



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 77659

C (45) Patenti myönnetty
Patentti julkaisti 10.01.1989

(51) Kv.lk.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 295/12, 207/16, 213/36,
233/54, 307/52, 333/20,
C 07 C 87/455

SUOMI-FINLAND

(FI)

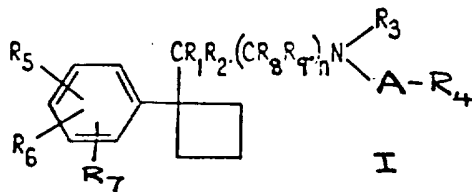
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	833454
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	26.09.83
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag	26.09.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	31.03.84
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.12.88
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	30.09.82
30.09.82 Iso-Britannia-Storbritannien(GB)	
8227898, 8227901 Toteennäytetty-Styrkt	

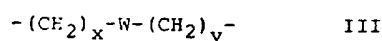
- (71) The Boots Company PLC, 1 Thane Road West, Nottingham,
Iso-Britannia-Storbritannien(GB)
- (72) Antonin Kozlik, Clifton, Nottingham,
Wilfred Hase Wells, Radcliffe-on-Trent, Nottinghamshire,
Iso-Britannia-Storbritannien(GB)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten aryylysyklobutyylialkyyliamiini johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara arylcyklobutylalkylaminderivat

(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi



jossa n = 0 tai 1; jossa, kun n = 0, R₁ on H, alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkyyliimetyyli, alkenyyli- tai alkyyyliryhmä, heterosyklinen rengas tai lisäsubstituoitu fenyyli rengas tai kun n = 1, R₁ on H tai alkyyyliryhmä; jossa R₂ ja R₃ ovat H tai alkyyyliryhmä; jossa A on kaavan III mukainen ryhmä

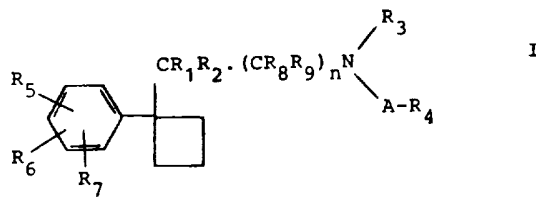


jossa W on happiatomi tai kaavan -S(O)_m- mukainen ryhmä, kaavan -CR₁₂R₁₃-mukainen ryhmä, sykloalkylideeniryhmä tai sykloalkyleeniryhmä; x on 0 tai kokonaisluku 1-5; y on 0 tai kokonaisluku 1-5, jossa R₄ on karbonyklinen rengas, heterosyklinen rengas, syaaniryhmä, karbamoyyliryhmä, alkoksikarbonyyliryhmä, amidoryhmä, asyylioksiryhmä

mä, hydroksiryhmä, tioliryhmä, tai kaavan $-OR_{20}$, $-SR_{20}$, $-SOR_{20}$ tai SO_2R_{20} mukainen ryhmä, jossa R_5 , R_6 ja R_7 on H, halogeeni, trifluorimetyyli, hydroksi, alkyyliryhmä, alkoksi- tai alkyylitioryhmä, fenyylitai R_5 ja R_6 yhdessä hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat liittyneet, muodostavat lisäsubstituoidun toisen bentseenirenkaan; jossa R_8 ja R_9 on H tai alkyyliryhmä, joka sisältää 1-3 hiiliatomia. Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia depression hoitamisessa.

(57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig till ett förfarande för framställning av föreningar med formeln I och av deras farmaceutiskt godtagbara salter



vari $n = 0$ eller 1 ;

varvid då $n = 0$, R_1 är H, en alkyl-, en cykloalkyl-, en cykloalkylmetyl-, en alkenyl- eller en alkynylgrupp eller en heterocyklisk ring eller en eventuell substituerad fenyling,

eller då $n = 1$, är R_1 H eller en alkylgrupp;

R_2 och R_3 är H eller en alkylgrupp;

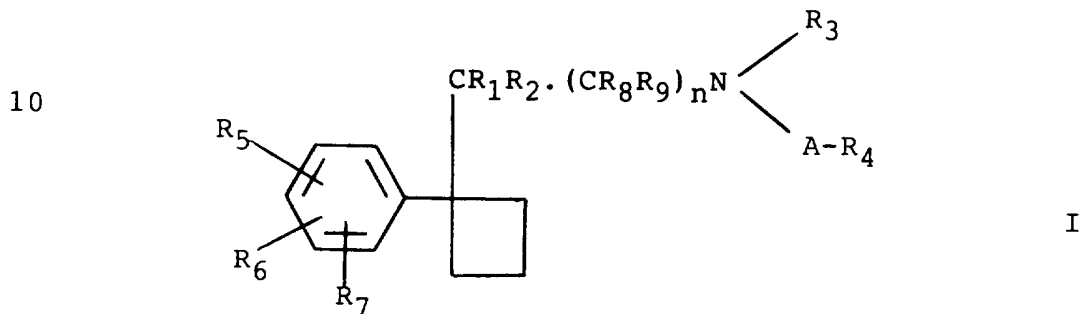
A är en grupp med formeln III



vari W är en syreatom eller en grupp med formeln $-S(O)_m$, en grupp med formeln $-CR_{12}R_{13}-$, en cykloalkylidengrupp eller en cykloalkylengrupp; x är 0 eller heltallet 1-5; y är 0 eller heltallet 1-5, R_4 är en karbocyklisk ring, en heterocyklisk ring, en cyanogrupp, en karbamoylgrupp, en alkoxikarbonylgrupp, en amidogrupp, en acyloxigrupp, en hydroxigrupp, en tiolgrupp eller en grupp med formeln $-OR_{20}$, $-SR_{20}$, $-SOR_{20}$ eller SO_2R_{20} , R_5 , R_6 och R_7 är H, halogen, trifluormetyl, hydroxi, en alkylgrupp, en alkoxi- eller alkyltiogrupp, fenyl eller R_5 och R_6 tillsammans med kolatomerna, vid vilka de är bundna, bildar en eventuell substituerad annan bensenring; R_8 och R_9 är H eller en alkylgrupp med 1-3 kolatomer. Föreningarna med formeln I är användbara vid behandlingen av depression.

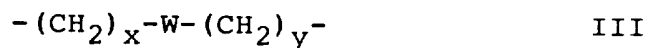
Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten aryyli-
syklobutyylialkyyliamiinijohdannaisten valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää uusien kaavan I mukaisten
5 aryylisyklobutyylialkyyliamiinijohdannaisten ja niiden far-
maseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi



15 jossa kaavassa n on 0 tai 1, jolloin, kun n = 0, R₁ on
vety, suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä, jossa
on 1-6 hiiliatomia, sykloalkyyliiryhmä, jossa on 3-7 hiili-
atomia, fenyyliiryhmä, tienyyliiryhmä tai imidatsolyyliryhmä,
20 joka voi olla substituoitu alemmalla alkyylillä, ja kun n
on 1, R₁ on vety tai alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia;
R₂ on vety tai alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia; R₃
on vety tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä,
jossa on 1-4 hiiliatomia; A on ryhmä, jonka kaava on

25



jossa W on happi, rikki, ryhmä $-\text{CR}_{12}\text{R}_{13}-$, jossa R₁₂ ja R₁₃
tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, alkyyliryhmää,
30 jossa on 1-3 hiiliatomia, tai hydroksia, metoksia tai
bentsyyliä, tai W on sykloalkylideeniryhmä, jossa on 3-6
hiiliatomia, tai sykloalkyleeniryhmä, jossa on 3-6 hiili-
atomia; x on 0 tai kokonaisluku 1-5 ja y on 0 tai kokonais-
luku 1-5, sillä edellytyksellä, että kun W on happi tai
35 rikki, niin x ja y tarkoittavat molemmat kokonaislukua 1-5;
R₄ on karbosyklinen rengas, jossa on 3-7 hiiliatomia, 5-6-

jäseninen heterosyklinen rengas, joka sisältää yhden tai useamman heteroatomin ryhmästä N, O ja S, tai syaaniryhmä, karbamoyyliryhmä, alkoksikarbonyyliryhmä, jonka kaava on $-\text{COOR}_{16}$, jossa R_{16} on alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia, tai amidoryhmä, jonka kaava on $-\text{N}(\text{R}_{17})\text{COR}_{18}$, jossa R_{17} ja R_{18} yhdessä typpiatomin ja karbonyyliryhmän kanssa, joihin ne ovat liittyneet, muodostavat renkaan; tai asyylioksi-
 5 ryhmä, jonka kaava on $-\text{OCOR}_{19}$, jossa R_{19} on alkyyliryhmä, jossa 1-3 hiiliatomia, tai hydroksi-
 10 $-\text{OR}_{20}$, $-\text{SR}_{20}$, $-\text{SOR}_{20}$ tai SO_2R_{20} , jolloin R_{20} on suorakettainen tai haarautunut alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia tai fenyyli-
 ryhmä; R_5 , R_6 tai R_7 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, halogeenia, trifluorimetyyliä, alempaa alkyyliryhmää, alempaa alkoksi-
 15 ryhmää, alempaa alkyylitio-
 ryhmä tai fenyyliä tai R_5 ja R_6 muodostavat yhdessä fenyyli-
 lirenkaan kanssa, johon ne ovat liittyneet, naftyyli-
 lirenkaan, joka voi olla substituoitu kloorilla; ja R_8 ja R_9 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai alkyyliryhmää, jossa on 1-3 hiiliatomia. Näillä yhdisteillä on antidepressii-
 20 vinen vaikutus.

GB-patenttijulkaisusta 973 887 tunnetaan fenyyli-
 alkaanietyyliamiineja, joilla on ilmoitettu olevan analeptisia ominaisuuksia. Esimerkeissä kuvatuissa fenyyli-
 25 butyylimetyyliamiiniyhdisteissä amiinityppiin on liittynyt joko vety tai alkyyli, tai kaksi substituenttia muodostavat yhdessä typpi-
 atomin kanssa heterosyklisen renkaan. Esillä olevassa hakemuksessa kuvatut yhdisteet eroavat em.
 yhdisteistä siinä, että typpiin on liittynyt ryhmä
 30 A-R_4 , joka ei esiinny mainituissa tunnetuissa yhdisteissä.

Julkaisussa Chemical Abstracts vol. 68 (1968) 39170j kuvataan primäärisiä fenyyli-
 alkyyliamiineja. Kyseiset yhdisteet eivät sisällä nyt kuvatuille yhdisteille tyypilistä ryhmää A-R_4 . On lisäksi huomattava, että syklobutyli-
 35 yhdisteistä ei ole esitetty valmistusesimerkkejä.

Kun kaavassa $n = 0$ ja R_1 on alkyyliryhmä, alkyyliryhmä sisältää 1-6 hiiliatomia (esimerkiksi metyyli, etyy-

li, propyyli, isopropyyli, isobutylyli, tai haarautunut heksyyli). Kun R_1 on sykloalkyyli-ryhmä, sykloalkyyli-ryhmä sisältää 3-7 hiiliatomia (esimerkiksi syklopropyyli, syklobutylyli, syklopentylyli tai sykloheksyyli).

5 Kun $n = 1$ ja R_1 on alkyyliryhmä, alkyyliryhmä sisältää 1-3 hiiliatomia (esimerkiksi metyyli).

Kun R_2 on alkyyliryhmä, se sisältää 1-3 hiiliatomia (esimerkiksi metyyli).

10 Kun R_3 on alkyyliryhmä, alkyyliryhmä sisältää 1-4 hiiliatomia (esimerkiksi metyyli, etyyli tai propyyli).

Kun ryhmä W on sykloalkyleeni- tai sykloalkylideeni-ryhmä, ryhmä voi olla sykloheksyleeni tai sykloheksylideeni.

15 Kun ryhmä R_4 on karbonyylinen rengas, rengas voi sisältää 3-7 hiiliatomia (esimerkiksi sykloheksyyli) ja rengas voi sisältää yhden tai useamman kaksoissidoksen (esimerkiksi sykloheptenylyli) tai rengas voi olla fenyyli, joka voi olla substituoitu halogeenilla (esimerkiksi fluoriilla tai kloorilla) hydroksilla, alkoksilla, joka sisältää 20 1-3 hiiliatomia (esimerkiksi metoksi), tai alkyylillä, joka sisältää 1-3 hiiliatomia (esimerkiksi metyyli). Kun R_4 on heterosyklinen rengas, rengas voi sisältää 5 tai 6 atomia. Heterosyklinen rengas voi sisältää yhden heteroatomin (esimerkiksi furyyli, tienyyli, pyrrolyyli, pyridyyli, tetra- 25 hydrofuraani, tetrahydrotienyyli, pyrrolinyyli tai piperidyyli) tai useampia kuin yhden heteroatomin, jotka voivat olla samat (esimerkiksi imidatsolyyli, pyratsolyyli, pyratsinyyli, pyrimidinyyli, pyridatsinyyli, imidatsolidinyyli, pyratsolidinyyli, pyratsolinyyli, piperatsinyyli, triatsolyyli, tetrasolyyli) tai erilaiset (esimerkiksi tiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyyli, tiomorfolinyyli tai tiatsolyylin tai isoksatsolyylin tetrahydro- ja dihydrojohdannaiset).

35 Kun R_4 on kaavan $-COOR_{16}$ mukainen alkoksikarbonyyli-ryhmä, alkyyliryhmä R_{16} voi olla metyyli, etyyli, propyyli tai isopropyyli. Kun R_4 on kaavan $N(R_{17})COR_{18}$ mukainen ami-

doryhmä, R_{17} ja R_{18} yhdessä typpi-atomien ja karbonyyliryhmän kanssa, joihin ne ovat liittyneet, muodostavat renkaan, joka voi sisältää 5 tai 6 atomia (esimerkiksi oksopyrrolidinyyli). Kun R_4 on kaavan $-OCOR_{19}$ mukainen asyylioksi-ryhmä, 5 alkyyliryhmä R_{19} voi olla metyyli-, etyyli- tai propyyli-ryhmä.

Kun R_4 on kaavan OR_{20} mukainen ryhmä, R_{20} voi olla alkyyliryhmä, joka sisältää 1-4 hiiliatomia (esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli-, isopropyyli-, butyyli- tai iso- 10 butyyli-ryhmä). Kun R_4 on kaavan $-SR_{20}$, SOR_{20} tai SO_2R_{20} mukainen ryhmä, R_{20} on alkyyliryhmä, joka sisältää 1-3 hiiliatomia (esimerkiksi metyyli-ryhmä).

Kun R_5 , R_6 tai R_7 ovat halogeeni, halogeeniryhmä voi olla fluori, kloori, bromi tai jodi. Kun R_5 , R_6 tai R_7 ovat 15 alkyyli-, alkoksi- tai alkyylitioryhmiä, ryhmä voi sisältää 1-3 hiiliatomia (esimerkiksi metyyli, metoksi tai metyyli-tio). Kun R_5 ja R_6 yhdessä fenyyli- ja fenyylirenkaan kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat naftyyli- ja naftyyli-ryhmä, tämä voi olla substituoitu kloorilla.

