

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 753006 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 753006

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 28.10.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 28.10.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.05.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

30.10.1974 US 519396

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Oy Kolster Ab, Lönnrotsgatan 19 B, 00120 Helsingfors, SUOMI - FINLAND, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Gold, Elijah H., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Solomon, Daniel M., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

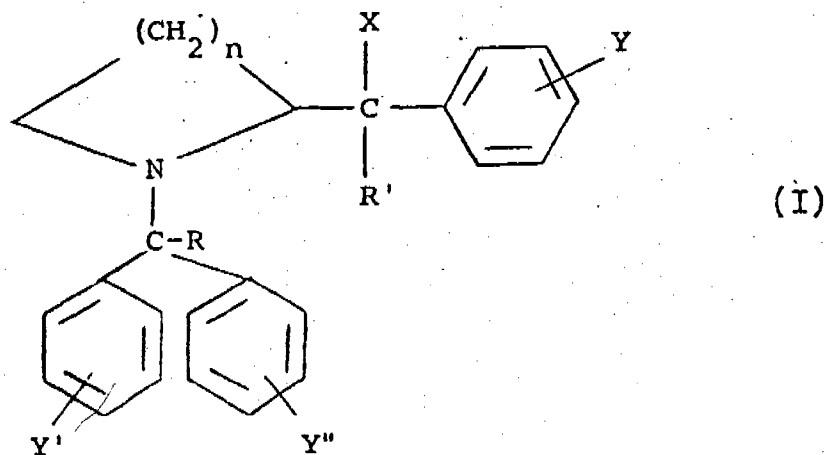
Atsasyklisiä yhdisteitä

Azacykliska föreningar

Azacykliska föreningar. - Atsasyklisia yhdisteitä

Föreliggande uppfinning avser nya farmaceutiskt aktiva azacykliska föreningar och terapeutiskt godtagbara salter därav, förfaranden för framställning därav och kompositioner, innehållande sådana föreningar eller salter. Uppfinningen omfattar även vissa mellanprodukter användbara vid framställning av de nya föreningarna.

Föreningarna enligt uppfinningen utgöres av farmaceutiskt godtagbara benshydryl-azacykliska föreningar lämpliga för behandling av däggdjursobesitet och uppvisande den allmänna formeln



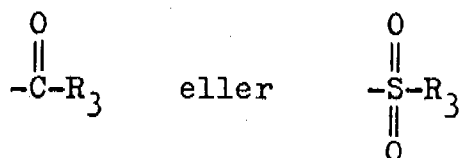
vari n är ett heltal från 1 till 5, R och R' är oberoende av varandra väte eller lägre alkyl, X är väte, hydroxi, lägre alkoxi, aralkoxi

eller acyloxi eller osubstituerad eller mono- eller disubstituerad amino, varvid substituenterna utgöres av lägre alkyl, aralkyl eller acyl, och Y, Y' och Y'' är oberoende av varandra väte, hydroxi, lägre alkoxi, halogen eller trifluormetyl, och terapeutiskt godtagbara salter av sådana föreningar. Denna definition inkluderar alla isomera former av nämnda föreningar.

Uttrycken "lägre alkyl" och "lägre alkoxi" avser häri alkyl- resp. alkoxigrupper med 1 - 4 kolatomer och inkluderar bl.a. metyl, etyl, isopropyl, t-butyl, metoxi, etoxi, isopropoxi och t-butyloxi.

Nämnda aralkylgrupper utgöres av fenyl-(lägre alkyl)-grupper, vilkas fenylring eventuellt kan vara substituerad med någon av de ovan definierade Y-substituenterna. Den lägre alkyl delen omfattar grupper med 1 - 4 kolatomer. Den lämpligaste fenyl-(lägre alkyl)-gruppen är bensyl.

De lämpligaste acylgrupperna är sådana med formeln



vari R_3 är lägre alkyl med 1 - 4 kolatomer, fenyl eller lägre alkyl-fenyl.

Uttrycket "halogen" omfattar fluor, klor och brom.

De föreningar vari Y, Y' och Y'' är väte är lämpligast. Det är likaledes särskilt lämpligt att R är väte och R' är väte eller metyl. Inom denna undergrupp har X den angivna betydelsen, men de klasser av föreningar vari X är väte, hydroxi, metoxi, amino eller $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, företrädesvis hydroxi eller amino, är särskilt värdefulla. Azetidin ($n = 1$) är den lämpligaste azacykliska ringen, ehuru pyrrolidiner, piperidiner, azepiner och azociner även är mycket aktiva.

Särskilt lämpliga föreningar med formeln I inkluderar de följande samt deras isomerer:

- 1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin;
- 1-benshydryl-2-(α -aminobensyl)-azetidin;
- 1-benshydryl-2-bensylazetidin;
- 1-benshydryl-2-[(α -hydroxi- α -metyl)-bensyl]-azetidin;
- 1-benshydryl-2-[α -(N-acetamido)-bensyl]-azetidin;
- 1-benshydryl-2-[α -(N-bensylamino)-bensyl]-azetidin;
- 1-[(α -klorfenyl)-p-brombensyl]-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin;
- 1-[α -(m-fluorfenyl)-bensyl]-2-(α -hydroxi-m-trifluormetylbensyl)-azetidin;

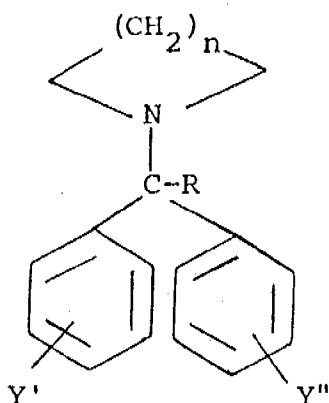
1-[α -(p-metoxifenyl)-p-hydroxibensyl]-2-(α -hydroxi-p-klorbensyl)-
 -azetidin;
 1-[α -metylbenshydryl]-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin;
 1-[α -etylenshydryl]-2-[α -(N-acetamido)-bensyl]-azetidin;
 1-benshydryl-2-(α -hydroxi-m-trifluormetylbensyl)-azetidin;
 1-benshydryl-2-(α -amino-m-trifluormetylbensyl)-azetidin;
 1-benshydryl-2-(α -metoxibensyl)-azetidin;
 1-benshydryl-2-(α -amino-p-klorbensyl)-azetidin;
 1-benshydryl-2-(α -hydroxi-o-brombensyl)-azetidin;
 1-benshydryl-2-[α -(N-etylamino)-bensyl]-azetidin;
 1-[α -(o-klorfenyl)-bensyl]-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin;
 1-[α -(p-bromfenyl)-p-brombensyl]-2-(α -aminobensyl)-azetidin;
 1-[α -(m-trifluormetyl)-bensyl]-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin;
 1-benshydryl-2-[α -(N-metansulfonylamino)-bensyl]-azetidin;
 1-benshydryl-2-[α -(N-tosylamino)-bensyl]-azetidin;
 1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-pyrrolidin;
 1-benshydryl-2-(α -aminobensyl)-piperidin;
 1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-piperidin;
 1-benshydryl-2-(α -aminobensyl)-pyrrolidin;
 1-benshydryl-2-bensyl-pyrrolidin;
 1-benshydryl-2-bensyl-piperidin;
 1-benshydryl-2-bensyl-azepin;
 1-benshydryl-2-bensyl-azocin.

Den speciellt lämpligaste föreningen är treo-1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin.

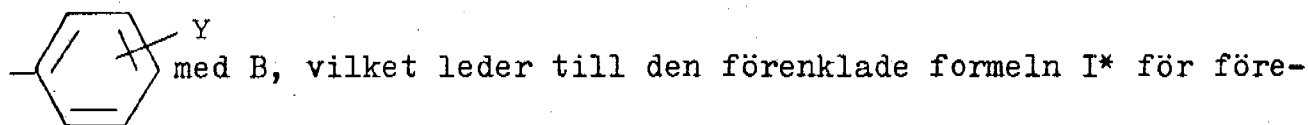
De lämpligaste syraadditionssalterna är sådana som bildas med maleinsyra, ftalsyra, bärnstenssyra, vinsyra, citronsyra, äpplesyra, kanelisyra, svavelsyra, saltsyra, bromvätesyra, fosforsyra eller salpetersyra.

Föreningarna enligt uppfinningen kan framställas enligt av fackmännen allmänt känd standardteknik.

I det följande betecknas den benshydrylazacykliska delen i molekylen



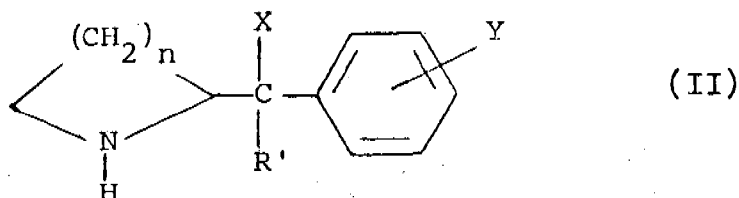
ibland med A och fenytringen



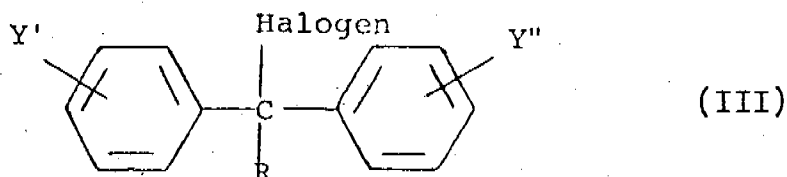
ningar med formeln I



(a) Ett förfarande för framställning av föreningarna med formeln I omfattar omsättning av en förening med den allmänna formeln



med en förening med den allmänna formeln



i vilka formler n, R, R', X, Y, Y' och Y'' har den angivna betydelsen, med undantag för att varje primär aminogrupp representerad av X kan skyddas med en skyddsgrupp, som därefter avlägsnas.

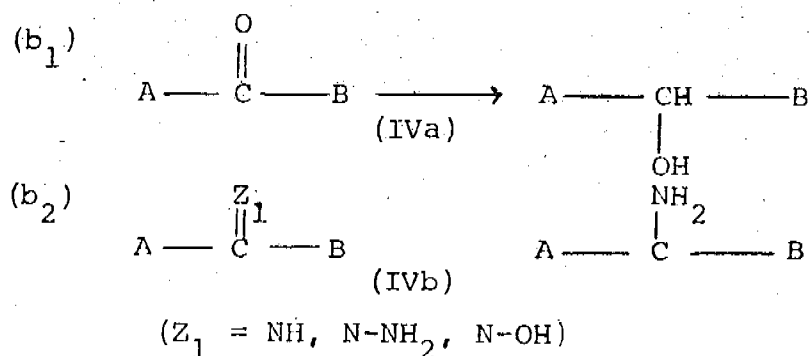
Reaktionen utföres enligt kända metoder. Den azacykliska föreningen (II) löses i acetonitril eller annat lämpligt lösningsmedel. Kaliumvätekarbonat tillsättes och difenylmetylhaliden (III) (såsom bromid) sättes till den erhållna suspensionen. Blandningen återflödesupphettas (såsom ungefär tre timmar) och upparbetas på sedvanligt sätt.

(b) Föreningarna med formeln I, vari X är OH resp. NH_2 och R' är H, framställes lämpligen genom reduktion av motsvarande föreningar med den allmänna formeln



vari A och B har den angivna betydelsen och Z är en grupp som kan reduceras till X, definierad enligt ovan, enligt standardreduktionsmetoder.

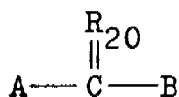
Föreningarna vari X är hydroxi framställes företrädesvis genom reduktion av motsvarande karbonylföreningar och för framställning av föreningar, vari X är NH_2 , är Z företrädesvis $=\text{NH}$, $=\text{N}-\text{NH}_2$ eller $=\text{N}-\text{OH}$:



Reduktionen av karbonylföreningarna utföres företrädesvis med användning av natriumborhydrid i metanol, etanol eller isopropanol vid en temperatur av $0 - 30^\circ\text{C}$. Reduktionen av iminen utföres företrädesvis med hjälp av LiAlH_4 i eter vid temperaturer mellan 0°C och rumstemperatur. Man kan emellertid uppenbarligen använda ett flertal andra reduktionsmedel och lösningsmedel vid nämnda reaktioner, såsom LiAlH_4 i eter, tetrahydrofuran (-70°C till återflöde), diglym (mellan -70 och $+80^\circ\text{C}$) eller 1,2-dimetoxietan (mellan -70 och $+80^\circ\text{C}$); $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ i samma lösningsmedel som ovan; LiBH_4 i tetrahydrofuran (ungefär 0 till $+40^\circ\text{C}$), diglym (ungefär 0 till $+50^\circ\text{C}$) eller eter; $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ i bensen ($+10^\circ\text{C}$ till återflöde), toluen (från -70 till $+80^\circ\text{C}$) eller xylen (från -70 till $+80^\circ\text{C}$), $\text{LiAlH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$ eller $\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3$ i tetrahydrofuran eller diglym; såväl som andra metallhydrider, exempelvis BH_3 , NaAlH_4 , NaCNBH_3 , etc. Det lämpligaste temperaturintervallet ligger mellan $+10$ och $+25^\circ\text{C}$.

