

19



Octroiraad
Nederland

11 192201

12 C OCTROOI

21 Aanvraag om octrooi: 8201347

22 Ingediend: 31.03.82

51 Int.Cl.⁶
C07C211/26, C07C217/10,
C07D295/00, A61K31/135,
A61K31/395

30 Voorrang:
06.04.81 GB 0008110709
06.04.81 GB 0008110710

43 Ter inzage gelegd:
01.11.82 I.E. 82/21

44 Openbaargemaakt:
01.11.96 I.E. 96/11

47 Dagtekening:
04.03.97

45 Uitgegeven:
01.05.97 I.E. 97/05

73 Octrooihouder(s):
Knoll AG te Ludwigshafen, Bondsrepubliek
Duitsland (DE).

74 Gemachtigde:
Mr. G.L. Kooy c.s. te 2514 BB Den Haag.

54 Farmacologisch actieve fenylaminoalkylcyclobutaanverbindingen en preparaten die deze verbindingen bevatten.

Farmacologisch actieve fenylaminoalkylcyclobutaanverbindingen en preparaten die deze verbindingen bevatten

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op 1-fenyl-1-aminoalkylcyclobutaanverbindingen met farmacologische werking.

Dergelijke verbindingen zijn bekend uit het Britse octrooischrift 973887. Deze literatuurplaats beschrijft 1-fenyl-1-aminomethylcycloalkaanverbindingen met een centraal analeptische werking. In deze verbindingen kan de fenylrest één of twee substituenten hebben die willekeurig gekozen worden uit hydroxy, methyl of methoxy, of gesubstitueerd zijn met een methyleendioxygroep, bevat de cycloalkaanring 3 tot 5 koolstofatomen, zoals de cyclobutaanring die op de 2 plaats gesubstitueerd kan zijn met een alkylgroep met 1 tot 3 koolstofatomen, en kan het stikstofatoom gesubstitueerd zijn met één of twee groepen willekeurig gekozen uit verzadigde of onverzadigde alifatische koolwaterstofgroepen met tot 4 koolstofatomen, of gesubstitueerd zijn met een cycloalkylgroep met 4 tot 6 koolstofatomen of kan het stikstofatoom deel uitmaken van een verzadigde ring die nog een heteroatoom kan bevatten.

Voor de verbindingen met deze structuur wordt geen anti-depressieve werking vermeld. Er zijn nu nieuwe 1-fenyl-1-aminoalkylcyclobutaanverbindingen gevonden die een anti-depressieve werking vertonen.

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

In de formules van deze beschrijving geeft het symbool met formule 1a een 1,1-digesubstitueerde cyclobutaangroep met formule 1b en een $-Cr_1R_2(CR_7R_8)_nNR_3R_4$ groep een groep met formule 1c weer.

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

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

In aanbevolen verbindingen met formule 1 stellen R_3 en/of R_4 een waterstofatoom of een methyl-, ethyl- of formylgroep voor, of, indien R_3 en R_4 tezamen met het stikstofatoom waaraan ze zijn gehecht een heterocyclische ring vormen, bevatten de aanbevolen verbindingen met formule 1 een heterocyclische groep die één stikstofatoom en 4 of 5 koolstofatomen bevat, die desgewenst gesubstitueerd is door één of een aantal alkylgroepen, een heterocyclische groep die een tweede stikstofatoom bevat die desgewenst gealkyleerd is of een heterocyclische groep die één of een aantal dubbele bindingen bevat. In vooral

aanbevolen verbindingen met formule 1 stellen R_3 en/of R_4 een waterstofatoom of een methyl-, ethyl- of formylgroep voor.

5 Verbindingen met formule 1 die aanbeveling verdienen worden weergegeven door formules 3 en 4, met formule 1 waarin R_5 en R_6 , die al of niet gelijk kunnen zijn, een waterstof-, fluor-, chloor-, broom- of joodatoom of een trifluormethyl-, methyl-, methoxy- of fenylgroep weer of vormen R_5 en R_6 tezamen met de koolstofatomen waaraan ze zijn gehecht een tweede benzeenring die desgewenst door chloor kan zijn gesubstitueerd. In vooral aanbevolen verbindingen met formule 3 zijn R_5 en/of R_6 een waterstof-, fluor-, chloor- of joodatoom of een trifluormethyl-, methyl- of fenylgroep of vormen R_5 en R_6 tezamen met de koolstofatomen waaraan ze zijn gehecht een tweede benzeenring, die desgewenst door chloor kan zijn gesubstitueerd en in formule 4, is R_5 een waterstof-, fluor-, chloor, broom- of joodatoom of een trifluormethyl-, methyl-, methoxy- of fenylgroep R_6 een fluoratoom of een methylgroep. In het bijzonder geeft R_5 een waterstof- of chlooratoom weer in formule 4.

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

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

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

25 De uitvinding heeft eveneens betrekking op farmaceutische preparaten die één of een aantal verbindingen met formule 1, tezamen met een farmaceutisch aanvaardbaar verdunningsmiddel en/of drager bevatten.

Voor therapeutisch gebruik kan de actieve verbinding oraal, rectaal, parenteraal of topicaal, bij voorkeur oraal, worden toegediend. De therapeutische preparaten volgens de uitvinding kunnen de vorm van alle bekende farmaceutische preparaten voor orale, rectale, parenterale of topicaal toediening hebben.

30 Farmaceutisch aanvaardbare dragers die geschikt zijn om in deze preparaten te worden opgenomen zijn op farmaceutisch gebied bekend. De preparaten volgens de uitvinding kunnen 0,1–90 gew.% actieve verbinding(en) bevatten. De preparaten volgens de uitvinding worden gewoonlijk in een eenheidsdoseringvorm bereid of vervaardigd.

35 De preparaten voor orale toediening zijn de aanbevolen preparaten volgens de uitvinding en dit zijn de bekende farmaceutische vormen voor een dergelijke toediening.

De tabletten en capsules kunnen geschikt elk 1–500 mg actieve verbinding bevatten.

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

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

45 De farmaceutische preparaten die een therapeutisch doeltreffende hoeveelheid van één of een aantal verbindingen volgens de uitvinding met formule 1 bevatten kunnen worden toegepast voor het behandelen van depressies bij zoogdieren, waaronder mensen. Voor een dergelijke behandeling zal de hoeveelheid verbinding(en) volgens de uitvinding met formule 1 die per dag wordt toegediend tussen 1 en 1 000 mg, bij voorkeur tussen 5 en 500 mg, liggen.

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

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

Verbindingen met formule 1, waarin R_3 een andere betekenis heeft dan waterstof en R_4 een -CHO groep voorstelt, kunnen worden bereid door reactie van een verbinding met formule 1 waarin R_3 , een waterstof-

atoom is en R_4 een -CHO groep voorstelt, met een verbinding met formule R_3X , waarin X= een afsplitsbare groep, zoals halogeen, in aanwezigheid van een base.

- Verbindingen met formule 1 kunnen worden verkregen door reductieve aminering van ketonen met formule 5 of van ketonen of aldehyden met formule 6. Voorbeelden van geschikte reductieve aminerings-
5 werkwijzen worden hierna gegeven.
- a) voor verbindingen met formule 1 waarin R_3 en R_4 een waterstofatoom voorstellen, door reactie van het keton of aldehyde met een ammoniumzout, bijvoorbeeld ammoniumacetaat, en een reductiemiddel, zoals natriumcyaanboriumhydride,
- b) voor verbindingen met formule 1 waarin R_3 een alkyl- of cycloalkylgroep en R_4 een waterstofatoom
10 voorstellen, door reactie van het keton of aldehyde met een amine met formule R_3NH_2 en een reductie-
middel, zoals natriumcyaanboriumhydride,
- c) voor verbindingen met formule 1 waarin noch R_3 , noch R_4 een waterstofatoom voorstellen of waarin R_3
en R_4 tezamen met het stikstofatoom een hetrocyclische ring vormen, door reactie van het keton of
aldehyde met een amine met formule HNR_3R_4 en hetzij mierzuur, hetzij een reductiemiddel, zoals
15 natriumcyaanboriumhydride,
- d) voor verbindingen met formule 1 waarin één of beide substituenten R_3 en R_4 een waterstofatoom of een
alkyl- of een cycloalkylgroep voorstellen of waarin R_3 en R_4 tezamen met het stikstofatoom een hetrocycli-
sche ring vormen, door katalytische hydrogenering bij een verhoogde temperatuur en druk van een mengsel
van het keton of aldehyde en een amine met formule HNR_3R_4 .
- 20 Verbindingen met formule 1 waarin zowel R_3 als R_4 alkylgroepen voorstellen kunnen worden bereid door
reactie van een keton met formule 5 of een keton of aldehyde met formule 6 met een dialkylformamide met
formule $HCONR_3R_4$, bijvoorbeeld in aanwezigheid van mierzuur.
- Verbindingen met formule 1 kunnen worden bereid door reductie van verbindingen met formule 7, waarin
- a) Z een groep met formule $-CR_1=NOH$ of een ester of ether daarvan voorstelt, waardoor verbindingen met
25 formule 1 worden verkregen waarin $n = 0$ en R_2 , R_3 en R_4 een waterstofatoom voorstellen,
- b) Z een groep met formule $-CH_1=NR_3$ weergeeft, waarin R_3 een andere betekenis heeft dan een waterstof-
atoom of een CHO-groep waardoor verbindingen met formule 1 worden verkregen waarin $n = 0$ en R_2 en R_4
een waterstofatoom voorstellen,
- c) Z een groep met formule $-CR_1=NY$ is, waarin Y een metaalbevattend gedeelte afgeleid van een
30 organometaalreagens voorstelt, waardoor verbindingen met formule 1 worden verkregen waarin $n = 0$ en
 R_2 , R_3 en R_4 een waterstofatoom weergeven,
- d) Z een groep met formule $-CR_1R_2CN$ voorstelt, waardoor verbindingen met formule 1 worden verkregen
waarin $n = 1$ en R_3 , R_4 , R_7 en R_8 een waterstofatoom weergeven,
- e) Z een groep met formule $-CH_1R_2CR_7=NOH$ of een ester of ether daarvan weergeeft, waardoor verbindin-
35 gen met formule 1 worden verkregen waarin $n = 1$ en R_3 , R_4 en R_8 een waterstofatoom weergeven,
- f) Z een groep met formule $-CR_1R_2CR_7=NR_3$ is, waarin R_3 een andere betekenis heeft dan waterstof of een
CHO-groep, waardoor verbindingen met formule 1 worden verkregen waarin $n = 1$ en R_4 en R_8 een
waterstofatoom zijn,
- g) Z een groep met formule $-CR_1R_2CR_7=NY$ voorstelt, waarin Y een metaalbevattend gedeelte afgeleid van
40 een organometaalreagens weergeeft, waardoor verbindingen met formule 1 worden verkregen waarin $n = 1$
en R_3 , R_4 en R_8 een waterstofatoom voorstellen en
- h) Z een groep met formule $-CR_1R_2CONR_3R_4$ weergeeft, waardoor verbindingen met formule 1 worden
verkregen waarin $n = 1$ en R_7 en R_8 een waterstofatoom voorstellen.
- Geschikte reductiemiddelen voor de hiervoor beschreven reacties zijn bijvoorbeeld natriumboriumhydride,
45 natriumcyaanboriumhydride, lithiaaluminiumhydride en het boraan-dimethylsulfidecomplex.
- In (c) en (g) hiervoor is Y bij voorkeur MgBr afgeleid van een Grignard-reagens of Li afgeleid van een
organolithiumverbinding.
- Verbindingen met formule 1 waarin $n = 0$ kunnen worden verkregen door reactie van een organometaal-
reagens, bijvoorbeeld een Grignard-reagens met formule R_1MgX , waarin X een chloor-, broom- of jood-
50 atoom voorstelt, of een organolithiumverbinding met formule R_1Li , met een imine met formule 8, gevolgd
door hydrolyse, waardoor een secundair amine met formule 1 wordt verkregen. Op overeenkomstige wijze
kunnen iminen met formule 9 in secundaire aminen met formule 1, waarin $n = 1$, worden omgezet.
- Verbindingen met formule 1 waarin R_3 en R_4 een waterstofatoom weergegeven kunnen worden bereid
door decarboxylerende omlegging, bijvoorbeeld onder toepassing van jodoso-benzeen-bistrifluoracetaat of
55 volgens een Hofmann-reactie onder toepassing van broom in een alkalische oplossing, van amiden met
formule 10 of amiden met formule 11, waardoor aminen met formule 1 waarin resp. $n = 0$ en $n = 1$ worden
verkregen.

