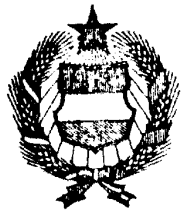


SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(11)

186 582

B'

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

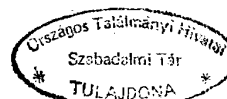
CO7C 87/455
CO7C 93/14
CO7D 227/04
CO7D 295/04

A bejelentés napja: (22) 82.04.05. (21) (1040/82)

A bejelentés elsőbbsége: (33) GB:
(32) 81.04.06.
(31) (81 10709, 81 10710)

A közzététel napja: (41) (42) 83.09.28.

Megjelent: (45) 1989. 03. 14.



Feltaláló(k): (72)

JEFFERY James Edward, vegyész,
KOZLIK Antonin, vegyész,
WILMSHURT Eric Charles, vegyész,
Nottingham, GB

Szabadalmas: (73)

The Boots Company PLC
Nottingham, GB

(54)

Eljárás 1,1-diszubsztituált ciklobután- származékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új, elsősorban, de nem kizárólag antidepresszánsként használható gyógyászati hatású vegyületek, és a belőlük készülő gyógyszerészeti készítmények előállítására.

A találmány szerint az I általános képletű 1,1-diszubsztituált ciklobután-származékokat és gyógyászatiilag elfogadható sóikat állítjuk elő -

n értéke 0 vagy 1, és ha

n értéke 0, akkor

R_1 jelentése 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-csoport, 3-7 szénatomos cikloalkil-csoport, a cikloalkil-csoportban 3-6 szénatomot és az alkil-csoportban 1-3 szénatomot tartalmazó cikloalkil-alkil-csoport, vagy II általános képletű csoport, amelyben

R_9 és R_{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy 1-3 szénatomos alkoxi-csoport, halogénatom vagy 1-3 szénatomos alkoxi-csoport; illetve ha

n értéke 1, akkor

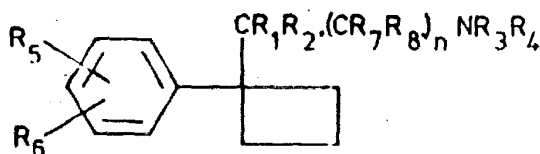
R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkil-csoport, továbbá

R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkil-csoport,

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-

atom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 3-7 gyűrűs szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport, formilcsoport, vagy R_3 és R_4 azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált pirrolidinil-, piperidinil-, tetrahidropiranyl- vagy piperazinilgyűrűt alkotnak, és R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluorometil-csoport, 1-3 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxi-csoport, fenilcsoport, vagy R_5 és R_6 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy második benzolgyűrűt alkotnak, amely adott esetben egy- vagy több halogénatommal lehet helyettesítve, vagy a második benzolgyűrű szubsztituensei azzal a két szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy további benzolgyűrűt alkothatnak, R_7 és R_8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport.

A leírásban szereplő képletekben az (a) jelölés részletesebben egy (b) képletű 1,1-diszubsztituált ciklobután-csoportot, a $-CR_1R_2-(CR_7R_8)_n-NR_3R_4$ csoport pedig részletesebben egy (c) általános képletű csoportot jelent.



A találmány tárgya eljárás új, elsősorban, de nem kizárólag anti-depresszánsként használható gyógyászati hatású vegyületek, és a belőlük készülő gyógyszerészeti készítmények előállítására.

A találmány szerint az I általános képletű 1,1-diszubsztituált ciklobután-származékokat és gyógyászati célra elfogadható sókat állítjuk elő –

n értéke 0 vagy 1, és ha

n értéke 0, akkor

R_1 jelentése 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-csoport, 3-7 szénatomos cikloalkil-csoport, a cikloalkil-csoportban 3-6 szénatomot és az alkil-csoportban 1-3 szénatomot tartalmazó cikloalkil-alkil-csoport, vagy II általános képletű csoport, amelyben

R_9 és R_{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy 1-3 szénatomos alkoxi-csoport, halogénatom vagy 1-3 szénatomos alkoxi-csoport, illetve ha

n értéke 1, akkor

R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkil-csoport, továbbá

R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkil-csoport,

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-csoport, 3-7 gyűrűs szénatomot tartalmazó cikloalkil-csoport, formilcsoport, vagy R_3 és R_4 azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, adott esetben 1-4 szénatomos alkil-csoporttal szubsztituált pirrolidinil-, piperidinil-, tetrahidropiránil- vagy piperazinilgyűrűt alkotnak,

R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluormetil-csoport, 1-3 szénatomos alkil-csoport, 1-3 szénatomos alkoxi-csoport, fenilcsoport, vagy R_5 és R_6 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy második benzolgyűrűt alkotnak, amely adott esetben egy- vagy több halogénatommal lehet helyettesítve, vagy a második benzolgyűrű szubsztituen-sei azzal a két szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy további benzolgyűrűt alkothatnak,

R_7 és R_8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkil-csoport.

A leírásban szereplő képletekben az (a) jelölés részletesebben egy (b) képletű 1,1-diszubsztituált ciklobután-csoportot, a $-CR_1R_2-(CR_7R_8)_n-NR_3R_4$ csoport pedig részletesebben egy (c) általános képletű csoportot jelent.

Az I általános képletű vegyületek közül, amelyek képletében n értéke 0, előnyösek azok a vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó-láncú alkil-csoport, 3-7 szénatomos cikloalkil-csoport, a cikloalkil gyűrűben 3-6 szénatomot tartalmazó cikloalkil-metil-csoport, vagy valamely II általános képletű csoport, amelyben

R_9 és/vagy R_{10} jelentése hidrogénatom, fluoratom, vagy metoxilcsoport, és

R_2 jelentése hidrogénatom vagy metil-csoport,

Különösen előnyösek azon I általános képletű vegyületek, amelyek képletében, ha

n értéke 0, és

R_2 jelentése hidrogénatom, akkor

R_1 jelentése metil-, etil-, propil-, i-propil-, butil-, sec-butil-, i-butil-, ciklopropil-, ciklobutil-, cik-

lopentil-, ciklohexil-, ciklopropil-metil-, ciklobutil-metil-, ciklopentil-metil-, ciklohexil-metil-, vagy fenil-csoport.

Az I általános képletű vegyületek közül, amelyek képletében, ha

n értéke 1, akkor

R_1 és R_2 jelentése hidrogénatom,

Az I általános képletű vegyületek közül az előnyös vegyületek jellemzője továbbá, hogy képletükben

R_3 és/vagy R_4 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, vagy formilcsoport, vagy amennyiben

R_3 és R_4 azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, pirrolidinil-, piperidinilgyűrűt alkot-

nak, amely adott esetben egy vagy több alkil-csoporttal (például metilcsoporttal) lehet szubsztituálva (például két metilcsoporttal helyettesített pirrolidinil-csoport), továbbá amely egy második nitrogénatomot is tartalmazó heterociklusos csoportot tartalmaz, amely nitrogénatom adott esetben alkilezve van, például 4-metil-piperazinil-

csoport, vagy amely kettőskötést is tartalmazó heterociklusos csoportot tartalmaz, például 1,2,3,-6-tetrahidropiridinil-csoport, és

R_5 és/vagy R_6 jelentése hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm-, jód-atom, trifluor-metil-, metil-, metoxi-, fenil-csoport, vagy

R_5 és R_6 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak egy második benzolgyűrűt alkotnak, amely adott esetben halogénatommal lehet helyettesítve.

R_5 és/vagy R_6 jelentése hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm-, jód-atom, trifluor-metil-, metil-, metoxi-, fenil-csoport, vagy

R_5 és R_6 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak egy második benzolgyűrűt alkotnak, amely adott esetben halogénatommal lehet helyettesítve.

Különösen előnyösek azok az I általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_3 és/vagy R_4 jelentése hidrogénatom, metil-, etil- vagy formil-csoport.

Az előnyös vegyületek egyik csoportját a III általános képlet jellemzi, amely képletben

R_5 és R_6 jelentése a korábban megadott.

A III általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében

R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm- vagy jód-atom, trifluor-metil-, metil-, metoxi- vagy fenilcsoport vagy

R_5 és R_6 azzal a szénatommal együtt amelyhez kapcsolódnak, egy második benzolgyűrűt alkotnak, amely adott esetben klóratommal van helyettesítve.

A III általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek azok, amelyek képletében

R_5 és/vagy R_6 jelentése hidrogénatom, fluor-, klór- vagy jód-atom, trifluor-metil-, metil- vagy fenil-csoport.

Az előnyös vegyületek második csoportját a IV általános képlet jellemzi, amely képletben

R_5 jelentése hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm vagy jód-atom, trifluor-metil-, metil-, metoxi- vagy fenil-csoport és

R_6 jelentése fluoratom, vagy metilcsoport.

A IV általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek azok, amelyek képletében

R_5 jelentése hidrogénatom vagy klóratom.

Az I általános képletű vegyületek közül, amelyek képletében

n értéke 1, az előnyös vegyületek jellemzője továbbá, hogy képletükben

R_2 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, és

R_1 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, és

R_1 jelentése metil-, etil-, propil-, i-propil-, butil-, sec-butil-, i-butil-, ciklopropil-, ciklobutil-, cik-

R_8 jelentése hidrogénatom, a különösen előnyös vegyületek jellemzője pedig, hogy képletükben

R_7 jelentése hidrogénatom, vagy etil-csoport és

R_8 jelentése hidrogénatom.

Az I általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható savakkal képzett sóik formájában is felhasználhatók. Ilyen sók például a hidrokloridok, maleátok, acetátok, citrátok, fumarátok, tartarátok, szukcinátok, valamint aminosavakkal, például aszparaginsavval vagy glutaminsavval képzett sók.

Azok az I általános képletű vegyületek, amelyek egy vagy több aszimmetriás szénatomot tartalmaznak, különböző optikailag aktív formákban fordulhatnak elő. Ha R_1 és R_2 jelentése különböző, vagy R_7 és R_8 jelentése különböző, az I általános képletű vegyületek egy királis centrumot tartalmaznak. Az ilyen vegyületek két enantiomer formában létezhetnek, és a jelen leírás mind az enantiomer formák, mind keverékek előállítására kiterjed. Ha mind R_1 és R_2 , mind R_7 és R_8 jelentése különböző, az I általános képletű vegyületek két királis centrumot tartalmaznak és a vegyületek négy diasztereomer formában létezhetnek.

A jelen találmány valamennyi diasztereomer forma, illetve keverékek előállítására is kiterjed.

Ugyancsak a találmány tárgyát képezi azon gyógyászati készítmények előállítása, amelyek az I általános képletű vegyületek terápiásan hatásos mennyiségét gyógyszerészetileg elfogadható hígító és hordozóanyagokkal együtt tartalmazzák.

A gyógyászati felhasználás során a hatóanyag perorálisan, rektálisan, parenterálisan, vagy helyileg, előnyösen perorálisan kerül felhasználásra. Így a jelen találmány szerinti gyógyászati készítmények a perorális, rektális, parenterális vagy helyi alkalmazásra szánt ismert gyógyszerészetileg készítmények formájában állíthatók elő. Az ilyen készítményekben felhasznált, gyógyszerészetileg elfogadható hordozók ismeretesek. A találmány szerinti készítmények 0,1–90% hatóanyagot tartalmaznak, és általában adagolási egységek formájában kerülnek kiszérésre.

A találmány szerinti készítmények közül a perorális alkalmazásra szánt készítmények előnyösek, amelyeket az ilyen alkalmazásra szánt ismert gyógyszerészetileg készítmények, például tabletták, kapszulák, szirupok és vizes vagy olajos szuszpenziók formájában készítenek el. Az ezen készítményekben felhasznált segédanyagok a gyógyszerészet számára ismertek.

Tabletták készítésekor úgy járunk el, hogy a hatóanyagot inert hígítóanyaggal, például kalcium-foszfáttal keverjük össze, a keveredést elősegítő anyagok, például kukoríca keményítő és csúsztató anyagok, például magnézium-sztearát jelenlétében, majd a keveréket ismert módon tablettázzuk. A tabletták ismert eljárások útján oly módon is készíthetők, hogy a találmány szerinti vegyületek lassú felszívódását tegyék lehetővé. Ilyen esetben a tabletták bélben felszívódó bevonattal láthatók el ismert módszerek segítségével. A bevonat például cellulóz-acetát-ftalát alkalmazásával készülhet. Hasonló módon kapszulák, például kemény és lágy zselatin kapszulák ugyancsak ismert módszerekkel készíthetők a találmány szerinti hatóanyagból ismert módon bélben

felszívódó bevonatokkal láthatók el. A tabletták és kapszulák előnyösen egyenként 1–500 mg hatóanyagot tartalmaznak. További, perorális alkalmazásra szánt készítmények például: vizes szuszpenziók, amelyek a hatóanyagot vizes közegben tartalmazzák valamely nem toxikus szuszpendáló szer, például karboximetil-cellulóz-nátrium jelenlétében, vagy olajos szuszpenziók, amelyek a találmány szerinti hatóanyagot alkalmas növényi olajban szuszpendálva tartalmazzák.

A rektális alkalmazásra szánt, találmány szerinti készítmények az ilyen felhasználásra kerülő ismert gyógyszerészetileg formákban, például kakaóvaj vagy polietilén-glikol alapú kúpok formájában készíthetők.

A találmány szerinti, parenterális alkalmazásra kerülő készítmények ugyancsak az ilyen célú ismert gyógyszerészetileg formákban készíthetők, például vizes vagy olajos közegű steril szuszpenziók, vagy alkalmas oldószerben készült steril oldatok formájában.

A helyi alkalmazásra szánt készítmények a találmány szerinti farmakológiailag aktív vegyületeket oly módon diszpergálva tartalmazzák, hogy a bőrrel való érintkezés során bőrön át történő felszívódás történjék. A hatóanyagok valamely gyógyszerészetileg elfogadható krémekben vagy kenőcsben lehetnek diszpergálva.

Bizonyos készítményekben előnyös lehet a találmány szerinti vegyületeket igen apró méretű részecskék formájában felhasználni, mint amilyen például fluid-örlés révén érhető el.

A találmány szerinti készítményekben a találmány szerinti hatóanyag adott esetben más kompatibilis, farmakológiailag aktív összetevőkkel együtt is alkalmazható.

Az I általános képletű vegyületek gyógyászatiilag hatásos mennyiségét tartalmazó gyógyszerészetileg készítmények depresszió kezelésére alkalmazhatók, emlősökben és emberben. Ilyen kezelés céljára az I általános képletű vegyület alkalmazandó napi adagja 1–1000 mg, előnyösen 5–500 mg.

R_4 helyén formilcsoportot tartalmazó I általános képletű vegyületek V általános képletű ketonok vagy VI általános képletű ketonok vagy aldehidek redukív amidálásával állíthatók elő.

A reakciót hangyasav jelenlétében formamid vagy ammónium-formiát alkalmazásával végezzük, olyan I általános képletű vegyületek előállítására céljából, amelyek képletében

R_4 jelentése formilcsoport, és

R_3 jelentése hidrogénatom, illetve hangyasav jelenlétében $HCONHR_3$ általános képletű formamidok vagy R_3NH_2 általános képletű aminok alkalmazásával olyan I általános képletű vegyületek előállítása céljából, amelyek képletében

R_3 jelentése alkil- vagy cikloalkilcsoport.

R_4 helyén formilcsoportot tartalmazó I általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá R_4 helyén hidrogénatomot tartalmazó I általános képletű vegyületek formilezése útján, amelyet például metil-formiáttal végezhetünk.

Olyan I általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_3 jelentése hidrogénatomtól eltérő atom- vagy csoport, és

R_4 jelentése formilcsoport,

oly módon állíthatók elő, hogy valamely R_3 helyén

hidrogénatomot és R_4 helyén formilcsoportot tartalmazó I általános képletű vegyületet valamely R_3X általános képletű vegyülettel reagáltatunk – amely képletben

X jelentése lehasadó csoport, például halogénatom. A reakciót bázis jelenlétében hajtjuk végre.

I általános képletű vegyületek V általános képletű ketonok vagy VI általános képletű ketonok vagy aldehidek redukív aminálásával is előállíthatók. Az alkalmazható redukív aminálási eljárások néhány példáját az alábbiakban soroljuk fel:

a) Olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom, a ketont vagy aldehidet valamely ammóniumsóval, például ammóniumacetáttal és egy redukálószerrel, például nátriumciano-bórhidriddel reagáltatjuk,

b) Olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R_3 jelentése alkil- vagy cikloalkil-csoport, és R_4 jelentése hidrogénatom, a ketont vagy aldehidet valamely R_3NH_2 általános képletű aminnal és egy redukáló szerrel, például nátrium-ciano-bórhidriddel reagáltatjuk,

c) Olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében sem

R_2 sem R_4 jelentése nem hidrogénatom, vagy amelyekben

R_3 és R_4 a kapcsolódó nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkot, a ketont vagy aldehidet valamely NHR_3R_4 általános képletű aminnal és vagy hangyasavval vagy valamely redukáló szerrel, például nátrium-ciano-bórhidriddel reagáltatjuk,

d) Olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R_3 és R_4 egyikének vagy mindkettőnek jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy cikloalkil-csoport, vagy

R_3 és R_4 a kapcsolódó nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt alkot,

A ketont vagy aldehidet valamely NHR_3R_4 általános képletű amin jelenlétében magasabb hőmérsékleten és nyomáson katalitikus hidrogénezésnek vetjük alá.

Olyan I általános képletű vegyületek, amelyekben mind R_3 mind R_4 jelentése alkilcsoport, olymódon állíthatók elő, hogy valamely V általános képletű ketont vagy VI általános képletű ketont vagy aldehidet vagy $HCONR_3R_4$ általános képletű dialkil-fornamidddal reagáltatunk, például hangyasav jelenlétében.

I általános képletű vegyületek előállíthatók VII általános képletű vegyületek redukciója útján, amelyek képletében

a) ha Z jelentése $-CR_1=NOH$ általános képletű csoport vagy annak észtere vagy annak észtere vagy étere, akkor az I általános képletű redukciós termék képletében

n értéke 0, és R_2 , R_3 , és R_4 jelentése hidrogénatom,

b) ha Z jelentése $-CR_1=NR_3$ általános képletű csoport, melyben

R_3 jelentése hidrogénatomtól vagy formilcsoport-

tól eltérő, akkor az I általános képletű redukciós termék képletében

n értéke 0, és R_2 és R_4 jelentése hidrogénatom,

c) ha Z jelentése $-CR_1=NY$ általános képletű csoport, melyben

Y jelentése valamely szerves fémvegyületből származó fém-tartalmú csoport, akkor az I általános képletű redukciós termék képletében

n értéke 0, és R_2 , R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom,

d) ha Z jelentése $-CR_1R_7-CN$ általános képletű csoport, akkor az I általános képletű redukciós termék képletében

n értéke 1, és R_3 , R_4 , R_7 és R_8 jelentése hidrogénatom,

e) ha Z jelentése $-CR_2R_7-CR_7=NOH$ általános képletű csoport, vagy anftak észtere vagy étere,

akkor az I általános képletű redukciós termék képletében n értéke 1, és R_3 , R_4 és R_8 jelentése hidrogénatom,

f) ha Z jelentése $-CR_1R_2-CR_7=NR_3$ általános képletű csoport, akkor az I általános képletű redukciós termék képletében

n értéke 1, és R_4 és R_8 jelentése hidrogénatom,

g) ha Z jelentése $-CR_1R_2-CR_7=NY$ általános képletű csoport, amelyben

Y jelentése valamely szerves fémvegyületből származó fém-tartalmú szerkezet, akkor az I általános képletű redukciós termék képletében

n értéke 1, és R_3 , R_4 és R_8 jelentése hidrogénatom,

h) ha Z jelentése $-CR_1R_7-CONR_3R_4$ általános képletű csoport, akkor az I általános képletű redukciós termék képletében

n értéke 1, és R_7 és R_8 jelentése hidrogénatom.

