
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8201347**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Aromatische verbindingen, therapeutische preparaten die ze bevatten en werkwijzen voor het bereiden van deze verbindingen en therapeutische preparaten.**
- ⑤1 Int.Cl.³: C07C 87/28, C07D 521/00, A61K 31/135.
- ⑦1 Aanvrager: The Boots Company Limited te Nottingham, Groot-Brittannië.
- ⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.
-

- ②1 Aanvraag Nr. 8201347.
- ②2 Ingediend 31 maart 1982.
- ③2 Voorrang vanaf 6 april 1981, 6 april 1981.
- ③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).
- ③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 8110709 , 8110710 .
- ⑥2 --
-

- ④3 Ter inzage gelegd 1 november 1982.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Aromatische verbindingen, therapeutische preparaten die ze bevatten en werkwijzen voor het bereiden van deze verbindingen en therapeutische preparaten.

De uitvinding heeft betrekking op verbindingen met een bruikbare therapeutische werking, in het bijzonder, hoewel niet uitsluitend, als antidepressiva, op farmaceutische preparaten die dergelijke verbindingen bevatten en op werkwijzen voor het bereiden van deze verbindingen en preparaten.

De onderhavige uitvinding verschaft verbindingen met formule 1, waarin $n = 0$ of 1 , waarbij, indien $n = 0$, R_1 een alkylgroep met rechte of vertakte keten en 1-6 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-7 koolstofatomen, een cycloalkylalkylgroep waarin het cycloalkylgedeelte 3-6 koolstofatomen en het alkylgedeelte 1-3 koolstofatomen bevat, een alkenylgroep of een alkynylgroep met 2-6 koolstofatomen of een groep met formule 2, waarin R_9 en R_{10} , die al of niet gelijk kunnen zijn, een waterstof- of halogeenatoom of een alkoxygroep met 1-3 koolstofatomen zijn, voorstelt en waarbij, indien $n = 1$, R_1 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen voorstelt, waarin R_2 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, R_3 en R_4 , die al of niet gelijk kunnen zijn, een waterstofatoom, een alkylgroep met rechte of vertakte keten en 1-4 koolstofatomen, een alkenylgroep met 3-6 koolstofatomen, een alkynylgroep met 3-6 koolstofatomen, een cycloalkylgroep, waarin de ring 3-7 koolstofatomen bevat, een groep met formule $R_{11} CO$, waarin R_{11} een waterstofatoom is, voorstellen, of waarin R_3 en R_4 tezamen met het stikstofatoom waaraan ze zijn gehecht een desgewenst gesubstitueerde heterocyclische ring met 5 of 6 atomen in de ring die behalve het stikstofatoom verder nog heteroatomen kan bevatten, ^{vormen} R_5 en R_6 , die al of niet gelijk kunnen zijn, een waterstof- of halogeenatoom, een trifluormethylgroep, een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, een alkoxy- of alkylthio- groep met 1-3 koolstofatomen of een fenylgroep voorstellen,

of waarin R_5 en R_6 , tezamen met de koolstofatomen waaraan ze zijn gehecht, een tweede benzeenring vormen, die door één of een aantal halogeenatomen, alkyl en/of alkoxygroepen met 1-4 koolstofatomen kunnen zijn gesubstitueerd, of waarin de substituenten van de tweede benzeenring tezamen met de twee koolstofatomen waaraan ze zijn gehecht nog een benzeenring kunnen vormen en waarin R_7 en R_8 , die al of niet gelijk kunnen zijn, een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen voorstellen, alsmede hun farmaceutisch aanvaardbare zouten.

In de formules van deze beschrijving geeft het symbool met formule 1a een 1,1-digesubstitueerde cyclobutaangroep met formule 1b en een $-CR_1R_2(CR_7R_8)_nNR_3R_4$ groep een groep met formule 1c weer.

In de aanbevolen verbindingen met formule 1 waarin $n = 0$ is R_1 een alkylgroep met rechte of vertakte keten en 1-4 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-7 koolstofatomen, een cycloalkylmethylgroep waarin de cycloalkylring 3-6 koolstofatomen bevat of een groep met formule 2, waarin R_9 en/of R_{10} een waterstof- of fluoratoom of de methoxygroep voorstellen en waarin R_2 een waterstofatoom of de methylgroep is. Voorbeelden van bijzonder aanbevolen verbindingen met formule 1 zijn die waarin indien $n = 0$ en R_2 een waterstofatoom weergeeft R_1 de methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, sec.butyl-, isobutyl-, cyclopropyl-, cyclobutyl-, cyclopentyl-, cyclohexyl-, cycloheptyl-, cyclopropylmethyl-, cyclobutylmethyl-, cyclopentylmethyl-, cyclohexylmethyl- of fenylgroep voorstelt.

In de aanbevolen verbindingen met formule 1 waarin $n = 1$ geeft R_1 een waterstofatoom of de methylgroep en R_2 een waterstofatoom weer. bijzonder aanbevolen verbindingen met formule 1 waarin $n = 1$ zijn beide substituenten R_1 en R_2 een waterstofatoom.

In aanbevolen verbindingen met formule 1 stellen R_3 en/of R_4 een waterstofatoom of een methyl-, ethyl- of formylgroep voor, of, indien R_3 en R_4 tezamen met het stikstofatoom waaraan ze zijn gehecht een heterocyclische ring vormen,

bevatten de aanbevolen verbindingen met formule 1 een heterocyclische groep die één stikstofatoom en 4 of 5 koolstofatomen bevat (bijvoorbeeld pyrrolidiny1 en piperidino), die desgewenst gesubstitueerd is door één of een aantal alkyl- (bijvoorbeeld methyl) groepen (bijvoorbeeld pyrrolidiny1 gesubstitueerd door twee methylgroepen), een heterocyclische groep die een tweede stikstofatoom bevat die desgewenst gealkyleerd is (bijvoorbeeld 4-methylpiperaziny1) of een heterocyclische groep die één of een aantal dubbele bindingen (bijvoorbeeld 1, 2, 3, 6-tetrahydroropyridiny1) bevat. In vooral aanbevolen verbindingen met formule 1 stellen R_3 en/of R_4 een waterstofatoom of een methyl-, ethyl- of formylgroep voor.

In verbindingen met formule 1 die aanbeveling verdienen stellen R_5 en/of R_6 een waterstof-, fluor- chloor-, broom- of joodatoom, een trifluormethyl-, methyl-, methoxy- of fenylgroep voor of vormen R_5 en R_6 tezamen met het koolstofatoom waaraan ze zijn gehecht een tweede benzeenring, die desgewenst door halogeen kan zijn gesubstitueerd.

Een eerste groep aanbevolen verbindingen/ wordt met formule 1 weergegeven door formule 3, waarin R_5 en R_6 de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben. In aanbevolen verbindingen met formule 3 geven R_5 en R_6 , die al of niet gelijk kunnen zijn, een waterstof-, fluor-, chloor-, broom- of joodatoom of een trifluormethyl-, methyl-, methoxy- of fenylgroep waar of vormen R_5 en R_6 tezamen met de koolstofatomen waaraan ze zijn gehecht een tweede benzeenring die desgewenst door chloor kan zijn gesubstitueerd. In vooral aanbevolen verbindingen met formule 3 zijn R_5 en/of R_6 een waterstof-, fluor-, chloor- of joodatoom of een trifluormethyl-, methyl- of fenylgroep of vormen R_5 en R_6 tezamen met de koolstofatomen waaraan ze zijn gehecht een tweede benzeenring, die desgewenst door chloor kan zijn gesubstitueerd.

Een tweede groep aanbevolen verbindingen/ wordt met formule 1 weergegeven door formule 4, waarin R_5 een waterstof-, fluor-, chloor-, broom- of joodatoom of een trifluormethyl-, methyl-,

methoxy- of fenylgroep voorstelt en waarin R_6 een fluoratoom of een methylgroep is. In vooral aanbevolen verbindingen met formule 4 geeft R_5 een waterstof- of chlooratoom weer.

5 In aanbevolen verbindingen met formule 1 waarin $n = 1$ stelt R_7 een waterstofatoom of een methyl- of ethylgroep voor en geeft R_8 een waterstofatoom weer, terwijl in bijzonder aanbevolen verbindingen met formule 1 R_7 een waterstofatoom of een ethylgroep en R_8 een waterstofatoom zijn.

10 De verbindingen met formule 1 kunnen als zouten met farmaceutisch aanvaardbare zuren voorkomen. Voorbeelden van dergelijke zouten zijn de hydrochloriden, maleaten, acetaten, citraten, fumaraten, tartraten, succinaten en zouten met zure aminozuren, zoals asparaginezuur en glutaminezuur.

15 Verbindingen met formule 1 die één of een aantal asymmetrische koolstofatomen bevatten kunnen in verschillende optisch aktieve vormen bestaan. Zijn R_1 en R_2 verschillend of verschillen R_7 en R_8 , dan bezitten de verbindingen met formule 1 een chiraal centrum. Dergelijke verbindingen kunnen in twee enantiomere vormen voorkomen en de onderhavige uitvinding
20 omvat beide enantiomere vormen en mengsels daarvan. Verschillen zowel R_1 en R_2 als R_7 en R_8 , dan bezitten de verbindingen met formule 1 twee chirale centra en de verbindingen komen dan in vier diastereoisomere vormen voor. De onderhavige uitvinding omvat elk van deze diastereoisomere vormen en de mengsels
25 daarvan.

De uitvinding heeft eveneens betrekking op farmaceutische preparaten die één of een aantal verbindingen met formule 1, desgewenst tezamen met een farmaceutisch aanvaardbaar verdunningsmiddel en/of drager bevatten. De uitvinding
30 is eveneens gericht op een werkwijze voor op een gebruikelijke wijze bereiden van farmaceutische preparaten die één of een aantal verbindingen met formule 1 volgens de uitvinding bevatten en op de onder toepassing van deze werkwijze verkregen gevormde therapeutische preparaten.

35 Voor therapeutisch gebruik kan de aktieve ver-

binding oraal, rectaal, parenteraal of plaatselijk, bij voorkeur
oraal, worden toegediend. De therapeutische preparaten volgens de
uitvinding kunnen de vorm van alle bekende farmaceutische
preparaten voor orale, rectale, parenterale of plaatselijke toe-
5 diening hebben. Farmaceutisch aanvaardbare dragers die geschikt
zijn om in deze preparaten te worden opgenomen zijn op farma-
ceutisch gebied bekend. De preparaten volgens de uitvinding
kunnen 0,1-90 gew.% actieve verbinding(en) bevatten, De preparaten
volgens de uitvinding worden gewoonlijk in een eenheidsdoserings-
10 vorm bereid of vervaardigd.

De preparaten voor orale toediening zijn de
aanbevolen preparaten volgens de uitvinding en dit zijn de
bekende farmaceutische vormen voor een dergelijke toediening,
zoals bijvoorbeeld tabletten, capsules, siropen en waterige of
15 olieachtige suspensies. De voor het bereiden van deze preparaten
gebruikelijke excipienten zijn die welke op farmaceutisch gebied
bekend zijn. Tabletten kunnen worden vervaardigd door de actieve
verbinding(en) te mengen met een inert verdunningsmiddel, zoals
calciumfosfaat, in aanwezigheid van middelen die het uiteenvallen
20 bevorderen, bijvoorbeeld maiszetmeel, en smeermiddelen, bijvoor-
beeld magnesiumstearaat en het verkregen mengsel volgens
bekende methoden tot tabletten te verwerken. De tabletten
kunnen op een wijze die bekend is uit de stand der techniek zijn
samengesteld, zodat de verbindingen volgens de uitvinding lang-
zaam worden vrijgemaakt. Dergelijke tabletten kunnen, desgewenst,
25 op een bekende wijze voorzien zijn van bekledingen waardoor ze
hun werking in de ingewanden uitoefenen, bijvoorbeeld onder
toepassing van celluloseacetaatfthalaat. Op overeenkomstige
wijze kunnen capsules, bijvoorbeeld harde en zachte gelatine-
30 capsules, die de actieve verbinding(en) met of zonder excipienten
bevatten, op een gebruikelijke wijze worden bereid of vervaardigd
en desgewenst op een bekende wijze van de hiervoor beschreven
bekledingslagen zijn voorzien. De tabletten en capsules kunnen
geschikt elk 1-500 mg actieve verbinding bevatten. Voor-
35 beelden van andere preparaten voor orale toediening zijn bijvoor-

beeld waterige suspensies die de actieve verbinding(en) in een waterig milieu in aanwezigheid van een niet-toxisch suspendeermiddel, zoals natriumcarboxymethylcellulose en olieachtige suspensies die een verbinding volgens de uitvinding in een geschikte plantaardige olie, bijvoorbeeld arachide-olie, bevatten.

Preparaten volgens de uitvinding die geschikt zijn voor rectale toediening zijn de bekende farmaceutische vormen voor een dergelijke toediening, bijvoorbeeld zetpillen op cacaobasis of polyethyleenglycolbasis.

Preparaten volgens de uitvinding die geschikt zijn voor parenterale toediening zijn de bekende farmaceutische vormen voor een dergelijke toediening, bijvoorbeeld steriele suspensies in waterige en olieachtige media of steriele oplossingen in een geschikt oplosmiddel.

Preparaten voor plaatselijke toediening kunnen een matrix bevatten waarin de farmaceutisch actieve verbindingen volgens de uitvinding zijn gedispergeerd, zodat de verbindingen in contact met de huid worden gehouden teneinde deze verbindingen via de huid toe te dienen. De actieve verbindingen kunnen eveneens in een farmaceutisch aanvaardbare crème of zalf-basis zijn gedispergeerd.

Voor sommige preparaten kan het gunstig zijn de verbindingen volgens de uitvinding in de vorm van deeltjes met een zeer kleine afmeting, zoals bijvoorbeeld verkregen door malen met fluidale energie, toe te passen.

In de preparaten volgens de uitvinding kan de actieve verbinding(en) desgewenst tezamen met andere verenigbare farmakologisch actieve, bestanddelen worden toegepast.

De farmaceutische preparaten die een therapeutisch doeltreffende hoeveelheid van één of een aantal verbindingen volgens de uitvinding met formule 1 bevatten kunnen worden toegepast voor het behandelen van depressies bij zoogdieren, waaronder mensen. Voor een dergelijke behandeling zal de hoeveelheid verbinding(en) volgens de uitvinding met formule 1 die per dag

wordt toegediend tussen 1 en 1000 mg, bij voorkeur tussen 5 en 500 mg, liggen.

5 Verbindingen met formule 1 waarin R_4 een -CHO groep voorstelt kunnen worden bereid door reductieve amidering van ketonen met formule 5 of van ketonen of aldehyden met formule 6, bij-voorbeeld met formamide en mierzuur of ammoniumformiaat en mierzuur, waardoor verbindingen met formule 1 worden verkregen waarin R_4 een -CHO groep voorstelt en R_3 een waterstofatoom is, of met formamiden met formule 10 $HCONHR_3$, waarin R_3 een alkyl- of cycloalkylgroep voorstelt, en mierzuur of aminen met formule R_3NH_2 , waarin R_3 een alkyl- of cycloalkylgroep is, en mierzuur.

15 Verbindingen met formule 1 waarin R_4 een -CHO groep voorstelt kunnen worden verkregen door formylering van verbindingen met formule 1 waarin R_4 een waterstofatoom voorstelt met bijvoorbeeld methylformiaat.

20 Verbindingen met formule 1, waarin R_3 een andere betekenis heeft dan waterstof en R_4 een -CHO groep voorstelt, kunnen worden bereid door reactie van een verbinding met formule 1 waarin R_3 een waterstofatoom is en R_4 een -CHO groep voorstelt, met een verbinding met formule R_3X , waarin X=een afsplitsbare groep, zoals halogeen, in aanwezigheid van een base.

25 Verbindingen met formule 1 kunnen worden verkregen door reductieve aminering van ketonen met formule 5 of van ketonen of aldehyden met formule 6. Voorbeelden van geschikte reductieve amineringswerkwijzen worden hierna gegeven.

- 30 a) voor verbindingen met formule 1 waarin R_3 en R_4 een waterstofatoom voorstellen, door reactie van het keton of aldehyde met een ammoniumzout, bijvoorbeeld ammonium-acetaat, en een reductiemiddel, zoals natriumcyanboriumhydride,
- b) voor verbindingen met formule 1 waarin R_3 een /^{alkyl-} of cycloalkylgroep en R_4 een waterstofatoom voorstellen, door reactie van het keton of aldehyde met een amine met formule R_3NH_2
- 35 en een reductiemiddel, zoals natriumcyanboriumhydride,

c) voor verbindingen met formule 1 waarin noch R_3 ,
noch R_4 een waterstofatoom voorstellen of waarin R_3 en R_4
tezamen met het stikstofatoom een heterocyclische ring vormen,
door reactie van het keton of aldehyde met een amine met
5 formule HNR_3R_4 en hetzij mierzuur, hetzij een reductiemiddel,
zoals natriumcyanboriumhydride,

d) voor verbindingen met formule 1 waarin één
of beide substituenten R_3 en R_4 een waterstofatoom of een alkyl-
of een cycloalkylgroep voorstellen of waarin R_3 en R_4 tezamen
10 met het stikstofatoom een heterocyclische ring vormen, door
katalytische hydrogenering bij een verhoogde temperatuur en druk
van een mengsel van het keton of aldehyde en een amine met
formule HNR_3R_4 .

Verbindingen met formule 1 waarin zowel R_3 als
15 R_4 alkylgroepen voorstellen kunnen worden bereid door reactie
van een keton met formule 5 of een keton of aldehyde met formule
6 met een dialkylformamide met formule $HCONR_3R_4$, bijvoorbeeld
in aanwezigheid van mierzuur.

Verbindingen met formule 1 kunnen worden bereid
20 door reductie van verbindingen met formule 7, waarin

a) Z een groep met formule $-CR_1=NOH$ of een ester
of ether daarvan voorstelt, waardoor verbindingen met formule 1
worden verkregen waarin $n = 0$ en R_2 , R_3 en R_4 een waterstofatoom
voorstellen,

25 b) Z een groep met formule $-CH_1=NR_3$ weergeeft, waar-
in R_3 een andere betekenis heeft dan een waterstofatoom of een CHO-groep
waardoor verbindingen met formule 1 worden verkregen waarin
 $n = 0$ en R_2 en R_4 een waterstofatoom voorstellen,

c) Z een groep met formule $-CR_1=NY$ is, waarin Y
een metaalbevattend gedeelte afgeleid van een organometaal-
30 reagens voorstelt, waardoor verbindingen met formule 1 worden
verkregen waarin $n = 0$ en R_2 , R_3 en R_4 een waterstofatoom
weergeven,

d) Z een groep met formule $-CR_1R_2CN$ voorstelt,
waardoor verbindingen met formule 1 worden verkregen waarin
35 $n = 1$ en R_3 , R_4 , R_7 en R_8 een waterstofatoom weergeven,

e) Z een groep met formule $-CR_1R_2CR_7=NOH$ of een ester of ether daarvan weergeeft, waardoor verbindingen met formule 1 worden verkregen waarin $n = 1$ en R_3 , R_4 en R_8 een waterstofatoom weergeven,

5 f) Z een groep met formule $-CR_1R_2CR_7=NR_3$ is, waarin R_3 een andere betekenis heeft dan waterstof of een CHO_2 -groep, waardoor verbindingen met formule 1 worden verkregen waarin $n = 1$ en R_4 en R_8 een waterstofatoom zijn,

g) Z een groep met formule $-CR_1R_2CR_7=NY$ voorstelt, waarin Y een metaalbevattend gedeelte afgeleid van een organometaalreagens weergeeft, waardoor verbindingen met
10 formule 1 worden verkregen waarin $n = 1$ en R_3 , R_4 en R_8 een waterstofatoom voorstellen en

h) Z een groep met formule $-CR_1R_2CONR_3R_4$ weergeeft, waardoor verbindingen met formule 1 worden verkregen
15 waarin $n = 1$ en R_7 en R_8 een waterstofatoom voorstellen.

