

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

148 185

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 86 01 15 /P. 262501/

Pierwszeństwo 85 01 17 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 87 09 21

Opis patentowy opublikowano: 1989 12 31

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.⁴ C07C 87/34

Twórcy wynalazku: John Rosindale Housley, James Edward Jeffery, David Norman Johnston, Bruce Jeremy Sargent

Uprawniony z patentu: The Boots Company PLC, Nottingham /Wielka Brytania/

SPOSÓB WYTWARZANIA NOWYCH POCHODNYCH ARYLOCYKLOBUTYLOALKILOAMINY

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych arylocyklobutyloalkiloaminy o ogólnym wzorze 1, w którym grupa o wzorze $-NR_1R_2$ oznacza grupę dwumetyloaminową, dwuetyloaminową, III-rzęd.butyloaminową, N-butylo-N-metyloaminową, N-metylo-N-/2-morfolinoetylo/-aminową, N-/2-hydroksyetylo/-N-metyloaminową, N-cyklo-heksylo-N-metyloaminową, piperydynową, morfolinową, 1,2,-3-6-tetrahydropirydylową lub 4-metylopiperydynową, R_3 oznacza rodnik fenyłowy lub naftyłowy, albo rodnik fenyłowy o jednym lub o większej liczbie podstawników, takich jak atomy fluoru, chloru i bromu, grupy trójfluorometylowe, metylowe, metoksyłowe, metylotio lub fenyłowe, a R_4 oznacza grupę o wzorze 2, w którym R_{10} oznacza grupę metylową, etylową, propylową, izopropylową, butylową, izobutylową, 3-metylobutylową, pentylową, heptyłową, oktyłową, penten-4-ylową, 4-metylopenten-3-ylową, cykloheksylową lub cykloheksylometylową. Związki te mogą występować w postaci farmakologicznie dopuszczalnych soli.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są przydatne do przeciwdziałania stanom depresji, na przykład obniżania temperatury ciała u zwierząt i ludzi. Korzystne właściwości mają związki o wzorze 1, w którym R_3 oznacza grupę naftyłową-2, 4-chlorofenyłową, 3,4-dwuchlorofenyłową, 4-bromofenyłową, 2-fluorofenyłową, 4-metylofenyłową, 4-metoksyfenyłową, 4-metylotiofenyłową, 3-trójfluorometylofenyłową, 3-chloro-5-metylofenyłową, 3-5-dwuchloro-4-metoksyfenyłową lub 4-dwufenyloilową.

Jak wspomniano, związki o wzorze 1 można wytwarzać w postaci ich soli z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami, na przykład jako chlorowodorki, bromowodorki, siarczany, azotany, borany, maleiniany, octany, cytryniany, fumarany, winiany, bursztyniany, askorbiniany, benzoasany oraz jako sole z kwasowymi aminokwasami, takimi jak kwas asparaginowy lub glutaminowy. Sole te mogą występować w postaci solwatów, na przykład wodzianów.

Związki o wzorze 1 mają jeden lub większą liczbę asymetrycznych atomów węgla i występują w różnych, optycznie czynnych postaciach. W przypadku jednego środka asymetrii występują one w 2 postaciach enancjomerycznych i zgodnie z wynalazkiem można wytwarzać obie te postaci lub mieszaniny tych związków. Gdy związki o wzorze 1 mają więcej niż jeden środek asymetrii, to mogą występować w postaci diastereoizomerów i wynalazek obejmuje wytwarzanie takich diastereoizomerów oraz ich mieszanin.

Niektóre związki o wzorze 1 istnieją w postaci izomerów geometrycznych i wynalazek obejmuje również wytwarzanie takich izomerów i ich mieszanin. Według wynalazku związki o wzorze 1, w którym $-NR_1R_2$ i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a R_4 oznacza grupę o wzorze 2, w którym R_{10} ma wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez reakcję aminonitrylu o wzorze 3 z organicznym związkiem litu o wzorze $R_{10}Li$, w którym R_{10} ma wyżej podane znaczenie, i następnie hydrolizę wytworzonego związku przejściowego.

Aminonitryle o wzorze 3 można wytwarzać przez reakcję cyjanku metalu alkalicznego, na przykład cyjanku sodowego, jak również aminy o wzorze R_1R_2NH z aldehydem o wzorze 4. Aminonitryle o wzorze 3 można też wytwarzać przez reakcję cyjanohydryny /otrzymanej przez reakcję aldehydu o wzorze 4 z solą cyjankową/ z aminą o wzorze R_1R_2NH . Aminonitryle o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, można przeprowadzać w aminonitryle o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 oznaczają podstawniki inne niż atomy wodoru, stosując znane syntezy.

