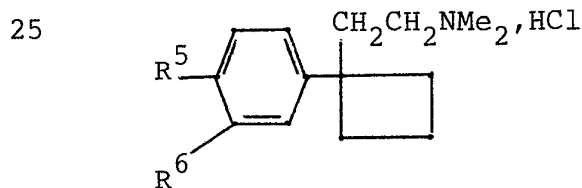
25 En opløsning af 97 g af sulfonatforbindelsen fremstil-
let som ovenfor og 16,6 g natriumcyanid i 370 ml dimetylsulf-
oxyd opvarmedes på et dampbad i 18 timer. Blandingen udhældtes
i vand og ekstraheredes med æter. Efter vask og tørring afdam-
pedes æteren og efterlod en fast remanens af 2-[1-(4-klorfe-
30 nyl)-cyklobutyl]-acetonitril med smp. 63-65°C.

20 g af den således fremstillede acetonitril opløstes
i 120 ml æter og opløsningen sættes dråbevis under nitrogen
til en omrørt suspension af 5,84 g litiumaluminiumhydrid i
80 ml æter. Blandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur
35 i 1 1/2 time og derefter under tilbagesvaling i yderligere
2 timer. Der tilsattes vand dråbevis og den resulterende blan-
ding filtreredes gennem diatoméjord. Remanensen vaskedes med
æter. Filtratet ekstraheredes med æter og de forenede æter-

ekstrakter vaskedes med vand og ekstraheredes med 5N saltsyre. Den sure opløsning vaskedes med æter og der tilsattes vandigt NaOH. Produktet ekstraheredes med æter og ekstrakten vaskedes med vand, tørredes og inddampedes og gav en remanens der ved
5 destillation gav 2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin med kp. 119-121°C/1,5 mm Hg.

6,9 g af den således fremstillede ætylamin, 6,6 ml 98% myresyre, 0,9 g vand og 9 ml 37-40% vandig formaldehydopløsning opvarmedes på et dampbad i 18 timer. Blandingen
10 afkøledes og der tilsattes overskud af koncentreret saltsyre. Ved inddampning til tørhed vandtes der en gul fast remanens. Det faste stof fordeltes med diklormetan og 5N natriumhydroxydopløsning, og det vandige ekstraheredes med en yderligere portion diklormetan. Deklormetanfaserne forenedes, vaskedes
15 med vand, tørredes og inddampedes og gav en fast remanens som opløstes i 15 ml propan-2-ol hvorpå der tilsattes koncentreret saltsyre til pH 2. Blandingen inddampedes til tørhed og remanensen omkrystalliseredes fra ætylacetat og gav farveløse krystaller af N,N-dimetyl-2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-
20 ætylamin-hydroklorid med smp. 220-222°C (formel I: $n = 1$; $R^1 = R^2 = R^6 = R^7 = R^8 = H$; $R^3 = R^4 = Me$; $R^5 = 4-Cl$).

På lignende måde som netop beskrevet fremstilledes følgende forbindelser:



30

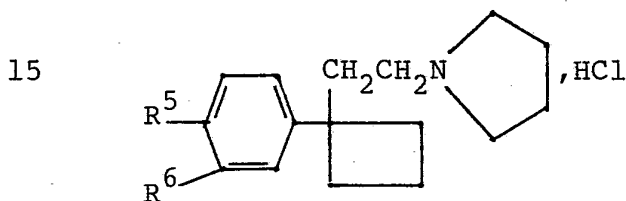
Eksempel	R^5	R^6	Smp. af HCl-saltet (°C)
27 (a)	Cl	Cl	218-220
27 (b)	I	H	263-265
27 (c)	-CH=CH-CH=CH-		234-236
27 (d)	På lignende måde fremstilledes N,N-dimetyl-2-[1-(4-klor-2-fluorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin-hydroklorid med smp. 232-233°C under sønderdeling.		

35

Eksempel 28

12 g 2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin, fremstillet som beskrevet i eksempel 27, 12,4 g 1,4-dibrombutan og 14,3 g vandfrit natriumkarbonat blandedes i 100 ml xylen og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling og omrøring i 16 timer. Blandingen afkøledes og filtreredes og xylenet fjernes ved afdampning og gav en remanens som ved destillation førte til N-2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-ætylpyrrolidin med kp. 148-150°C/1,5 mm Hg (formel I: $n = 1$; $R^1 = R^2 = R^6 = R^7 = R^8 = H$; R^3 plus R^4 plus nitrogenatomet en pyrrolidinring; $R^5 = 4-Cl$).