Geschikte reductiemiddelen voor de hiervoor beschreven reacties zijn bijvoorbeeld natriumboriumhydride, natriumcyaanboriumhydride, lithiualuminiumhydride en het boraan-dimethylsulfidecomplex.

20 In (c) en (g) hiervoor is Y bij voorkeur $MgBr$ afgeleid van een Grignard-reagens of Li afgeleid van een organolithiumverbinding.

Verbindingen met formule 1 waarin $n = 0$ kunnen worden verkregen door reactie van een organometaalreagens,
25 bijvoorbeeld een Grignard-reagens met formule R_1MgX , waarin X een chloor-, broom- of joodatoom voorstelt, of een organolithiumverbinding met formule R_1Li , met een imine met formule 8, gevolgd door hydrolyse, waardoor een secundair amine met formule 1 wordt verkregen. Op overeenkomstige wijze kunnen iminen met
30 formule 9 in secundaire aminen met formule 1, waarin $n = 1$, worden omgezet.

Verbindingen met formule 1 waarin R_3 en R_4 een waterstofatoom weergeven kunnen worden bereid door decarboxalatieve herarrangering, bijvoorbeeld onder toepassing van jodoso-
35 benzeen-bistrifluoracetaat of volgens een Hofmann-reactie onder toepassing van broom in een alkalische oplossing, van

amiden met formule 10 of amiden met formule 11, waardoor aminen met formule 1 waarin resp $n = 0$ en $n = 1$ worden verkregen.

5 Verbindingen met formule 1 waarin R_3 en R_4 een waterstofatoom voorstellen kunnen worden bereid door decarboxylatieve herarrangering van acylaziden bij de Curtius-reaktie. De acylaziden kunnen bijvoorbeeld worden gevormd door reaktie van zuurchloriden met formule 12 of zuurchloriden met formule 13 met natriumazide.

10 Verbindingen met formule 1 waarin R_3 en R_4 een waterstofatoom voorstellen kunnen worden bereid volgens een Schmidt-reaktie, waarbij een carbonzuur met formule 14 of een carbonzuur met formule 15 reageert met stikstofwaterstofzuur.

15 Verbindingen met formule 1 waarin R_4 een waterstofatoom voorstelt kunnen worden bereid door hydrolyse van verbindingen met formule 1 waarin R_4 een -CHO groep voorstelt, bijvoorbeeld door zure hydrolyse.

20 Verbindingen met formule 1 waarin R_4 een methylgroep is kunnen worden verkregen door reductie van verbindingen met formule 1 waarin R_4 een -CHO groep weergeeft, bijvoorbeeld met lithiualuminiumhydride of natriumbis(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydride.

25 Verbindingen met formule 1 waarin één of beide substituenten R_3 en R_4 een andere betekenis hebben dan waterstof kunnen worden bereid uit verbindingen met formule 1 waarin één of beide substituenten R_3 en R_4 waterstof zijn volgens methoden die bekend zijn uit de stand der techniek voor het omzetten van primaire in secundaire of tertiaire aminen of voor de omzetting van secundaire in tertiaire aminen. Hierna worden voorbeelden van geschikte werkwijzen gegeven:

30 a) alkylering van primaire aminen met formule 1 tot secundaire aminen met formule 1, bijvoorbeeld volgens een werkwijze die de stappen van het beschermen van het primaire amine met een beschermende groep, zoals trifluoracetyl, alkylering met een alkylhalogenide en het verwijderen van de
35 beschermende groep, bijvoorbeeld door hydrolyse, omvat,

b) alkylering van primaire aminen met formule 1, bijvoorbeeld met een alkylhalogenide, tot tertiaire aminen met formule 1 waarin R_3 en R_4 gelijk zijn,

5 c) alkylering van secundaire aminen met formule 1, bijvoorbeeld met een alkylhalogenide, tot tertiaire aminen met formule 1 waarin R_3 en R_4 verschillend kunnen zijn,

d) reactie van primaire aminen met formule 1 met natriumboriumhydride en azijnzuur tot secundaire aminen met formule 1 waarin R_3 een ethylgroep en R_4 een waterstofatoom
10 voorstellen,

e) reactie van primaire aminen met formule 1 met formaldehyde en mierzuur tot tertiaire aminen met formule 1, waarin zowel R_3 als R_4 een methylgroep voorstellen,

f) reactie van secundaire aminen met formule 1, waarin R_4 een waterstofatoom voorstelt, met formaldehyde en mierzuur tot tertiaire aminen met formule 1, waarin R_4 een methylgroep voorstelt,
15

g) formylering van primaire aminen met formule 1, bijvoorbeeld door reactie met methylformiaat, en reductie van de verkregen formamiden, bijvoorbeeld met lithiualuminiumhydride tot secundaire aminen met formule 1, waarin R_3 een methylgroep en R_4 waterstof voorstellen,
20

h) formylering van secundaire aminen met formule 1, bijvoorbeeld door reactie met methylformiaat, en reductie van de verkregen formamiden, bijvoorbeeld met lithiualuminiumhydride, tot tertiaire aminen met formule 1, waarin R_4 een methylgroep voorstelt,
25

i) acylering van primaire aminen met formule 1, bijvoorbeeld door reactie met een acylchloride met formule $R_{12}COCl$ of een anhydride met formule $(R_{12}CO)_2O$, waarin R_{12} een alkyl-, alkenyl- of alkynylgroep voorstelt en reductie van de verkregen amiden, bijvoorbeeld met ^{lithium}aluminiumhydride, tot secundaire aminen met formule 1 waarin R_3 een $-CH_2R_{12}$ groep en R_4 een waterstofatoom voorstellen,
30

35 j) acylering van secundaire aminen met formule 1,

waarin R_4 een waterstofatoom voorstelt, bijvoorbeeld door
reactie met een acylchloride met formule $R_{12}COCl$ of een
anhydrïde met formule $(R_{12}CO)_2O$, waarin R_{12} een alkyl-,
alkenyl- of alkinylgroep voorstelt en reductie van de verkregen
5 amiden met bijvoorbeeld lithiualuminiumhydride tot tertiaire
aminen, waarin R_4 een CH_2R_{12} groep weergeeft,

k) reactie van primaire aminen met formule 1
met een aldehyde met formule $R_{13}CHO$, waarin R_{13} een alkylgroep,
alkenylgroep of alkinylgroep of een keton met formule $R_{14}COR_{15}$,
10 waarin R_{14} en R_{15} , die al of niet gelijk kunnen zijn, een
alkyl-, alkenyl- of alkinylgroep weergeven of waarin R_{14} en R_{15}
tezamen met het koolstofatoom waaraan ze zijn gehecht een
alicyclische ring kunnen vormen, kan zijn en reductie van de
verkregen iminen of enaminen met bijvoorbeeld natriumborium-
15 hydride, of, indien R_{13} , R_{14} of R_{15} geen alkenyl- of alkinylgroep
voorstellen, door katalytische hydrogenering tot secundaire
aminen met formule 1, waarin R_3 resp. een $R_{13}CH_2-$ en R_{14}
 $\begin{matrix} R_{15} \\ | \\ -CH- \end{matrix}$ groep voorstellen,

l) reactie van primaire aminen met formule 1
20 met een niet geminaal digesubstitueerd alkaan met twee of drie
koolstofatomen tussen de koolstofatomen die de substituenten
bevatten, bijvoorbeeld halogeen, bij voorkeur broom, of
p-tolueensulfonyloxy, tot verbindingen met formule 1, waarin
25 R_3 en R_4 tezamen met het stikstofatoom waaraan ze zijn gehecht
een heterocyclische ring die geen andere heteroatomen dan het
stikstofatoom bevatten vormen.

De ketonen met formule 5 kunnen worden bereid
door hydrolyse van iminen met formule 16, waarin Y een metaal-
30 bevattend gedeelte dat is afgeleid van een organometaalreagens
voorstelt. De iminen met formule 16 kunnen worden verkregen
door reactie van dit organometaalreagens met een cyaanver-
binding met formule 17. Voorbeelden van geschikte organometaal-
reagentia zijn Grignard-reagentia met formule R_1MgX , waarin
35 X een chloor-, broom- of joodatoom ($Y = MgX$) voorstelt en

organolithiumverbindingen met formule R_1Li ($Y = Li$).

De ketonen met formule 6 kunnen worden bereid door hydrolyse van iminen met formule 18, waarin Y een metaalbevattend gedeelte afgeleid van een organometaalreagens voorstelt. De iminen met formule 18 kunnen worden verkregen door reaktie van deze organometaalreagentia met cyaanverbindingen met formule 19. Geschikte organometaalreagentia zijn bijvoorbeeld Grignard-reagentia met formule R_7MgX , waarin X een chloor-, broom- of joodatoom ($Y = MgX$) voorstelt en organolithiumverbindingen met formule R_1Li ($Y = Li$).

Ketonen met formule 5 kunnen worden verkregen door reaktie van carbonzuurderivaten, zoals een amide of zuurhalogenide, met een organometaalreagens, bijvoorbeeld door reaktie van een zuurchloride met formule 20 met een Grignard-reagens met formule R_7MgX , waarin X een chloor-, broom- of joodatoom voorstelt, bij een lage temperatuur of door reaktie van een carbonzuur met formule 21 met een organometaalreagens, bijvoorbeeld een organolithiumverbinding met formule R_1Li .

Ketonen met formule 6 kunnen worden bereid door reaktie van carbonzuurderivaten, zoals een amide of zuurhalogenide, met een organometaalreagens, bijvoorbeeld door reaktie van een zuurchloride met formule 12 met een Grignard-reagens met formule R_7MgX , waarin X een chloor-, broom- of joodatoom voorstelt, bij een lage temperatuur of door reaktie van een carbonzuur met formule 14 met een organometaalreagens, bijvoorbeeld een organolithiumverbinding met formule R_7Li .

Ketonen met formule 5 waarin R_1 een alkylgroep (bijvoorbeeld een methylgroep) voorstelt en ketonen met formule 6 waarin R_7 een alkylgroep (bijvoorbeeld een methylgroep) weergeeft, kunnen worden bereid door reaktie van een diazoalkaan (bijvoorbeeld diazomethaan) met aldehyden met resp. formules 22 en 6.

Aldehyden met formule 6 kunnen worden verkregen volgens in de stand der techniek bekende methoden. Hierna worden voorbeelden van geschikte methoden gegeven:

a) reductie van cyaanverbindingen met formule 19 met bijvoorbeeld di-tert.butylaluminiumhydride of diisobutylaluminiumhydride,

b) reductie van carbonzuurderivaten, bijvoorbeeld:

5 i) door reductie van verbindingen met formule 7, waarin Z een $CR_1R_2CONR_3R_4$ groep voorstelt en R_3 en R_4 een andere betekenis hebben dan waterstof, bijvoorbeeld met lithiumdiethoxyaluminiumhydride,

10 ii) door reductie van amidan gevormd door reactie van ethyleenimine met een zuurchloride met formule 12, bijvoorbeeld met lithiumaluminiumhydride als reductiemiddel,

iii) door reductie van zuurchloriden met formule 12, bijvoorbeeld met lithiumtri-tert.butoxyaluminiumhydride,

15 c) reactie van alcoholen (gevormd door reductie van carbonzuren met formule 14) met bijvoorbeeld het chroomtrioxyde-pyridinecomplex in dichloormethaan onder water vrije omstandigheden.

20 Verbindingen met formule 7 waarin Z een groep met formule $-CR_1=NOH$ of $-CR_1R_2CR_7=NOH$ is of ethers of esters daarvan, kunnen worden verkregen door reactie van hydroxylamine of een ether of ester daarvan met resp. ketonen met formule 5 of ketonen of aldehyden met formule 6.

25 Verbindingen met formule 7, waarin Z een groep met formule $-CR_1=NR_3$ of $-CR_1R_2CR_7=NR_3$ voorstelt kunnen worden bereid door reactie van aminen met formule NH_2R_3 resp. met/ketonen met formule 5 en ketonen of aldehyden met formule 6.

30 Het bereiden van verbindingen met formule 7 waarin Z een groep met formule $-CR_1=NY$ of $-CR_1R_2CR_7=NY$ is is hiervoor met betrekking tot verbindingen met resp. formules 16 en 18 beschreven.

35 Het bereiden van verbindingen met formule 7 waarin Z een groep met formule $-CR_1R_2CN$ voorstelt zal hierna met betrekking tot de cyaanverbindingen met formule 19 worden beschreven.

Verbindingen met formule 7 waarin Z een groep met formule $-CR_1R_2CONR_3R_4$ voorstelt kunnen worden verkregen door reactie van zuurderivaten, zoals esters en zuurhalogeniden (bijvoorbeeld de zuurchloriden met formule 12) met aminen met
5 formule HNR_3R_4 . Verbindingen met formule 7 waarin Z een $CR_1R_2CONH_2$ groep weergeeft kunnen worden bereid uit cyaanverbindingen met formule 19, bijvoorbeeld door hydratatie, met waterige zuren of door reactie met waterstofperoxyde in aanwezigheid van een base.

10 Iminen met de formules 8 en 9 kunnen worden verkregen door reactie van aminen met formule R_3NH_2 met aldehyden met resp. de formules 22 en 6.

Amiden met formule 10 kunnen worden verkregen door reactie van ammoniak met carbonzuurderivaten, bijvoorbeeld
15 zuurchloriden met formule 12, of uit cyaanverbindingen met formule 19, bijvoorbeeld door hydratatie met waterige zuren of door reactie met waterstofperoxyde in aanwezigheid van een base.

Amiden met formule 11 kunnen worden bereid door
20 reactie van ammoniak met carbonzuurderivaten, bijvoorbeeld zuurchloriden met formule 13 of kunnen worden verkregen uit cyaanverbindingen met formule 23, bijvoorbeeld door hydratatie met waterige zuren of door reactie met waterstofperoxyde in aanwezigheid van een base.

25 Amiden met formule 10 waarin R_1 en R_2 een waterstofatoom voorstellen en amiden met formule 11 waarin R_7 en R_8 een waterstofatoom zijn kunnen worden bereid uit zuurchloriden met resp. formule 20 en 12 door reactie met diazomethaan, waardoor een diazoketon wordt gevormd dat in aanwezigheid van ammoniak en een katalysator, bijvoorbeeld zilver,
30 tot het gewenste amide herarrangeert.

Carbonzuren met formules 14, 15 en 21 kunnen worden bereid door hydrolyse, bijvoorbeeld basische hydrolyse, van cyaanverbindingen met resp. formules 19, 23 en 17. De
35 carbonzuren met formules 14 en 15 kunnen worden bereid door reactie van amiden met resp. formules 10 en 11 met salpeterig —

5 zuur. Carbonzuren met formule 21 kunnen worden verkregen door
reactie van salpeterig-zuur met de amiden gevormd door reactie
van ammoniak met carbonzuurderivaten, bijvoorbeeld zuur-
chloriden met formule 20, of door reactie van cyaanverbindingen
met formule 17 met waterstofperoxyde in aanwezigheid van een
base.

10 De carbonzuren met formule 14 waarin R_1 en R_2
een waterstofatoom voorstellen en carbonzuren met formule 15
waarin R_7 en R_8 een waterstofatoom zijn kunnen worden bereid
uit zuurchloriden met resp. formules 20 en 12 door reactie
met diazomethaan, onder vorming van diazoketonen die in aanwezig-
heid van water en een katalysator, bijvoorbeeld zilver,
herarrangeren tot het gewenste zuur.

15 De cyaanverbindingen met formule 17 kunnen worden
verkregen door reactie van cyaanverbindingen met formule 24
met een 1,3-digesubstitueerd propaan, bijvoorbeeld 1,3-dibroom-
propaan, en een base, zoals natriumhydride.

20 Cyaanverbindingen met formule 19, waarin R_1 en
 R_2 een waterstofatoom voorstellen, kunnen worden bereid uit
cyaanverbindingen met formule 17, bijvoorbeeld volgens de hierna
volgende reeks reacties:

a) hydrolyse van de cyaangroep tot een carbonzuur
met formule 21,

25 b) reactie van het carbonzuur met bijvoorbeeld
lithiumaluminiumhydride of het boraan-dimethylsulfidecomplex
tot de overeenkomstige alcohol,

c) vervanging van de hydroxylgroep van de
alcohol door een afsplitsbare groep, bijvoorbeeld een p-tolueen-
sulfonyloxygroep, en

30 d) vervanging van de afsplitsbare groep door
een cyaangroep.

35 Op overeenkomstige wijze kunnen cyaanverbindingen
met formule 23 uit cyaanverbindingen met formule 19 worden ver-
kregen. Cyaanverbindingen met formule 19 waarin één of beide
substituenten R_1 en R_2 een andere betekenis hebben dan water-

stof kunnen uit de overeenkomstige cyaanverbindingen met formule 19, waarin R_1 en/of R_2 een waterstofatoom voorstellen, worden verkregen door bijvoorbeeld alkylering met een alkylhalogenide in aanwezigheid van een base, zoals lithiumdiisopropylamide.

Cyaanverbindingen met formule 19 waarin R_2 een waterstofatoom voorstelt kunnen eveneens worden bereid door reactie van ketonen met formule 5 of een aldehyde met formule 22 met een reagens voor het invoeren van een cyaangroep, zoals p-tolueensulfonylmethylisocyanide. Op een overeenkomstige wijze kunnen cyaanverbindingen met formule 23 uit aldehyden of ketonen met formule 6 worden verkregen.

Zuurchloriden met de formules 20, 12 en 13 kunnen worden bereid door reactie van carbonzuren met resp. de formules 21, 14 en 15 met bijvoorbeeld thionylchloride.

Aldehyden met formule 22 kunnen volgens uit de stand der techniek bekende methoden worden verkregen. Hierna worden voorbeelden van geschikte methoden gegeven:

a) reductie van cyaanverbindingen met formule 17 met bijvoorbeeld di-tert.butylaluminiumhydride of diisobutylaluminiumhydride,

b) reductie van carbonzuurderivaten, bijvoorbeeld

i) door reductie van tertiaire amiden gevormd door reactie van secundaire aminen met zuurchloriden met formule 20, bijvoorbeeld indien het secundaire amine een dialkylamine is onder toepassing van lithiumdiethoxyaluminiumhydride als reductiemiddel of indien het secundaire amine ethyleenimine is onder toepassing van lithiumaluminiumhydride als reductiemiddel,

ii) door reductie van zuurchloriden met formule 20 met bijvoorbeeld lithiumtri-tert.butoxyaluminiumhydride.

c) oxydatie van alcoholen (bereid door reductie van carbonzuren met formule 21) met bijvoorbeeld het chromtrioxyde-pyridinecomplex in dichloormethaan onder watervrije

omstandigheden.