Wytwarzanie aldehydów o wzorze 4 jest znane z brytyjskiego opisu patentowego nr 2 098 602. Lecznicze działanie związków o wzorze 1 wykazano oceniając ich zdolność do przeciwdziałania obniżeniu temperatury, powodowanemu przez rezerpinę. Próby prowadzono w ten sposób, że samcom myszy szczepu Charles River CD1 o wadze ciała 18-30 g, podzielonym na grupy po 5 sztuk, podawano pożywienie i wodę w dowolnych ilościach i po upływie 5 dni każdej myszy mierzono przezustnie temperaturę ciała, po czym wstrzykiwano dostrzewnowo 5 mg/kg rezerpiny w roztworze zawierającym 50 mg/ml kwasu askorbinowego w zdejonizowanej wodzie. Ciepło tę wstrzykiwano w ilości 10 ml na 1 kg wagi ciała. Po upływie 9 godzin od tego zabiegu przerwano podawanie pokarmu, ale wodę podawano nadal bez ograniczeń. Po upływie 24 godzin od wstrzykiwania mierzono temperaturę ciała myszy i podawano im badany związek w dawkach 10 ml na 1 kg wagi ciała. Badane związki podawano czterema sposobami, a mianowicie: /a/ w roztworze wodnym, /b/ w rozcieńczonym roztworze kwasu octowego albo kwasu solnego, /c/ jako zawiesinę w żywicy akacyjnej lub /d/ jako zawiesinę w 0,25% roztworze hydroksyetylocelulozy /preparat Cellosize QP 15000 firmy Union Carbide/ w zdejonizowanej wodzie. Po upływie 3 godzin ponownie mierzono temperaturę ciała wszystkich myszy i przeciwdziałanie obniżenia temperatury ciała pod wpływem rezerpiny obliczono w procentach z wzoru:

$$\frac{\text{Temperatura po upływie 27 godzin} - \text{temperatura po upływie 24 godzin}}{\text{Temperatura po upływie 5 godzin} - \text{temperatura po upływie 24 godzin}} \times 100$$

Określano średnią wartość dla każdej grupy z 5 myszy. Wszystkie związki, będące produktami wytworzonymi sposobami opisanymi niżej w przykładach, podawane w ilości 30 mg/kg, powodowały co najmniej 50% przeciwdziałanie. Badania te wykazują, że związki te mają zdolność przeciwdziałania u ludzi.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być stosowane do wytwarzania środków leczniczych, zawierających jako czynną substancję skutecznie działającą ilość takiego związku oraz farmakologicznie dopuszczalny nośnik albo rozcieńczalnik. W lecznictwie można podawać takie środki doustnie, doodbytniczo, pozajelitowo lub miejscowo, a korzystnie podaje się je doustnie. Środki takie mogą mieć postać znanych środków farmakologicznych, dostosowaną do sposobu podawania.

Wynalazek zilustrowano poniżej w przykładach. Wszystkie wytworzone związki analizowano znanymi metodami. W przepisach A i B podano wytwarzanie aminonitryli o wzorze 3,

stosowanych przy wytwarzaniu związków o wzorze 1.

P r z e p i s A. 100 ml 1M roztworu wodoru dwuizobutyloglinowego w heksanie wkrapla się, w temperaturze -30°C i w atmosferze azotu do roztworu 19,1 g 1-/4-chlorofenilo/-cyklobutanokarbonitrylu w 50 ml bezwodnego eteru, po czym pozostawia się mieszaninę do ogrzania się do temperatury 0°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 30 minut. Następnie chłodzi się mieszaninę do temperatury -30°C i mieszając wkrapla 100 ml 5N kwasu solnego, po czym odsącza osad i przesącz ekstrahuje eterem. Odsączony osad dodaje się do eterowego wyciągu, płucze wodą, suszy i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując jako pozostałość 1-/4-chlorofenilo/-cyklobutyloformaldehidu w postaci oleju o barwie żółtej.