På lignende måde fremstilledes følgende forbindelser, der isoleredes som deres hydrokloridsalte:



Eksempel	R^5	R^6	Smp. af HCl-saltet (°C)
28 (a)	Cl	Cl	213
28 (b)	-CH=CH-CH=CH-		232-233

Eksempel 29

En opløsning af 30 g 2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-acetonitril, fremstillet som beskrevet i eksempel 27, i 100 ml æter sættes til reaktionsproduktet af metylbromidgas og 5,95 g magnesiumspåner i 80 ml æter. Blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 4 timer. Der tilsættes is og derpå 105 ml koncentreret saltsyre og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling indtil alt det faste materiale var opløst. Det vandige lag vaskedes med æter og den til vasken brugte æter forenedes med æterfasen af reaktionsblandingen. De forenede æterekstrakter vaskedes med vand, tørredes og inddampedes og gav en remanens der destilleredes to gange til frembringelse af 1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-propan-2-cn med kp. 133-136°C/2,5 mm Hg.

5,4 g af den således fremstillede keton blandedes med 18 ml N-metylformamid, 4 ml 98% myresyre og 0,6 ml 25% vandig metylamin, og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 16 timer. Blandingen udhældtes i vand og ekstraheredes med 5 diklormetan. Ekstrakten vaskedes, tørredes og inddampedes og gav en remanens der opvarmedes under tilbagesvaling med 10 ml koncentreret saltsyre i 6 timer. Blandingen inddampedes til tørhed og remanensen tørredes ved gentagen tilsætning og vakuumaftampning af en blanding af IMS og toluen. Den faste 10 remanens omkrystalliseredes fra propan-2-ol og gav N-metyl-2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-1-metylætylamin-hydroklorid med smp. 193-194°C (formel I: $n = 1$; $R^1 = R^2 = R^4 = R^6 = R^8 = H$; $R^3 = R^7 = Me$; $R^5 = 4-Cl$).

15 Eksempel 30

En blanding af 15 g 1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-propan-2-on, fremstillet som beskrevet i eksempel 29, og 4 ml 98% myresyre sættes dråbevis til 12 ml formamid ved 160°C. 20 Temperaturen hævedes til 180°C og holdtes på denne temperatur i 10 timer. Blandingen afkøledes, fortyndedes med vand og ekstraheredes med diklormetan. Ekstrakten vaskedes, tørredes og inddampedes til en gul olie der hydrolyseredes med koncentreret saltsyre under tilbagesvaling. Den resulterende vandige 25 opløsning efter fortynding med vand vaskedes med æter, der tilsattes vandigt NaOH og den vandige opløsning ekstraheredes med æter. Ekstrakten vaskedes, tørredes og inddampedes og gav en remanens som ved destillation gav 2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-1-metylætylamin med kp. 105-107°C/0,7 mm Hg.

2,65 g af den i henhold til den foranstående vundne 30 amin opløstes i 15 ml propan-2-ol og der tilsattes dråbevis koncentreret saltsyre til pH var 2. Der tilsattes 110 ml æter og opsamledes farveløse krystaller af 2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-1-metylætylamin-hydroklorid med smp. 184-185°C (formel I: $n = 1$; $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^6 = R^8 = H$; $R^5 = 4-Cl$; $R^7 = Me$). 35

Eksempel 31

3,94 g 2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-1-metylætylamin,

fremstillet som beskrevet i eksempel 30, 3,82 g 1,4-dibrombutan, 4,4 g vandfrit natriumkarbonat og 30 ml xylen blandedes og opvarmedes under tilbagesvaling i 16 timer. Blandingen afkøledes, filtreredes og inddampedes og gav en remanens som 5 destilleredes to gange og så havde kp. 130-132°C/0,5 mm Hg. Destillationsproduktet opløstes i 5 ml propan-2-ol og der tilsattes 70 ml æter og koncentreret saltsyre til pH 2. Opløsningen inddampedes i vakuum og remanensen omkrystalliseredes fra ætylacetat og gav N-{2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-1- 10 metyl}-ætylpyrrolidin-hydroklorid med smp. 151-152°C (formel I: n = 1; R¹ = R² = R⁶ = R⁸ = H; R³ plus R⁴ plus nitrogenatomet danner en pyrrolidinring; R⁵ = 4-Cl; R⁷ = Me).