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

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

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

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

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

- a) alkylering van primaire aminen met formule 1 tot secundaire aminen met formule 1, bijvoorbeeld volgens
20 een werkwijze die de stappen van het beschermen van het primaire amine met een beschermende groep, zoals trifluoracetyl, alkylering met een alkylhalogenide en het verwijderen van de beschermende groep, bijvoorbeeld door hydrolyse, omvat,
- b) alkylering van primaire aminen met formule 1, bijvoorbeeld met een alkylhalogenide, tot tertiaire aminen met formule 1 waarin R_3 en R_4 gelijk zijn,
- 25 c) alkylering van secundaire aminen met formule 1, bijvoorbeeld met een alkylhalogenide, tot tertiaire aminen met formule 1 waarin R_3 en R_4 verschillend kunnen zijn,
- d) reaktie van primaire aminen met formule 1 met natriumboriumhydride en azijnzuur tot secundaire aminen met formule 1 waarin R_3 een ethylgroep en R_4 een waterstofatoom voorstellen,
- e) reaktie van primaire aminen met formule 1 met formaldehyde en mierzuur tot tertiaire aminen met
30 formule 1, waarin zowel R_3 als R_4 een methylgroep voorstellen,
- f) reaktie van secundaire aminen met formule 1, waarin R_4 een waterstofatoom voorstelt, met formaldehyde en mierzuur tot tertiaire aminen met formule 1, waarin R_4 een methylgroep voorstelt,
- g) formulering van primaire aminen met formule 1, bijvoorbeeld door reaktie met methylformiaat, en reductie van de verkregen formamiden, bijvoorbeeld met lithiaaluminiumhydride tot secundaire aminen met formule
35 1, waarin R_3 een methylgroep en R_4 waterstof voorstellen,
- h) formulering van secundaire aminen met formule 1, bijvoorbeeld door reaktie met methylformiaat, en reductie van de verkregen formamiden, bijvoorbeeld met lithiaaluminiumhydride, tot tertiaire aminen met formule 1, waarin R_4 een methylgroep voorstelt,
- i) acylering van primaire aminen met formule 1, bijvoorbeeld door reaktie met een acylchloride met formule
40 $R_{12}COCl$ of een anhydride met formule $(R_{12}CO)_2O$, waarin R_{12} een alkyl-, alkenyl- of alkinylgroep voorstelt en reductie van de verkregen amiden, bijvoorbeeld met lithium aluminiumhydride, tot secundaire aminen met formule 1 waarin R_3 een $-CH_2R_{12}$ groep en R_4 een waterstofatoom voorstellen,
- j) acylering van secundaire aminen met formule 1, waarin R_4 een waterstofatoom voorstelt, bijvoorbeeld door reaktie met een acylchloride met formule $R_{12}COCl$ of een anhydride met formule $(R_{12}CO)_2O$, waarin
45 R_{12} een alkyl-, alkenyl- of alkinylgroep voorstelt en reductie van de verkregen amiden met bijvoorbeeld lithiaaluminiumhydride tot tertiaire aminen, waarin R_4 een CH_2R_{12} groep weergeeft,
- k) reaktie van primaire aminen met formule 1 met een aldehyde met formule $R_{13}CHO$, waarin R_{13} een alkylgroep, alkenylgroep of alkinylgroep of een keton met formule $R_{14}COR_{15}$, waarin R_{14} en R_{15} , die al of niet gelijk kunnen zijn, een alkyl-, alkenyl-alkinylgroep weergeven of waarin R_{14} en R_{15} tezamen met het
50 koolstofatoom waaraan ze zijn gehecht een alicyclische ring kunnen vormen, kan zijn en reductie van de verkregen iminen of enaminen met bijvoorbeeld natriumboriumhydride, of, indien R_{13} , R_{14} of R_{15} geen alkenyl- of alkinylgroep voorstellen, door katalytische hydrogenering tot secundaire aminen met formule 1, waarin R_3 resp. een $R_{13}CH_1$ - en $R_{14}-(R_{15})CH$ -groep voorstellen,
- l) reaktie van primaire aminen met formule 1 met een niet geminaal digesubstitueerd alkaan met twee of
55 drie koolstofatomen tussen de koolstofatomen die de substituenten bevatten, bijvoorbeeld halogeen, bij voorkeur broom, of p-tolueensulfonyloxy, tot verbindingen met formule 1, waarin R_3 en R_4 tezamen met het stikstofatoom waaraan ze zijn gehecht een hetrocyclische ring die geen andere heteroatomen dan het

stikstofatoom bevatten vormen.

De ketonen met formule 5 kunnen worden bereid door hydrolyse van iminen met formule 16, waarin Y een metaalbevattend gedeelte dat is afgeleid van een organometaalreagens voorstelt. De iminen met formule 16 kunnen worden verkregen door reactie van dit organometaalreagens met een cyaanverbinding met formule 17. Voorbeelden van geschikte organometaalreagentia zijn Grignard-reagentia met formule 5 R_1MgX , waarin X een chloor-, broom- of joodatoom ($Y = MgX$) voorstelt en organolithiumverbinding met formule R_1Li ($Y = Li$).

De ketonen met formule 6 kunnen worden bereid door hydrolyse van iminen met formule 18, waarin Y een metaalbevattend gedeelte afgeleid van een organometaalreagens voorstelt. De iminen met formule 18 10 kunnen worden verkregen door reactie van deze organometaalreagentia met cyaanverbindingen met formule 19. Geschikte organometaalreagentia zijn bijvoorbeeld Grignard-reagentia met formule R_7MgX , waarin X een chloor-, broom- of joodatoom ($Y = MgX$) voorstelt en organolithiumverbindingen met formule R_7Li ($Y = Li$).

Ketonen met formule 5 kunnen worden verkregen door reactie van carbonzuurderivaten, zoals een amide 15 of zuurhalogenide, met een organometaalreagens, bijvoorbeeld door reactie van een zuurchloride met formule 20 met een Grignard-reagens met formule R_1MgX , waarin X een chloor-, broom- of joodatoom voorstelt, bij een lage temperatuur of door reactie van een carbonzuur met formule 21 met een organometaalreagens, bijvoorbeeld een organolithiumverbinding met formule R_1Li .

Ketonen met formule 6 kunnen worden bereid door reactie van carbonzuurderivaten, zoals een amide of 20 zuurhalogenide, met een organometaalreagens, bijvoorbeeld door reactie van een zuurchloride met formule 12 met een Grignard-reagens met formule R_7MgX , waarin X een chloor-, broom- of joodatoom voorstelt, bij een lage temperatuur of door reactie van een carbonzuur met formule 14 met een organometaalreagens, bijvoorbeeld een organolithiumverbinding met formule R_7Li .

Ketonen met formule 5 waarin R_1 een alkylgroep (bijvoorbeeld een methylgroep) voorstelt en ketonen 25 met formule 6 waarin R_7 een alkylgroep (bijvoorbeeld een methylgroep) weergeeft kunnen worden bereid door reactie van een diazo-alkaan (bijvoorbeeld diazomethaan) met aldehyden met resp. formules 22 en 6.

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

- a) reductie van cyaanverbindingen met formule 19 met bijvoorbeeld d-tert.butylaluminiumhydride of 30 diisobutylaluminiumhydride,
 b) reductie van carbonzuurderivaten, bijvoorbeeld:
 i) door reductie van verbindingen met formule 7, waarin Z een $CR_1R_2CONR_3R_4$ groep voorstelt en R_3 en R_4 een andere betekenis hebben dan waterstof, bijvoorbeeld met lithiumdiethoxyaluminiumhydride,
 ii) door reductie van amiden gevormd door reactie van ethyleenimine met een zuurchloride met formule 12, 35 bijvoorbeeld met lithiualuminiumhydride als reductiemiddel,
 iii) door reductie van zuurchloriden met formule 12, bijvoorbeeld met lithiumtri-tert.butoxyaluminiumhydride,
 c) reactie van alcoholen (gevormd door reductie van carbonzuren met formule 14) met bijvoorbeeld met chroomtrioxyde-pyridinecomplex in dichloormethaan onder watervrije omstandigheden.

Verbindingen met formule 7 waarin Z een groep met formule $-CR_1=NOH$ of $-CR_1R_2CR_7=NOH$ is of ethers 40 of esters daarvan, kunnen worden verkregen door reactie van hydroxylamine of een ether of ester daarvan met resp. ketonen met formule 5 of ketonen of aldehyden met formule 6.

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

45 Het bereiden van verbindingen met formule 7 waarin Z een groep met formule $-CR_1=NY$ of $-CR_1R_2=NY$ is hiervoor met betrekking tot verbindingen met resp. formules 16 en 18 beschreven.

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

Verbindingen met formule 7 waarin Z een groep met formule $-CR_1R_2CONR_3R_4$ voorstelt kunnen worden 50 verkregen door reactie van zuurderivaten, zoals esters en zuurhalogeniden (bijvoorbeeld de zuurchloriden met formule 12) met aminen met formule HNR_3R_4 . Verbindingen met formule 7 waarin Z een $CR_1R_2CONH_2$ groep weergeeft kunnen worden bereid uit cyaanverbindingen met formule 19, bijvoorbeeld door hydratatie, met waterige zuren of door reactie met waterstofperoxyde in aanwezigheid van een base.

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

Amiden met formule 10 kunnen worden verkregen door reactie van ammoniak met carbonzuurderivaten, bijvoorbeeld zuurchloriden met formule 12, of uit cyaanverbindingen met formule 19, bijvoorbeeld door

hydratatie met waterige zuren of door reactie met waterstofperoxyde in aanwezigheid van een base.

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

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

Carbonzuren met formules 14, 15 en 21 kunnen worden bereid door hydrolyse, bijvoorbeeld basische hydrolyse, van cyaanverbindingen met resp. formules 19, 23 en 17. De carbonzuren met formules 14 en 15 kunnen worden bereid door reactie van amiden met resp. formules 10 en 11 met salpeterigzuur. Carbonzuren met formule 21 kunnen worden verkregen door reactie van salpeterigzuur met de amiden gevormd door reactie van ammoniak met carbonzuurderivaten, bijvoorbeeld zuurchloriden met formule 20, of door reactie van cyaanverbindingen met formule 17 met waterstofperoxyde in aanwezigheid van een base.