Mieszaninę 13,7 g otrzymanego aldehydu z 6,6 g suchego chlorowodoru dwumetyloaminy i 50 ml bezwodnego sulfotlenku dwumetylu wkrapla się, mieszając, do mieszaniny 3,9 g cyjanku sodowego w 100 ml bezwodnego sulfotlenku dwumetylu, po czym miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 66 godzin, wlewa do wody. Otrzymaną mieszaninę ekstrahuje się eterem i wyciąg następnie ekstrahuje się rozcieńczonym kwasem solnym, nadaje fazie wodnej odczyn zasadowy i ekstrahuje się eterem. Po oddestylowaniu eteru otrzymuje się 2-1-/4-chlorofenilo/-cyklobutylo-7-2-dwumetyloaminoacetonitryl o temperaturze topnienia $90-91^{\circ}\text{C}$.

W analogiczny sposób wytwarza się aminonitryle o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 oznaczają rodniki metylowe, a R_3 ma znaczenie podane w tabeli 1. Literowe symbole w pierwszej rubryce tej tabeli są symbolami otrzymanych związków i tymi symbolami są one oznaczone jako produkty wyjściowe w przykładach. Symbol A oznacza tam związek wytworzony sposobem podanym w przepisie A.

T a b e l a 1

Symbol związku	R_3	Temperatura topnienia lub wrzenia produktu
1	2	3
A/a/	4-bromofenyl	$94-96^{\circ}\text{C}$ /2/ /5/
A/b/	2-fluorofenyl	$48-50^{\circ}\text{C}$ /2/
A/c/	3,4-dwuchlorofenyl	$67-69^{\circ}\text{C}$
A/d/	4-dwufenylil	$100-103^{\circ}\text{C}$
A/e/	4-metoksyfenyl	/1/
A/f/	fenyl	$134^{\circ}\text{C}/106\text{Pa}$ /3/
A/g/	4-metylofenyl	/1/
A/h/	3-trójlfluorometylofenyl	/1/
A/i/	naftyl	/4/
A/j/	3-chloro-5-metylofenyl	$112-115^{\circ}\text{C}$
A/k/	3,5-dwuchloro-4-metoksyfenyl	$103-107^{\circ}\text{C}$
A/l/	4-metylotiofenyl	$68-72^{\circ}\text{C}$

Symbole liczbowe w nawiasach w ostatniej rubryce tabeli 1 mają następujące znaczenie:

- /1/ Produkt miał konsystencję oleistą i jego temperatury wrzenia nie oznaczano.
- /2/ Nie przeprowadzano zabiegu ekstrakcji kwasem, nadawania odczynu zasadowego i ponownej ekstrakcji eterem.
- /3/ Produkt otrzymano w postaci jego jednowodzianu chlorowodoru, który przeprowadzono w wolną zasadę i oczyszczano przez destylację.
- /4/ Mieszaninę reakcyjną ekstrahowano dwuchlorometanem i oleisty produkt rozcierano z eterem naftowym, otrzymując stały produkt, którego temperatury topnienia nie oznaczano.
- /5/ Produkt przekrystalizowano z eteru naftowego o temperaturze wrzenia $40-60^{\circ}\text{C}$.

Przepis B. Roztwór 19,5 g cyjanku sodowego w 50 ml wody wkrapla się w ciągu 30 minut do roztworu 62,16 g 1-/3,4-dwuchlorofenylo/-cyklobutyloformaldehydu w 70 ml metanolu, chłodząc mieszaninę tak, aby jej temperatura wynosiła 20°C. Stosowany tu aldehyd wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przepisie A sposobu wytwarzania 1-/4-chlorofenylo/-cyklobutyloformaldehydu. Następnie, w ciągu 20 minut, utrzymując temperaturę 20°C, dodaje się 81 ml nasyconego roztworu wodnego pirosiarczyny sodowego, mieszając w ciągu 16 godzin i wlewa do wody z lodem. Otrzymaną mieszaninę ekstrahuje się eterem, wyciągi płucze wodą, suszy i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 2- $\square$ 1-/3,4-dwuchlorofenylo/-cyklobutylo-7-2-hydroksyacetonitryl o konsystencji oleistej i barwie żółtej. Produkt ten stosuje się dalej bez oczyszczania.

Do roztworu 12 g otrzymanego produktu w 50 ml toluenu dodaje się 4,8 g 4-metylopiperydyny i mieszając utrzymuje w temperaturze 100–105°C w ciągu 2 godzin, po czym chłodzi i rozcieńcza 100 ml wody i 60 ml eteru. Warstwę organiczną oddziela się, płucze wodą, suszy i odparowuje rozpuszczalniki otrzymując oleistą pozostałość, która została się podczas stanu. Produkt ten rozciera się z eterem naftowym o temperaturze wrzenia 60–80°C, otrzymując 2- $\square$ 1-/3,4-dwuchlorofenylo/-cyklobutylo-7-2-/4-metylopiperydyno/-acetonitryl o temperaturze topnienia 76–78°C.