Även andra reduktionsmetoder, såsom den så kallade "upplösande metallreduktionen" [exempelvis natriumamalgam i etanol ($50 - 80^\circ\text{C}$); zink i etanol ($60 - 80^\circ\text{C}$), litiummetall i flytande ammoniak (-33°C)] eller elektrokemisk eller katalytisk reduktion kan även användas.

(c) De föreningar med formeln I, vari X är OH eller osubstituerad eller monosubstituerad amino och R' är lägre alkyl, kan lämpligen även framställas genom omsättning av respektive förening med en förening med den allmänna formeln

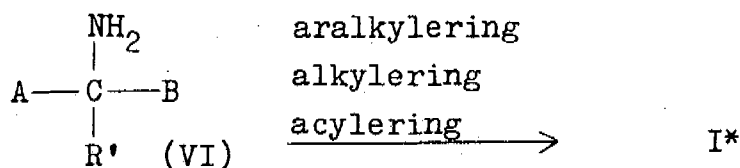


vari R_{20} är syre eller NR_{21} , varvid R_{21} är väte, lägre alkyl, aralkyl eller acyl, och efterföljande hydrolys av det erhållna metallorganiska

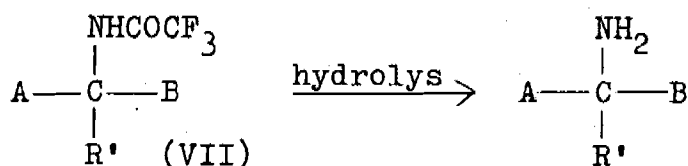
komplexet.

Den lämpligaste metallorganiska föreningen är alkyllitium, ehuru även Grignard-föreningar, såsom $R'MgBr$ eller $R'MgJ$ (i eter eller tetrahydrofuran vid rumstemperatur) eller $Al(R')_3$ (i bensen) kan användas.

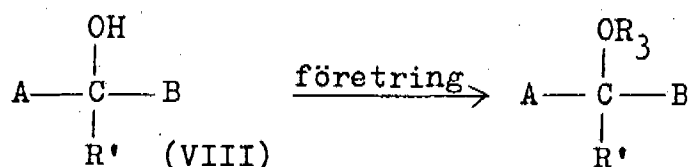
(d) Föreningarna med formeln I, vari X är en mono- eller disubstituerad aminogrupp, kan framställas genom alkylering, aralkylering eller acylering av motsvarande aminoförening. Reaktionen utföres enligt standardalkylering resp. acyleringsmetoder, såsom



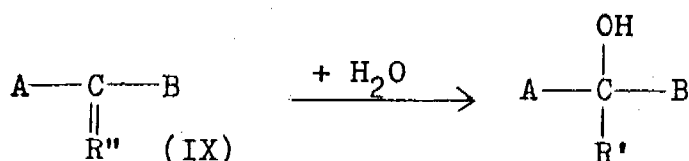
(e) Föreningar med formeln I, vari X är NH_2 , kan framställas ur motsvarande förening med aminogruppen skyddad av en eller två skyddsgrupper, genom eliminering av nämnda skyddsgrupp resp. -grupper. Skyddsgrupperna kan utgöras av varje för detta ändamål lämplig grupp. Aminogruppen skyddas företrädesvis med en acylgrupp, såsom trifluoracetyl, exempelvis



(f) De föreningar med formeln I, vari X är alkoxi eller aralkoxi, kan eventuellt framställas ur motsvarande hydroxiförening enligt standardföretringsreaktioner:



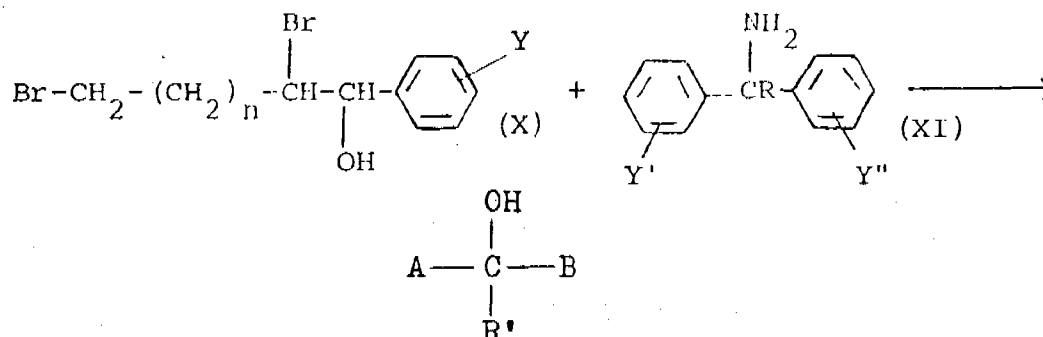
(g) Föreningar med formeln I, vari X är hydroxi och R' är lägre alkyl, kan framställas enligt standardreaktioner ur motsvarande alkylidenförening genom addition av elementen i vatten till dubbelbindningen:



Additionsreaktionen utföres företrädesvis genom behandling av före-

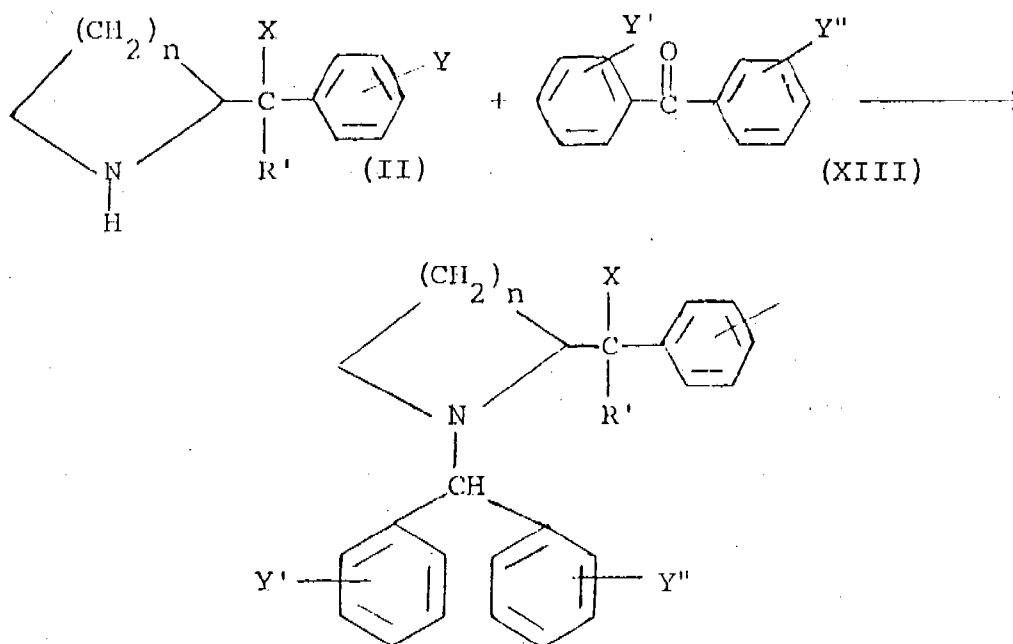
ningen (IX) med $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ i en blandning av tetrahydrofuran och vatten. R'' representerar uppenbarligen en lägre alkylidengrupp.

(h) Föreningar med formeln I, vari X är hydroxi och R' är väte, kan även framställas enligt följande reaktion:



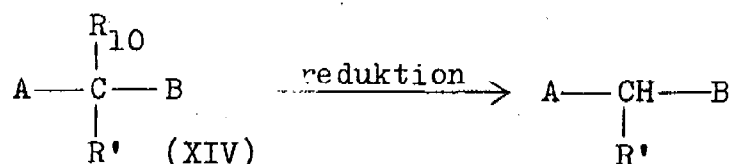
Standardreaktionsbetingelser för kondensation av en amin med en di-bromid kan tillämpas.

(i) Föreningar med formeln I, vari R är H, kan framställas enligt följande reaktion:



Även denna reaktion kan utföras enligt av fackmannen välkända standard-metoder. Reaktionen utföres företrädesvis i närvaro av ett reduktions-medel, såsom NaCNBH_3 .

(j) De föreningar med formeln I, vari X är väte, kan framställas genom reduktion av motsvarande hydroxiförening eller keton enligt standardmetoder:



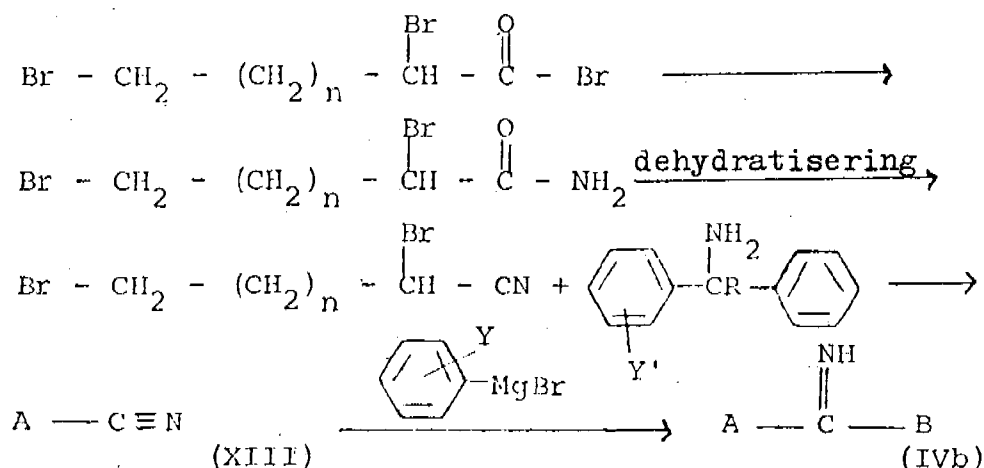
varvid i formeln XIV R_{10} är en derivatiserad hydroxigrupp, såsom

$-\text{OSO}_2-\text{CH}_3$ eller $-\text{O}-\text{C} \begin{array}{l} \text{NH-fenyl} \\ \text{N-fenyl} \end{array}$ eller tillsammans med R' bildar en

derivatiserad grupp, såsom en hydrazon. I det sistnämnda fallet är R' väte i slutföreningen. Reduktionen utföres företrädesvis med hjälp av ett reduktionsmedel, såsom sådana som beskrives i samband med förfarandet (b) ovan.

Utgångsföreningarna för de olika förfarandena (a) - (i) är antingen välkända föreningar eller också kan de framställas enligt allmänt kända standardmetoder. Vissa av slutföreningarna är även utgångsföreningar för framställningen av de övriga slutföreningarna.

1. Framställning av utgångsföreningen (IVb) använd vid förfarande (b):

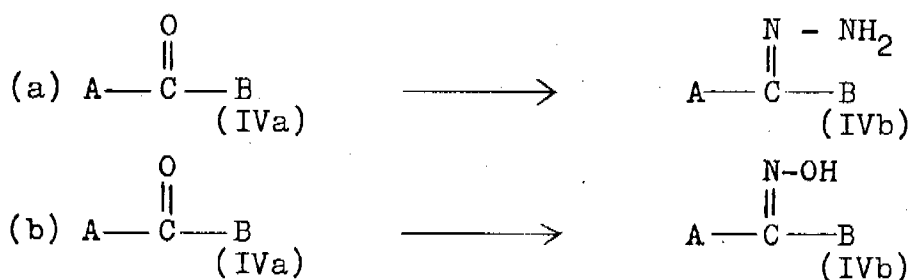


Föreningarna XIII och IVb är nya föreningar, vilka faller inom ramen för uppfinningen.