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

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

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

- a) hydrolyse van de cyaangroep tot een carbonzuur met formule 21,
- b) reactie van het carbonzuur met bijvoorbeeld lithiumaluminiumhydride of het boraan-dimethylsulfidecomplex tot de overeenkomstige alcohol,
- c) vervanging van de hydroxylgroep van de alcohol door een afsplitsbare groep, bijvoorbeeld een p-tolueensulfonyloxygroep, en
- d) vervanging van de afsplitsbare groep door een cyaangroep.

Op overeenkomstige wijze kunnen cyaanverbindingen met formule 23 uit cyaanverbindingen met formule 19 worden verkregen. Cyaanverbindingen met formule 19 waarin één of beide substituenten R_1 en R_2 een andere betekenis hebben dan waterstof kunnen uit de overeenkomstige cyaanverbindingen met formule 19, waarin R_1 en/of R_2 een waterstofatoom voorstellen, worden verkregen door bijvoorbeeld alkylering met een alkylhalogenide in aanwezigheid van een base, zoals lithiumdiisopropylamide.

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

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

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

- a) reductie van cyaanverbindingen met formule 17 met bijvoorbeeld di-tert.butylaluminiumhydride of diisobutylaluminiumhydride,
- b) reductie van carbonzuurderivaten, bijvoorbeeld
 - i) door reductie van tertiaire amiden gevormd door reactie van secundaire aminen met zuurchloriden met formule 20, bijvoorbeeld indien het secundaire amine een dialkylamine is onder toepassing van lithiumdiethoxyaluminiumhydride als reductiemiddel of indien het secundaire amine ethyleenimine is onder toepassing van lithiumaluminiumhydride als reductiemiddel,
 - ii) door reductie van zuurchloriden met formule 20 met bijvoorbeeld lithiumtri-ter.butoxyaluminiumhydride.
- c) oxydatie van alcoholen (bereid door reductie van carbonzuren met formule 21) met bijvoorbeeld het chroomtrioxyde-pyridinecomplex in dichloormethaan onder watervrije omstandigheden.

De therapeutische werking van de verbindingen met formule 1 volgens de uitvinding is geïndiceerd door op de volgende wijze het vermogen van deze verbindingen de hypothermische effecten van reserpine om te buigen te bepalen. Mannetjesmuizen (van de Charles River CDI stam) met een gewicht tussen 18 en 30 g werden verdeeld in groepen van 5 en ad libitum voorzien van voedsel en water. Na 5 dagen werd de

lichaamstemperatuur van elke muis oraal opgenomen en de muizen werden intraperitoneaal geïnjecteerd met reserpine (5mg/kg) opgelost in gedeïoniseerd water dat ascorbinezuur (50 mg/ml.) bevatte. De geïnjecteerde hoeveelheid vloeistof bedroeg 10 ml/kg lichaamsgewicht. 9 Uren na het begin van de proef werd het voedsel weggenomen, doch water was nog ad libitum beschikbaar. 24 Uren na het begin van de proef werden de temperaturen van de muizen weer opgenomen en aan de muizen werden de te onderzoeken verbinding gesuspendeerd in een 0,25% 's oplossing van hydroxyethylcellulose (onder de handelsnaam Cellosize QP 15 000 door Union Carbide in de handel gebracht) in gedeïoniseerd water in een dosis van 10 ml/kg lichaamsgewicht toegediend. 3 Uren later werden de temperaturen van alle muizen weer opgenomen. Het percentage omkering van het door reserpine geïnduceerde verlies aan lichaamstemperatuur werd daarna berekend met behulp van de formule:

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

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

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

TABEL

Voorbeeld	
25	I
	1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]ethylamine hydrochloride,
	IV
	N-methyl-1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]ethylamine.hydrochloride,
	II
	N,N-dimethyl-1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]ethylamine.hydrochloride,
	I(d)
	1-[1-(4-joodfenyl)cyclobutyl]ethylamine.hydrochloride,
30	IV(l)
	N-methyl-1-[1-(4-joodfenyl)cyclobutyl]ethylamine.hydrochloride,
	II(b)
	N,N-dimethyl-1-[1-(4-joodfenyl)cyclobutyl]ethylamine.hydrochloride,
	IV(g)
	N-methyl-1-[1-(2-naftyl)cyclobutyl]ethylamine.hydrochloride,
	XIV
	N,N-dimethyl-1-[1-(4-chloor-3-trifluormethylfenyl)cyclobutyl]ethylamine.hydrochloride,
	X(s)
	1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]butylamine.hydrochloride,
35	IV(j)
	N-methyl-1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]butylamine.hydrochloride,
	XI(e)
	N,N-dimethyl-1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]butylamine.hydrochloride,
	X
	1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]butylamine.hydrochloride,
	VIII
	N-methyl-1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]butylamine.hydrochloride,
	XII
	N,N-dimethyl-1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]butylamine.hydrochloride,
40	X(j)
	1-[1-(4-bifenyl)cyclobutyl]butylamine.hydrochloride,
	XI(e)
	N,N-dimethyl-1-[1-(4-bifenyl)cyclobutyl]butylamine.hydrochloride,
	X(r)
	1-[1-(4-chloor-3-fluorfenyl)cyclobutyl]butylamine.hydrochloride,
	VII(b)
	N-formyl-1-[1-(4-chloor-3-fluorfenyl)cyclobutyl]butylamine,
	X(k)
	1-[1-(3-chloor-4-methylfenyl)cyclobutyl]butylamine.hydrochloride,
45	VII(d)
	N-formyl-1-[1-fenylcyclobutyl]butylamine,
	X(w)
	1-[1-(3-trifluormethylfenyl)cyclobutyl]butylamine.hydrochloride,
	X(l)
	1-[1-(naft-2-yl)cyclobutyl]butylamine.hydrochloride,
	X(v)
	1-[1-(6-chloornaft-2-yl)cyclobutyl]butylamine,
	IX(a)
	N-methyl-1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]-2methylpropylamine.hydrochloride,
50	I(c)
	1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]pentylamine.hydrochloride,
	IV(k)
	N-methyl-1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]pentylamine.hydrochloride,
	XI(a)
	N,N-dimethyl-1-[1-fenylcyclobutyl]-3-methylbutylamine.hydrochloride,
	X(c)
	1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]-3-methyl butylamine.hydrochloride,
	IX(e)
	N-methyl-1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]-3-methylbutylamine.hydrochloride,
55	XI
	N,N-dimethyl-1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]-3-methyl-butylamine.hydrochloride,
	VIII(a)
	N-formyl-1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]-3-methylbutylamine,

TABEL (vervolg)

Voorbeeld

5	XI(i)	N,N-dimethyl-1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]-3-methyl-butylamine.hydrochloride,
	IX(j)	N-methyl-1-[1-(naph-2-yl)cyclobutyl]-3-methylbutylamine.hydrochloride,
	IX(l)	N-methyl-1-[1-(3,4-dimethylfenyl)cyclobutyl]-3-methyl-butylamine.hydrochloride,
	X(i)	{1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl}(cyclopropyl)methylamine.hydrochloride,
	IX(d)	N-methyl-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl](cyclopentyl)methylamine.hydrochloride,
10	X(g)	{1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl}(cyclohexyl)methylamine.hydrochloride,
	IX(i)	N-methyl-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl](cyclohexyl)methylamine.hydrochloride,
	X(n)	{1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl}(cyclohexyl)methylamine.hydrochloride,
	IX(k)	N-methyl-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl](cyclohexyl)methylamine.hydrochloride,
	X(m)	{1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl}(cycloheptyl)methylamine.hydrochloride,
15	X(u)	1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]-2-cyclopropylethylamine.hydrochloride,
	XI(f)	N,N-dimethyl-1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]-2-cyclohexyl-ethylamine.hydrochloride,
	X(e)	α -[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]benzylamine.hydrochloride,
	VIII(a)	N-methyl- α -[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]benzylamine.hydrochloride,
	X(z)	1-[1-(4-chloor-2-fluorfenyl)cyclobutyl]butylamine,
20	XI(l)	N,N-dimethyl-1-[1-(4-chloor-2-fluorfenyl)cyclobutyl]butylamine.hydrochloride,
	XLI	1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]methyl}propylamine.hydrochloride,
	XXXV(a)	N,N-dimethyl-1-{1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl}methyl}propylamine.hydrochloride,
	XXVII(b)	N,N-dimethyl-2-[1-(4-joodfenyl)cyclobutyl]ethylamine.hydrochloride,
	XXI	N-ethyl-1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]ethylamine.hydrochloride en
25	XXII	N,N-diethyl-1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]ethylamine.hydrochloride.

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

Voorbeeld I

Een oplossing van 25 g 3,4-dichloorbenzylcyanide en 15 ml 1,5-dibroompropan in 150 ml droge dimethylsulfoxyde werd in een stikstofatmosfeer toegedruppeld aan een geroerd mengsel van 7,5 g natriumhydride gedispergeerd in 7,5 g minerale olie en 200 ml dimethylsulfoxyde bij een temperatuur tussen 30 en 35°C. Het mengsel werd 2 uren bij kamertemperatuur geroerd en daarna werden 8 ml propanol-2 en daarna 110 ml water toegedruppeld. Het mengsel werd door diatomeeënaarde gefiltreerd en het vaste residu werd gewassen met ether. De etherlaag werd afgescheiden, gewassen met water, gedroogd en ingedampt. Door destilleren werd 1-(3,4-dichloorfenyl)-1-cyclobutaancarbonitril (kookpunt: 108–120°C bij 0,15 mm Hg) gewonnen. Deze methode is een modificatie van die beschreven door Butler en Pollatz (J. Org. Chem., 36, (9, 1971), 1308–1309).

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

Op de hiervoor beschreven wijze bereide 1-acetyl-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutaan (9,1 g), 6,5 ml formamide en 3 ml 98%'s mierzuur werden 16 uren bij 180°C verhit, waardoor N-formyl-1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]ethylamine werd verkregen. Daarna voegde men 20 ml geconcentreerd zoutzuur toe en verhitte het mengsel 3 uren onder terugvloeiing. Vervolgens werd de oplossing afgekoeld gewassen met ether en voegde men een natriumhydroxydeoplossing toe. Het produkt werd geëxtraheerd met ether en het etherextract werd gewassen met water, gedroogd en ingedampt. Door destilleren werd 1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]ethylamine (kookpunt: 112–118°C bij 0,2 mm Hg) afgescheiden. Het amine werd opgelost in propanol-2 en geconcentreerd zoutzuur en de verkregen oplossing werd drooggedampt,

waardoor men 1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]ethylamine.hydrochloride (smeltpunt: 185–195°C) verkreeg. (formule 1, n = 0; R₁ = Me; R₂, R₃ en R₄ = H; R₅ = 4-Cl en R₆ = 3-Cl).

5 Voorbeeld Ia

De hiervoor beschreven bereiding van N-formyl-1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]ethylamine (smeltpunt: 124–125°C) (voorbeeld I(a), formule 1, n = 0; R₁ = Me; R₂=H; R₃=H; R₄=CHO; R₅=4-Cl en R₆=3-Cl) werd herhaald en het produkt werd afgescheiden door het reaktiemengsel af te koelen en het gevormde vaste produkt af te filteren. Het formamide werd daarna gehydrolyseerd met geconcentreerd waterstofchloride in gedenatureerde alcohol, waardoor het hydrochloride van 1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]ethylamine werd verkregen.