W analogiczny sposób wytwarza się związki o wzorze 3, w którym R_3 oznacza grupę 3,4-dwuchlorofenyłową, a grupa $-NR_1R_2$ ma znaczenie podane w tabeli 2. W związku, który w pierwszej rubryce tej tabeli oznaczono symbolem B/i/, R_3 nie oznacza grupy 3,4-dwuchlorofenyłowej, lecz grupę 4-chlorofenyłową.

W pierwszej rubryce tabeli 2 podano symbole wytworzonych związków i tymi symbolami są one oznaczone jako produkty wyjściowe w przykładach. Symbol B oznacza związek wytworzony sposobem podanym w przepisie B.

T a b e l a 2

Symbol związku	Grupa $-NR_1R_2$	Temperatura topnienia związku
B/a/	morfolinowa	76–78°C /1/
B/b/	N/CH ₃ /-butylowa	/1//2/
B/c/	NH-III-rzęd.butylowa	63–65°C /1//3/
B/d/	N/CH ₃ //2-morfolinoetylowa	88–90°C
B/e/	N/CH ₃ //2-hydroksyetylowa/	78–81°C /4/
B/f/	1,2,3,6-tetrahydropirydyłowa	78–80°C /5/
B/g/	N/CH ₃ /-cykloheksylowa	/2//5/
B/h/	piperydynowa	/2/
B/i/	N/C ₂ H ₅ //C ₂ H ₅ /	45–51°C /6/

Symbole liczbowe w nawiasach w ostatniej rubryce tabeli 2 mają następujące znaczenie:

- /1/ W ostatnim etapie procesu nie stosowano rozpuszczalnika i otrzymany 2-hydroksyacetonitryl ogrzewano z nadmiarem zasady.
- /2/ Produkt miał konsystencję oleistą i jego temperatury wrzenia nie oznaczano.
- /3/ W ostatnim etapie procesu zasadę i 2-hydroksyacetonitryl ogrzewano w ciągu 4 godzin, po czym odparowano nadmiar aminy i surowy produkt przeprowadzono w chlorowodorek, który przeprowadzono w środowisku zasadowym w wolną zasadę i tę zasadę wyekstrahowano eterem.

- /4/ Zasadę i 2-hydroksyacetonitryl rozpuszczono w eterze i roztwór utrzymywano w temperaturze 40°C w ciągu 30 minut, po czym oddestylowano ester i pozostałość utrzymywano w temperaturze 90-95°C w ciągu 1,5 godziny.
- /5/ Zasadę i 2-hydroksyacetonitryl rozpuszczono w dwuchlorometanie i utrzymywano w temperaturze 90-95°C, mieszając w ciągu 2 godzin.
- /6/ Nadmiar zasady i 2-hydroksyacetonitryl rozpuszczono w toluenie zawierającym $MgSO_4$ i utrzymywano w temperaturze 45°C w ciągu 5 dni.

P r z y k ł a d y I-XLIII. Przykłady te ilustrują wytwarzanie związków o wzorze 1, w którym grupa $-NR_1R_2$ i podstawnik R_3 mają znaczenie podane w tabeli 3a, a R_4 oznacza grupę o wzorze $-C/O/R_{50}$, w którym R_{50} ma znaczenie podane również w tabeli 3a. Produkty wyjściowe oznaczono symbolami stosowanymi w tabelach 1 i 2, a rozpuszczalniki stosowane do rozpuszczenia związku litoorganicznego podano w rubryce A, oznaczając je cyframi, przy czym cyfra 1 oznacza eter, 2-heksan i 3-pentan, w rubryce B podano rozpuszczalniki wyjściowego aminonitrylu, przy czym cyfra 1 oznacza toluen, 2-eter i 3-mieszaninę pentanu z toluenem, natomiast w rubryce C podano czas mieszania w godzinach. W rubryce OP podano zabiegi, na drodze których wyosobnia się i oczyszcza otrzymane produkty, przy czym zabiegi te oznaczono liczbami, które mają następujące znaczenie:

- /1/ destylacja, temperatura wrzenia produktu podana w ostatniej rubryce,
- /2/ destylacja z użyciem deflegmatora kulkowego Buchi i temperatura wrzenia produktu podana w ostatniej rubryce,
- /3/ wysokosprawna chromatografia cieczowa i temperatury wrzenia produktu nie oznaczano,
- /4/ produkt otrzymany w postaci chlorowodoru,
- /5/ produkt otrzymany w postaci maleinianu,
- /6/ produkt otrzymany w postaci szczawianu,
- /7/ produkt otrzymany w postaci maleinianu miał postać żywicy, którą poddano wysokosprawnej chromatografii cieczowej, otrzymując produkt oleisty, którego temperatury wrzenia nie oznaczano,
- /8/ produkt stały w postaci wolnej zasady,
- /9/ otrzymany produkt o konsystencji oleistej nie był dalej oczyszczany i jego temperatury wrzenia nie oznaczano,
- /10/ destylacja z użyciem deflegmatora kulkowego Buchi /temperatura wrzenia 140°C/27 Pa/ i następnie na drodze wysokosprawnej chromatografii cieczowej otrzymano oleisty produkt, którego temperatury wrzenia nie oznaczano,
- /11/ destylacja z użyciem deflegmatora kulkowego Buchi /temperatura wrzenia 190°C/66 Pa/, po czym produkt przeprowadzono w sól z kwasem maleinowym i na drodze wysokosprawnej chromatografii cieczowej otrzymano produkt oleisty, którego temperatury wrzenia nie oznaczano.

Reakcję prowadzi się w ten sposób, że organiczny związek litu o wzorze LiR_{50} , w którym R_{50} ma znaczenie podane w tabeli 3a rozpuszcza się w rozpuszczalniku podanym w rubryce A i roztwór ten wkrapla w pokojowej temperaturze, w atmosferze azotu, do roztworu produktu wyjściowego w rozpuszczalniku podanym w rubryce B i mieszaninę miasza się w okresie czasu podanym w rubryce C tabeli 3a. Otrzymany produkt hydrolizuje się wodnym roztworem kwasu solnego i żądany produkt wyosobnia się sposobem podanym w rubryce OP tabeli 3a. Wyniki zestawiono w tabelach 3a i 3b. Produkty, które w ostatniej rubryce tabeli 3a oznaczono symbolem /1/, były higroskopijne i nie można było ustalić ich temperatury topnienia. W tabeli 3b zestawiono wyniki analizy elementarnej produktów otrzymanych w poszczególnych przykładach, która w pewnych przypadkach obejmuje inne atomy, poza trzema podstawowymi.

W tych przypadkach w rubryce "inny" znajduje się poza liczbą również symbol oznaczającego pierwiastka. Tabelę 3b zestawiono w taki sposób, że liczba górna dotyczy wartości oznaczonej a dolna dotyczy wartości obliczonej. W ostatniej rubryce tabeli 3b podano odpowiednie wartości dla soli lub wodnianów, przestrzegając tej samej zasady, że wartość podana u góry dotyczy wartości oznaczonej, a wartość podana u dołu /jeżeli jest/ dotyczy

dotyczy wartości obliczonej. Występujący w tabeli 3b skrót IR oznacza, że identyfikacja związku była przeprowadzana metodą badania widma w podczerwieni, a wyniki analizy widmowej podano w tabeli 3b bezpośrednio po tym skrótie w odniesieniu do każdego, badanego w ten sposób związku. Wszystkie te związki były również analizowane metodą chromatografii gazowej.