2. Framställning av utgångsföreningen (IVa) använd vid förfarande (b):

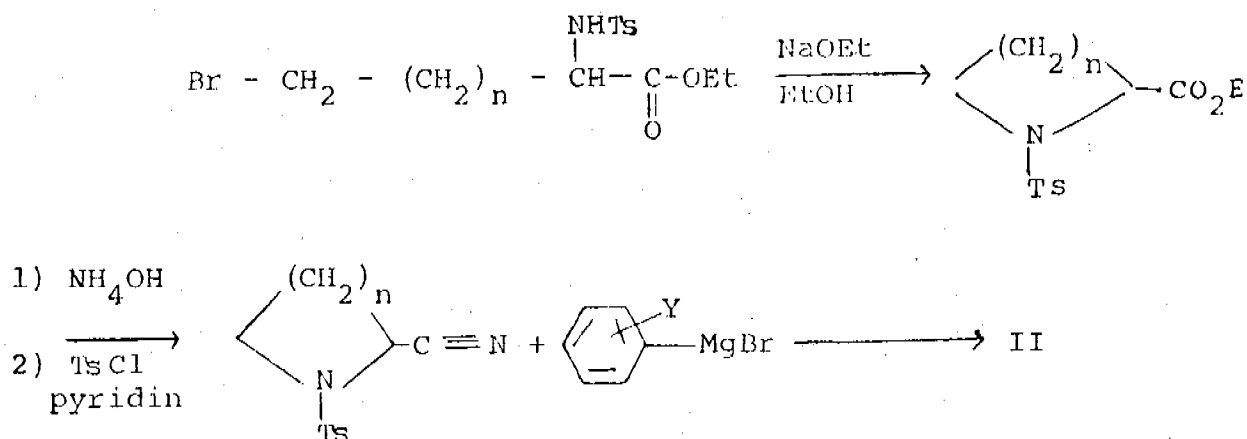


3. Framställning av utgångsföreningen (IVb) använd vid förfarande (b):

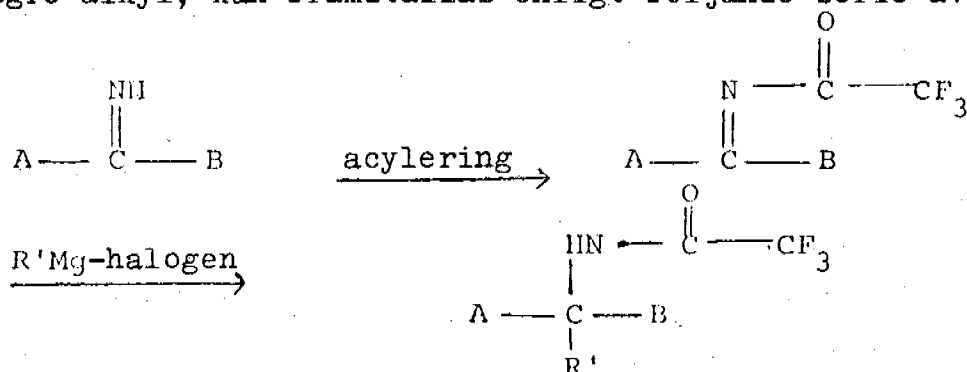


Reaktion 3(a) utföres företrädesvis genom återflödesupphettning av karbonylföreningen (IVa) med NH_2NH_2 i n-butanol och reaktion 3(b) genom återflödesupphettning av (IVa) tillsammans med $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ i etanol i närvaro av antingen NaOH eller Na_2CO_3 .

4. Utgångsföreningarna med formeln II [förfarande (a)] kan erhållas enligt följande förfarande:

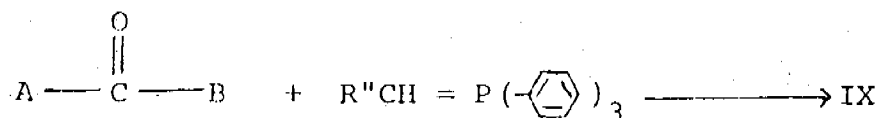


5. De utgångsföreningar med formeln VII [förfarande (e)], vari R' är lägre alkyl, kan framställas enligt följande serie av reaktioner:



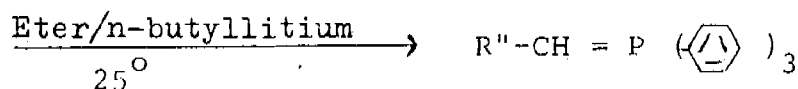
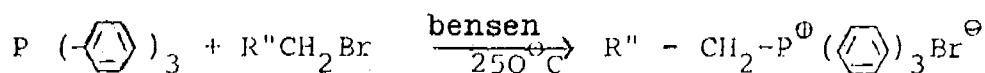
I detta exempel utgöres den aminoblockerande gruppen av trifluoracetyl, men andra hydrolyseringsbara blockerande grupper kan även vara lämpliga.

6. Föreningar IX använda vid förfarandet (g) kan framställas enligt en Wittig-reaktion på följande sätt:

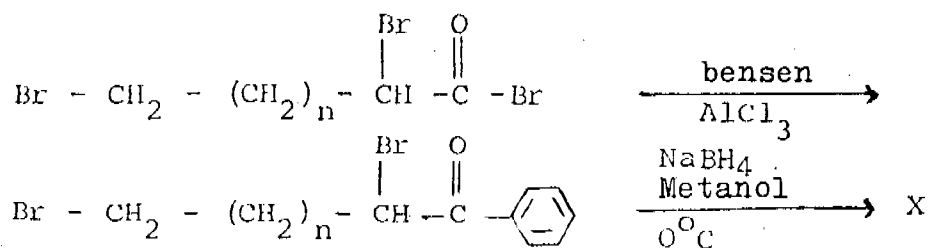


(R'' är antingen H eller $\text{C}_1 - \text{C}_3$ -alkyl).

Reaktionen utföres företrädesvis i eter under återflödesupphettning. Wittig-reagenset framställs på sedvanligt sätt:



7. Utgångsföreningen X i reaktion (h) kan eventuellt framställas enligt standardreaktioner:



Föreningarna med formeln I och deras salter åstadkommer en vikt förlust hos däggdjur. Det är allmänt känt att amfetamin och andra sympatomimetika uppvisar både anorexigen aktivitet och CNS-effekter. De sistnämnda, dvs. effekter på det centrala nervsystemet, omfattar nervositet, överretlighet, sömnlöshet, överdrivet välbefinnande och tillvänjning. Amfetamin kan även ge CV-effekter (kardiovaskulära effekter), såsom palpitation, tachykardi och förhöjd blodtryck. Det är vidare välkänt att sympatomimetika vid fortsatt administration av en given daglig dos ger en mindre anorexigen effekt med tiden.

Föreningarna enligt uppfinningen är lämpliga för behandling av däggdjursobesitet genom sänkning av kolhydratutnyttjandet för fett-syntes, varigenom man minskar överskottet av kroppsfett och en alltför hög kroppsvikt. Vidare kan många av föreningarna enligt uppfinningen ge en anorektisk effekt utan de skadliga effekter med vilka amfetamin och andra sympatomimetika är behäftade.

Kompositioner, vilka såsom aktiva komponenter innehåller föreningarna enligt uppfinningen uppvisar antilipogen aktivitet. Många har anorexigen aktivitet med ringa eller inga CNS-biverkningar, såsom sömnlöshet, nervositet, överretlighet, överdrivet välbefinnande och tillvänjning. Med hänsyn till laboratorietester och -procedurer bör den effektiva dosen, ED_{50} , av den aktiva komponenten enligt uppfinningen ligga inom intervallet 0,2 - 20 mg/kg p.o. av däggdjurets kroppsvikt och dag. Doseringen kan således ligga inom ett intervall av ungefär 15 - 1400 mg per 70 kg och dag. En minsta effektiva dos av treo-1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin är 0,3 - 3 mg/kg, medan LD_{50} av nämnda förening på mus är 2350 mg/kg. Den dagliga dosen

administreras företrädesvis i delade doser ungefär vid måltiderna. Den exakta dos som skall administreras är beroende av den speciella aktiva substansen enligt uppfinningen och av doseringsform och ålder och vikt hos ifrågakvarande däggdjur (människa).

Kompositionerna enligt uppfinningen kan administreras separat eller kombinerat med andra aktiva komponenter. Kompositionerna administreras oralt. I varje enskilt fall användes en lämplig farmaceutisk bärare, varvid bäraren väljes med hänsyn till de fysikaliska egenskaperna hos föreningen i den farmaceutiska kompositionen. Bäraren bör reagera kemiskt med den för administration avsedda föreningen. De preparat som innehåller de aktiva komponenterna kan föreligga i form av tabletter, kapslar, siraper, tinkturer och mixturer, suspensioner och liknande, inkl. kompositioner med fördröjd frigöring.

Uppfinningen åskådliggöres närmare medelst följande preparationer och exempel, vari de angivna temperaturerna avser Celsius-grader.

Preparationer.

(a) 2,4-dibrombutyramid.

Kyl till -55° ett tvåfasssystem, bestående av 650 ml koncentrerad ammoniumhydroxid och 750 ml eter. Sätt till denna omrörda blandning 300 g 2,4-dibrombutyrylbromid (G. Bischoff, Chemical Abstracts, 44 P2.549d), medan temperaturen upprätthålles mellan -55 och -35° . Efter avslutad tillsats av syrabromiden låt den omrörda blandningens temperatur stiga till 0° och tillsätt en tillräcklig mängd eter för upplösning av eventuellt suspenderad fast substans. Separera skikten och extrahera vattenfasen två gånger med eter. Tvätta de kombinerade eterfaserna i tur och ordning med vatten och mättad natriumkloridlösning och torka lösningen över vattenfritt natriumsulfat. Avlägsna den övervägande mängden av lösningsmedlet i vakuum för bildning av en tjock suspension. Sätt hexan till denna suspension och tritureras omsorgsfullt. Filtrera för bildning av den analytiskt rena titelamiden med smältpunkten $80,5 - 81,5^{\circ}$.

(b) 2,4-dibrombutyronitril.

Bered en blandning av 100 g 2,4-dibrombutyramid och 76,5 g fosforpentoxid. Anbringa den fasta blandningen under ett vakuum av $0,02 - 0,10$ Torr, upphetta till 200° och tillvaratag destillat, tills en temperatur av 120° uppnås i kolonnhuvudet. Lös detta orena destillat i eter och tvätta i tur och ordning med 10%-ig HCl, natriumvätekarbonatlösning, vatten och mättad natriumkloridlösning. Torka eterlösningen över vattenfritt magnesiumsulfat och avlägsna lösnings-

medlet i vakuum. Vakuumdestillera den såsom återstod erhållna oljan genom en fraktioneringskolonn och tillvaratag den analytiskt rena titelföreningen vid 66 - 67°/0,05 Torr.

(c) 1-benshydryl-2-cyanoazetidin.

Återflödesupphetta 18 timmar en omrörd blandning av 10 g 2,4-dibrombutyronitril, 7,35 g benshydrylamin och 7,41 g natriumvätekarbonat i 100 ml acetonitril. Avfiltrera de fasta substanserna och avlägsna acetonitrilen i vakuum. Behandla återstoden med eter och avfiltrera olösliga fasta substanser. Tvätta eterlösningen med 5,40 g oxalsyra i 200 ml vatten och därefter med mättad natriumkloridlösning. Torka lösningen över vattenfritt magnesiumsulfat och avlägsna lösningsmedlet i vakuum. Kristallisera den fasta återstoden ur metylendiklorid/hexan för bildning av den analytiskt rena titelföreningen med smältpunkten 103,5 - 105,0°.

(d) 1-benshydryl-2-bensimidoylazetidin.

Suspendera fenylmagnesiumbromid i eter genom tillsats under lindrig återflödesupphettning av 189,2 g brombensen i 500 ml eter till en omrörd suspension av 24,4 g magnesiumspån i 1000 ml torr eter. Efter avslutad tillsats återflödesupphetta ytterligare 30 minuter, låt blandningen kallna under 15 minuter till rumstemperatur. Tillsätt under 3 - 4 minuter 119,6 g 1-benshydryl-2-cyanoazetidin. Omrör blandningen 18 timmar vid rumstemperatur, kyl till 0° och störtkyl genom tillsats i tur och ordning av 750 ml vatten, 250 ml eter och 400 ml metylenklorid. Filtrera blandningen. Avlägsna vattenskiktet i filtratet. Tvätta den organiska fasen och torka över vattenfritt natriumsulfat. Avlägsna lösningsmedlet i vakuum. Triturera den fasta återstoden med 500 ml isopropyleter och filtrera för bildning av den analytiskt rena titelprodukten med smältpunkten 123,5 - 126,5°.

(e) 1-benshydryl-2-bensoylazetidin.

Sätt 68 ml 3,6N svavelsyra till en omrörd lösning av 40,0 g 1-benshydryl-2-bensimidoylazetidin i 800 ml metanol. Omrör 1,5 timmar under kväveatmosfär vid rumstemperatur. Håll under kontinuerlig omröring blandningen långsamt i 234 ml 1,1N natriumvätekarbonatlösning. Avfiltrera den bildade fasta substansen och extrahera filterkakan med metylenklorid. Kombinera metylenkloridextrakten med metanolfiltratet och avlägsna allt lösningsmedel i vakuum. Lös den fasta återstoden i eter, tvätta med vatten och torka över vattenfritt natriumsulfat. Avlägsna torkmedlet, koncentrera lösningen i vakuum till en volym av 350 ml och triturera den fasta substans som utfaller. Filtrera för

bildning av den analytiskt rena produkten med smältpunkten 114 - 115°.

Exempel 1.

Treo-(±)-1-benshydryl-2-(α-hydroxibensyl)-azetidin.

Sätt 9,3 g natriumborhydrid till en omrörd, iskyld suspension av 40 g 1-benshydryl-2-bensoylazetidin i 1600 ml metanol. När skumningen upphör, låt reaktionsblandningens temperatur stiga till rumstemperatur. Omrör 16 timmar, avlägsna lösningsmedlet i vakuum. Lös de såsom återstod erhållna fasta substanserna i en blandning av eter och vatten. Separera skikten och extrahera vattenfasen med eter. Tvätta de kombinerade eterextrakten successivt med vatten och mättad natriumkloridlösning och torka över vattenfritt natriumsulfat.