Ketonen met formule 5, (behalve die waarin R_5 en R_6 een waterstofatoom en R_1 een methyl- of ethylgroep voorstellen), ketonen met formule 6 en aldehyden met formule 6
5 (behalve die waarin R_1 , R_2 , R_5 en R_6 een waterstofatoom voorstellen), de verbindingen met formule 7 (behalve die waarin $Z = CR_1 = NY$ en R_5 en R_6 een waterstofatoom en R_1 een methyl- of ethylgroep voorstellen), de iminen met formule 8 (behalve die waarin R_5 en R_6 een waterstofatoom voorstellen), 9, 16
10 (behalve die waarin R_5 en R_6 een waterstofatoom en R_1 een methyl- of ethylgroep voorstellen) en 18, de amidn met formules 10 en 11, de carbonzuren met formule 14 (behalve die waarin R_1 , R_2 , R_5 en R_6 een waterstofatoom voorstellen) en 15, de cyaanverbindingen met formules 19 en 23 en de zuurchloriden met
15 formule 12 (behalve die waarin R_1 , R_2 , R_5 en R_6 een waterstofatoom voorstellen) en 13 die hierin zijn beschreven als tussenprodukten, zijn nieuwe verbindingen. Sommige cyaanverbindingen met formules 17 en 24 zijn nieuwe verbindingen. Dergelijke nieuwe verbindingen vormen een ander aspect van de onderhavige
20 uitvinding.

Nieuwe formamiden met formule 25 zijn hierin beschreven als tussenprodukten bij het bereiden van verbindingen met formule 1 en dergelijke nieuwe formamiden maken een ander aspect van de uitvinding uit.

25 De therapeutische werking van de verbindingen met formule 1 volgens de uitvinding is geïndiceerd door op de volgende wijze het vermogen van deze verbindingen de hypothermische effecten van reserpine om te buigen te bepalen. Mannetjesmuizen van de Charles River CD1 stam met een gewicht tussen
30 18 en 30 g werden verdeeld in groepen van 5 en ad libitum voorzien van voedsel en water. Na 5 dagen werd de lichaamstemperatuur van elke muis oraal opgenomen en de muizen werden intraperitoneaal geïnjecteerd met reserpine (5 mg/kg) opgelost in gedeïoniseerd water dat ascorbinezuur (50 mg/ml) bevatte.
35 De geïnjecteerde hoeveelheid vloeistof bedroeg 10 ml/kg

lichaamsgewicht. 9 Uren na het begin van de proef werd het
voedsel weggenomen, doch water was nog ad libitum beschikbaar.
24 Uren na het begin van de proef werden de temperaturen van
de muizen weer opgenomen en aan de muizen werden de te onder-
5 zoeken verbinding gesuspenderd in een 0,25 %'s oplossing van
hydroxyethylcellulose (onder de handelsnaam Cellosize QP 15000
door Union Carbide in de handel gebracht) in gedeïoniseerd
water in een dosis van 10 ml/kg lichaamsgewicht toegediend.
3 Uren later werden de temperaturen van alle muizen weer
10 opgenomen. Het percentage omkering van het door reserpine
geïnduceerde verlies aan lichaamstemperatuur werd daarna berekend
met behulp van de formule:

$$\frac{(\text{temperatuur na 27 uren} - \text{temperatuur na 24 uren})}{(\text{temperatuur na 5 uren} - \text{temperatuur na 24 uren})} \times 100$$

15 De gemiddelde waarde voor elke groep van 5 muizen
werd bij verschillende doseringen berekend, teneinde het
mogelijk te maken een waarde van de gemiddelde dosis/die een
50 %'s ombuiging (ED_{50}) ^{te verkrijgen} veroorzaakt. Alle verbindingen, eind-
20 produkten van de hierna volgende voorbeelden, gaven ED_{50} -waarden
van 30 mg/kg of minder. Het zal deskundigen duidelijk zijn
dat uit deze proeven blijkt dat de verbindingen volgens de
uitvinding een antidepressieve werking bij mensen uitoefenen.

In de hierna volgende tabel zijn verbindingen
volgens de uitvinding met formule 1 opgenomen die bij de hiervoor
25 beschreven proef ED_{50} -waarden van 10 mg/kg of minder hebben.

30

Tabel A

- 1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl7ethylamine hydrochloride,
N-methyl-1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl7ethylamine.hydro-
chloride,
5 N,N-dimethyl-1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl7ethylamine.hydro-
chloride,
1-1-(4-joodfenyl)cyclobutyl7ethylamine.hydrochloride,
N-methyl-1-1-(4-joodfenyl)cyclobutyl7ethylamine.hydrochloride,
N,N-dimethyl-1-1-(4-joodfenyl)cyclobutyl7ethylamine.hydro-
10 chloride,
N-methyl-1-1-(2-nafty1)cyclobutyl7ethylamine.hydrochloride,
N,N-dimethyl-1-1-(4-chloor-3-trifluormethylfenyl)cyclobutyl7-
ethylamine.hydrochloride,
1-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7butylamine.hydrochloride,
15 N-methyl-1-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7butylamine.hydro-
chloride,
N,N-dimethyl-1-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7butylamine.hydro-
chloride,
1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl7butylamine.hydrochloride,
20 N-methyl-1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl7butylamine.
hydrochloride,
N,N-dimethyl-1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl7butylamine.
hydrochloride,
1-1-(4-bifenylyl)cyclobutyl7butylamine.hydrochloride,
25 N,N-dimethyl-1-1-(4-bifenylyl)cyclobutyl7butylamine.hydro-
chloride,
1-1-(4-chloor-3-fluorfenyl)cyclobutyl7butylamine.hydrochloride,
N-formyl-1-1-(4-chloor-3-fluorfenyl)cyclobutyl7butylamine,
1-1-(3-chloor-4-methylfenyl)cyclobutyl7butylamine.hydro-
30 chloride,
N-formyl-1-1-fenylcyclobutyl7butylamine,
1-1-(3-trifluormethylfenyl)cyclobutylamine.hydrochloride,
1-1-(nafth-2-yl)cyclobutyl7butylamine.hydrochloride,
1-1-(6-chloornafth-2-yl)cyclobutyl7butylamine,
35 N-methyl-1-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7-2-methylpropylamine.

- hydrochloride,
1-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7pentylamine.hydrochloride,
N-methyl-1-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7pentylamine.
hydrochloride,
5 N,N-dimethyl-1-1-fenylcyclobutyl7-3-methylbutylamine.
hydrochloride,
1-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7-3-methylbutylamine.hydrochloride,
N-methyl-1-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7-3-methylbutylamine,
hydrochloride,
10 N,N-dimethyl-1-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7-3-methyl-butyl-
amine.hydrochloride,
N-formyl-1-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7-3-methylbutylamine,
N,N-dimethyl-1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl7-3-methyl-
butylamine.hydrochloride,
15 N-methyl-1-1-(nafth-2-yl)cyclobutyl7-3-methylbutylamine.
hydrochloride,
N-methyl-1-1-(3,4-dimethylfenyl)cyclobutyl7-3-methyl-butyl-
amine.hydrochloride,
1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7(cyclopropyl)methylamine.hydro-
20 chloride,
N-methyl-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7(cyclopentyl)methyl-
amine.hydrochloride,
1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7(cyclohexyl)methylamine.hydro-
chloride,
25 N-methyl-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7(cyclohexyl)methyl-
amine.hydrochloride,
1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl7(cyclohexyl)methylamine.
hydrochloride,
N-methyl-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl7(cyclohexyl)methyl-
30 amine.hydrochloride,
1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7(cyclohexyl)methylamine.hydro-
chloride,
1-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7-2-cyclopropylethylamine.
hydrochloride,
35

- N,N-dimethyl-1-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl-2-cyclohexyl-ethylamine.hydrochloride,
α-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl/benzylamine.hydrochloride,
N-methyl-α-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl/benzylamine.hydrochloride,
5 1-1-(4-chloor-2-fluorfenyl)cyclobutyl/butylamine,
N,N-dimethyl-1-1-(4-chloor-2-fluorfenyl)cyclobutyl/butylamine.hydrochloride,
1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl/methyl}propylamine.hydrochloride,
10 N,N-dimethyl-1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl/methyl}-propylamine.hydrochloride,
N,N-dimethyl-2-1-(4-joodfenyl)cyclobutyl/ethylamine.hydrochloride,
15 N-ethyl-1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl/ethylamine.hydrochloride en
N,N-diethyl-1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl/ethylamine.hydrochloride.

In de volgende voorbeelden zijn alle verbindingen met gebruikelijke analytische methoden gekarakteriseerd en hiervan werden bevredigende elementair analyses verkregen. Alle temperaturen en kookpunten zijn uitgedrukt in °C.

5 Voorbeeld I

Een oplossing van 25 g 3,4-dichloorbenzylcyanide en 15 ml 1,3-dibroompropan in 150 ml droge dimethylsulfoxyde werd in een stikstofatmosfeer toegedruppeld aan een geroerd mengsel van 7,5 g natriumhydride gedispergeerd in 7,5 g minerale
10 olie en 200 ml dimethylsulfoxyde bij een temperatuur tussen 30 en 35°C. Het mengsel werd 2 uren bij kamertemperatuur geroerd en daarna werden 8 ml propanol-2 en daarna 110 ml water toegedruppeld. Het mengsel werd door diatomeeenaarde van het merk
Celite gefiltreerd en het vaste residu werd gewassen met ether.

15 De etherlaag werd afgescheiden, gewassen met water, gedroogd en ingedampt. ^{Door}destilleren werd 1-(3,4-dichloorfenyl)-1-cyclobutaancarbonitril (kookpunt : 108 - 120°C bij 0,15 mm Hg) gewonnen. Deze methode is een modificatie van die beschreven door Butler en Pollatz (J. Org. Chem., Vol. 36, no. 9, 1971,
20 blz. 1308).

Het op de hiervoor beschreven wijze bereide 1-(3,4-dichloorfenyl)-1-cyclobutaancarbonitril (21,7 g) werd opgelost in 50 ml droge ether en deze oplossing werd onder stikstof toegevoegd aan het produkt van de reactie van
25 gasvormig methylbromide met 3,9 g magnesiumkrullen in 150 ml droge ether. Daarna werd het mengsel 2 uren bij kamertemperatuur geroerd en vervolgens 2 uren onder terugvloeiing verhit. Vervolgens werden fijngemaakt ijs en daarna 100 ml geconcentreerd zoutzuur toegevoegd en het mengsel werd 2 uren
30 onder terugvloeiing verhit. Daarna werd de etherlaag afgescheiden, gewassen met water en waterige natriumbicarbonaat, gedroogd en ingedampt. Door destilleren werd 1-acetyl-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutaan (kookpunt: 108-110°C bij 0,2 mm Hg) afgescheiden.

Op de hiervoor beschreven wijze bereide
35 1-acetyl-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutaan (9,1 g), 6,5 ml

formamide en 3 ml 98 %'s mierzuur werden 16 uren bij 180°C verhit, waardoor N-formyl-1-1-(3,4-dichloorfenyl)-cyclobutyl⁷ethylamine werd verkregen. Daarna voegde men 20 ml geconcentreerd zoutzuur toe en verhitte het mengsel 3 uren
5 onder terugvloeiing. Vervolgens werd de oplossing afgekoeld gewassen met ether en voegde men een natriumhydroxydeoplossing toe. Het produkt werd geextraheerd met ether en het etherextract werd gewassen met water, gedroogd en ingedampt. Door destilleren werd 1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl⁷ethylamine (kookpunt:
10 112-118°C bij 0,2 mm Hg) afgescheiden. Het amine werd opgelost in propanol-2 en geconcentreerd zoutzuur en de verkregen oplossing werd drooggedampt, waardoor met 1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl⁷ethylamine.hydrochloride (smeltpunt: 185-195°C) verkreeg. (formule 1, n = 0; R₁=Me; R₂, R₃ en R₄ = H; R₅ =4-Cl
15 en R₆=3-Cl).

Voorbeeld Ia

De hiervoor beschreven bereiding van N-formyl-1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl⁷ethylamine (smeltpunt: 124-125°C) (voorbeeld I(a), formule 1, n = 0; R₁=Me; R₂=H; R₃=H; R₄=CHO; R₅=4-Cl en R₆=3-Cl) werd herhaald en het produkt
20 werd afgescheiden door het reaktiemengsel af te koelen en het gevormde vaste produkt af te filtreren. Het formamide werd daarna gehydrolyseerd met geconcentreerd ^{water-}stofchloride in gedestilleerde alcohol, waardoor het hydrochloride van 1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl⁷ethylamine werd verkregen.
25

Op overeenkomstige wijze als hiervoor beschreven in voorbeeld Ia werden de volgende verbindingen bereid. Omstandigheden voor de hydrolyse van de formamiden die volgens geschikte methoden werden afgescheiden zijn vermeld in de voetnoten.

Verbindingen met formule 34

Voorbeeld	R ₁	R ₅	R ₆	kpt. (vrije base)	smpt. van het HCl zout	noot
I(b)	methyl	Cl	H	107°/1,2 mm Hg		A
I(c)	n-butyl	Cl	H		138-139°	B
I(d)	methyl	I	H		205-207°	C
I(e)	methyl	Cl	CF ₃		216-217°	D

A. Waterige HCl-industriële gedenatureerde alcohol.

B. Het 1-valeryl-1-(4-chloorfenyl)cyclobutaan werd bereid in tetrahydrofuran. De hydrolyse werd uitgevoerd met geconcentreerde HCl-industriële gedenatureerde alcohol.

C. Geconcentreerde HCl-diethyleenglycoldimethylether (op overeenkomstige wijze als hierna beschreven in voorbeeld XII).

D. Geconcentreerde HCl-industriële gedenatureerde alcohol.

Voorbeeld II

Men mengde 4,04 g van het produkt van voorbeeld I, 0,5 ml water en 3,6 ml 98 %'s mierzuur onder koelen. Daarna voegde men 3,8 ml 37-50 %'s waterige formaldehyde toe en verhitte de oplossing 5 uren op een temperatuur tussen 85 en 95°C. Vervolgens dampte men de oplossing droog, zuurde het residu aan met geconcentreerd zoutzuur en verwijderde het water door herhaalde malen toevoegen van propanol-2, gevolgd door indampen onder verminderde druk. De kristallen van N,N-dimethyl-1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl7ethylamine hydrochloride (smpt.: 211-213°C) (formule 1, n = 0; R₁ = Me; R₂ = H; R₃, R₄ = Me; R₅ = 4-Cl; R₆ = 3-Cl) werden afgescheiden.

Op een wijze die overeenkomt met die welke hiervoor is beschreven werden de verbindingen van de voorbeelden I(b) en I(d) omgezet in de hierna volgende verbindingen.

Verbindingen met formule 26

Voorbeeld	uitgangsmateriaal	R ₁	R ₅	R ₆	smpt. van het HCl zout	kpt. van de vrije base
II(a)	I(b)	methyl	Cl	H		98-100°/0,5 mm
II(b)	I(d)	methyl	J	H	260-261°	

Voorbeeld III

Op analoge wijze aan die beschreven hiervoor
in de voorbeelden I en II werd N,N-dimethyl-1- γ -1-(4-bifenylyl)
cyclobutyl γ ethylamine.hydrochloride (smeltpunt: 196-197°C)
5 bereid (formule 1 n=0; R₁=Me; R₂=H; R₃,R₄ = Me; R₅=4-fenyl en
R₆ = H).

Voorbeeld IV

15 g 1-acetyl-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutaan,
bereid als beschreven in voorbeeld I, 47,5 ml N-methylformamide,
10 10,3 ml 98 %'s mierzuur en 1,5 ml van een 25 %'s oplossing van
methyamine in water werden gemengd en 8 uren onder roeren
verhit op een temperatuur tussen 170 en 180°C. Daarna werd het
mengsel afgekoeld en geextraheerd met ether. Het etherextract
werd gewassen, gedroogd en ingedampt, waardoor een lichtgele
15 olie werd verkregen die 2 uren onder terugvloeiing werd verhit
met 50 ml geconcentreerdzoutzuur. Men voegde 50 ml industriële
gedenatureerde alcohol (IMS) toe en verhitte het mengsel
16 uren onder terugvloeiing. Daarna koelde men het mengsel af
tot 0°C, filtreerde het witte neerslag af, waste het met aceton
20 en droogde het. Het verkregen produkt, N-methyl-1- γ -1-(3,4-
dichloorfenyl)cyclobutyl γ ethylamine.hydrochloride heeft een
smeltpunt van 254-256°C (formule 1 n = 0; R₁ = Me; R₂ = H;
R₃ = Me; R₄ = H; R₅ = 4-Cl en R₆ = 3-Cl).

Op analoge wijze als hiervoor beschreven werden
25 de volgende verbindingen met formule 1 bereid:

Verbindingen met formule 27

Voorbeeld	R ₁	R ₅	R ₆	kpt. van het amine	smpt. van het HCl zout	noot	
5	IV(a)	Me	Cl	H	98-100°/0,15 mm	240-241°	
	IV(b)	Me	H	Cl		269-272°	
	IV(c)	Me	Br	H	96-98°/0,1 mm		
	IV(d)	Me	H	Br		251-255°	
	IV(e)	Me	CF ₃	H		219-221°	
	IV(f)	Me	H	CF ₃		225-228°	
10	IV(g)	Me	-(CH = CH) ₂ -			254-257°	
	IV(h)	Me	Cl	CF ₃		198-200°	
	IV(i)	Et	Cl	H		238-240°	
	IV(j)	Pr	Cl	H		228-229°	A
	IV(k)	Bu	Cl	H		152-153°	A
15	IV(l)	Me	I	H		242-243°	

Noot A: het ketonuitgangsmateriaal werd in tetrahydrofuran in plaats van ether als oplosmiddel uitgevoerd.

Voorbeeld V

20 Een mengsel van 50 ml van een 70 %'s oplossing van ethylamine in water en 100 ml water werd geleidelijk gemengd met een mengsel van 50 ml 98 %s mierzuur en 100 ml water, waardoor een neutrale oplossing werd verkregen die bij 100°C/100 mm Hg werd ingedampt totdat 180 ml water waren verzameld. Het residu werd verhit op 140°C en 10,4 g 1-acetyl-1-(4-chloorfenyl)cyclobutaan, op analoge wijze bereid als beschreven in 25 voorbeeld I voor 1-acetyl-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutaan, en 10 ml 98 %'s mierzuur werden toegevoegd. Men verhitte dit mengsel 16 uren in een oliebad op een temperatuur van 180-200°C. Daarna destilleerde men het mengsel totdat een 30 inwendige temperatuur van 170°C was bereikt en men hield het mengsel 2 uren op deze temperatuur. Eventueel aanwezig vluchtig materiaal werd door destilleren bij 160°C/20 mm verwijderd en het residu werd 3 uren onder terugvloeiing verhit met 15 ml geconcentreerd zoutzuur en 15 ml industriële gedenatureerde 35 alcohol (IMS). De IMS werd met een roterende verdampings-

inrichting verdampt en het residu werd uitgewassen met ether. De pH van de waterfase werd met natriumhydroxyde ingesteld op 12 en men extraheerde met ether. Het verkregen etherextract werd gedroogd en hieruit verkreeg men na verdampen een residu, dat met zoutzuur werd behandeld. Aldus verkreeg men N-ethyl-1-
5 1-(4-chloorfenyl)-cyclobutylethylamine.hydrochloride (smeltpunt: 203-205°C) (formule 1 n = 0; R₁ = Me; R₂ = H; R₃ = Et; R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = H).