A c) és g) változatoknál említett Y jelentése előnyösen valamely Grignard-reagensből származó $MgBr$ -csoport, vagy valamely szerves litium-vegyületből származó litiumatom.

A fenti reakciók alkalmas redukáló szereit például nátrium-bórhidrid, nátrium-ciano-bórhidrid, litium-alumínium-hidrid vagy borán – dimetil-szulfid komplex.

Olyan I általános képletű szekunder aminok, amelyekben n értéke 0, oly módon állíthatók elő, hogy valamely VIII általános képletű imin-vegyületet szerves fémvegyülettel, például R_1MgX általános képletű Grignard reagenssel, melynek képletében

X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, vagy R_1Li általános képletű szerves litiumvegyülettel reagáltatunk, majd a közbelső terméket hidrolizáljuk. Hasonló módon IX általános képletű imin-vegyületek olyan I általános képletű szekunder aminokká alakíthatók, amelyekben n értéke 1.

Olyan I általános képletű aminok, amelyek képletében n értéke 0 illetve 1, és amelyekben mind R_3 mind R_4 jelentése hidrogénatom, valamely X vagy XI általános képletű amidvegyület dekarboxilezése útján állíthatók elő, például Hofmann reakcióban,

alkálikus oldatban bróm felhasználásával.

Olyan I általános képletű vegyületek, amelyekben R_4 jelentése hidrogénatom, R_4 helyén formil-csoportot tartalmazó I általános képletű vegyületek hidrolízise, például savas hidrolízise útján állíthatók elő.

Olyan I általános képletű vegyületek, amelyekben R_4 jelentése metilcsoport, oly módon állíthatók elő, hogy R_4 helyén formilcsoportot tartalmazó I általános képletű vegyületeket például litium-alumínium-hidriddel vagy nátrium-bisz/2-metoxi-etoxi/alumínium-hidriddel redukálunk.

Olyan I általános képletű vegyületek, amelyekben mind R_3 mind R_4 jelentése hidrogénatomtól eltérő, oly módon állíthatunk elő, hogy valamely I általános képletű vegyületet, amelyben mind R_3 mind R_4 jelentése hidrogénatom, az irodalomból primer aminoknak szekunder vagy tercier aminokká, illetve szekunder aminoknak tercier aminokká való átalakítására ismert módszereknek vetjük alá. Az alkalmazható eljárások példái az alábbiak:

- a) I általános képletű szekunder aminok előállítására I általános képletű primer aminokat alkilezünk, mely eljárás magában foglalja a primer amin csoport védelmét valamely védőcsoporttal, például trifluor-acetil-csoporttal, valamely alkilhalogeniddel történő alkilezést, és a védőcsoportnak például hidrolízissel történő eltávolítását,
- b) Olyan I általános képletű tercier aminok előállítására, amelyek képletében R_3 és R_4 jelentése azonos, valamely I általános képletű primer amint alkilezünk, például egy alkilhalogeniddel,
- c) Olyan I általános képletű tercier aminok előállítására, amelyek képletében R_3 és R_4 jelentése különböző, valamely I általános képletű szekunder amint, például egy alkil-halogeniddel alkilezünk,
- d) Olyan I általános képletű szekunder amin előállítására, amelyek képletében R_3 jelentése etil-csoport és R_4 jelentése hidrogénatom, valamely I általános képletű primer amint nátrium-bórhidriddel és ecetsavval reagáltatunk,
- e) Olyan I általános képletű tercier aminok előállítására, amelyek képletében mind R_3 mind R_4 jelentése metilcsoport, valamely I általános képletű primer amint formaldehiddel és hangyasavval reagáltatunk,
- f) Olyan I általános képletű tercier aminok előállítására, amelyek képletében R_4 jelentése metil-csoport, valamely R_4 helyén hidrogénatomot tartalmazó I általános képletű szekunder amint formaldehiddel és hangyasavval reagáltatunk,
- g) Olyan I általános képletű szekunder aminok előállítására, amelyek képletében R_3 jelentése metil-csoport és R_4 jelentése hidrogénatom, valamely I általános képletű primer amint formilezünk, például metil-formiáttal reagáltatva, majd a kapott formamidot például litium-alumínium-hidriddel redukáljuk,
- h) Olyan I általános képletű tercier aminok előállítására, amelyek képletében R_4 jelentése metil-csoport, valamely I általános képletű szekunder amint formilezünk, például metilformiáttal reagáltatva, majd a kapott formamidot például litium-alumínium-hidriddel redukáljuk,
- i) Olyan I általános képletű szekunder aminok előállítására, amelyek képletében R_3 jelentése R_1 - CH_2 -csoport és R_4 jelentése hidrogénatom,

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

valamely I általános képletű primer amint acilezünk, például valamely R_{12} -COCl általános képletű savkloriddal, vagy valamely $(R_{12}CO)_2O$ általános képletű savanhidriddel, amelyek képletében R_{12} jelentése alkil-csoport,

majd a kapott amidot például litium-alumínium-hidriddel redukáljuk,

i) Olyan I általános képletű tercier aminok előállítására, amelyek képletében R_4 jelentése R_{12} - CH_2 -csoport, valamely I általános képletű szekunder amint acilezünk, például valamely R_{12} -COCl általános képletű savkloriddal vagy $(R_{12}CO)_2O$ általános képletű savanhidriddel, majd a kapott amidot például litium-alumínium-hidriddel redukáljuk,

k) Olyan I általános képletű szekunder aminok előállítására, amelyek képletében R_3 jelentése R_{13} - CH_2 - vagy $R_{14}R_{15}CH$ -csoport, valamely I általános képletű primer amint egy $R_{13}CHO$ általános képletű aldehiddel – amelyek képletében

R_{13} jelentése alkil-csoport, vagy egy $R_{14}COR_{15}$ általános képletű ketonnal – amelyek képletében

R_{14} és R_{15} jelentése egymástól függetlenül alkil-csoport, vagy

R_{14} és R_{15} azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak aliciklusos gyűrűt képez – reagáltatunk, majd a kapott imint vagy enamint például nátrium-ciano-bórhidriddel, vagy katalitikus hidrogénezéssel redukáljuk,

l) Olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_3 és R_4 azzal a nitrogénatommal együtt, amelyek kapcsolódnak, az előzőekben megnevezett heterogyűrűt alkotnak, amely heterogyűrű az említett nitrogénatomon kívül más heteroatomot nem tartalmaz, valamely I általános képletű amint valamely nem-geminálisan diszubsztituált alkánnal reagáltatunk, amely 2 vagy 3 szénatomot tartalmaz, a szubsztituenseket hordozó szénatomok között, amely szubsztituensek például halogénatomok, előnyösen brómatomok, vagy p-toluol-szulfonil-oxi-csoportok lehetnek.

Az V általános képletű ketonokat a XVI általános képletű iminek hidrolízisével állítjuk elő, amelyek képletében

Y jelentése valamely szerves fémvegyületből származó fémtartalmú csoport.

A XVI általános képletű imideket a XVII általános képletű cianvegyületek és az említett szerves fémvegyületek reakciójában állítjuk elő. Alkalmasszerves fémvegyületek például az R_1MgX általános képletű Grignard reagensek, amelyek képletében X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom,

(ez esetben Y jelentése MgX -csoport), vagy R_1Li általános képletű szerves litium-vegyületek (ez esetben Y jelentése litiumatom). A VI általános képletű ketonok a XVIII általános képletű iminek hidrolízisével állíthatók elő, amelyek képletében

Y jelentése valamely szerves fémvegyületből származó fémtartalmú csoport.

XVIII általános képletű imineket a XIX általános képletű cianvegyületek és az említett szerves fémvegyületek reakciójával állítjuk elő. Alkalmasszerves fémvegyületek például az R_7MgX általános képletű Grignard reagensek, amelyek képletében

λ jelentése klór-, bróm- vagy jódatom (ez esetben Y jelentése MgX-csoport), vagy R_1Li általános képletű szerves lítiumvegyületek (ez esetben Y jelentése lítiumatom).

Az V általános képletű ketonok karbonsav-származékok, például amidok vagy savhalogenidek és szerves fémvegyületek reakciójával állíthatók elő, például valamely XX általános képletű savkloridot egy R_1MgX általános képletű Grignard reagenssel – amelynek képletében

X jelentése klór-, bróm-, vagy jódatom – alacsony hőmérsékleten reagáltatva, vagy valamely XXI általános képletű karbonsavat egy szerves fémvegyülettel, például R_1Li általános képletű szerves lítiumvegyülettel reagáltatva.

A VI általános képletű ketonokat karbonsav-származékok, például amidok vagy savkloridok és szerves fémvegyületek reakciójával állítjuk elő, például egy XII általános képletű savkloridot valamely R_7MgX általános képletű Grignard reagenssel – amelynek képletében

X jelentése klór-, bróm-, vagy jódatom – alacsony hőmérsékleten reagáltatva, vagy egy XIV általános képletű karbonsavat valamely szerves fémvegyülettel, például R_7Li általános képletű szerves lítiumvegyülettel reagáltatva.

Olyan V általános képletű ketonokat, amelyek képletében R jelentése alkil- (például metil-) csoport, illetve olyak. VI általános képletű ketonokat, amelyek képletében R_7 jelentése alkil- (például metil-) csoport, valamely XXII, illetve VI általános képletű aldehid és egy diazoalkán (például diazometán) reakciójával állítunk elő.

A VI általános képletű aldehideket irodalomból ismert eljárások útján állítjuk elő. Például:

a) valamely XIX általános képletű cianvegyületet például di-(terc-butil-alumínium-hidriddel vagy di-(izobutil)-alumínium-hidriddel reagáltatunk,

b) valamely karbonsav-származékot redukálunk, például

i) valamely VII általános képletű vegyületet – amelynek képletében

Z jelentése $-CR_1R_2CONR_3R_4$ -csoport, és R_3 és R_4 jelentése hidrogénatomtól eltérő – például lítium-dietoxi-alumínium-hidriddel redukálunk,

ii) valamely XII általános képletű savkloridot etilén-iminnel reagáltatunk, majd a kapott amidot például lítium-alumínium-hidriddel redukáljuk,

iii) valamely XII általános képletű savkloridot például lítium-tri-(terc-butoxi)-alumínium-hidriddel redukálunk,

c) valamely XIV általános képletű karbonsav redukciójával kapott alkoholt például vízmentes diklórmetánban kformtrioxid-piridin komplexszel reagáltatunk.

Olyan VII általános képletű vegyületeket – amelyek képletében

Z jelentése $-CR_1=NOH$ vagy $-CR_1R_2CR_7=NOH$ általános képletű ketont illetve VI általános képletű ketont vagy aldehidet hidroxil-amminnal vagy annak éterével vagy észterével reagáltatunk.

Olyan VII általános képletű vegyületeket – amelyek képletében

Z jelentése $-CR_1=NR_3$ vagy $-CR_1R_2=NR_3$ általános képletű csoport –

oly módon állítunk elő, hogy valamely V általános képletű ketont illetve VI általános képletű ketont vagy aldehidet valamely R_3NH_2 általános képletű amminnal reagáltatunk.

Olyan VII általános képletű vegyületeket – amelyek képletében

Z jelentése $-CR_1=NY$ vagy $-CR_1R_2=NY$ általános képletű csoport –

a korábban a XVI illetve XVIII általános képletű vegyületek előállítására leírt módon állítunk elő.

Olyan VII általános képletű vegyületeket – amelyek képletében

Z jelentése $-CR_1R_2CN$ általános képletű csoport – a későbbiekben a XIX általános képletű cianvegyületekre leírt módon állítunk elő.

Olyan VII általános képletű vegyületeket – amelyek képletében

Z jelentése $-CR_1R_2CONR_3R_4$ általános képletű csoport – karbonsav-származékok, például észterek vagy savhalogenidek (például XII általános képletű savkloridok) és R_3R_4NH általános képletű aminok reakciójával állítunk elő.

Olyan VII általános képletű vegyületeket – amelyek képletében

Z jelentése $CR_1R_2CONH_2$ általános képletű csoport – XIX általános képletű cianvegyületekből állítunk elő, például vizes savakkal történő hidratálás, vagy bázis jelenlétében hidrogén-peroxidtal történő reakció útján.

A VIII illetve IX általános képletű imineket XXII illetve VI általános képletű aldehidek és R_3NH_2 általános képletű aminok reakciójában állítjuk elő.

A X általános képletű amidokat karbonsav-származékok, például XII általános képletű savkloridok és ammónia reakciójával, vagy XIX általános képletű cianvegyületekből, például vizes savakkal történő hidratálással, vagy bázis jelenlétében hidrogénperoxidtal reagáltatva állítjuk elő.

A XI általános képletű amidokat karbonsav-származékok, például XIII általános képletű savkloridok és ammónia reakciójával, vagy XXIII általános képletű cianvegyületekből, például vizes savakkal történő hidratálással, vagy bázis jelenlétében hidrogénperoxidtal reagáltatva állítjuk elő.

Olyan X általános képletű amidokat, amelyek képletében

R_1 és R_2 jelentése hidrogénatom, illetve olyan XI általános képletű amidokat, amelyek képletében

R_7 és R_8 jelentése hidrogénatom, oly módon állítjuk elő, hogy valamely XX vagy XXII általános képletű savkloridot diazometánnal reagáltatunk, majd a képződött diazoketont ammónia és egy katalizátor, például ezüst katalizátor jelenlétében alakítjuk át a kívánt amidvegyületté.

A XIV, XV és XXI általános képletű karbonsavakat a XIX, XXIII, illetve XVII általános képletű cianvegyületek hidrolízise, például lúgos hidrolízise útján állítjuk elő. A XIV és XV általános képletű karbonsavak előállíthatók továbbá a X, illetve XI általános képletű savamidok és salétromossav reakciójával is. A XXI általános képletű karbonsavakat ugyancsak előállíthatjuk a megfelelő amidvegyületek és salétromossav reakciójával. Ezen amidvegyületeket valamely karbonsav-származék, például egy XX általános képletű savklorid és ammónia reakció-

jával, vagy valamely XVII általános képletű cianvegyületet bázis jelenlétében hidrogénperoxiddal reagáltatva állítjuk elő.

Olyan XIV általános képletű karbonsavak, amelyek képletében

R_1 és R_2 jelentése hidrogénatom, valamint olyan XV általános képletű karbonsavakat, amelyek képletében

R_7 és R_8 jelentése hidrogénatom, oly módon állítunk elő, hogy valamely XX, illetve XII általános képletű savkloridot diazometánnal reagáltatunk, majd a képződött diazoketont víz és egy katalizátor, például ezüstkatalizátor jelenlétében alakítjuk elő a kívánt savvá.

A XVII általános képletű cianvegyületeket a XXIV általános képletű cianvegyületek és valamely 1,3-diszubsztituált propánvegyület, például 1,3-dibrómpropán, bázis, például nátriumhidrid jelenlétében való reakciója útján állítjuk elő.

Olyan XIX általános képletű cianvegyületeket, amelyek képletében

R_1 és R_2 jelentése hidrogénatom, a XVII általános képletű cianvegyületekből például az alábbi reakciósor útján állítjuk elő:

a) a ciáncsoport hidrolízisével egy XXI általános képletű karbonsavat állítunk elő,

b) a karbonsavat például litium-alumínium-hidriddel vagy borán-dimetilszulfid komplexszel a megfelelő alkohollá redukáljuk,

c) az alkohol hidroxilcsoportját valamely lehasadó csoportra, például p-toluol-szulfonil-oxi-csoportra cseréljük, és

d) a lehasadó csoportot ciáncsoporttal helyettesítjük. A XXIII általános képletű cianvegyületek hasonló módon állíthatók elő a XIX általános képletű cianvegyületekből.

Olyan XIX általános képletű cianvegyületek, amelyek képletében

R_1 és R_2 jelentése hidrogénatomtól eltérő, olyan XIX általános képletű cianvegyületekből állíthatók elő, amelyek képletében

R_1 és/vagy R_2 jelentése hidrogénatom, például valamely alkil-halogeniddel történő alkilezés útján, bázis, például litium-diizopropilamid jelenlétében.

Olyan XIX általános képletű cianvegyületek, amelyek képletében

R_2 jelentése hidrogénatom, előállíthatók továbbá V általános képletű ketonokból vagy XXII általános képletű aldehidekből valamely, ciáncsoport bevitelére alkalmas reagens, például p-toluol-szulfonilmetil-izocianid segítségével. Hasonló módon a XXIII általános képletű cianvegyületek a VI általános képletű aldehidekből vagy ketonokból is előállíthatók.

A XX, XII és XIII általános képletű savkloridokat a XXI, XIV és XV általános képletű karbonsavak és például tionilklorid reakciójával állítjuk elő.

A XXII általános képletű aldehidek az irodalomból ismert eljárásokkal állíthatók elő. Az alkalmas eljárások példái az alábbiak:

a) valamely XVII általános képletű cianvegyületet például di-(terc-butil)-alumínium-hidriddel vagy di-izo-butil-alumínium-hidriddel redukálunk,

b) valamely karbonsavszármazékot redukálunk, például

5 i) valamely XX általános képletű savklorid és egy szekunder amid reakciójával előállított terci-er-amidot redukálunk, ha például a szekunder amin egy dialkilamin, akkor litium-dietoxi-alumínium-hidridet, ha a szekunder amin etilén-imin, akkor litium-alumínium-hidridet alkalmazunk redukálószerként.

10 ii) valamely XX általános képletű savkloridot például litium-tri-(terc-butoxi)-alumínium-hidriddel redukálunk,

15 c) valamely XXI általános képletű karbonsav redukciójával előállított alkoholt például vízmentes körülmények között diklórmétánban, króm-trioxid – piridin komplexszel oxidálunk.