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

15

Verbindingen met formule 34

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

A. Waterige HCl-industriële gedenatureerde alcohol.

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

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

D. Geconcentreerde HCl-industriële gedenatureerde alcohol.

35

Voorbeeld II

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

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

45

Verbindingen met formule 26

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

Voorbeeld III

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

5

Voorbeeld IV

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

15

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

Verbindingen met formule 27

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

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

40

Voorbeeld V

Een mengsel van 50 ml van een 70 %'s oplossing van ethylamine in water en 100 ml water werd geleidelijk gemengd met een mengsel van 50 ml 98 %'s mierzuur en 100 ml water, waardoor een neutrale oplossing werd verkregen die bij 100°C/100 mm Hg werd ingedampt totdat 180 ml water waren verzameld. Het residu werd verhit op 140°C en 10,4 g 1-acetyl-1-[(4-chloorfenyl)cyclobutaan, op analoge wijze bereid als beschreven in voorbeeld I voor 1-acetyl-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutaan, en 10 ml 98 %'s mierzuur werden toegevoegd. Men verhitte dit mengsel 16 uren in een oliebad op een temperatuur van 180–200°C. Daarna destilleerde men het mengsel totdat een inwendige temperatuur van 170°C was bereikt en men hield het mengsel 2 uren op deze temperatuur. Eventueel aanwezig vluchtig materiaal werd door destilleren bij 160°C/20 mm Hg verwijderd en het residu werd 3 uren onder terugvloeiing verhit met 15 ml geconcentreerd zoutzuur en 15 ml industriële gedenatureerde alcohol (IMS). De IMS werd met een roterende verdamping-sinrichting verdampt en het residu werd uitgewassen met ether. De pH van de waterfase werd met natriumhydroxide ingesteld op 12 en men extraheerde met ether. Het verkregen etherextract werd gedroogd en hieruit verkreeg men na verdampen een residu, dat met zoutzuur werd behandeld. Aldus verkreeg men N-ethyl-1-[1-(4-chloorfenyl)-cyclobutyl]ethylamine.hydrochloride (smeltpunt: 203–205°C) (formule 1 n = 0; R₁ = Me; R₂ = H; R₃ = Et; R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = H).

55

Voorbeeld VI

- 15 g 1-(4-Chloorfenyl)-1-cyclobutaancarbonitril, op een wijze bereid analoog aan 1-(3,4-dichloorfenyl)-cyclobutaancarbonitril van voorbeeld I, in 50 ml droge ether werden toegevoegd aan het produkt van de reaktie van 3,18 g magnesiumkrullen en 15,99 g propylbromide in 50 ml droge ether. De ether werd
- 5 vervangen door tetrahydrofuran en het mengsel werd 18 uren onder roeren verhit onder terugvloeiing. Men koelde het mengsel af en voegde ijs en daarna 52 ml geconcentreerd zoutzuur toe. Men roerde het verkregen mengsel 10 uren onder terugvloeiing en extraheerde met ether. Uit de etherextracten verkreeg men een residu, waaruit 1-butyryl-1-(4-chloorfenyl)cyclobutaan (kookpunt: 106–108°C/0,3 mm Hg) werd gedestilleerd.
- 10 Men voegde een mengsel van het keton dat op de hiervoor beschreven wijze was bereid (21 g) en 6 ml 98%'s mierzuur gedurende 1,5 uren en bij 160°C toe aan 15 ml formamide. Na het toevoegen verhoogde men de temperatuur tot 180–185°C en hield het reaktiemengsel 5 uren binnen dit traject. Men koelde het mengsel af en extraheerde met chloroform, waardoor men een dikke gom verkreeg, waaruit door verhitten met petroleumether (kookpunt: 60–80°C) een kleurloos vast produkt werd verkregen dat uit petroleumether
- 15 (kookpunt: 60–80°C) werd geherkristalliseerd. Aldus verkreeg men N-formyl-1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]butylamine (smeltpunt: 97,5–98,5°C (formule 1 n = 0; R₁ = propyl; R₂ = H; R₃ = H; R₄ = CHO; R₅ = 4-Cl; R₆ = H).

Voorbeeld VII

- 20 Een oplossing van 35,2 g 1-(3,4-dichloorfenyl)-1-cyclobutaancarbonitril, bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld I, in 100 ml ether werd toegevoegd aan een oplossing van propylmagnesiumbromide, dat was bereid door reaktie van 32 g propylbromide met 6,36 g magnesiumkrullen in 100 ml ether. Men verving de ether door droge toluen en verhitte het mengsel 1 uur onder terugvloeiing. Daarna voegde men 200 ml water en vervolgens 120 ml geconcentreerd zoutzuur toe en verhitte het mengsel 1 uur onder terugvloeiing.
- 25 Het reaktiemengsel werd geëxtraheerd met ether en na wassen en drogen van het extract verkreeg men een residu, waaruit 1-butyryl-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutaan (kpt.: 120–128°C bij 0,25 mm Hg) werd gedestilleerd.
- 37,0 G van het keton dat op de hiervoor beschreven wijze was bereid en 9 ml 98%'s mierzuur werden bij 170°C toegevoegd aan 23,5 ml formamide, waarna men de temperatuur 5 uren op 175–180°C hield. Men
- 30 voegde nog een portie van 4,5 ml mierzuur toe en hield het mengsel nog 15 uur op een temperatuur tussen 175 en 180°C. Men extraheerde het mengsel met ether, waaruit men door verdampen een dikke olie verkreeg, die uit petroleumether (kookpunt: 60–80°C) werd gekristalliseerd. Aldus verkreeg men N-formyl-1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]butylamine met een smeltpunt van 103–105°C (formule I, n = 0; R₁ = propyl; R₂ = H; R₃ = H; R₄ = CHO; R₅ = 4-Cl en R₆ = 3-Cl)
- 35 Op analoge wijze als hiervoor beschreven werden de volgende verbindingen bereid:

Verbindingen met formule 28

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

Voorbeeld VIII

- Men voegde 4,0 g van het produkt van voorbeeld VII in 25 ml droge tetrahydrofuran in een stikstofatmosfeer
- 50 snel toe aan een geroerd mengsel van 1,4 g lithiumaluminiumhydride in 25 ml droge tetrahydrofuran. Daarna verhitte men het mengsel 5 uren onder terugvloeiing en koelde het vervolgens af. Men voegde 15 ml water en daarna 3 ml van een 10%'s natriumhydroxydeoplossing toe en filterde het mengsel door diatomeeënaarde. Het produkt werd geëxtraheerd met ether, teruggeëxtraheerd met 5N-zoutzuur en de waterlaag werd alkalisch gemaakt en geëxtraheerd met ether. Men verkreeg uit het etherextract een olie,
- 55 die werd opgelost in 5 ml propanol-2 en voegde geconcentreerd zoutzuur toe tot pH 2. Door indampen van de verkregen oplossing verkreeg men een wit produkt, dat werd verzameld, gewassen met aceton en gedroogd. Het produkt was N-methyl-1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]butylaminehydrochloride en had een

smeltpunt van 234–235°C. (formule 1 n = O; R₁ = propyl; R₂ = H; R₃ = H; R₄ = Me; R₅ = 4-Cl en R₆ = 3-Cl).
Op analoge wijze als hiervoor beschreven werden de volgende verbindingen bereid:

Verbindingen met formule 27

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

10

Voorbeeld IX

Men voegde bij een temperatuur tussen 25 en 30°C een oplossing van 10 g van het produkt van voorbeeld VII in 50 ml ether toe aan 40 ml van een 70%’s oplossing van natrium bis (2-methoxyethoxy)aluminium-
15 hydride merkgerichtigd in toluen. Daarna roerde men het mengsel 4 uren bij deze temperatuur. Vervolgens druppelde men onder koelen 25 ml water toe en filtreerde het mengsel door diatomeeënaarde. Daarna voegde men waterige natriumhydroxyde toe en extraheerde met ether. Het etherextract werd gewassen met water en teruggeëxtraheerd met 5N-zoutzuur. Op het scheidingsvlak scheidde zich een wit, vast produkt
20 (smeltpunt: 232–235°C) af, dat werd verzameld. Men voegde aan de waterfase een base toe en extraheerde verder met ether. Door indampen van het etherextract verkreeg men een olie, die werd opgelost in 5 ml propanol-2 en voegde geconcentreerd zoutzuur toe tot pH 2.

Door droogdampen verkreeg men een wit, vast produkt (smeltpunt: 233–236°C). Men voegde de witte vaste produkten samen en herkristalliseerde uit propanol-2. Aldus verkreeg men N-methyl-1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]butylamine.hydrochloride (smeltpunt: 236–237°C) (formule 1 n = O; R₁ = propyl; R₂ =
25 H; R₃ = H; R₄ = Me; R₅ = 4-Cl en R₆ = 3-Cl).

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

Verbindingen met formule 27

35	Voorbeeld	R ₁	R ₅	R ₆	smpt. (°C)
	IX(a)	isopropyl	Cl	H	257–259°
	IX(b)	sec.butyl	Cl	H	209–212°
	IX(c)	isobutyl	Cl	H	225–233°
40	IX(d)	cyclopentyl	Cl	H	252–256°
	IX(e)	n-hexyl	Cl	H	117–118°
	IX(f)	4-methoxyfenyl	Cl	H	264–266°
	IX(g)	3-methoxyfenyl	Cl	H	254–255°
	IX(h)	2-methoxyfenyl	Cl	H	149–153°
45	IX(i)	cyclohexyl	Cl	H	170–172°
	IX(j)	isobutyl		-(CH = CH ₂)-	256–259°
	IX(k)	cyclohexyl	Cl	Cl	223–224°
	IX(l)	isobutyl	Me	Me	(1)
	IX(m)	n-propyl	OMe	H	173–175°
50	IX(n)	methyl	fenyl	H	116–118°

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

Voorbeeld X

55 Men mengde 4 g van het produkt van voorbeeld VII, 25 ml van dimethylether van diethyleenglycol, 10 ml water en 10 ml geconcentreerd zoutzuur en verhitte dit mengsel 9 uren onder terugvloeiing. Daarna waste men de oplossing met ether en voegde een waterige natriumhydroxydeoplossing toe voordat geëxtraheerd

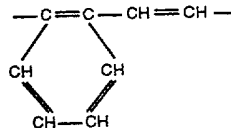
werd met ether. Men waste het etherextract met een natriumchlorideoplossing en water en verkreeg bij indampen een olie. Men loste 3,19 g van deze olie op in een mengsel van 4 ml propanol-2 en 20 ml ether en voegde 1,5 ml geconcentreerd zoutzuur toe. Het oplosmiddel werd onder verminderde druk verdampt. Door herhaald oplossen in industriële gedenatureerde alcohol en verdampen onder verminderde druk

- 5 verkreeg men een gom, die bij verwarmen onder verminderde druk vast werd. Het produkt werd geherkristalliseerd uit petroleumether (kookpunt: 100–120°C) en had een smeltpunt van 201–203°C. Het produkt was 1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]butylamine.hydrochloride (formule 1 n = 0; R₁ = propyl; R₂ = H; R₃, R₄ = H; R₅ = 4-Cl en R₆ = 3-Cl).

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

Verbindingen met formule 34

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



45

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

(b) diethyleenglycoldimethylether vervangen door ethyleenglycoldimethylether.