Eksempel 32

15 -----
 25 g 1-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-propan-2-on, fremstillet som beskrevet i eksempel 29, og 10 ml 98% myresyre sattes til 22 ml formamid ved 160°C. Temperaturen hævedes til 175°C og holdtes på denne temperatur i 16 timer. Blandingen afkøledes og ekstraheredes med diklormetan. Ekstrakten 20 vaskedes med vand og inddampedes til en gummi der krystalliseredes fra petroleumsæter (kp. 40-60°C) og gav N-formyl-2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-1-metylætylamin med smp. 71-73°C.
 11,06 g N-formyl-2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-1-metylætylamin, fremstillet som beskrevet ovenfor, opvarmedes under tilbagesvaling i 6 timer med en blanding af 34 ml koncentreret saltsyre, 34 ml vand og 40 ml diætylenglykoldimetylæter. Blandingen afkøledes, vaskedes med æter og gjordes basisk med vandigt natriumhydroxyd. Den basegjorte opløsning ekstraheredes med æter, vaskedes med vand, tørredes, inddampedes og 30 destilleredes og gav 2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-1-metylætylamin med kp. 119-121°C/0,8 mm Hg. 2,65 g af aminen opløstes i 15 ml propan-2-ol og der tilsattes koncentreret saltsyre til pH 2. Der tilsattes 110 ml æter og opsamledes krystaller af 2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-1-metylætylamin-hydroklorid med smp. 184-185°C (formel I: n = 1; R¹ = R² = R³ = R⁴ = R⁶ = R⁸ = H; R⁵ = 4-Cl; R⁷ = Me). 35

Eksempel 35

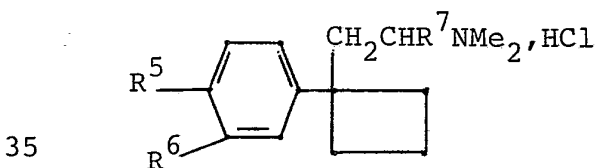
En opløsning i 80 ml æter af 23 g 2-[1-(3,4-diklorfe-
nyl)-cyklobutyl]-acetonitril (fremstillet på lignende måde
som beskrevet i eksempel 27 for 2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-
5 acetonitril) sættes til produktet af reaktionen mellem 3,53
g magniumspåner og 10,8 ml ætylbromid i 80 ml tør æter under
omrøring og opvarmning på et dampbad. Æteren fjernes og
erstattedes med toluen og blandingen opvarmedes under tilba-
gesvaling i 1 time. Der tilsættes vand og blandingen sættes
10 til en blanding af is og koncentreret saltsyre. Blanding
opvarmedes på et dampbad i 1 time og filtreres gennem dia-
toméjord ("Celite" [®]). Filtratet ekstraheres med diklorme-
tan og ekstrakten vaskedes med vand og natriumbikarbonatop-
løsning og tørredes. Opløsningsmidlet fjernes ved afdampning
15 og remanensen destilleredes og gav 1-[1-(3,4-diklorfenyl)-
cyklobutyl]-butan-2-on med kp. 149-150°C/1,1 mm Hg.

Den således fremstillede keton omdannedes til 1-[[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-metyl]-propylamin-hydroklorid med smp. 225-226°C på lignende måde som beskrevet i eksempel
20 32 (formel I: $n = 1$; $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$; $R^5 = 4-Cl$; $R^6 = 3-Cl$; $R^7 = Et$; $R^8 = H$).

På lignende måde som beskrevet ovenfor fremstilledes
2-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-1-metylatylamin-hydroklo-
rid med smp. 179°C (eksempel 35a, formel I: $n = 1$; $R^1 = R^2 =$
25 $R^3 = R^4 = H$; $R^5 = 4-Cl$; $R^6 = 3-Cl$; $R^7 = Me$; $R^8 = H$).

Eksempel 36

På lignende måde som beskrevet i eksempel 33 omdannedes
30 forbindelser fremstillet på lignende måde som beskrevet i
eksempel 35 til de tilsvarende N,N-dimetylforbindelser.



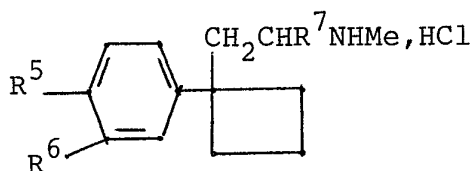
Eksempel	Udgangs- materiale	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Smp., (°C)
36 (a)	35	Cl	Cl	Et	177-178
36 (b)	35 (a)	Cl	Cl	Me	204-205

5

Eksempel 37

På lignende måde som beskrevet i eksempel 34 omdannes N-formylforbindelser, fremstillet som beskrevet i eksempel 32 ud fra ketoner fremstillet i eksempel 35, til de tilsvarende N-metylforbindelser.

10



15

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

20

Eksempel 38

En blanding af 10,1 g 2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-acetonitril, fremstillet som beskrevet i eksempel 27, 8,1 g kaliumhydroxyd og 92 ml diætylenglykol opvarmedes under tilbagesvaling i 3 1/2 time. Blandingen udhældtes i en blanding af is og vand og den resulterende opløsning vaskedes tre gange med æter og sættes til blanding af is og koncentreret saltsyre. Ved afkøling udskilte der sig et fast produkt som omkrystalliseredes fra petroleumseter (kp. 62-68°C) under anvendelse af trækul. Det omkrystalliserede produkt var 2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-eddikesyre med smp. 83-84°C.