Sätt 40 ml 4N HCl/eter till den omrörda eterlösningen (800 ml). Dekantera, tillsätt 800 ml färsk eter och triturerera den klisterartade fällningen till en pulverartad substans. Omkristallisera det rena saltet ur metanol/etylacetat för bildning av det analytiskt rena hydrokloridsaltet av titelföreningen, smältpunkt 175 - 176° (sönderdelning). Vid analys visar sig detta kristallina salt korrekt motsvara molekylformeln $\text{NOC}_{23}\text{H}_{23} \cdot \text{HCl}$ och utgör en blandning av den dominerande treoisomeren och en mycket ringa mängd av erytroisomeren. För framställning av den fria basen omrör en suspension av 60 g av hydrokloridsaltet i en blandning, bestående av 220 ml 1,0N natriumvätekarbonatlösning, 500 ml eter och 75 ml metylendiklorid. Separera skikten, tvätta den organiska fasen successivt med vatten och mättad natriumkloridlösning och torka över vattenfritt natriumsulfat. Avlägsna lösningsmedel i vakuum och triturerera den såsom återstod erhållna fasta substansen för bildning av den analytiskt fria basformen av titelföreningen, smältpunkt 87,5 - 88,5°.

Exempel 2.

Optisk isomeruppdelning av treo-(±)-1-benshydryl-2-(α-hydroxibensyl)-azetidin.

Lös 3,50 g racemisk treo-1-benshydryl-2-(α-hydroxibensyl)-azetidin och 3,03 g N-tosyl-L-leucin i 30 ml kokande acetonitril. Låt reaktionslösningen svalna till rumstemperatur. Avfiltrera den fasta substansen och omkristallisera ur acetonitril för bildning av det analytiskt rena diastereomera saltet: smältpunkt 154 - 155°, $[\alpha]_D^{26} = -39,40^\circ$ (1 %, DMF). Moderluten användes för tillvaratagande av den i högre grad lösliga diastereomeren.

Framställ den fria basformen av det rena diastereomera saltet på konventionellt sätt genom behandling med natriumvätekarbonatlösning

och eter. Omkristallisera den erhållna fasta substansen ur isopropyl-eter för bildning av en analytiskt ren, enantiometrisk fri basform av titelföreningen: smältpunkt $72 - 73^{\circ}$, $[\alpha]_D^{26} = -54,80^{\circ}$ (1 %, EtOH). För bildning av hydrokloriden lös den rena fria basen i eter, behandla med HCl/eter och avfiltrera fällningen. Triturera den fasta substansen med etylacetat för bildning av det analytiskt rena högervridande hydrokloridsaltet av titelföreningen: smältpunkt $149 - 152^{\circ}$, $[\alpha]_D^{26} = +91,1^{\circ}$ (1 %, DMF).

Bered genom behandling med natriumkarbonat och eter den fria basen ur moderluten, erhållen genom bildning och omkristallisation av nämnda N-tosyl-L-leucinsalt. Lös 2,0 g av denna fria bas och 1,73 g N-tosyl-D-leucin i 30 ml kokande acetonitril. Låt lösningen svalna till rumstemperatur. Avfiltrera den fasta substansen och omkristallisera ur acetonitril för bildning av det analytiskt rena diastereomera saltet: smältpunkt $155 - 156^{\circ}$, $[\alpha]_D^{26} = +40,20^{\circ}$ (1 %, DMF). Framställ den fria basen av detta salt genom behandling med natriumkarbonatlösning och eter. Omkristallisera den bildade fasta substansen ur isopropyleter för bildning av den analytiskt rena dextro-enantiomera fria basen av titelföreningen: smältpunkt $72 - 73^{\circ}$, $[\alpha]_D^{26} = +55,30^{\circ}$ (1 %, EtOH). Lös den rena fria basen i eter, behandla med HCl/eter och avfiltrera fällningen. Triturera den fasta substansen med etylacetat för bildning av det analytiskt rena levo-enantiomriska hydrokloridsaltet av produkten från detta exempel: smältpunkt $150 - 151^{\circ}$, $[\alpha]_D^{26} = -92,1^{\circ}$ (1 %, DMF). Andra salter kan framställas genom behandling av den fria basen på konventionellt sätt för bildning av de farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalterna.

Exempel 3.

Erythro-1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin.

Sätt 75,0 g 1-benshydryl-2-bensoylazetidin i flera portioner till en omrörd lösning av 10,0 g litiumborhydrid i 3 liter eter. Förvara den bildade lösningen över natten vid rumstemperatur. Sätt 1 liter vatten och en tillräcklig mängd metylenklorid för solubilisering av eventuellt olösligt organiskt material. Separera skikten och tvätta den organiska fasen med vatten. Torka över vattenfritt natriumsulfat. Avlägsna lösningsmedlet i vakuum och lös den fasta återstoden i 2 liter torr eter. Tillsätt 85 ml 3,5N HCl/eter. Avfiltrera den fasta substansen och omkristallisera ur metanol/etylacetat för bildning av det analytiskt rena hydrokloridsaltet av titelföreningen med smältpunkten $182,5 - 184,0^{\circ}$.

För framställning av den fria basen omrör en suspension av 50 g av hydrokloridsaltet i en blandning av 175 ml 1,1N natriumvätekarbonatlösning, 400 ml eter och 50 ml metylenklorid. Separera skikten och tvätta den organiska fasen successivt med vatten och mättad natriumkloridlösning. Torka över natriumsulfat. Avlägsna lösningsmedlet och triturerera den fasta återstoden i eter för bildning av den analytiskt rena basformen av titelföreningen med smältpunkten 130,5 - 131,0°.

Andra salter kan framställas på konventionellt sätt genom behandling av den fria basen med en syra för bildning av de farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalterna.

Exempel 4.

1-benshydryl-2-(α -aminobensyl)-azetidin.

Sätt 5,0 g 1-benshydryl-2-bensimidoylazetidin till en iskyld suspension av 1,16 g litiumaluminiumhydrid i 135 ml torr eter. Omrör blandningen vid 0° under 15 minuter, låt blandningen antaga rumstemperatur och fortsätt omröringen 18 timmar. Kyl suspensionen till 0° och störtkyl försiktigt genom successiv tillsats av 1,25 ml vatten, 1,75 ml 10%-ig natriumhydroxidlösning och 3,5 ml vatten. Omrör, filtrera och tvätta fällningen med eter. Kombinera etertvättvätskorna med det ursprungliga filtratet och tvätta den erhållna lösningen successivt med vatten och mättad natriumkloridlösning. Torka över vattenfritt natriumsulfat och avlägsna etern i vakuum.

Erytro-isomeren:

Omkristallisera den fasta återstoden ur isopropyleter för bildning av den analytiskt rena erytro-isomeren av titelföreningen med smältpunkten 112,5 - 113°. (Spara moderluten för isolering av treo-isomeren).

För framställning av dihydrokloridsaltet av erytro-isomeren lös 3,5 g av den rena fria basen i 80 ml eter. Tillsätt 5 ml 5N HCl/eter. Avfiltrera fällningen och tvätta med eter för bildning av det analytiskt rena dihydrokloridsaltet, innehållande 0,5 mol kristallisationsvatten. Smältpunkten visar ett brett sönderdelningsintervall vid ungefär 190°.

Treo-isomeren:

Avlägsna i vakuum isopropyletern ur moderluten från kristallisationen av den fria erytro-isomerbasen. Kromatografera den såsom återstod erhållna oljan på silikagel, eluera med etylacetat/hexan (1/5, volym) för bildning av den analytiskt rena fria basformen av treo-isomeren av titelföreningen med smältpunkten 101 - 102°.

För framställning av dihydrokloridsaltet av treo-isomeren lös 4,5 g av den rena basen i 110 ml eter och tillsätt 6,5 ml 5N HCl/eter. Avfiltrera fällningen och triturerar i eter för bildning av det analytiskt rena dihydrokloridsaltet, innehållande en mol kristallisationsvatten med sönderdelning inom ett brett intervall från 142°.

Optisk isomeruppdelning av erythro-(+)-1-benshydryl-2-(α -aminobensyl)-azetidin.

(a) Lös 9,84 g racemisk erythro-1-benshydryl-2-(α -aminobensyl)-azetidin och 11,58 g di-p-toluoyl-l-vinsyra i 200 ml kokande acetonitril. Låt lösningen svalna till rumstemperatur och avdekantera den fina, pulverformiga substansen. Omkristallisera ur acetonitril de kvarblivande kristallerna, som uppvisar hög täthet, för bildning av det analytiskt rena diastereomera salter: smältpunkt 126 - 128°, $[\alpha]_D^{26} = +17,1^\circ$ (1 %, EtOH). Lös den rena fria basen i eter och behandla lösningen med HCl/eter. Avfiltrera och tvätta fällningen med kall acetonitril för bildning av det analytiskt rena enantiomera hydrokloridsaltet från detta exempel: smältpunkt 190 - 192°, $[\alpha]_D^{26} = +8,2^\circ$ (1 %, H₂O).

(b) Lös 9,84 g racemisk erythro-1-benshydryl-2-(α -aminobensyl)-azetidin och 11,58 g di-p-toluoyl-d-vinsyra i 200 ml kokande acetonitril. Låt lösningen svalna till rumstemperatur och avdekantera den fina pulverformiga substansen. Omkristallisera ur acetonitril de stora, en hög täthet uppvisande kristaller som finns kvar för bildning av det analytiskt rena diastereomera saltet: smältpunkt 125 - 128°, $[\alpha]_D^{26} = -17,4^\circ$ (1 %, DMF). Framställ den fria basen ur detta salt genom behandling med natriumhydroxidlösning och eter. Triturerar den erhållna fasta substansen med petroleumeter för bildning av den analytiskt rena enantiomera fria basformen av titelföreningen: smältpunkt 90 - 92°, $[\alpha]_D^{26} = -118,6^\circ$ (1 %, EtOH). Lös den rena fria basen i eter och sätt HCl/eter till lösningen. Filtrera och tvätta fällningen med kall acetonitril för bildning av det analytiskt rena enantiomera hydrokloridsaltet enligt detta exempel: smältpunkt 191 - 192°, $[\alpha]_D^{26} = -8,5$ (1 %, H₂O).

Exempel 5.

A: 1-benshydryl-2-(m-trifluormetylbensimidoyl)-azetidin.

Suspendera m-trifluormetylfenylmagnesiumbromid i eter genom att sätta en lösning av 18 g m-brombensotrifluorid i 30 ml eter till en omrörd suspension av 1,94 g magnesiumspån i 20 ml torr eter. Efter fullbordad tillsats låt reaktionsblandningen svalna till rumstemperatur

och tillsätt 7,95 g 1-benshydryl-2-cyanoazetidin.

Omrör blandningen 18 timmar vid rumstemperatur, kyl till 0° eller därunder och störtkyl genom droppvis tillsats av 50 ml vatten. Tillsätt 15 ml eter och 25 ml metylenklorid och filtrera blandningen genom en dyna av diatomacéjord, såsom i handeln tillgänglig "Celite". Avlägsna vattenskiktet från filtratet. Tvätta den organiska fasen med vatten och torka över vattenfritt natriumsulfat. Avlägsna lösningsmedlet i vakuum för bildning av titelföreningen i form av en olja. Genom lämplig substituering kan analoga halogenföreningar framställas.

B: 1-benshydryl-2-(m-trifluormetylbensoyl)-azetidin.

Omrör under 45 minuter vid rumstemperatur en lösning av 1,0 g 1-benshydryl-2-(m-trifluormetyl)-bensimidoyl-azetidin från steg A och 3,6N svavelsyra i 20 ml metanol. Sätt 5 ml 1,1N natriumvätekarbonat till reaktionsblandningen och avlägsna metanolen i vakuum för bildning av titelföreningen i form av en olja.

C: 1-benshydryl-2-(α -hydroxi-m-trifluormetylbensyl)-azetidin.

Sätt 910 mg natriumborhydrid till en lösning av 4,75 g 1-benshydryl-2-(m-trifluormetyl)-bensoylazetidin, erhållen enligt reaktion B, i 15 ml metanol och omrör den erhållna blandningen 3,5 timmar vid rumstemperatur. Avlägsna metanolen i vakuum. Lös återstoden i eter och vatten, separera skikten och tvätta eterfasen successivt med vatten och mättad natriumkloridlösning. Torka över vattenfritt magnesiumsulfat. Avlägsna lösningsmedlet i vakuum och kromatografera den såsom återstod erhållna oljan på 85 g silikagel med användning av etylacetat/hexan (1/14 volym) såsom elueringsmedel för bildning av de fria basformerna av erytro- och treo-isomererna av titelföreningen. Kristallisera ur eter oljan motsvarande den först eluerade fraktionen för bildning av den fria basformen av erytro-isomeren av titelföreningen, smältpunkt 145,0 - 145,5°.

Lös i 60 ml eter den olja som motsvarar den andra kromatograferingsfraktionen och behandla lösningen med 2,5 ml 5N HCl/eter. Triturera fällningen. Filtrera och omkristallisera den fasta substansen ur metanol/etylacetat för bildning av det analytiskt rena hydrokloridsaltet av treo-isomeren enligt detta exempel: smältpunkt 144 - 146° (sönderdelning).