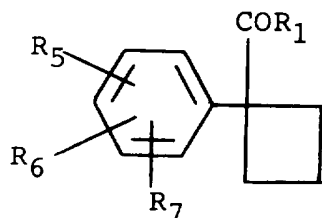
20 Kun R_8 ja/tai R_9 on alkyyliryhmä, ryhmä sisältää 1-3 hiiliatomia (esimerkiksi metyyli).

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä suoloina farmaseuttisesti sopivien happojen kanssa. Esimerkkejä sellaisista suoloista ovat hydroksikloridit, maleaatit, ase- 25 taatit, sitraatit, fumaratit, tartraatit, sukkinatit ja suolat dikarboksyyliminohappojen, kuten aspartaati- ja glutamiinihapon kanssa. Sellaiset suolat voivat esiintyä solvaattien muodossa (esimerkiksi hydraatit).

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat sisältää yhden tai 30 useamman kiraalikeskuksen. Yhdisteet, joilla on yksi kiraalikeskus, esiintyvät kahtena enantiomeerina. Yhdisteet, joilla on kaksi tai useampia kiraalikeskuksia, esiintyvät diastereoisomeerisissä muodoissa. Kaavan I mukainen yhdisteryhmä käsittää myös mainitut enantiomeerit, diastereoisomeeriset 35 muodot ja niiden seokset.

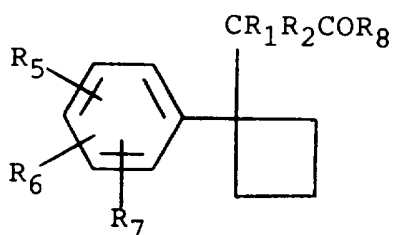
Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa siten, että (A) ketoni tai aldehydi, jonka kaava on

5



IV

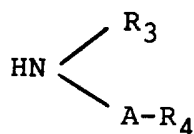
10



V

15

aminoidaan amiinilla, jonka kaava on

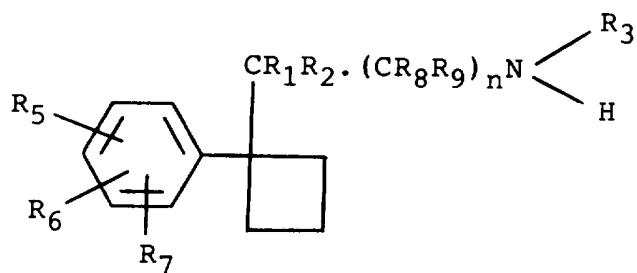


VI

20

jolloin aminointi suoritetaan pelkistävässä olosuhteissa tai pelkistys suoritetaan aminoinnin jälkeen, tai (B) yhdiste, jonka kaava on

25

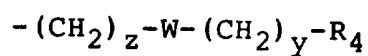


IX

30

a) asyloidaan esimerkiksi kaavan $R_{21}COCl$ mukaisella asyyli-kloridilla tai kaavan $(R_{21}CO)_2O$ mukaisella anhydridilla, jolloin R_{21} on ryhmä, jonka kaava on

35



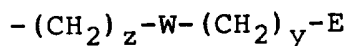
X

jossa, kun W on happi tai rikki, z on kokonaisluku 1-4, ja kun W on ryhmä $-CR_{12}R_{13}-$ tai sykloalkyleeniryhmä, z on 0 tai kokonaisluku 1-4, ja saatu amidi pelkistetään, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa A on kaavan 5 III mukainen ryhmä, jossa x on z+1, tai

b) saatetaan reagoimaan kaavan $R_{21}CHO$ mukaisen aldehydin kanssa ja saatu imiini tai enamiini pelkistetään tai, kun R_1, R_2, R_4, R_{12} ja R_{13} eivät sisällä pelkistäviä sidoksia, hydrogenoidaan katalyyttisesti, jolloin saadaan kaavan I 10 mukainen yhdiste, jossa A on kaavan III mukainen ryhmä, jossa x on z+1, tai

c) asyloidaan esimerkiksi kaavan $R_{22}-COCl$ mukaisella substituoidulla asyyliklorideilla, jolloin R_{22} on ryhmä, jonka kaava on

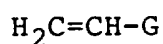
15



XII

jossa E on korvattavissa oleva ryhmä tai on muutettavissa siksi, minkä jälkeen (a) saatu amidi pelkistetään ja ryhmä 20 E korvataan ryhmällä R_4 tai (b) ryhmä E korvataan ryhmällä R_4 ja saatu amidi pelkistetään, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa A on kaavan III mukainen ryhmä, jossa x on z+1, tai

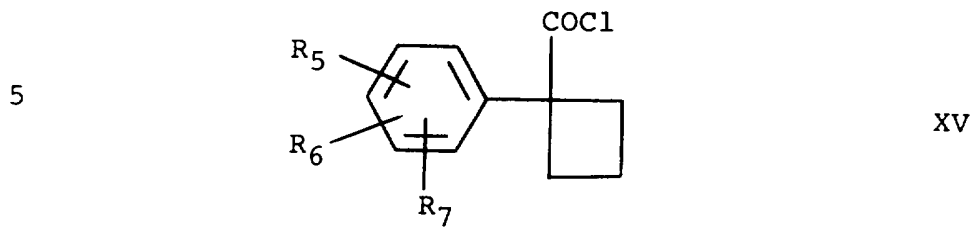
d) saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on 25



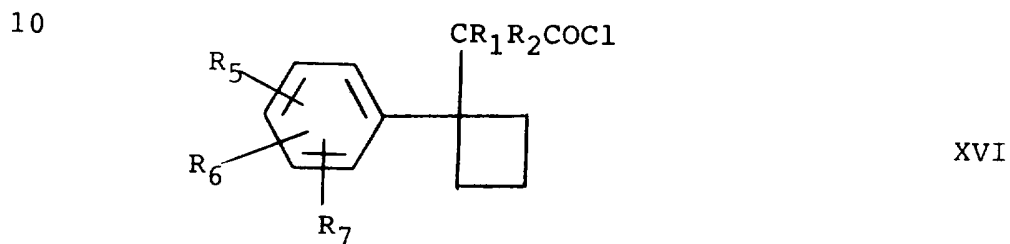
XIII

jossa G tarkoittaa samaa kuin R_4 tai E, ja kun G tarkoittaa samaa kuin E, saatu yhdiste muutetaan kaavan I mukaiseksi 30 yhdisteeksi, tai

(C) kaavan VI mukainen amiini saatetaan reagoimaan karboksyylihapoesterin tai happokloridin, kuten kaavan



tai



15

mukaisen happokloridin kanssa, minkä jälkeen saatu amidi pelkistetään;

ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on vety, saatetaan reagoimaan (a) formaldehydin ja muura-
 20 haishapon kanssa tai (b) happoanhydridin kanssa, minkä jäl-
 keen saatu amidi pelkistetään, jolloin saadaan kaavan I
 mukainen yhdiste, jossa R_3 on alkyyli, tai saatu kaavan I
 mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi
 suolaksi.

25 Esimerkkejä sopivista menetelmävaihtoehdon (A) mukai-
 sista pelkistävästä aminointireaktioista ovat

a) ketonin tai aldehydin reaktio kaavan VI mukaisen amiinin
 kanssa ja saadun imiinin tai enamiinin pelkistys esimerkiki-
 si natriumboorihydridillä tai natriumsyaaniboorihydridillä,
 30 b) ketonin tai aldehydin reaktiokaavan VI mukaisen amiinin
 kanssa pelkistävän aineen kuten natriumsyaaniboorihydridin
 läsnäollessa tai, kun R_3 on muu kuin H, muurahaishapon läs-
 näollessa,

c) kun R_1 ja R_4 eivät sisällä pelkistettäviä kaksoissidok-
 35 sia, ketonin tai aldehydin ja kaavan VI mukaisen amiinin
 seoksen katalyyttinen hydraus korotetussa lämpötilassa ja
 paineessa.

Menetelmävaihtoehdon (B)a) saadun amidin pelkistys voidaan suorittaa esimerkiksi litiumalumiinihydridillä.

Menetelmävaihtoehdossa (B)b) saatu imiini tai enamii-
5 dillä voidaan pelkistää esimerkiksi natriumsyaaniboorihydri-

Menetelmävaihtoehdossa (B)c) ryhmä E voi esimerkiksi olla halogeeniryhmä, joka korvataan ryhmällä R_4 reaktiolla kaavan R_4H mukaisen yhdisteen tai siitä muodostetun suolan kanssa.

10 Menetelmävaihtoehdo (B)d) voidaan suorittaa esimerkiksi

i) antamalla kaavan IX mukaisen amiinin reagoida vinyylipyridiinin kanssa, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa A on etyleeniryhmä ja R_4 on pyridyyli-

15 ii) antamalla kaavan IX mukaisen amiinin reagoida akryylnitriilin kanssa, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa A on etyleeniryhmä ja R_4 on syaaniryhmä,

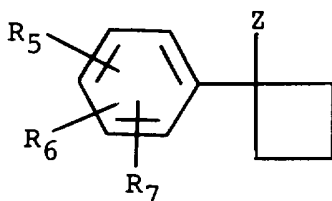
iii) antamalla kaavan IX mukaisen amiinin reagoida akryylihapon alkyyliesterin kanssa, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa A on etyleeniryhmä ja R_4 on kaavan
20 $-COOR_{16}$ mukainen alkoksikarbonyyliryhmä.

Menetelmävaihtoehdossa (C) saadun amidin pelkistys voidaan suorittaa esimerkiksi litiumalumiinihydridillä tai boraanimetyylisulfidikompleksilla.

25 Kaavan IX mukaisia amiineja, joissa R_1 on muu ryhmä kuin heterosyklinen ryhmä, kaavan IV mukaisia ketoneja ja aldehydejä, joissa R_1 on muu ryhmä kuin heterosyklinen ryhmä, ja kaavan V mukaisia ketoneja ja aldehydejä voidaan valmistaa GB-hakemusjulkaisussa 2 098 602A kuvatulla tavalla.
30 la. Kaavan IX mukaisia amiineja ja kaavan IV mukaisia ketoneja ja aldehydejä, ja joissa R_1 on heterosyklinen ryhmä, voidaan valmistaa analogisesti.

Kaavan IX mukaisia amiineja, joissa R_3 on H, voidaan valmistaa pelkistämällä yhdiste, jonka kaava on

5



XVIII

jossa

- a) Z on kaavan $-CR_1=NH$ mukainen ryhmä, jolloin saadaan
 10 kaavan IX mukainen yhdiste, jossa $n = 0$ ja R_2 on H;
 b) Z on kaavan $-CONH_2$ mukainen yhdiste, jolloin saadaan
 kaavan IX mukainen yhdiste, jossa $n = 0$ ja R_1 ja R_2 ovat H;
 c) Z on kaavan $-CR_1R_2.CR_8=NH$ mukainen yhdiste, jolloin saa-
 daan kaavan IX mukainen yhdiste, jossa $n = 1$ ja R_9 on H.
 15 Sopivia pelkistäviä aineita edellisiin reaktioihin ovat
 natriumboorihydridi, natriumsyaaniboorihydridi, litiumalu-
 miinihydridi tai boraani-metyylisulfidikompleksi.

Kaavan IX mukaisia amiineja, joissa R_3 on muu kuin H, voidaan valmistaa pelkistämällä kaavan XVIII mukainen yh-
 20 diste, jossa Z on kaavan $-CONHR_3$ mukainen ryhmä, jolloin
 saadaan kaavan IX mukainen yhdiste, jossa $n = 0$ ja R_1 ja
 R_2 ovat H. Sopivia pelkistäviä aineita edellisiin reaktioi-
 hin ovat natriumboorihydridi, natriumsyaniboorihydridi,
 litiumalumiinihydridi tai boraanimetyylisulfidikompleksi.

25 Sopivia menetelmiä kaavan XV mukaisten happokloridien
 valmistamiseksi, joissa R_1 on muu ryhmä kuin heterosyklinen
 ryhmä, ja kaavan XVI mukaisten happokloridien valmistami-
 seksi on kuvattu GB-hakemusjulkaisussa 2 098 602A. Kaavan
 XV mukaiset happokloridit, joissa R_1 on heterosyklinen ryh-
 30 mä, voidaan valmistaa analogisella tavalla.

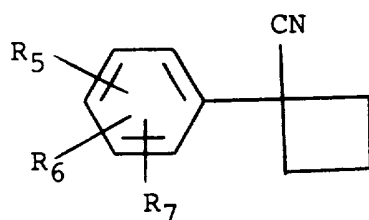
Kaavan XVIII mukaisia yhdisteitä, joissa Z on kaavan
 $CR_1=NH$ tai $CR_1R_2.CR_8=NH$ mukainen ryhmä, voidaan valmistaa
 hydrolysoimalla kaavan XVIII vastaava yhdiste, jossa Z on
 $CR_1=NY$ tai $CR_1R_2.CR_8=NY$. Jälkimmäisessä yhdisteessä Y edus-
 35 ttaa metallia sisältävää ryhmää, joka on johdettu organome-
 talliyhdisteestä, kuten $MgCl$ tai $MgBr$ Grignard-reagenssis-

ta tai Li organolitiumyhdisteestä. Sopivia menetelmiä näiden jälkimmäisten yhdisteiden valmistukseen, joissa R_1 on muu kuin heterosyklinen ryhmä, on kuvattu GB-hakemusjulkaisussa 2 098 602A. Kaavan XVIII mukaiset yhdisteet, joissa

5 Z on kaavan $CR_1=NY$ mukainen ryhmä, ja R_1 on heterosyklinen ryhmä, voidaan valmistaa analogisella tavalla.

Kaavan XVIII mukaisia yhdisteitä, joissa Z on kaavan $-CONH_2$ tai $-CONHR_3$ mukainen ryhmä, voidaan valmistaa happojohdannain (esimerkiksi kaavan XV mukaisten happokloridien) reaktiolla ammoniakkin tai kaavan R_3NH_2 mukaisen aminin kanssa. Kaavan XVIII mukaisia yhdisteitä, joissa Z on kaavan $CONH_2$ mukainen ryhmä, voidaan valmistaa syaaniyhdisteistä, joiden kaava on

15



XIX

20

esimerkiksi hydrauksella vesipitoisten happojen kanssa tai reaktiolla vetyperoksidin kanssa emäksen läsnäollessa.