25

30

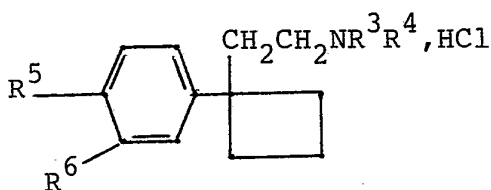
5 g af den således fremstillede syre sættes til 20 ml tionylklorid og opvarmedes under tilbagesvaling i 1 time. Derpå fjernedes overskydende tionylklorid og remanensen udhældtes i en opløsning af 3,8 g piperidin i 20 ml æter. Blandingen omrørtes i 30 minutter og derefter sættes vand for at opløse piperidin-hydrokloridet. Æterlaget fraskiltes og

35

det vandige lag vaskedes med æter. De forenede æterfaser vaskedes med vand, tørredes og inddampedes og gav en brun olie som rensedes ved destillation (kp. $168^{\circ}\text{C}/1\text{ mm Hg}$) og omkrystallisation fra petroleumseter (kp. $40-60^{\circ}\text{C}$). Det faste produkt var N-2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-acetylpiperidin med smp. $66-67^{\circ}\text{C}$.

En opløsning af 2,7 g af den således fremstillede forbindelse i 20 ml æter sattes dråbevis til en omrørt blanding af 0,7 g litiumaluminiumhydrid og æter under nitrogenatmosfære. Omrøringen fortsattes i 1 time ved stuetemperatur og derefter under opvarmning under tilbagesvaling i 2 timer. Efter afkøling i is blev overskud af litiumaluminiumhydrid nedbrudt ved til sætning af vand. Blandingen filtreredes gennem diatoméjord ("Celite" [®]). Filtratets vandige del vaskedes med en portion æter og denne portion forenedes med de æterportioner der var blevet anvendt til vask af den faste remanens. De forenede æterportioner vaskedes med vand, tørredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved destillation. Produktet var N-2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-etyl piperidin med kp. $152-156^{\circ}\text{C}/1,5\text{ mm Hg}$ (formel I: $n = 1$; $R^1 = R^2 = R^6 = R^7 = R^8 = \text{H}$; R^3 plus R^4 plus nitrogenatomet danner en piperidinring; $R^5 = 4\text{-Cl}$).

På lignende måde som beskrevet ovenfor fremstilledes følgende forbindelser og isoleredes som deres hydrokloridsalte ved at tør hydrogenkloridgas bobledes gennem en opløsning af basen i petroleumseter (kp. $62-68^{\circ}\text{C}$).

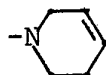


30

Eksempel	R^5	R^6	NR^3R^4	Smp., ($^{\circ}\text{C}$)
38 (a)	Cl	H		167-169
38 (b)	Cl	H		281-283 (sønderdeling)

35

38 (c) Cl H



246-248

Eksempel 39

5 En blanding af 9 g natriumhydrid, 9 g mineralsk olie og 150 ml tørt dimetylformamid omrørtes under nitrogen ved 0°C. I løbet af 20 minutter tilsattes der en opløsning af 24,6 g p-toluensulfonylemetylisocyanid (forhandlet under det i Danmark ikke indregistrerede handelsnavn TosMIC) i 50 ml

10 dimetylformamid. Derpå sattes der 18 g absolut alkohol til blandingen ved 0°C i løbet af 1 time. Der tilsattes 24 g 1-acetyl-1-(4-klorfenyl)-cyklobutan (fremstillet på lignende måde som beskrevet i eksempel 1 for 1-acetyl-1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutan) opløst i 20 ml dimetylformamid, og blandingen

15 omrørtes i 16 timer i løbet af hvilken periode temperaturen steg til omgivelsernes. Blanding blev viskos og der tilsattes 25 ml petroleumsæter (kp. 80-100°C). Blanding udhældtes i vand og pH reguleredes til 6 ved tilsætning af 5N saltsyre. Den resulterende blanding ekstraheredes med æter og æterekstrak-

20 ten vaskedes med vand, tørredes og inddampedes partielt. Der udskilte sig et brunt fast stof og det fjernedes ved filtrering hvorpå filtratet inddampedes og 2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-propionitril med kp. 128-136°C/0,6 mm Hg opsamledes ved destillation.

25 En opløsning af 3,5 g af den på den ovenfor beskrevne måde fremstillede propionitril i 20 ml tør æter sattes dråbevis til en omrørt blanding af 0,9 g litiumaluminiumhydrid i 20 ml tør æter ved en temperatur i området 15-20°C. Blanding omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 2 timer og derefter under opvarmning og tilbagesvaling i yderligere 3 timer.