Exempel 6.

1-benshydryl-2-(α -amino-m-trifluormetylbensyl)-azetidin.

Sätt 4,75 g 1-benshydryl-2-(m-trifluormetylbensimidoyl)-azetidin till en omrörd, iskyld suspension av 695 mg litiumaluminiumhydrid i

85 ml torr eter. När tillsatsen är avslutad, avlägsna kylbadet och omrör blandningen fem timmar vid rumstemperatur. Kyl suspensionen till 0° och störtkyl överskottet metallhydrid genom försiktig successiv tillsats av 0,9 ml vatten, 1,4 ml 10%-ig natriumhydroxidlösning och 2,8 ml vatten. Avfiltrera fällningen och tvätta den med eter. Kombinera dessa tvättvätskor med det ursprungliga filtratet och tvätta den bildade lösningen successivt med vatten och mättad natriumkloridlösning. Torka över vattenfritt magnesiumsulfat. Avlägsna etern i vakuum och kromatografera den såsom återstod erhållna oljan på 105 g silikagel och eluera med etylacetat/hexan (1/8 volym) för bildning, i form av rena oljor, av de fria basformerna av erytro- och treo-isomererna av titelföreningen (urskild medelst NMR-spektra). Under nämnda betingelser är erytroformen mera rörlig än de båda isomererna.

Di-HCl-saltet av erytro-isomeren:

Lös den fria basformen av erytro-isomeren erhållen enligt nämnda kromatografering i 50 ml eter och behandla lösningen med 2 ml 5N HCl/eter. Avfiltrera den bildade fasta substansen och omkristallisera den ur metanol/acetonitril för bildning av det analytiskt rena dihydrokloridsaltet av erytro-isomeren av titelföreningen, smältpunkt: mörknar och mjuknar till en klisterartad produkt vid 176° och sönderdelas därefter inom ett brett temperaturintervall som varierar med hastigheten för temperaturhöjningen.

Dihydrokloridsaltet av treo-isomeren:

Lös den fria basformen av treo-isomeren, erhållen enligt nämnda kromatografering, i 5 ml eter och behandla lösningen med 1 ml 5N HCl/eter. Avfiltrera den bildade fasta substansen och kristallisera den ur metanol/etylacetat för bildning av det analytiskt rena dihydrokloridsaltet av treo-isomeren av titelföreningen, smältpunkt $173,5 - 175,5^{\circ}$ (sönderdelning).

Exempel 7.

1-benshydryl-2-bensylazetidin.

Försätt en lösning av 6,0 g treo-1-benshydryl-2-(α -hydroxi-bensyl)-azetidin och 1,84 g trietylamin i 100 ml torr bensen, upprätthållen vid 10° , med 2,08 g metansulfonylchlorid. Förvara den omrörda lösningen två timmar vid $6 - 10^{\circ}$. Försätt blandningen med 150 ml torr dimetylsulfoxid och 1,40 g natriumborhydrid. Omrör 85 timmar vid rumstemperatur. Tillsätt eter och vatten, separera de bildade skikten och extrahera vattenskiktet med en ytterligare mängd eter. Tvätta de kombinerade organiska faserna successivt med vatten

och mättad natriumkloridlösning, torka över vattenfritt natriumsulfat och avlägsna lösningsmedlet i vakuum. Kromatografera den såsom återstod erhållna oljan på 275 g silikagel och eluera med etylacetat/hexan (1/20 volym) för bildning av den analytiskt rena produkten enligt detta exempel, smältpunkt 87,5 - 89,5°.

Exempel 8.

Erythro-1-benshydryl-2-[α -(N-acetamido)-bensyl]-azetidin.

Lös 500 mg erythro-1-benshydryl-2-(α -aminobensyl)-azetidin i 6 ml torr eter och försätt den omrörda lösningen med 1 ml ättiksyraanhydrid. Omrör fem minuter vid rumstemperatur. Lös den bildade fällningen i eter/metylenklorid (3:1 volym) och tvätta lösningen successivt med 10%-ig natriumvätekarbonatlösning, vatten och mättad natriumkloridlösning. Torka över vattenfritt natriumsulfat och avlägsna lösningen i vakuum. Triturera den bildade fasta substansen med eter för bildning av den analytiskt rena titelföreningen, smältpunkt 183 - 187°.

Exempel 9.

A: 1-benshydryl-2-[α -(N-trifluoracetylmino)-bensyl]-azetidin.

Lös 100 mg 1-benshydryl-2-bensimidoylazetidin i 3,5 ml bensen, tillsätt en ekvivalent trietylamin och kyl lösningen till ungefär 5°. Tillsätt en ekvivalent trifluorättiksyraanhydrid och upprätthåll reaktionslösningen 30 minuter vid 5°. Behandla lösningen med eter och en tillräcklig mängd natriumvätekarbonat för inställning av den bildade blandningen på svagt alkalisk reaktion. Separera skikten och tvätta den organiska fasen successivt med vatten och mättad natriumkloridlösning. Torka över vattenfritt natriumsulfat och avlägsna lösningsmedlet i vakuum. Den bildade oljan användes direkt utan ytterligare rening vid framställning av 1-benshydryl-2-[α -(N-trifluoracetamido)-bensyl]-azetidin.

B: 1-benshydryl-2-[α -metyl- α -(N-trifluoracetamido)-bensyl]-azetidin.

Kyl till 0° en lösning av 1,0 g 1-benshydryl-2-[α -(N-trifluoracetylmino)-bensyl]-azetidin (från steg A) i 25 ml eter. Försätt denna lösning med 1,3 ml 2M eterlösning av metyllitium. Förvara reaktionsblandningen en timme vid 0° och låt den stå två timmar vid rumstemperatur. Kyl blandningen i ett isbad och störtkyl genom försiktig tillsats av 45 ml mättad ammoniumkloridlösning i vatten. Utspäd blandningen med en ytterligare mängd eter och vatten, separera skikten och tvätta den organiska fasen successivt med vatten och mättad

natriumkloridlösning. Torka över vattenfritt natriumsulfat och avlägsna lösningsmedlet i vakuum för bildning av titelföreningen.

C: 1-benshydryl-2-[(α -metyl- α -amino)-bensyl]-azetidin.

Lös 1,0 g 1-benshydryl-2-[(α -metyl- α -(N-trifluoracetamido)-bensyl]-azetidin (från steg B) i 15 ml av en 1N lösning av kaliumhydroxid i metanol. Tillsätt 0,5 ml vatten och återflödesupphetta blandningen 65 timmar under kväve. Kyl till rumstemperatur, behandla reaktionsblandningen med eter och vatten och separera de bildade skikten. Tvätta den organiska fasen omsorgsfullt med vatten, därefter med mättad natriumkloridlösning och torka över vattenfritt natriumsulfat. Avlägsna lösningsmedlet i vakuum för bildning av produkten enligt detta exempel.

Exempel 10.

Treo-1-benshydryl-2-(α -metoxibensyl)-azetidin.

Kyl till 0 - 5° en lösning av 4,0 g treo-1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin i 40 ml torr dimetylformamid. Försätt denna lösning med 640 mg 55%-ig (vikt) dispersion av natriumhydrid och omrör 30 minuter vid isbadstemperatur. Tillsätt 2,25 g metyljodid och omrör 2,5 timmar vid rumstemperatur. Störtkyl reaktionsblandningen med vatten, tillsätt eter och separera skikten. Tvätta den organiska fasen successivt med vatten och mättad natriumkloridlösning, torka över vattenfritt natriumsulfat och avlägsna lösningsmedlet i vakuum. Kromatografera den såsom återstod erhållna oljan på silikagel, eluera med etylacetat/hexan (1,25, volym). Lågtemperaturkristallisation ur hexan av den först eluerade fraktionen ger den analytiskt rena titelföreningen med smältpunkten 51 - 56°.

Exempel 11.

1-benshydryl-2-[(α -metyl- α -hydroxi)-bensyl]-azetidin.

Genom behandling av 1-benshydryl-2-bensoylazetidin, erhållen enligt preparation (e), med metyllitium på känt sätt erhålles titelföreningen med smältpunkten 152 - 153,5° för hydrokloriden.

Exempel 12.

Treo-1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin.

Lös 1,63 g treo-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin i 45 ml acetonitril. Tillsätt 1,0 g kaliumvätekarbonat och försätt den bildade suspensionen under omröring med en lösning av 2,57 g benshydrylbromid (bromdifenylmetan) i 15 ml acetonitril. Upphetta den omrörda blandningen till återflöde och upprätthåll återflödesupphettningen tre timmar under kväve. Låt reaktionsblandningen svalna, utspäd med eter

*is
samlas
3
i vatten*

och avfiltrera fasta substanser. Avlägsna lösningsmedlet i vakuum från filtratet. Lös återstoden i eter, tvätta lösningen med vatten och mättad natriumkloridlösning och torka över vattenfritt natriumsulfat. Försätt den torkade eterlösningen med 5 ml 2M HCl/eter. Avfiltrera den bildade fasta substansen och omkristallisera den ur metanol/etylacetat för bildning av det analytiskt rena hydrokloridsaltet av treo-1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin, smältpunkt $175 - 176^{\circ}$ (sönderdelning).

Exempel 13.

1-benshydryl-2-(α -hydroxi- α -metylbensyl)-azetidin.

Försätt en omrörd lösning av 3,19 g kvicksilver(II)acetat i ett medium, bestående av 10 ml vatten och 15 ml tetrahydrofuran, långsamt med en lösning av 3,39 g 1-benshydryl-2-(α -metylenbensyl)-azetidin i ungefär 60 ml tetrahydrofuran. När tillsatsen är avslutad omrör reaktionsblandningen 30 minuter vid rumstemperatur. Tillsätt 10 ml 3M vattenlösning av natriumhydroxid och därefter 10 ml 0,5M lösning av natriumborhydrid i 3M natriumhydroxid och omrör 30 minuter. Utspäd reaktionsblandningen med en tillräcklig mängd eter för bildning av ett tvåfasssystem. Separera det organiska skiktet, torka över vattenfritt natriumsulfat och avlägsna lösningsmedlet i vakuum för bildning av en blandning av erytro- och treo-isomerer av 1-benshydryl-2-(α -hydroxi- α -metylbensyl)-azetidin. Lös denna produkt i 100 ml eter och tillsätt 6 ml 2M HCl/eter. Omkristallisera det orena saltet för bildning av det analytiskt rena hydrokloridsaltet av den ena isomeren (relativ stereokemi har icke definitivt angivits) av titelföreningen med smältpunkten $182 - 184^{\circ}$. Ytterligare kristallisation av moderluten ger hydrokloriden av den andra isomeren med smältpunkten $152 - 153,5^{\circ}$.

Exempel 14.

1-benshydryl-2-(α -metylaminobensyl)-azetidin.

Försätt en omrörd lösning av 2,50 g 1-benshydryl-2-(α -aminobensyl)-azetidin i 25 ml N,N-dimetylformamid med 365 mg 55%-ig dispersion av natriumhydrid. Omrör blandningen under kväve och, när skumningen upphör, uppvärm blandningen till 40° och upprätthåll denna temperatur under 20 minuter. Kyl blandningen till -25° och tillsätt 1,20 g metyljodid. Avlägsna reaktionsblandningen från kylbadet och låt den antaga rumstemperatur. Efter ungefär 15 minuter vid rumstemperatur håll innehållet av reaktionskolven i en omrörd blandning av 100 ml vatten och 25 ml eter. Separera skikten och extrahera

vattenfasen med eter. Kombinera alla eterextrakt, tvätta successivt med vatten och mättad natriumkloridlösning, torka över vattenfritt natriumsulfat och avdriv lösningsmedlet i vakuum. Kristallisera den såsom återstod erhållna fasta substansen ur eter för bildning av den analytiskt rena titelföreningen, innehållande 1/4 mol kristallisationsvatten och uppvisande en smältpunkt av 111 - 113°.

Exempel 15.

1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin.

Försätt en blandning av 5,0 g 1-fenyl-2,4-dibrombutanol (blandning av diastereomerer) och 3,25 g kaliumbikarbonat i 30 ml acetonitril med 2,70 g benshydrylamin. Återflödesupphetta den omrörda blandningen under 18 timmar i kväve. Avfiltrera de fasta substanserna och tvätta dem omsorgsfullt med eter. Kombinera tvättvätskorna med filtratet och avlägsna lösningsmedlet i vakuum ur den bildade lösningen. Lös återstoden i eter och tvätta successivt med en blandning av mättad natriumkloridlösning och vatten (1:1) och därefter med enbart mättad natriumkloridlösning. Torka över vattenfritt natriumsulfat och avdriv lösningsmedlet i vakuum. Kromatografera återstoden på silikagel och eluera med acetat/hexan (1/15, volym) för bildning av erytro-isomeren (analytiskt ren har smältpunkten 131,0 - 131,5°) och treo-isomeren (analytiskt ren har smältpunkten 87,5 - 88,5°) av 1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin.