Sopivia menetelmiä kaavan XIX mukaisten syaaniyhdisteiden valmistamiseksi on kuvattu GB-hakemusjulkaisussa

25 2 098 602A.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden terapeuttinen aktiivisuus on osoitettu määrittämällä yhdisteiden kyky eliminoida reserpiinin alilämpövaikutuksia seuraavalla tavalla. Charler River CD1-sukuiset urosihiiret, jotka painoivat välillä 18 ja 30 grammaa erotettiin viiden ryhmiin ja niille annettiin ruokaa ja vettä mielinmäärin. Viiden tunnin kulu

30 luttua jokaisen hiiren ruumiinlämpö mitattiin suun kautta ja hiiriin ruiskutettiin vatsakalvon sisään reserpiiniä (5 mg/kg) liuoksena deionisoidussa vedessä, joka sisälsi

35 askorbiinihappoa (50 mg/ml). Ruiskutetun nesteen määrä oli 10 ml/kg ruumiinpainosta. 9 tuntia kokeen alkamisen jälkeen

koeruoka otettiin pois, mutta vettä oli vielä saatavissa
 mielinmäärin. 24 tuntia kokeen alkamisen jälkeen hiirten
 lämmöt mitattiin jälleen ja hiirille annettiin koe yhdistet-
 tä suspendoituna hydroksietyyliselluloosan (Union Carbiden
 5 kauppanimellä Cellosize QP 15000 myymää) 0,25 %:een liuok-
 seen deionisoidussa vedessä annostilavuutena 10 ml/kg ruu-
 miinpainosta. Kolme tuntia myöhemmin kaikkien hiirten läm-
 möt mitattiin jälleen. Reserpiinin aiheuttaman ruumiinläm-
 mön alenemisen prosenttinen palautuminen lasketaan sitten
 10 kaavalla

$$15 \quad \frac{(T_{27} - T_{24})}{(T_5 - T_{24})} \times 100$$

jossa T_t on lämpötila Celcius-asteina t tunnin kuluttua.
 Jokaiselle viiden hiiren ryhmälle otettiin keskiarvo useil-
 la annosalueilla, jotta saatiin selville keskimääräisen an-
 nostuksen arvo, joka aiheuttaa 50 % palautumisen (ED_{50}).
 20 Kaikki yhdisteet, jotka ovat tässä jäljempänä olevien esi-
 merkkien lopullisia tuotteita, antoivat ED_{50} :n arvoja, jot-
 ka olivat 30 mg/kg tai vähemmän. Alaan perehtyneet ymmärtä-
 vät selvästi, että tämä koe osoittaa, että yhdisteillä on
 antidepressiivistä vaikutusta ihmisissä. Kokeessa saadut
 25 tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa A.

Taulukko A

	Kaavan I esimerkki	ED ₅₀	Kaavan I esimerkki	ED ₅₀
5	1	10-30	33	3-10
	2	10-30	34	10-30
	3	10-30	35	<30
	4	3-10	36	10-30
	5	<30	37	3-10
10	6	<30	38	10-30
	7	10-30	39	3-10
	8	<3	40	<30
	9	10-30	41	3-10
	10	3-10	42	10-30
15	11	10-30	43	10-30
	12	<30	44	10-30
	13	10-30	45	10-30
	14	10-30	46	3-10
	15	<30	47	<3
20	16	<30	48	3-10
	17	3-10	49	<30
	18	<30	50	3-10
	19	3-10	51	10-30
	20	3-10	52	10-30
25	21	3-10	53	<3
	22	10-30	54	10-30
	23	3-10	55	<3
	24	<30	56	3-10
	25	3-10	57	10-30
30	26	10-30	58	10-30
	27	<30	59	<3
	28	10-30	60	<3
	29	10-30	61	3-10
	30	3-10	62	3-10
35	31	<30	63	<30
	32	10-30	64	<30

Taulukko A (jatkuu)

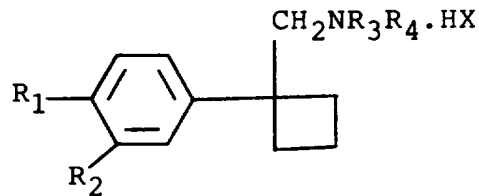
	Kaavan I esimerkki	ED ₅₀	Kaavan I esimerkki	ED ₅₀
5	65	3-10	97	<30
	66	10-30	98	<30
	67	3-10	99	<30
	68	10-30	100	10-30
	69	10-30	101	3-10
10	70	3-10	102	10-30
	71	3-10	103	10-30
	72	10-30	104	10-30
	73	10-30		
	74	3-10		
15	75	10-30		
	76	10-30		
	77	<30		
	78	3-10		
	79	3-10		
20	80	10-30		
	81	10-30		
	82	10-30		
	83	3-10		
	84	<30		
25	85	10-30		
	86	3-10		
	87	<30		
	88	10-30		
	89	10-30		
30	90	3-10		
	91	10-30		
	92	10-30		
	93	10-30		
	94	10-30		
35	95	3-10		
	96	<30		

Seuraavassa taulukossa B on esitetty eräiden läheisesti rakennetta olevien tunnettujen yhdisteiden vastaavat arvot.

5

Taulukko B

10



Yhdiste	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	X	Annos (mg/kg)	% Palautus	Keskiarvo
A	H	OMe	NH ₂	Cl	30	25,8,5	13
					60	1,0	1
B	H	OMe		Cl	10	2	2
					30	46,41,37,24	37
					60	27,15	21
C	H	OH		Cl	30	22,15,17	18
					60	*	
D	H	H	NH ₂	Cl	30	9,11,-7	4
					60	12,22	17
E	OMe	OMe	NH ₂	Cl	30	3,3,6	4
					60	6,12	9
F	OMe	OMe	NPr ₂	Cl	30	2,11	7
					60	28,11	20
G	OH	OH	NH ₂	Br	30	4,4	4
					60	-3,2	-1
H	OH	OH	NPr ₂	Br	30	6,-1	3
					60	0,3	2

30

*toksinen

Yhdisteet A, B, C, E, F, G ja H on kuvattu GB-patenttijulkaisussa 973 887 ja yhdiste D on kuvattu julkaisussa Chemical Abstracts vol. 68 (1968) 39170j.

35

Taulukossa B esitetyt arvot osoittavat, että kyseiset tunnetut yhdisteet eivät ole käyttökelpoisia antidepressiivisinä aineina. Kaavan I mukaisten yhdisteiden antidepressiivistä vaikutusta on siten pidettävä yllättävänä.

5 Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä. Kaikki sulamis- ja kiehumispisteet on ilmaistu Celsius-asteissa.

Esimerkki 1

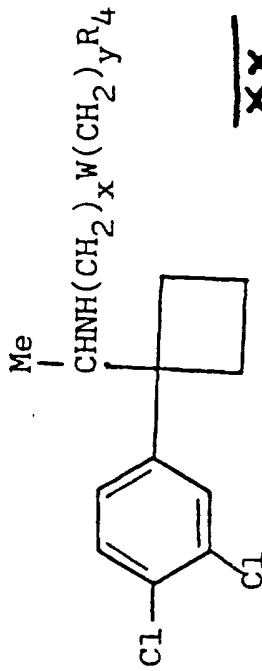
1-asetyyli-1-(3,4-dikloorifenyyli)syklobutaania (4,86 g) ja bentsyyliamiinia (2,2 ml) sekoitettiin lämpötilassa 140:stä 150°C:seen työssä 1 tuntia 30 minuuttia. Metanolia (50 ml) lisättiin jäähdytettiin reaktioseokseen ja natriumboorihydridiä (0,8 g) lisättiin kymmenen minuutin aikana. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa kaksi tuntia ja sitten reaktioseoksen tilavuutta pienennettiin puoleen ja seos kaadettiin veteen (300 ml). Vesipitoinen seos uutettiin eetterillä ja eetteriuute kuivattiin ja eetteri poistettiin haihduttamalla. Jäännös tislattiin (kp 182-186° 0,6 mm Hg:ssä) ja tisle käsiteltiin kloorivedyllä eetterissä ja saatiin N-bentsyyli-1- \square -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyylieytyyliamiinihydrokloridia (sp. 227-228°C).

Esimerkit 2-37

Samalla tavalla kuin kuvattiin esimerkissä 1 valmistettiin kaavan XX mukaiset yhdisteet, jotka on lueteltu taulukossa 1 ja kaavan XXI mukaiset yhdisteet, jotka on lueteltu taulukossa 2.

Näiden taulukoiden sarakkeet I ja II osoittavat ajan tunneissa ja lämpötilan Celsius-asteina, jolloin reaktio ketonin ja amiinin välillä tapahtui.

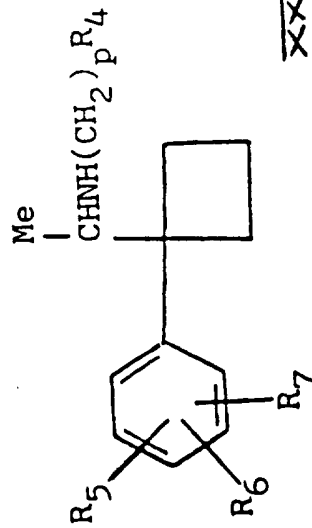
Taulukko I



Esimerk- ki nro	x	y	W	R ₄	I	II	Sp (°C)	Selityk- set
2	0	0	CH ₂	2-tienyyli	2	140	224-226°	(3)
3	0	0	CH ₂	2-pyridyyli	2	140	236-238° (haj)	(4)
4	0	0	CH ₂	3-pyridyyli	2	140	253-255°	(4)
5	0	0	CH ₂	4-pyridyyli	2	130	234-238° (haj)	(4)
6	0	0	CH ₂	2-furyyli	2	140	204-207°	(3)
7	0	0	CH ₂	2-tetrahydrofuryyli	2	130- 150		(1)
8	0	1	CH ₂	mofoliini	2	130	154° (haj)	(4)
9	0	1	CH ₂	2-pyridyyli	2	130	165° (haj)	(4)
10	0	1	CH ₂	4-pyridyyli	2	140	198-208°/0,5 mm Hg	(2)
11	0	1	CH ₂	piperidiini	2	140	164-168°/0,2 mm Hg	(2)
12	0	1	CH ₂	fenyli	3	140- 150	95° (haj)	(3)
13	0	1	CH ₂	4-imidatsolyli	3	140	164-170° (haj)	(4)
14	0	1	CH ₂	p-kloorifenyyliitio	4½	140	209-211°/0,1 mm Hg	(2)

15	0	1	CH ₂	syklohept-1-enyyli	16	140	179-180°/0,1 mm Hg	(2)
16	0	1	CH ₂	OH	2	140	168-173°	(3)
17	0	1	CH ₂	OMe	20	95	145-146°/0,5 mm Hg	(2)
18	0	1	CHMe	fenoksi	4	140	192-194°/0,2 mm Hg	(2)
19	0	1	CHEt	OH	18	140	163°/0,2 mm Hg	(2)(5)
20	0	1	CH ₂	CN	5	120-	200°	(3)
21	0	2	CH ₂	1-imidatsolyyli	2	140	232-236°/0,5 mm Hg	(2)
22	0	2	CH ₂	morfoliini	2	140	170-175°	(4)(8)
23	0	2	CH ₂	1-pyrrolidin-2-onyyli	2	140	218-219°	(3)
24	0	2	CH ₂	OH	2	140	162-165°	(3)(8)
25	0	2	CH ₂	OMe	4	100-	157°/0,4 mm Hg	(2)
26	0	2	CH ₂	OFt	4	125	158°/0,4 mm Hg	(2)
27	0	2	CH ₂	O ⁱ Pr	18	135	145-146°/0,05 mm Hg	(2)
28	0	2	CH ₂	OBu	3	140	180°/0,1 mm Hg	(2)
29	0	3	CH ₂	OH	3	140	182°/0,4 mm Hg	(2)
30	1	0	CH(OMe)	OMe	3	130-	146°/0,4 mm Hg	(2)
31	1	0	CHMe	OH	2	140	184-186° (haj)	(3)(8)
32	1	1	CH(OH)	1,2,4-triatsol-1-yyli	3	140	257-261°	(4)
33	2	2	0	OH	2	140	180-182°/0,3 mm Hg	(2)
34	2	2	S	OH	3	140	202-205°/0,2 mm Hg	(2)

Taulukko 2



XXI

Esimerk- ki nro	R ₅	R ₆	R ₇	P	R ₄	I	II	Sp.(°C)	Selitykset
35	H	H	H	1	4-pyridyyli	2	140	224°	(8)(9)
36	H	H	H	2	morfoliini	2	140	147-153° / 0,4-0,5 mm Hg	(2)
37	4-Cl	H	H	2	morfoliini	3	130	148-150° (haj)	(4)(8)

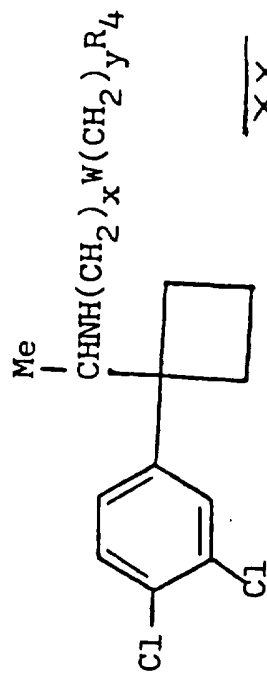
Selitykset taulukoihin

- (1) tuote puhdistettu korkeapainenestekromatografialla.
Fysikaalisia vakioita ei määritetty
- (2) vapaan emäksen kiehumispiste
- 5 (3) monohydrokloridisuola
- (4) dihydrokloridisuola
- (5) L-muoto
- (6) dimaleaattisuola
- (7) monomaleaattisuola
- 10 (8) monihydraatti
- (9) sisältää 1,45 moolia HCl moolia kohti
- (10) hemihydraatti
- (11) fysikaalisia vakioita ei määritetty, mutta yhdisteen
rakenne vahvistettiin tavanomaisilla analyttisillä
menetelmillä
- 15 (12) pelkistysvaiheen liuotin oli etanoli
- (13) pelkistysvaiheen liuotin oli metanoli
- (14) pelkistysvaiheen liuotin oli etanolin ja metanolin
seos.
- 20 Esimerkki 38
- 1-asetyyli-(3,4-dikloorifenyyli)syklobutaania
(5,0 g) lisättiin 2-n-propoksietyyliamiiniin (1,9 g)
ja seosta sekoitettiin ja kuumennettiin 140-145°C:een
samalla kun hidas typpivirta puhallettiin reaktion yli
25 syntyneen veden poistamiseksi. Kuumennusta jatkettiin
20 tuntia. Seos jäädytettiin ja natriumboorihydridin
(707 mg) suspensio propan-2-olissa (60 ml) lisättiin
ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 16 tuntia.
Liuotin poistettiin ja jäännös käsiteltiin vedellä
- 30 (150 ml) ja tuote uutettiin eetteriin. Uute pestiin vedellä
(10 a 75 ml), kuivatettiin, suodatettiin ja maleiinihapon
liuos (2,13 g) eetterissä (100 ml) lisättiin. Seos jääh-
dytettiin, saatu kiinteä aine uudelleenkiteytettiin teol-
lisuusmetyylispriistä, jolloin saatiin N-(2-propoksi-
35 etyyli)-1- \bar{l} -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli etyyli-
amiinimaleaatti (sp 112-114°C).

Esimerkki 39

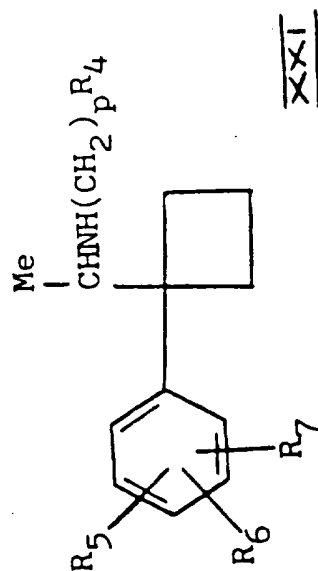
5 Samalla tavalla kuin on kuvattu esimerkissä 38 valmistettiin kaavan XX mukaiset yhdistettiin, jotka on lueteltu taulukossa 3 ja kaavan XXI mukaiset yhdisteet, jotka on lueteltu taulukossa 4. Selityksillä on sama merkitys kuin niillä, jotka on annettu taulukoissa 1 ja 2.