30 Der tilsattes 20 ml 5N natriumhydroxydopløsning og 50 ml vand og blandingen filtreredes gennem diatoméjord ("Celite"®). Filtermediet vaskedes med æter og vaskevæskerne forenedes med reaktionsblandingens æter. De forenedes ekstrakter ekstraheredes med 5N saltsyre. Der dannede sig et fast stof i kontaktfladen og det opsamledes ved filtrering, vaskedes med acetone og tørredes. Det faste stof var 2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-propylamin-hydroklorid med smp. 210-230°C.

1,0 g af det som ovenfor beskrevet fremstillede hydrokloridsalt opløstes i vand, der tilsattes 5N vandig natriumhydroxydopløsning og opløsningen ekstraheredes med æter. Æterekstrakten tørredes og inddampedes og gav en olie der opvarmedes under tilbagesvaling i 6 timer med 0,82 g 1,4-dibrombutan, 0,96 g vandfrit natriumkarbonat og 6,5 ml xylene. Blandingen afkøledes, filtreredes gennem diatoméjord ("Celite" [®]) og inddampedes til tørhed. Remanensen opløstes i 10 ml propan-2-ol og der tilsattes 5 ml koncentreret saltsyre. Blandingen inddampedes til tørhed og remanensen opsamledes, vaskedes med æter og tørredes. Produktet var N-2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-propylpyrrolidin-hydroklorid med smp. 238-248°C (formel I: n = 1; R¹ = Me; R² = R⁶ = R⁷ = R⁸ = H; R³ plus R⁴ plus nitrogenatomet danner en pyrrolidinring; R⁵ = 4-Cl).

15

Eksempel 40

En opløsning af 70 g 1-(3,4-diklorfenyl)-1-cyklobutan-karbonitril, fremstillet på lignende måde som beskrevet i eksempel 1, i 200 ml industriel metyleret ætanol blandedes med en opløsning af 3,7 g natriumhydroxyd i 5 ml vand og der tilsattes dråbevis 30% hydrogenperoxydopløsning. Blandingen opvarmedes til 50°C i 1 time og omrørtes derefter med 0,5 g 10% palladium på kul i 1 time. Blandingen filtreredes og inddampedes til tørhed og gav 1-(3,4-diklorfenyl)-1-cyklobutan-karboxamid.

Det således fremstillede karboxamid opløstes i 500 ml dioxan og der tilsattes dråbevis 100 ml koncentreret saltsyre og derpå en opløsning af 35 g natriumnitrit i 80 ml vand. Blandingen opvarmedes til 85-95°C i 16 timer og udhældtes derpå i vand. Blandingen ekstraheredes med æter og ekstrakten tilbageekstraheredes med vandigt kaliumkarbonat. Den basiske ekstrakt vaskedes med æter og syrnedes med koncentreret saltsyre til frembringelse af 1-(3,4-diklorfenyl)-1-cyklobutankarboxylsyre med smp. 120-121°C.

35

Den således fremstillede syre omdannedes til forbindelsen ifølge eksempel 27 (a) på lignende måde som beskrevet i eksempel 27, og til forbindelsen ifølge eksempel 28 (a) på lignende måde som beskrevet i eksempel 28.

Eksempel 41

En opløsning af 23 g 2-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-
 acetonitril (fremstillet på lignende måde som beskrevet i
 eksempel 27 for 2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-acetonitril)
 5 i 50 ml tør æter sættes til en opløsning af ætylmagniumbromid,
 fremstillet ved dråbevis tilsætning af 15,83 g ætylbromid
 i 80 ml tør æter til en omrørt blanding af 3,53 g magnesiumspå-
 ner og 80 ml æter. Blandingen opvarmedes under tilbagesvaling
 i 30 minutter og omrørtes uden yderligere opvarmning i 16
 10 timer og derpå under tilbagesvaling i endnu 2 timer. Der op-
 samledes 1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-2-butaniminyl-
 magnesiumbromid ved filtrering, og en prøve på ca. 1 g af det
 faste stof sættes til en opløsning af 3 g natriumborhydrid
 i 30 ml diætylenglykoldimetylæter. Blandingen omrørtes ved
 15 45°C i 90 minutter. Reaktionsblandingen ekstraheredes med
 5N saltsyre. Den vandige fase gjordes basisk med vandig natri-
 umhydroxydopløsning og ekstraheredes med æter. Æterekstrakten
 tørredes og der førtes hydrogenkloridgas gennem ekstrakten
 til udfældning af 1-[[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-metyl]-
 20 propylamin-hydroklorid med smp. 223-224°C (formel I: $n = 1$;
 $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^8 = H$; $R^5 = 4-Cl$; $R^6 = 3-Cl$; $R^7 = Et$).