- 50 Op analoge wijze als hiervoor beschreven werden 1-[1-(4-chloor-2-fluorfenyl)cyclobutyl]butylamine (kpt.: 99°C/0,05 mm) (formule 1 n = 0; R₁ = propyl; R₂, R₃ en R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = 2-F), 1-[1-(2-fluorfenyl)cyclobutyl]butylamine.hydrochloride (smeltpunt: 175–177°C). (formule 1 n = 0; R₁ = propyl; R₂, R₃, R₄, R₅ = H en R₆ = 2-F) en 1-[1-(4-chloor-2-methyl)cyclobutyl]butylamine.hydrochloride (smpt.: 188–190°C) (formule 1 n = 0; R₁ = propyl; R₂, R₃ en R₄ = H; R₅ = 4-Cl en R₆ = 2-Me) bereid als in resp. de voorbeelden X(z), X(aa) en X(bb).

Voorbeeld XI

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

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

15

Verbindingen met formule 26

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

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

35 *Voorbeeld XI(1)*

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

40 *Voorbeeld XII*

Men mengde 8,3g van het produkt van voorbeeld VII, 50 ml van de dimethylether van diethyleenglycol, 20 ml water en 20 ml geconcentreerd zoutzuur en verhitte dit mengsel 16 uren onder terugvloeiing. Daarna goot men het mengsel uit in water, voegde een waterige natriumhydroxydeoplossing toe en extraheerde het produkt in ether. Door indampen verkreeg men een donkere olie. Men mengde een monster van deze olie (7,9 g), 0,7 ml water en 6,5 ml mierzuur en voegde 6,5 ml formaldehyde toe. Men verhitte dit mengsel 2 uren onder terugvloeiing en concentreerde het daarna, waarna men 10 ml geconcentreerd zoutzuur en 10 ml propanol-2- toevoegde. Door droogdampen verkreeg men N,N-dimethyl-1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]butylamine.hydrochloride (smeltpunt: 195–196°C) als een wit, vast produkt (formule 1 n = 0; R₁ = propyl; R₂ = H; R₃, R₄ = Me; R₅ = 4-Cl en R₆ = 3-Cl).

50

Voorbeeld XIII

Men voegde 37,6 g 1-(4-chloorfenyl)-1-cyclobutaancarbonitril, op analoge wijze bereid als 1-(3,4-dichloorfenyl)-1-cyclobutaancarbonitril beschreven in voorbeeld I, toe aan een oplossing van 32,4 g kaliumhydroxyde in 370 ml diethyleenglycol en verhitte dit mengsel 3,5 uren onder terugvloeiing. Daarna goot men het reactiemengsel uit in een mengsel van ijs en water en waste de verkregen oplossing met ether. Men voegde de waterlaag toe aan een mengsel van 100 ml geconcentreerd zoutzuur en ijs en

55

verzamelde het verkregen neerslag van 1-(4-chloorfenyl)-1-cyclobutaancarbonsuur (smeltpunt: 86–88°C), waste met water en droogde het.

- Men druppelde een oplossing van 10,5 g van het zuur, bereid als hiervoor beschreven, in 150 ml tetrahydrofuran in een stikstofatmosfeer toe aan een geroerde suspensie van 2 g lithiaaluminiumhydride in 150 ml tetrahydrofuran. Daarna roerde men het mengsel 2 uren onder terugvloeiing en voegde water toe. Het mengsel werd gefiltreerd door diatomeeënaarde en extraheerde het produkt in ether. Na wassen met water en drogen en verdampen van de ether verkreeg men een residu, dat uit petroleumether (kookpunt: 60–80°C) werd geherkristalliseerd. Het produkt was 1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]methylalcohol (smeltpunt: 60–62°C).
- Men druppelde een oplossing van 60 g van de alcohol, bereid op de hiervoor beschreven wijze, in 52 ml pyridine toe aan een oplossing van 60 g p-tolueensulfonylchloride in 100 ml pyridine, die met ijs werd gekoeld. Men liet de temperatuur oplopen tot kamertemperatuur en hield het reaktiemengsel 18 uren op deze temperatuur. Door het reaktiemengsel uit te gieten in een mengsel van ijs en 200 ml geconcentreerd zoutzuur sloeg 1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]methyl p-tolueensulfonaat (smeltpunt: 99–100°C) neer.
- Men verhitte een oplossing van 97 g van de sulfonaatverbinding, die op de hiervoor beschreven wijze was bereid, en 16,6 g natriumcyanide in 370 ml dimethylsulfoxyde 18 uren op een stoombad. Daarna goot men het mengsel op water en extraheerde met ether. Na wassen en drogen werd de ether verdampt, waardoor een vast residu van 2-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]acetonitril (smeltpunt: 63–65°C) achterbleef.
- Men roerde een oplossing van 16,5 g di-iso-propylamine in 50 ml tetrahydrofuran in een stikstofatmosfeer bij 0°C en druppelde 100 ml van een 1,6 M oplossing van n-butyllithium in 100 ml hexaan toe. Men roerde het reaktiemengsel 30 min. en koelde het daarna af tot –78°C. Daarna druppelde men een oplossing van 9,5 g 2-[1-(4-dichloorfenyl)cyclobutyl]acetonitril, op de hiervoor beschreven wijze bereid, in 25 ml droge tetrahydrofuran toe. Men liet de temperatuur van het reaktiemengsel oplopen tot 0°C en roerde het mengsel daarna eerst 10 min., alvorens men een oplossing van 10 ml methyljodide in 10 ml tetrahydrofuran toevoegde. Vervolgens voegde men 75 ml tetrahydrofuran toe, waardoor men een homogene oplossing verkreeg, waarna men nog een oplossing van 4 ml methyljodide in 10 ml tetrahydrofuran toevoegde. Men roerde het mengsel 2 uren bij kamertemperatuur en voegde daarna 50 ml water toe. De waterige fase werd gewassen met ether en de ether werd gecombineerd met de organische fase van het reaktiemengsel. De gecombineerde organische fasen werden drie malen gewassen met 5N-zoutzuur, drie malen met water, gedroogd en ingedampt, waardoor men een olie verkreeg, die vast werd en werd herkristalliseerd uit industriële gedenatureerde alcohol. Aldus verkreeg men 2-[1-(4-dichloorfenyl)cyclobutyl]-2-methylpropionitril (smeltpunt: 73–75°C).
- Men verhitte 4 g van het op de hiervoor beschreven wijze bereide nitril onder terugvloeiing met 8 g kaliumhydroxyde gedurende 24 uren in 40 ml diethyleenglycol. Daarna koelde men het reaktiemengsel af, voegde het toe aan 50 ml water en waste de waterfase twee malen met ether. De waterfase werd aangezuurd met 5N zoutzuur en geëxtraheerd met drie porties ether. De samengevoegde etherextracten werden gewassen met water, gedroogd en ingedampt, waardoor men een wit vast produkt verkreeg, dat werd geherkristalliseerd uit petroleumether (kookpunt: 60–80°C). Aldus verkreeg men 2-[1-(4-dichloorfenyl)-cyclobutyl]-2-methylpropionzuur (smeltpunt: 95–110°C).
- Men voegde 10 ml oxalychloride toe aan 2 g van het zuur dat op de hiervoor beschreven wijze was bereid. Nadat de aanvankelijke troebeling was verdwenen werd het mengsel 1 uur onder terugvloeiing verhit. De overmaat oxalychloride werd afgedestilleerd en de achterblijvende olie werd toegevoegd aan 75 ml geconcentreerde ammonia. Er vormde zich een olieachtig vast produkt, dat in ethylacetaat werd geëxtraheerd. Het extract werd gewassen met water, gedroogd en ingedampt, hetgeen 2-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]-2-methyl propionamide opleverde.
- Men loste 1,34 g van het op de hiervoor beschreven wijze bereide amide op in een mengsel van 8 ml acetonitril en 8 ml water, voegde 3,4 g jodozobenzeenbistrifluoracetaat toe en roerde het mengsel 5,5 uren bij kamertemperatuur. Daarna voegde men 75 ml water en 8 ml geconcentreerd zoutzuur toe en extraheerde het mengsel met ether. Het etherextract werd gewassen met 5N zoutzuur en de waterfase werd alkalisch gemaakt en geëxtraheerd met verdere porties ether, die werden gedroogd en ingedampt. Aldus verkreeg men een olie, die men in petroleumether (kookpunt: 80–100°C) oploste, waarna men droog waterstofchloridegas door de oplossing leidde. Door affiltreren verkreeg men 1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]-1-methylethylamine.hydrochloride (smeltpunt: 257–259°C). (formule 1 n = 0; R₁, R₂ = Me; R₃, R₄ = H; R₅ = 4-Cl en R₆ = H).

Voorbeeld XIV

Men mengde 3,4 g van het produkt van voorbeeld IV(h) met 0,72 waterrijke natriumformiaat, 10 ml 98 %'s mierzuur en 5 ml van een 37–40%’s waterige formaldehyde-oplossing en verhitte dit mengsel 16 uren op een temperatuur tussen 85 en 95°C. Daarna verdunde men het mengsel met 50 ml water en stelde de pH 5 ervan met een waterige natriumhydroxyde-oplossing in op 10. Men extraheerde de basische waterige oplossing met ether, waste met water en droogde boven magnesiumsulfaat. Vervolgens borrelde men droog waterstofchloridegas door het etherextract, waardoor men een wit neerslag van N,N-dimethyl-1-[1-(4-chloor-3-trifluormethylfenyl)cyclobutyl]ethylamine.hydrochloride (smeltpunt: 246–247°C) (formule 1 n = 0; R₁ = Me; R₂ = H; R₃, R₄ = Me; R₅ = 4-Cl en R₆ = 3-CF₃) verkreeg.

10

Voorbeeld XV

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

15

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

25

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

Voorbeeld XVI

30 Een oplossing van 15,7 g broombenzeen in 50 ml ether werd in een stikstofatmosfeer onder koelen toege druppeld aan 2,4 g magnesiumkrullen. Daarna werd een oplossing van 19,1 g 1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutaancarbonitril, op overeenkomstige wijze bereid als beschreven in voorbeeld I voor 1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutaancarbonitril, in 50 ml ether toegevoegd en de ether werd vervangen door 130 ml droge toluen. Vervolgens verhitte men het reaktiemengsel een uur op een stoombad. Men voegde een 35 monster (20 ml) van de verkregen oplossing toe aan een oplossing van 1 g natriumboriumhydride in 60 ml van de dimethylether van diethyleenglycol en roerde het mengsel 1,5 uur. Daarna voegde men langzaam 60 ml water toe en extraheerde de waterlaag met toluen. De toluenextracten werden gewassen met water, gedroogd en ingedampt, waardoor men een residu verkreeg dat in 50 ml methanol werd opgelost. Daarna 40 voegde men 5 ml 6N-zoutzuur toe, filtreerde de oplossing en dampte in. Door behandelen met droge aceton verkreeg men α -[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]benzylamine.hydrochloride (smeltpunt: 277–279°C) (formule 1 n = 0; R₁ = Ph; R₂ = H; R₃, R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = H).

Voorbeeld XVII

Men druppelde 62 ml methylformiaat onder roeren en met een dusdanige snelheid aan 85,5 ml isopropyl- 45 amine toe, dat het reaktiemengsel zachtjes bleef terugvloeien. Na het toevoegen roerde men nog gedurende 2 uren. Men destilleerde de methanol bij 100°C af en verkreeg N-isopropylformamide (kookpunt: 108–109°C/25 mm Hg) door destilleren.