T a b e l a 3a

Numer przy- kładu	Pro- dukt wyjé- ciowy	R ₅₀	R ₃	Grupa -NR ₁ R ₂	A	B	C	OP	Temperatura topnienia lub wrzenia
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
I	A/c/	metyl	3,4-dwuchlorofenyl	N/CH ₃ /2	1	1	1/2	3	
II	A/f/	metyl	fenyl	N/CH ₃ /2	1	1	1	9	
III	A/a/	etyl	4-bromofenyl	N/CH ₃ /2	1	1	2	8	53-54°C
IV	A/j/	etyl	3-chloro-5-metylo- fenyl	N/CH ₃ /2	1	1	18	4	178-182°C
V	A/k/	etyl	3,5-dwuchloro-4- metoksyfenyl	N/CH ₃ /2	1	1	18	4	201-203°C
VI	A/e/	etyl	4-metoksyfenyl	N/CH ₃ /2	1	1	18	3	
VII	A/d/	etyl	4-dwufenylil	N/CH ₃ /2	1	1	16	4	71-75°C
VIII	A/h/	etyl	3-trójdfluorometylo- fenyl	N/CH ₃ /2	1	1	16	2	160°C/53 Pa
IX	A/i/	etyl	2-naftyl	N/CH ₃ /2	1	1	6	4	215°C
X	A/l/	etyl	4-metylotiofenyl	N/CH ₃ /2	1	1	18	4	/1/
XI	A	propyl	4-chlorofenyl	N/CH ₃ /2	1	1	1	2	120°C/33 Pa
XII	A/i/	propyl	2-naftyl	N/CH ₃ /2	1	1	1	4	208-210°C /rozkład/
XIII	A/h/	propyl	3-trójdfluorometylo	N/CH ₃ /2	1	1	1 1/2	4	110-115°C
XIV	A/b/	propyl	2-fluorofenyl	N/CH ₃ /2	1	1	1	4	168-169°C
XV	A/c/	propyl	4-metoksyfenyl	N/CH ₃ /2	1	1	72	1	143-146°C/66 Pa
XVI	A/g/	propyl	4-metylofenyl	N/CH ₃ /2	1	1	18	6	96-105°C
XVII	A/d/	propyl	4-dwufenyl	N/CH ₃ /2	1	1	1	5	138-140°C
XVIII	A/f/	propyl	fenyl	N/CH ₃ /2	1	1	1	4	157-158°C
XIX	A	butyl	4-chlorofenyl	N/CH ₃ /2	2	1	72	11	
XX	A/c/	butyl	3,4-dwuchlorofenyl	N/CH ₃ /2	2	1	1 1/2	2	170°C/40 Pa
XXI	A/c/	butyl	3,4-dwuchlorofenyl	N/CH ₃ /2	1	1	3	4	75-80°C
XXII	A/c/	izopentyl	3,4-dwuchlorofenyl	N/CH ₃ /2	3	1	3	4	163-169°C
XXIII	A/c/	pentan- 4-yl	3,4-dwuchlorofenyl	N/CH ₃ /2	1	1	1 1/2	3	
XXIV	A/f/	pentan- 4-yl	fenyl	N/CH ₃ /2	1	1	1 1/2	7	
XXV	A	pentan- 4-yl	4-chlorofenyl	N/CH ₃ /2	1	1	18	7	
XXVI	A/c/	heksyl	3,4-dwuchlorofenyl	N/CH ₃ /2	1	1	1 1/2	3	
XXVII	A	heksyl	4-chlorofenyl	N/CH ₃ /2	1	1	1	3	
XXVIII	A	heptyl	4-chlorofenyl	N/CH ₃ /2	1	2	18	1	230°C/66 Pa

Tabela 3a /dalszy ciąg/

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
XXIX	A	oktan-7-yl	4-chlorofenyl	N/CH ₃ / ₂	1	1	2	3	
XXX	A/c/	cykloheksylometyl	3,4-dwuchlorofenyl	N/CH ₃ / ₂	1	1	18	4	182-184°C
XXXI	A	3-metoksybutyl	4-chlorofenyl	N/CH ₃ / ₂	1	1	1	9	
XXXII	A/c/	3-metoksybutyl	3,4-dwuchlorofenyl	N/CH ₃ / ₂	1	1	1	9	
XXXIII	B/c/	metyl	3,4-dwuchlorofenyl	NH-III-rz butylowa	1	3	1	8	63,5-65,5°C
XXXIV	B/b/	metyl	3,4-dwuchlorofenyl	N/CH ₃ /C ₄ H ₉ /	1	1	1 1/2	1	190-200°C/ 27 Pa
XXXV	B/a/	metyl	3,4-dwuchlorofenyl	morfolino- nowa	1	1	5	4	105-110°C
XXXVI	B	etyl	3,4-dwuchlorofenyl	4-metylopi- parydynowa	1	1	2	4	113-117°C
XXXVII	B/d/	etyl	3,4-dwuchlorofenyl	N/CH ₃ //2- morfolino- etyl/	1	1	2	4	116-120°C
XXXVIII	B/e/	etyl	3,4-dwuchlorofenyl	N/CH ₃ //2- hydrokay- etyl/	1	1	1	4	/1/
XXXIX	B/f/	etyl	3,4-dwuchlorofenyl	1,2,3,6- tetrahy- dropirydy- lowa	1	1	2	4	110-114°C
XL	B/g/	etyl	3,4-dwuchlorofenyl	N/CH ₃ //cy- kloheksyl/	1	1	1	4	180-183°C
XLI	C	etyl	3-trójkfluoromety- lofenyl	N/CH ₃ //2- morfolino- etyl/	1	1	1	4	/1/
XLII	B/b/	etyl	3,4-dwuchlorofenyl	piperidy- nowa	1	1	1	4	77-85°C
XLIII	B/i/	etyl	4-chlorofenyl	N/C ₂ H ₅ / ₂	1	1	1 1/2	4	115°C /rozkład/
XLIV	A/e/	pentan- 4-yl	4-metylotiofenyl	N/CH ₃ / ₂	1	1	1	5	93,5-95,5°C
XLV	A/h/	pentan- 4-yl	3-trójkfluoromety- lofenyl	N/CH ₃ / ₂	1	1	2	7	
XLVI	A	4-metylo- pentan- 3-yl	4-chlorofenyl	N/CH ₃ / ₂	1	1	16	7	