Az I általános képletű vegyületek gyógyászati hatását azon megállapítás jelzi, hogy a vegyületek alkalmasak a rezerpinnel kiváltott hipermikus hatások elensúlyozására. A vizsgálatokat az alábbi módon végeztük: 18–30 g súlyú him egereket (Charles River CDI törzs) öttagú csoportokba osztottunk és élelemmel és vízzel ad libitum elláttunk. 5 óra után az egerek testhőmérsékletét perorálisan mértük, majd intraperitonálisan 5 mg/kg rezerpint injektáltunk (az injekciós oldatot 50 mg/ml aszkorbinsavat tartalmazó ionmentesített vízzel készítettük). Az injektált folyadék mennyisége 10 ml/kg testsúly volt. A vizsgálat kezdete után 9 órával az életet megvontuk, de víz továbbra is ad libitum állt a kísérleti állatok rendelkezésére. A vizsgálat kezdete után 24 órával mértük az egerek testhőmérsékletét, majd az állatokat a vizsgált anyaggal kezeltük, amelyet 0,25% hidroxietil-cellulóz (kereskedelmi név: Cellosize OP 15000–Union Carbide) és ionmentesített víz elegyében szuszpendálva, 10 ml/kg testsúly dózistérőfogatban alkalmaztunk. 3 órával később ismét mértük valamennyi egér testhőmérsékletét. A rezerpin-indukált testhőmérséklet-csökkenés kivédésének százalékos értékét az alábbi képlet alapján számítottuk:

20

25

30

35

40

45

45

40

45

45

45

50

55

55

55

60

testhőmérséklet — testhőmérséklet
27 óra után — 24 óra után

x 100

testhőmérséklet — testhőmérséklet
5 óra után — 24 óra után

Minden egyes, 5 egérből álló csoport átlag-értékét több különböző dózis alkalmazásával felvettük, azon átlagos dózisérték megállapítására, amely 50%-os védelmet biztosít (ED_{50}). Mindazon vegyületek,

amelyek a következő példákban végtermékeként szerepelnek, 30 mg/kg vagy annál kisebb ED_{50} értéket adtak. Ismeretes az irodalomból, hogy ez a teszt jellemző az emberen antidepresszáns hatással rendelkező vegyületekre. Az I. táblázatban azon I általános képletű vegyületeket soroljuk fel, amelyek a fenti teszten 10 mg/kg vagy annál kisebb ED_{50} értéket adtak.

I. Táblázat

1-/1-(3,4-diklór-fenil)-ciklobutil/-etil-amin-hidroklorid
N-metil-1-/1-(3,4-diklór-fenil)-ciklobutil/-etil-amin-

55 -hidroklorid
N,N-dimetil-1-/1-(3,4-diklór-fenil)-ciklobutil/-etil-

55 -amin-hidroklorid
1-/1-(4-jód-fenil)-ciklobutil/-etil-amin-hidroklorid
N-metil-1-/1-(4-jód-fenil)-ciklobutil/-etil-amin-hidro-

60 -klorid
N,N-dimetil-1-/1-(4-jód-fenil)-ciklobutil/-etil-amin-hid-

roklorid
 N-metil-1-/1-(2-naftil)-ciklobutil/-etil-amin-hidroklorid
 N,N-dimetil-1-/1-(4-klór-3-trifluormetil-fenil)-ciklobutil/-etil-amin-hidroklorid
 1-/1-(4-klór-fenil)-ciklobutil/-butil-amin-hidroklorid
 N-metil-1-/1-(4-klór-fenil)-ciklobutil/-butil-amin-hidroklorid
 N,N-dimetil-1-/1-(4-klór-fenil)-ciklobutil/-butil-amin-hidroklorid
 1-/1-(3,4-diklór-fenil)-ciklobutil/-butil-amin-hidroklorid
 N-metil-1-/1-(3,4-diklór-fenil)-ciklobutil/-butil-amin-hidroklorid
 N,N-dimetil-1-/1-(3,4-diklór-fenil)-ciklobutil/-butil-amin-hidroklorid
 1-/1-(4-bifenilil)-ciklobutil/-butil-amin-hidroklorid
 N,N-dimetil-1-/1-(4-bifenilil)-ciklobutil/-butil-amin-hidroklorid
 1-/1-(4-klór-3-fluor-fenil)-ciklobutil/-butil-amin-hidroklorid
 N-formil-1-/1-(4-klór-3-fluor-fenil)-ciklobutil/-butil-amin
 1-/1-(3-klór-4-metil-fenil)-ciklobutil/-butil-amin-hidroklorid
 N-formil-1-/1-fenil-ciklobutil/-butil-amin
 1-/1-(3-trifluormetil-fenil)-ciklobutil/-butil-amin-hidroklorid
 1-/1-(2-naftil)-ciklobutil/-butil-amin-hidroklorid
 1-/1-(6-klór-2-naftil)-ciklobutil/-2-metil-propil-amin-hidroklorid
 1-/1-(4-klór-fenil)-ciklobutil/-pentil-amin-hidroklorid
 N-metil-1-/1-(4-klór-fenil)-ciklobutil/-pentil-amin-hidroklorid
 N,N-dimetil-1-/1-fenil-ciklobutil/-3-metil-butil-amin-hidroklorid
 1-/1-(4-klór-fenil)-ciklobutil/-3-metil-butil-amin-hidroklorid
 N-metil-1-/1-(4-klór-fenil)-ciklobutil/-3-metil-butil-amin-hidroklorid
 N,N-dimetil-1-/1-(4-klór-fenil)-ciklobutil/-3-metil-butil-amin-hidroklorid
 N-formil-1-/1-(4-klór-fenil)-ciklobutil/-3-metil-butil-amin
 N,N-dimetil-1-/1-(3,4-diklór-fenil)-ciklobutil/-3-metil-butil-amin-hidroklorid
 N-metil-1-/1-(2-naftil)-ciklobutil/-3-metil-butil-amin-hidroklorid
 N-metil-1-/1-(3,4-dimetil-fenil)-ciklobutil/-3-metil-butil-amin-hidroklorid
 1-(4-klór-fenil)-ciklobutil/-(ciklopropil)-metil-amin-hidroklorid
 N-metil-1-(4-klór-fenil)-ciklobutil/-(ciklopentil)-metil-amin-hidroklorid
 1-(4-klór-fenil)-ciklobutil/-(ciklohexil)-metil-amin-hidroklorid
 N-metil-1-(4-klór-fenil)-ciklobutil/-(ciklohexil)-metil-amin-hidroklorid
 1-(3,4-diklór-fenil)-ciklobutil/-(ciklohexil)-metil-amin-hidroklorid
 N-metil-1-(3,4-diklór-fenil)-ciklobutil/-(ciklohexil)-metil-amin-hidroklorid
 1-(4-klór-fenil)-ciklobutil/-(ciklohexil)-metil-amin-hidroklorid
 1-/1-(4-klór-fenil)-ciklobutil/-2-ciklopropil-etil-amin-hidroklorid
 N,N-dimetil-1-/1-(4-klór-fenil)-ciklobutil/-2-ciklohexil-

-etil-amin-hidroklorid
 5 alfa-/1-(4-klór-fenil)-ciklobutil/-benzil-amin-hidroklorid
 N-metil-alfa-/1-(4-klór-fenil)-ciklobutil/-benzil-amin-hidroklorid
 1-/1-(4-klór-2-fluor-fenil)-ciklobutil/-butil-amin
 N,N-dimetil-1-/1-(4-klór-2-fluor-fenil)-ciklobutil/-butil-amin-hidroklorid
 10 1- { 1-(3,4-diklór-fenil)-ciklobutil/-metil } -propil-amin-hidroklorid
 N,N-dimetil-1- { 1-(3,4-diklór-fenil)-ciklobutil/-metil } -propil-amin-hidroklorid
 15 N,N-dimetil-2-/1-(4-jód-fenil)-ciklobutil/-etil-amin-hidroklorid
 N-etil-1-/1-(3,4-diklór-fenil)-ciklobutil/-etil-amin-hidroklorid
 N,N-dietil-1-/1-(3,4-diklór-fenil)-ciklobutil/-etil-amin-hidroklorid

20 Találmányunkat az alábbi példákkal mutatjuk be, anélkül, hogy az oltalmi kört a példákra korlátozánk. A példákban szereplő valamennyi vegyület a szokásos analitikai módszerekkel vizsgálva, megfelelő elemi analízissel rendelkezik. Valamennyi olvadási és forráspont C⁰-ban van kifejezve.

25 1. példa
 25 g 3,4-diklórbenzil-cianid és 15 ml 1,3-dibrompropán 150 ml vízmentes dimetilszulfoxiddal készített oldatát nitrogén alatt becspegetjük 7,5 g ásványolajban diszpergált 7,5 g nátriumhidrid és 200 ml dimetilszulfoxid elegyébe, keverés közben 30–35°C hőmérsékleten. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd 8 ml izopropanolt és ezután 110 ml vizet csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet diatomaföld szűrőn át szűrjük (márkanév CELITE), és a szilárd maradékot éterrel mossuk. Az éteres fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A termék 21,7 g 1-/3,4-diklór-fenil/-1-ciklobután-karbonitril, amely 0,15 Hgmm-en 108–120°C között forr, desztilláció útján izoláljuk. Ez az eljárás a Butler és Polatz által leírt (J. Org. Chem. 36/9 (1971) 1308) módszer változata.

30 A fentiek szerint előállított 1-/3,4-diklór-fenil/-1-ciklobután-karbonitril, 21,7 g-ját 50 ml vízmentes éterben oldjuk és az oldatot nitrogén alatt hozzáadjuk 3,9 g magnéziumforgács és metil-bromid gáz 150 ml vízmentes éterben végrehajtott reakciójának termékéhez. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten, majd 2 órán át visszafolyató hűtő alatt melegítve keverjük. Jeget, majd 100 ml tömény sósavat adunk hozzá és további 2 órán át forraljuk. Az éteres fázist elválasztjuk, vízzel és vizes nátrium-hidrogén karbonáttal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A termék 16,5 g 1-acetil-1-/3,4-diklór-fenil/-ciklobután, amely 0,2 Hgmm-en 908–110°C-on forr, desztillációval izoláljuk.

35 A fentiek szerint készített 1-acetil-1-/3,4-diklór-fenil/-ciklobután 9,1 g-ját 6,5 ml formamiddal és 3 ml 98%-os hangyasavval 16 órán át 180°C-on melegítve N-formil-1-(1-/3,4-diklór-fenil/-ciklobutil)-etilamint állítunk elő Op. 124–125°C). 20 ml tömény sósav hozzáadása után az elegyet 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az oldatot hűtjük, éterrel mossuk és nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá. A terméket éterrel extraháljuk, az éteres extraktu-

mot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A termék 7,2 g 1-(1-/3,4-diklórfenil/-ciklobutil)-etilamint, amely 0,2 Hgmm-en 112–118°C-on forr, desztillációval izoláljuk. Az amint 3,2 g izopropanol és tömény sósav elegyében oldjuk és az oldatot szárazra pároljuk. A fenti amin 2,9 g sósavas sóját kapjuk, amely 185–190°C-on olvad. (I általános képlet, n=O, R₁=metil-csoport, R₂=R₃=hidrogénatom, R₄=hidrogénatom, R₅=4-klóratom, R₆=3-klóratom).

1(a) Példa

Az 1. példában leírt módon 15 g ketonból előállított N-formil-1-(1-/3,4-diklórfenil/-ciklobutil)-etilamint a reakcióelegy hűtése, majd a 10 g szilárd termék szűrése útján izoláljuk. A formamid (8 g) vegyületet tömény sósav és ipari alkohol elegyében hidrolizálva nyerjük a 2,5 g 1-(1-/3,4-diklórfenil/-ciklobutil)-etilamin-hidrokloridot.

Az 1(a) példában leírtakhoz hasonló módon, az alábbi XXVI általános képletű vegyületeket állítottuk elő. Az ismert módszerekkel izolált formamidok hidrolízisének alkalmazott körülményeket a táblázat láb-jegyzetében adjuk meg.

Példa	R ₁	R ₅	R ₆	f.p. (szabad bázis) (g)	O.p. (hidroklorid) (g)	Megjegyzés
Keton						
1/b/	metil	Cl	H	107 ^o 1,2 Hgmm 20,1		A
31,3						
1/c/	n-butyl	Cl	H		138–0,86 39	B
15						
1/d/	metil	I	H	11	205–4,1* 0,7	C
14,1						
1/e/	metil	Cl	CF ₃		216–1,2 17	D
2,85						

* 5 g aminből

A. vizes sósav és ipari alkohol elegye,

B. az 1-valeroil-1-/4-klórfenil/-ciklobutánt tetrahidrofuranban állítottuk elő, hidrolízisének tömény sósav és ipari alkohol elegyében végeztük,

C. tömény sósav és dietilenglikol-dimetiléter (a később, a 12. példában leírtakhoz hasonló módon),

D. tömény sósav és ipari alkohol elegye.

2. Példa

Az 1. példa termékének 4,04 g-ját hűtés közben 0,5 ml vízzel és 3,6 ml 98%-os hangyasavval elegyít-

jük. 3,8 ml 37–40%-os vizes formaldehid oldatot adunk hozzá és az elegyet 5 órán át 85–95°C-on tartjuk. Ezután az oldatot szárazra pároljuk, a maradékot tömény sósavval megsavanyítjuk és a vizet izopropanol ismételt hozzáadása és vákuumdesztilláció útján eltávolítjuk. Kristályos 3,4 g N,N-dimetil-1-(1-/3,4-diklórfenil/-ciklobutil)-etilamin-hidrokloridot nyerünk, amely 211–213°C-on olvad.

A fentiekhez hasonló módon az 1/b/ és 1/d/ példa szerinti vegyületeket az alábbi XXVII általános képletű vegyületekké alakítottuk.

Példa kiind. anyag	R ₁	R ₅	R ₆	hidroklorid	szabad bázis
2/a/ 1/b/	metil	klór	H		f.p. 98–100 ^o 0,5 Hgmm
2/b/ 1/d/	metil	jód	H	260– 61 ^o	

20

3. Példa

Az 1. és 2. példában leírtakhoz hasonló módon 0,35 g N,N-dimetil-1-/1,4-bifenilil/-ciklobutil)-etilamin-hidrokloridot 1 g primer aminből állítunk elő, amely 196–197°C-on olvad (I általános képlet, n=O, R₁=metilcsoport, R₂=hidrogénatom, R₃=R₄=metilcsoport, R₅=4-fenilcsoport és R₆=hidrogénatom). A primer amint 1,6 g mennyiségben 17 g megfelelő formamidból állítjuk elő.

25

4. Példa

Az 1. példában leírt módon előállított 15 g 1-acetil-1-/3,4-diklórfenil/-ciklobutánt 47,5 ml N-metilformamiddal, 10,3 ml 98%-os hangyasavval és 1,5 ml 25%-os vizes metilamin oldattal összekeverve 8 órán át keverés közben 170–180°C-on melegítünk. Az elegyet hűtés után éterrel extraháljuk. Az éterextraktumot mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradék világossárga olajat visszafolyató hűtő alatt 2 órán át 50 ml tömény sósavval forraljuk. 50 ml ipari alkoholt adunk hozzá és az elegyet visszafolyató hűtő alatt további 16 órán át forraljuk. 0°C-ra hűtjük és a fehér csapadékot szűrjük, acetonnal mossuk és szárítjuk. A termék 13,1 g N-metil-1-(1-/3,4-diklórfenil/-ciklobutil)-etilamin-hidroklorid 254–256°C-on olvad.

30

35

40

A fentiekhez hasonló módon az alábbi, az I általános képlet alá tartozó XXVIII általános képletű vegyületeket állítottuk elő.

45

Példa	Keton (g)	R ₁	R ₅	R ₆	f.p. (amin)	O.p. /hidroklorid/	Megj. Kitermelés (HCl,g)
4/a/	50	Me	Cl	H	98–100 ^o /0,15 Hgmm	240–41 ^o	36,9 (amin)
4/b/	15	Me	H	Cl		269–72 ^o	11,2
4/c/	60,7	Me	Br	H	96–98 ^o /0,1 Hgmm		
4/d/	10,5	Me	H	Br		251–255 ^o	5,87
4/e/	18,0	Me	CF ₃	H		219–21 ^o	11,7
4/f/	12,0	Me	H	CF ₃		225–28 ^o	4,4
4/g/	11,4	Me	-CH =	CH ₂ -		254–57 ^o	1,5
4/h/	15,0	Me	Cl	CF ₃		198–200 ^o	11,25
4/i/	14,0	Et	Cl	H		238–240 ^o	0,85
4/j/	5,74	Pr	Cl	H		228–29 ^o	0,56 (A)
4/k/	4,9	Bu	Cl	H		152–53 ^o	0,34 (A)
4/l/	6,0	Me	I	H		242–43 ^o	3,03

A. A kiindulási ketont éter helyett tetrahidrofuran oldószerben állítottuk elő.

A. A kiindulási ketont éter helyett tetrahydrofuran oldószerben állítottuk elő.

5. Példa

50 ml 70%-os vizes etilamin és 100 ml víz elegyét 50 ml 98%-os hangyasav és 100 ml víz elegyével kezeljük részletekben. A kapott semleges oldatot 100°C-on és 100 Hgmm-nyomáson bepároljuk. A maradékot az 1. példában leírtakhoz hasonló módon előállított 10,4 g 1-acetil-1-(4-klórfeil)-ciklobutánnal 140°C-ra melegítjük és 10 ml 98%-os hangyasavat adunk hozzá. Az elegyet ezután 16 órán át 180–200°C-os olajfürdőn melegítjük. A reakcióelegy egy részét ledesztilláljuk, amíg a belső hőmérséklet 170°C-ra csökken, majd további 2 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet szárazra pároljuk 160°C-on és 20 Hgmm nyomáson, majd a maradékot visszafolyató hűtő alatt 15 ml tömény sósav és 15 ml ipari alkohol elegyében 2 órán át forraljuk. Az etanolt ledesztilláljuk és a maradékot éterrel mossuk. A vizes fázis pH-ját nátriumhidroxiddal 12-re állítjuk és éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot szárítjuk és bepároljuk, a maradékot vizes sósavval kezeljük. A termék 0,8 g N-etil-1-(1-(4-klórfeil)-ciklobutil)-etilamin-hidroklorid 203–205°C-on olvad.

6. Példa

Az 1. példában leírtakhoz hasonló módon előállított 15 g 1-(4-klórfeil)-1-ciklobután-karbonitril 50 ml vízmentes éterrel készített oldatát 3,18 g magnéziumforgács és 15,99 g propilbromid 50 ml vízmentes éterben végrehajtott reakciójának termékéhez adjuk. Az étert ezután tetrahydrofuranra cseréljük és a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt keverés közben 18 órán át forraljuk. Az elegyet lehűtjük, majd jeget és 52 ml tömény sósavat adunk hozzá. A kapott reakcióelegyet 10 órán át keverés közben forraljuk, majd éterrel extraháljuk. Az éteres oldat bepárlásával nyert 13,25 g 1-butiril-1-(4-klórfeil)-ciklobutánt desztilláljuk (forrpont: 106–108/0,3 Hgmm).