Men voegde 10,4 g 1-acetyl-1-(4-chloorfenyl)cyclobutaan, op analoge wijze bereid als beschreven in voorbeeld I voor 1-acetyl-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutaan, en 5 ml 98%’s mierzuur toe aan 43,5 g 50 N-isopropylformamide en verhitte het mengsel 4 uren op 180°C. Men destilleerde de overmaat uitgangsmateriaal onder verminderde druk (20 mm.Hg) af, waardoor een viskeus residu achterbleef, dat men 6 uren onder terugvloeien verhitte met 30 ml geconcentreerd zoutzuur. Vervolgens waste men het reaktiemengsel met ether totdat een kleurloze oplossing werd verkregen. De waterfase werd alkalisch gemaakt, geëxtraheerd met ether, gedroogd en ingedampt, waardoor men een olie verkreeg die men oploste in 5N-zoutzuur. 55 Door verdampen verkreeg men een gele olie, die met petroleumether (kookpunt: 62–68°C) werd behandeld, waardoor men N-isopropyl-1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]ethylamine.hydrochloride (smeltpunt: 170–174°C) verkreeg. (formule 1 n = 0; R₁ = Me; R₂ = H; R₃ = isopropyl; R₄ = H; R₅ = 4-CL en R₆ = H).

Voorbeeld XVIII

- Men voegde 7,0 g 1-acetyl-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutaan, bereid als beschreven in voorbeeld I, langzaam toe aan een mengsel van 25 ml pyrrolidine en 15 ml 98%'s mierzuur, dat 5 uren op 130–135°C was verhit. Men roerde het mengsel en verhitte het 16 uren op 160–165°C. Na afkoelen goot men het mengsel uit op 5 200 ml 5N-zoutzuur. Men waste de oplossing met ether, maakte met een waterige natriumhydroxyde-oplossing alkalisch en extraheerde met ether. Het etherextract werd gewassen met water, gedroogd en men leidde waterstofchloridegas in het extract, dat daarna werd drooggedampt. Het residu werd behandeld met droge ether, waardoor men een vast produkt verkreeg, dat uit propanol-2 werd geherkristalliseerd. Aldus verkreeg men N-1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]ethylpyrrolidine.hydrochloride (smeltpunt: 233–10 235°C) (formule 1 $n = 0$; $R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{H}$; R_3 en R_4 vormen tezamen met een stikstofatoom waaraan ze zijn gehecht een pyrrolidinering; $R_5 = 4\text{-Cl}$ en $R_6 = 3\text{-Cl}$).

Voorbeeld XIX

- 10,5 g 1-(4-chloorfenyl)-1-cyclobutaancarbonsuur, bereid als beschreven in voorbeeld XIII, werd 2,5 uren onder terugvloeiing verhit in 20 ml thionylchloride. Men destilleerde de overmaat thionylchloride af en destilleerde het zuurchloride van het hiervoor genoemde zuur (kookpunt: 82–96°C bij 0,2 mm Hg). Men voegde een oplossing van 23,0 g van het zuurchloride in 100 ml droge tetrahydrofuran langzaam toe aan het produkt van de reactie van 3,0 g magnesiumkrullen en 12,0 g ethylbromide in droge tetrahydrofuran bij een temperatuur van –70 tot –60°C. Men hield het reaktiemengsel een uur op –60°C, waarna men 20 de temperatuur liet oplopen tot 0°C. Daarna voegde men 50 ml water en vervolgens onder koelen 150 ml 5N-zoutzuur toe. Men extraheerde het reaktiemengsel met ether, waste met water en een natriumbicarbonaatoplossing en droogde. Het oplosmiddel werd verdampt en men verkreeg door destilleren 1-propionyl-1-(4-chloorfenyl)cyclobutaan (kookpunt: 96–104°C bij 0,25 mm Hg). Het op de hiervoor beschreven wijze verkregen keton werd op analoge wijze als beschreven in voorbeeld 25 XII omgezet in N,N-dimethyl-1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]propylamine.hydrochloride (smeltpunt: 213–215°C) (formule 1 $n = 0$; $P_1 = \text{Et}$; $R_2 = \text{H}$; R_3 , $R_4 = \text{Me}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$ en $R_6 = \text{H}$).

Voorbeeld XX

- Men bracht in een autoclaaf 61g 1-acetyl-1-(4-chloorfenyl)cyclobutaan (op overeenkomstige wijze bereid als 30 beschreven in voorbeeld I voor 1-acetyl-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutaan), 0,75 g platina-oxyde, 60 g van een 33%'s oplossing van methylamine in ethanol en 30 ml ethanol. Men vulde de autoclaaf met waterstof en hield haar 10 uren op 60°C en een druk van 20 bar. Daarna filterde men het reaktiemengsel door houtskool en water de vaste produkten met absolute alcohol. Daarna verdampte men de oplosmiddelen en schudde een monster van het residu (10 g) met 50 ml 2M-zoutzuur en 50 ml ether. De waterlaag werd 35 alkalisch gemaakt en met ether geëxtraheerd. Uit de etherextracten verkreeg men bij verdamping een vloeistof, die werd gedestilleerd bij 109°C en 0,3 mm Hg. Aldus verkreeg men N-methyl-1-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]ethylamine (formule 1 $n = 0$; $R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{Me}$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$ en $R_6 = \text{H}$).

Voorbeeld XXI

- 40 Men voegde 2,0 g natriumboriumhydride toe aan een oplossing van 1,5 g 1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]-ethylamine (bereid door behandeling van het produkt van voorbeeld I met waterige natriumhydroxyde) in 30 ml ijsazijn. Daarna verhitte men het mengsel 16 uren op een temperatuur tussen 95 en 100°C en koelde daarna af. Men voegde een oplossing van natriumhydroxyde in water toe en extraheerde het reaktiemengsel met ether. Men schudde het etherextract met 5N-zoutzuur, waste de waterlaag met ether, maakte 45 alkalisch en extraheerde met ether. Vervolgens leidde men waterstofchloridegas in het etherextract, dat men vervolgens droogdampte. Door behandelen met aceton verkreeg men N-ethyl-1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]ethylamine.hydrochloride (smeltpunt: 211–212°C). (formule 1 $n = 0$; $R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{Et}$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$ en $R_6 = 3\text{-Cl}$).

Voorbeeld XXII

- 50 Een mengsel van 0,5 g N-ethyl-1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]ethylamine (bereid door behandeling van het produkt van voorbeeld XXI met een waterige oplossing van natriumhydroxyde) en 1 ml azijnzuuranhydride werd 30 min. verhit op een temperatuur tussen 40 en 45°C. Daarna werd het reaktiemengsel alkalisch gemaakt en geëxtraheerd met ether. Het etherextract werd gewassen, gedroogd en ingedampt, waardoor 55 men N-acetyl-N-ethyl-1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]ethylamine als een olie verkreeg. Men loste deze olie op in 10 ml tetrahydrofuran en druppelde hieraan 0,5 ml van het boraan-dimethylsulfoxyde-complex toe. Vervolgens roerde men het reaktiemengsel 2 uren bij kamertemperatuur en

verhitte het vervolgens 30 min. op een temperatuur tussen 35 en 40°C. Na afkoelen maakte men het reaktiemengsel alkalisch en extraheerde met ether. Men leidde waterstofchloridegas door het gedroogde etherextract, dat men daarna droogdampte. Door behandeling met ether verkreeg men N,N-diethyl-1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]ethylamine.hydrochloride, smeltpunt: 119–201°C. (formule 1 n = 0; R₁ = Me; R₂ = H; R₃, R₄ = Et; R₅ = 4-Cl en R₆ = 3-Cl).

Voorbeeld XXIII

Een mengsel van 2,2 g 1-acetyl-1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutaan (bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld I), 7 g ammoniumacetaat, 0,4 g natriumcyaanboriumhydride en 28 ml methanol werd 4 dagen bij kamertemperatuur geroerd. Daarna werd het reaktiemengsel uitgegoten in een mengsel van ijs en water en het verkregen mengsel werd geëxtraheerd met ether. Het etherextract werd gewassen met water en gedroogd en de ether werd verwijderd, waardoor men 1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]ethylamine als een olie verkreeg. Deze werd in de vorm van de vrije base geïdentificeerd volgens standaard analytische methoden als de verbinding van voorbeeld I.

Voorbeeld XXIV

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

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

Voorbeeld XXV

Men voegde een 1M oplossing van diisobutylaluminiumhydride in 200 ml hexaan in een stikstofatmosfeer en bij een temperatuur lager dan –30°C toe aan een oplossing van 31,4 g 1-fenyl-1-cyclobutaanarbonitril in 100 ml ether. Men hield de temperatuur 30 min. onder 0°C en voegde bij een temperatuur van –10°C 200 ml 5N-zoutzuur toe. Daarna waste men het reaktiemengsel met petroleumether (kookpunt: 60–80°C) en verwarmde vervolgens tot 40°C. Men extraheerde het reaktiemengsel met petroleumether (kookpunt: 60–80°C), droogde het extract en dampte in, waardoor men 1-fenyl-1-cyclobutaan-carbaldehyde als een olie verkreeg.

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

$n = 0$; $R_1 = \text{propyl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{Me}$; R_4, R_5 zijn H).

Voorbeeld XXVI

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

Men schudde het op de hiervoor beschreven wijze bereide hydrochloridezout met ether en een
 5N-natriumhydroxydeoplossing en dampte de etherlaag in, waardoor men het primaire amine verkreeg, dat
 in N,N-dimethyl-1-[1-(3-chloor-5-methyl)cyclobutyl]butylamine.hydrochloride met een smeltpunt van 148°C
 15 werd omgezet (formule 1 $n = 0$; $R_1 = \text{propyl}$; $R_2 = \text{H}$; R_3 en $R_4 = \text{Me}$; $R_5 = 3\text{-Cl}$ en $R_6 = 5\text{-Me}$), op analoge
 wijze als beschreven in voorbeeld II.

Voorbeeld XXVII

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

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

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

Men verhitte een oplossing van 97 g van de hiervoor beschreven sulfonaatverbinding en 16,6 g
 natriumcyanide in 370 ml dimethylsuoxyde 18 uren op een stoombad. Daarna goot men het mengsel uit op
 40 water en extraheerde met ether. Na wassen en drogen verdampte men de ether, waardoor een vast residu
 van 2-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]acetonitril, smeltpunt 63–65°C, achterbleef. Men loste 20 g van het
 hiervoor genoemde acetonitril op in 120 ml ether en druppelde de verkregen oplossing in een stikstof-
 atmosfeer toe aan een geroerde suspensie van 5,84 g lithiumaluminiumhydride in 80 ml ether. Daarna
 roerde men het mengsel 1,5 uur bij kamertemperatuur en verhitte het vervolgens nog 2 uren onder
 45 terugvloeiing. Vervolgens druppelde men water toe en filtereerde het verkregen mengsel door diatomeeën-
 aarde. Het residu werd gewassen met ether. Men extraheerde het filtraat met ether, waste de samenge-
 voegde etherporties met water en extraheerde met 5N-zoutzuur. De zure oplossing werd met ether
 gewassen en men voegde een waterige natriumhydroxydeoplossing toe. Vervolgens extraheerde men het
 produkt in ether, waste het extract met water, droogde het en verdampte het, waardoor men een residu
 50 verkreeg, waaruit door destillatie 2-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]ethylamine, kookpunt: 119–121°C bij 1,5 mm
 Hg, werd verkregen.