Exempel 16.

1-benshydryl-2-(α -acetoxibensyl)-azetidin.

Kyl i ett isbad en lösning av 1,5 g treo-1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin och 1,22 g trietylamin i 15 ml torr bensen. Försätt den omrörda lösningen med 865 g acetylchlorid. Omrör den bildade reaktionsblandningen i ett isbad under 10 minuter och därefter vid rumstemperatur under 1,5 timmar. Håll reaktionsblandningen i en omrörd blandning av 50 ml eter och 50 ml vatten. Separera skikten, extrahera vattenfaserna med färsk eter och kombinera eterfaserna. Tvätta den bildade eterlösningen successivt med vatten och mättad natriumkloridlösning, torka över vattenfritt natriumsulfat och avlägsna lösningsmedlet i vakuum. Kristallisera återstoden ur eter för bildning av analytiskt ren 1-benshydryl-2-(α -acetoxibensyl)-azetidin med smältpunkten 128 - 131°.

Exempel 17.

Treo-1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin.

Lös 500 mg treo-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin i 12,5 ml metanol.

Försätt lösningen med 1,60 ml 1,9M HCl/eter, därefter med 560 mg bensofenon och 193 mg natriumcyanoborhydrid. Tillsätt en viss mängd molekylsil av typ 3A och låt den bildade blandningen omröras under kväve vid rumstemperatur, tills reaktionen är fullständig, vilket fastställs med tunnskiktskromatografering. Avfiltrera de fasta substanserna och tvätta omsorgsfullt med metylenklorid. Kombinera metylenkloridtvättvätskorna med filtratet och håll den bildade lösningen i en omrörd blandning av 50 ml mättad natriumvätekarbonatlösning och 35 ml eter. Separera faserna och extrahera de organiska skikten med eter. Tvätta de kombinerade organiska faserna successivt med vatten och mättad natriumkloridlösning och torka över vattenfritt natriumsulfat. Avfiltrera torkmedlet, avlägsna lösningsmedlet i vakuum och lös återstoden i ungefär 10 ml eter. Försätt denna eterlösning med 1,75 ml 2M HCl/eter. Avfiltrera den bildade fasta substansen och omkristallisera den ur metanol/etylacetat för bildning av det analytiskt rena hydrokloridsaltet av treo-1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin med smältpunkten 175 - 176° (sönderdelning).

Kompositioner.

I. Tablettkompositioner.

Sammansättning och framställningssätt för belagda tabletter:

	<u>mg/kärna</u>
Treo-1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)- -azetidin-hydroklorid	25
Laktos	66
Dikalciumpfostat	40
Natriumlaurylsulfat	10
Polyvinylpyrrolidon	10
Vatten 50 ml/1000 kärnor	
Majsstärkelse	20
Natriumlaurylsulfat	2
Magnesiumstearat	<u>2</u>

Tablettvikt 175

Procedur:

Blanda treo-1-benshydryl-2- α -(hydroxibensyl)-azetidin-hydrokloriden med laktosen, dikalciumfosfatet och natriumlaurylsulfatet. Sikta nämnda blandning genom en sikt nr 60 (U.S. Standard) och granulera med en vattenlösning, innehållande polyvinylpyrrolidon. Tillsätt vatten, om så erfordras, för överföring av pulvren till en

pastaformig massa. Tillsätt majsstärkelse och fortsätt omblandningen, tills enhetliga granuler erhålles. Bringa blandningen att passera genom en sikt nr 10 (U.S. Standard), anbringa den i ett tråg och torka 12 - 14 timmar i en ugn vid 100°. Bringa det torkade granulatet att passera genom en sikt nr 16 (U.S. Standard), tillsätt natriumlaurylsulfat och magnesiumsulfat, blanda och pressa till den önskade formen på en tableteringsmaskin.

Beläggning:

Behandla nämnda kärnor med en lack och påför talkstoft för förhindrande av fuktabsorption. Påför underskikt runt kärnan. Påför ett tillräckligt antal lackbeläggningar för att göra kärnan enterisk. Påför ytterligare underskikt och utjämningsbeläggningar för att göra tabletten fullständigt rund och jämn. Påför färgbeläggningar, tills den önskade nyansen erhålles. Efter torkning, polera de belagda tabletterna för att ge dem en jämn glans.

II. Kapselkompositioner.

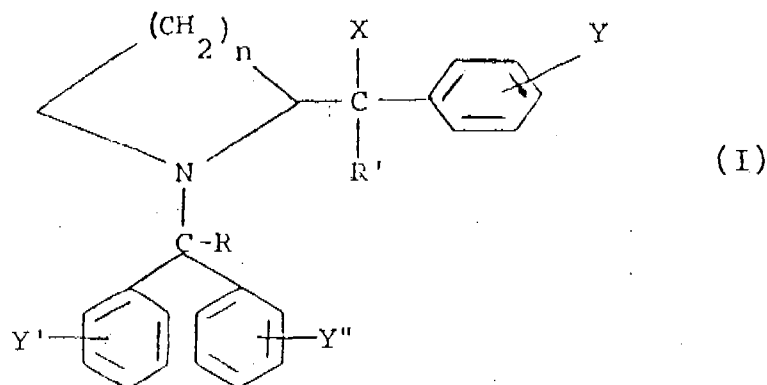
<u>Sammansättning</u>	<u>mg/kapsel</u>
Erytro-1-benshydryl-2-(α -aminobensyl)-azetidin	70
Natriumlaurylsulfat	20
Laktos	34
Magnesiumstearat	<u>76</u>
	200

Procedur:

Blanda erytro-1-benshydryl-2-(α -aminobensyl)-azetidin, propionsyra, laurylsulfat och laktos. Bringa materialet att passera genom en sikt nr 80 (U.S. Standard). Tillsätt magnesiumstearat, blanda och inkapsla materialet i lämpliga, tvådelade gelatinkapslar.

Patentkrav.

1. Farmaceutiskt aktiva föreningar med den allmänna formeln

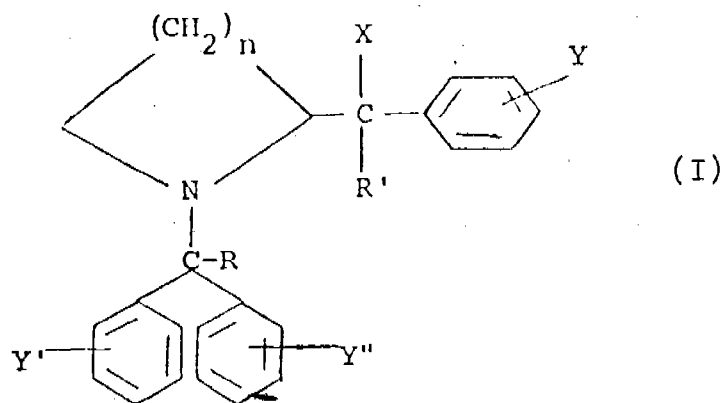


vari n är ett heltal från 1 till 5, R och R' är oberoende av varandra väte eller lägre alkyl, X är väte, hydroxi, lägre alkoxi, aralkoxi eller acyloxi eller osubstituerad mono- eller disubstituerad amino, varvid substituenterna är lägre alkyl, aralkyl eller acyl, och Y , Y' och Y'' är väte, hydroxi, lägre alkoxi, halogen eller trifluormetyl, och terapeutiskt godtagbara salter av sådana föreningar.

2. Föreningar enligt patentkravet 1, vari Y' och Y'' båda är väte.
3. Föreningar enligt patentkravet 1 eller 2, vari R är väte.
4. Föreningar enligt något av patentkraven 1 - 3, vari Y är hydroxi, lägre alkoxi, halogen eller trifluormetyl i meta- eller para-ställningar.
5. Föreningar enligt något av patentkraven 1 - 3, vari Y är väte.
6. Föreningar enligt något av patentkraven 1 - 5, vari R' är metyl.
7. Föreningar enligt något av patentkraven 1 - 5, vari R' är väte.
8. Föreningar enligt något av patentkraven 1 - 7, vari X är väte, hydroxi, lägre alkoxi, amino, fenyl-(lägre alkyl)-amino eller acyl-amino.
9. Föreningar enligt något av patentkraven 1 - 8, vari X är väte, hydroxi, metoxi, amino eller gruppen $-NHCH_2C_6H_5$.
10. Föreningar enligt något av patentkraven 1 - 9, vari X är hydroxi eller amino.
11. Föreningar enligt något av patentkraven 1 - 10, vari n är talet 1.
12. Föreningar enligt något av patentkraven 1 - 10, vari n är

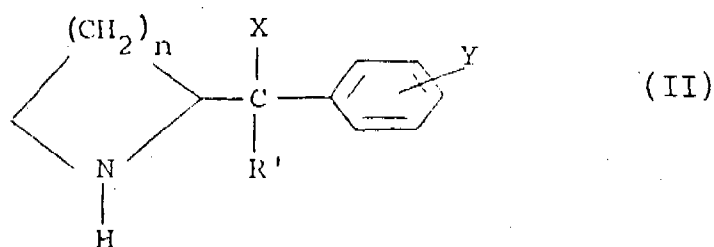
talet 2.

13. Föreningar enligt något av patentkraven 1 - 10, vari n är talet 3, 4 eller 5.
14. Treo-1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin.
15. Erytro-1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin.
16. Treo-(+)-1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin.
17. Treo-(-)-1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin.
18. Erytro-1-benshydryl-2-(α -aminobensyl)-azetidin.
19. Treo-1-benshydryl-2-(α -aminobensyl)-azetidin.
20. Treo-(+)-1-benshydryl-2-(α -aminobensyl)-azetidin.
21. Treo-(-)-1-benshydryl-2-(α -aminobensyl)-azetidin.
22. Erytro-1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-pyrrolidin.
23. Treo-1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-pyrrolidin.
24. Erytro-1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-piperidin.
25. Treo-1-benshydryl-2-(α -hydroxibensyl)-piperidin.
26. 1-[α -fenyl-(p-klorbensyl)]-2-(α -hydroxibensyl)-azetidin, 1-benshydryl-2-bensyl-azepin och 1-benshydryl-2-bensyl-azorin.
27. Hydrokloridsalterna av föreningarna enligt något av patentkraven 1 - 26.
28. Förfarande för framställning av farmaceutiskt aktiva föreningar med den allmänna formeln

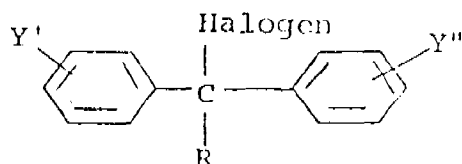


vari n är ett heltal från 1 till 5, R och R' är oberoende av varandra väte eller lägre alkyl, X är väte, hydroxi, lägre alkoxi, aralkoxi eller acyloxi eller osubstituerad eller mono- eller disubstituerad amino, varvid substituenterna är lägre alkyl, aralkyl eller acyl, och Y, Y' och Y'' oberoende av varandra är väte, hydroxi, lägre alkoxi, halogen eller trifluormetyl, och terapeutiskt godtagbara salter av sådana föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att

- (a) en förening med den allmänna formeln

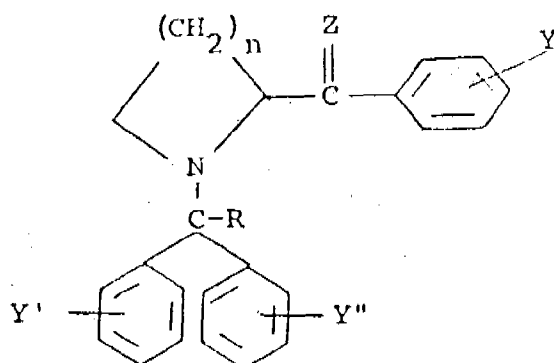


omsättes med en förening med den allmänna formeln



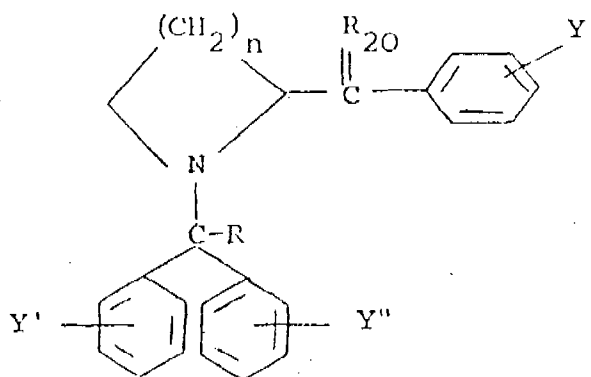
varvid i dessa formler n , R , R' , X , Y , Y' och Y'' har den angivna betydelsen, med undantag för att varje av X representerad aminogrupp kan vara skyddad av en skyddsgrupp, som därefter avlägsnas,

(b) för framställning av föreningarna med formeln I, vari X är hydroxi eller amino och R' är väte, en förening med den allmänna formeln



vari n , R , Y , Y' och Y'' har den angivna betydelsen och Z är en grupp som kan reduceras till hydroxi resp. amino, underkastas reduktion till gruppen Z ,