Taulukko 3



Esimerk- ki nro	x	y	W	R ₄	I	II	Sp (°C)	Selitykset
39	0	1	CH ₂	tiomorfoliini	24	140	120-122° (haj)	(4)(12)
40	0	1	CHPr	OH	26	160	143-145°	(7)(13)
41	0	2	CMe ₂	OH	20	140	128-130°	(7)
42	2	1	S	fenyylä	4	140	163-166°	(3)(12)
43	2	1	S	2-kloori-6-fluori- fenyylä	20	140	152-154°	(7)
44	2	2	0	OMe	8	110	119-120°	(7)(12)

Taulukko 4



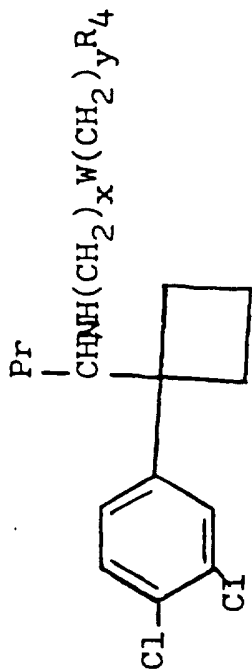
XXI

Esimerk- ki nro	R ₅	R ₆	R ₇	P	R ₄	I	II	Sp (°C)	Selitykset
45	4-SMe	H	H	2	morfoliini	24	160	156-158°	(6)(13)
46	4-Br	H	H	2	morfoliini	8	140	179-180°	(6)(13)
47	4-Ph	H	H	2	morfoliini	18	140	145-147°	(6)(13)
48	4-Ph	H	H	2	OH	18	140	103-107°	(7)(13)
49	4-I	H	H	2	OME	20	95	170-175°	(3)(12)
50	4-I	H	H	2	morfoliini	20	140	155-160°	(3)(10)(12)
51	3,4-bentso	H	H	2	morfoliini	6½	150	162-164°	(6)(13)
52	3,4-bentso	H	H	2	OH	6½	150	110-112°	(7)(13)

Esimerkki 53

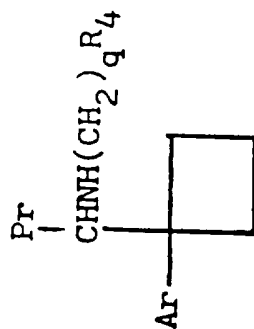
Samalla tavalla kuin on kuvattu joko esimerkissä
1 tai esimerkissä 38 valmistettiin kaavan XXII mukaiset
yhdisteet, jotka on lueteltu taulukossa 5 ja kaavan
5 XXIII mukaiset yhdisteet, jotka on lueteltu taulukossa
6. Selityksillä on sama merkitys kuin niillä, jotka on
annettu taulukoita 1 ja 2 varten.

Taulukko 5

XXII

Esimerk- ki nro	x	y	W	R ₄	I	II	Menetelmä	Sp (°C)	Selitykset
53	0	0	CH ₂	4-pyridyyli	2	135	kuten esim. 1	211-213° (haj)	(4)(8)
54	0	0	1,2-syklo- heksyleeni	OH	24	160	kuten esim.38	189-191°	(3)(13)
55	0	1	CH ₂	morfoliini	2½	140	kuten esim. 1	246-248°	(4)(8)
56	0	1	CH ₂	OPh	16	140	kuten esim. 1		(1)
57	0	1	CH(CH ₂ Ph)	OH	24	160	kuten esim.38	144-146° (haj)	(3)(14)
58	1	0	syklohek- syli	OH	24	160	kuten esim.38	195-196°	(3)(13)
59	0	4	CH ₂	OH	12	140	kuten esim. 1	201-205°/0,05 mm Hg	(2)
60	2	2	0	OH	5	160	kuten esim. 1	198-200°/0,5 mm Hg	(2)
61	2	2	S	OH	3	140	kuten esim. 1	190°/0.05 mm Hg	(2)(13)
62	3	2	CH ₂	OH	17	160	kuten esim.38	120-123°	(7)(13)
63	4	3	CH ₂	OII	17	160	kuten esim.38		(11)(13)

Taulukko 6

XXIII

Esimerkki nro	Ar	q	R ₄	I	II Menetelmä	kp/sp	Selitykset
64	2-fluorifenyyli	2	morfoliini	5	140	kuten esim. 38 150°/0,01 mm Hg	(2)
65	3-trifluorimetylifenyyl	2	morfoliini	4.75	140	kuten esim. 38 140°/0,05 mm Hg	(2)
66	6-kloorinaft-2-yyli	2	morfoliini	18	140	kuten esim. 38 168-169°	(6)(13)

Esimerkki 67

Samalla tavalla kuin on kuvattu esimerkissä 38, valmistettiin N-(2-metoksietyyli)-1-[1-(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyl]i-2-metyylipropyliamiinihydrokloridi (sp 158-160°C).

Esimerkki 68

Seosta, jossa oli 1-asetyyli-1-(3,4-dikloorifenyyli)syklobutaania (2,43 g), glysiiniamidihydrokloridia (2,21 g), jauhettua kaliumhydroksidia (1,2 g) ja natriumsyaaniboorihydridiä (1,5 g) metanolissa (20 ml), sekoitettiin 0-5°C:ssa 2 tuntia ja sitten kaikkiaan 10 päivää ympäristön lämpötilassa. Seos jäähdytettiin ja 5N kloorivetyhappoa lisättiin. Seos tehtiin sitten emäksiseksi, uutettiin eetteriin, pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy. Tämä öljy liuotettiin eetteriin ja maleiinihapon liuos (1,0 g) kuivassa eetterissä (100 ml) lisättiin, jolloin saatiin öljy, joka liuotettiin asetoniin. Eetteriä lisättiin sitten ja saatiin valkoinen kiinteä aine, joka liuotettiin veteen, tehtiin emäksiseksi ja uutettiin eetteriin. Kuljettamalla kloorivetykaasua kuivatun eetteriuutteen läpi saatiin 2- {1-[1-(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyl]i-2-etyyliamino} asetamidihydrokloridi (sp 240-245°C).

Esimerkki 69

Seosta, jossa oli 2-(4-metoksifenoksi)etyyliamiinia (7,0 g), 1-butyryyli-1-(3,4-dikloorifenyyli)syklobutaania (10,8 g) ja dibutyltinidikloridia (0,61 g) kuivassa tolueenissa (20 ml), sekoitettiin ja palautusjäähdytettiin 2 tuntia. Tolueeni poistettiin haihduttamalla ja seosta kuumennettiin 175-180°C:ssa kaikkiaan 7 tuntia. Seos jäähdytettiin, liuotettiin absoluuttiseen etanoliin (25 ml), lisättiin sitten natriumboorihydridin liuokseen (5 g) etanolissa (250 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 2 tuntia. Etanoli haihdutettiin ja seos tehtiin happamaksi, tehtiin emäksiseksi ja uutettiin eetteriin.

Kloorivetykaasun kuljetus kuivattujen uutteen läpi antoi tahmean kiinteän aineen, joka jaettiin eetteriin ja 5N natriumhydroksidiliuokseen. Eetterikerros pesettiin 5N kloorivetyhapolla, tehtiin emäksiseksi, uutettiin eetteriin ja kuivattiin. Maleiinihapon liuos (3 g) kuivassa eetterissä (300 ml) lisättiin ja saatiin N- $\bar{2}$ -(4-metoksifenoksi)etyyli $\bar{7}$ -1- $\bar{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyl $\bar{7}$ butyyliamiinimaleaatti (sp 164-166°C).

Esimerkki 70

10 Esimerkin 37 mukaisen yhdisteen vapaan emäksensä muodossa (3,2 g), 98 % muurahaishapon (2 ml), 37-40 % vesipitoisen formaldehydin (2,8 ml) ja veden (0,28 ml) seosta kuumennettiin 90-95°C:ssa 18 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin konsentroitua kloorivetyhappoa 15 (1 ml) ja reaktioseos haihdutettiin kuiviin. Jäännös jauhetettiin eetterin kanssa ja saatiin N-metyyli-N-(2-morfoliinietyyli)-1- $\bar{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyl $\bar{7}$ etyyliamiinidihydrokloridihydraatti [sp 225-228°C (hajl $\bar{7}$).

Esimerkki 71

20 Seosta, jossa oli p-anisaldehydiä (0,62 ml) ja 1- $\bar{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyl $\bar{7}$ etyyliamiinia (katso julkaistun englantilaisen patenttijulkaisun 2 098 602 esimerkki 1) vapaan emäksensä muodossa (1,22 g) kuumennettiin 130-135°C:ssa 30 minuuttia. Jäähdytyksen 25 jälkeen jäännös liuotettiin etanoliin (10 ml) ja liuos lisättiin natriumboorihydridin liuokseen (1,5 g) etanolissa (200 ml). Seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä yksi tunti. Vettä (10 ml) ja sitten ylimäärä 5N HCl lisättiin ja etanoli poistettiin haihduttamalla. 30 Jäännös tehtiin emäksiseksi vesipitoisella natriumhydroksidilla ja suoritettiin eetteriuutto. Uute kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy. Kloorivetykaasua kuljetettiin eetteriliuoksessa olevan öljyn läpi, jolloin saatiin N-(4-metoksibentsyyli)-1- $\bar{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyl $\bar{7}$ etyyliamiinihydrokloridia 35 (sp 217-218°C).

Esimerkki 72

Samalla tavalla kuin on kuvattu esimerkissä 71 valmistettiin N-(4-fluoribentsyyli)-1- $\bar{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyl $\bar{7}$ etyyliamiinihydrokloridi (sp 244-245°C).

5

Esimerkki 73

Liuosta, jossa oli p-anisaldehydiä (6,43 g) ja 1- $\bar{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyl $\bar{7}$ etyyliamiinia (katso julkaistun englantilaisen pafenttijulkaisun 2 098 602 esimerkkiä 1 (b)) vapaan emäksensä muodossa (9,09 g) kuivassa tolueenissa (50 ml) kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 20 tuntia työssä ja vesi poistettiin Dean-Starkin laitteistolla. Reaktioseos jäähdytettiin ja kiinteätä natriumboorihydridiä (4,1 g) lisättiin. Metanolia (40 ml) lisättiin pisaroittain lämpötilassa 25-30°C. Seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä yksi tunti ja metanoli ja tolueeni poistettiin haihduttamalla. Jäännös jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja ylimäärä 5N kloorivetyhappoa lisättiin. Seos tehtiin sitten emäksiseksi vesipitoisella natriumhydroksidilla ja uutettiin eetterillä. Eetteriuute pestiin ja ravistettiin 5N kloorivetyhapon kanssa ja saatiin valkoinen kiinteä aine, joka uudelleenkiteytettiin etanolista ja saatiin N-(4-metoksibentsyyli)-1- $\bar{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyl $\bar{7}$ etyyliamiinihydrokloridi (sp 225-228°C).

10

15

20

25

Esimerkki 74

Liuosta, jossa oli 1-(3,4-dikloorifenyyli)-1-syklobutaanikarbonitriiliä (28,5 g) kuivassa eetterissä (200 ml), lisättiin pisaroittain typpi-ilmakehässä sekoitettuun litiumalumiinihydridin (6,5 g) ja kuivan eetterin (200 ml) seokseen. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä kaksi tuntia ja jäähdytettiin sitten 10°C:een. Vettä (12 ml) ja sitten 15 % vesipitoista natriumhydroksidiliusota (12 ml) ja sitten vettä (36 ml) lisättiin. Seos suodatettiin piimaan läpi (kauppanimi CELITE). Suodatin pestiin eetterillä ja yhdistetyt eetteri-

30

35

faasit pestiin vedellä ja kuivattiin. Kloorivetykaasua kuljetettiin liuokseen ja saatiin $\underline{\bar{1}}$ -(3,4-dikloorifenyyli)-syklobutyyli/ $\bar{7}$ metyyliamiinihydrokloridi (sp 271-272°C).

5 Klooriasetyylikloridin liuos (3 g) kuivassa eetterissä lisättiin pisaroittain $\underline{\bar{1}}$ -(3,4-dikloorifenyyli)-syklobutyyli metyyliamiinin (6,2 g, valmistettu edellä kuvatusta hydrokloridisuolasta) ja trietyyliamiinin (2,9 g) kuivassa eetterissä (20 ml) olevaan sekoitettuun seokseen lämpötilassa 5-10°C. Seosta sekoitettiin neljä
10 tuntia, suodatettiin ja suodos pestiin vedellä, kuivatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin N-(2-klooriasetyyli)- $\underline{\bar{1}}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli/ $\bar{7}$ metyyliamiini (sp 104-105°C).

Morfoliinin liuosta (1,9 ml) kuivassa tetrahydrofuraanissa (5 ml) lisättiin pisaroittain klooriasetyyliyhdisteen (2,7 g) liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (10 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä kaksi tuntia. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös liutoettiin eetteriin ja liuos pestiin vedellä ja kuivattiin. Kloorivetykaasun kuljetus kuivatun liuoksen läpi antoi N- $\left\{ \underline{\bar{1}}$ -(3,4-dikloorifenyyli)-syklobutyyli/ $\bar{7}$ metyyli $\right\}$ -2-morfoliiniasetamidihydrokloridia (sp 195-198°C).
20

Boraani-metyylisulfidikompleksia (2 ml) lisättiin palautusjäähdytyksessä olevaan liuokseen, jossa oli vapaan emäksensä muodossa olevaa morfoliiniasetamidia (3,6 g), joka oli valmistettu samalla tavalla kuin edellä on kuvattu, kuivassa tetrahydrofuraanissa (20 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä neljä tuntia.
30 Seos jäähdytettiin ja vettä (10 ml) lisättiin. Dimetyylisulfidi ja tetrahydrofuraani poistettiin haihduttamalla ja ylimäärä 5N kloorivetyhappoa lisättiin. Liuos tehtiin emäksiseksi ja uutettiin eetterillä. Kloorivetykaasua kuljetettiin pestyn ja kuivatun eetteriuutteen läpi. Haihdutus kuiviin antoi jäännöksen, joka jauhettiin kuivan eetterin kanssa ja uudelleenkiteytettiin 8:2 seoksesta
35

propan-2-olia ja etanolia, jolloin saatiin N-(2-morfoliinietyyli)- α - β -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli β -metyyliamiinidihydrokloridimonohydraatti (sp 230-244°C).