Voorbeeld VI

10 15 g 1-(4-Chloorfenyl)-1-cyclobutaancarbonitril, op een wijze bereid analoog aan 1-(3,4-dichloorfenyl)-cyclobutaancarbonitril van voorbeeld I, in 50 ml droge ether werden toegevoegd aan het produkt van de reactie van 3,18 g magnesiumkrullen en 15,99 g propylbromide in 50 ml droge ether. De
15 ether werd vervangen door tetrahydrofuran en het mengsel werd 18 uren onder roeren verhit onder terugvloeiing. Men koelde het mengsel af en voegde ijs en daarna 52 ml geconcentreerd zoutzuur toe. Men roerde het verkregen mengsel 10 uren onder terugvloeiing en extraheerde met ether. Uit de etherextracten ver-
20 kreeg men een residu, waaruit 1-butyryl-1-(4-chloorfenyl)-cyclobutaan (kookpunt: 106-108°C/0,3 mm Hg) werd gedestilleerd.

Men voegde een mengsel van het keton dat op de hiervoor beschreven wijze was bereid (21 g) en 6 ml 98 %'s mierzuur gedurende 1,5 uren en bij 160°C toe aan 15 ml formamide. Na het toevoegen verhoogde men de temperatuur tot
25 180-185°C en hield het reaktiemengsel 5 uren binnen dit traject. Men koelde het mengsel af en extraheerde met chloroform, waardoor men een dikke gom verkreeg, waaruit door verhitten met petroleumether (kookpunt: 60-80°C) een kleurloos
30 vast produkt werd verkregen dat uit petroleumether (kookpunt: 60-80°C) werd herkristalliseerd. Aldus verkreeg men N-formyl-1-1-(4-chloorfenyl)cyclobutylbutylamine (smeltpunt: 97,5-98,5°C (formule 1 n = 0; R₁ = propyl; R₂ = H; R₃ = H; R₄ = CHO; R₅ = 4-Cl; R₆ = H).

35 Voorbeeld VII

Voorbeeld VII

Een oplossing van 35,2 g, 1-(3,4-dichloorfenyl)-1-cyclobutaancarbonitril, bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld I, in 100 ml ether werd toegevoegd aan een oplossing van propylmagnesiumbromide, dat was bereid door reactie van 32 g propylbromide met 6,36 g magnesiumkrullen in 100 ml ether. Men verving de ether door droge toluen en verhitte het mengsel 1 uur onder terugvloeiing. Daarna voegde men 200 ml water en vervolgens 120 ml geconcentreerd zoutzuur toe en verhitte het mengsel 1 uur onder terugvloeiing. Het reactiemengsel werd geextraheerd met ether en na wassen en drogen van het extract verkreeg men een residu, waaruit 1-butyryl-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutaan (kpt.: 120-128°C bij 0,25 mm) werd gedestilleerd.

37,0 G van het keton dat op de hiervoor beschreven wijze was bereid en 9 ml 98 %'s mierzuur werden bij 170°C toegevoegd aan 23,5 ml formamide, waarna men de temperatuur 5 uren op 175-180°C hield. Men voegde nog een portie van 4,5 ml mierzuur toe en hield het mengsel nog 15 uur op een temperatuur tussen 175 en 180°C. Men extraheerde het mengsel met ether, waaruit men door verdampen een dikke olie verkreeg, die uit petroleumether (kookpunt: 60-80°C) werd gekristalliseerd. Aldus verkreeg men N-formyl-1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl1/butylamine met een smeltpunt van 103-105°C (formule I, n = 0; R₁ = propyl; R₂ = H; R₃ = H; R₄ = CHO; R₅ = 4-Cl en R₆ = 3-Cl).

Op analoge wijze als hiervoor beschreven werden de volgende verbindingen bereid:

Verbindingen met formule 28

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

Voorbeeld VIII

Men voegde 4,0 g van het produkt van voorbeeld VII in 25 ml droge tetrahydrofuran in een stikstofatmosfeer snel toe aan een geroerd mengsel van 1,4 g lithiualuminiumhydride in 25 ml droge tetrahydrofuran. Daarna verhitte men het mengsel 5 uren onder terugvloeiing en koelde het vervolgens af. Men voegde 15 ml water en daarna 3 ml van een 10 %'s natriumhydroxydeoplossing toe en filtreerde het mengsel door diatomeeënaarde van het merk Celite. Het produkt werd geextraheerd met ether, teruggeextraheerd met 5N-zoutzuur en de waterlaag werd alkalisch gemaakt en geextraheerd met ether. Men verkreeg uit het etherextract een olie, die werd opgelost in 5 ml propanol-2 en voegde geconcentreerd zoutzuur toe tot pH 2. Door indampen van de verkregen oplossing verkreeg men een wit produkt, dat werd verzameld, gewassen met aceton en gedroogd. Het produkt was N-methyl-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutylbutylaminehydrochloride en had een smeltpunt van 234-235°C. (formule 1 n = 0; R₁ = propyl; R₂ = H; R₃ = H; R₄ = Me; R₅ = 4-Cl en R₆ = 3-Cl).

Op analoge wijze als hiervoor beschreven werden de volgende verbindingen bereid:

Verbindingen met formule 27

Voorbeeld	R ₁	R ₅	R ₆	smpt.(°C)
VIII(a)	fenyl	Cl	H	275-278°
VIII(b)	propyl	Cl	H	223-228°

Voorbeeld IX

Men voegde bij een temperatuur tussen 25 en 30°C een oplossing van 10 g van het produkt van voorbeeld VII in 50 ml ether toe aan 40 ml van een 70 %'s oplossing van natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydride, van het merk Red-al, in toluen. Daarna roerde men het mengsel 4 uren bij deze temperatuur. Vervolgens druppelde men onder koelen 25 ml water toe en filtreerde het mengsel door diatomeeënaarde (Celite). Daarna voegde men waterige natriumhydroxyde toe en extraheerde met ether. Het etherextract werd gewassen met water

en teruggeextraheerd met 5N-zoutzuur. Op het scheidingsvlak scheidde zich een wit, vast produkt (smeltpunt: 232-235°C) af, dat werd verzameld. Men voegde aan de waterfase een base toe en extraheerde verder met ether. Door indampen van het ether-extract verkreeg men een olie, die werd opgelost in 5 ml propanol-2 en voegde geconcentreerd zoutzuur toe tot pH 2. Door droogdampen verkreeg men een wit, vast produkt (smeltpunt: 233-236°C). Men voegde de witte vaste produkten samen en herkristalliseerde uit propanol-2. Aldus verkreeg men N-methyl-1-
 10 /-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl/butylamine.hydrochloride (smeltpunt: 236-237°C) (formule 1n = 0; R₁ = propyl; R₂ = H; R₃ = H; R₄ = Me; R₅ = 4-Cl en R₆ = 3-Cl).

Op analoge wijze als hiervoor beschreven werden de volgende verbindingen bereid. Indien het formyluitgangsmateriaal onoplosbaar was in ether, werd een oplossing van het reductiemiddel aan een geroerde suspensie van de formylverbinding toegevoegd. Nam de afmeting van de R₁-groep toe, dan werden de hydrochloridezouten van de gewenste verbindingen minder oplosbaar in de waterfase en oplosbaarder in de organische
 15 fase, zodat geschikte modificaties van de afscheidingswerkwijze nodig waren, zoals deskundigen duidelijk zal zijn.

Verbindingen met formule 27

	Voorbeeld	R ₁	R ₅	R ₆	smpt.
	IX(a)	isopropyl	Cl	H	257-259°
25	IX(b)	sec.butyl	Cl	H	209-212°
	IX(c)	isobutyl	Cl	H	225-233°
	IX(d)	cyclopentyl	Cl	H	252-256°
	IX(e)	n-hexyl	Cl	H	117-118°
	IX(f)	4-methoxyfenyl	Cl	H	264-266°
30	IX(g)	3-methoxyfenyl	Cl	H	254-255°
	IX(h)	2-methoxyfenyl	Cl	H	149-153°
	IX(i)	cyclohexyl	Cl	H	170-172°
	IX(j)	isobutyl	-(CH = CH) ₂ -		256-259°
	IX(k)	cyclohexyl	Cl	Cl	223-224°
35	IX(l)	isobutyl	Me	Me	(1)

Voorbeeld	R ₁	R ₅	R ₆	smpt.
IX(m)	propyl	OMe	H	173-175°
IX(n)	methyl	fenyl	H	116-118°

(1) kookpunt van de vrije base >150° bij 1,0 mm Hg.

5 Voorbeeld X

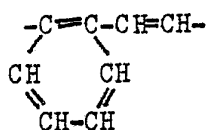
Men mengde 4 g van het produkt van voorbeeld VII, 25 ml van dimethylether van diethyleenglycol, 10 ml water en 10 ml geconcentreerd zoutzuur en verhitte dit mengsel 9 uren onder terugvloeiing. Daarna waste men de oplossing met ether en voegde een waterige natriumhydroxydeoplossing toe voordat geextraheerd werd met ether. Men waste het etherextract met een natriumchlorideoplossing en water en verkreeg bij indampen een olie. Men loste 3,19 g van deze olie op in een mengsel van 4 ml propanol-2 en 20 ml ether en voegde 1,5 ml geconcentreerd zoutzuur toe. Het oplosmiddel werd onder verminderde druk verdampt. Door herhaald oplossen in industriële gedenatureerde alcohol en verdampen onder verminderde druk verkreeg men een gom, die bij verwarmen onder verminderde druk vast werd. Het produkt werd herkristalliseerd uit petroleum-ether (kookpunt: 100-120°C) en had een smeltpunt van 201-203°C. Het produkt was 1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutylbutylaminehydrochloride (formule 1 n = 0; R₁ = propyl; R₂ = H; R₃, R₄ = H; R₅ = 4-Cl en R₆ = 3-Cl).

Op analoge wijze als beschreven hiervoor werden de volgende verbindingen bereid. Indien de afmeting van de R₁-groep toenam, werden de hydrochloridezouten van de gewenste verbindingen minder oplosbaar in de waterfase en oplosbaarder in de organische fase, zodat geschikte modificaties bij de afscheidingswerkwijzen nodig waren.

30

Verbindingen met formule 34

	Voorbeeld	R ₁	R ₅	R ₆	smpt.
	X(a)	isopropyl	Cl	H	200-202°
	X(b)	sec-butyl	Cl	H	178-179°
5	X(c)	isobutyl	Cl	H	163-165°
	X(d)	cyclopentyl	Cl	H	185-210° (ontl.)
	X(e)	fenyl	Cl	H	271-276°
	X(f)	4-methoxyfenyl	Cl	H	214-219°
	X(g)	cyclohexyl	Cl	H	206-210°
10	X(h)	isobutyl	H	H	210-212°
	X(i)	cyclopropyl	Cl	H	204-206°
	X(j)	propyl	Ph	H	235-236°
	X(k)	propyl	Me	Cl	214-217°
	X(l)	propyl	-(CH=CH) ₂ -		157-159°
15	X(m)	cycloheptyl	Cl	H	156-162°
	X(n)	cyclohexyl	Cl	Cl	215°
	X(p)	methyl	Cl	F	215-217°
	X(q)	propyl	OMe	H	178-179°
	X(r)	propyl	Cl	F	186-188°
20	X(s)	propyl	Cl	H	174-175°
	X(t)	cyclohexylmethyl	Cl	H	148-150°
	X(u)	cyclopropylmethyl	Cl	H	184-185°
	X(v)	propyl	-CH=CH-CCl=CH-		(a)
	X(w)	propyl	H	CF ₃	126-128°
25	X(x)	4-fluorfenyl	Cl	H	279°
	X(y)	methyl	-C=C-CH=CH-		248-262°



(a) kookpunt van de vrije base 168°C/0,05 mm-Hg.

30 (b) diethyleenglycoldimethylether vervangen door ethyleenglycoldimethylether.

Op analoge wijze als hiervoor beschreven werden
 1-1-(4-chloor-2-fluorfenyl)cyclobutyl7butylamine (kpt.: 99°C/
 0,05 mm) (formule 1 n = 0; R₁ = propyl; R₂, R₃ en R₄ = H;
 35 R₅ = 4-Cl; R₆ = 2-F), 1-1-(2-fluorfenyl)cyclobutyl7butylamine.

hydrochloride (smeltpunt: 175-177°C). (formule 1 n = 0; R₁ = propyl; R₂, R₃, R₄, R₅ = H en R₆ = 2-F) en 1-1-(4-chloor-2-methyl)cyclobutyl7butylamine.hydrochloride (smpt.: 188-190°C)
5 R₆ = 2-Me) bereid als in resp. de voorbeelden X(z), X(aa) en X(bb).

Voorbeeld XI

Men mengde 3,3 g van het produkt van voorbeeld X(c) in de vorm van de vrije base, 2,99 g mierzuur en 1 ml
10 water onder koelen. Daarna voegde men 3,93 ml 37-40 %'s waterige formaldehyde toe en verhitte het mengsel 18 uren op een temperatuur tussen 85 en 95°C. Men voegde een overmaat verdund zoutzuur toe en dampte de oplossing droog. Het residu werd met een 5 N-natriumhydroxydeoplossing alkalisch
15 gemaakt en het produkt werd in ether geextraheerd. Verdamping van de ether gaf een lichtgele olie, die werd opgelost in een mengsel van 4 ml propanol-2 en 20 ml ether, waaraan men 2 ml geconcentreerd zoutzuur toedruppelde. Men dampte de oplossing in en loste het residu herhaalde malen op in ether
20 en dampte het onder verminderde druk droog, waardoor men een gom verkreeg, die men met petroleumether (kookpunt: 60-80°C) behandelde. Aldus verkreeg men een geel, vast produkt, dat men uit aceton herkristalliseerde. Dit produkt was N,N-dimethyl-1-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7-3-methylbutylamine.hydrochloride (smeltpunt: 195-197°C). (formule 1 n = 0; R₁ = isobutyl;
25 R₂ = H; R₃, R₄ = Me; R₅ = 4-Cl en R₆ = H).

Op analoge wijze als hiervoor beschreven heeft men de volgende verbindingen met formule 1 bereid.

Verbindingen met formule 26

	voorbeeld	uitgangs- materiaal	R ₁	R ₅	R ₆	smpt.
	XI(a)	X(h)	isobutyl	H	H	195-198°
5	XI(b)	X(j)	propyl	Ph	H	194-196°
	XI(c)	X(n)	cyclohexyl	Cl	Cl	227-228°
	XI(d)	X(q)	propyl	OMe	H	187-188°
	XI(e)	X(s)	propyl	Cl	H	194-196°
	XI(f)	X(t)	cyclohexyl methyl	Cl	H	194-196°
10	XI(g)	X(u)	cyclopropyl methyl	Cl	H	165-167°
	XI(h)	X(v)	propyl	-CH=CH-CCl=CH-		(a)
	XI(i)	—	isobutyl	Cl	Cl	225-226°
15	XI(j)	X(x)	4-fluorfenyl	Cl	H	234°
	XI(k)	—	propyl	iso- propyl	H	211-213°

(a) kookpunt van de vrije base <250°C/0,05 mm Hg.

Voorbeeld XI(1)

20 Op analoge wijze als hiervoor beschreven heeft men N,N-dimethyl-1-1-(4-chloor-2-fluorfenyl)cyclobutyl⁷ butylamine hydrochloride (smpt.: 183°C) bereid. (formule 1 n = 0; R₁ = propyl; R₂ = H; R₃, R₄ = Me; R₅ = 4-Cl en R₆ = 2-F).

Voorbeeld XII

25 Men mengde 8,3 g van het produkt van voorbeeld VII, 50 ml van de dimethylether van diethyleenglycol, 20 ml water en 20 ml geconcentreerd zoutzuur en verhitte dit mengsel 16 uren onder terugvloeiing. Daarna goot men het mengsel uit in water, voegde een waterige natriumhydroxydeoplossing toe en 30 extraheerde het produkt in ether. Door indampen verkreeg men een donkere olie. Men mengde een monster van deze olie (7,9 g), 0,7 ml water en 6,5 ml mierzuur en voegde 6,5 ml formaldehyde toe. Men verhitte dit mengsel 2 uren onder terugvloeiing en 35 concentreerde het daarna, waarna men 10 ml geconcentreerd zoutzuur en 10 ml propanol-2 toevoegde. Door droogdampen verkreeg men N,N-dimethyl-1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl⁷ butylamine hydrochloride (smeltpunt: 195-196°C) als een wit, vast

produkt (formule 1 n = 0; R₁ = propyl; R₂ = H; R₃, R₄ = Me; R₅ = 4-Cl en R₆ = 3-Cl).

Voorbeeld XIII

Men voegde 37,6 g 1-(4-chloorfenyl)-1-cyclo-
5 butaancarbonitril, op analoge wijze bereid als 1-(3,4-dichloor-
fenyl)-1-cyclobutaancarbonitril beschreven in voorbeeld I, toe
aan een oplossing van 32,4 g kaliumhydroxyde in 370 ml diethyleen-
glycol en verhitte dit mengsel 3,5 uren onder terugvloeiing.
Daarna goot men het reaktiemengsel uit in een mengsel van ijs
10 en water en waste de verkregen oplossing met ether. Men
voegde de waterlaag toe aan een mengsel van 100 ml geconcentreerd
zoutzuur en ijs en verzamelde het verkregen neerslag van
1-(4-chloorfenyl)-1-cyclobutaancarbonzuur (smeltpunt: 86-88°C),
waste met water en droogde het.

15 Men druppelde een oplossing van 10,5 g
van het zuur, bereid als hiervoor beschreven, in 150 ml tetra-
hydrofuran in een stikstofatmosfeer toe aan een geroerde
suspensie van 2 g lithiaaluminiumhydride in 150 ml tetrahydro-
furan. Daarna roerde men het mengsel 2 uren onder terugvloeiing
20 en voegde water toe. Het mengsel werd gefiltreerd door diatomeeën-
aarde (Celite - RTM) en extraheerde het produkt in ether. Na was-
sen met water en drogen en verdampen van de ether verkreeg
men een residu, dat uit petroleumether (kookpunt: 60-80°C)
werd herkristalliseerd. Het produkt was 1-(4-chloorfenyl)-
25 cyclobutylmethylalcohol (smeltpunt: 60-62°C).

Men druppelde een oplossing van 60 g van de
alkohol, bereid op de hiervoor beschreven wijze, in 52 ml
pyridine toe aan een oplossing van 60 g p-tolueensulfonyl-
chloride in 100 ml pyridine, die met ijs werd gekoeld. Men
30 liet de temperatuur oplopen tot kamertemperatuur en hield het
reaktiemengsel 18 uren op deze temperatuur. Door het reaktie-
mengsel uit te gieten in een mengsel van ijs en 200 ml geconcen-
treerd zoutzuur sloeg 1-(4-chloorfenyl)cyclobutylmethyl
p-tolueensulfonaat (smeltpunt: 99-100°C) neer.

35 Men verhitte een oplossing van 97 g van de

sulfonaatverbinding, die op de hiervoor beschreven wijze was bereid, en 16,6 g natriumcyanide in 370 ml dimethylsulfoxyde 18 uren op een stoombad. Daarna goot men het mengsel op water en extraheerde met ether. Na wassen en drogen werd de ether verdampt, waardoor een vast residu van 2-(1-(4-chloorfenyl)-cyclobutyl)acetonitril (smeltpunt: 63-65°C) achterbleef.