(c) för framställning av föreningar med formeln I, vari X är hydroxi eller osubstituerad eller monosubstituerad amino och R' är lägre alkyl, en förening med den allmänna formeln



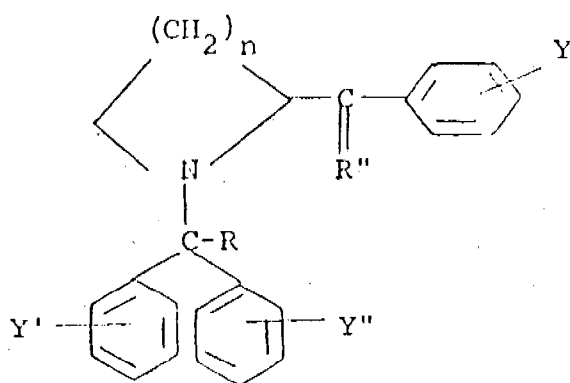
vari n , R , Y' , Y'' och Y har den angivna betydelsen och R_{20} är syre eller gruppen NR_{21} , varvid R_{21} är väte eller lägre alkyl, aralkyl eller acyl, omsättes med respektive R' -metallorganisk förening och det bildade metallorganiska komplexet hydrolyseras,

(d) för framställning av föreningar med formeln I, vari X är mono- eller disubstituerad amino, motsvarande förening med formeln I, vari X är amino, underkastas alkylering, aralkylering resp. acylering,

(e) för framställning av föreningar med formeln I, vari X är amino, motsvarande förening med formeln I, vari X är amino skyddad med en skyddsgrupp, underkastas eliminering av skyddsgruppen,

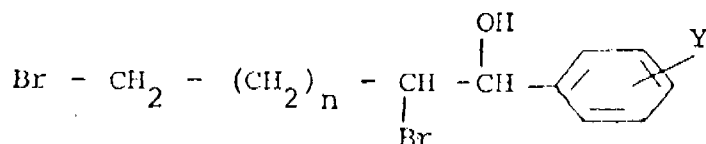
(f) för framställning av föreningar med formeln I, vari X är lägre alkoxi eller aralkoxi, motsvarande förening med formeln I, vari X är hydroxi, underkastas företring,

(g) för framställning av föreningar med formeln I, vari X är hydroxi och R' är lägre alkyl, en förening med den allmänna formeln

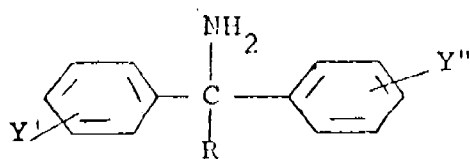


vari n , R , Y , Y' och Y'' har den angivna betydelsen och R'' är lägre alkyliden, underkastas en additionsreaktion, varigenom vatten adderas till dubbelbindningen,

(h) för framställning av föreningar med formeln I, vari X är hydroxi och R' är väte, en förening med den allmänna formeln

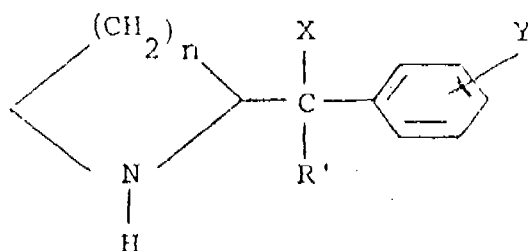


omsättes med en förening med formeln

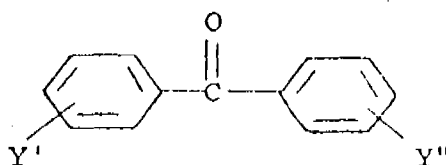


varvid i dessa formler n , R , Y , Y' och Y'' har den angivna betydelsen,

- (i) för framställning av föreningar med formeln I, vari R är väte, en förening med den allmänna formeln

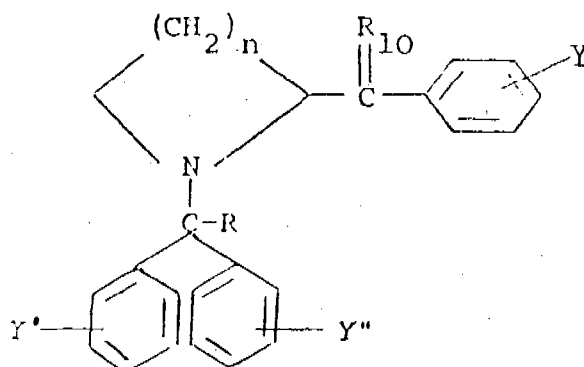


omsättes med en förening med den allmänna formeln



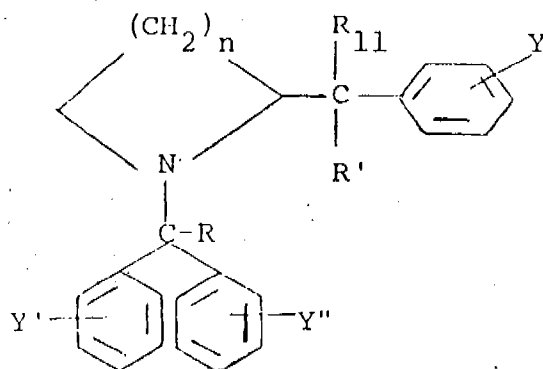
varvid i dessa formler n, R', X, Y, Y' och Y'' har den angivna betydelsen,

- (j) för framställning av föreningar med formeln I, vari X och R' är väte, en förening med den allmänna formeln



vari n, R, R', Y, Y' och Y'' har den angivna betydelsen och R₁₀ är en derivatiserad ketogrupp, underkastas reduktion av gruppen R₁₀ till väte,

- (k) för framställning av föreningar med formeln I, vari X är väte, en förening med den allmänna formeln



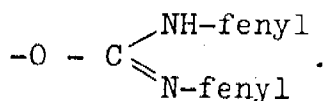
vari n, R, R', Y, Y' och Y" har den angivna betydelsen och R_{11} är en derivatiserad hydroxigrupp, underkastas reduktion av gruppen R_{11} till väte, och att varje förening erhållen enligt något av förfarandena (a) - (k) överföres till ett salt.

29. Förfarande enligt patentkravet 28 (b), k ä n n e t e c k n a t därav, att gruppen Z är syre resp. NH , $N-NH_2$ eller $N-OH$.

30. Förfarande enligt patentkravet 28 (c), k ä n n e t e c k n a t därav, att den använda metallorganiska föreningen är $R'Li$, $R'MgBr$ eller $R'MgI$, vari R' är lägre alkyl.

31. Förfarande enligt patentkravet 28 (j), k ä n n e t e c k n a t därav, att den derivatiserade ketogruppen R_{10} är NNHTs, varvid Ts är tosyl.

32. Förfarande enligt patentkravet 28 (k), k ä n n e t e c k n a t därav, att den derivatiserade hydroxigruppen R_{11} är $-OSO_2 - CH_3$ eller



33. Förfarande enligt något av patentkraven 28 - 32, k ä n n e t e c k n a t därav, att n är 1.

34. Förfarande enligt något av patentkraven 28 - 32, k ä n n e t e c k n a t därav, att n är 2.

35. Förfarande enligt något av patentkraven 28 - 32, k ä n n e t e c k n a t därav, att n är 3, 4 eller 5.

36. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den såsom aktiv komponent innehåller en förening definierad i något av patentkraven 1 - 27.

37. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 36, i huvudsak beskriven i beskrivningen.

38. Förfarande för framställning av en farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening enligt något av patentkraven 1 - 27 bringas i en för terapeutisk administration lämplig form.

39. Förfarande enligt patentkravet 38, k ä n n e t e c k n a t därav, att den aktiva komponenten blandas med en lämplig bärare.

40. Farmaceutisk komposition, framställd vid förfarandet enligt patentkravet 38 eller 39.

41. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 36, 37 och 40 i form av en doseringsenhet.

42. Farmaceutiskt aktiv förening med formeln I, definierad i patentkravet 1 och framställd vid förfarandet enligt något av patentkraven

28 - 35.

43. Förfarande enligt något av patentkraven 28 - 35, 38 och 39, i huvudsak enligt beskrivningen, särskilt exemplen.

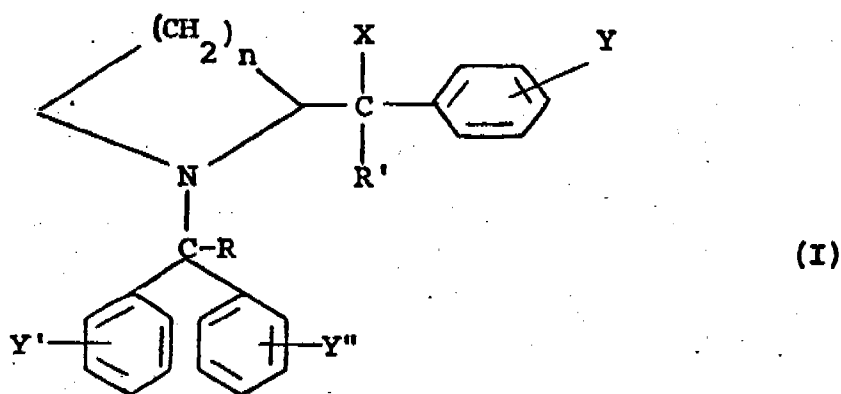
44. 1-benshydryl-2-cyanoazetidin.

45. 1-benshydryl-2-bensimidoyl-azetidin.

Scherico Ltd.

Patenttivaatimukset:

1. Yleistä kaavaa:



olevia farmaseuttisesti vaikuttavia yhdisteitä, joiden kaavassa n on kokonaisluku 1-5, R ja R' ovat toisistaan riippumatta vety tai alempi alkyyli, X on vety, hydroksi, alempi aralkoksi tai asyylioksi tai substituoimaton mono- tai disubstituoitu amino, jolloin substituenttina on alempi alkyyli, aralkyyli tai asyyli ja Y, Y' ja Y'' ovat vety, hydroksi, alempi alkoksi, halogeeni tai trifluorimetyyli, sekä tällaisten yhdisteiden lääkinällisesti hyväksyttäviä suoloja.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia yhdisteitä, joissa Y' ja Y'' ovat kumpikin vety.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaisia yhdisteitä, joissa R on vety.

4. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-3 mukaisia yhdisteitä, joissa Y on hydroksi, alempi alkoksi, halogeeni tai trifluorimetyyli meta- tai para-asemassa.

5. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-3 mukaisia yhdisteitä, joissa Y on vety.

6. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-5 mukaisia yhdisteitä, joissa R' on metyyli.

7. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-5 mukaisia yhdisteitä, joissa R' on vety.

8. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-7 mukaisia yhdisteitä, joissa X on vety, hydroksi, alempi alkoksi, amino, fenyyli-(alempi-alkyyli)-amino tai asyyliamino.

9. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-8 mukaisia yhdisteitä, joissa X on vety, hydroksi, metoksi, amino tai ryhmä $\text{-NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

10. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-9 mukaisia yhdisteitä, joissa X on hydroksi tai amino.

11. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-10 mukaisia yhdisteitä, joissa n on luku 1.

12. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-10 mukaisia yhdisteitä, joissa n on luku 2.

13. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-10 mukaisia yhdisteitä, joissa n on luku 3, 4 tai 5.

14. Treo-1-bentshydriyli-2-(α -hydroksibentsyyli)-atsetidiini.

15. Erytro-1-bentshydriyli-2-(α -hydroksibentsyyli)-atsetidiini.

16. Treo-(+)-1-bentshydriyli-2-(α -hydroksibentsyyli)-atsetidiini.

17. Treo-(-)-1-bentshydriyli-2-(α -hydroksibentsyyli)-atsetidiini.

18. Erytro-1-bentshydriyli-2-(α -aminobentsyyli)-atsetidiini.

19. Treo-1-bentshydriyli-2-(α -aminobentsyyli)-atsetidiini.

20. Treo-(+)-1-bentshydriyli-2-(α -aminobentsyyli)-atsetidiini.

21. Treo-(-)-1-bentshydriyli-2-(α -aminobentsyyli)-atsetidiini.

22. Erytro-1-bentshydriyli-2-(α -hydroksibentsyyli)-pyrrolidiini.

23. Treo-1-bentshydriyli-2-(α -hydroksibentsyyli)-pyrrolidiini.

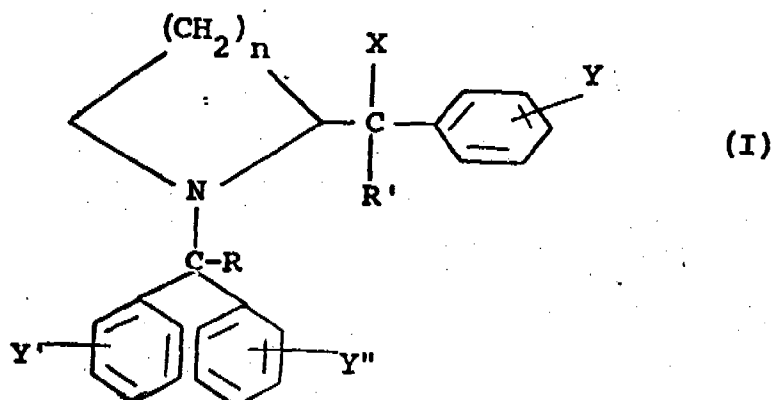
24. Erytro-1-bentshydriyli-2-(α -hydroksibentsyyli)-piperidiini.