Esimerkki 75

5 Klooriasetyylikloridin liuos (5,5 g) kuivassa eetterissä (30 ml) lisättiin pisaroittain vapaan emäksensä muodossa olevan α - β -(4-kloorifenyyli)syklobutyyli β -bentsyyliamiinin (11,95 g) (katso julkaistun englantilaisen patenttijulkaisun 2 098 602 esimerkkiä 16) ja trietyyliamiinin (4,9 g) kuivassa eetterissä (40 ml) olevan liuoksen muodostamaan liuokseen noin 5°C:ssa. Seosta sekoitettiin huoneen lämmössä 20 tuntia ja suodatettiin sitten. Suodos pestiin vedellä, vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatin yllä. Morfoliinia (8,4 g) lisättiin ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 24 tuntia. Reaktioseos uutettiin 2N kloorivetyhapolla ja vesipitoisen fraktio pestiin eetterillä. Vesipitoisen natriumhydroksidin lisääminen saosti valkoisen kiinteän aineen, joka uudelleenkiteytettiin petrolieetteristä (kp 80-100°C), jolloin saatiin N- α - β -(4-kloorifenyyli)syklobutyyli β -bentsyyli β -2-moroliiniasetamidi (sp 95-97°C).

20 Boraani-metyylisulfidikompleksia (11,5 ml) lisättiin pisaroittain työssä liuokseen, jossa oli yllä valmistettua asetamidia (6 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (50 ml), jota kuumennettiin palautusjäähdytyksessä. Palautusjäähdytyksessä kuumentamista jatkettiin 16 tuntia ja ylimäärä pelkistävää ainetta ja liuotin poistettiin tislamalla. Jäännös jäähdytettiin ja lisättiin vettä 30 (60 ml) ja ylimäärä 5N kloorivetyhappoa. Vesipitoista natriumhydroksidiliuosta lisättiin jäällä jäähdyttäen ja seos uutettiin eetterillä. Eetteriuute pestiin ja kuivattiin ja kloorivetykaasua kuljetettiin siihen, jolloin saatiin sakka, joka liuotettiin kuumaan etanoliin. Petro- 35 lieetterin (kp 60-80°C) lisäys saosti N-(2-morfoliinietyyli)- α - β -(4-kloorifenyyli)syklobutyyli β -bentsyyliamiini-

dihydrokloridin (sp 235-240°).

Esimerkki 76

Tionyylikloridia (6 ml) lisättiin 2- $\bar{1}$ -(4-kloori-
fenyylisyklobutyyl)7etikkahappoon (1,5 g) (katso
5 julkaistun englantilaisen patenttjulkaisun 1 098 602
esimerkkiä 38) ja seosta kuumennettiin plautusjäähdytyk-
sessä yksi tunti. Ylimääräinen tionyylikloridi poistet-
tiin jn vacuo ja jäännös lisättiin pisaroittain jäähdyt-
tään 2-metoksietyyliamiinin liuokseen (0,99 g) eetterissä
10 (10 ml). Seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja vettä li-
sättiin. Eetterifaasi pestiin vedellä, kuivattiin ja liuo-
tin poistettiin haihduttamalla, jolloin saatiin N-(2-me-
toksietyyli)-2- $\bar{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyl)7asetamidi.

Boraani-metyylisulfidikompleksia (3,4 ml) lisät-
15 tiin pisaroittain asetamidin liuokseen (1,6 g), valmistet-
tu kuten yllä on kuvattu kuivassa tetrahydrofuraanissa
(30 ml). Seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä
seitsemän tuntia ja puolet liuottimesta poistettiin haih-
duttamalla. Konsentroidun kloorivetyhapon (5 ml) ja veden
20 (5 ml) seos lisättiin pisaroittain jäällä jäähdyttäen.
Vettä lisättiin ja vesikerros pestiin eetterillä, jäähdy-
tettiin jäässä, tehtiin emäksiseksi 16N natriumhydroksidi-
liuoksella ja uutettiin eetterillä. Eetteriuute pestiin,
kuivattiin ja eetteri poistettiin haihduttamalla. Kloori-
25 vetykaasua kuljetettiin liuokseen, jossa oli erä jäännök-
sestä eetterissä, ja saatiin N-(2-metoksietyyli)-2- $\bar{1}$ -(4-
kloorifenyyli)syklobutyyl)7etyyliamiinihydrokloridi
(sp 113-115°C).

Esimerkki 77

30 Samalla tavalla kuin on kuvattu esimerkissä 76
valmistettiin N-(2-metoksietyyli)-2- $\bar{1}$ -(2-naftyyli)
syklobutyyl)7etyyliamiini ja eristettiin maleaattisuola-
naan (sp 95-99°C) lisäämällä maleiinihapon liuosta (2,5 g)
eetterissä (500 ml) vapaan emäksen (0,5 g) eetterissä
35 (20 ml) olevaan liuokseen.

Esimerkki 78

Disykhloheksyylikarbodi-imidiä (3,62 g) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 1- $\bar{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyylī $\bar{7}$ etyyliamiinia (katso julkaistun
 5 englantilaisen patenttihakemuksen 2 098 602 esimerkkiä 1) vapaan emäksensä muodossa (4,02 g) ja (metyylitio) etikahappoa (1,8 g) dikloorimetaanissa (100 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa kuusi tuntia, suodatettiin sitten piimaan läpi (myydään kauppanimellä
 10 CELITE) ja liuotin poistettiin haihduttamalla. Petroli-eetteriä (500 ml kp 60-80^o) kiehumispisteessään lisättiin ja seos suodatettiin. Suodoksen tilavuutta pienennettiin noin 200 ml:ksi ja liuos jäädytettiin 0^oC:een. N- 1- $\bar{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyylī $\bar{7}$ etyyli -2-(metyylitio)-
 15 asetamidi (sp 88^oC) saostui valkoisina neuloina.

Boraani-metyylisulfidikompleksia (14 ml) lisättiin pisaroittain liuokseen, jossa oli yllä kuvatulla tavalla valmistettua asetamidia (7,6 g) kuivassa tettahydrofuraanissa (10 ml) kuumennettuna palautusjäähdytyksessä. Kuumentamista jatkettiin kuusi tuntia ja seos jätettiin huoneenlämpöön 60 tunniksi. Murskattua jäätä (200 g) lisättiin varovasti, jonka jälkeen lisättiin 5N kloorivetyhappoa pisaroittain pH 2:een. Seos tehtiin emäksiseksi
 20 vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella ja tilavuutta pienennettiin haihduttamalla. Seos uutettiin eetterillä ja utteet pestiin ja kuivattiin. Kloorivetykaasua kuljetettiin utteen läpi ja liuotin poistettiin haihduttamalla. Jäännös kuumennettiin petroli-eetterin kanssa
 25 (kp 60-80^oC), jolloin saatiin N- $\bar{2}$ -(metyylitio)etyylī $\bar{7}$ -1- $\bar{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyylī $\bar{7}$ etyyliamiini hydrokloridi (sp 148-150^oC).
 30

Esimerkki 79

Seosta, jossa oli esimerkin 78 tuotetta vapaan emäksensä muodossa (5,7 g), m-klooriperbentsoehappoa
 35 (3,7 g-85 % puhtaus) ja dikloorimetaania (300 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 12 tuntia. Reaktioliuos

pestiin 5N vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin sitten. Liuottimen haihdutus antoi öljyn, josta N- $\overline{2}$ -(metyylisulfinyyli)etyyli $\overline{7}$ -1- $\overline{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli $\overline{7}$ etyyliamiini

5 erotettiin korkeapainenestekromatografialla. Amiini liuotettiin kuivaan eetteriin ja kloorivetykaasua kuljetettiin liuoksenläpi, jolloin saatiin kumimainen tuote, joka liuotettiin etyyliasetattiin. Tämän liuoksen kuumennus 80°C:seen sai aikaan N- $\overline{2}$ -(metyylisulfinyyli)etyyli $\overline{7}$ -1- $\overline{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli $\overline{7}$ etyyliaminihydrokloridin saostumisen (sp 170-171°C).

10

Esimerkki 80

Esimerkissä 77 kuvatulla tavalla valmistettua N- $\{1-\overline{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli $\overline{7}$ etyyli $\}$ -2-

15 (metyylitio)asetamidia (4,1 g) lisättiin kiivaasti sekoitettuun liuokseen, jossa oli natriumvolframaattia (10 mg) ja jääetikkaa (4 tippaa) vedessä (20 ml). 27,5 % vesipitoista vetyperoksidiliuosta (3,2 ml) lisättiin pisaroittain ja seosta sekoitettiin 80°C:ssa neljä tuntia. Reaktioseos jätettiin ympäristön lämpötilaan 16 tunniksi. Vesipitoista ammoniakiliuosta (om. paino 0,880 2 ml) lisättiin ja sitten lisättiin natriummetabisulfiittia pienissä erissä kunnes kaasun kehitys loppui. Seos uutettiin dikloorimetaanilla ja liuotin poistettiin, jolloin saatiin jäännös, jonka kaasu-nestekromatografia (glc) osoitti sisältävän 45 % haluttua tuotetta. Jäännös käsiteltiin kahdesti edellisellä menetelmällä kunnes glc osoitti 85 % haluttua tuotetta. Lopullinen jäännös puhdistettiin kromatografialla, jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine

25 (sp 167-169°C), jonka uskotaan olevan N- $\{1-\overline{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli $\overline{7}$ etyyli $\}$ -2-(metyylisulfonyyli)asetamidia.

30

Boraani-metyylisulfidikompleksia (1,34 ml) lisättiin pisaroittain edellä kuvatulla tavalla valmistetun asetamidin (1,47 g) ja tetrahydrofuraanin (6 ml) seokseen, jota lämmitettiin palautusjäähdytyksessä. Kuumennusta jat-

35

kettiin 3 tuntia ja seosta pidettiin sitten ympäristön lämpötilassa 16 tuntia ennen kuinjäähdytettiin jäässä. Vettä (50 ml) lisättiin pisaroittain ja liuos tehtiin happamaksi lisäämällä 5N kloorivetyhappoa. Kun liuos oli tehty emäksiseksi vesipitoisella natriumhydroksidilla, suoritettiin eetteriuutto. Kloorivetykaasua kuljettiin kuivattuun eetteriuutteeseen. Eetteri poistettiin haihduttamalla ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin. N- $\bar{1}$ -(metyylisulfonyyli)etyyli $\bar{7}$ -1- $\bar{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli) syklobutyyl $\bar{7}$ etyyliamiinihydrokloridi (sp 172-174°C) kiteytui liuoksesta.

Esimerkki 81

Esimerkin 74 tuotetta vapaan emäksensä muodossa (0,55 g), 98 % muurahaishappoa (4 ml) ja 37-40 % vesipitoista formaldehydiä kuumennettiin 70-80°C:ssa neljä tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja tehtiin emäksiseksi vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella. Seos uutettiin sitten eetterillä ja eetteriuute pestiin ja kuivatettiin. Kloorivetykaasua kuljetettiin uutteen läpi ja saatiin N-metyyli-N-(2-morfoliinietyyli)-1-(3,4-dikloorifenyyli) syklobutyyl $\bar{7}$ metyyliamiinidihydrokloridia (sp 233-235°C).

Esimerkki 82

Samalla tavalla kuin on kuvattu esimerkissä 81, esimerkin 77 tuote vapaan emäksensä muodossa muutettiin N-(2-metoksietyyli)-N-metyyli-2- $\bar{1}$ -(2-naftyyli)syklobutyyl $\bar{7}$ etyyliamiinihydrokloridiksi (sp 139-141°C).

Esimerkki 83

Samalla tavalla kuin on kuvattu esimerkissä 81, esimerkin 20 tuote vapaan emäksensä muodossa muutettiin N-metyyli-3- $\{1-\bar{1}-(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyl $\bar{7}$ -etyyliamino\}$ propioninitriilihydrokloridiksi (sp 219 - 220°C).

Esimerkki 84

4-pyridiinikarboksaldehydiä (2,35 g) lisättiin seokseen, jossa oli 1- $\bar{1}$ -(4-kloorifenyyli)syklobutyyl $\bar{7}$ -3-metyylibutyylamiinia (5 g) ja dibutyltiinidikloridia

(9,63 g) tolueenissa (15 ml) ja saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 17 tuntia. Seos jäähdytettiin ja liuotettiin etanoliin (50 ml). Natriumboorihydridin suspensio (5 g) etanolissa (250 ml) lisättiin hitaasti.

5 Seosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 2 tuntia ja annettiin sitten jäähtyä yön yli. Vettä (75 ml) lisättiin hitaasti, ja sitten 5N kloorivetyhappoa (25 ml) ja alkoholi poistettiin sitten haihduttamalla. Vesipitoinen liuos tehtiin emäksiseksi 16N vesipitoisella natriumhydroksidilla ja tuote uutettiin eetterillä.

10 Utteet pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy.

Jäännös puhdistettiin menetelmällä, jossa jäännös liuotettiin tolueeniin (50 ml) ja uutettiin 5N kloorivetyhapolla (4x). Utteet pestiin tolueenilla ja tehtiin emäksiseksi ja tuote uutettiin eetterillä.

15

Kuivattu eetteriliuos käsiteltiin kloorivetykaasulla, jolloin saatiin kiinteä aine, joka kerättiin, suspendoitiin kiehuvaan etyyliasettaattiin ja teollisuusmetyylispriitä lisättiin, jolloin saatiin kirkas liuos.

20 N-(4-pyridyylimetyyli)-1- \bar{I} -(4-kloorifenyyli)syklobutyyl \bar{I} -3-metyylibutyylimiamiinidihydrokloridi/ \bar{I} sp 201-205°C (haj \bar{I}) kiteytyi jäähdytettäessä.

Esimerkki 85

25 1- \bar{I} -(4-metoksifenyyli)syklobutyyl \bar{I} etyylimiamiinia (2,8 g) kuumennettiin 120°C:een ja 4-pyridiinikarboksaldehydiä (2,1 g) lisättiin ja seosta kuumennettiin 120-200°C:ssa 2 tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä ja laimennettiin metanolilla. Natriumboorihydridiä (1,75 g) lisättiin ja

30 ssatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 2 1/2 tuntia. Kun seos oli seissyt huoneenlämmössä 16 tuntia se kaadettiin veteen, käsiteltiin 5N kloorivetyhapolla ja teht-in sitten emäksiseksi 5N vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella. Tuote uutettiin eetteriin ja eetteriuutteet pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin

35 kuiviin, jolloin saatiin punainen öljy. Öljy puhdistettiin

tislaamalla ja tisle liuotettiin eetteriin ja käsiteltiin liuoksella, jossa oli ylimäärä maleiinihappoa eetterissä, jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine ja tahmea keltainen kumi. Uudelleenkiteyttämällä valkoinen kiinteä aine
 5 propan-2-olista ja eetteristä saatiin N-(4-pyridyylimetyyli)-1- \bar{I} -(4-metoksifenyyli)syklobutyylībutyyliamiini (1,25)-maleaatti vaaleankeltaisena kiinteänä aineena (sp 110-113°C).