Men roerde een oplossing van 16,5 g di-isopropylamine in 50 ml tetrahydrofuran in een stikstofatmosfeer bij 0°C en druppelde 100 ml van een 1,6 M oplossing van n-butyllithium in 100 ml hexaan toe. Men roerde het reaktiemengsel 30 min. en koelde het daarna af tot -78°C. Daarna druppelde men een oplossing van 9,5 g 2-(1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl)acetonitril, op de hiervoor beschreven wijze bereid, in 25 ml droge tetrahydrofuran toe. Men liet de temperatuur van het reaktiemengsel oplopen tot 0°C en roerde het mengsel daarna eerst 10 min., alvorens men een oplossing van 10 ml methyljodide in 10 ml tetrahydrofuran toevoegde. Vervolgens voegde men 75 ml tetrahydrofuran toe, waardoor men een homogene oplossing verkreeg, waarna men nog een oplossing van 4 ml methyljodide in 10 ml tetrahydrofuran toevoegde. Men roerde het mengsel 2 uren bij kamertemperatuur en voegde daarna 50 ml water toe. De waterige fase werd gewassen met ether en de ether werd gecombineerd met de organische fase van het reaktiemengsel. De gecombineerde organische fasen werden driemaal gewassen met 5N-zoutzuur, driemaal met water, gedroogd en ingedampt, waardoor men een olie verkreeg, die vast werd en werd herkristalliseerd uit industriële gedenatureerde alcohol. Aldus verkreeg men 2-(1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl)-2-methylpropionitril (smeltpunt: 73-75°C).

Men verhitte 4 g van het op de hiervoor beschreven wijze bereide nitril onder terugvloeiing met 8 g kaliumhydroxyde gedurende 24 uren in 40 ml diethyleenglycol. Daarna koelde men het reaktiemengsel af, voegde het toe aan 50 ml water en waste de waterfase tweemaal met ether. De waterfase werd aange-

zuurd met 5N zoutzuur en geextraheerd met drie porties ether. De samengevoegde etherextracten werden gewassen met water, gedroogd en ingedampt, waardoor men een wit vast produkt verkreeg, dat werd herkristalliseerd uit petroleumether (kookpunt: 60-80°C).
5 Aldus verkreeg men 2-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl-2-methylpropionzuur (smeltpunt: 95-110°C).

Men voegde 10 ml oxalylchloride toe aan 2 g van het zuur dat op de hiervoor beschreven wijze was bereid. Nadat de aanvankelijke troebeling was verdwenen werd het
10 mengsel 1 uur onder terugvloeiing verhit. De overmaat oxalylchloride werd afgedestilleerd en de achterblijvende olie werd toegevoegd aan 75 ml geconcentreerde ammonia. Er vormde zich een olieachtig vast produkt, dat in ethylacetaat werd geextraheerd. Het extract werd gewassen met water, gedroogd en inge-
15 dampt, hetgeen 2-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl-2-methylpropionamide opleverde.

Men loste 1,34 g van het op de hiervoor beschreven wijze bereide amide op in een mengsel van 8 ml acetonitril en 8 ml water, voegde 3,4 g ^{do} jzobenzeenbistrifluoracetaat toe en roerde het mengsel 5,5 uren bij kamertemperatuur. Daarna
20 voegde men 75 ml water en 8 ml geconcentreerd zoutzuur toe en extraheerde het mengsel met ether. Het etherextract werd gewassen met 5N zoutzuur en de waterfase werd alkalisch gemaakt en geextraheerd met verdere porties ether, die werden gedroogd en ingedampt. Aldus verkreeg men een olie, die men in petroleum-
25 ether(kookpunt: 80-100°C) oploste, waarna men droog waterstofchloridegas door de oplossing leidde. Door affiltreren verkreeg men 1-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl-1-methylethylamine.hydrochloride(smeltpunt: 257-259°C). (formule 1n = 0; R₁, R₂ = Me; R₃, R₄ = H; R₅ = 4-Cl en R₆ = H).

Voorbeeld XIV

Men mengde 3,4 g van het produkt van voorbeeld IV(h) met 0,72 g waterrijke natriumformiaat, 10 ml 98 %'s
35 mierzuur en 5 ml van een 37-40 %'s waterige formaldehydeoplossing en verhitte dit mengsel 16 uren op een temperatuur

tussen 85 en 95°C. Daarna verdunde men het mengsel met 50 ml water en stelde de pH ervan met een waterige natriumhydroxyde-oplossing in op 10. Men extraheerde de basische waterige oplossing met ether, waste met water en droogde boven magnesiumsulfaat. Vervolgens borrelde men droog waterstofchloridegas door het etherextract, waardoor men een wit neerslag van N,N-dimethyl-1-1-(4-chloor-3-trifluormethylfenyl)cyclobutyl-7ethylaminehydrochloride (smeltpunt: 246-247°C) (formule 1 n = 0; R₁ = Me; R₂ = H; R₃, R₄ = Me; R₅ = 4-Cl en R₆ = 3-CF₃) verkreeg.

10 Voorbeeld XV

De bereiding van zouten van de verbindingen volgens de uitvinding wordt toegelicht door de volgende voorbeelden, waarin equimolaire hoeveelheden van de base en het zuur in een oplosmiddel werden opgenomen. Het zout werd daarna volgens gebruikelijke methoden uit de oplossing verkregen.

Voorbeeld	base	zuur	oplosmiddel	smpt. van het zout
XV(a)	X(s)	citroenzuur	waterige acetone	158-160°
XV(b)	X(s)	maleïnezuur	ether	155-157°
XV(c)	X(s)	barnsteenzuur	ether	152-155°
XV(d)	II	L(+)-wijnsteenzuur	I.M.S.	150-153°
XV(e)	noot(a)	citroenzuur	ether-methanol	163-164° (ontl.)

(a) De base was 1-1-(3,4-dimethylfenyl)cyclobutyl-7-3-methylbutylamine die op een overeenkomstige wijze was bereid als beschreven in voorbeeld X.

25 Voorbeeld XVI

Een oplossing van 15,7 g broombenzeen in 50 ml ether werd in een stikstofatmosfeer onder koelen toegedruppeld aan 2,4 g magnesiumkrullen. Daarna werd een oplossing van 19,1 g 1-(4-chloorfenyl)-cyclobutaancarbonitril, op overeenkomstige wijze bereid als beschreven in voorbeeld I voor 1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutaancarbonitril, in 50 ml ether toegevoegd en de ether werd vervangen door 130 ml droge toluen. Vervolgens verhitte men het reactiemengsel een uur op een stoombad. Men voegde een monster (20 ml) van de verkregen

oplossing toe aan een oplossing van 1 g natriumboriumhydride in 60 ml van de dimethylether van diethyleenglycol en roerde het mengsel 1,5 uur. Daarna voegde men langzaam 60 ml water toe en extraheerde de waterlaag met toluen. De toluenextracten werden gewassen met water, gedroogd en ingedampt, waardoor men een residu verkreeg dat in 50 ml methanol werd opgelost. Daarna voegde men 5 ml 6N-zoutzuur toe, filtreerde de oplossing en dampte in. Door behandelen met droge aceton verkreeg men α -[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]benzylamine.hydrochloride (smeltpunt: 277-279°C) (formule 1 n=0; R₁=Ph; R₂ = H; R₃,R₄=H; R₅ = 4-Cl; R₆ = H).

Voorbeeld XVII

Men druppelde 62 ml methylformiaat onder roeren en met een dusdanige snelheid aan 85,5 ml isopropylamine toe, dat het reaktiemengsel zachtjes bleef terugvloeien. Na het toevoegen roerde men nog gedurende 2 uren. Men destilleerde de methanol bij 100°C af en verkreeg N-isopropylformamide (kookpunt: 108-109°C/25 mm Hg) door destilleren.

Men voegde 10,4 g 1-acetyl-1-(4-chloorfenyl)-cyclobutaan, op analoge wijze bereid als beschreven in voorbeeld I voor 1-acetyl-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutaan, en 5 ml 98 %'s mierzuur toe aan 43,5 g N-isopropylformamide en verhitte het mengsel 4 uren op 180°C. Men destilleerde de overmaat uitgangsmateriaal onder verminderde druk (20 mm.Hg) af, waardoor een viskeus residu achterbleef, dat men 6 uren onder terugvloeien verhitte met 30 ml geconcentreerd zoutzuur. Vervolgens waste men het reaktiemengsel met ether totdat een kleurloze oplossing werd verkregen. De waterfase werd alkalisch gemaakt, geextraheerd met ether, gedroogd en ingedampt, waardoor men een olie verkreeg die men oploste in 5N-zoutzuur. Door verdampen verkreeg men een gele olie, die met petroleumether (kookpunt: 62-68°C) werd behandeld, waardoor men N-isopropyl-1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]ethylamine.hydrochloride (smeltpunt: 170-174°C) verkreeg. (formule 1 n = 0; R₁ = Me; R₂ = H; R₃ = isopropyl; R₄=H; R₅= 4-Cl en R₆ = H).

Voorbeeld XVIII

Men voegde 7,0 g 1-acetyl-1-(3,4-dichloorfenyl)-
cyclobutaan, bereid als beschreven in voorbeeld I, langzaam
toe aan een mengsel van 25 ml pyrrolidine en 15 ml 98 %'s
5 mierzuur, dat 5 uren op 130-135°C was verhit. Men roerde het
mengsel en verhitte het 16 uren op 160-165°C. Na afkoelen
goot men het mengsel uit op 200 ml 5N-zoutzuur. Men waste de
oplossing met ether, maakte met een waterige natriumhydroxyde-
oplossing alkalisch en extraheerde met ether. Het etherextract
10 werd gewassen met water, gedroogd en/leide waterstofchloride-
gas in het extract, dat daarna werd drooggedampt. Het residu
werd behandeld met droge ether, waardoor men een vast produkt
verkreeg, dat uit propanol-2 werd herkristalliseerd. Aldus
verkreeg men N-1-1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl⁷ethylpyrroli-
15 dine.hydrochloride (smeltpunt: 233-235°C) (formule 1n = 0;
R₁ = Me; R₂ = H; R₃ en R₄ vormen tezamen met een stikstofatoom
waaraan ze zijn gehecht een pyrrolidinerings; R₅ = 4-Cl en
R₆ = 3-Cl).

Voorbeeld XIX

20 10,5 g 1-(4-chloorfenyl)-1-cyclobutaancarbonsuur,
bereid als beschreven in voorbeeld XIII, werd 2,5 uren onder
terugvloeiing verhit in 20 ml thionylchloride. Men destilleerde
de overmaat thionylchloride af en destilleerde het zuurchloride
van het hiervoor genoemde zuur (kookpunt: 82-96°C bij 0,2 mm Hg).
25 Men voegde een oplossing van 23,0 g van het zuur-
chloride in 100 ml droge tetrahydrofuran langzaam toe aan het
produkt van de reactie van 3,0 g magnesiumkrullen en 12,0 g
ethylbromide in droge tetrahydrofuran bij een temperatuur
van -70 tot -60°C. Men hield het reaktiemengsel een uur op
30 -60°C, waarna men de temperatuur liet oplopen tot 0°C.
Daarna voegde men 50 ml water en vervolgens onder koelen 150 ml
5N-zoutzuur toe. Men extraheerde het reaktiemengsel met ether,
waste met water en een natriumbicarbonaatoplossing en droogde.
Het oplosmiddel werd verdampt en men verkreeg door destilleren
35 1-propionyl-1-(4-chloorfenyl)cyclobutaan (kookpunt: 96-104°C

bij 0,25 mm Hg).

Het op de hiervoor beschreven wijze verkregen keton werd op analoge wijze als beschreven in voorbeeld XII omgezet in N,N-dimethyl-1- $\bar{1}$ -(4-chloorfenyl)cyclobutylpropyl-
amine.hydrochloride (smeltpunt: 213-215°C) (formule 1 n = 0;
5 R₁ = Et; R₂ = H; R₃, R₄ = Me; R₅ = 4-Cl en R₆ = H).

Voorbeeld XX

Men bracht in een autoclaaf 61 g 1-acetyl-1-(4-
chloorfenyl)cyclobutaan (op overeenkomstige wijze bereid als
10 beschreven in voorbeeld I voor 1-acetyl-1-(3,4-dichloorfenyl)-
cyclobutaan), 0,75 g platina-oxyde, 60 g van een 33 %'s oplossing
van methylamine in ethanol en 30 ml ethanol. Men vulde de
autoclaaf met waterstof en hield haar 10 uren op ongeveer 60°C
en een druk van 20 bar. Daarna filtreerde men het reaktiemengsel
15 door houtskool en waste de vaste produkten met absolute alkohol.
Daarna verdampte men de oplosmiddelen en schudde een monster
van het residu (10 g) met 50 ml 2M-zoutzuur en 50 ml ether.
De waterlaag werd alkalisch gemaakt en met ether geextraheerd.
Uit de etherextracten verkreeg men bij verdamping een vloeistof,
20 die werd gedestilleerd bij 109°C en 0,3 mm Hg. Aldus verkreeg
men N-methyl-1- $\bar{1}$ -(4-chloorfenyl)cyclobutyl $\bar{7}$ ethylamine
(formule 1 n= 0; R₁ = Me; R₂ = H; R₃ = Me; R₄ = H; R₅ = 4-Cl en
R₆ = H).

Voorbeeld XXI

25 Men voegde 2,0 g natriumboriumhydride toe aan
een oplossing van 1,5 g 1- $\bar{1}$ -(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl $\bar{7}$
ethylamine (bereid door behandeling van het produkt van voor-
beeld I met waterige natriumhydroxyde) in 30 ml ijsazijn. Daarna
verhitte men het mengsel 16 uren op een temperatuur tussen
30 95 en 100°C en koelde daarna af. Men voegde een oplossing van
natriumhydroxyde in water toe en extraheerde het reaktiemengsel
met ether. Men schudde het etherextract met 5N-zoutzuur,
waste de waterlaag met ether, maakte alkalisch en extraheerde
met ether. Vervolgens leidde men waterstofchloridegas in het
35 etherextract, dat men vervolgens droogdampte. Door behandelen
met

met aceton verkreeg men N-ethyl-1-1-(3,4-dichloorfenyl)
cyclobutyl₇ethylamine.hydrochloride (smeltpunt: 211-212°C).
(formule 1n = 0; R₁ = Me; R₂ = H; R₃ = Et; R₄ = H; R₅ = 4-Cl en
R₆ = 3-Cl.).

5 Voorbeeld XXII

Een mengsel van 0,5 g N-ethyl-1-1-(3,4-
dichloorfenyl)cyclobutyl₇ethylamine (bereid door behandeling
van het produkt van voorbeeld XXI met een waterige oplossing
van natriumhydroxyde) en 1 ml azijnzuuranhydride werd 30 min.
10 verhit op een temperatuur tussen 40 en 45°C. Daarna werd het
reaktiemengsel alkalisch gemaakt en geextraheerd met ether.
Het etherextract werd gewassen, gedroogd en ingedampt, waardoor
men N-acetyl-N-ethyl-1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl₇
ethylamine als een olie verkreeg.

15 Men loste deze olie op in 10 ml tetrahydrofuran
en druppelde hieraan 0,5 ml van het boraan-dimethylsulfoxyde-
complex toe. Vervolgens roerde men het reaktiemengsel 2 uren
bij kamertemperatuur en verhitte het vervolgens 30 min. op een
temperatuur tussen 35 en 40°C. Na afkoelen maakte men het
20 reaktiemengsel alkalisch en extraheerde met ether. Men leidde
waterstofchloridegas door het gedroogde etherextract, dat men
daarna droogdampte. Door behandeling met ether verkreeg men
N,N-diethyl-1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl₇ethylamine.
hydrochloride, smeltpunt: 199-201°C. (formule 1 n = 0; R₁ = Me;
25 R₂ = H; R₃, R₄ = Et; R₅ = 4-Cl en R₆ = 3-Cl).

Voorbeeld XXIII

Een mengsel van 2,2 g 1-acetyl-1-(3,4-dichloor-
fenyl)cyclobutaan (bereid op de wijze als beschreven in voor-
beeld I), 7 g ammoniumacetaat, 0,4 g natriumcyanboriumhydride
30 en 28 ml methanol werd 4 dagen bij kamertemperatuur geroerd.
Daarna werd het reaktiemengsel uitgegoten in een mengsel van
ijs en water en het verkregen mengsel werd geextraheerd met
ether. Het etherextract werd gewassen met water en gedroogd en
de ether werd verwijderd, waardoor men 1-1-(3,4-dichloorfenyl)
35 cyclobutyl₇ethylamine als een olie verkreeg. Deze werd in de vorm

van de vrije base geïdentificeerd volgens standaard analytische methoden als de verbinding van voorbeeld I.

Voorbeeld XXIV

5 Men verhitte een mengsel van 4,86 g 1-acetyl-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutaan, bereid als beschreven in voorbeeld I, 1,6 g hydroxylamine.hydrochloride, 3,3 g natriumacetaat.trihydraat, 15 ml industriële gedenatureerde alcohol en 2 ml water 20 uren onder terugvloeiing. Daarna goot men het afgekoelde reaktiemengsel uit in water en koelde de afgescheiden olie af, 10 waardoor men een vast produkt verkreeg, dat men uit industriële gedenatureerde alcohol herkristalliseerde. Aldus verkreeg men 1-acetyl-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutaanoxim (smeltpunt: 120-121°C).

15 Men voegde een oplossing van het op de hiervoor beschreven wijze bereide oxim (4,0 g) in 50 ml ether in een stikstof-atmosfeer langzaam toe aan een geroerde suspensie van 0,9 g lithiaaluminiumhydride in 50 ml ether. Daarna verhitte men dit mengsel een uur onder terugvloeiing en voegde, na afkoelen, eerste water en daarna 27 ml van een 20 %'s oplossing van 20 Rochelle's zout (kaliumnatriumtartraat.tetrahydraat) in water en 6 ml van een 10 %'s oplossing van natriumhydroxyde in water toe. Vervolgens roerde men het reaktiemengsel gedurende 1 uur en extraheerde daarna continu met ether gedurende 18 uren. Men droogde het etherextract en verwijderde de ether, waardoor 25 een vast produkt achterbleef waaruit 1-(3,4-dichloorfenyl)-cyclobutyl⁷ethylamine door onder hoge druk uitgevoerde vloeistofchromatografie werd afgescheiden. Dit produkt werd volgens standaard analytische methoden als de verbinding van voorbeeld I in de vorm van de vrije base geïdentificeerd.

30 Voorbeeld XXV

Men voegde een 1M oplossing van diisobutylaluminiumhydride in 200 ml hexaan in een stikstofatmosfeer en bij een temperatuur lager dan -30°C toe aan een oplossing van 31,4 g 1-fenyl-1-cyclobutaanarbonitril in 100 ml ether. Men hield 35 de temperatuur 30 min. onder 0°C en voegde bij een temperatuur

van -10°C 200 ml 5N-zoutzuur toe. Daarna waste men het reaktiemengsel met petroleumether (kookpunt: $60-80^{\circ}\text{C}$) en verwarmde vervolgens tot 40°C . Men extraheerde het reaktiemengsel met petroleumether (kookpunt: $60-80^{\circ}\text{C}$), droogde het extract en dampte in, waardoor men 1-fenyl-1-cyclobutaan-carbaldehyde als een olie verkreeg.