25. Treo-1-bentshydriyli-2-(α -hydroksibentsyyli)-piperidiini.

26. 1-[α -fenyyli-(p-klooribentsyyli)]-2-(α -hydroksibentsyyli)-atsetidiini, 1-bentshydriyli-2-bentsyyliatsepiini ja 1-bentshydriyli-2-bentsyyliatsoriini.

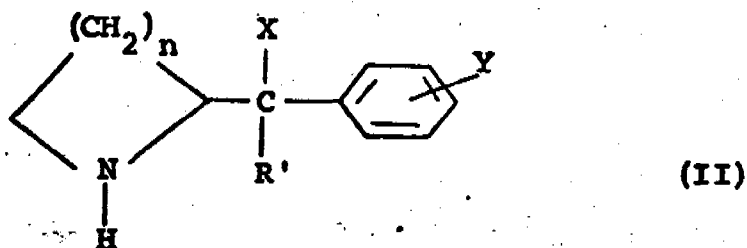
27. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-26 mukaisten yhdisteiden hydrokloridisuoloja.

28. Menetelmä yleistä kaavaa:

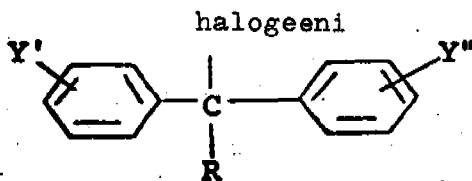


olevien farmaseuttisesti tehoavien yhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaavassa n on kokonaisluku 1-5, R ja R' ovat toisistaan riippumatta vety tai alempi alkyyli, X on vety, hydroksi, alempi alkoksi, aralkoksi tai asyylioksi tai substituoimaton (mono- tai disubstituoitu amino, jolloin substituenttina on alempi alkyyli, aralkyyli tai asyyli ja Y , Y' ja Y'' ovat toisistaan riippumatta vety, hydroksi, alempi alkoksi, halogeeni tai trifluorimetyyli, sekä tällaisten yhdisteiden lääkinnällisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) annetaan yleistä kaavaa

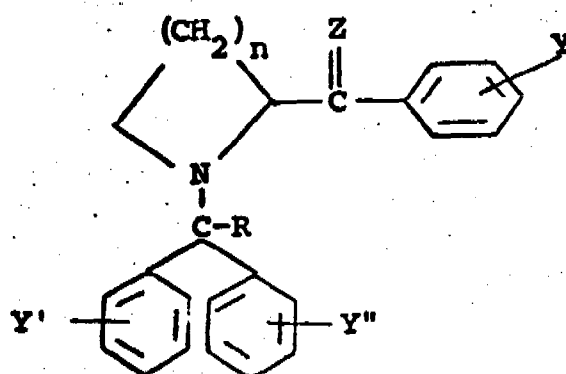


olevan yhdisteen reagoida yleistä kaavaa



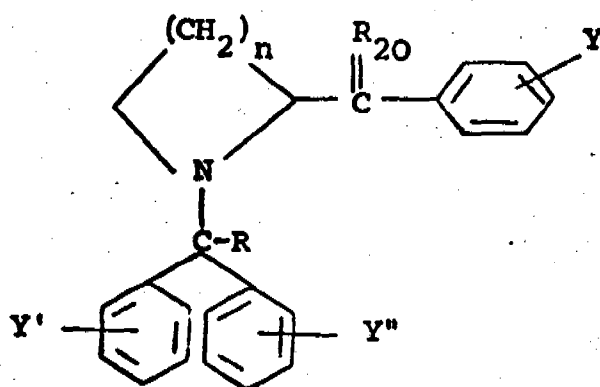
olevan yhdisteen kanssa, joissa kaavoissa n , R , R' , X , Y , Y' ja Y'' merkitsevät kuten yllä sillä poikkeuksella, että jokaisen aminoryhmän X suojana voi olla suojaryhmä, joka myöhemmin poistetaan;

b) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X on hydroksi tai amino ja R' on vety, pelkistetään yleistä kaavaa



oleva yhdiste, jonka kaavassa n , R , Y , Y' ja Y'' merkitsevät kuten yllä ja Z on ryhmä, joka voidaan pelkistää hydroksiksi tai aminoksi, ryhmäksi Z ,

c) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X on hydroksi tai substituimaton tai monosubstituoitu amino ja R' on alempi alkyyli, annetaan yleistä kaavaa:



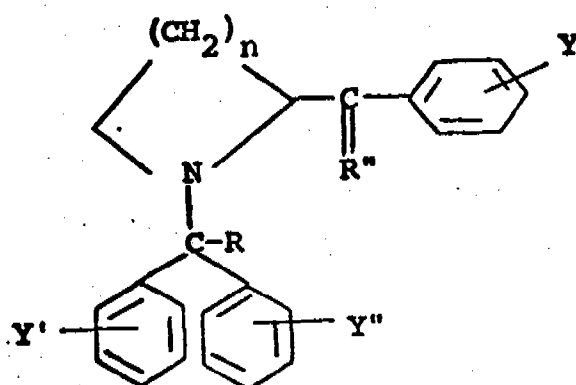
olevan yhdisteen, jonka kaavassa n , R , Y' , Y'' ja Y merkitsevät kuten yllä ja R_{20} on happi tai ryhmä NR_{21} , jossa R_{21} on vety, alempi alkyyli, aralkyyli tai asyyli, reagoida vastaavan R' -metalliorganisen yhdisteen kanssa ja muodostunut metalliorganinen kompleksi hydrolysoidaan,

d) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X on mono- tai disubstituoitu amino, kaavan I vastaava yhdiste, jossa X on amino, alkyloidaan, aralkyloidaan tai asyloidaan,

e) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X on amino, kaavan I vastaavassa yhdisteessä, jossa X on suojaryhmän suojaama amino, suojaryhmä poistetaan;

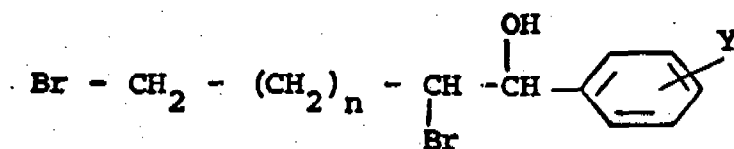
f) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X on alempi alkoksi tai aralkoksi, kaavan I vastaava yhdiste, jossa X on hydroksi, eetteröidään,

g) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X on hydroksi ja R' on alempi alkyyli, annetaan yleistä kaavaa:

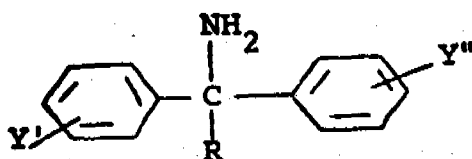


olevan yhdisteen, jonka kaavassa n, R, Y, Y' ja Y'' merkitsevät kuten yllä ja R'' on alempi alkylideeni, additioreagoida, jolloin vettä additoituu kaksoissidokseen,

h) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X on hydroksi ja R' on vety, annetaan yleistä kaavaa:

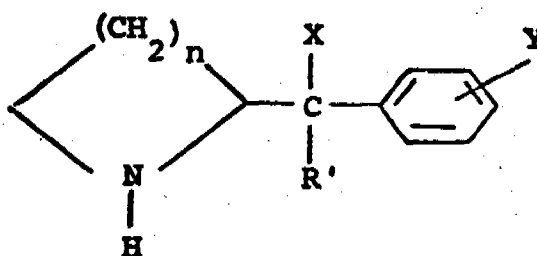


olevan yhdisteen reagoida kaavaa:

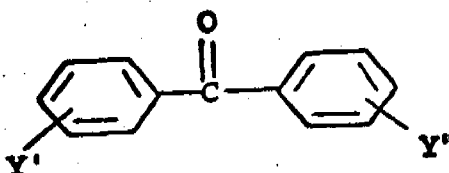


olevan yhdisteen kanssa, joissa kaavoissa n , R , Y , Y' ja Y'' merkitsevät kuten yllä;

i) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R on vety, annetaan yleistä kaavaa:

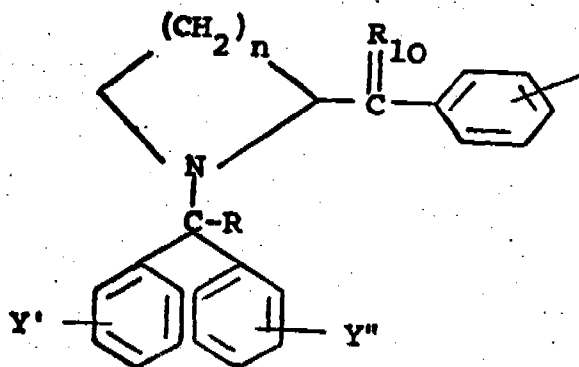


olevan yhdisteen reagoida yleistä kaavaa:



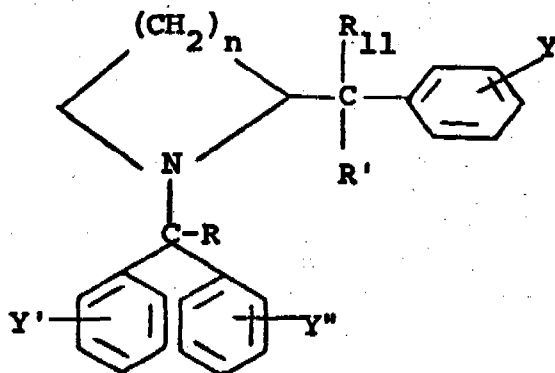
olevan yhdisteen kanssa, joissa kaavoissa n , R' , X , Y , Y' ja Y'' merkitsevät kuten yllä;

j) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X ja R' ovat vety, annetaan yleistä kaavaa:



olevassa yhdisteessä, jonka kaavassa n , R , R' , Y , Y' ja Y'' merkitsevät kuten yllä ja R_{10} on johdettu ketoryhmä, pelkistetään ryhmä R_{10} vedyksi, ja

k) kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X on vety, yleistä kaavaa:



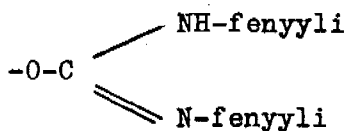
olevassa yhdisteessä, jonka kaavassa n , R , R' , Y , Y' ja Y'' merkitsevät kuten yllä ja R_{11} on johdettu hydroksiryhmä, pelkistetään ryhmä R_{11} vedyksi ja että jokainen jonkun menetelmän a)-k) mukaan saatu yhdiste muutetaan suolaksi.

29. Patenttivaatimuksen 28b):n mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ryhmä Z on happi, NH , $N-NH_2$ tai $N-OH$.

30. Patenttivaatimuksen 28c):n mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetty metalliorgaaninen yhdiste on $R'Li$, $R'MgBr$ tai $R'MgI$, jolloin R' on alempi alkyyli.

31. Patenttivaatimuksen 28j):n mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että johdettu ketoryhmä R_{10} on $NNHTs$, jossa Ts on tosyyli.

32. Patenttivaatimuksen 28k):n mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että johdettu hydroksiryhmä R_{11} on $-OSO_2-CH_3$ tai



33. Minkä tahansa patenttivaatimusten 28-32 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että n on 1.

34. Minkä tahansa patenttivaatimusten 28-32 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että n on 2.

35. Minkä tahansa patenttivaatimusten 28-32 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että n on 3, 4 tai 5.

36. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että tehoaineena sisältää minkä tahansa patenttivaatimusten 1-27 mukaista yhdistettä.

37. Patenttivaatimuksen 36 mukainen farmaseuttinen koostumus, pääpiirteittäin kuvattuna kuvauksessa.

38. Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että minkä tahansa patenttivaatimusten 1-27 mukainen yhdiste saatetaan sopivaan lääkeantomuotoon.

39. Patenttivaatimuksen 38 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tehoaine sekoitetaan kantajaan.

40. Farmaseuttinen koostumus, johon valmistettu patenttivaatimuksen 38 tai 39 menetelmän mukaan.

41. Minkä tahansa patenttivaatimusten 36, 37 ja 40 mukainen farmaseuttinen koostumus annosyksikön muodossa.

42. Kaavan I farmaseuttisesti vaikuttava yhdiste, joka on määritetty patenttivaatimuksessa 1 ja valmistettu minkä tahansa patenttivaatimusten 28-35 mukaan.

43. Minkä tahansa patenttivaatimusten 28-35, 38 ja 39 mukainen menetelmä, pääasiassa kuvauksen ja erityisesti esimerkkien mukaan.

44. 1-bentshydryyli-2-syanoatsetidiini.

45. 1-bentshydryyli-2-bentsimidoyyliatsetidiini.