Esimerkki 86

10 Seosta, jossa oli 1- \bar{I} -(3-kloori-4-metyylifenyyli)-syklobutyylībutyyliamiinia (2,5 g) \bar{k} katso englantilaisen patenttijulkaisun 2 098 602A esimerkkiä 10 (k) \bar{j} ja 4-pyridiinikarboksaldehydiä (1,5 ml) sekoitettiin ja kuumennettiin 130°C:ssa 18 tuntia. Seos liuotettiin etanoliin (50 ml) ja liuos lisättiin natriumboorihydridin
 15 liuokseen (2,5 g) etanolissa (120 ml) ja kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 2 tuntia. Ylimääräinen etanoli poistettiin haihduttamalla ja seos tehtiin happamaksi, tehtiin emäksiseksi ja uutettiin eetteriin. Kloorivetykaasua kuljetettiin kuivutun uutteen läpi, jolloin saatiin
 20 öljy, joka jauhettiin asetonin kanssa, jolloin saatiin N-(4-pyridyylimetyyli)-1- \bar{I} -(3-kloori-4-metyylifenyyli)-syklobutyylībutyyliamiinidihydrokloridi (sp 203-206°C).

Esimerkki 87

25 Samalla tavalla kuin kuvattiin yllä olevassa esimerkissä 86, paitsi että pelkistys tapahtui metanolissa ympäristön lämpötilassa, valmistettiin N-(4-pyridyylimetyyli)-1- \bar{I} -(4-kloorifenyyli)syklobutyylībutyyliamiinidihydrokloridi (sp 228-230°C).

Esimerkki 88

30 Natriumboorihydridiä (2,5 g) lisättiin annoksissa sekoitettuun liuokseen, jossa oli metoksietikkahappoa (26,4 g) tolueenissa (300 ml) typpi-ilmakehässä ja sekoitusta jatkettiin 16 tuntia. Liuos, jossa oli 1- \bar{I} -(4-kloorifenyyli)syklobutyylī-3-metyylībutyyliamiinia
 35 (5 g) tolueenissa (50 ml), lisättiin sitten ja seosta

kuumennettiin palautusjäähdytyksessä sekoittaen 24 tuntia. Kun reaktioseos oli jäähdytetty, lisättiin vettä (200 ml) ja seos tehtiin emäksiseksi 16N vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella. Tuote uutettiin eetteriin ja uut-

5 teet pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin ruskea öljy, joka liuotettiin eetteriin (20 ml). Maleiinihapon liuos (4,8 g) eetterissä (250 ml) lisättiin. Kiinteä aine, joka saostui, kerättiin, kuivat-

10 tettiin ja uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista ja suodatettiin kuumana, jolloin saatiin N-(2-metoksietyyli)-1- \bar{I} -(4-kloorifenyylisyklobutyyli)-3-metyyliamiini-

maleaatti (sp 131-133°C).

Esimerkki 89

Liuos, jossa oli 1-fenyylisyklobutaanikarbonitriiliä (30 g) eetterissä (100 ml) lisättiin pisaroit-

15 tain sekoitettuun liuokseen, jossa oli sykloheksyyli-

magnesiumbromidia \bar{I} valmistettu sykloheksyylibromidista (62,3 g) ja magnesiumista (9,5 g) eetterissä (200 ml) \bar{I} .

Eetteri korvattiin tolueenilla, ja seosta sekoitettiin

20 90°C:ssa 24 tuntia. Natriumboorihydridiä (7,3 g) lisät-

tiin lietteenä etanolissa (200 ml) ja seosta kuumennettiin

palautusjäähdytyksessä 3 tuntia. Jäähdytetty seos teh-

tiin happamaksi, tehtiin emäksiseksi, laimennettiin eette-

rillä ja vedellä ja suodatettiin (Celite). Orgaaninen

25 kerros erotettiin ja vesikerros uutettiin eetterillä.

Yhdistetyt uutteen pestiin, kuivattiin ja liuotin pois-

tettiin haihduttamalla, jolloin saatiin (sykloheksyyli)-

(1-fenyylisyklobutyyli)metyyliamiini, joka eristettiin

muuttamalla hydrokloridisuolaksi.

30 Disykloheksyylikarbodiimidin liuosta (2,6 g)

dikloorimetaanissa (50 ml) lisättiin pisaroitain sekoit-

tettuun liuokseen, jossa oli (sykloheksyyli)(1-fenyylisyklobutyyli)metyyliamiinia, joka oli valmistettu edellä

eristetyistä suolasta, ja metoksietikkahappoa (1,13 g)

35 dikloorimetaanissa (50 ml). Seosta sekoitettiin huoneen-

lämmössä 4 tuntia ja annettiin seistä huoneen lämmössä

72 tuntia ja suodatettiin piimaan läpi (Celite). Suodos haihdutettiin liuottimen poistamiseksi ja jäännös keitettiin petrolieetterin kanssa (kp 60-80°C) (200 ml) ja suodatettiin piimaan läpi (Celite). Suodos haihdutettiin, jolloin jäi väritön öljy, joka tislattiin ja saatiin N-(sykloheksyyli)(1-fenyylisyklobutyyli)metyyli-2-metoksiasetamidi kp 146-148° 3,5 mm Hg:ssä.

Boraani-metyylisulfidikompleksia (2,48 ml) lisättiin pisaroittain palautusjäähdytettyyn liuokseen, jossa oli edellä valmistettua asetamidia (2,6 g) tetrahydrofuraanissa (6 ml). Seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 2 tuntia, jätettiin huoneen lämpöön 16 tunniksi ja kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 2 tuntia, jäähdytettiin jäissä, ja hydrolysoitiin lisäämällä hitaasti pisaroittain jäävettä. Seos tehtiin happamaksi, tehtiin emäksiseksi ja uutettiin eetterillä. Pestyt ja kuivatut uutteen haihdutettiin, jolloin jäi öljy, joka puhdistettiin korkeapainenestekromatografiolla, ja saatiin N-(sykloheksyyli)(1-fenyylisyklobutyyli)metyyli-2-metoksietyyliamiini vaaleankeltaisena öljynä, jonka fysikaalisia ominaisuuksia ei määritetty.

Esimerkki 90

Seosta, jossa oli 1-(3,4-dikloorifenyylisyklobutyyli)-butyyliamiinia (2 g), metyyliakrylaattia (2 g) ja tolueenia (10 ml), kuumennettiin palautusjäähdytyksessä sekoittaen kaikkiaan 20 tuntia. Metyyliakrylaattia (0,5 ml) lisättiin, ja kuumentamista ja sekoittamista palautusjäähdytyksessä jatkettiin 3 päivää. Liuotin poistettiin in vacuo ja öljymäinen jäännös puhdistettiin kromatografiolla silikapylväällä käyttäen eluenttina seosta, jossa oli 9 osaa petrolieetteriä (kp 40-60°C) ja 1 osa asetonia. Eluaatista havaittiin metyyli-3-(1-(3,4-dikloorifenyylisyklobutyyli)butyyliamino)-propanoatti vaaleankeltaisena öljynä, jonka fysikaalisia ominaisuuksia ei määritetty.

Esimerkki 91

Seosta, jossa oli 1- $\overline{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli) syklobutyyli $\overline{7}$ -butyyliamiinia (2,0 g) ja 1,2-epoksibutaania (3 ml), kuumennettiin suljetussa putkessa 90-95°C:ssa 3 päivää. Lisättiin vielä annos epoksidia (4 ml) ja seosta kuumennettiin suljetussa putkessa vielä 3 päivää.

Reaktioseos laimennettiin eetterillä ja käsiteltiin maleiinihapon liuoksella eetterissä, jolloin saatiin väritön öljy, joka kiteytyi ja saatiin valkoinen kiinteä aine, joka uudelleenkiteytettiin propan-2-olista, jolloin saatiin 1- $\{1-\overline{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli $\overline{7}$ butyyliamino $\}$ butan-2-olimaleaatti (sp 120-122°C).

Esimerkki 92

Seosta, jossa oli 2- $\overline{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli $\overline{7}$ etikkahappoa (1,8 g, valmistettu samalla tavalla kuin on kuvattu englantilaisen patenttijulkaisun 2 098 602A esimerkissä 38 vastaavalle 4-klooriyhdisteelle) ja tionyylikloridia (6,5 ml), kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 1 tunti. Ylimääräinen tionyylikloridi haihdutettiin sitten in vacuo ja jäännös lisättiin pisarointain sekoitettuun, jäällä jäähdytettyyn 2-metoksietyyliamiinin liuokseen (1,05 g) kuivassa eetterissä (10 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneen lämmössä 45 minuuttia ja vettä (20 ml) lisättiin. Tuote uutettiin eetterillä ja uutteen yhdistettiin, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin N-(2-metoksietyyli)-2- $\overline{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli $\overline{7}$ asetamidi öljynä.

Asetamidin liuosta (2,02 g) kuivassa eetterissä (18 ml) lisättiin pisarointain typpi-ilmakehässä sekoitettuun litiumalumiinihydridin (0,63 g) ja kuivan eetterin (9 ml) seokseen. Kun kaikki oli lisätty, seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tuntia ja sitten palautusjäähdytyksessä 3 tuntia. Se jäähdytettiin sitten jäässä ja vettä (0,7 ml), 5N vesipitoista natriumhydroksidia (0,7 ml) ja vettä (2,1 ml) lisättiin peräkkäin. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja suodatettiin ja suodos

uutettiin N kloorivetyhapolla. Happamat utteet pestiin
 eetterillä ja tehtiin emäksiseksi ja tuote uutettiin
 eetterillä. Utteet pestiin vedellä, kuivattiin ja haih-
 dutettiin, jolloin saatiin öljy, joka liuotettiin uudel-
 5 leen eetteriin ja kloorivetyä annettiin poreilla liuok-
 seen, jolloin saatiin väritön kiinteä aine. Kiinteä
 aine kerättiin ja suspendoitiin kiehuvaan petrolieette-
 riin (kp 40-60°C) ja sitten lisättiin etyyliasetaattia
 hitaasti, jolloin saatiin kirkas liuos. N-(2-metoksietyy-
 10 li)-2- $\bar{1}$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli $\bar{7}$ etyyliamiini-
 hydrokloridi (sp 114,5-116°C) kiteytyi jäädytettäessä.

Esimerkki 93

Esimerkin 16 tuote (4,0 g) suspendoitiin etyyli-
 asetaattiin (20 ml) ja etikkahapon anhydridiä (1,3 g)
 15 lisättiin. Seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä
 3 1/2 tuntia. Liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäl-
 jelle jäänyt etikkahappo poistettiin atseotrooppisesti
 toluenin kanssa. Jäännös (4,0 g) liuotettiin veteen
 (40 ml) ja käsiteltiin eetterillä (35 ml) ja vesipitoi-
 20 sella ammoniakilla (4 ml). Eetterikerros erotettiin,
 kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy
 (3,2 g), joka liuotettiin eetteriin ja käsiteltiin ma-
 leiinihapon liuoksella (1,2 g) eetterissä (40 ml), jol-
 loin saatiin 2- $\{1-\bar{1}-(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli\bar{7}$
 25 etyyliamino $\}$ -etyyliasetattimaleaatti.

Esimerkki 94

Sykloheksyyliasetyylikloridia (3,21 g) kuivassa
 eetterissä (100 ml) lisättiin 30 minuutin aikana sekoit-
 tettuun seokseen, jossa oli 1- $\bar{1}-(3,4-dikloorifenyyli)-$
 30 syklobutyyli $\bar{7}$ etyyliamiinia (4,88 g), trietyyliamiinia
 (2,5 g) ja kuivaa eetteriä (100 ml) 0-6°C:ssa. Kun oli
 sekoitettu vielä 3 tuntia, seos suodatettiin ja jäännös
 pestiin kuivalla eetterillä. Suodos ja pesuliuokset yh-
 distettiin, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös liuo-
 35 tettiin tetrahydrofuraaniin (50 ml) ja liuosta kuumen-
 nettiin palautusjäähdytyksessä typpi-ilmekehässä. Boraani-

metyyli-sulfidikompleksia (3 ml) lisättiin käsiruiskusta. Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 12 tuntia, jonka jälkeen se jäähdytettiin ja lisättiin jäävettä ja sitten 5N kloorivetyhappoa. Orgaaninen liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännös jäähdytettiin tehtiin emäksiseksi 5N natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin eetterillä. Uutteet pestiin vedellä, kuivattiin ja eetteri poistettiin haihduttamalla. Jäännöksestä havaittiin N-(2-sykloheksyylietyyli)-1- $\bar{1}$ -(3,4-dikloorifenyyl) syklobutyylieytyyliamiini tislamalla (kp 170°C/0,5 mm Hg).

Esimerkki 95

2-etyyli-butyylimagnesiumbromidi valmistettiin lisäämällä 2-etyyli-butylibromidin liuosta (25,1 g) kuivassa eetterissä (25 ml) pisaroittain nopeasti sekoitettuun magnesiumlastujen (3,6 g) seokseen kuivassa eetterissä (100 ml) työssä. Kun kaikki magnesium oli liuennut, lisättiin 1-(3,4-dikloorifenyyl)-1-syklobutaanikarbonitriilin (23,6 g) liuos kuivassa eetterissä (50 ml). Eetteri korvattiin asteittain kuivalla tolueenilla (200 ml) ja seosta sekoitettiin ja kuumennettiin 110°C:ssa 1 tunti.

Natriumboorihydridin liuosta (6 g) etanolissa (300 ml) lisättiin ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 4 tuntia. Kun seos oli jäähdytetty, lisättiin vettä ja 5N kloorivetyhappoa. Seos tehtiin emäksiseksi ja orgaaniset liuottimet poistettiin haihduttamalla, jäljelle jäänyt vesikerros tehtiin emäksiseksi ja uutettiin eetteriin. Uute pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin jäännös, joka tislattiin 146-150°C/0,1 mm Hg:ssä. 1- $\bar{1}$ -(3,4-dikloorifenyyl)-syklobutyylie-3-etyyli-pentyyliamiinimaleaatti tehtiin lisäämällä liuosta, jossa oli ylimäärä maleiinihappoa eetterissä, tislatus ammiinin liuokseen eetterissä ja keräämällä valkoinen kiinteä aine.

Trietyyliamiinin liuos (10,1 g) kuivassa eetterissä (20 ml) lisättiin pisaroittain sekoitettuun seokseen, jossa oli yllä kuvatuulla tavalla valmistettua maleaattia (18,0 g) kuivassa eetterissä (100 ml). Metoksiasetyyli-

kloridin liuosta (4,89 g) kuivassa eetterissä (10 ml) lisättiin pisaroittain pitäen lämpötila alueella 5-10°C. Seosta sekoitettiin huoneen lämmössä kaksi tuntia ja suodatettiin sitten. Suodos laimennettiin vedellä.

5 Eetterikerros pestiin 5N kloorivetyhapolla, vedellä, kuivattiin ja liuotin poistettiin haihduttamalla ja saatiin öljy, joka puhdistettiin kromatografialla florisilpylväällä joka oli eluoitu 1:1 seoksella eetteriä ja petrolieetteriä (kp 40-60°C). N- $\left\{ \begin{array}{l} 1-(3,4\text{-dikloorifenyyli}) \\ \text{syklobutyyli} \end{array} \right\}$ -3-etyylipentyyli $\left. \vphantom{\left\{ \right\}} \right\}$ -2-metoksiasetamidi
10 (sp. 72-74°C) havaittiin seistessä suurimmassa pylvään fraktioista.