Eksempel 42

7 ml myresyre sættes dråbevis til 15 ml pyrrolidin
 25 ved en temperatur i området 135-140°C. Der tilsættes dråbevis
 3 g 1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-butan-2-on, fremstillet
 som beskrevet i eksempel 35, og blandingen opvarmedes til
 140°C i 1 time. Temperaturen hævedes til 185-190°C i 16 timer.
 Reaktionsblandingen afkøledes og udhældtes i 5N saltsyre.
 30 Opløsningen vaskedes med æter, gjordes basisk og ekstrahere-
 des med æter. Æterekstrakten tørredes og der førtes hydrogen-
 kloridgas ind i ekstrakten. Inddampning til tørhed gav et
 fast stof der tritureredes med tør æter og omkrystalliseredes
 fra en blanding af petroleum sæter og propan-2-ol til frembrin-
 35 gelse af N-1-[[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-metyl]-propyl-
 pyrrolidin-hydroklorid med smp. 157-160°C (formel I: $n = 1$;
 $R^1 = R^2 = R^8 = H$; R^3 plus R^4 plus nitrogenatomet danner en pyr-

rolidinring; $R^5 = 4\text{-Cl}$; $R^6 = 3\text{-Cl}$; $R^7 = \text{Et}$).

Eksempel 43

5 25 g 1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-2-butaniminyl-
magniumbromid, fremstillet som beskrevet i eksempel 41, op-
varmedes til 90-95°C i 2 timer med en blanding af 20 ml kon-
centreret saltsyre og 30 ml vand. Reaktionsblandingen ekstrahe-
redes med æter og æterekstrakten tørredes og inddampedes til
10 tørhed. Der destilleredes 1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-
butan-2-on med kp. 122-124°C/0,1 mm Hg.

En blanding af 4,3 g 1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-
butan-2-on, fremstillet som beskrevet ovenfor, 2,65 g hydroxyl-
aminsulfat, 4,0 g natriumacetat, 56 ml industriel metyleret
15 ætanol og 23 ml vand omrørtes ved omgivelsernes temperatur
i 16 timer. Reaktionsblandingen ekstraheredes med æter. Æter-
ekstrakten vaskedes med vand, tørredes og inddampedes og gav
et fast stof der omkrystalliseredes fra petroleumsæter (kp.
80-100°C) til frembringelse af 1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobu-
20 tyl]-butan-2-on-oxim med smp. 106-110°C.

En opløsning af 2,33 ml trifluoreddikesyre i 5 ml tetra-
hydrofuran sættes til en omrørt suspension af 1,13 g natrium-
borhydrid i 30 ml tetrahydrofuran i løbet af en periode på
5 minutter. Der tilsættes dråbevis en opløsning af 1,7 g af
25 oximen fremstillet som beskrevet ovenfor i 25 ml tetrahydrofu-
ran, og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 6 timer.
Blandingen afkøledes og der tilsættes 25 ml vand og derpå
25 ml 5N natriumhydroxydopløsning. Blandingen ekstraheredes
med æter og ekstrakten vaskedes med vand, tørredes og inddampe-
30 des og gav en remanens der opløstes i 25 ml petroleumsæter.
Der førtes tør hydrogenkloridgas gennem æteropløsningen til
frembringelse af 1-[[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-metyl]-
propylamin-hydroklorid med smp. 222-224°C (formel I: $n = 1$;
 $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^8 = \text{H}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$; $R^6 = 3\text{-Cl}$; $R^7 = \text{Et}$).

35

Eksempel 44

En opløsning af 5,0 g 1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-
butan-2-on, fremstillet som beskrevet i eksempel 43, og 1,63

g metoxyamin-hydroklorid i en blanding af 60 ml pyridin og 60 ml ætanol opvarmedes under tilbagesvaling i 72 timer. Reaktionsblandingen inddampedes til tørhed og der sættes en blanding af vand og æter til reamensen. Æterlaget vaskedes med
 5 natriumbikarbonatopløsning og vand, tørredes og inddampedes og gav 1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-butan-2-on-oxim-O-metylater.

15 15 g af den således fremstillede oximæter blev derpå reduceret til produktet ifølge eksempel 43 ved hjælp af 0,95 g natriumborhydrid på lignende måde som beskrevet i eksempel 43.

Eksempel 45

15 0,4 g natriumcyanborhydrid sættes til en opløsning af 2,45 g 1-[1-(3,4-diklorfenyl)-cyklobutyl]-butan-2-on, fremstillet som beskrevet i eksempel 42, og 7 g ammoniumacetat i 28 ml ætanol, og blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 4 dage. Der tilsættes dråbevis og under afkøling 25 ml vand.
 20 Den vandige blanding ekstraheredes med æter og æterlaget vaskedes med vand og 50 ml 5N saltsyre. Forbindelsen ifølge eksempel 43 udfældedes som et hvidt fast stof.