T a b e l a 3b

Przykład	Analiza elementarna %			Inne pierwiastki	Sol lub wodzian
	C	H	N		
	albo wynik badania widma w podczerwieni				
1	2			3	4
I	1710/s/, 2840/s/, 2980/s/	1555/m/, 2890/s/, 3100/m/	2800/s/, 2960/s/		
II	1710/s/, 2860/s/, 3050/m/	2780/s/, 2940/szeroki s/	2820/s/		
III	59,6 59,25	6,9 6,8	4,7 4,3	24,8 /Br/ 24,7 /Br/	
IV	61,8 61,8	7,6 7,6	4,25 4,2	21,2 /Cl/ 21,5 /Cl/	
V	53,9 53,6	6,4 6,3	3,8 3,7	28,1 /Cl/ 28,0 /Cl/	
VI	74,2 74,2	9,0 9,1	5,3 5,1		
VII	81,9 82,2	8,3 8,4	4,0 4,4		
VIII	65,2 65,3	7,0 7,0	4,5 4,8		
IX	71,8 72,4	7,8 7,85	4,4 4,2	11,0 /Cl/ 10,7 /Cl/	
X	56,2 56,4	8,1 8,15	3,6 3,9	10,8 /Cl/ 10,78 /Cl/	1,1 HCl 1,7 H ₂ O
XI	1705/s/, 2870/s/	2770/s/, 2940/s/	2830/m/		
XII	72,75 72,9	8,1 8,1	4,0 4,0	10,05 /Cl/ 10,3 /Cl/	
XIII	59,1 59,4	6,9 6,88	3,7 3,85	9,7 /Cl/ 9,77 /Cl/	
XIV	65,25 65,1	7,8 8,0	4,55 4,5	11,3 /Cl/ 11,3 /Cl/	
XV	74,6 74,7	9,4 9,34	4,4 4,84		
XVI	59,6 59,2	7,0 7,0	3,2 3,2		1,8 szczawian
XVII	71,7 71,8	7,3 7,3	3,0 3,1		
XVIII	69,0 68,7	8,8 8,5	4,7 4,9	12,0 /Cl/ 12,5 /Cl/	