A fent leírt módon előállított 21 g keton és 6 ml 98%-os hangyasav elegyét 1,5 óra alatt 15 ml formamidhoz adagoljuk 160°C-on. A beadagolás után a hőmérsékletet 180–185°C-ra emeljük, és az elegyet 5 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. Ezután hűtjük, majd kloroformmal extraháljuk. A kloroformos fázis bepárlása után kapott kemény gumi-szerű maradékot petroléterrel (fp. 60–80°C) kiforralva 19,2 g színtelen szilárd anyagot kapunk, 0,5 g-ot petroléterrel átkristályosítunk. A termék 0,47 g N-formil-1-(1-(4-klórfeil)-ciklobutil)-butilamint 97,5–98,5°C-on olvad.

7. Példa

Az 1. példában leírt módon előállított 35,2 g 1-(3,4-diklórfeil)-1-ciklobután-karbonitril 100 ml éterrel készített oldatát propil-magnézium-bromid oldathoz adjuk, amelyet 6,36 g magnézium-forgács és 32 g propil-bromid 100 ml éterben végrehajtott reakciójával állítunk elő. Az étert ezután vízmentes toluóllal helyettesítjük és a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 1 órán át forraljuk. 200 ml vizet, majd 120 ml tömény sósavat adunk hozzá és a reakcióelegyet további 1 órán át forraljuk. Éterrel extra-

háljuk, majd az éteres extraktumot mosás és szárítás után bepároljuk. A maradék desztillációja útján 37,1 g 1-butiril-1-(3,4-diklórfeil)-ciklobutánt nyerünk, amely 0,25 Hgmm-en 120–128°C-on forr.

A fenti módon előállított 37,0 g keton és 9 ml 98%-os hangyasav elegyét 23,5 ml formamidhoz adjuk 170°C-on és az elegy hőmérsékletét 5 órán át 175–180°C-on tartjuk. További 4,5 ml hangyasav hozzáadása után újabb 15 órán át melegítjük 175–180°C-on. A reakcióelegyet éterrel extraháljuk. Az éteres extraktum bepárlásával nyert sűrű olajat petroléterből (fp. 60–80°C) kristályosítjuk. A termék 29,5 g N-formil-1-(1-(3,4-diklórfeil)-ciklobutil)-butilamin 103–105°C-on olvad.

A fentiekhez hasonló módon az alábbi XXIV általános képletű vegyületeket állítottuk elő:

Példa	Keton (g)	R ₁	R ₅	R ₆	op. (°C)	Kitermelés (g) HCl-só
7/a)	55,6	izo-butil	Cl	H	110–112	53,9
7/b)	–	propil	Cl	F	115–116	4,2
7/c)	22,9	fenil	Cl	H	94–96	23,75
7/d)	5	propil	H	H	98–102	5,7

8. Példa

A 7. példa termékét (4,0 g) 25 ml vízmentes tetrahydrofuranban oldva nitrogén alatt gyorsan hozzáadjuk 1,4 g litiumaluminium-hidrid és 25 ml vízmentes tetrahydrofuran elegyéhez, keverés közben. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt 5 órán át forraljuk, majd lehűtjük. 15 ml vizet, majd 3 ml 10%-os nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá, és a reakcióelegyet diatomaföld szűrőn (márkanév CELITE) szűrjük. A terméket éterrel extraháljuk, majd 5 N sósavval visszaextraháljuk, a vizes fázist meglúgosítjuk és éterrel extraháljuk. Az éteres extraktum bepárlásával nyert olajat 5 ml izopropanolban oldjuk és tömény sósavval pH=2-re állítjuk. A kapott oldatot bepároljuk, a fehér szilárd maradékot acetonnal mossuk, szűrjük és szárítjuk. A termék 0,75 g N-metil-1-(1-(3,4-diklórfeil)-ciklobutil)-butilamin hidroklorid 234–235°C-on olvad.

A fentihez hasonló módon az alábbi XXVIII általános képletű vegyületeket állítottuk elő.

Példa	Formamid (g)	R ₁	R ₅	R ₆	op. (°C)	Kitermelés (HCl, g)
8/a)	4,4	fenil	Cl	H	275–278	0,88
8/b)	6,23	propil	Cl	H	223–228	2,9

9. Példa

A 7. példa termékét (10 g) 50 ml éterben oldva nátrium-bisz-(2-metoxi-etoxi)-aluminium-hidrid (márkanév: Red-al) 70%-os toluólos oldatához (40 ml) adjuk 25–20°C-on. Az elegyet ezen a hőmérsékleten 4 órán át keverjük. Ezután hűtés közben 25 ml vizet csepegtetünk hozzá, majd a reakcióelegyet diatomaföld szűrőn (CELITE) szűrjük. Vizes nátrium-hidroxidot adunk a szűrlethez és éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot vízzel mossuk és 5 N só-

savval visszaextraháljuk. A fázis-felületen képződő 2,4 g fehér szilárd anyagot (op.: 232–235°C) szűrjük. A vizes fázist meglúgosítjuk és ismét éterrel extraháljuk. Az éteres extraktum bepárlásával nyert olajat 5 ml izopropanolban oldjuk és tömény sósavval pH=2-re állítjuk. Bepárlás után 0,8 g fehér szilárd anyagot nyerünk, amely 233–236°C-on olvad. A fehér szilárd anyagokat egyesítve izopropanolból átkristályosítjuk. A termék 2,5 g N-metil-1-(1-/3,4-diklórfenil-/ciklobutil)-butilamin-hidroklorid 236–237°C-on olvad.

A fentiekhez hasonló módon az alábbi XXVIII általános képletű vegyületeket állítottuk elő:

Példa	Formamid (g)	R ₁	R ₅	R ₆	op. (°C)	Kitermelés (HCl, g)
9/a/	1,5	izopropil	Cl	H	257–259	0,2
9/b/	2,78	szek-butyl butyl	Cl	H	209–212	0,05
9/c/	3	izobutil	Cl	H	225–233	1,32
9/d/	1	ciklo-pentil	Cl	H	252–256	0,6
9/e/	5	n-hexil	Cl	H	117–118	2,4
9/f/	7,2	4-metoxi-fenil	Cl	H	264–266	1,37
9/g/	15,8	3-metoxi-fenil	Cl	H	254–255	6,4
9/h/	5,0	2-metoxi-fenil	Cl	H	149–153	0,75
9/i/	6	ciklohexil	Cl	H	170–172	0,7
9/j/	2,5	izobutil	-CH=CH/2-		256–259	0,73
9/k/	8	ciklohexil	Cl	Cl	223–224	0,6
9/l/	1,2	izobutil	Me	Me	(1)	0,39 (bázis)
9/m/	5	propil	O-Me	H	173–175	4,5
9/n/	10	metil	fenil	H	116–118	4,65

Megjegyzések a 43. oldali táblázathoz:

(1) a bázis forrása 1,0 Hgmm-en nagyobb, mint 150°C.

Ha a formil-klindulási anyag éterben oldhatatlan, akkor a redukálószer oldatát a formil-vegyület szuszpenziójához adagoljuk, keverés közben. Az R₁-csoport méretének növekedésével a termékek sósavas sóinak vízoldékonysága csökken és a szerves fázisban való oldékonysága növekszik, így az elválasztási eljárásban megfelelő változtatások szükségesek, amelyek szakember számára ismertek.

10. Példa

A 7. példa fermékéhez (4 g) 25 ml dietilén-glikol-dimetil-étert, 10 ml vizet és 10 ml tömény sósavat adunk, és a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 9 órán át forraljuk. Az oldatot éterrel mossuk, majd vizes nátriumhidroxid hozzáadása után éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot telített nátrium-klorid oldattal és vízzel mossuk és bepároljuk. A maradék 3,19 g olajat 4 ml izopropanol és 20 ml éter elegyében oldjuk és 1,5 ml tömény sósavat adunk hozzá, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot többször ipari alkoholban feloldjuk és vákuumban bepároljuk. A maradék gumi-szerű anyag vákuum-

ban melegítve megszilárdul. Petroléterből (fp. 100–120°C) átkristályosítva a termék 2,75 g 1-(1-/3,4-diklórfenil-/ciklobutil)-butilamin-hidroklorid 201–203°C-on olvad.

A fentiekhez hasonló módon az alábbi XXVI általános képletű vegyületeket állítottuk elő. Az R₁ csoport méretének növekedésével a termékek sósavas sóinak vízoldékonysága csökken és a szerves fázisban való oldékonysága növekszik, így az elválasztási eljárásban a szakember számára ismert megfelelő változtatások szükségesek.

Példa	Formamid	R ₁	R ₅	R ₆	op. (°C)	Kitermelés (HCl, g)
10/a/	2,4	izopropil	Cl	H	200–202	0,74
10/b/	2	szek-butyl	Cl	H	178–179	0,05
10/c/	8,7	izobutil	Cl	H	163–165	7,5
10/d/	7,2	ciklopentil	Cl	H	185–210	0,5
10/e/	–	fenil	Cl	H	271–276	3
10/f/	13,6	4-metoxi-fenil	Cl	H	214–219	15,5
10/g/	10,5	ciklohexil	Cl	H	206–210	0,4
10/h/	4,2	izobutil	H	H	210–212	3,3
10/i/	2,7	propil	Ph	H	235–236	1,77
10/k/	3,4	propil	Me	Cl	214–217	2,06
10/l/	3,2	propil	-CH=CH-		157–159	0,11
10/m/	2,1	cikloheptil	Cl	H	156–162	0,12
10/n/	2,35	ciklohexil	Cl	Cl	215	0,4
10/p/	2,2	metil	Cl	F	215–217	1,55
10/q/	9,0	propil	OMe	H	178–179	2*
10/r/	3,5	propil	Cl	F	186–188	3,1
10/s/	9,0	propil	Cl	H	174–175	7,0
10/t/	2,0	ciklohexil-metil	Cl	H	148–150	1,0
10/u/	6,6	ciklopropil-metil	Cl	H	184–185	0,6*ú
10/v/	–	propil	-CH=CH-	(a)		2,0 (bázis)
10/w/	–	propil	-Cl-CH-			
10/x/	6,84	4-fluorfenil	Cl	F	126–28	1,02
10/y/	3,8	metil	-C ₆ H ₄ -		248–262	1,55
			-CH=CH-			

(a) a bázis forrása 0,05 Hgmm-en 168°C

(b) dietilén-glikol-dimetil-éter helyett etilenglikol-dimetil-étert alkalmazva.

* 2,5 g szabad bázisból. A bázis kitermelése 6,9 g

** 1,0 g szabad bázisból. A bázis kitermelése 9,0 g

*** 3,6 g szabad bázist is kaptunk.

A fentiekhez hasonló módon 1-(1-/4-klór-2-fluor-fenil-/ciklobutil)-butilamint (fp. 99°C/0,05 Hgmm, 10/z/ példa), 1-(1-/2-fluor-fenil-/ciklobutil)-butilamin-hidrokloridot (op. 175–177°C, 10/aa/ példa) és 1-(1-/4-klór-2-metil-fenil-/ciklobutil)-butilamin-hidrokloridot (op. 188–190°C, 10/bb/ példa) állítottunk elő.

11. Példa

A 10/c/ példa 3,3 g termékéből felszabadított bázishoz 8,99 g hangyasavat és 1 ml vizet adunk hűtés közben. Ezután 3,93 ml 37–40%-os vizes formaldehidet adunk hozzá és a reakcióelegyet 18

órán át 85–95°C között tartjuk. Híg sósav hozzáadása után az oldatot szárazra pároljuk. A maradékot 5 N nátriumhidroxid oldattal meglúgosítjuk és a terméket éterrel extraháljuk. Az éteres fázis bepárlásával nyert világossárga olajat 4 ml izopropanol és 20 ml éter elegyében oldjuk és 2 ml tömény sósavat csepegtetünk hozzá. Az oldatot ezután bepároljuk és a maradékot etanolban ismételtelen oldjuk és bepároljuk. A gumi-szerű maradékot pet-

roléterrel (fp. 60–80°C) kiforralva sárga, szilárd anyagot nyerünk, amelyet acetontól átkristályosítunk. A termék 1,12 g N,N-dimetil-1-(1/4-klór-fenil)-ciklobutil)-3-metil-butilamin-hidroklorid 195–197°C-on olvad.

A fentiekhez hasonló módon az alábbi XXVII-es általános képletű vegyületeket állítottuk elő:

Példa	Primer amin (g)	Kiind. anyag	R ₁	R ₅	R ₆	op (°C)	Kitermelés (HCl, g)
11/a/	2	10/h/	izobutil	H	H	195–198	2,21
11/b/	1	10/j/	propil	Ph	H	194–196	0,74
11/c/	3,6	10/n/	ciklohexil	Cl	Cl	227–228	3,08
11/d/	4,4	10/q/	propil	OMe	H	187–188	3,8
11/e/	2 (HCl)	10/s/	propil	Cl	H	194–196	0,9
11/f/	0,65 (HCl)	10/t/	ciklohexil-metil	Cl	H	194–196	0,46
11/g/	2,25	10/u/	ciklopropil-metil	Cl	H	165–167	1,6
11/h/	1,4	10/v/	propil	-CH-CH-CCI-CH-	/a/		0,68 (bázis)
11/i/	3,5	—	izobutil	Cl	Cl	225–226	1,9
11/j/	3,65	10/x/	4-fluor-fenil	Cl	H	234	2,6
11/k/	1,3 (HCl)	—	propil	i-propil	H	211–213	0,6

megjegyzés a 47. oldali táblázathoz:

(a) a bázis forráspontja 0,05 Hgmm-en < 250°C

11 (1). Példa

A 11. példában leírtakhoz hasonló módon 1,4 g N,N-dimetil-1-(1/4-klór-2-fluor-fenil)-ciklobutil)-butilamin-hidrokloridot 1,6 g primer aminből állítunk elő, amely 183°C-on olvad.

12. Példa

A 7. példa termékének 8,3 g-jához 50 ml dietilén-glikol-dimetilétert, 20 ml vizet és 20 ml tömény sósavat adunk és az elegyet visszafolyató hűtő alatt 16 órán át forraljuk. Vízre öntés után vizes nátriumhidroxidot adunk hozzá, és a terméket éterrel extraháljuk. Az éteres fázis bepárlásával nyert 7,9 g sötét olaj, 7,9 g-jához 0,7 ml vizet, 6,5 ml hangyasavat, majd 6,5 ml formaldehidet adunk. A reakcióelegyet 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 10 ml tömény sósavat és 10 ml izopropanolt adunk hozzá. A bepárlási maradék fehér szilárd anyag, 7,15 g N,N-dimetil-1-(1/3,4-diklórfenil)-ciklobutil)-butilamin-hidroklorid, 195–196°C-on olvad.

13. Példa

Az I. példában leírtakhoz hasonló módon előállított 37,6 g 1-(1/4-klórfenil)-1-ciklobutan-karbonitril 32,4 g káliumhidroxid 370 ml dietilén-glikollal készített oldatához adjuk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 3,5 órát forraljuk, majd jeges vízre öntjük és a képződő oldatot éterrel mossuk. A vizes fázist 100 ml tömény sósav és jég elegyéhez adjuk, a keletkező csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. A termék 36,77 g 1-(1/4-klór-fenil)-1-ciklobutan-karbonsav 86–88°C-on olvad.

A fentiekben előállított sav 10,5 g-ját 150 ml tetrahydrofuranban oldva, nitrogén alatt, keverés közben csepegtetjük 2 g litium-alumíniumhidrid 150 ml tetrahydrofuranal készített szuszpenziójához. A reak-

30

cioelegyet keverés közben 2 órán át forraljuk, majd vizet adunk hozzá és diatoma-föld szűrőn (CELITF) szűrjük. A szűrletet éterrel extraháljuk, az éter fázist vizes mosás és szárítás után bepároljuk. A maradékot petroléterből (fp. 60–80°C) átkristályosítva 7,37 g 1-(1/4-klór-fenil)-ciklobutil)-metilalkoholt nyerünk, amely 60–62°C-on olvad.

35

A fentiek szerint előállított alkohol 60 g-ját 52 ml piridinben oldjuk és jeges hűtés közben 60 g p-toluol-szulfonsav-klorid 100 ml piridinnel készített oldatához csepegtetjük. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és 18 órán át állni hagyjuk. Jég és 200 ml tömény sósav elegyére öntve 97,3 g 1-(1/4-klór-fenil)-ciklobutil)-metil-p-toluol-szulfonát válik ki, amely 99–100°C-on olvad.

40

A fent leírt módon előállított szulfonát-vegyület 97 g-jához 16,6 g nátriumcianidot és 370 ml dimetilszulfoxidot adunk és az elegyet 18 órán át vízfürdőn melegítjük. Vízreöntés után éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot mosás és szárítás után bepároljuk. A szilárd maradék 52,99 g 2-(1/4-klórfenil)-ciklobutil)-acetonitril 63–65°C-on olvad.

45

16,5 g diizopropilamin 50 ml vízmentes tetrahydrofuranos oldatához nitrogén alatt, keverés közben 0°C-on n-butillitium 1,6 M-os hexános oldatát (100 ml) csepegtetjük. A reakcióelegyet 30 percig keverjük, majd -78°C-ra hűtjük. A fentiek szerint előállított 2-(1/4-klórfenil)-ciklobutil)-acetonitril 9,5 g-ját 25 ml vízmentes tetrahydrofuranban oldva a fenti reakcióelegyhez csepegtetjük. A hőmérsékletet ezután 0°C-ra hagyjuk emelkedni és az elegyet 10 percig keverjük, majd 10 ml metil-jodid és 10 ml tetrahydrofuran elegyét adjuk hozzá. További 75 ml tetrahydrofuran hozzáadásával homogén oldatot készítünk, majd újabb 4 ml metiljodid 10 ml tetrahydrofuranos oldatát adjuk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 órát keverjük, majd 50 ml vizet adunk hozzá. A vizes fázist éterrel mossuk és az étert a reakcióelegy szerves fázisával egyesítjük. Az egyesít-

50

55

60

tett Szerves fázisokat háromszor mossuk 5 N sósavval, majd háromszor vízzel, ezután szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó megszilárduló olajat ipari alkoholból átkristályosítjuk. A termék 4,5 g 2-(1-/4-klórfe-nil/-ciklobutil)-2-metil-propionitril 73–75°C-on olvad.

A fentiek szerint készített nitril 4 g-ját 40 ml dietilén-glikolban oldva 8 g kálium-hidroxiddal hűtő alatt 24 órán át forraljuk. A reakcióelegyhez hűtés után 50 ml vizet adunk és a vizes fázist 2x30 ml éterrel mossuk. A vizes fázist 5 N sósavval meg-savanyítjuk és 3x50 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradék fehér, szilárd anyagot petro-léterből (fp: 60–80°C) átkristályosítjuk. A termék 1,34 g 2-(1-/4-klórfe-nil/-ciklobutil)-2-metil-propion-sav 95–110°C-on olvad.

A fenti módon előállított 2 g savhoz 10 ml oxalil-kloridot adunk, és az elegyet 1 órán át visszafolya-tó hűtő alatt melegítjük. A felesleges oxalil-kloridot ledesztilláljuk és a maradék olajat 75 ml tömény vizes ammónia-oldathoz adjuk. A keletkező olajos szilárd anyagot etilacetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A termék 2-(1-/4-klórfe-nil/-ciklobutil)-2-metil-propionsav-amid.