Men verhitte 6,9 g van het op de hiervoor beschreven wijze bereide ethylamine, 6,6 ml 98%'s mierzuur,
 09 g water en 9 ml van een 37–40%'s oplossing van formaldehyde in water 18 uren op een stoombad.
 Daarna koelde men het mengsel af en voegde een overmaat geconcentreerd zoutzuur toe. Door droog-
 55 dampen verkreeg men een geel, vast residu. Dit vaste produkt werd verdeeld tussen dichloormethaan en
 een 5N-natriumhydroxydeoplossing en de waterlaag werd met een extra portie dichloormethaan geëxtra-
 heerd. De dichloormethaanporties werden samengevoegd, gewassen met water, gedroogd en ingedampt,

waardoor men een vast residu verkreeg dat in 15 ml propanol-2 werd opgelost en waaraan men geconcentreerd zoutzuur toevoegde tot pH 2. Tenslotte dampte men het mengsel droog en herkristalliseerde het residu uit ethylacetaat, waardoor men kleurloze kristallen van N,N-dimethyl-2-[-1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]-ethylamine.hydrochloride met een smeltpunt van 220–222°C verkreeg (formule 1 n = 1; R₁, R₂ = H; R₃, R₄ = Me; R₅ = 4-Cl en R₆, R₇ en R₈ = H).

5 Me; R₅ = 4-Cl en R₆, R₇ en R₈ = H).

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

Verbindingen met formule 29

10	Voorbeeld	R ₅	R ₆	smpt. van het HCl zout
	XXVII (a)	Cl	Cl	218–220°
	XXVII(b)	I	H	263–265°
	XXVII(c)	-CH=CH- CH=CH-		234–236°
15	XXVII(d)	Op overeenkomstige wijze werd N,N-dimethyl-2-[-1-(4-chloor-2-fluorfenyl)cyclobutyl]ethylamine.hydrochloride (smpt. 232–233° ontl.) bereid.		

Voorbeeld XXVIII

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

25 R₁, R₂ = H; R₃ en R₄ vormen tezamen met het stikstofatoom een pyrrolidinering, R₅ = 4-Cl; R₆, R₇ en R₈ = H).

Op overeenkomstige wijze als hiervoor beschreven werden de volgende verbindingen bereid en als hun hydrochloridezouten afgescheiden.

30 Verbindingen met formule 30

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

Voorbeeld XXIX

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

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

Voorbeeld XXX

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

Men loste het hiervoor verkregen amine (2,65 g op in 15 ml propanol-2 en druppelde geconcentreerd zoutzuur toe totdat de pH 2 was. Vervolgens voegde men 110 ml ether toe en isoleerde de kleurloze kristallen met 2-[1-(4-chloorfenyl)-cyclobutyl]-1-methylethylamine.hydrochloride met een smeltpunt van 184–185°C. (formule 1 n = 1; R₁, R₂ = H; R₃, R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = H; R₇ = Me en R₈ = H).

Voorbeeld XXXI

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

Voorbeeld XXXII

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

Men verhitte 11,06 g N-2-[1-(4-chloorfenyl)-cyclobutyl]-1-methylethylamine, dat op de hiervoor beschreven wijze was bereid, 6 uren onder terugvloeiing met een mengsel van 34 ml geconcentreerd zoutzuur, 34 ml water en 40 ml van de dimethylether van diethyleenglycol. Het mengsel werd afgekoeld, gewassen met water en met waterige natriumhydroxyde alkalisch gemaakt. De alkalische oplossing werd geëxtraheerd in ether, gewassen met water, gedroogd, ingedampt en gedestilleerd, waardoor men 2-[1-(4-chloorfenyl)-cyclobutyl]-1-methylethylamine met een kookpunt van 119–121°C bij 0,8 mm Hg verkreeg. Het amine (2,65g) werd opgelost in 15 ml propanol-2 en men voegde geconcentreerd zoutzuur toe tot pH 2. Vervolgens voegde men 110 ml ether toe en isoleerde de kristallen van 2-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]-1-methylethylamine.hydrochloride met een smeltpunt van 184–185°C. (formule 1 n = 1; R₁, R₂ = H; R₃, R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = H; R₇ = Me en R₈ = H).

Voorbeeld XXXIII

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

Voorbeeld XXXIV

Men druppelde 35 ml van een 70%'s oplossing van natrium bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydride in toluen toe aan een oplossing van 5 g N-formyl-2-[1-(4-chloorfenyl)-cyclobutyl]-1-methylethylamine, bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld XXXII, in 110 ml droge ether, waarbij men door koelen de

5 temperatuur lager dan 10°C hield. Daarna liet men de temperatuur oplopen tot ongeveer 25°C, waarna men het mengsel 2 uren onder terugvloeiing verhitte. Het reaktiemengsel werd uitgegoten op een mengsel van fijngeklopt ijs en geconcentreerd zoutzuur. Het verkregen mengsel werd gewassen met ether, met waterige natriumhydroxyde alkalisch gemaakt en geëxtraheerd met ether. Het etherextract werd gewassen met een natriumchlorideoplossing, gedroogd en ingedampt, waardoor men een vloeistof verkreeg die werd opgelost

10 in petroleumether (kookpunt: 40–60°C). Men borrelde waterstofchloridegas door de oplossing, waardoor een vast produkt werd neergeslagen dat uit propanol-2 werd herkristalliseerd. Aldus verkreeg men N-methyl-2-[1-(4-chloorfenyl)-cyclobutyl]-1-methylethylamine.hydrochloride (formule 1 n = 1; R₁, R₂ = H; R₃ = H; R₄ = Me; R₅ = 4-Cl; R₆ = H; R₇ = Me en R₈ = H) (smeltpunt: 192–194°C).

15 *Voorbeeld XXXV*

Men voegde een oplossing van 23 g 2-[1-(3,4-dichloorfenyl)-cyclobutyl]acetonitril, bereid op overeenkomstige wijze als beschreven in voorbeeld XXVII voor 2-[1-(4-chloorfenyl)-cyclobutyl]acetonitril, in 80 ml ether onder roeren toe aan het produkt van de reactie van 3,53 g magnesiumkrullen en 10,8 ml ethylbromide in 80 ml ether, terwijl men op een stoombad verhitte. Men verwijderde de ether en verving dit door toluen en

20 verhitte het mengsel 1 uur onder terugvloeiing. Daarna voegde men water toe en voegde het mengsel toe aan een mengsel van ijs en geconcentreerd zoutzuur. Het mengsel werd 1 uur op een stoombad verhit en door diatomeeënaarde gefiltreerd. Het filtraat werd geëxtraheerd met dichloormethaan en het extract werd gewassen met water en een natriumbicarbonaatoplossing en gedroogd. Het oplosmiddel werd afgedampt en het residu werd gedestilleerd, waardoor men 1-[1-(3,4-dichloorfenyl)-cyclobutyl]butaan-2-on met een

25 kookpunt met 149–150°C bij 1,1 mm Hg verkreeg.

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

30 methylethylamine.hydrochloride met een smeltpunt van 179°C bereid (voorbeeld XXXVa, formule 1 n = 1; R₁, R₂, R₃ en R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = 3-Cl; R₇ = Me en R₈ = H).

Voorbeeld XXXVI

Op analoge wijze als beschreven in voorbeeld XXXIII werden verbindingen die op analoge wijze waren

35 bereid als beschreven in voorbeeld XXXV omgezet in de overeenkomstige N,N-dimethylverbindingen.

Verbindingen met formule 31

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

45

Voorbeeld XXXVII

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

50

Verbindingen met formule 32

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

Voorbeeld XXXVIII

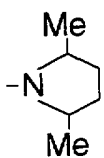
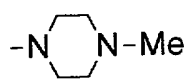
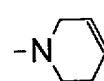
Men verhitte een mengsel van 10,1 g 2-[1-(4-chloorfenyl)-cyclobutyl]acetonitril, bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld XXVII, 8,1 g kaliumhydroxyde en 92 ml diethyleenglycol 3,5 uren onder terugvloeïing. Daarna goot men het mengsel uit op een mengsel van ijs en water, waste de verkregen oplossing 5 drie malen met ether en voegde haar toe aan een mengsel van ijs en geconcentreerd zoutzuur. Bij afkoelen scheidde zich een vast produkt af, dat werd herkristalliseerd uit petroleumether (kookpunt: 62–68°C) met behulp van houtskool. Het herkristalliseerde produkt was 2-[1-(4-chloorfenyl)-cyclobutyl]azijnzuur met een smeltpunt van 83–84°C.

Het op de hiervoor beschreven wijze bereide zuur (5 g) werd toegevoegd aan 20 ml thionylchloride en 10 een uur onder terugvloeïing verhit. De overmaat thionylchloride werd verwijderd en het residu werd uitgetogen in een oplossing van 3,8 g piperidine in 20 ml ether. Het mengsel werd 30 min. geroerd en daarna werd water toegevoegd teneinde het piperidinehydrochloride op te lossen. De etherlaag werd afgescheiden en de waterige laag werd gewassen met ether. De samengevoegde etherporties werden gewassen met water, gedroogd en ingedampt, waardoor men een bruine olie verkreeg die door destilleren (kookpunt: 168°C bij 15 1 mm Hg) en kristalliseren uit petroleumether (kookpunt: 40–60°C) werd gezuiverd. Het vaste produkt was 2-[1-(4-chloorfenyl)-cyclobutyl]acetylpiperidine met een smeltpunt van 66–67°C.

Men druppelde een oplossing van de hiervoor bereide verbinding (2,7 g) in 20 ml ether toe aan een geroerd mengsel van 0,7 g lithiaaluminiumhydride en ether in een stikstofatmosfeer. Men roerde nog 1 uur bij kamertemperatuur en verhitte daarna 2 uren onder terugvloeïing. Na koelen in ijs ontleedde men door 20 toevoegen van water de overmaat lithiaaluminiumhydride. Het mengsel werd door diatomeeënaarde gefiltreerd. Het waterige gedeelte van het filtraat werd gewassen met een portie ether en deze portie werd gecombineerd met de etherporties die waren gebruikt voor het wassen van het vaste residu. De samengevoegde etherporties werden gewassen met water, gedroogd en ingedampt. Het residu werd door destilleren gezuiverd. Aldus verkreeg men N-2-[1-(4-chloorfenyl)-cyclobutyl]ethylpiperidine met een kookpunt van 25 152–156°C bij 1,5 mm Hg (formule 1 n = 1; R₁, R₂ = H; R₃ en R₄ vormen tezamen met een stikstofatoom een piperidinering; R₅ = 4-Cl; R₆, R₇ en R₈ = H).

Op analoge wijze als hiervoor beschreven werden de volgende verbindingen bereid en als hun hydrochloridezouten geïsoleerd door droog waterstofchloridegas door een oplossing van de base in petroleumether (kookpunt: 62–68°C) te leiden. 30

Verbindingen met formule 33

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

50 *Voorbeeld XXXIX*

Men roerde een mengsel van 9 g natriumhydride, 9 g minerale olie en 150 ml droge dimethylformamide in een stikstofatmosfeer bij 0°C. Daarna voegde men gedurende 30 min. een oplossing van 24,6 g p-tolueensulfonylmethylisocyanide, in 50 ml dimethylformamide toe. Vervolgens voegde men gedurende 18g absolute alcohol bij 0°C aan het mengsel toe. Vervolgens voegde men 24 g 1-acetyl-1-(4-chloorfenyl)cyclobutaan, op analoge wijze bereid als beschreven in voorbeeld I voor 1-acetyl-1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutaan, opgelost in 20 ml droge dimethylformamide toe en roerde het mengsel gedurende 55 16 uren, waarbij de temperatuur opliep tot kamertemperatuur. Het mengsel werd viskeus en men voegde 25

ml petroleumether (kookpunt: 80–100°C) toe. Daarna goot men het mengsel in water en stelde de pH door toevoegen van 5N-zoutzuur in op 6. Het verkregen mengsel werd geëxtraheerd met ether en het ether-extract werd gewassen met water, gedroogd en ten dele verdampt. Er scheidde zich een bruin, vast produkt af, dat werd afgefiltreerd en het filtraat werd ingedampt, waaruit men door destilleren 2-[1-(4-chloorfenyl)-cyclobutyl]propionitril met een kookpunt van 128–136°C bij 0,6 mm afscheidde.