Tabela 3b /dalszy ciąg/

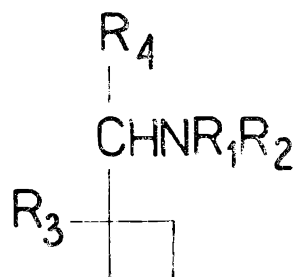
1	2			3	4
XIX	1710/s/, 2870/s/	2790/s/, 2940/s/	2830/s/, 2960/s/		
XX	1705/s/, 2860/s/	2780/s/, 2940/s/	2810/m/		
XXI	55,8 55,7	7,0 7,0	3,6 3,6		0,5 H ₂ O
XXII	57,2 57,0	7,2 7,2	3,2 3,5		0,4 H ₂ O
XXIII	64,4 64,6	7,1 7,05	4,0 3,7	20,1 /Cl/ 17,9 /Cl/	
XXIV	80,0 79,3	9,5 9,45	4,9 5,1	11,1 /Cl/ 11,2 /Cl/	
XXV	71,4 71,2	8,1 8,2	4,4 4,25	11,1 /Cl/ 11,2 /Cl/	
XXVI	1705/s/, 2850/s/	1550/w/, 2920/s/	2780/s/		
XXVII	71,5 71,3	8,9 8,5	4,2 4,3	10,6 /Cl/ 9,5 /Cl/	
XXVIII	72,0 72,1	9,1 9,15	4,3 4,0	10,15 /Cl/ 10,15 /Cl/	
XXIX	73,0 72,6	8,9 8,9	3,9 3,65	9,8 /Cl/ 9,7 /Cl/	
XXX	59,8 60,2	7,0 7,2	3,5 3,3	25,3 /Cl/ 25,4 /Cl/	
XXXI	60,4 60,1	6,7 6,8	3,2 3,2	8,0 /Cl/ 8,1 /Cl/	
XXXII	67,6 67,15	8,3 8,0	4,1 4,8	10,5 /Cl/ 10,55 /Cl/	
XXXIII	61,3 60,4	7,3 7,2	3,8 4,2	19,1 /Cl/ 18,75 /Cl/	
XXXIV	62,2 62,5	7,0 7,1	4,3 4,2	21,6 /Cl/ 21,2 /Cl/	
XXXV	62,8 63,2	7,3 7,3	4,4 4,1		
XXXVI	52,7 52,8	6,2 5,9	3,6 3,6		0,43 H ₂ O
XXXVII	59,7 59,3	7,2 6,9	3,2 3,5		
XXXVIII	50,0 50,00	6,45 6,9	5,9 5,55	26,2 /Cl/ 26,1 /Cl/	1,7 HCl 1,6 H ₂ O
XXXIX	52,3 52,6	6,3 6,45	3,9 3,67	26,45 /Cl/ 26,8 /Cl/	0,93 HCl 0,54 H ₂ O

Tabela 3 b /dalszy ciąg/

1	2			3	4
XL	57,9	6,35	3,55		0,3 H ₂ O
	57,9	6,25	3,55		
XLI	58,3	7,1	3,3		1,1 HCl
	58,5	7,2	3,25		0,47 H ₂ O
XLII	49,6	7,35	5,3	13,2 /Cl/	2,6 H ₂ O
	49,6	7,18	5,26	13,35 /Cl/	
XLIII	56,8	6,8	3,3		0,5 H ₂ O
	57,6	6,7	3,1		
XLIV	63,5	7,8	3,2	7,1 /S/	
	63,8	7,3	3,05	7,0 /S/	
XLV	68,25	7,3	3,8		
	68,0	7,4	4,0		
XLVI	71,8	8,3	3,95	10,8 /Cl/	
	72,0	8,4	4,2	10,6 /Cl/	

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

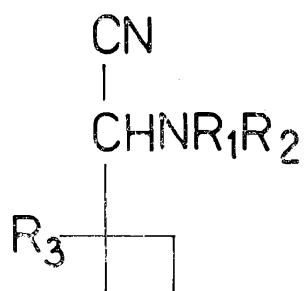
Sposób wytwarzania nowych pochodnych arylocyklobutyloalkilaminy o ogólnym wzorze 1, w którym grupa o wzorze $-NR_1R_2$ oznacza grupę dwumetyloaminową, dwuetyloaminową, III-rzęd. butyloaminową, N-butylo-N-metyloaminową, N-metylo-N-/2-morfolinoetylo/-aminową, N-/2-hydroksyetylo/-N-metyloaminową, N-cykloheksylo-N-metyloaminową, piperidynową, morfolinową, 1,2,3,6-tetrahydropirydylową lub 4-metylopiperidynową, R_3 oznacza rodnik fenyłowy lub netyłowy, albo rodnik fenyłowy o jednym lub o większej liczbie podstawników, takich jak atomy fluoru, chloru i bromu, grupy trójfluorometylowe, metylowe, metoksyłowe, metylotio lub fenyłowe, a R_4 oznacza grupę o wzorze 2, w którym R_{10} oznacza grupę metylową, etylową, propylową, izopropylową, butylową, izobutylową, 3-metylobutylową, pentylową, heptylową, oktylową, penten-4-ylową, 4-metylopenten-3-ylową, cykloheksylową lub cykloheksylometylową, z n a m i e n n y t y m, że aminonitryl o wzorze 3, w którym grupa o wzorze $-NR_1R_2$ oraz R_3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem litoorganicznym o wzorze $R_{10}Li$, w którym R_{10} ma wyżej podane znaczenia i wytworzony związek przejściowy poddaje się hydrolizie.



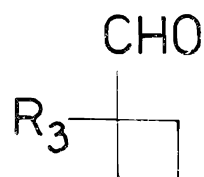
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4