Az előbbieket szerint előállított 1,34 g amidot 8 ml acetonitril és 8 ml víz elegyében oldjuk, 3,4 g jodozo-benzol-bisz-trifluor-acetátot adunk hozzá, és az elegyet szobahőmérsékleten 5,5 órán át keverjük. 75 ml víz és 8 ml tömény sósav hozzáadása után éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot 5 N sósavval mossuk, a vizes fázist meglúgosítjuk és többször éterrel extraháljuk. Az éteres extraktum szárítása és bepárlása után kapott olajat petroléterben (fp: 80–100°C) oldjuk és száraz hidrogén-klorid-gázt veze-tünk az oldatba. A szűréssel elválasztott termék 0,34 g 1-(1-/4-klórfe-nil/-ciklobutil)-1-metil-etilamin-hidroklorid 257–259°C-on olvad.

14. példa

A 4/h/ példa 3,4 g termékéhez 0,72 g vízmentes nátrium-formiátot, 10 ml 98%-os hangyasavat és 5 ml 37–40%-os vizes formaldehid oldatot adunk és a reakcióelegyet 16 órán át 85–95°C-on tartjuk. 50 ml víz hozzáadása után az elegy pH-ját nátrium-hidroxid oldattal 10-re állítjuk. A lúgos-vizes olda-tot éterrel extraháljuk, az éteres extraktumot víz-zel mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Száraz sósavgáz bevezetésével fehér csapadékként választjuk le a 2,96 g N,N-dimetil-1-(1-/4-klór-3-trifluor-metil-fenil/-ciklobutil)-etil-amin-hidrokloridot, amely 246–247°C-on olvad.

15. Példa

A találmány szerinti vegyületek sóinak előállítását az alábbi példa mutatja be, amelyben ekvimoláris mennyiségű bázist és savat valamely oldószerben rea-gáltatunk. A képződött sók ismert módon nyerhetők ki az oldatból.

Példa	Bázis	Sav	Oldószer	op°C
15/a/	10/s/	citromsav	vizes aceton	158–160
15/b/	10/s/	maleinsav	éter	155–157
15/c/	10/s/	borostyánkő-sav	éter	152–155
15/d/	2	L(+)-borkősav	metanol	150–153
15/e/	(a)	citromsav	éter- metanol	163–164 bomlik

Megjegyzés az 52. oldali táblázathoz

(a) Az 1-(1-/3,4-dimetil-fenil/-ciklobutil)-3-metil-butil-amin bázist a 10. példában leírtakhoz hasonló módon állítottuk elő.

16. Példa

62 ml metil-formiátot 85,5 ml izopropil-amin-hoz csepegtetünk olyan sebességgel, hogy az elegy enyhe forrásban legyen. További 2 órán át keverjük, majd a metanolt ledesztilláljuk és a termék N-izo-propil-formamidot desztilláljuk (fp. 108–109°C/25 Hgmm).

Az 1. példában leírtakhoz hasonló módon előállított 10,4 g 1-acetil-1-/4-klórfe-nil/-ciklobután és 5 ml 98%-os hangyasav elegyét 43,5 g N-izopropil-forma-midhoz adjuk, és az elegyet 4 órán át 180°C-on melegítjük. Az elreagálatlan kiindulási anyagot 20 Hgmm nyomáson ledesztilláljuk, a maradék sűrű olajat 30 ml tömény sósavval 6 órán át forraljuk. A reakcióelegyet éterrel mossuk, amíg szintelen oldatot kapunk. A vizes oldatot meglúgosítjuk, éterrel extra-háljuk, az éteres fázist szárítjuk és bepároljuk. A ma-radék olajat 5 N sósavban oldjuk, az oldat bepárlásá-val kapott sárga olajat petroléterrel (fp: 62–68°C) kiforraljuk. A termék 2,61 g N-izopropil-1-(1-/4-klórfe-nil/-ciklobutil)-etilamin-hidroklorid 170–174°C-on olvad.

17. Példa

Az 1. példa szerint előállított 7,0 g 1-acetil-1-/3,4-diklórfe-nil/-ciklobutánt 25 ml pirrolidin és 15 ml 98%-os hangyasav elegyéhez adagoljuk 5 óra alatt 130–135°C-on. A reakcióelegyet ezután 160–165°C-on 16 órán át keverjük. Lehűtés után 200 ml 5 N sósavra öntjük. Az oldatot éterrel mossuk, vizes nátriumhidroxiddal meglúgosítjuk és éterrel extrahál-juk. Az éteres extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és sósavgáz bevezetése után szárazra pároljuk. A ma-radékat vízmentes éterrel kiforraljuk és a kapott szilárd anyagot izopropanolból átkristályosítjuk. A termék 1,15 g N-1-(1-/3,4-diklórfe-nil/-ciklobutil)-etil-pirrolidin-hidroklorid 233–235°C-on olvad.

18. Példa

A 13. példában előállított 10,5 g 1-/4-klórfe-nil/-1-ciklobután-karbonsavat 20 ml tionil-kloriddal 2,5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A főlös tionilklorid bepárlása után a termék savkloridot desztilláljuk (fp. 82–96°C/0,2 Hgmm).

23,0 g hasonló módon előállított savklorid 100 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát –70––60°C-on hozzáadagoljuk 3,0 g magnéziumforgács és 12,0 g etil-bromid vízmentes tetrahydrofuránban végzett reakciójának termékéhez. Az elegy hőmérsék-letét 1 órán át –60°C-on tartjuk, majd 0°C-ra hagy-juk felmelegedni. Ezután hűtés közben 50 ml vizet és 150 ml 5 N sósavat adunk hozzá. A reakcióelegyet éterrel extraháljuk, az éteres fázist vízzel majd ná-trium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A 13,2 g 1-propionil-1-/4-klórfe-nil/-ciklobutánt desztillációval tisztítjuk (fp: 96–104°C/0,25 Hgmm).

Az előbbieket szerint előállított ketont a 12. példá-ban leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át 2,1 g N,N-dimetil-1-(1-/4-klórfe-nil/-ciklobutil)-propilamin-hidrokloriddá, amely 213–215°C-on olvad.

19. példa

Hidrogénező autoklávban az 1. példában leírtakhoz hasonló módon előállított 1-acetil-1-4-klór-fenil-ciklobután 61 g-jához 0,75 g platina-oxidot és 60 g 33%-os etanolos metilamin oldatot, majd 30 ml etanol adagolunk. Az autoklávot hidrogénnel töltjük és kb. 60°C-on és 20 bar nyomáson 10 órán át hidrogénezünk. A reakcióelegyet aktív szénen átszűrjük, a szűrőt alkohollal mossuk. Az oldószer ledesztilláljuk és a maradék 10 g-ját 50 ml 2 M-os sósavval és 50 ml éterrel kirázzuk. A vizes fázist meglúgosítjuk és éterrel extraháljuk. Az éteres extraktum bepárlásával nyert folyadékot desztilláljuk. A termék N-metil-1-(1-4-klór-fenil-ciklobutil)-etilamin 0,3 Hgmm nyomáson 109°C-on forr.

20. Példa

Az 1. példa termékének vizes nátriumhidroxidos kezelésével előállított 1-(1-3,4-diklórfenil-ciklobutil)-etilamin 1,5 g-jának 30 ml jégcettel készített oldatához 2,0 g nátrium-bórhidridet adunk. Az elegyet 16 órán át 95–100°C-on melegítjük, majd lehűtjük. Vizes nátriumhidroxid hozzáadása után a reakcióelegyet éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot 5 N sósavval kirázzuk, a vizes fázist éterrel mossuk, meglúgosítjuk és éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot sósavgáz bevezetése után szárazra pároljuk. Acetonnal való kiforrálás után 0,7 g N-etil-1-(1-3,4-diklórfenil-ciklobutil)-etilamin-hidrokloridot nyerünk, amely 211–212°C-on olvad.

21. példa

A 20. példa termékének vizes nátriumhidroxiddal való kezelése útján előállított N-etil-1-(1-3,4-diklórfenil-ciklobutil)-etilamin 0,5 g-ját 1 ml ecetsavanhidriddel 30 percig 40–50°C-on melegítjük. Az reakcióelegyet meglúgosítjuk és éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradék 0,52 g olaj N-acetil-N-etil-1-(1-3,4-diklórfenil-ciklobutil)-etilamin.

Az olajat 10 ml tetrahydrofuranban oldjuk és 0,5 ml borán-dimetil-szulfid komplexet csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd 30 percig 35–40°C-on melegítjük. Lehűtés után meglúgosítjuk és éterrel extraháljuk. A szárított éteres extraktumot sósavgáz bevezetése után szárazra pároljuk. Éterrel kiforrálva 0,095 g N,N-dietil-1-(1-3,4-diklórfenil-ciklobutil)-etilamin-hidrokloridot nyerünk, amely 199–201°C-on olvad.

22. Példa

Az 1. példában leírt módon előállított 1-acetil-1-3,4-diklórfenil-ciklobután 2,2 g-jához 7 g ammónium-acetátot, 0,4 g nátrium-ciano-borhidridet és 28 ml metanol adunk és az elegyet 4 napon át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután jeges-vízre öntjük és éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és az étert ledesztilláljuk. A maradék 1 g olajat 1-(1-3,4-diklórfenil-ciklobutil)-etilaminként azonosítottuk. A termék az 1. példában leírt vegyület bázisa.

23. Példa

Az 1. példában leírt módon előállított 4,86 g 1-acetil-1-3,4-diklórfenil-ciklobutánhoz 1,6 g hidro-

xilamin-hidrokloridot, 3,3 g nátrium-acetát-trihidrátot, 15 ml metilezett ipari alkoholt és 2 ml vizet adunk és visszafolyató hűtő alatt az elegyet 20 órán át forraljuk. Lehűtés után vízreöntjük és az elkülönülő olajat hűtve kristályosítjuk. (5 g). A szilárd termék 1 g-nyi mennyiségének átkristályosítása után 1-acetil-1-3,4-diklórfenil-ciklobután-oximot nyerünk, amely 120–121°C-on olvad.

A fentiek szerint előállított nem átkristályosított oxim 4 g-ját 50 ml éterben oldva nitrogén alatt 0,9 g litium-alumínium-hidrid 50 ml éteres szuszpenziójához adagoljuk, keverés közben. Az elegyet 1 órán át forraljuk, majd hűtjük és vizet, majd 27 ml 20%-os vizes Rochelle-só (kálium-nátrium-tartarát tetrahidrát) oldatot és 6 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxiid oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd 18 órán át folyamatosan extraháljuk éterrel. Az éteres extraktumot szárítjuk és bepároljuk. A maradék 3,3 g szilárd termék-ből az 1-(1-3,4-diklórfenil-ciklobutil)-etilamin nagy nyomású folyadékkromatográfiás úton nyerjük ki. A termék standard analitikai módszerekkel azonosítva az 1. példa szerinti vegyület bázisa.

24. Példa

200 ml 1 M-os hexános diizobutil-alumínium-hidrid oldatot nitrogén alatt 31,4 g 1-fenil-1-ciklobután-karbonitril 100 ml éteres oldatához adagolunk -30°C alatt. Az elegy hőmérsékletét 30 percig 0°C alatt tartjuk, majd 200 ml -10°C-ra hűtött 5 N sósavat adunk hozzá. A reakcióelegyet petroléterrel (fp: 60–80°C) mossuk, majd 40°C-ra melegítjük. Petroléterrel (fp. 60–80°C) extraháljuk, az extraktumot szárítjuk és bepároljuk. A maradék 20,1 g olaj 1-fenil-1-ciklobután-karboxaldehid.

A fenti módon előállított aldehid 9,5 g-ját 100 ml toluolban oldjuk és az oldaton metil-amin-gázt buborékolatunk át, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét 0°C alatt tartjuk. Nyit lángon szárított, majd nitrogén alatt lehűtött 20 g magnéziumsulfátot adunk a reakcióelegyhez, 16 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd szűrjük. A toluolt ledesztilláljuk és a maradékot 50 ml éterben oldjuk. Ezt az oldatot 1,26 g litium 50 ml éterrel készült szuszpenziója és 12,8 g propilbromid reakciójával előállított propil-litium oldathoz adjuk. A kapott elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd szűrjük és a szűrőt éterrel, vízzel majd 5 N sósavval mossuk. A szűrletet és a mosó folyadékot 1 órán át vízfürdőn melegítjük. Lehűtés után a reakcióelegyet éterrel mossuk, a vizes fázist nátrium-hidroxiid oldattal meglúgosítjuk és éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot szárítása és bepárlása után a maradék 2,3 g N-metil-1-1-fenil-ciklobutil-butilamin desztilláljuk (0,1 Hgmm-en 80–86°C-on forr).

A leírt módon előállított 2,3 g amint 40 ml éterben oldjuk. Sósavgáz bevezetésével N-metil-1-1-fenil-ciklobutil-butilamin-hidrokloridot választunk le, amely 196–197°C-on olvad.

25. Példa

Az 1. példában leírtakhoz hasonló módon előállított 37,5 g 1-4-klór-fenil-1-ciklobután-karbonitrilt 32,4 g kálium-hidroxiid 370 ml dietilén-glikollal készített oldatához adunk és az elegyet visszafolyató

hűtő alatt 3,5 órán át forraljuk. A reakcióelegyet jéges vízre öntjük és a kapott oldatot éterral mossuk. A vizes fázist 100 ml tömény sósav és jég elegyéhez adjuk és a képződött csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. A termék 36,77 g 1-/4-klór-fenil-/1-ciklobután-karbonsav 86–88°C-on olvad.

A fentiek szerint előállított 10,5 g savat 150 ml tetrahydrofuranban oldva nitrogén alatt 2 g litium-alumíniumhidrid 150 ml tetrahydrofuranal készült szuszpenziójához adjuk keverés közben. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt 2 órán át keverjük, majd vizet adunk hozzá. Diatomaföld-szűrőn (CELITE) szűrjük és a termékét éterral extraháljuk. Vizes mosás szárítás után az éteres fázist bepároljuk és a maradékot petroléterből (fp: 60–80°C) átkristályosítjuk. A termék 7,37 g 1-(1-/4-klór-fenil-/ciklobutil)-metil-alkohol 60–62°C-on olvad.

A fent leírt módon előállított alkohol 60 g-ját 52 ml piridinben oldva 60 g p-toluol-szulfonsav-klorid 100 ml piridines oldatához csepegtetjük jéges hűtés közben. A hőmérsékletet szobahőmérsékletre hagyjuk emelkedni és 18 órán át így tartjuk. 97,3 g 1-(1-/4-klór-fenil-/ciklobutil)-metil-p-toluol-szulfonát (op. 99–100°C) válik ki a reakcióelegynek 200 ml tömény sósav és jég elegyére való öntésekor.

A fenti módon előállított szulfonát vegyület 97 g-ját 16,6 g nátrium-cianidval 370 ml dimetil-szulfoxidban oldva 18 órán át vízfürdőn melegítjük, majd vízre öntjük és éterral extraháljuk. Mosás és szárítás után az éteres fázist bepároljuk. A maradék 52,9 g szilárd anyag, 2-(1-/4-klór-fenil-/ciklobutil)-acetonitril 63–65°C-on olvad.

A fentiek szerint előállított 20 g acetonitril-vegyületet 120 ml éterben oldva 5,84 g litium-alumínium-hidrid 80 ml-éteres szuszpenziójához csepegtetjük nitrogén alatt, keverés közben. Az elegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át, majd forrás-hőmérsékleten további 2 órán át keverjük. Víz hozzáadását követően a kapott elegyet diatoma-föld szűrőn szűrjük, a maradékot éterral mossuk. A szűrletet éterral extraháljuk és az egyesített éteres oldatokat vízzel mossuk és vizes nátriumhidroxidot adunk hozzá. A terméket éterral extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A 19,1 g 2-(1-/4-klór-fenil-/ciklobutil)-etilamin desztillációval tisztítjuk (fp: 119–121°C/1,5 Hgmm/).

A fenti etilamin vegyület 6,9 g-jához 6,6 ml 98%-os hangyasavat, 0,9 g vizet és 9 ml 37–40%-os vizes formaldehid oldatot adunk és az elegyet 18 órán át vízfürdőn melegítjük, majd lehűtés után fölös tömény sósavat adunk hozzá. Szárazra pároljuk és a sárga szilárd maradékot diklórmétánnal és 5 N nátrium-hidroxid oldattal kirázzuk, a vizes fázist diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített diklór-metános oldatokat vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A szilárd maradékot 15 ml izopropanolban oldjuk és pH-ját tömény sósavval 2-re állítjuk. Az elegyet szárazra pároljuk és a maradékot etilacetáttal átkristályosítjuk. Színtelen kristályok formájában 3,0 g N,N-dimetil-2-(1-/4-klór-fenil-/ciklobutil)-etilamin-hidrokloridot nyerünk, amely 220–222°C-on olvad.

A fent leírtakhoz hasonló módon az alábbi XXX általános képletű vegyületeket állítunk elő:

Példa	Acetonitril- vegyület (g)	Primer amin kitermelése (g) -	R ₅	R ₆	Primer amin mennyisége (g)	sósavas-só op-ja (°C)	Terc-amin kitermelése (g)
25/a/	57	39 ^x	Cl	Cl	2,7 ^x	218–220	1,4
25/b/	6	3,5	I	H	2,5	263–265	1,25
25/c/	6,2	2,5	-CH=CH-CH=CH-		2,1	234–236	0,86

x HCl alakjában

Hasonló módon állítottunk elő N,N-dimetil-2-(1-/4-klór-2-fluor-fenil-/ciklobutil)-etil-amin-hidrokloridot, amely 232–233°C-on bomlás közben olvad.

26. Példa

A 25. példában leírt módon előállított 12 g 2-(1-/4-klór-fenil-/ciklobutil)-etilamin, 12,4 g 1,4-dibrombutánt és 14,3 g vízmentes nátrium-karbonátot 100 ml xilolban visszafolyató hűtő alatt és keverés közben 16 órán át forraljuk. Az elegyet hűtjük, szűrjük és a xilolt ledesztilláljuk. A maradék 9,16 g N-2-(1-/4-klór-fenil-/ciklobutil)-etil-pirrolidint desztilláljuk (fp: 148–150°C/1,5 Hgmm/).

A fentiekhez hasonló módon az alábbi XXXI általános képletű vegyületeket állítottunk elő, amelyeket sósavas sóik formájában izoláltunk.