Men druppelde bij een temperatuur tussen 15 en 20°C een oplossing van het propionitril dat op de hiervoor beschreven wijze was bereid (3,5 g) in 20 ml droge ether toe aan een geroerd mengsel van 0,9 g lithiumaluminiumhydride in 20 ml droge ether. Men roerde dit mengsel 2 uren bij kamertemperatuur en verhitte het daarna nog 3 uren onder terugvloeiing. Vervolgens voegde men 20 ml van een 5N-natriumhydroxydeoplossing en 50 ml water toe en filterde het mengsel door diatomeeënaarde. De filtermassa werd gewassen met ether en de wasvloeistoffen werden gecombineerd met de ether van het reaktiemengsel. De samengevoegde extracten werden geëxtraheerd met 5N-zoutzuur. Op de grenslaag vormde zich een vast produkt, dat werd afgefiltreerd, gewassen met aceton en gedroogd. Het vaste produkt was 2-[1-(4-chloorfenyl)-cyclobutyl]propylamine.hydrochloride met een smeltpunt van 210–230°C.

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

Voorbeeld XL

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

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

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

Voorbeeld XLI

Een oplossing van 23 g 2-[1-(3,4-dichloorfenyl)-1-cyclobutyl]-acetonitril (op analoge wijze bereid als 2-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]-acetonitril beschreven in voorbeeld XXVII) in 50 ml droge ether werd toegevoegd aan een oplossing van ethylmagnesiumbromide dat was bereid door het toedruppelen van 15,83 g ethylbromide in 80 ml droge ether aan een geroerd mengsel van 3,53 g magnesiumkrullen en 80 ml ether. Het mengsel werd 30 min. onder terugvloeiing verhit en 16 uren, zonder verder verhitten, geroerd en daarna 2 uren onder terugvloeiing verhit. Door filtreren verkreeg men 1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]-2-butaaniminylmagnesiumbromide en men voegde een monster van ongeveer 1 g van dit vaste produkt toe aan een oplossing van 3 g natriumboriumhydride in 30 ml van de dimethylether van diethyleenglycol. Het mengsel werd 90 min. bij 45°C geroerd. Vervolgens werd het reaktiemengsel geëxtraheerd met 5N-zoutzuur. De waterige fase werd met een waterige oplossing van natriumhydroxyde alkalisch gemaakt en geëxtraheerd met ether. Het etherextract werd gedroogd en men leidde waterstofchloridegas door het extract teneinde 1-[[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]methyl]-propylamine.hydrochloride met een smeltpunt van 223–224°C neer te slaan (formule 1 n = 1; R₁, R₂, R₃ en R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = 3-Cl; R₇ = Et; R₈ = H).

Voorbeeld XLII

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

Voorbeeld XLIII

- Men verhitte 25 g 1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]-2-butaniminylmagnesiumbromide, bereid als beschreven in voorbeeld XLI, 2 uren op een temperatuur van 90 tot 95°C met een mengsel van 20 ml geconcentreerd zoutzuur en 30 ml water. Het reactiemiddel werd geëxtraheerd met ether en het etherextract werd gedroogd en drooggedampt. Het 1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]butaan-2-on met een kookpunt van 122–124°C bij 0,1 mm Hg werd gedestilleerd.
- Men roerde een mengsel van 4,3 g 1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]butaan-2-on, bereid op de hiervoor beschreven wijze, 2,65 g hydroxylaminesulfaat, 4,0 g natriumacetaat, 56 ml industriële gedenatureerde alcohol en 23 ml water 16 uren bij kamertemperatuur. Daarna extraheerde men het reactiemengsel met ether. Het etherextract werd gewassen met water, gedroogd en drooggedampt, waardoor men een vast produkt verkreeg, dat uit petroleumether (kookpunt: 80–100°C) werd geherkristalliseerd. Aldus verkreeg men 1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]butaan-2-on oxim met een smeltpunt van 106–110°C.
- Men voegde gedurende 5 min. een oplossing van 2,33 ml triflorazijnzuur in 5 ml tetrahydrofuran toe aan een geroerde suspensie van 1,13 g natriumboriumhydride in 30 ml tetrahydrofuran. Daarna druppelde men een oplossing van 1,7 g van het oxim, dat op de hiervoor beschreven wijze was bereid, in 25 ml tetrahydrofuran toe en verhitte het mengsel 6 uren onder terugvloeiing. Daarna werd het mengsel afgekoeld en werden eerst 25 ml water en daarna 25 ml van een 5N natriumhydroxyde-oplossing toegevoegd. Het mengsel werd geëxtraheerd met ether en het extract werd gewassen met water, gedroogd en ingedampt, waardoor men een residu verkreeg dat in 25 ml petroleumether werd opgelost. Door inleiden van droog waterstofchloridegas door de etheroplossing verkreeg men 1-[[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]methyl]propylamine.hydrochloride met een smeltpunt van 222–224°C (formule 1 n = 1; R₁, R₂, R₃ en R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = 3-Cl; R₇ = Et en R₈ = H).

Voorbeeld XLIV

- Men verhitte een oplossing van 5,0 g 1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]butaan-2-on, bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld XLIII, en 1,63 g methoxyamine.hydrochloride in een mengsel van 60 ml pyridine en 60 ml ethanol 72 uren onder terugvloeiing. Daarna dampte men het reactiemengsel droog en voegde een mengsel van water en ether aan het residu toe. De etherlaag werd gewassen met een natriumbicarbonaat-oplossing en water, gedroogd en ingedampt, waardoor men 1-[1-(3,4-dichloorfenyl)cyclobutyl]butaan-2-on oxim O-methylether verkreeg.
- De op de hiervoor beschreven wijze bereide oximether (15 g) werd daarna op analoge wijze als beschreven in voorbeeld XLIII met 0,95 g natriumboriumhydride gereduceerd tot een produkt van voorbeeld XLIII.

Voorbeeld XLV

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

Voorbeeld XLVI

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

Men druppelde een oplossing van 1,45 g van het op de hiervoor beschreven wijze bereide amide in 15 ml ether in een stikstofatmosfeer toe aan een geroerde suspensie van 0,42 g lithiualuminiumhydride in 7,5 ml ether. Daarna roerde men het mengsel 1 uur bij kamertemperatuur en verhitte het daarna nog 2 uren onder terugvloeiing. Na afkoelen voegde men eerst 0,45 ml water, daarna 0,45 ml van een 15%'s natriumhydroxydeoplossing en tenslotte 1,35 ml water toe en roerde het mengsel 15 min. Het mengsel werd gefiltreerd en geëxtraheerd met ether. Het etherextract werd gewassen met N-zoutzuur, waardoor een vast produkt in de waterlaag werd gevormd. Dit produkt was N-cyclopropyl-2-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]ethylaminehydrochloride met een smeltpunt van 166–170°C.

Men verhitte een mengsel van 0,41 g van het hydrochloridezout dat op de hiervoor beschreven wijze was bereid, 0,1 g natriumformiaat, 1 ml 98%'s mierzuur en 0,5 ml van een 37–40%'s waterige formaldehydeoplossing 18 uren op een temperatuur tussen 85 en 90°C. Daarna koelde men het reactiemengsel af en extraheerde met ether. Het etherextract werd gewassen met water, gedroogd en gefiltreerd. Door waterstofchloridegas door het filtraat te leiden dat daarna werd verwarmd verkreeg men een vast produkt, dat N-cyclopropyl-N-methyl-2-[1-(4-chloorfenyl)cyclobutyl]ethylaminehydrochloride met een smeltpunt van 149–153°C was. (formule 1 $n = 1$; R_1 en $R_2 = H$; $R_3 = \text{cyclopropyl}$; $R_4 = \text{Me}$; $R_5 = 4\text{-Cl}$; R_6, R_7 en $R_8 = H$).

25 Conclusies

- 1-Fenyl-1-aminoalkylcyclobutaanverbinding met farmacologische werking, met het kenmerk, dat zij een anti-depressieve werking heeft en voldoet aan de formule 1 op het formuleblad, waarin $n = 0$ of 1, waarbij, indien $n = 0$, R_1 een alkylgroep met rechte of vertakte keten en 1–6 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3–7 koolstofatomen, een cycloalkylalkylgroep waarvan het cycloalkylgedeelte 3–6 koolstofatomen en het alkylgedeelte 1–3 koolstofatomen bevat, een alkynylgroep of een alkynylgroep met 2–6 koolstofatomen of een groep met formule 2, waarin R_9 en R_{10} , die al of niet gelijk zijn, een waterstof- of halogeenatoom of een alkoxygroep met 1–3 koolstofatomen weergeven, voorstelt, waarbij, indien $n = 1$, R_1 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1–3 koolstofatomen voorstelt, R_2 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1–3 koolstofatomen voorstelt, R_3 en R_4 , die al of niet gelijk zijn, een waterstofatoom, een alkylgroep met rechte of vertakte keten en 1–4 koolstofatomen, een alkenylgroep met 3–6 koolstofatomen, een alkynylgroep met 3–6 koolstofatomen, een cycloalkylgroep waarvan de ring 3–7 koolstofatomen bevat of een groep met formule $R_{11}\text{CO}$, waarin R_{11} een waterstofatoom is, voorstellen, of waarin R_3 en R_4 tezamen met de stikstofatomen waaraan ze zijn gebonden een desgewenst gesubstitueerde heterocyclische ring met 5 of 6 atomen in de ring vormen die behalve het stikstofatoom verder desgewenst nog heteroatomen bevat, R_5 en R_6 , die al of niet gelijk zijn, een waterstof- of halogeenatoom, een trifluormethylgroep, een alkylgroep met 1–3 koolstofatomen, een alkoxy- of alkylthiogroep met 1–3 koolstofatomen of een fenylgroep voorstellen, of waarin R_5 en R_6 tezamen met de koolstofatomen waaraan ze zijn gebonden een tweede benzeenring vormen die desgewenst gesubstitueerd is met één of een aantal halogeenatomen, een alkylgroep of een alkoxygroep met 1–4 koolstofatomen of waarin de substituenten van de tweede benzeenring tezamen met de twee koolstofatomen waaraan ze zijn gebonden nog een benzeenring vormen en R_7 en R_8 , die al of niet gelijk kunnen zijn, een waterstofatoom of een alkylgroep met 1–3 koolstofatomen voorstellen, alsmede de farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.
2. Farmaceutisch preparaat met anti-depressieve werking, met het kenmerk, dat het een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding met formule 1 volgens conclusie 1 en een farmaceutisch aanvaardbare drager of een farmaceutisch aanvaardbaar verdunningsmiddel bevat.