Men borrelde methylamine door een oplossing van 9,4 g van het aldehyde dat op de hiervoor beschreven wijze was bereid in 100 ml toluen, terwijl men de temperatuur van het reaktiemengsel beneden 0°C hield. Daarna voegde men 20 g magnesiumsulfaat, dat boven een vlam was gedroogd en daarna in een stikstofatmosfeer was afgekoeld, aan het reaktiemengsel toe, dat men 16 uren op kamertemperatuur hield alvorens men het filtreerde. Daarna verwijderde men de toluen door verdampen en loste het residu op in 50 ml ether. Men voegde deze oplossing toe aan een oplossing van propyllithium, die bereid was door langzaam een overmaat (12,8 g) propylbromide toe te voegen aan een suspensie van 1,26 g lithium in 50 ml ether. De verkregen oplossing liet men 16 uren staan bij kamertemperatuur. Men filtreerde een spoor niet-gereageerd lithium af en waste het filter met ether, water en daarna met 5N-zoutzuur. Het filtraat en de wasvloeistoffen werden gedurende 1 uur verhit op een stoombad. Na afkoelen werd het reaktiemengsel gewassen met ether en de waterlaag werd alkalisch gemaakt met een oplossing van natriumhydroxyde in water. Het reaktiemengsel werd geextraheerd met ether en het extract werd gedroogd en de ether werd verwijderd. Aldus verkreeg men een residu, waaruit N-methyl-1-(1-fenylcyclobutyl)butylamine, kookpunt: $80-86^{\circ}\text{C}$ bij 0,1 mm Hg, werd gedestilleerd. Het amine (2,3 g) dat op de hiervoor beschreven wijze was bereid, werd opgelost in 40 ml ether en men leidde door deze oplossing waterstofchloridegas. Aldus sloeg N-methyl-1-(1-fenylcyclobutyl)butylamine,hydrochloride met een smeltpunt van $196-197^{\circ}\text{C}$ neer. (formule 1 n = 0; R_1 = propyl; R_2 = H; R_3 = Me; R_4 , R_5 en R_6 zijn H).

35 Voorbeeld XXVI

Voorbeeld XXVI

Men voegde een oplossing van 8,0 g 1-(3-chloor-5-methyl)-1-cyclobutaancarbonitril in 40 ml ether toe aan een oplossing van propylmagnesiumbromide $\bar{1}$ bereid door reaktie van
5 6,7 g 1-broompropaan en 1,3 g magnesium $\bar{7}$ in 80 ml ether en verhitte dit mengsel 2,5 uren onder terugvloeiing. Tweederde van de ether werden afgedestilleerd en daarna voegde men, na koelen, een oplossing van 3,5 g natriumboriumhydride in 150 ml ethanol toe. Men hield het mengsel 1 uur op 50°C en
10 voegde eerst 50 ml water en daarna 50 ml 5 N-zoutzuur toe. De etherlaag werd afgescheiden, gedroogd en ingedampt, waardoor men een vast produkt verkreeg, dat men uit propanol-2 herkristalliseerde. Aldus verkreeg men 1- $\bar{1}$ -(3-chloor-5-methyl)-cyclobutyl $\bar{7}$ butylamine.hydrochloride met een smeltpunt van
15 145-146°C.

Men schudde het op de hiervoor beschreven wijze bereide hydrochloridezout met ether en een 5N-natriumhydroxyde-oplossing en dampte de etherlaag in, waardoor men het primaire amine verkreeg, dat in N,N-dimethyl-1- $\bar{1}$ -(3-chloor-5-methyl)-cyclobutyl $\bar{7}$ butylamine.hydrochloride met een smeltpunt van
20 148°C werd omgezet (formule 1 n = 0; R₁ = propyl; R₂ = H; R₃ en R₄ = Me; R₅ = 3-Cl en R₆ = 5-Me), op analoge wijze als beschreven in voorbeeld II.

Voorbeeld XXVII

25 37,6 g 1-(4-chloorfenyl)-1-cyclobutaancarbonitril, op analoge wijze bereid als 1-(3,4-dichloorfenyl)-1-cyclobutaancarbonitril beschreven in voorbeeld I, werd toegevoegd aan een oplossing van 32,4 g kaliumhydroxyde in 370 ml diethyleenglycol en dit mengsel werd 30 min. onder terugvloeiing
30 verhit. Daarna goot men het reaktiemengsel uit in een mengsel van water en ijs en waste de verkregen oplossing met ether. Men voegde de waterlaag toe aan een mengsel van 100 ml geconcentreerd zoutzuur en ijs en verzamelde het verkregen neerslag van 1-(4-chloorfenyl)-1-cyclobutaancarbonzuur, smeltpunt
35 86-88°C, waste het met water en droogde het.

Men druppelde in een stikstofatmosfeer een oplossing van 10,5 g van het hiervoor beschreven zuur in 150 ml tetrahydrofuran toe aan een geroerde suspensie van 2 g lithiumaluminiumhydride in 150 ml tetrahydrofuran. Daarna roerde men het mengsel 2 uren onder terugvloeiing en voegde water toe. Men filtreerde het mengsel door diatomeeënaarde (Celite - RTM) en extraheerde het produkt in ether. Na wassen met water en drogen werd de ether verdampt, waardoor een residu werd verkregen dat uit petroleumether, kookpunt 60-80°C, werd herkristalliseerd. Het verkregen produkt is 1-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl-7-methyl-alkohol, smeltpunt 60-62°C.

Men druppelde een oplossing van 60 g van de hiervoor beschreven alcohol in 52 ml pyridine toe aan een oplossing van 60 g p-tolueensulfonylchloride in 100 ml pyridine, die in ijs was gekoeld. Daarna liet men de temperatuur oplopen tot kamertemperatuur en hield het reaktiemengsel 18 uren daarop. Door het reaktiemengsel uit te gieten in een mengsel van ijs en 200 ml geconcentreerd zoutzuur sloeg 1-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl-7-methyl p-tolueensulfonaat, smeltpunt: 99-100°C, neer.

Men verhitte een oplossing van 97 g van de hiervoor beschreven sulfonaatverbinding en 16,6 g natriumcyanide in 370 ml dimethylsulfoxyde 18 uren op een stoombad. Daarna goot men het mengsel uit op water en extraheerde met ether. Na wassen en drogen verdampte men de ether, waardoor een vast residu van 2-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl-7-acetonitril, smeltpunt 63 - 65°C, achterbleef. Men loste 20 g van het hiervoor genoemde acetonitril op in 120 ml ether en druppelde de verkregen oplossing in een stikstofatmosfeer toe aan een geroerde suspensie van 5,84 g lithiumaluminiumhydride in 80 ml ether. Daarna roerde men het mengsel 1,5 uur bij kamertemperatuur en verhitte het vervolgens nog 2 uren onder terugvloeiing. Vervolgens druppelde men water toe en filtreerde het verkregen mengsel door diatomeeënaarde. Het residu werd gewassen met ether. Men extraheerde het filtraat met ether, waste de samengevoegde

etherporties met water en extraheerde met 5N-zoutzuur. De zure oplossing werd met ether gewassen en men voegde een waterige natriumhydroxydeoplossing toe. Vervolgens extraheerde men het produkt in ether, waste het extract met water, droogde het en
5 verdampte het, waardoor men een residu verkreeg, waaruit door destillatie 2-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7ethylamine, kookpunt: 119-121°C bij 1,5 mm Hg, werd verkregen.

Men verhitte 6,9 g van het op de hiervoor beschreven wijze bereide ethylamine, 6,6 ml 98 %'s mierzuur,
10 0,9 g water en 9 ml van een 37-40%'s oplossing van formaldehyde in water 18 uren op een stoombad. Daarna koelde men het mengsel af en voegde een overmaat geconcentreerd zoutzuur toe. Door droogdampen verkreeg men een geel, vast residu. Dit vaste produkt werd verdeeld tussen dichloormethaan en een 5N-natriumhydroxyde-
15 oplossing en de waterlaag werd met een extra portie dichloormethaan geextraheerd. De dichloormethaanporties werden samengevoegd, gewassen met water, gedroogd en ingedampt, waardoor men een vast residu verkreeg dat in 15 ml propanol-2 werd opgelost en waaraan men geconcentreerd zoutzuur toevoegde tot
20 pH 2. Tenslotte dampte men het mengsel droog en herkristalliseerde het residu uit ethylacetaat, waardoor men kleurloze kristallen van N,N-dimethyl-2-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7-ethylamine.hydrochloride met een smeltpunt van 220-222°C verkreeg (formule 1n = 1; R₁, R₂ = H; R₃, R₄ = Me; R₅ = 4-Cl en
25 R₆, R₇ en R₈ = H).

Op analoge wijze als hiervoor beschreven werden de volgende verbindingen bereid:

Verbindingen met formule 29

Voorbeeld	R ₅	R ₆	smpt. van het HCl zout
30 XXVII(a)	Cl	Cl	218-220°
XXVII(b)	I	H	263-265°
XXVII(c)	-CH=CH -	CH=CH-	234-236°
35 XXVII(d)	Op overeenkomstige wijze werd N,N-dimethyl-2- <u>1</u> -(4-chloor-2-fluorfenyl)cyclobutyl <u>7</u> ethylamine.hydrochloride (smpt. 232-233°C (ontl.) bereid.		

Voorbeeld XXVIII

Men mengde 12 g van het volgens voorbeeld XXVII bereide 2-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7ethylamine, 12,4 g 1,4-dibroombutaan en 14,3 g watervrije natriumcarbonaat in 100 ml xyleen en verhitte dit mengsel 16 uren onder terugvloeïing en onder roeren. Daarna werd het mengsel afgekoeld, gefiltreerd en de xyleen verdampt, waardoor men een residu verkreeg, waaruit men door destilleren N-2-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7ethylpyrrolidine, kookpunt: 148-150°C bij 1,5 mm Hg, afscheidde. (formule 1 n = 1; R₁, R₂ = H; R₃ en R₄ vormen tezamen met het stikstofatoom een pyrrolidinering, R₅ = 4-Cl; R₆, R₇ en R₈ = H).

Op overeenkomstige wijze als hiervoor beschreven werden de volgende verbindingen bereid en als hun hydrochloride-zouten afgescheiden.

Verbindingen met formule 30

Voorbeeld	R ₅	R ₆	smpt. van het HCl zout
XXVIII(a)	Cl	Cl	213°
XXVIII(b)	-CH=CH-CH=CH-		232-233°

Voorbeeld XXIX

Men voegde een oplossing van 30 g 2-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7acetonitril, bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld XXVII, in 100 ml ether toe aan het reaktieprodukt van methylbromidegas en 5,95 g magnesiumkrullen in 80 ml ether. Daarna verhitte men het mengsel 4 uren onder terugvloeïing. Vervolgens voegde men ijs en daarna 105 ml geconcentreerd zoutzuur toe en verhitte het mengsel onder terugvloeïing totdat al het vaste materiaal was opgelost. Men waste de waterlaag met ether en combineerde de ether toegepast voor het wassen met de etherfase van het reaktiemengsel. De samengevoegde etherextracten werden gewassen met water, gedroogd en ingedampt, waardoor een residu achterbleef, dat tweemaal werd gedestilleerd. Aldus verkreeg men 1-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7propaan-2-on (kookpunt: 133-136°C bij 2,5 mm Hg).

Men mengde het op de hiervoor beschreven wijze

bereide keton (5,4 g) met 18 ml N-methylformamide, 4 ml 98 %'s
mierezuur en 0,6 ml 25 %'s waterige methylamine en verhitte
dit mengsel 16 uren onder terugvloeiing. Daarna goot men het
mengsel uit in water en extraheerde met dichloormethaan. Het
5 extract werd gewassen, gedroogd en ingedampt, waardoor men een
residu verkreeg dat men 6 uren onder terugvloeiing verhitte
met 10 ml geconcentreerd zoutzuur. Het mengsel werd droogge-
dampt en het residu werd gedroogd door herhaalde malen toevoegen
en verdampen onder verminderde druk van een mengsel van industriële
10 gedenatureerde alcohol en toluen. Het vaste residu werd her-
kristalliseerd uit propanol-2, waardoor N-methyl-2- γ -(4-
chloorfenyl)cyclobutyl- γ -1-methylethylamine.hydrochloride met
een smeltpunt van 193-194°C werd verkregen. (formule 1 n = 1;
R₁, R₂ = H; R₃ = Me; R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = H; R₇ = Me en
15 R₈ = H).

Voorbeeld XXX

Men druppelde een mengsel van 15 g 1- γ -(4-chloor-
fenyl)cyclobutyl- γ propan-2-on, bereid op de wijze als beschreven
in voorbeeld XXIX en 4 ml 98 %'s mierezuur bij 160°C toe
20 aan 12 ml formamide. De temperatuur werd verhoogd tot 180°C
en 10 uren op deze temperatuur gehouden. Daarna koelde men het
mengsel af, verdunde met water en extraheerde met dichloor-
methaan. Het extract werd gewassen, gedroogd en ingedampt,
waardoor men een gele olie verkreeg, die werd gehydrolyseerd
25 met geconcentreerd zoutzuur onder terugvloeiing. De na verdunnen
met water verkregen waterige oplossing werd gewassen met ether,
waterige natriumhydroxyde werd toegevoegd en de waterige oplossing
werd geextraheerd met ether. De extracten werden gewassen,
gedroogd en ingedampt, waardoor men een residu verkreeg, waaruit
30 men door destilleren 2- γ -(4-chloorfenyl)cyclobutyl- γ -1-methyl-
ethylamine, kookpunt: 105-107°C bij 0,7 mm Hg, isoleerde.

Men loste het hiervoor verkregen amine (2,65 g
op in 15 ml propanol-2 en druppelde geconcentreerd zoutzuur toe
totdat de pH 2 was. Vervolgens voegde men 110 ml ether toe
35 en isoleerde de kleurloze kristallen van 2- γ -(4-chloorfenyl)-

cyclobutyl-1-methylamine.hydrochloride met een smeltpunt van 184-185°C. (formule 1 n = 1; R₁, R₂ = H; R₃, R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = H; R₇ = Me en R₈ = H).

Voorbeeld XXXI

5 Men mengde 3,94 g 2-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl-1-methylethylamine, bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld XXX, 3,82 g 1,4-dibroombutaan, 4,4 g watervrije natriumcarbonaat en 30 ml xyleen en verhitte dit mengsel 16 uren onder terugvloeiing. Het mengsel werd afgekoeld, gefiltreerd en ingedampt, waardoor men een residu verkreeg dat men tweemaal 10 destilleerde (kookpunt: 130-132°C bij 0,5 mm Hg). Het destillatieprodukt werd opgelost in 5 ml propanol-2 en 70 ml ether en men voegde geconcentreerd zoutzuur toe tot pH 2. De oplossing werd onder verminderde druk ingedampt en het residu werd her- 15 kristalliseerd uit ethylacetaat, waardoor men N-{2-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl-1-methyl}ethylpyrrolidine.hydrochloride met een smeltpunt van 151-152°C verkreeg. (formule 1 n = 1; R₁, R₂ = H; R₃ en R₄ vormen tezamen met het stikstofatoom een pyrrolidinering; R₅ = 4-Cl; R₆ = H; R₇ = Me en R₈ = H);

20 Voorbeeld XXXII

25 25 g 1-1-(4-chloorfenyl)cyclobutylpropan-2-on, bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld XXIX en 10 ml 98 %'s mierzuur werden bij 160°C toegevoegd aan 22 ml formamide. Daarna verhoogde men de temperatuur tot 175°C en hield het mengsel 16 uren op deze temperatuur. Vervolgens koelde men het mengsel af en extraheerde met dichloormethaan. Het extract werd gewassen met water en ingedampt, waardoor men een gom 30 verkreeg die uit petroleumether (kookpunt: 40-60°C) werd gekristalliseerd. Aldus verkreeg men N-formyl-2-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl-1-methylethylamine met een smeltpunt van 71-73°C.

35 Men verhitte 11,06 g N-formyl-2-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl-1-methylethylamine, dat op de hiervoor beschreven wijze was bereid, 6 uren onder terugvloeiing met een mengsel van 34 ml geconcentreerd zoutzuur, 34 ml water

en 40 ml van de dimethylether van diethyleenglycol. Het mengsel werd afgekoeld, gewassen met water en met waterige natriumhydroxyde alkalisch gemaakt. De alkalische oplossing werd geextraheerd in ether, gewassen met water, gedroogd, ingedampt en gedestilleerd, waardoor men 2-(4-chloorfenyl)cyclobutyl-1-methylethylamine met een kookpunt van 119-121°C bij 0,8 mm Hg verkreeg. Het amine (2,65 g) werd opgelost in 15 ml propanol-2 en men voegde geconcentreerd zoutzuur toe tot pH 2. Vervolgens voegde men 110 ml ether toe en isoleerde de kristallen van 2-(4-chloorfenyl)cyclobutyl-1-methylethylamine.hydrochloride met een smeltpunt van 184-185°C. (formule 1 n = 1; R₁, R₂ = H; R₃, R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = H; R₇ = Me en R₈ = H).

Voorbeeld XXXIII

Men mengde 1,8 g 2-(4-chloorfenyl)cyclobutyl-1-methylethylamine, bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld XXXII, met 4,5 ml mierzuur. Daarna voegde men 6 ml van een 37-40 %'s oplossing van formaldehyde in water toe en verhitte het mengsel eerst 30 min. op 45-50°C en daarna 2 uren onder terugvloeiing. Het mengsel werd afgekoeld, met waterige natriumhydroxyde alkalisch gemaakt en geextraheerd met ether en het etherextract werd gewassen met water en geextraheerd met 5N-zoutzuur. Het zure extract werd gewassen met ether, alkalisch gemaakt met waterige natriumhydroxyde en geextraheerd met ether. Men leidde waterstofchloridegas door het etherextract, waardoor een wit, vast produkt werd gevormd. Het vaste produkt werd afgescheiden en herkristalliseerd uit ethylacetaat, waardoor men N,N-dimethyl-2-(4-chloorfenyl)cyclobutyl-1-methylethylamine.hydrochloride met een smeltpunt van 108-110°C verkreeg (formule 1 n = 1; R₁, R₂ = H; R₃, R₄ = Me; R₅ = 4-Cl; R₆ = H; R₇ = Me en R₈ = H).