Példa	Primer amin	R ₅	R ₆	sósavas- só op-ja (°C)	Kiter- melés (g)
26/a/	31,3	Cl	Cl	213	21,5
26/b/	1	-CH=CH-CH-	-CH-	232–233	1,55

27. Példa

A 25. példában leírt módon előállított 30 g 2-(1-/4-klór-fenil-/ciklobutil)-acetonitrilt 100 ml éterben oldva 5,95 g magnézium-forgács és metil-bromid-gáz 80 ml éterben végzett reakciójának termékéhez adjuk. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt 4 órán át forraljuk. Jég, majd 105 ml tömény sósav hozzáadása után a reakcióelegyet a szilárd anyag teljes feloldódásáig forraljuk. A vizes fázist éterral mossuk, és a mosó étert a reakcióelegy éteres fázisával egyesítjük. Az éteres oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A 15,5 g 1-(1-/4-klór-fenil-/ciklobutil)-propán-2-ont kétszer desztillálva tisztítjuk (fp: 133–136°C/2,5 Hgmm/).

A fenti keton 5,4 g-ját 18 ml N-metil-formamidval, 4 ml 98%-os hangyasavval és 0,6 ml 25%-os vizes metilamin oldattal 16 órán át visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az elegyet vízre öntjük és diklórmétánnal extraháljuk. Mosás és szárítás után az extraktumot bepároljuk és a maradékot 10 ml tömény sósavval visszafolyató hűtő alatt 6 órán át forraljuk. Bepárlás után a maradékot ipari alkohol és toluol elegyének többszöri vákuum-lepárlásával szárítjuk, majd izopropanolból átkristályosítjuk. A ter-

mék 3,31 g N-metil-2-(1-/4-klórfe-nil/-ciklobutil)-1-metil-etil-amin-hidroklorid 193–194°C-on olvad.

28. példa

A 27. példában leírt módon előállított 15 g 1-(1-/4-klórfe-nil/-ciklobutil)-propán-2-on és 4 ml 98%-os hangyasav elegyét 160°C-on 12 ml formamidhoz csepegtetjük. A reakcióelegy hőmérsékletét 10 órán át 180°C-on tartjuk, majd lehűtjük, vízzel hígítjuk és diklórmetánnal extraháljuk. Mosás és szárítás után az extraktumot bepároljuk és a maradék sárga olajat tömény sósavval forralva hidrolizáljuk. A kapott vizes oldatot vízzel hígítjuk, étterrel mossuk, majd vizes nátrium-hidroxid hozzáadása után étterrel extraháljuk. Az extraktumot mosás és szárítás után bepároljuk. A maradék desztillációja útján 7,64 g 2-(1-/4-klórfe-nil/-ciklobutil)-1-metil-etil-amin-nyerünk, amely 0,7 Hgmm-en 105–107°C-on forr.

A fenti amin 2,65 g-ját 15 ml izopropanolban oldjuk és pH-ját tömény sósavval 2-re állítjuk. 110 ml éter hozzáadása után a szintelen kristályokat szűrjük. A termék 1,66 g 2-(1-/4-klórfe-nil/-ciklobutil)-1-metil-etil-amin-hidroklorid 184–185°C-on olvad.

29. Példa

A 28. példában leírt módon előállított 3,94 g 2-(1-/4-klórfe-nil/-ciklobutil)-1-metil-etil-amin 3,82 g 1,4-dibrómbután, 4,4 g vízmentes nátrium-karbonát és 30 ml xilol elegyében 16 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet hűtjük, szűrjük és bepároljuk, a maradékot kétszer desztilláljuk (fp: 130–132°C/0,5 Hgmm). A desztillált terméket 5 ml izopropanol és 70 ml éter elegyében oldjuk és pH-2-ig tömény sósavat adunk hozzá. Az oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot etilacetáttól átkristályosítva 2,1 g N-1 2-/1-4-klórfe-nil/-ciklobutil)-1-metil-1-etil-pirrolidin-hidrokloridot nyerünk, mely 151–142°C-on olvad.

30. Példa

A 27. példában leírt módon előállított 25 g 1-(1-/4-klórfe-nil/-ciklobutil)-propán-2-on és 10 ml 98%-os hangyasav elegyét 160°C-on 22 ml formamidhoz adjuk. A hőmérsékletet 175°C-ra emeljük és 16 órán át így tartjuk, majd az elegyet hűtjük s diklórmetánnal extraháljuk. Vizes mosás után az extraktumot bepároljuk és a gumyszerű maradékot petroléterből (fp. 40–60°C) kristályosítva 17,67 g N-formil-2-(1-/4-klórfe-nil/-ciklobutil)-1-metil-etil-amin-nyerünk, mely 71–73°C-on olvad.

A fenti vegyület 11,06 g-ját 34 ml tömény sósav, 34 ml víz és 40 ml dietilén-glikol-dimetil-éter elegyével visszafolyató hűtő alatt 6 órán át forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, étterrel mossuk és vizes nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A lúgos oldatot étterrel extraháljuk, az éteres extraktumot vízzel mossuk, szűrjük és bepároljuk. A termék 7,5 g 2-(1-/4-klórfe-nil/-ciklobutil)-1-metil-etil-amin (fp. 119–121°C/0,8 Hgmm) desztilláljuk, 2,65 g amin 15 ml izopropanolban oldunk és pH-ját tömény sósavval 2-re állítjuk. 110 ml éter hozzáadása után 1,66 g 2-(1-/4-klórfe-nil/-ciklobutil)-1-metil-etil-amin-hidrokloridot szűrjük (op. 184–185°C).

31. Példa

A 30. példa szerint előállított 1,8 g 2-(1-/4-klór-

fenil/-ciklobutil)-1-metil-etil-amin, 4,5 ml hangyasavval elegyítjük, majd 6 ml 37–40%-os vizes formaldehid oldat hozzáadása után az elegyet 30 percig 45–50°C-on, majd 2 órán át forrás hőmérsékletén tartjuk. Lehűtés után a reakcióelegyet vizes nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk, étterrel extraháljuk, az éteres extraktumot vízzel mossuk és 5 N sósavval extraháljuk. A savas extraktumot étterrel mossuk, vizes nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk és étterrel extraháljuk. Az éteres extraktumba sósavvázt vezetünk és a keletkező fehér szilárd anyagot szűrjük és etilacetáttól átkristályosítjuk. A 0,9 g termék N,N-dimetil-2-(1-/4-klórfe-nil/-ciklobutil)-1-metil-etil-amin-hidroklorid 108–110°C-on olvad.

32. Példa

A 30. példában leírt módon előállított N-formil-2-(1-/4-klórfe-nil/-ciklobutil)-1-metil-etil-amin 5 g-ját 110 ml vízmentes éterben oldjuk. Hűtés közben 10°C alatt 35 ml 70%-os toluolos nátrium-bisz-/2-metoxi-etoxi/-alumínium-hidrid oldatot (Red-al) csepegtetünk hozzá. A reakcióelegy hőmérsékletét 25°C-ra hagyjuk emelkedni, majd visszafolyató hűtő alatt 2 órán át forraljuk. Ezután tömény sósav és jég elegyére öntjük. A kapott elegyet étterrel mossuk, vizes nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk és étterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot telített nátrium-klorid oldattal mossuk, szűrjük és bepároljuk. A 4,24 g maradékot petroléterben (fp: 40–60°C) oldjuk és sósavvázt buborékoltatunk át rajta. A szilárd csapadékot szűrjük és izopropanolból átkristályosítjuk. A termék 3,38 g N-metil-2-(1-/4-klórfe-nil/-ciklobutil)-1-metil-etil-amin-hidroklorid 192–194°C-on olvad.

33. példa

A 25. példában leírtakhoz hasonló módon előállított 23 g 2-(1/3,4-diklór-fe-nil/-ciklobutil)-acetonitril 30 ml éteres oldatát keverés közben 3,53 g magnézium-forgács és 10,8 ml etil-bromid 80 ml vízmentes éterben végrehajtott reakciójának termékéhez adjuk. Az étert ezután toluollal helyettesítjük és az elegyet 1 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Víz hozzáadása után a reakcióelegyet tömény sósav és jég keverékéhez öntjük, és vízfürdőn 1 órát melegítjük. Diatoma-föld szűrőn (CELITE) szűrjük, a szűrletet diklórmetánnal extraháljuk, az extraktumot vízzel és nátriumhidrogén-karbonát oldattal mossuk és szűrjük. Az oldószer ledesztillálása után a maradékot desztilláljuk. A termék 1-(1-/3,4-diklórfe-nil/-ciklobutil)-bután-2-on 1,1 Hgmm-en 149–150°C-on forr.

A fentiek szerint előállított 1,92 g ketont a 30. példában leírtakhoz hasonló módon 1-(1-/3,4-diklór-fe-nil/-ciklobutil)-metil-propil-amin-hidroklorid-á alakítjuk, mely 225–226°C-on olvad.

A fentiekhez hasonló módon 1,76 g ketonból (33/1) példa) 0,52 g 2-(1-/3,4-diklór-fe-nil/-ciklobutil)-1-metil-etil-amin-hidrokloridot állítunk elő, amely 179°C-on olvad.

34. példa

A 33. példában leírtakhoz hasonló módon előállított vegyületeket a 31. példában megadotthoz hasonló módon alakítjuk a megfelelő, XXXII általános képletű N,N-dimetil-származékokká.

példa	Ki- ind. anyag	Pri- mer amin (g)	R ₅	R ₆	R ₇	Op. (°C)	Kiter- melés (g)
34/a/	35	2,9	Cl	Cl	Et	177-178	1,0
34/b/	35/a/	3,4	Cl	Cl	Me	204-205	1,3

35. példa

A 33. példa szerint előállított ketonokból a 30. példában leírt módon előállított N-formil vegyületeket a 32. példában leírthoz hasonló módon alakítjuk át a megfelelő, XXXIII általános képletű N-metil vegyületekké.

Példa N-formil- vegyület (g)	R ₅	R ₆	R ₇	op (°C)	Ki- terme- lés (g)	
35/a/	2,0	Cl	H	Et	170-172	2,2
35/b/	5,0	Cl	Cl	Et	193-194	0,93

36. Példa

A 25. példa szerint előállított 10,1 g 2-(1-/4-klór-fenil/-ciklobutil)-acetonitril és 8,1 g kálium-hidroxid keverékét 92 ml dietilén-glikolban visszafolytató hűtő alatt 3,5 órán át forraljuk. Az elegyet jeges vízre öntjük és a kapott oldatot háromszor étterrel mossuk, majd tömény sósav és jég elegyéhez adjuk. A hűtésre kiváló szilárd terméket petroléterből (fp: 62-68°C) aktív-szenes derítéssel átkristályosítjuk. A 9,6 g termék 2-(1-/4-klór-fenil/-ciklobutil)-ecetsav 83-84°C-on olvad.

A fentiek szerint előállított 5 g savat 20 ml tionil-kloridhoz adjuk és visszafolytató hűtő alatt 1 órán át melegítjük. A fölös tionilkloridot lepároljuk és a maradékot 3,8 g piperidin 20 ml étterrel készített oldatába öntjük. Az elegyet 30 percig keverjük, majd a piperidin-hidroklorid feloldása céljából vizet adunk hozzá. Az éteres fázist elválasztjuk és a vizes fázist étterrel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradék barna olajat desztilláljuk (fp: 168°C/1 Hgmm) és a desztillátumot petroléterből (fp: 40-60°C) kristályosítjuk. A szilárd 2,76 g termék N-2-(1-/4-klór-fenil/-ciklobutil)-acetyl-piperidin 66-67°C-on olvad.

A fent leírt módon előállított vegyület 2,7 g-ját 20 ml éterben oldjuk és az oldatot 0,7 g litium-alumínium-hidrid éteres szuszpenziójához csepegtetjük, keverés közben, nitrogén atmoszférában. További 1 órán át szobahőmérsékleten, majd 2 órán át forrás hőmérsékleten keverjük a reakcióelegyet. Jeges hűtés után a fölös litium-alumínium-hidridet víz hozzáadásával elbontjuk. Az elegyet diatomaföld (CELITE) szűrőn szűrjük. A szűrlet vizes fázisát étterrel mossuk és az éteres mosó-folyadékot a szilárd maradék mosására használt éteres oldatokkal egyesítjük. Az egyesített éteres oldatokat vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot desztillációval tisztítjuk. A termék 1,87 g N-2-(1-/4-klór-fenil/-ciklobutil)-etyl-piperidin 1,5 Hgmm-en 152-156°C-on forr.

A fent leírtakhoz hasonló módon az alábbi vegyületeket állítottuk elő. A vegyületeket sósavas sóik formájában izoláltuk a bázisok petroléteres (fp: 62-68°C) oldatába történő száraz sósavgáz bevezetéssel. Az előállított vegyületeket a XXXIV általános képlettel jelemmezzük.

Példa	Amid (g)	R ₅	R ₆	NR ₃ R ₄	op (°C)	Kiter- melés (g)	
5	36/a/	1,62	Cl	H	2,5-dimetil- piperidinil	167-169	0,22
	36/b/	3	Cl	H	N-metil- morfolinil	281-283	2 bomlik
10	36/c/	1,0	Cl	H	1,2,5,6-tetra- hidro-piridil	246-248	0,2

37. Példa

9 g nátrium-hidrid, 9 g ásványolaj és 150 ml dimetilformamid elegyét nitrogén atmoszférában 0°C-on keverjük. 24,6 g p-toluol-szulfonil-metil-izocianid (TosMIC) 50 ml dimetilformamiddal készített oldatát adjuk hozzá 20 perc alatt. Ezután 18 g absz. alkoholt adunk az elegyhez 0°C-on 1 óra alatt. Az 1. példában leírtakhoz hasonló módon előállított 24 g 1-acetyl-1-/4-klór-fenil/-ciklobutan 20 ml vízmentes dimetilformamid oldatát adjuk a fenti reakcióelegyhez és 16 órán át keverjük, miközben a hőmérsékletet szobahőfokra hagyjuk emelkedni. A viszkozussá váló elegyhez 25 ml petrolétert (fp: 80-100°C) adunk, majd vízre öntjük és pH-ját 5 N sósavval 6-ra állítjuk. A kapott elegyet étterrel extraháljuk, az éteres extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és részlegesen bepároljuk. A kivált barna, szilárd anyagot szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A termék 10,4 g 2-(1-/4-klór-fenil/-ciklobutil)-propionitril (fp: 128-136°C/0,6 Hgmm) desztillációval tisztítjuk.

A fent leírt módon előállított propionitril 3,5 g-ját 20 ml vízmentes éterben oldva keverés közben 0,9 g litium-alumínium-hidrid és 20 ml vízmentes éter elegyéhez csepegtetjük 15-20°C-on. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át, majd forrás hőmérsékleten további 3 órán át keverjük. 20 ml 5 N nátrium-hidroxid oldat és 50 ml víz hozzáadása után az elegyet diatomaföld szűrőn (CELITE) szűrjük. A szűrőt étterrel mossuk és a mosó folyadékot a reakcióelegy éteres fázisával egyesítjük. Az egyesített éteres extraktumokat 5 N sósavval extraháljuk. A fázis-felületen keletkező szilárd anyagot szűrjük, acetonnal mossuk és szárítjuk. A szilárd termék 0,6 g 2-(1-/4-klór-fenil/-ciklobutil)-propil-amin-hidroklorid, mely 210-230°C-on olvad.

A fenti módon előállított sósavas só 1,0 g-ját vízben oldjuk, 5 N nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá és az oldatot étterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot szárítjuk és bepároljuk. A maradék olajat 0,82 g 1,4-dibrom-bután, 0,96 g vízmentes nátrium-karbonát és 6,5 ml xilol hozzáadása után 6 órán át visszafolytató hűtő alatt forraljuk. Hűtés után az elegyet diatomaföld szűrőn szűrjük és szárazra pároljuk. A maradékot 10 ml izopropanolban oldjuk és 5 ml tömény sósavat adunk hozzá. Az elegyet szárazra pároljuk, a maradékot étterrel mossuk, és szárítjuk. A termék 0,67 g N-2-(1-/4-klór-fenil/-ciklobutil)-propil-pirrolidin-hidroklorid 238-248°C-on olvad.

38. Példa

Az 1. példában leírtakhoz hasonló módon előállított 70 g 1-/3,4-diklór-fenil/-1-ciklobutan-karbonitril 200 ml ipari alkohollal készített oldatához 3,7 g nátriumhidroxid 5 ml vízzel készített oldatát adjuk,

majd 30%-os hidrogén-peroxid oldatot csepegtetünk hozzá. Az elegyet 50°C-on 1 órán át melegítjük, majd 1 órán át 0,5 g csontszén palládiummal (10%-os) keverjük. A reakcióelegyet szűrjük és szárazra pároljuk.

A fenti módon előállított 1-(1/3,4-diklórfenil)-1-ciklobután-karboxamidot 500 ml dioxán és 100 ml tömény sósav elegyével oldjuk és 35 g nátrium-nitrit 80 ml vízzel készített oldatát csepegtetjük hozzá. Az elegyet 85–96°C-on 16 órán át melegítjük, majd vízre öntjük. Az oldatot éterral extraháljuk, majd az éteres extraktumot vizes kálium-karbonáttal visszextraháljuk. A lúgos extraktumot éterral mossuk és tömény sósavval megsavanyítjuk. A termék 67,2 g 1-(1/3,4-diklórfenil)-1-ciklobután-karbonsav 120–121°C-on olvad.

A fent leírt módon előállított savat a 25. példában megadotthoz hasonló módon alakítjuk a 25/a példa szerinti vegyületté, illetve a 26. példában leírtakhoz hasonló módon a 26/a példa szerinti vegyületté.

39. példa

15 ml pirrolidinhez 135–140°C-on 7 ml hangyasavat csepegtetünk. A 33. példa szerint előállított 3 g 1-(1/3,4-diklórfenil)-ciklobutil)-bután-2-on-t csepegtetünk hozzá és az elegyet 1 órát 140°C-on melegítjük, majd további 16 órán át 185–190°C-on tartjuk. Hűtés után a reakcióelegyet 5 N sósavba öntjük. Az oldatot éterral mossuk, meglúgosítjuk és éterral extraháljuk. Az éteres extraktumba szárítás után sósavgázt vezetünk, majd szárazra pároljuk. A szilárd maradékot vízmentes éterral kiforraljuk, és petroléter és izopropanol elegyéből átkristályosítjuk. A termék 0,11 g N-1-(1-(1/3,4-diklórfenil)-ciklobutil)-metil-propil-pirrolidin-hidroklorid 157–160°C-on olvad.

40. példa

25 g 1-(1-(1/3,4-diklórfenil)-ciklobutil)-2-bután-imin-magnézium-bromidot 20 ml tömény sósav és 30 ml víz elegyével 2 órán át 90–95°C-on melegítünk. A reakcióelegyet éterral extrahálva, az éteres extraktumot szárítva és bepárolva 18,1 g 1-(1-(1/3,4-diklórfenil)-ciklobutil)-bután-2-on-t nyerünk, amelyet desztillációval tisztítunk (fp: 122–124°C/0,1 Hgmm).

A fenti módon előállított 4,3 g keton, 2,65 g hidroxil-amin-szulfát, 4,0 g nátrium-acetát, 56 ml ipari alkohol és 23 ml víz elegyét 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet éterral extraháljuk, az éteres extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A szilárd maradékot petroléterből (fp: 80–100°C) átkristályosítva 3,4 g 1-(1-(1/3,4-diklórfenil)-ciklobutil)-bután-2-on-oximot nyerünk, amely 106–110°C-on olvad.