Boraani-metyylisulfidikompleksia (2 ml) lisättiin pisaroittain metoksiasetamidin liuokseen (5 g), joka oli
15 valmistettu edellä kuvatulla tavalla kuivassa tetrahydrofuraanissa (20 ml) 0-5°C:ssa. Tämä seos jätettiin ympäristön lämpötilaan 7 päiväksi, kaadettiin sitten jääveteen, tehtiin emäksiseksi ja uutettiin eetteriin, pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin,
20 jolloin saatiin öljy. Tämä öljy käsiteltiin kuten yllä enemmällä boraani-metyylisulfidilla, jolloin saatiin N-(2-metoksietyyli)-1- $\left[\begin{array}{l} \text{1} \\ \text{2} \end{array} \right]$ -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli $\left[\begin{array}{l} \text{1} \\ \text{2} \end{array} \right]$ -3-etyyli pentyyliamiini (kp 189-190°C/1,5 mmHg) öljynä.

25 Esimerkki 96

Etikkahapon anhydridiä (5 ml) ja vettä (5 ml) lisättiin esimerkin 8 vapaan emäksensä muodossa olevaan tuotteeseen (1,5 g) ja seosta pidettiin 30°C:ssa 2 tuntia. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 16 tuntia
30 ja kuumennettiin sitten 95°C:een 16 tunniksi. Seos jäädytettiin ja kaadettiin jääveteen (150 ml). Vesipitoista natriumhydroksidiliuosta lisättiin ja vesipitoinen liuos uutettiin eetterillä. Uute pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin jäännös, joka jauhettiin jää-
35 kylmän petrolieetterin (kp 60-80°C) kanssa ja uudelleen kiteytettiin petrolieetteristä (kp 80-100°C), jolloin saa-

tiin N-asetyyli-N-(2-morfoliinietyyli)-1- \bar{I} -(3,4-diklooridenyyli)syklobutyylī $\bar{7}$ etyyliamiini (sp 121-122°C) kiinteänä valkoisena aineena.

5 Boraani-metyylisulfidikompleksia (4 ml) lisättiin
 typpi-ilmakehässä amidin liuokseen, joka oli valmistettu
 kuten edellä, (0,63 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa
 (50 ml). Seosta sekoitettiin 16 tuntia. Jäännös jäähdy-
 tettiin 0°C:seen ja vettä (30 ml) lisättiin ja sitten
 10 lisättiin 2,5N natriumhydroksidiliuosta (30 ml). Emäksi-
 nen seos uutettiin eetterillä ja uute pestiin,kuivattiin
 aja suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy,
 jokaliutoettiin eetteriin ja liuos suodatettiin. Kloori-
 vedyn kuljettaminen liuoksen läpi antoi N-etyyli-N-(2-mor-
 foliinietyyli)-1- \bar{I} -(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyylī $\bar{7}$
 15 etyyliamiinidihydrokloridihydraatin (sp 105-115°C).

Esimerkki 97

Samalla tavalla kuin on kuvattu esimerkissä 96 val-
 mistettiin N-etyyli-N-(2-metoksietyyli)-1- \bar{I} -(3,4-dikloori-
 rifenyyli)syklobutyylī $\bar{7}$ etyyliamiinihydrokloridihydraatti
 20 (sp 115-124°C) esimerkin 17 tuotteesta.

Esimerkki 98

Samalla tavalla kuin on kuvattu esimerkissä 96,
 valmistettiin N-(2-morfoliinietyyli)-N-propyyli-1- \bar{I} -(3,4-
 dikloorifenyyli)syklobutyylī $\bar{7}$ -etyyliamiinidihydrokloridin
 25 (2,23 g) hydraatti (sp 105-115°C) esimerkin 8 tuotteen
 reaktiolla propionianhydridin kanssa saadun N-propionyy-
 liyhdisteen pelkistyksen seuraamana.

Esimerkki 99

2-tienyylibromidin liuos (24,5 g) kuivassa eetteris-
 30 sä (20 ml) lisättiin nopeasti sekoitettuun seokseen, jossa
 oli magnesiumlastuja (3,6 g) kuivassa eetterissä (25 ml).
 Kun magnesium oli kaikki liuennut, lisättiin 1-(4-kloori-
 fenyyli)-1-syklobutaanikarbonitriilin (20,2 g) liuos
 kuivassa eetterissä (50 ml) ja seosta kuumennettiin pa-
 35 lautusjäähdytyksessä sekoittaen 3 tuntia. Kiinteä aine
 saosui, joka erotettiin ja liuotettiin etanoliin (50 ml).

Natriumboorihydridin suspensio (7 g) etanolissa (100 ml) lisättiin ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 2 tuntia. 5N kloorivetyhappoa lisättiin jäähdytettyyn reaktioseokseen, joka tehtiin emäksiseksi ja uutettiin eetterillä. Eetteri poistettiin haihuttamalla ja jäännös liuotettiin eetteriin. Kloorivetykaasun kuljettaminen kuivatun liuoksen läpi antoi 1-(4-kloorifenyyli)syklobutyyli(2-tienyyli)metyyliamiinihydrokloridin.

4-pyridiinikarboksaldehydiä (0,6 g) lisättiin edellä havaittuun tuotteeseen vapaan emäksensä muodossa (1,4 g) 110-115°C:ssa. Seosta sekoitettiin ja kuumennettiin 135-140°C:ssa 30 minuuttia. Kun seos oli jäähdytetty huoneen lämpöön, lisättiin natriumboorihydridin liuos (1 g) etanolissa (50 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä kaksi tuntia. Jäähdytyksen jälkeen lisättiin ylimäärä 5N kloorivetyhappoa ja reaktioseos tehtiin emäksiseksi lisäämällä 5N vesipitoista natriumhydroksidiliuosta. Etanoli poistettiin haihuttamalla ja seos uutettiin eetterillä. Eetteriuute pestiin vedellä ja kuivattiin. Kloorivetykaasua kuljetettiin eetteriliuoksen läpi, joka sitten haihutettiin kuiviin. Jäännöksen jauhaminen propan-2-olin kanssa antoi 4-(4-pyridyylimetyyli)-1-(4-kloorifenyyli)syklobutyyli(2-tienyyli)metyyliamiinidihydrokloridin (sp 226-230°).

25 Esimerkki 100

n-butyylilitiumia (160 ml 1,55M liuoksesta heksaanissa) lisättiin pisaroittain typpi-ilmakehässä kylmään (0°C) sekoitettuun 1-metyyliimidatsolin (20 g) liuokseen eetterissä (1000 ml) ja seosta sekoitettiin 0°C:ssa 1 tunti. 1-(3,4-dikloorifenyyli)-1-syklobutaanikarbonitriilin liuos (50 g) eetterissä (200 ml) lisättiin pisaroittain 0°C:ssa ja seosta sekoitettiin 0°C:ssa 2 tuntia ennen jäähdyttämistä -40°C:een. Metanoli (50 ml) eetterissä (100 ml) lisättiin -40°C:sta -30°C:een, sitten lisättiin vettä (100 ml) -30°C:ssa, seoksen annettiin lämmitä -10°C:een ja lisättiin vielä annos vettä (100 ml).

Vesikerros uutettiin eetterillä ja kuivatut eetteriuutteet lisättiin annoksittain kuumaan natriumboori-
 hydridiin (20 g) ja etanolin (500 ml) seokseen. Eetteri
 haihdutettiin ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyk-
 5 sessä 16 tuntia ja haihdutettiin invacuo. Jäännös lai-
 mennettiin vedellä (500 ml), tehtiin happamaksi laimealla
 kloorivetyhapolla, tehtiin emäksiseksi laimealla vesi-
 pitoisellanatriumhydroksidilla ja uutettiin eetterillä.
 Uutteet pestiin ja kuivattiin ja liuotin poistettiin haih-
 10 duttamalla, jolloin jäi oranssinvärinen öljy, joka kitey-
 tyi petrolieetteristä (kp 40-60°C), jolloin saatiin
 vaaleankeltaisia pieniä levyjä.

Kiinteä aine pelkistettiin uudelleen natriumboo-
 rihydridillä kiehuvaan propan-2-olissa, jolloin saatiin
 15 $\underline{\text{I}}-(3,4\text{-dikloorifenyyli})\text{syklobutyyl}\underline{\text{I}}$ $\underline{\text{I}}-(1\text{-metyyli-imidatsolyyli})\underline{\text{I}}$ metyyliamiini viskoosina keltaisena öljynä.

Metoksiasetyylikloridia (1,2 g) lisättiin pisaroit-
 tain edellä valmistetun emäksen (3 g) ja trietyyliamiinin
 (1,5 g) liuokseen eetterissä (50 ml) ja seosta kuumen-
 20 nettiin palautusjäähdytyksessä kaksi tuntia ja annettiin
 seistä ympäristön lämpötilassa kuusitoista tuntia.
 Reaktioseos kaadettiin veteen ja saatu seos uutettiin
 eetterillä. Eetteriuutteet pestiin vedellä, kuivattiin ja
 eetteri poistettiin, jolloin saatiin N- $\underline{\text{I}}-(3,4\text{-dikloori}$
 25 $\text{fenyyli})\text{syklobutyyl}\underline{\text{I}}$ $\underline{\text{I}}-(1\text{-metyyli-imidatsol-2-yyli})\underline{\text{I}}$ metyyli -2-
 metoksiasetamidi.

Boraani-metyylisulfidikompleksia (5 ml) lisättiin
 pisaroittain asetamidin (3,3 g) edellä esitetyn tavoin val-
 mistettuun liuokseen tetrahydrofuraanissa (100 ml) ja
 30 seosta sekoitettiin 2 päivää. Jäävettä lisättiin varovasti
 ja saatu seos tehtiin emäksiseksi. Emäksiseksi tehty
 liuos uutettiin eetterillä ja utteet pestiin ja kuivat-
 tiin. Eetterin poistaminen antoi jäännöksen, joka liuotet-
 tiin eetteriin. Kloorivetykaasua kuljetettiin liuoksen
 35 läpi ja saatiin N- $\{ \underline{\text{I}}-(3,4\text{-dikloorifenyyli})\text{-syklobutyyl}\underline{\text{I}}$
 $\underline{\text{I}}-(1\text{-metyyli-imidatsol-2-yyli})\underline{\text{I}}$ metyyli $\}$ -2-metoksietyyliamiini-

nin hydrokloridi, joka sisälsi 1,8 moolia hydrokloridia ja 1,6 moolia vettä, joka hajosi kun kuumennettiin 150°C:een.

Esimerkki 101

5 Seosta, jossa oli edellä esimerkissä 100 kuvatulla tavalla valmistettua emästä (3 g) ja 4-vinyylipyridiiniä (1,5 g), kuumennettiin 100°C:ssa 3 päivää työssä. Kun oli seisetetty ympäristön lämpötilassa 3 päivää, reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä eetterin (150 ml) ja etyyliasetaatin (150 ml) seoksen kanssa, ja suodatettiin kuumana. Suodoksesta saatiin ruskea öljy, joka liuotettiin kuumaan eetteriin ja suodatettiin. Kloorivetykaasua kuljetettiin jäähdytetyn liuoksen läpi ja saatiin kiinteä aine, joka tehtiin emäksiseksi ja puhdistettiin pylväskromatografiolla ja uudelleenkiteyttämällä eetterin ja petrolieetterin (kp 40-60°C) seoksesta, jolloin saatiin N- { /I-(3,4-dikloorifenyyli)syklobutyyli7/I-metyyli-imidatool-2-yyli7metyyli } -2-(4-pyridyyli)etyyliamiinihydraatti (sp 110-111°C).

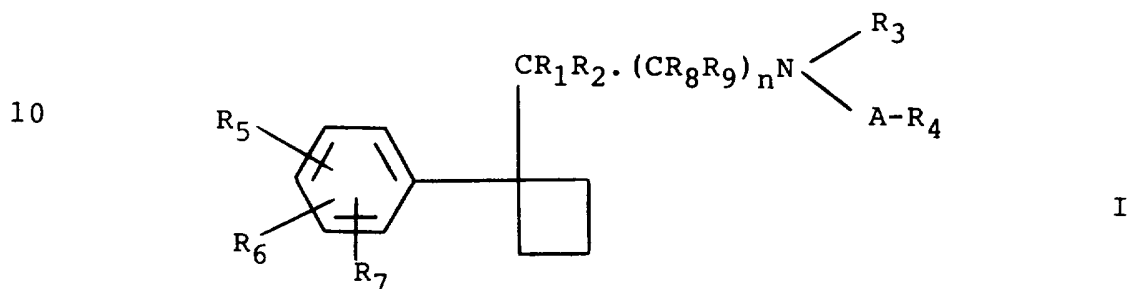
20 Esimerkit 102-104

Esimerkin 8 yhdiste vapaan emäksensä muodossa muutettiin seuraaviksi suoloiksi

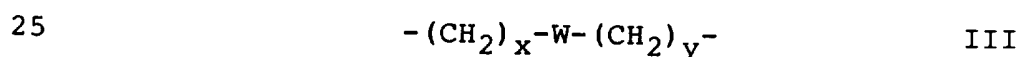
Esimerkki	Suola	sp	Selitykset
25 102	dimaleaatti	160-163 ^o	
103	disitraatti	65-75 ^p	(0,66)hydraatti
104	(1,3)tartraatti	180-190 ^o	

Patenttivaatimus

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten
 kaavan I mukaisten aryyli-syklobutyylialkyyliamiinijohdan-
 5 naisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen
 valmistamiseksi,



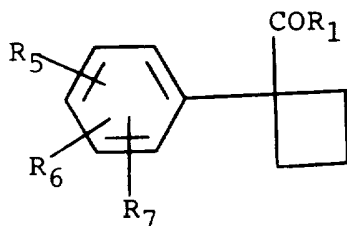
15 jossa kaavassa n on 0 tai 1, jolloin, kun $n = 0$, R_1 on
 vety, suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli-ryhmä, jossa
 on 1-6 hiiliatomia, sykloalkyyli-ryhmä, jossa on 3-7 hiili-
 atomia, fenyyliryhmä, tienyyli-ryhmä tai imidatsolyyliryhmä,
 joka voi olla substituoitu alemmalla alkyyllillä, ja kun n
 20 on 1, R_1 on vety tai alkyyli-ryhmä, jossa on 1-3 hiiliato-
 mia; R_2 on vety tai alkyyli-ryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomi-
 a; R_3 on vety tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli-ryhmä,
 jossa on 1-4 hiiliatomi-
 a; A on ryhmä, jonka kaava on



jossa W on happi, rikki, ryhmä $-CR_{12}R_{13}-$, jossa R_{12} ja R_{13}
 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, alkyyli-ryhmää,
 jossa on 1-3 hiiliatomi-
 a, tai hydroksia, metoksia tai
 30 bentsyyliä, tai W on sykloalkylideeniryhmä, jossa on 3-6
 hiiliatomi-
 a, tai sykloalkyleeniryhmä, jossa on 3-6 hiili-
 atomia; x on 0 tai kokonaisluku 1-5 ja y on 0 tai kokonais-
 luku 1-5, sillä edellytyksellä, että kun W on happi tai
 rikki, niin x ja y tarkoittavat molemmat kokonaislukua 1-5;
 35 R_4 on karbosyklinen rengas, jossa on 3-7 hiiliatomi-
 a, 5-6-
 jäseninen heterosyklinen rengas, joka sisältää yhden tai