Voorbeeld XXXIV

Men druppelde 35 ml van een 70 %'s oplossing van natrium bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydride in toluen (in de handel gebracht onder het merk Red-al) toe aan een oplossing van 5 g N-formyl-2-(4-chloorfenyl)cyclobutyl-1-

methylethylamine, bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld XXXII), in 110 ml droge ether, waarbij men door koelen de temperatuur lager dan 10°C hield. Daarna liet men de temperatuur oplopen tot ongeveer 25°C, waarna men het mengsel 2 uren
5 onder terugvloeiing verhitte. Het reactiemengsel werd uitgegoten op eenmengsel van fijngeklopt ijs en geconcentreerd zoutzuur. Het verkregen mengsel werd gewassen met ether, met waterige natriumhydroxyde alkalisch gemaakt en geextraheerd met ether. Het etherextract werd gewassen met een natriumchlorideoplossing, gedroogd en ingedampt, waardoor men een vloeistof verkreeg die
10 werd opgelost in petroleumether (kookpunt: 40-60°C). Men borrelde waterstofchloridegas door de oplossing, waardoor een vast produkt werd neergeslagen dat uit propanol-2 werd herkristalliseerd. Aldus verkreeg men N-methyl-2- γ -1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl- γ -1-methylethylamine.hydrochloride (formule 1 n = 1; R₁,
15 R₂ = H; R₃ = H; R₄ = Me; R₅ = 4-Cl; R₆ = H; R₇ = Me en R₈ = H) (smeltpunt: 192-194°C);

Voorbeeld XXXV

Men voegde een oplossing van 23 g 2- γ -1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl- γ -acetonitril, bereid op overeenkomstige
20 wijze als beschreven in voorbeeld XXVII voor 2- γ -1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl- γ -acetonitril, in 80 ml ether onder roeren toe aan het produkt van de reactie van 3,53 g magnesiumkrullen en 10,8 ml ethylbromide in 80 ml ether, terwijl men op een stoombad
25 verhitte. Men verwijderde de ether en verving dit door toluen en verhitte het mengsel 1 uur onder terugvloeiing. Daarna voegde men water toe en voegde het mengsel toe aan een mengsel van ijs en geconcentreerd zoutzuur. Het mengsel werd 1 uur op een stoombad verhit en door diatomeeënaarde van het merk Celite gefiltreerd. Het filtraat werd geextraheerd met dichloormethaan en
30 het extract werd gewassen met water en een natriumbicarbonaatoplossing en gedroogd. Het oplosmiddel werd afgedampt en het residu werd gedestilleerd, waardoor men 1- γ -1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl- γ -butaan-2-on met een kookpunt van 149-150°C bij
35 1,1 mm Hg verkreeg.

Het op de hiervoor beschreven wijze bereide keton werd op analoge wijze als beschreven in voorbeeld XXXII omgezet in 1- \int -1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl \int methyl \int propylamine. hydrochloride met een smeltpunt van 225-226°C. (formule 1 n = 1; R₁, R₂, R₃, R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = 3-Cl; R₇ = Et en R₈ = H).
Op analoge wijze als hiervoor beschreven werd 2- \int -1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl \int -1-methylethylamine. hydrochloride met een smeltpunt van 179°C bereid (voorbeeld XXXVa, formule 1 n = 1; R₁, R₂, R₃ en R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = 3-Cl; R₇ = Me en R₈ = H).

10 Voorbeeld XXXVI

Op analoge wijze als beschreven in voorbeeld XXXVIII werden verbindingen die op analoge wijze waren bereid als beschreven in voorbeeld XXXV omgezet in de overeenkomstige N,N-dimethylverbindingen.

15 Verbindingen met formule 31

Voorbeeld	uitgangsmateriaal	R ₅	R ₆	R ₇	smpt.
XXXVI(a)	XXXV	Cl	Cl	Et	177-178°
XXXVI(b)	XXXV(a)	Cl	Cl	Me	204-205°

Voorbeeld XXXVII

20 Op analoge wijze als beschreven in voorbeeld XXXIV werden N-formylverbindingen bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld XXXII uit ketonen bereid als beschreven in voorbeeld XXXV omgezet in de overeenkomstige N-methylverbindingen.

25 Verbindingen met formule 32

Voorbeeld	R ₅	R ₆	R ₇	smpt.
XXXVII(a)	Cl	H	Et	170-172°
XXXVII(b)	Cl	Cl	Et	193-194°

Voorbeeld XXXVIII

30 Menverhitte een mengsel van 10,1 g 2- \int -1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl \int acetonitril, bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld XXVII, 8,1 g kaliumhydroxyde en 92 ml diethyleenglycol 3,5 uren onder terugvloeiing. Daarna goot men het mengsel uit op een mengsel van ijs en water, waste de verkregen oplossing
35 driemaal met ether en voegde haar toe aan een mengsel van ijs

en geconcentreerd zoutzuur. Bij afkoelen scheidde zich een vast produkt af, dat werd herkristalliseerd uit petroleumether (kookpunt: 62-68°C) met behulp van houtskool. Hetherkristalliseerde produkt was N-2-[1-(4-chloorfenyl)-cyclobutyl]azijnzuur met een smeltpunt van 83-84°C.

5

Het op de hiervoor beschreven wijze bereide zuur (5 g) werd toegevoegd aan 20 ml thionylchloride en een uur onder terugvloeiing verhit. De overmaat thionylchloride werd verwijderd en het residu werd uitgegoten in een oplossing van 3,8 g piperidine in 20 ml ether. Het mengsel werd 30 min. geroerd en daarna werd water toegevoegd teneinde het piperidinehydrochloride op te lossen. De etherlaag werd afgescheiden en de waterige laag werd gewassen met ether. De samengevoegde etherporties werden gewassen met water, gedroogd en ingedampt, waardoor men een bruine olie verkreeg die door destilleren (kookpunt: 168°C bij 1 mm Hg) en kristalliseren uit petroleumether (kookpunt: 40-60°C) werd gezuiverd. Het vaste produkt was N-2-[1-(4-chloorfenyl) cyclobutyl]acetylpiperidine met een smeltpunt van 66-67°C.

10

15

20

Men druppelde een oplossing van de hiervoor bereide verbinding (2,7 g) in 20 ml ether toe aan een geroerd mengsel van 0,7 g lithiaaluminiumhydride en ether in een stikstofatmosfeer. Men roerde nog 1 uur bij kamertemperatuur en verhitte daarna 2 uren onder terugvloeiing. Na koelen in ijs ontledde men door toevoegen van water de overmaat lithiaaluminiumhydride. Het mengsel werd door diatomeeënaarde (Celite) gefiltreerd. Het waterige gedeelte van het filtraat werd gewassen met een portie ether en deze portie werd gecombineerd met de etherporties die waren gebruikt voor het wassen van het vaste residu. De samengevoegde etherporties werden gewassen met water, gedroogd en ingedampt. Het residu werd door destilleren gezuiverd. Aldus verkreeg men N-2-[1-(4-chloorfenyl)-cyclobutyl]ethylpiperidine met een kookpunt van 152-156°C bij 1,5 mm Hg (formule 1 n = 1; R₁, R₂ = H; R₃ en R₄ vormen tezamen met een stikstofatoom een piperidineringsring; R₅ = 4-Cl; R₆, R₇ en

25

30

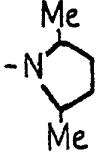
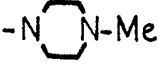

35

R₈ = H).

Op analoge wijze als hiervoor beschreven werden de volgende verbindingen bereid en als hun hydrochloridezouten geïsoleerd door droog waterstofchloridegas door een oplossing van de base in petroleumether (kookpunt: 62-68°C) te leiden.

5

Verbindingen met formule 33

Voorbeeld	R ₅	R ₆	NR ₃ R ₄	smpt. (°C)
XXXVIII(a)	Cl	H		167-169°
XXXVIII(b)	Cl	H		281-283° (ontl.)
XXXVIII(c)	Cl	H		246-248°

10

15

Voorbeeld XXXIX

Men roerde een mengsel van 9 g natriumhydride, 9 g minerale olie en 150 ml droge dimethylformamide in een stikstofatmosfeer bij 0°C. Daarna voegde men gedurende 30 min. een oplossing van 24,6 g p-tolueensulfonylmethylisocyanide, in de handel gebracht onder het merk TosMIC, in 50 ml dimethylformamide toe. Vervolgens voegde men gedurende een uur 18 g absolute alcohol bij 0°C aan het mengsel toe. Vervolgens voegde men 24 g 1-acetyl-1-(4-chloorfenyl)cyclobutaan, op analoge wijze bereid als beschreven in voorbeeld I voor 1-acetyl-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutaan, opgelost in 20 ml droge dimethylformamide toe en roerde het mengsel gedurende 16 uren, waarbij de temperatuur opliep tot kamertemperatuur. Het mengsel werd viskeus en men voegde 25 ml petroleumether (kookpunt: 80-100°C) toe. Daarna goot men het mengsel in water en stelde de pH door toevoegen van 5N-zoutzuur in op 6. Het verkregen mengsel werd geëxtraheerd met ether en het etherextract werd gewassen met water, gedroogd en ten dele verdampt. Er scheidde zich een bruin, vast produkt af, dat werd afgefiltreerd en het filtraat werd

ingedampt, waaruit men door destilleren 2-1-(4-chloorfenyl)-cyclobutyl7propionitril met een kookpunt van 128-136°C bij 0,6 mm afscheidde.

Men druppelde bij een temperatuur tussen
5 15 en 20°C een oplossing van het propionitril dat op de
hiervoor beschreven wijze was bereid (3,5 g) in 20 ml droge
ether toe aan een geroerd mengsel van 0,9 g lithiualuminium-
hydride in 20 ml droge ether. Men roerde dit mengsel 2 uren
bij kamertemperatuur en verhitte het daarna nog 3 uren onder
10 terugvloeiing. Vervolgens voegde men 20 ml van een 5N-natrium-
hydroxydeoplossing en 50 ml water toe en filtreerde het
mengsel door diatomeeënaarde (Celite). De filtermassa werd
gewassen met ether en de wasvloeistoffen werden gecombineerd
met de ether van het reaktiemengsel. De samengevoegde extrac-
15 ten werden geextraheerd met 5N-zoutzuur. Op de grenslaag
vormde zich een vast produkt, dat werd afgefiltreerd, gewassen
met aceton en gedroogd. Het vaste produkt was 2-1-(4-chloor-
fenyl)cyclobutyl7propylamine.hydrochloride met een smeltpunt van
210-230°C.

Men loste 1,0 g van het op de hiervoor beschreven
20 wijze bereide hydrochloridezout op in water, voegde een 5N
oplossing van natriumhydroxyde in water toe en extraheerde de
oplossing met ether. Het etherextract werd gedroogd en ingedampt,
waardoor men een olie verkreeg, die men 6 uren onder terugvloeiing
25 verhitte met 0,82 g 1,4-dibroombutaan, 0,96 g water vrije
natriumcarbonaat en 6,5 ml xyleen. Het mengsel werd afgekoeld,
gefiltreerd door diatomeeënaarde (Celite) en drooggedampt.
Het residu werd opgelost in 10 ml propanol-2 en men voegde
5 ml geconcentreerd zoutzuur toe. Het mengsel werd drooggedampt
30 en het residu werd geïsoleerd, gewassen met ether en gedroogd.
Het produkt was N-2-1-(4-chloorfenyl)-cyclobutyl7propyl-
pyrrolidine.hydrochloride met een smeltpunt van 238-248°C.
(formule 1 n = 1; R₁ = Me; R₂ = H; R₃ en R₄ vormen tezamen met
het stikstofatoom waaraan ze zijn gehecht een pyrrolidinerings-
35 R₅ = 4-Cl; R₆, R₇ en R₈ = H).

Voorbeeld XL

Men mengde een oplossing van 70 g 1-(3,4-dichloor-
fenyl)-1-cyclobutaancarbonitril, bereid op analoge wijze als
beschreven in voorbeeld I, in 200 ml industriële, gedenatureerde
5 alcohol met een oplossing van 3,7 g natriumhydroxyde in 5 ml
water en druppelde hieraan een 30 %'s waterstofperoxyde
oplossing toe. Daarna verhitte men het mengsel 1 uur op 50°C
en roerde daarna 1 uur met 0,5 g 10 %'s palladium op houtskool.
Vervolgens werd het mengsel gefiltreerd en drooggedampt, waardoor
10 men 1-(3,4-dichloorfenyl)-1-cyclobutaancarboxamide verkreeg.

Het hiervoor bereide carboxamide werd opgelost in
500 ml dioxaan en men druppelde hieraan 100 ml geconcentreerd
zoutzuur en daarna een oplossing van 35 g natriumnitriet in
80 ml water toe. Vervolgens verhitte men het mengsel 16 uren
15 op een temperatuur tussen 85 en 95°C en goot het daarna uit in
water. Het mengsel werd geextraheerd met ether en het extract
werd teruggeextraheerd met waterige kaliumcarbonaat. Het basische
extract werd gewassen met ether en aangezuurd met geconcentreerd
zoutzuur, waardoor men 1-(3,4-dichloorfenyl)-1-cyclobutaan-
20 carbonzuur met een smeltpunt van 120-121°C verkreeg.

Het hiervoor bereide zuur werd op analoge wijze
als beschreven in voorbeeld XXVII omgezet in de verbinding
van voorbeeld XXVII (a) en op analoge wijze als beschreven in
voorbeeld XXVIII omgezet in de verbinding van voorbeeld XXVIII(a).

25 Voorbeeld XLI

Een oplossing van 23 g 2- $\bar{1}$ -(3,4-dichloorfenyl)-
cyclobutyl $\bar{7}$ -acetonitril (op analoge wijze bereid als 2- $\bar{1}$ -(4-
chloorfenyl)cyclobutyl $\bar{7}$ acetonitril beschreven in voorbeeld XXVII)
in 50 ml droge ether werd toegevoegd aan een oplossing van
30 ethylmagnesiumbromide dat was bereid door het toedruppelen van
15,83 g ethylbromide in 80 ml droge ether aan een geroerd mengsel
van 3,53 g magnesiumkrullen en 80 ml ether. Het mengsel werd
30 min. onder terugvloeiing verhit en 16 uren, zonder verder
verhitten, geroerd en daarna 2 uren onder terugvloeiing verhit.
35 Door filtreren verkreeg men 1- $\bar{1}$ -(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl $\bar{7}$ -

2-butaaniminylmagnesiumbromide en men voegde een monster van ongeveer 1 g van dit vaste produkt toe aan een oplossing van 3 g natriumboriumhydride in 30 ml van de dimethylether van diethyleenglycol. Het mengsel werd 90 min. bij 45°C geroerd. 5 Vervolgens werd het reaktiemengsel geextraheerd met 5N-zoutzuur. De waterige fase werd met een waterige oplossing van natriumhydroxyde alkalisch gemaakt en geextraheerd met ether. Het etherextract werd gedroogd en men leidde waterstofchloridegas door het extract teneinde 1- $\{$ $\underline{1}$ - $\{$ $\underline{1}$ -(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl $\underline{7}$ -methyl $\}$ -propylamine.hydrochloride met een smeltpunt van 10 223-224°C neer te slaan (formule 1 n = 1; R₁, R₂, R₃ en R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = 3-Cl; R₇ = Et; R₈ = H).

Voorbeeld XLII

Men druppelde bij een temperatuur tussen 15 135 en 140°C 7 ml mierzuur toe aan 15 ml pyrrolidine. Daarna druppelde men 3 g 1- $\underline{1}$ -(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl $\underline{7}$ butaan-2-on, bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld XXXV, toe en verhitte het mengsel 1 uur op 140°C. Vervolgens verhoogde men de temperatuur gedurende 16 uren op 185-190°C. Het reaktiemengsel 20 werd daarna afgekoeld en uitgegoten in 5N-zoutzuur. De oplossing werd gewassen met ether, alkalisch gemaakt en geextraheerd met ether. Het etherextract werd gedroogd en men leidde waterstofchloridegas door het extract. Door droogdampen verkreeg men een vast produkt, dat werd behandeld met droge ether en werd 25 herkristalliseerd uit een mengsel van petroleumether en propaan-2-ol. Aldus verkreeg men N-1- $\{$ $\underline{1}$ -(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl $\underline{7}$ -methyl $\}$ propylpyrrolidine.hydrochloride met een smeltpunt van 157-160°C. (formule 1 n = 1; R₁, R₂ = H; R₃ en R₄ vormen tezamen met het stikstofatoom een pyrrolidinering; R₅ = 4-Cl; 30 R₆ = 3-Cl; R₇ = Et en R₈ = H).

Voorbeeld XLIII

Men verhitte 25 g 1- $\underline{1}$ -(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl $\underline{7}$ -2-butaniminylmagnesiumbromide, bereid als beschreven in voorbeeld XLI, 2 uren op een temperatuur van 90 tot 95°C met 35 een mengsel van 20 ml geconcentreerd zoutzuur en 30 ml water.

Het reaktiemengsel werd geëxtraheerd met ether en het etherextract werd gedroogd en drooggedampt. Het 1- $\bar{1}$ -(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl $\bar{7}$ butaan-2-on met een kookpunt van 122-124°C bij 0,1 mm Hg werd gedeëstilleerd.

5 Men roerde een mengsel van 4,3 g 1- $\bar{1}$ -(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl $\bar{7}$ butaan-2-on, bereid op de hiervoor beschreven wijze, 2,65 g hydroxylaminesulfaat, 4,0 g natriumacetaat, 56 ml industriële gedenatureerde alcohol en 23 ml water 16 uren bij kamertemperatuur. Daarna extraheerde men het reaktiemengsel met ether. Het etherextract werd gewassen met 10 water, gedroogd en drooggedampt, waardoor men een vast produkt verkreeg, dat uit petroleumether (kookpunt: 80-100°C) werd herkristalliseerd. Aldus verkreeg men 1- $\bar{1}$ -(3,4-dichloorfenyl)-cyclobutyl $\bar{7}$ butaan-2-on oxim met een smeltpunt van 106-110°C.

15 Men voegde gedurende 5 min. een oplossing van 2,33 ml trifluorazijnzuur in 5 ml tetrahydrofuran toe aan een geroerde suspensie van 1,13 g natriumboriumhydride in 30 ml tetrahydrofuran. Daarna druppelde men een oplossing van 1,7 g van het oxim, dat op de hiervoor beschreven wijze was bereid, 20 in 25 ml tetrahydrofuran toe en verhitte het mengsel 6 uren onder terugvloeiing. Daarna werd het mengsel afgekoeld en werden eerst 25 ml water en daarna 25 ml van een 5N natriumhydroxydeoplossing toegevoegd. Het mengsel werd geëxtraheerd met ether en het extract werd gewassen met water, gedroogd en ingedampt, 25 waardoor men een residu verkreeg dat in 25 ml petroleumether werd opgelost. Door inleiden van droog waterstofchloridegas door de etheroplossing verkreeg men 1- $\left\{ \bar{1} \right\}$ -(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl $\bar{7}$ methyl} propylamine.hydrochloride met een smeltpunt van 222-224°C (formule 1 n = 1; R₁, R₂, R₃ en R₄ = H; R₅ = 4-Cl; 30 R₆ = 3-Cl; R₇ = Et en R₈ = H).

Voorbeeld XLIV

Men verhitte een oplossing van 5,0 g 1- $\bar{1}$ -(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl $\bar{7}$ butaan-2-on, bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld XLIII, en 1,63 g methoxyamine.hydrochloride 35 in een mengsel van 60 ml pyridine en 60 ml ethanol 72 uren

onder terugvloeiing. Daarna dampte men het reaktiemengsel droog en voegde een mengsel van water en ether aan het residu toe. De etherlaag werd gewassen met een natriumbicarbonaatoplossing en water, gedroogd en ingedampt, waardoor men 1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl7butaan-2-on oxim O-methylether verkreeg.

De op de hiervoor beschreven wijze bereide oximether (15 g) werd daarna op analoge wijze als beschreven in voorbeeld XLIII met 0,95 g natriumboriumhydride gereduceerd tot een produkt van voorbeeld XLIII.

Voorbeeld XLV

Men voegde 0,4 g natriumcyanboriumhydride toe aan een oplossing van 2,45 g 1-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl7butaan-2-on, dat op de wijze als beschreven in voorbeeld XLII was bereid en 7 g ammoniumacetaat in 28 ml methanol en roerde dit mengsel 4 dagen bij kamertemperatuur. Daarna druppelde men onder koelen 25 ml water toe. Men extraheerde het waterige mengsel met ether en waste de etherlaag met water en 50 ml 5N-zoutzuur. De verbinding van voorbeeld XLIII sloeg als een wit, vast produkt neer.