2,33 ml trifluor-ecetsav 5 ml tetrahidrofurános oldatát keverés közben 1,13 g nátrium-bórhidrid 30 ml tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához adjuk 5 perc alatt. A fent leírt módon előállított oxim 1,7 g-ját 25 ml tetrahidrofuránban oldva hozzácsepegtetjük és a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 6 órán át forraljuk. Hűtés után 25 ml vizet, majd 25 ml 5 N nátriumhidroxid oldatot adunk hozzá. Az elegyet éterral extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 25 ml petroléterben oldjuk. Száraz sósavgáz bevezetésével 0,32 g 1-(1-(1/3,4-diklórfenil)-ciklobutil)-metil-propil-amin-hidrokloridot választunk le, amely 222–224°C-on olvad.

41. Példa

A 40. példa szerint előállított 5 g 1-(1-(1/3,4-diklórfenil)-ciklobutil)-bután-2-on és 1,63 g metoxi-amin-hidroklorid 60 ml piridin és 60 ml etanol elegyével készített oldatát 72 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szárazra pároljuk és a maradékhoz vizet és étert adunk. Az éteres fázist nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk.

A fenti módon előállított 3,49 g 1-(1-(1/3,4-diklórfenil)-ciklobutil)-bután-2-on-oxim-O-metil-éter 1,5 g-ját 0,95 g nátrium-bórhidriddel a 40. példában leírtakhoz hasonló módon redukáljuk a 40. példa 0,23 g-nyi termékévé.

42. Példa

A 39. példában leírt módon előállított 2,45 g 1-(1-(1/3,4-diklórfenil)-ciklobutil)-bután-2-on és 7 g ammónium-acetát 28 ml metanollal készített oldatához 0,4 g nátrium-ciano-bórhidridet adunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 napig keverjük. Ezután hűtés közben 25 ml vizet csepegtetünk hozzá. Az elegyet éterral extraháljuk, az éteres fázist vízzel és 5 N sósavval mossuk. A 40. példa szerinti termék 8,0 g fehér, szilárd anyagként válik ki.

43. Példa

A 36. példában leírt módon előállított 1,5 g 2-(1-(1/4-klórfenil)-ciklobutil)-ecetsavat visszafolyató hűtő alatt tionil-kloriddal forralunk. A fölös tionilkloridot vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot 0,94 g ciklopropil-amin 10 ml éteres oldatához csepegtetjük. A reakcióelegyet 30 percig keverjük, majd vizet adunk hozzá és a vizes fázist éterral extraháljuk. Az éteres extraktumot szárítás után bepárolva 1,6 g 2-(1-(1/4-klórfenil)-ciklobutil)-N-ciklopropil-acetamidot nyerünk.

A fenti amid 1,45 g-jának 15 ml éteres oldatát keverés közben 0,42 g litium-alumínium-hidrid 7,5 ml éterral készített szuszpenziójához csepegtetjük nitrogén alatt. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd további 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Hűtés után 0,45 ml vizet, majd 0,45 ml 15%-os nátriumhidroxid oldatot, végül 1,35 ml vizet adunk hozzá és az elegyet 15 percig keverjük. Szűrés után éterral extraháljuk, az éteres extraktumot 1 N sósavval összerázzuk. A vizes fázisban kiváló 0,59 g szilárd anyag N-ciklopropil-2-(1-(1/4-klórfenil)-ciklobutil)-etil-amin-hidroklorid, mely 166–170°C-on olvad.

A fenti sósavas só 0,41 g-jához 0,1 g nátrium-formiátot 1 ml 98%-os hangyasavat és 0,5 ml 37–40%-os vizes formaldehid oldatot adunk és a reakcióelegyet 18 órán át 85–90°C-on melegítjük. Hűtés után az elegyet éterral extraháljuk, az éteres extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és szűrjük. A szűrlethez sósavgázt vezetünk, majd felmelegítjük. A keletkező 0,17 g szilárd anyag N-ciklopropil-N-metil-2-(1-(1/4-klórfenil)-ciklobutil)-etil-amin-hidroklorid, mely 149–153°C-on olvad.

44. Példa

10 g 4-klór-benzil-cianid és 7,5 ml 1,3-dibrom-propan 12 ml vízmentes dimetil-szulfoxiddal készült oldatát nitrogéngáz alatt keverés közben 30–35°C-on hozzácsepegtetjük 3,6 g ásványolajban diszpergált 3,6 g nátrium-hidrid és 70 ml dimetil-szulfoxid elegyéhez. Az elegyet 2 óra hosszat szobahőmérsékleten

keverjük, majd hozzácepegtetünk 10 ml 2-propanolt és 150 ml vizet. Az elegyet kovaföldön (CELITE) szűrjük és a szilárd maradékot éterral mossuk. A szüredéket éterral extraháljuk, az éteres fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. 1-/4-klór-fenil/-1-ciklobután-karbonitrilt (forráspontja 0,6 Torr nyomáson 116–120°C) desztillálással kapunk. Ez a módszer Butler és Polatz módszerének (J. Org. Chem., 36/9/, 1308/1971/) módosítása.

15,7 g bróm-benzolt 50 ml éterben hűtés közben nitrogéngáz alatt hozzácepegtetünk 2,4 g magnézium-reszelékhez, így fenil-magnézium-bromidot kapunk, 19,1 g fenti módon előállított 1-/4-klór-fenil/-1-ciklobután-karbonitrilt 50 ml éterben hozzáadunk a fenti oldathoz és az étert 130 ml vízmentes toluóllal cseréljük ki. A reakcióelegyet egy óra hosszat vízfürdőn melegítjük. A kapott oldatból 10 ml-t hozzáadunk 1 g nátrium-bór-hidridnek 60 ml dietilén-glikol-dimetil-éterrel készült oldatához, majd 1,5 óra hosszat keverjük. Lassan 60 ml vizet adunk hozzá és a vizes réteget toluóllal extraháljuk. A toluolos kivonatokat vízzel mossuk, szárítjuk és bepárolva maradékot kapunk, amelyet 50 ml etanolban oldunk. Az oldathoz 5 ml 6 n sósavat adunk, majd az oldatot szűrjük és bepároljuk. Vízmentes acetonnal eldörzsölve 0,75 g α -(1-/4-klór-fenil/-ciklobutil)-benzil-amin-hidrokloridot kapunk, amely 277–279°C-on olvad.

45. példa

99 g izobutil-bromidnak 150 ml éterral készült oldatát nitrogéngáz alatt keverés közben 1,75 óra alatt hozzáadjuk 18 g magnézium-reszelék és éter keverékéhez. Az elegyet visszafolyatás közben 30 percig melegítve izobutil-magnézium-bromidot kapunk. Az étert 300 ml toluóllal cseréljük ki és 30 perc alatt az izobutil-magnézium-bromid oldatához 97,2 g 1-/4-klór-fenil/-ciklobután-karbonitrilnek (készül az 1. példa szerint) 60 ml toluóllal készült oldatát kapjuk. A reakcióelegyet 19 óra hosszat 90°C körül melegítjük, majd lehűtjük. Az elegyhez 1,75 óra alatt hozzácepegtetjük 300 g nátrium-bór-hidridnek 750 ml etanollal készült szuszpenzióját. A reakcióelegyet 2 óra hosszat 70°C-on tartjuk, majd 580 ml etanolt elpárologtatunk. Hozzáadunk 70 ml vizet és 16 óra múlva hozzácepegtetünk 200 ml tömény sósavat. A reakcióelegyet toluolos fázisát mossuk, szárítjuk és az oldószert elpárologtatva a kapott maradékot éter és petroléter (fp. 40–60°C), valamint 16 n vizes ammónium-hidroxiid-oldat elegyével összekeverjük. A szerves réteget mossuk, szárítjuk és bepárolva 1-(1-/4-klór-fenil/-ciklobutil)-3-metil-butil-amint kapunk barna olajként, amely 0,2 Torr nyomáson 124–128°C-on forr.

102,7 g fenti primer amint és 310 ml 98%-os hangyasavat jeges hűtés közben összekeverünk és hozzáadunk 123 ml 37–40%-os vizes formaldehidet. Az elegyet 16 óra hosszat 90–100°C-on melegítjük, majd lehűtjük, 500 g jég és 250 ml 16 n vizes nátrium-hidroxiid-oldat keverékére öntjük. A terméket éterral extraháljuk, a kivonatokat mossuk, szárítjuk és bepároljuk. 117,5 g N,N-dimetil-1-(1-/4-klór-fenil/-ciklobutil)-3-metil-butil-amint kapunk, amely 53–55°C-on olvad.

46. példa

8,0 g 1-/3-klór-5-metil-fenil/-1-ciklobután-karbonit-

rilnek (készül az 1. példa szerint) 40 ml éterral készült oldatát hozzáadjuk propil-magnézium-bromid éteres oldtához (készül 6,7 g 1-brom-propán és 1,3 magnézium-reagáltatásával 80 ml éterben 2,5 óra hosszat visszafolyatás közben való forralással). Az éter 2/3-át elpárologtatjuk, majd 30°C-ra való hűtés után hozzáadjuk 3,5 g nátrium-bór-hidridnek 150 ml etanollal készült oldatát. Az elegyet 1 óra hosszat 50°C-on tartjuk, 50 ml vizet, majd 50 ml 5 n sósavat adunk hozzá. Az éteres réteget elválasztjuk és szárítjuk. Bepárlás után 6,5 g szilárd anyagot kapunk, amelyből 1,4 g-ot 2-propanolból átkristályosítva 1,0 g 1-(1-/3-klór-5-metil-fenil/-ciklobutil)-amin-hidrokloridot kapunk. Olvadáspontja 145–146°C.

A fentiek szerint előállított hidroklorid-sót éterral és 5 n nátrium-hidroxiid-oldattal kirázva, majd az éteres réteget bepárolva a primer amint kapjuk, amelyből 3 g-ot a 2. példában leírt módon formaldehiddel és hangyasavval reagáltatva 1,36 g N,N-dimetil-1-(1-/3-klór-5-metil-fenil/-ciklobutil)-butil-amin-hidrokloridot kapjuk. Olvadáspontja 148°C.

47. példa

A 3. példában leírt módon 15,1 g 1-(1-/3,4-diklór-fenil/-ciklobutil)-etil-amin-hidrokloridot állítunk elő 45,2 g kiindulási anyagból. Olvadáspontja: 185–195°C.

48. példa

25 g 3,4-diklór-benzil-cianidnak és 15 ml 1,3-dibrom-propánnak 150 ml vízmentes dimetil-szulfoxiddal készült oldatát 30–35°C-on keverés közben nitrogéngáz alatt hozzácepegtetjük 7,5 g ásványolajban diszpergált 7,5 g nátrium-hidrid és 200 ml dimetil-szulfoxid keverékéhez. A keveréket 2 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzácepegtetünk 8 ml propan-2-olt és 110 ml vizet. Az elegyet kovaföldön (CELITE) szűrjük és a szilárd maradékot éterral mossuk. Az éteres réteget elválasztva vízzel mosva, szárítva és bepárolva, majd desztillálva 1-/3,4-diklór-fenil/-1-ciklobután-karbonitrilt kapunk, amely 0,15 Torr nyomáson 108–120°C-on forr.

70 g 1-/3,4-diklór-fenil/-1-ciklobután-karbonitrilnek (készül az 1. példa szerint) 200 ml ipari metanolal készült oldatát összekeverjük 3,7 g nátrium-hidroxiidnak 5 ml vízzel készült oldatával, majd hozzácepegtetünk 30%-os hidrogén-peroxid-oldatot. Az elegyet egy óra hosszat 50°C-on melegítjük, majd egy óra hosszat 0,5 g 10%-os palládiumszénnel keverjük. Az elegyet szűrve és szárazra bepárolva 1-/3,4-diklór-fenil/-1-ciklobután-karboxamidot kapunk.

A kapott karboxamidot feloldjuk 500 ml dioxán és 100 ml tömény sósav elegyében, majd hozzácepegtetjük 35 g nátrium-nitritnek 80 ml vízzel készült oldatát. Az elegyet 16 óra hosszat 85–90°C-on melegítjük, majd vízbe öntjük. A vizes elegyet éterral extraháljuk és a kivonatot vizes kálium-karbonáttal visszaextraháljuk. A bázikus kivonatot éterral mossuk, majd tömény sósavval megsavanyítva 1-/3,4-diklór-fenil/-1-ciklobután-karbonsavat kapunk, amely 120–121°C-on olvad.

64 g fenti savat 870 ml tetrahidrofuránban nitrogéngáz alatt keverés közben hozzácepegtetünk 9,4 g litium-alumínium-hidridnek 780 ml tetrahidrofuránal készült szuszpenziójához. Az elegyet 2 óra hosszat

visszafolyatás közben forraljuk, majd 5% víz és 95% tetrahydrofuran elegyét adjuk hozzá. Ezután kovaföldön (CELITE) szűrjük és éterrel extraháljuk. Vízrel való mosás, szárítás, az éter elpárologtatása után 1-(1-/3,4-diklór-fenil/-ciklobutil)-metil-alkoholt kapunk. Olvadáspontja 60–62°C.

64 g fenti alkoholnak 47 ml piridinnel készült oldatát jeges hűtés közben hozzácepegtetjük 54,4 g p-toluol-szulfonil-kloridnak 91 ml piridinnel készült oldatához. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 18 óra hosszat állni hagyjuk. A reakció-elegyet jég és tömény sósav keverékére öntve 1-(1-/3,4-diklór-fenil/-ciklobutil)-metil-p-toluolszulfonátot kapunk, amely 99–100°C-on olvad.

116,5 g fenti szulfonát vegyület és 18,2 g nátrium-cianid 400 ml dimetil-szulfoxidtal készült oldatát 18 óra hosszat vízfürdőn melegítjük. Az elegyet vízbe öntjük és éterrel extraháljuk. Mosás és az éter elpárologtatása után szilárd maradékként 2-(1-/3,4-diklór-fenil/-ciklobutil)-acetonitrilt kapunk.

Az előzőek szerint előállított 23 g 2-(1-/3,4-diklór-fenil/-ciklobutil)-acetonitrilnek 50 ml vízmentes éterrel készült oldatát hozzáadjuk etil-magnézium-bromid oldatához, amely 15,83 g etil-bromidnak 80 ml éterben 3,53 g magnézium-reszelékhez 80 ml éterben keverés közben való hozzácepegtetésével készült. Az elegyet 30 percig visszafolyatás közben forraljuk, majd 16 óra hosszat keverjük és további 2 óra hosszat visszafolyatás közben keverjük. Az 1-(1-/3,4-diklór-fenil/-ciklobutil)-2-butan-iminil-magnézium-bromidot kiszűrjük és a szilárd anyagból körülbelül 1 g-ot hozzáadunk 3 g nátrium-bórhidridnek 30 ml dietilén-glikol-dimetil-éterrel készült oldatához. Az elegyet 90 percig 45°C-on keverjük, majd 5 n sósavval extraháljuk. A vizes fázist vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és éterrel extraháljuk. Az éteres kivonatot szárítjuk és a kivonatba hidrogén-kloridot vezetve 0,63 g 1-(1-/3,4-diklór-fenil/-ciklobutil)-metil-propil-amin-hidrokloridot kapunk, amely 223–224°C-on olvad.

49. példa

Az előző példában leírtak szerint eljárva 10 g kitudulási vegyületből de a nátrium-bórhidrides redukciót metanolban végezve 1,07 g 2-(1-/4-klór-3-trifluor-metil/-ciklobutil)-1-metil-etil-amin-hidrokloridot kapunk, amely 178–182°C-on olvad.

50. példa

21,1 g 1-/3,4-diklór-fenil/-1-ciklobutan-karbonitrilnek (készül az 5. példában leírt módon) 50 ml éterrel készült oldatát hozzáadjuk propil-magnézium-bromid oldatához, amely 17,6 g propil-bromid 25 ml éterrel készült oldatának 3,4 g magnézium-reszelék és 50 ml éter elegyéhez keverés közben való hozzáadásával készült. Az elegyet 30 percig visszafolyatás közben forraljuk, majd az étert 75 ml toluolra cseréljük ki. Ezután az elegyet 1 óra hosszat 105–110°C-on melegítjük. 25°C-ra való lehűtés után hozzáadjuk 8 g nátrium-bórhidridnek 400 ml etanollal készült szuszpenzióját és az elegyet 3 óra hosszat visszafolyatás közben keverjük. Ezután lehűtjük, 200 ml vizet adunk hozzá és 5 n sósavval megsavanyítjuk. Ezt követően vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá és a szerves oldószert elpárologtatjuk. A maradékot lehűtjük és éterrel extraháljuk. Az éteres kivo-

natot mossuk, szárítjuk és a kivonaton hidrogén-kloridot vezetünk keresztül, majd szárazra bepároljuk. 9,7 g 1-(1-/3,4-diklór-fenil/-ciklobutil)-butil-amin-hidrokloridot kapunk, amely 200–201°C-on olvad.

51. példa

16,44 g izobutil-bromidból és 2,88 g magnézium-reszelékből 55 ml éterben éteres izobutil-magnézium-bromid-oldatot készítünk. Az étert ledesztilláljuk és egyidejűleg 15 g 1-/4-metoxi-fenil/-1-ciklobutan-karbonitrilnek (készül az 1. példában az 1-/4-klór-fenil/-1-ciklobutan-karbonitril előállítására ismertetett módon) 60 ml toluollal készült oldatát adjuk hozzá. Az elegyet 16 óra hosszat gőzfürdőn melegítjük. Lehűlés után 60 ml toluolt és lassan 4,79 g nátrium-bórhidridnek 25 ml etanollal készült szuszpenzióját adjuk hozzá. A hozzáadás közben 70°C-ra melegítjük, majd visszafolyatás közben 90 percig forraljuk. Az etanolt végül elpárologtatjuk. Lehűlés után hozzácepegtetünk 10 ml vizet, majd hozzáadjuk 32 ml tömény sósav és 32 ml víz elegyét és 1 óra hosszat keverjük. Az elegy szerves fázisát vizes nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot desztillálva 13 g 1-(1-/4-metoxi-fenil/-ciklobutil)-3-metil-butil-amin-t kapunk, amely 0,2 Torr nyomáson 124–127°C-on for.