Eksempel 46

25 1,5 g 2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-eddikesyre, fremstillet som beskrevet i eksempel 38, opvarmedes under tilbagesvaling med tionylklorid. Overskydende tionylklorid fjernes i vakuum og remanensen sættes dråbevis til en opløsning af 0,94 g cyklopropylamin i 10 ml æter hvorpå blandingen omrørtes i 30 minutter. Der tilsættes vand og den vandige fase ekstraheredes med æter. Æterekstrakten tørredes og æteren fjernedes og gav 2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-N-cyklopropylacetamid.
 30

35 En opløsning af 1,45 g af det således fremstillede amid i 15 ml æter sættes dråbevis til en omrørt suspension af 0,42 g litiumaluminiumhydrid i 7,5 ml æter under nitrogen. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 1 time og opvarmedes derefter under tilbagesvaling i yderligere 2 timer. Efter

afkøling tilsattes der 0,45 ml vand, derpå 0,45 ml 15% natriumhydroxydopløsning og så 1,35 ml vand, og blandingen omrørtes i 15 minutter. Blandingen filtreredes og ekstraheredes med æter. Æterekstrakten rystedes med N-saltsyre og der danne-
5 de sig et fast stof i det vandige lag. Det faste stof var N-cyklopropyl-2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin-hydroklorid med smp. 166-170°C.

En blanding af 0,41 g af det således fremstillede hydrokloridsalt, 0,1 g natriumformiat, 1 ml 98% myresyre og 0,5
10 ml 37-40% vandig formaldehydopløsning opvarmedes til 85-90°C i 18 timer. Reaktionsblandingen afkøledes og ekstraheredes med æter. Æterekstrakten vaskedes med vand, tørredes og filtreredes. Der førtes hydrogenkloridgas gennem filtratet, der derpå opvarmedes og gav et fast stof som var N-cyklopropyl-
15 N-metyl-2-[1-(4-klorfenyl)-cyklobutyl]-ætylamin-hydroklorid med msp. 149-153°C (formel I: $n = 1$; $R^1 = R^2 = R^6 = R^7 = R^8 = H$; $R^3 = \text{cyklopropyl}$; $R^4 = \text{Me}$; $R^5 = 4\text{-Cl}$).

20

25

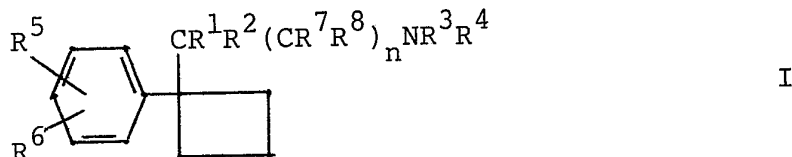
30

35

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af cyklobutyl-
aminderivater med den almene formel I

5



hvor n er 0 eller 1 og

10 hvor, såfremt $n = 0$, R^1 er en ligekædet eller forgrenet alkyl-
gruppe med 1-6 kulstofatomer, en cykloalkylgruppe med 3-7
kulstofatomer, en cykloalkylalkylgruppe hvis cykloalkyldel
indeholder 3-6 kulstofatomer og alkyl delen 1-3 kulstofatomer,
en alkenylgruppe med 2-6 kulstofatomer eller en gruppe med
15 formen II



20

hvor R^9 og R^{10} , der er ens eller forskellige, hver betegner
hydrogen, halogen eller en alkoxygruppe med 1-3 kulstofatomer,
og hvor, såfremt $n = 1$, R^1 er hydrogen eller en alkylgruppe
med 1-3 kulstofatomer,

25 R^2 er hydrogen eller en alkylgruppe med 1-3 kulstofatomer,
 R^3 og R^4 , der er ens eller forskellige, hver er hydrogen,
en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer,
en alkenyl- eller alkynylgruppe med 3-6 kulstofatomer, en
cykloalkylgruppe hvis ring indeholder 3-7 kulstofatomer, el-

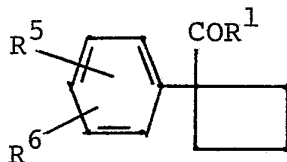
30 ler en gruppe CHO, eller

hvor R^3 og R^4 tilsammen og sammen med nitrogenatomet danner
en eventuelt substitueret heterocyklisk ring med 5 eller 6
atomer i ringen, der kan indeholde yderligere heteroatomer
foruden nitrogenatomet,

35 R^5 og R^6 , der er ens eller forskellige, hver er hydrogen,
halogen, trifluormetyl, en alkylgruppe med 1-3 kulstofatomer,
en alkoxy- eller alkyltiogruppe med 1-3 kulstofatomer eller