Voorbeeld XLVI

Men verhitte 1,5 g 2-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl7azijnzuur, bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld XXXVIII, onder terugvloeiing met thionylchloride. Daarna verwijderde men de overmaat thionylchloride onder verminderde druk en druppelde het residu toe aan een oplossing van 0,94 g cyclopropylamine in 10 ml ether en roerde dit mengsel gedurende 30 min. Vervolgens voegde men water toe en extraheerde de waterige fase met ether. Het etherextract werd gedroogd en de ether werd verwijderd, waardoor men 2-1-(4-chloorfenyl)-cyclobutyl7-N-cyclopropylaceetamide verkreeg.

Men druppelde een oplossing van 1,45 g van het op de hiervoor beschreven wijze bereide amide in 15 ml ether in een stikstofatmosfeer toe aan een geroerde suspensie van 0,42 g lithiumaluminiumhydride in 7,5 ml ether. Daarna roerde men het mengsel 1 uur bij kamertemperatuur en verhitte

het daarna nog 2 uren onder terugvloeiing. Na afkoelen voegde men eerst 0,45 ml water, daarna 0,45 ml van een 15 %'s natriumhydroxydeoplossing en tenslotte 1,35 ml water toe en roerde het mengsel 15 min. Het mengsel werd gefiltreerd en geextraheerd met ether. Het etherextract werd gewassen met N-zoutzuur, waardoor een vast produkt in de waterlaag werd gevormd. Dit produkt was N-cyclopropyl-2- β -(4-chloorfenyl)-cyclobutyl γ ethylamine.hydrochloride met een smeltpunt van 166-170°C.

Men verhitte een mengsel van 0,41 g van het hydrochloridezout dat op de hiervoor beschreven wijze was bereid, 0,1 g natriumformiaat, 1 ml 98 %'s mierzuur en 0,5 ml van een 37-40 %'s waterige formaldehydeoplossing 18 uren op een temperatuur tussen 85 en 90°C. Daarna koelde men het reaktiemengsel af en extraheerde met ether. Het etherextract werd gewassen met water, gedroogd en gefiltreerd. Door waterstofchloridegas door het filtraat te leiden dat daarna werd verwarmd verkreeg men een vast produkt, dat N-cyclopropyl-N-methyl-2- β -(4-chloorfenyl)cyclobutyl γ ethylamine.hydrochloride met een smeltpunt van 149-153°C was. (formule 1 n = 1; R₁ en R₂ = H; R₃ = cyclopropyl; R₄ = Me; R₅ = 4-Cl; R₆, R₇ en R₈ = H).

Voorbeeld XLVII

Farmaceutische preparaten die één of een aantal van de verbindingen met formule 1 beschreven in de voorbeelden I-XLVI bevatten werden op de volgende wijze bereid of vervaardigd.

Voorbeeld XLVII (a)

Tabletten werden uit de volgende bestanddelen vervaardigd:

	<u>gew.delen</u>
30 aktief bestanddeel	50,0
lactose	78,5
polyvinylpyrrolidon	5,0
maiszetmeel	15,0
magnesiumstearaat	1,5

35 Het aktieve bestanddeel, de lactose en een

gedeelte van het zetmeel worden gemengd en verkorreld met een oplossing van het polyvinylpyrrolidon in ethanol. Het korrelvormige produkt werd gemengd met het stearinezuur en de rest van het zetmeel en het aldus verkregen mengsel werd in een
5 tabletteermachine geperst tot tabletten die 50,0 mg actief bestanddeel bevatten.

Voorbeeld XLVII(b)

Capsules werden op de volgende wijze vervaardigd. Een mengsel van het actieve bestanddeel (45 gew.delen) en
10 lactosepoeder (205 gew.delen) werden in harde gelatinecapsules gebracht, waarbij elke capsule 45 mg van het actieve bestanddeel bevatte.

Voorbeeld XLVII(c)

Voor het vervaardigen van beklede tabletten
15 die in het spijsverteringsstelsel uiteenvallen voorzagen men de tabletten beschreven in voorbeeld XLVII(a) met een dunne bekledingslaag van een shellak vernis, gevolgd door 20 bekledingslagen van celluloseacetaatftalaat, op een wijze die bekend is uit de stand der techniek. Op overeenkomstige wijze kunnen
20 de capsules van voorbeeld XLVII(b) voorzien worden van een dergelijke bekledingslaag.

Voorbeeld XLVII(d)

Flesjes die een oplossing van in water oplosbare bestanddelen volgens de uitvinding geschikt voor injectie-
25 doeleinden bevatten worden uit de volgende bestanddelen verkregen:

actief bestanddeel	1100 g
mannitol	1100 g
water, vers gedestilleerd	tot 11 liter

30 Het actieve bestanddeel en mannitol werden in wat water opgelost en het volume van de oplossing werd gebracht op 11 liter. De verkregen oplossing werd door filtreren gesteriliseerd en gebracht in steriele flesjes, die elk 1,65 ml oplossing bevatten.

35

Voorbeeld XLVII(e)

Voor het vervaardigen van zetpillen werden
100 gew.delen van het fijngemaakte aktieve bestanddeel opge-
nomen in 1214 gew.delen triglyceride zetpilbasis en dit mengsel
5 werd gevormd tot zetpillen die elk 100 mg aktief bestanddeel
bevatte.

In de voorgaande voorbeelden zijn nieuwe
ketonen met formule 5 beschreven waarin R_1 , R_5 en R_6 de in de
voorbeelden I, I(a) tot I(e), III, IV, IV(a) tot IV(e), VI,
10 VII, VII(a) tot VII(d), IX, IX(a) tot IX(n), X, X(a) tot X(z),
X(aa), X(bb), XI(i), XI(k) en XI(l) aangegeven betekenissen
hebben. Deze nieuwe ketonen met formule 5 werden bereid door
hydrolyse van nieuwe iminen met formule XVI, waarin $Y = MgBr$
en R_1 , R_5 en R_6 de in de hiervoor genoemde voorbeelden vermelde
15 betekenissen hebben.

In de voorgaande voorbeelden zijn eveneens
nieuwe ketonen met formule 6 beschreven, waarin R_1 , R_2 , R_5 , R_6
en R_7 de in de voorbeelden XXIX, XXXV, XXXVI en XLIII vermelde
betekenissen hebben. Deze nieuwe ketonen met formule 6 werden
20 bereid door hydrolyse van nieuwe iminen met formule 18, waarin
 $Y = MgBr$ en waarin R_1 , R_2 , R_5 , R_6 en R_7 de in de voorbeelden
XXIX, XXXV, XXXVI en XLIII vermelde betekenissen hebben.

In de voorgaande voorbeelden zijn eveneens
nieuwe cyaanverbindingen met formule 17 beschreven, waarin R_5
25 en R_6 de in de voorbeelden I, I(d), I(e), IV(g), IX(e), IX(m),
X(k), X(e), X(p), X(r), X(v), X(y), X(z), X(aa), X(bb),
XI(k), XI(l) en XXVI vermelde betekenissen hebben.

Tenslotte zijn in de voorgaande voorbeelden
eveneens nieuwe formamiden met formule 28 beschreven, waarin
30 R_1 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en n de in de voorbeelden I, I(a) tot
I(e), III, IV, IV(a) tot IV(e), VI, VII, VII(a) tot VII(d),
IX, IX(a) tot IX(n), X, X(a) tot X(z), X(aa), X(bb), XI(i),
XI(k), XI(l), XXIX, XXXII, XXXV en XXXVI vermelde betekenissen
hebben.

35

C o n c l u s i e s

1. Verbindingen met formule 1, waarin $n = 0$ of 1, waarbij, indien $n = 0$, R_1 een alkylgroep met rechte of vertakte keten en 1-6 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-7 koolstofatomen, een cycloalkylalkylgroep waarvan het cycloalkylgedeelte 3-6 koolstofatomen en het alkylgedeelte 1-3 koolstofatomen bevat, een alkenylgroep of een alkynylgroep met 2-6 koolstofatomen of een groep met formule 2, waarin R_9 en R_{10} , die al of niet gelijk zijn, een waterstof- of halogeenatoom of een alkoxygroep met 1-3 koolstofatomen weergeven, voorstelt, waarbij, indien $n = 1$, R_1 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen voorstelt, R_2 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, R_3 en R_4 , die al of niet gelijk zijn, een waterstofatoom, een alkylgroep met rechte of vertakte keten en 1-4 koolstofatomen, een alkenylgroep met 3-6 koolstofatomen, een alkynylgroep met 3-6 koolstofatomen, een cycloalkylgroep waarvan de ring 3-7 koolstofatomen bevat of een groep met formule $R_{11}CO$, waarin R_{11} een waterstofatoom is, voorstellen, of waarin R_3 en R_4 tezamen met de stikstofatomen/een desgewenst gesubstitueerde heterocyclische ring met 5 of 6 ^{gewenst} atomen in de ring vormen die behalve het stikstofatoom verder des/nog heteroatomen bevat, R_5 en R_6 , die al of niet gelijk zijn, een waterstof- of halogeenatoom, een trifluormethylgroep, een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, een alkoxy- of alkylthiogroep met 1-3 koolstofatomen of een fenylgroep voorstellen, of waarin R_5 en R_6 tezamen met de koolstofatomen waaraan ze zijn gehecht een tweede benzeenring vormen die desgewenst gesubstitueerd is door één of een aantal halogeenatomen, een alkylgroep of een alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen of waarin de substituenten van de tweede benzeenring tezamen met de twee koolstofatomen waaraan ze zijn gehecht nog een benzeenring vormen en R_7 en R_8 , die al of niet gelijk kunnen zijn, een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen voorstellen, alsmede de farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.
2. Verbindingen met formule 1 volgens conclusie 1,

waarin $n = 0$, R_1 een alkylgroep met rechte of vertakte keten en 1-4 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-7 koolstofatomen, een cycloalkylmethylgroep waarvan de cycloalkylring 3-6 koolstofatomen bevat of een groep met formule 2, waarin
5 R_9 en R_{10} een waterstof- of fluoratoom of een methoxygroep weergeven en R_2 een waterstofatoom of een methylgroep voorstellen.

3. Verbindingen met formule 1 volgens conclusie 2, waarin R_1 een methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-,
10 isobutyl-, sec.butyl-, cyclopropyl-, cyclobutyl-, cyclopentyl-, cycloheptyl-, cyclohexyl-, /cyclopropylmethyl-, cyclobutylmethyl-, cyclopentylmethyl-, cyclohexylmethyl- of fenylgroep voorstelt.

4. Verbindingen met formule 1 volgens conclusie 1, waarin $n = 1$, R_1 een waterstofatoom of een methylgroep en
15 R_2 een waterstofatoom voorstellen.

5. Verbindingen met formule 1 volgens een der voorgaande conclusies, waarin R_3 en R_4 een waterstofatoom of een methyl-, ethyl- of formylgroep voorstellen.

6. Verbindingen met formule 1 volgens conclusies
20 1-4, waarin R_3 en R_4 tezamen met het stikstofatoom waaraan ze zijn gehecht een heterocyclische ring met één stikstofatoom en 4 of 5 koolstofatomen die desgewenst door één of een aantal alkylgroepen is gesubstitueerd, een heterocyclische ring met een tweede stikstofatoom die desgewenst is gealkyleerd of een
25 heterocyclische ring die één of een aantal dubbele bindingen bevat vormen.

7. Verbindingen met formule 1 waarin R_5 en R_6 een waterstof-, fluor-, chloor-, broom- of joodatoom of een trifluormethyl-, methyl-, methoxy- of fenylgroep voorstellen
30 of waarin R_5 en R_6 tezamen met de koolstofatomen waaraan ze zijn gehecht een tweede benzeenring vormen die desgewenst door halogeen is gesubstitueerd.

8. Verbindingen met formule 1 volgens conclusies 1, 4, 5, 6, 7 of 8, waarin R_7 een waterstofatoom of
35 een methyl- of ethylgroep en R_8 een waterstofatoom voorstellen.

9. Verbindingen volgens conclusie 1 met formule 3, waarin $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ en n de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben.

5 10. Verbindingen volgens conclusie 9 waarin R_5 en R_6 , die al of niet gelijk kunnen zijn, een waterstof-, fluor-, chloor-, broom- of joodatoom, een trifluormethyl-, methyl-, methoxy- of fenylgroep voorstellen of waarin R_5 en R_6 tezamen met de koolstofatomen waaraan ze zijn gehecht een tweede benzeenring vormen die desgewenst door chloor is gesubstitueerd.

10 11. Verbindingen volgens een der voorgaande conclusies met formule 4, waarin $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7$ en R_8 en n de in conclusie 1 gedefinieerde betekenissen hebben en R_6 een fluoratoom of een methylgroep voorstelt.

15 12. Verbindingen met formule 4 volgens conclusie 11 waarin R_5 een waterstof-, fluor-, chloor-, broom- of joodatoom of een trifluormethyl-, methyl-, methoxy- of fenylgroep en R_6 een fluoratoom of een methylgroep voorstellen.

13. Verbindingen met formule 1 vermeld in tabel A.

20 14. Farmaceutisch preparaat dat één of een aantal verbindingen volgens de uitvinding met formule 1 als gedefinieerd in één der voorgaande conclusies bevat.

15. Farmaceutisch preparaat dat één of een aantal verbindingen met formule 3 volgens conclusie 9 of 10 bevat.

25 16. Farmaceutisch preparaat dat één of een aantal verbindingen met formule 4 volgens conclusie 11 of 12 bevat.

17. Farmaceutisch preparaat volgens conclusies 14, 15 of 16 in een eenheidsdoseringsvorm.

30 18. Farmaceutisch preparaat dat één of een aantal verbindingen volgens conclusie 13 bevat.

35 19. Werkwijze voor het bereiden van een aromatische verbinding, met het kenmerk, dat men verbindingen met formule 1 bereidt door reductieve amidering van een keton met formule 5 tot een verbinding waarin $n = 0$, $R_2 = H$ en $R_4 = CHO$ en R_1, R_5 en

voorstelt, waardoor verbindingen met formule 1 worden verkregen waarin $n = 1$ en R_4 en R_8 een waterstofatoom voorstellen,

5 g) Z een groep met formule $-CR_1R_2CR_7=NY$ voorstelt, waarin Y een metaalbevattend gedeelte afgeleid van een organometaalreagens weergeeft, waardoor verbindingen met formule 1 worden verkregen waarin $n = 1$ en R_3 , R_4 en R_8 een waterstofatoom voorstellen,

10 h) Z een groep met formule $-CR_1R_2CONR_3R_4$ voorstelt, waardoor verbindingen met formule 1 worden verkregen waarin $n = 1$ en R_7 en R_8 een waterstofatoom weergeven.

22. Werkwijze volgens conclusie 21 waarin Y magnesiumbromide of lithium is.

15 23. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1 volgens de uitvinding bereidt door

a) reactie van een organometaalreagens met een imine met formule 8 en

b) hydrolyse van het verkregen produkt tot een verbinding met formule 1 waarin $n = 0$.

20 24. Werkwijze volgens conclusie 23, met het kenmerk, dat men als organometaalreagens een Grignardreagens met formule R_1MgBr of een organolithiumverbinding met formule R_1Li toepast.

25 25. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1 bereidt door

a) reactie van een organometaalreagens met een imine met formule 9 en

30 b) hydrolyse van het verkregen produkt tot een verbinding met formule 1 waarin $n = 1$.

26. Werkwijze volgens conclusie 25, met het kenmerk, dat men als organometaalreagens een Grignardreagens met formule R_7MgBr of een organolithiumverbinding met formule R_7Li toepast.

35 27. Werkwijze volgens een der voorgaande

conclusies, met het kenmerk, dat men een verbinding volgens de uitvinding met formule 1 bereidt door decarboxylatieve herarrangering van

- 5 a) een amide met formule 10 tot een amine waarin
n = 0,
- b) een amide met formule 11 tot een amine waarin
n = 1,
- c) een acylazide gevormd door reactie van
natriumazide met een zuurchloride met formule 12 tot een amine
10 waarin n = 0 en
- d) een acylazide gevormd door reactie van
natriumazide met een zuurchloride met formule 13 tot een amine
waarin n = 1.

28. Werkwijze volgens een der voorgaande
15 conclusies, met het kenmerk, dat men een verbinding volgens de uitvinding met formule 1 bereidt door reactie van stikstofwaterstofzuur met

- a) een carbonzuur met formule 14 tot een amine
waarin n = 0, of
- 20 b) een carbonzuur met formule 15 tot een amine
waarin n = 1.

29. Werkwijze volgens een der voorgaande
conclusies, met het kenmerk, dat men een verbinding volgens de uitvinding met formule 1 waarin R_4 een waterstofatoom voorstelt
25 bereidt door hydrolyse van een verbinding met formule 1 waarin
 R_4 een CHO groep voorstelt.

30. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat men een verbinding volgens de uitvinding met formule 1 waarin R_4 een methylgroep voorstelt
30 bereidt door reductie van een verbinding met formule 1 waarin R_4
een CHO groep voorstelt.

31. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat men een verbinding volgens de uitvinding met formule 1 waarin één of beide substituenten R_3
35 en R_4 een andere betekenis hebben dan waterstof bereidt door

omzetting van een verbinding met formule 1 waarin één of beide substituenten R_3 en R_4 een waterstofatoom voorstellen tot de gewenste verbinding.

5 32. Verbindingen met formule 1, verkregen volgens een werkwijze van één van de conclusies 19-31.

33. Verbindingen met formule 5, waarin R_1 , R_5 en R_6 de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben, waarbij indien R_1 een methyl-of ethylgroep voorstelt R_5 een andere betekenis heeft dan waterstof.

10 34. Verbindingen met formule 6, waarin R_1 , R_2 , R_5 , R_6 en R_7 de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben.

35. Verbindingen met formule 25, waarin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en n de in conclusie 1 gedefinieerde betekenissen hebben.

15 36. De nieuwe verbindingen met formule 17.

37. De in de voorbeelden beschreven verbindingen volgens de uitvinding met formule 1.

38. De in de voorbeelden beschreven verbindingen met formule 3.

20 39. De in de voorbeelden beschreven verbindingen met formule 4.

40. De in de voorbeelden beschreven verbindingen met formule 5.

25 41. De in de voorbeelden beschreven verbindingen met formule 6.

42. De in de voorbeelden beschreven verbindingen met formule 25.

30 43. Farmaceutische preparaten die één of een aantal verbindingen volgens de conclusies 37, 38 en/of 39 bevatten.


44. Werkwijzen als beschreven in de beschrijving en/of voorbeelden.

35 45. Werkwijze voor het bereiden of vervaardigen van een therapeutisch preparaat, met het kenmerk, dat men één of een aantal verbindingen volgens de uitvinding met

formule 1 in een voor een dergelijke toepassing geschikte toedieningsvorm brengt.

5 46. Werkwijze volgens conclusie 45,
met het kenmerk, dat men één of een aantal verbindingen volgens
een der voorgaande conclusies toepast.

47. Gevormde therapeutische preparaten, verkregen onder toepassing van een werkwijze volgens een der voorgaande conclusies.



8201347