52. példa

A 9. példában leírt módon (1-/4-bróm-fenil/-ciklobutil)-ciklopropil-metil-amint állítunk elő, de a terméket a reakcióelegy vizes fázisából különítjük el. Forráspontja 0,5 Torr nyomáson 136–140°C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 35 1. Eljárás I általános képletű 1,1-diszubsztituált ciklobutan származékok –
 ebtben a képletben
 n értéke 0 vagy 1, és ha
 n értéke 0, akkor
 R₁ jelentése 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó
 40 lánccú alkil-csoport, 3-7 szénatomos cikloalkil-
 csoport, a cikloalkil-csoportban 3-6 szénatomot
 és az alkil-csoportban 1-3 szénatomot tartalmazó
 cikloalkil-alkil-csoport, vagy II általános képletű
 csoport, amelynek képletében
 45 R₉ és R₁₀ jelentése egymástól függetlenül hidro-
 rogénatom, halogénatom vagy 1-3 szénatomos
 alkoxics csoport,
 illetve, ha
 n értéke 1, akkor
 R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos al-
 50 kilcsoport,
 tovább
 R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos al-
 kilcsoport,
 R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogén-
 55 atom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó
 lánccú alkilcsoport,
 3-7 gyűrű szénatomot tartalmazó cikloalkil-cso-
 port, formilcsoport, vagy R₃ és R₄ azzal a nitro-
 génatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, adott
 esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztit-
 60 tuált pirrolidinil-, piperidinil-, tetrahidropiridil-
 vagy piperazinilgyűrűt alkotnak.

R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluorometil-csoport, 1-3 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxi-csoport, fenilcsoport, vagy R_5 és R_6 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy második benzolgyűrűt alkotnak, amely adott esetben halogénatommal lehet helyettesítve, vagy a második benzolgyűrű szubsztituensei azzal a két szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy további benzolgyűrűt alkothatnak,

R_7 és R_8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport – továbbá gyógyszerileg elfogadható sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében, ha n értéke 0, R_2 hidrogénatom, R_1 , R_5 és R_6 a tárgyi körben megadott, V általános képletű ketont – R_1 , R_5 és R_6 a tárgyi körben megadott –, vagy ha n értéke 1, R_2 hidrogénatom, R_1 , R_2 , R_5 , R_6 és R_7 a tárgyi körben megadott, VI általános képletű ketont vagy aldehidet – R_1 , R_2 , R_5 , R_6 és R_7 a tárgyi körben megadott –

(1) ha az I általános képletben R_3 hidrogénatom és R_4 formilcsoport, formamiddel vagy ammóniumformiáttal, valamint hangyasavval,

(2) ha az I általános képletben R_3 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport és R_4 formilcsoport, HCONHR_2 általános képletű formamiddel vagy R_3NH_2 általános képletű aminnal – R_3 az itt meghatározott alkil- vagy cikloalkilcsoport –,

(3) ha az I általános képletben R_3 és R_4 hidrogénatom, ammóniumsóval és redukálószerrel,

(4) ha az I általános képletben R_3 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport és R_4 hidrogénatom, R_3NH_2 általános képletű aminnal – R_3 az itt meghatározott alkil-, vagy cikloalkilcsoport – és redukálószerrel,

(5) ha az I általános képletben R_3 és R_4 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy együtt a tárgyi körben meghatározott, adott esetben szubsztituált heterociklusos csoportot alkotják, R_3NHR_4 általános képletű aminnal – R_3 és R_4 az itt meghatározott alkil-, cikloalkil- vagy heterociklusos csoport – és redukálószerrel,

(6) ha az I általános képletben R_3 és R_4 1-4 szénatomos alkilcsoport, HCONR_2R_4 általános képletű formamiddel – R_3 és R_4 1-4 szénatomos alkilcsoport – és hangyasavval reagáltatunk, vagy

(7) ha az I általános képletben R_3 és/vagy R_4 hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy R_3 és R_4 a tárgyi körben meghatározott, adott esetben szubsztituált heterociklusos csoport, az V vagy VI általános képletű vegyület és R_3NHR_4 általános képletű amin – R_3 és R_4 az itt meghatározott – elegyét katalitikusan hidrogénezzük, vagy

b) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

ha n értéke 0,

(1) R_2 , R_3 és R_4 nitrogénatom, vagy

(2) R_2 és R_4 hidrogénatom, R_3 a tárgyi körben meghatározott,

R_5 és R_6 a tárgyi körben megadott,

ha n értéke 1,

(3) R_3 , R_4 , R_7 és R_8 hidrogénatom,

(4) R_3 , R_4 és R_6 hidrogénatom,

(5) R_4 és R_8 hidrogénatom,

a hidrogénatomtól eltérő jelkép, valamint R_1 , R_5 és R_6 a tárgyi körben megadott,

VII általános képletű vegyület – R_5 és R_6 a tárgyi körben megadott és Z az előállítandó I általános képletű vegyület fenti (1)–(5) csoportosításának megfelelően a következő jelentésű lehet,

(1) $-\text{CR}_1-\text{NOH}$ általános képletű csoport vagy észtere vagy étere, $-\text{CR}_1-\text{NY}$ általános képletű csoport, ahol Y szervetlen fémvegyületből származó fémtartalmú csoport, előnyösen $-\text{MgBr}$ vagy Li , R_1 a fenti,

(2) $-\text{CR}_1-\text{NR}_3$ általános képletű csoport, ahol R_1 és R_3 a fenti,

(3) $-\text{CR}_1\text{R}_2\text{CN}$ általános képletű csoport, ahol R_1 és R_2 a fenti,

(4) $-\text{CR}_1\text{R}_2\text{CR}_7-\text{NOH}$ általános képletű csoport vagy észtere vagy étere, vagy $-\text{CR}_1\text{R}_2\text{CR}_7-\text{NY}$ általános képletű csoport, ahol R_1 , R_2 , R_7 és Y a fenti jelentésű,

(5) $-\text{CR}_1\text{R}_2\text{CR}_7-\text{NR}_3$ általános képletű csoport, ahol R_1 , R_2 , R_3 és R_7 a fenti jelentésű –

25 redukálunk, előnyösen nátrium-bórhidriddel, nátrium-cianobórhidriddel, litium-alumfium-hidriddel vagy borán-dimetil-szulfid-komplexszel, vagy

c) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében n értéke 0, R_2 és R_4 jelentése hidrogénatom, R_1 , R_3 , R_5 és R_6 a tárgyi körben megadott, R_1MgBr általános képletű Grignard-vegyületet vagy R_1Li általános képletű szerves litiumvegyületet – R_1 a tárgyi körben megadott – VIII általános képletű iminnel – R_3 , R_5 és R_6 a tárgyi körben megadott – reagáltatunk, majd a kapott vegyületet hidrolizáljuk, vagy

30 d) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében n értéke 1, R_4 és R_8 jelentése hidrogénatom, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 és R_7 jelentése a tárgyi körben megadott, R_7MgBr általános képletű Grignard-vegyületet vagy R_7Li általános képletű szerves litiumvegyületet – R_7 a tárgyi körben megadott – IX általános képletű iminnel – R_1 , R_2 , R_3 , R_5 és R_6 a tárgyi körben megadott – reagáltatunk, majd a kapott vegyületet hidrolizáljuk, vagy

35 e) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_3 és R_4 hidrogénatom, R_1 , R_2 , R_5 és R_6 a tárgyi körben megadott, n értéke 0, illetve n értéke 1, R_7 és R_8 a tárgyi körben megadott, X, illetve XI általános képletű amidot – R_1 , R_2 , R_5 , R_6 valamint R_7 és R_8 a fenti jelentésű – dekarboxilezzük,

40 kivánt esetben az a)–e) eljárások bármelyikével kapott olyan I általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_4 formilcsoport, olyan I általános képletű vegyületté hidrolizáljuk, amelynek képletében R_4 hidrogénatom, illetve olyan I általános képletű vegyületté redukáljuk, amelynek képletében R_4 metilcsoport,

45 kivánt esetben az előző eljárások bármelyikével kapott olyan I általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_3 és/vagy R_4 hidrogénatom, olyan I általános képletű vegyületté alakítjuk, amelynek képletében R_3 és/vagy R_4 a tárgyi körben megadott a hidrogénatom kivételével,

50 55 60

186 582

kivánt esetben az előző eljárások bármelyikével kapott I általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható sójává alakítjuk.

2. Eljárás hatóanyagként I általános képletű 1,1-diszubsztituált ciklobután-származékot vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, azzal j e l l e m e z v e,

5

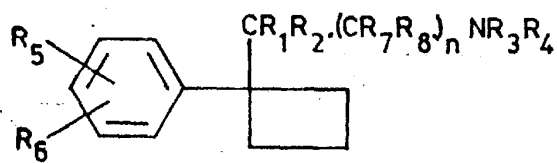
hogy az 1. igénypont szerinti bármely eljárással előállított I általános képletű vegyületet – $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ és n a fenti jelentésű $\bar{2}$ vagy gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszerészetben ismert hígító-, hordozó-, töltő- és/vagy egyéb adalékanyagokkal együtt kikészítjük.

10

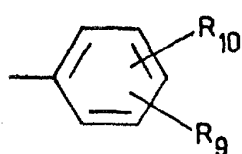
 7 db rajz

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
 Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

 KÓDEX



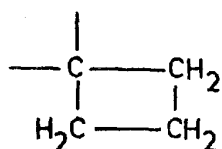
I



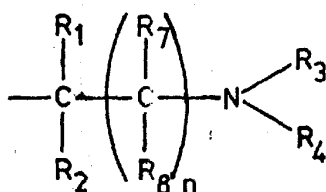
II



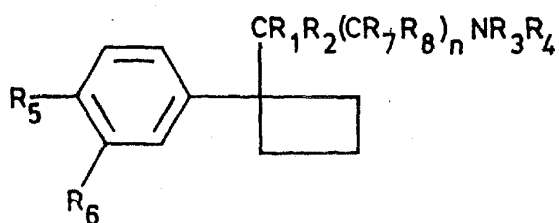
(a)



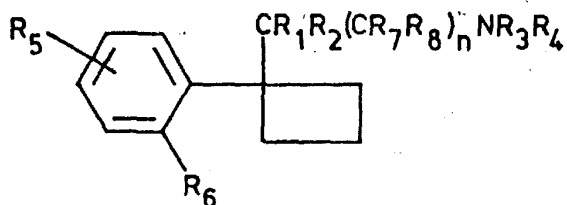
(b)



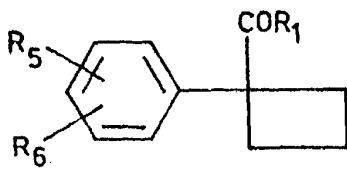
(c)



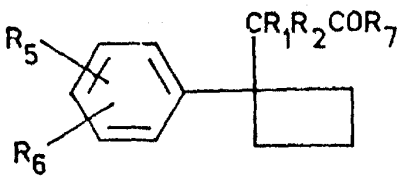
III



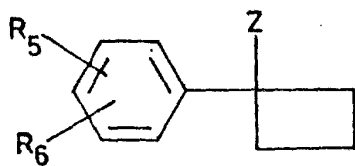
IV



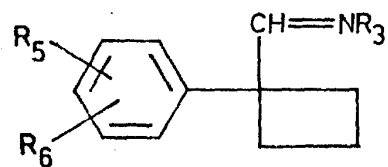
V



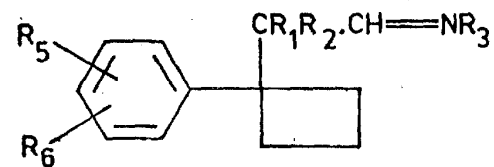
VI



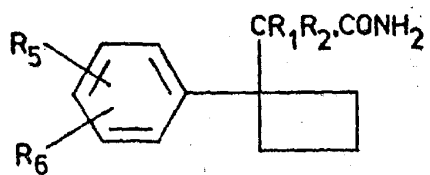
VII



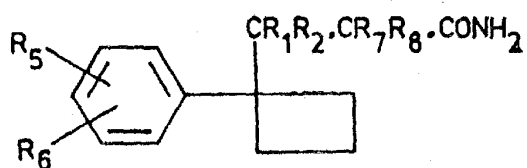
VIII



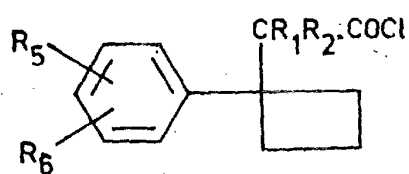
IX



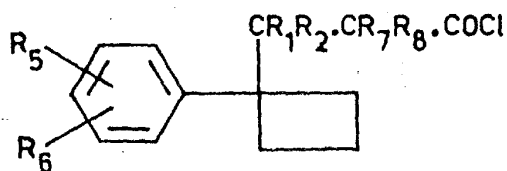
X



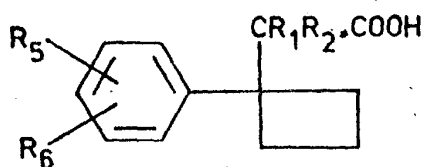
XI



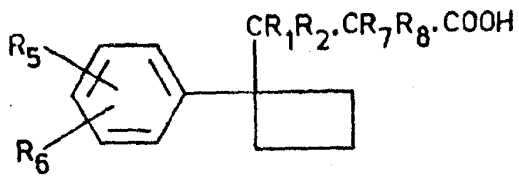
XII



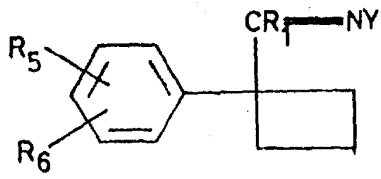
XIII



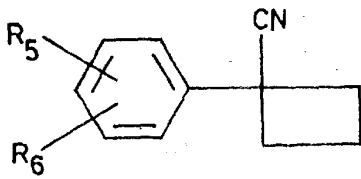
XIV



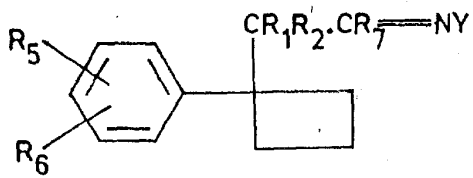
XV



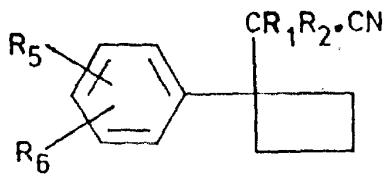
XVI



XVII

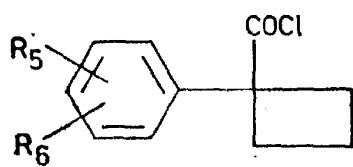


XVIII

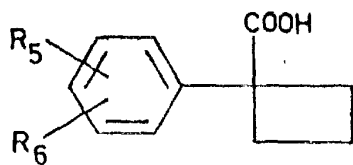


XIX

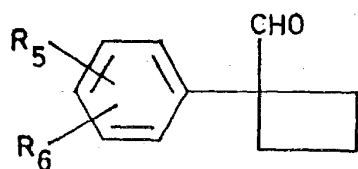
186.582
Nemzetközi osztályjelzet: C 07 C 87/455,
C 07 C 93/14, C 07 D 227/04, C 07 D 295/04



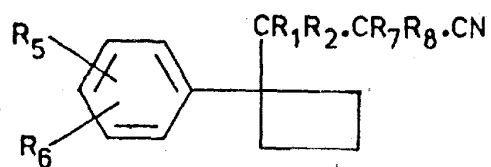
XX



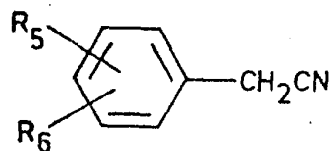
XXI



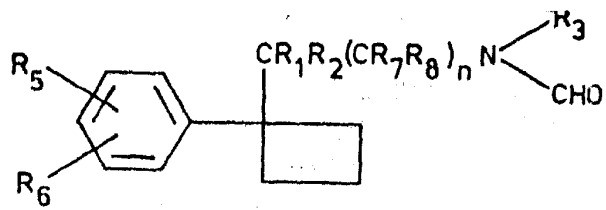
XXII



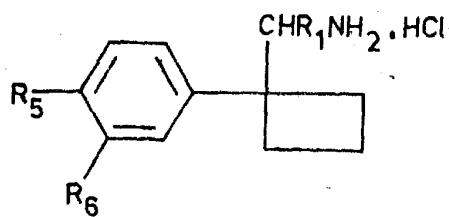
XXIII



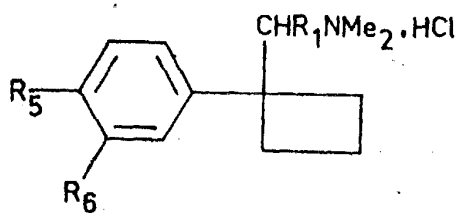
XXIV



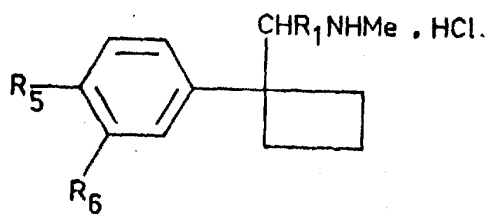
XXV



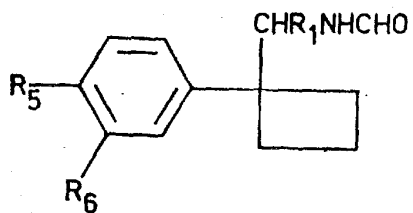
XXVI



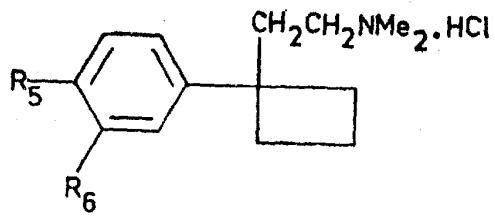
XXVII



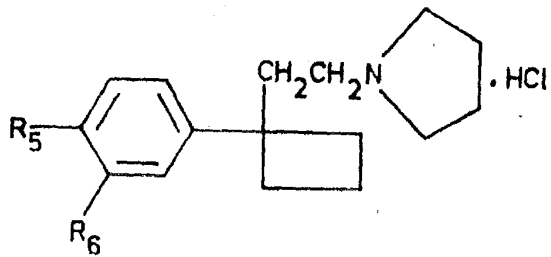
XXVIII



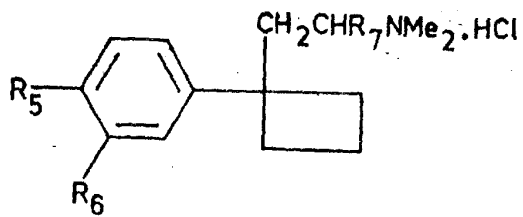
XXIX



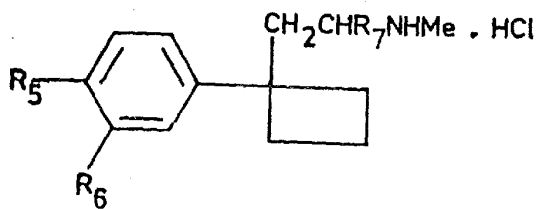
XXX



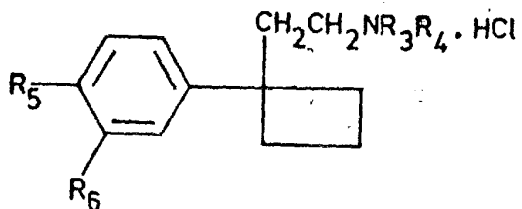
XXXI



XXXII



XXXIII



XXXIV