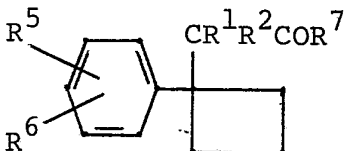
en fenyylgruppe, eller hvor R^5 og R^6 tilsammen og sammen med det kulstofatom hvortil de er bundet danner en yderligere benzenring der eventuelt kan være substitueret med et eller flere halogenatomer eller en alkyl- eller alkoxygruppe med 1-4 kulstofatomer, eller hvor substituenterne på den yderligere benzenring sammen med de to kulstofatomer hvortil de er bundet danner endnu en benzenring, og hvor R^7 og R^8 , der er ens eller forskellige hver er hydrogen eller en alkylgruppe med 1-3 kulstofatomer, eller farmaceutisk acceptable salte deraf, k e n d e t e g n e t ved at man

a) reductivt amidierer en keton med den almene formel V



V

til dannelse af en forbindelse med formlen I hvor $n = 0$, $R^2 = H$, $R^4 = CHO$ og R^1 , R^5 og R^6 har de ovenfor angivne betydninger, eller en keton eller et aldehyd med den almene formel VI



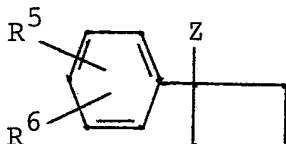
VI

til dannelse af en forbindelse med formlen I hvor $n = 1$, $R^4 = CHO$, $R^8 = H$ og R^1 , R^2 , R^5 , R^6 og R^7 har de ovenfor angivne betydninger, eller

b) reductivt aminerer en keton med den almene formel V

til dannelse af en forbindelse med formlen I hvor $n = 0$, $R^2 = H$ og R^1 , R^5 og R^6 har de ovenfor angivne betydninger, eller en keton eller et aldehyd med den almene formel VI til dannelse af en forbindelse med formlen I hvor $n = 1$, $R^8 = H$ og R^1 , R^2 , R^5 , R^6 og R^7 har de ovenfor angivne betydninger, eller

c) reducerer en forbindelse med den almene formel VII



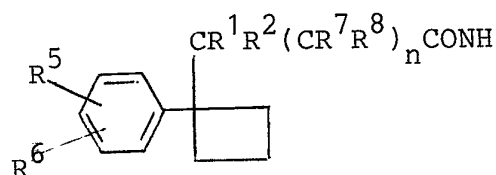
VII

hvor

- i) Z er en gruppe med formlen $-\text{CR}^1=\text{NOH}$ eller en ester eller æter deraf til dannelse af en forbindelse med formlen I hvor $n = 0$ og R^2 , R^3 og R^4 er hydrogen, eller
- 5 ii) Z er en gruppe med formlen $-\text{CR}^1=\text{NY}$, hvor Y er en metalholdig rest afledet af et organometalreagens til dannelse af en forbindelse med formlen I hvor $n = 0$ og hvor R^2 , R^3 og R^4 er hydrogen, eller
- 10 iii) Z er en gruppe med formlen $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{CR}^7=\text{NOH}$ eller en ester eller æter deraf til dannelse af en forbindelse med formlen I hvor $n = 1$ og R^3 , R^4 og R^8 er hydrogen, eller
- iv) Z er en gruppe med formlen $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{CR}^7=\text{NY}$, hvor Y er en metalholdig rest afledet af et organometalreagens, til dannelse af en forbindelse med formlen I hvor $n = 1$ og R^3 , R^4 og R^8 er hydrogen, eller
- 15 v) Z er en gruppe med formlen $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{CONR}^3\text{R}^4$ til dannelse af en forbindelse med formlen I hvor $n = 1$ og R^7 og R^8 er hydrogen, eller
- vi) Z er en gruppe med formlen $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{CN}$ til dannelse af en forbindelse med formlen I hvor $n = 1$ og R^3 , R^4 , R^7 og R^8 er hydrogen, eller
- 20

d) foretager dekarboxylativ omlejring af et amid med den almene formel XI

25



XI

- 30 hvor R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 og n har de ovenfor angivne betydninger, til dannelse af en amin med formel I hvor $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$, eller
- e) hydrolyserer en forbindelse med formlen I, hvor R^4 er CHO, til dannelse af en forbindelse med formlen I hvor R^4 er hydrogen, eller
- 35

- f) reducerer en forbindelse med formlen I, hvor R^4 er CHO, til dannelse af en forbindelse med formlen I hvor R^4 er en metylgruppe, eller
- g) omdanner en forbindelse med den almene formel I, hvor R^3 og/eller R^4 er hydrogen, til dannelse af en forbindelse med formlen I hvor R^3 og/eller R^4 er forskellige fra hydrogen, hvorpå man om ønsket omdanner den ved en hvilken som helst af fremgangsmåderne a)-f) vundne forbindelse til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.
- 10 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1 (c), k e n d e t e g n e t ved at Y er MgBr eller Li.