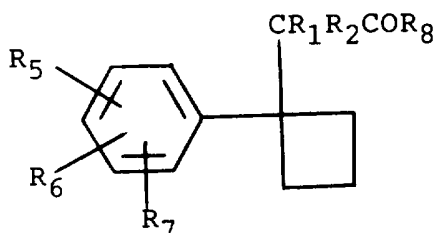
useamman heteroatomin ryhmästä N, O ja S, tai syaaniryhmä, karbamoyyliryhmä, alkoksikarbonyyliryhmä, jonka kaava on $-\text{COOR}_{16}$, jossa R_{16} on alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia, tai amidoryhmä, jonka kaava on $-\text{N}(\text{R}_{17})\text{COR}_{18}$, jossa R_{17} ja R_{18} yhdessä typpiätomien ja karbonyyliryhmän kanssa, joihin ne ovat liittyneet, muodostavat renkaan; tai asyylioksi-
 5 oksiryhmä, jonka kaava on $-\text{OCOR}_{19}$, jossa R_{19} on alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia, tai hydroksiryhmä tai ryhmä $-\text{OR}_{20}$, $-\text{SR}_{20}$, $-\text{SR}_{20}$, $-\text{SOR}_{20}$ tai SO_2R_{20} , jolloin R_{20} on
 10 suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, tai fenyyli-
 ryhmä; R_5 , R_6 tai R_7 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, halogeenia, trifluorimetyyliä, alempaa alkyyliryhmää, alempaa alkoksiryhmää, alempaa alkyylitioryhmää tai fenyyliä tai R_5 ja R_6 muodostavat yhdessä fenyyli-
 15 renkaan kanssa, johon ne ovat liittyneet, naftyyli-
 renkaan, joka voi olla substituoitu kloorilla; ja R_8 ja R_9 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai alkyyliryhmää, jossa on 1-3 hiiliatomia, t u n n e t t u
 siitä, että
 20 (A) ketoni tai aldehydi, jonka kaava on

25



IV

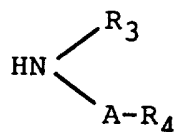
30



V

35

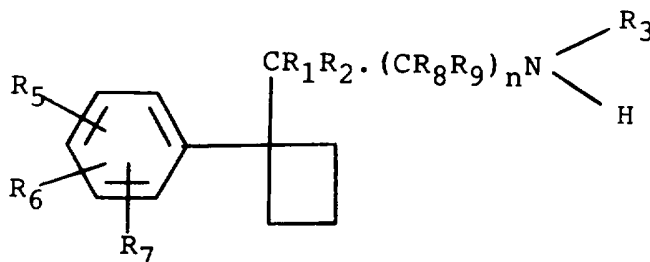
aminoidaan amiinilla, jonka kaava on



VI

- 5 jolloin aminointi suoritetaan pelkistävässä olosuhteissa tai pelkistys suoritetaan aminoinnin jälkeen, tai (B) yhdiste, jonka kaava on

10

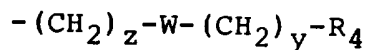


IX

15

- a) asyloidaan esimerkiksi kaavan R_{21}COCl mukaisella asyylikloridilla tai kaavan $(\text{R}_{21}\text{CO})_2\text{O}$ mukaisella anhydridilla, jolloin R_{21} on ryhmä, jonka kaava on

20

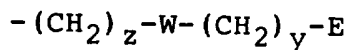


X

- jossa, kun W on happi tai rikki, z on kokonaisluku 1-4, ja kun W on ryhmä $-\text{CR}_{12}\text{R}_{13}-$ tai sykloalkyleeniryhmä, z on 0 tai kokonaisluku 1-4, ja saatu amidi pelkistetään, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa A on kaavan III mukainen ryhmä, jossa x on z+1, tai

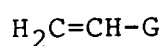
- 25 b) saatetaan reagoimaan kaavan R_{21}CHO mukaisen aldehydin kanssa ja saatu imiini tai enamiini pelkistetään tai, kun R_1 , R_2 , R_4 , R_{12} ja R_{13} eivät sisällä pelkistäviä sidoksia, hydrogenoidaan katalyyttisesti, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa A on kaavan III mukainen ryhmä, jossa x on z+1, tai

- 30 c) asyloidaan esimerkiksi kaavan $\text{R}_{22}\text{-COCl}$ mukaisella substituoidulla asyyliklorideilla, jolloin R_{22} on ryhmä, jonka kaava on



XII

jossa E on korvattavissa oleva ryhmä tai on muutettavissa siksi, minkä jälkeen (a) saatu amidi pelkistetään ja ryhmä E korvataan ryhmällä R_4 tai (b) ryhmä E korvataan ryhmällä R_4 ja saatu amidi pelkistetään, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa A on kaavan III mukainen ryhmä, jossa x on z+1, tai d) saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



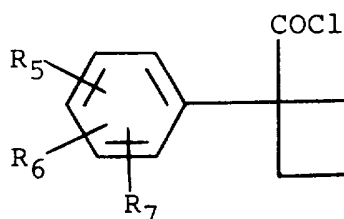
XIII

10

jossa G tarkoittaa samaa kuin R_4 tai E, ja kun G tarkoittaa samaa kuin E, saatu yhdiste muutetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, tai

(C) kaavan VI mukainen amiini saatetaan reagoimaan karboksyylihapoesterin tai happokloridin, kuten kaavan

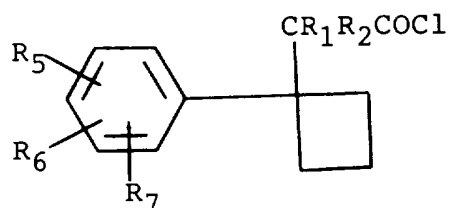
20



XV

25

tai



XVI

30

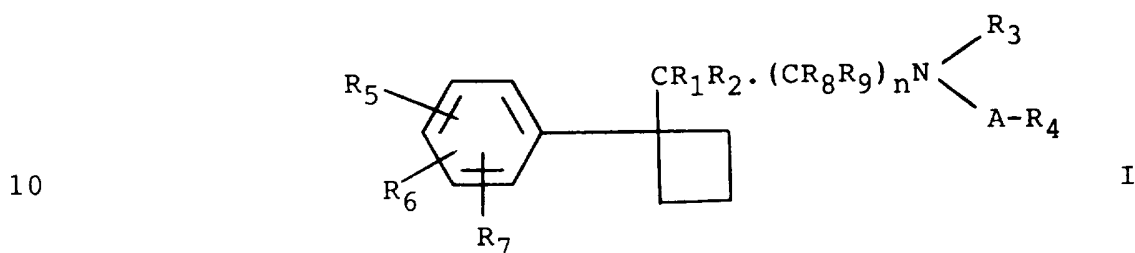
mukaisen happokloridin kanssa, minkä jälkeen saatu amidi pelkistetään;

ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on vety, saatetaan reagoimaan (a) formaldehydin ja muura-haishapon kanssa tai (b) happoanhydridin kanssa, minkä jäl-

keen saatu amidi pelkistetään, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on alkyyli, tai saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Patentkrav

Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara arylcyklobutylalkylaminderivat med formeln I och 5 farmaceutiskt godtagbara salter därav,



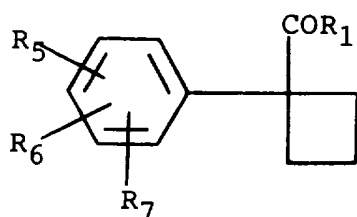
i vilken formel n är 0 eller 1; varvid, då $n = 0$, R_1 är väte, en rakkedjad eller förgrenad alkylgrupp med 1-6 kolatomer, en cykloalkylgrupp med 3-7 kolatomer, en fenylgrupp, 15 en tienylgrupp eller en imidazolylgrupp, som kan vara substituerad med lägre alkyl, och, då $n = 1$, R_1 är väte eller en alkylgrupp med 1-3 kolatomer; R_2 är väte eller en alkylgrupp med 1-3 kolatomer; R_3 är väte eller en rakkedjad eller 20 förgrenad alkylgrupp med 1-4 kolatomer; A är en grupp med formeln



25 vari W är syre, svavel, en grupp $-\text{CR}_{12}\text{R}_{13}-$, där R_{12} och R_{13} betecknar oberoende av varandra väte, en alkylgrupp med 1-3 kolatomer, hydroxi, metoxi eller bensyl, eller W är en cykloalkylidengrupp med 3-6 kolatomer eller en cykloalkylen- 30 grupp med 3-6 kolatomer; x är 0 eller ett heltal 1-5 och y är 0 eller ett heltal 1-5, förutsatt att, då W är syre eller svavel, så är x och y vardera heltal 1-5; R_4 är en karbocyklisk ring med 3-7 kolatomer, en 5-6-ledad heterocyklisk ring innehållande en eller flera heteroatomer ur gruppen N, O och S, eller en cyanogrupp, en karbamoylgrupp, 35 en alkokikarbonylgrupp med formeln $-\text{COOR}_{16}$, där R_{16} är en alkylgrupp med 1-3 kolatomer eller en amidogrupp med for-

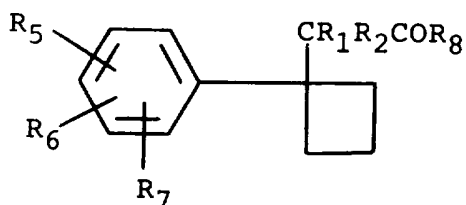
meln $-N(R_{17})COR_{18}$, där R_{17} och R_{18} tillsammans med kväve-
 atomen och karbonylgruppen, vid vilka de är bundna, bildar
 en ring; eller en acyloxigrupp med formeln $-OCOR_{19}-$, där
 R_{19} är en alkylgrupp med 1-3 kolatomer, eller en hydroxi-
 5 grupp, eller en grupp $-OR_{20}$, $-SR_{20}$ eller SO_2R_{20} , där R_{20}
 är en rakkedjad eller förgrenad alkylgrupp med 1-4 kolato-
 mer eller en fenylgrupp; R_5 , R_6 och R_7 betecknar oberoende
 av varandra väte, halogen, trifluormetyl, en lägre alkyl-
 grupp, en lägre alkoxigrupp, en lägre alkyltiogrupp eller
 10 fenyl eller R_5 och R_6 bildar tillsammans med fenylringen,
 vid vilken de är bundna, en naftylring, som kan vara substi-
 tuerad med klor; och R_8 och R_9 betecknar oberoende av var-
 andra väte eller en alkylgrupp med 1-3 kolatomer; k ä n -
 n e t e c k n a t d ä r a v , a t t
 15 (A) en keton eller en aldehyd med formeln

20



IV

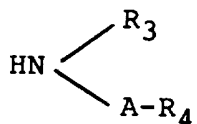
25



V

30

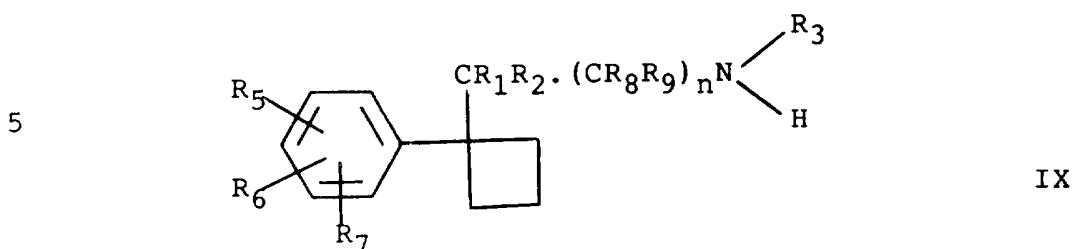
amideras med en amin med formeln



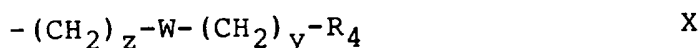
VI

35 varvid amineringen utförs under reductiva betingelser eller
 reduktionen utförs efter amineringen, eller

(B) en förening med formeln



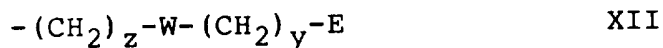
10 a) acyleras, t.ex. med en acylklorid med formeln $R_{21}COCl$ eller med en anhydrid med formeln $(R_{21}CO)_2O$, varvid R_{21} är en grupp med formeln



15 där, då W är syre eller svavel, z är ett heltal 1-4, och, då W är en grupp $-CR_{12}R_{13}-$ eller en cykloalkylengrupp, z är 0 eller ett heltal 1-4, och den erhållna amiden reduceras, varvid erhålls en förening med formeln I, där A är en grupp med formeln III, där x är z+1, eller

20 b) omsätts med en aldehyd med formeln $R_{21}CHO$ och den erhållna iminen eller enaminen reduceras eller, då R_1 , R_2 , R_4 , R_{12} och R_{13} ej innehåller reducerbara bindningar, hydrogeneras katalytiskt, varvid erhålls en förening med formeln I, där A är en grupp med formeln III, där x är z+1, eller

25 c) acyleras t.ex. med en substituerad acylklorid med formeln $R_{22}-COCl$, varvid R_{22} är en grupp med formeln

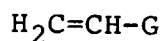


30

där E är en grupp, som kan ersättas eller kan omvandlas till en sådan, varefter (a) den erhållna amiden reduceras och gruppen E ersätts med gruppen R_4 eller (b) gruppen E ersätts med gruppen R_4 och den erhållna amiden reduceras, varvid erhålls en förening med formeln I, där A är en grupp med formeln III, där x är z+1, eller

35

d) omsätts med en förening med formeln

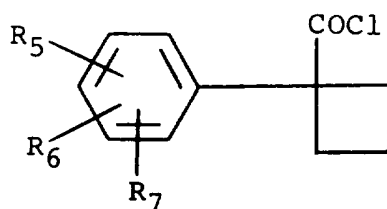


XIII

där G betecknar samma som R_4 eller E, och, då G betecknar
5 samma som E, omvandlas den erhållna föreningen till en före-
ning med formeln I, eller

(C) en amin med formeln VI omsätts med en karboxylsyraeter
eller syraklorid, såsom med en syraklorid med formeln

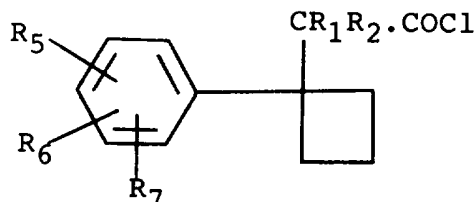
10



XV

15

eller



XVI

20

25 varefter den erhållna amiden reduceras;
och, om så önskas, omsätts en erhållen förening med formeln
I, där R_3 är väte, (a) med formaldehyd och myrsyra eller
(b) med en syraanhydrid, varefter den erhållna amiden re-
duceras, varvid erhålls en förening med formeln I, där R_3
30 är alkyl, eller omvandlas en erhållen förening med formeln
I till ett farmaceutiskt godtagbart salt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patent-
ansökningar: 821197 (C 07 C 87/28).

Patenttjulkaisuja:-Patentskrifter: Iso-Britannia-Storbritannien(GB)
973 887 (C 07 c, d).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer:

Chemical Abstracts vol. 68 (1968) 39170j,

Israel J. Chem. 1967, 5(5) p. 223-229.