



F1000097384B

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

97384

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 12 1996

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

C 07D 307/52, 333/20

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	910894
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	25.02.91
(24) Alkuperä - Löpdag	25.02.91
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	27.08.91
(44) Nähtävöksiannon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.08.96
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
26.02.90 US 484403 P	28.02.90 FR 9002494 P

(71) Hakija - Sökande

1. Jouveinal S.A., Tour Maine-Montparnasse, 33 avenue du Maine, 75755 Paris Cedex 15,
France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Aubard, Gilbert, 7 chemin de la Savetière, 91129 Palaiseau, France, (FR)
2. Calvet, Alain, Résidence Ronsard, 3 rue de Gatine, 94240 L'Hay Les Roses, France, (FR)
3. Defaux, Jean-Claude, 54, rue Sophie Rodrigue, 92500 Rueil, France, (FR)
4. Gouret, Claude-Jean, 34, rue Croix du Val, 92190 Meudon, France, (FR)
5. Grouhel, Agnès, 2, rue des Peupliers, 92190 Meudon, France, (FR)
6. Hudspeth, James, 3839 Northland Street, Newbury Park, CA 91320, USA, (US)
7. Jacobelli, Henri, 65, avenue du Général de Gaulle, 91550 Paray Vieille Poste, France, (FR)
8. Junien, Jean-Louis, 36, avenue Eiffel, 92310 Sevres, France, (FR)
9. Pascaud, Xavier, 41, rue de Cherenton, 75012 Paris, France, (FR)
10. Roman, Francois, 11, allée Pierre Fresnay, 94400 Vitry Sur Seine, France, (FR)
11. Lin, Yuan, 426 N. Elisabeth avenue AB, Bat B., Monterey Park, CA 91754, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

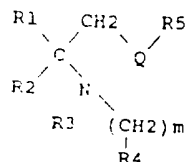
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten N-sykloalkyylialkyyliamiinien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara N-cykloalkylalkylaminer

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 882873 (C 07D 333/20), FI A 882874 (C 07D 333/20)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

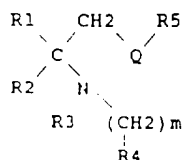
Keksintö koskee menetelmää yleisen kaavan (I) mukaisten N-sykloalkyyli-alkyyliamiinien ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi,



hoidettaessa neurologisia ja/tai psyykkisiä häiriöitä, rucansulatuskanavan toimintahäiriöitä ja maha- ja/tai pohjukaissuolen haavaumia.

jossa kaavassa R1 on furyyli, tienyyli tai fenyyli. R2 on alkyyli, R3 on vety tai alkyyli, m on 1 tai 2, R4 on sykloalkyyli-CH(CH2)-n, jossa n on 2 - 5, R5 on fenyyli, joka voi olla mono-, di- tai trisubstituoitu, tai R5 on tienyyli, ja Q on etyleeni-1,2-diyyli tai syklopropani-1,2-diyyli. Yhdisteet ovat käyttökelpoisia

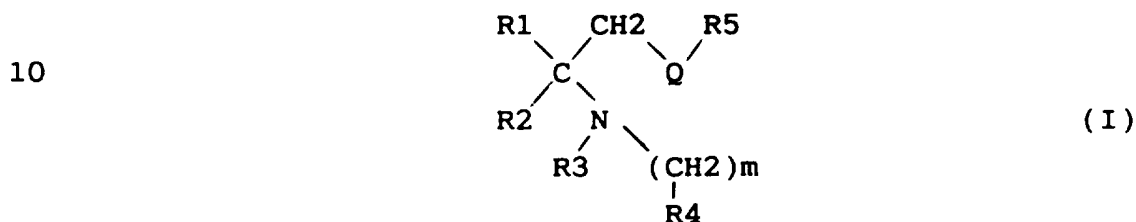
Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av N-cykloalkyl- alkylaminer med den allmänna formeln (I)



och deras syraadditionssalter, i vilken formel R1 är furyl, tienyl eller fenyl, R2 är alkyl, R3 är väte eller alkyl, m är 1 eller 2, R4 är cykloalkyl-CH(CH₂)-n, vari n är 2-5, R5 är fenyl, som kan vara mono-, di- eller trisubstituerat, eller R5 är tienyl och Q är etylen-1,2-diyl eller cyklopropan- 1,2-diyl. Föreningarna är användbara vid behandling av neurologiska och/eller psykiska störningar, rubbningar i matsmältningskanalen och /sårbildningar i/ mag- och/eller tolvfingertarmen.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten N-sykloalkyyli-alkyyliamiinien valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on menetelmä yleisen kaavan (I) mukaisten, terapeuttisesti käyttökelpoisten N-sykloalkyyli-alkyyliamiinien ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi,



jossa kaavassa

R1 on furyyliradikaali tai tienyyli-
radikaali, tai sillä edellytyksellä, että Q on syklopropani-1,2-diyyli-ryhmä $(-\text{CH}-\text{CH}-)$,

$$\begin{array}{c}
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{CH2}
 \end{array}$$

20

R1 on fenyyli-
radikaali,

R2 on alempi alkyyli,

R3 on vety tai alempi alkyyli,

m:n arvo on 1 tai 2,

25

R4 on sykloalkyyli- $(-\text{CH}(\text{CH}_2)_n)$, jossa n:llä on arvot 2 - 5,

30

R5 on fenyyli, joka voi olla monosubstituoitu, disubstituoitu tai trisubstituoitu halogeeneilla tai samantyyppisillä tai erilaisilla alemmilla alkyyli- tai alkoksi-
radikaaleilla, tai R5 on tienyyli,

Q on etyleeni-1,2-diyyli-ryhmä $(-\text{CH}=\text{CH}-)$ tai syklopropani-1,2-diyyli-ryhmä $(-\text{CH}-\text{CH}-)$

$$\begin{array}{c}
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{CH2}
 \end{array}$$

Tässä selityksessä:

alempi alkyyliradikaali tarkoittaa lineaarisia tai haarautuneita radikaaleja, jotka muodostuvat 1 - 5 hiiliatomista,

5 halogeeni tarkoittaa bromia, fluoria ja edullisesti klooria, ja

alempi alkoksi tarkoittaa radikaaleja, joissa on korkeintaan kolme hiiliatomia, jotka ovat lineaarisia tai haarautuneita ja mahdollisesti substituoituja halogeeniatomeilla, kuten esimerkiksi fluori, metoksiradikaalien
10 ollessa kuitenkin edullisia.

Optiset ja/tai geometriset isomeerit, joita muodostuu sykloalkyylialkyyliamiinien (I) epäsymmetriakeskusten takia, muodostavat lisäksi osan keksintöä. Amiinien
15 (I) additiosuolat epäorgaanisten tai orgaanisten farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa, sekä niiden mahdolliset solvaatit muodostavat myös osan keksintöä.

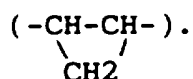
Hapoista, joita tavallisesti käytetään additiosuolujen valmistuksessa, voidaan mainita, näihin mitenkään rajoittumatta, etikka-, bentseenisulfoni-, kamfosulfoni-,
20 sitruuna-, etaanisulfoni-, fumaari-, vetybromidi-, vetykloridi-, maito-, maleiini-, maliini-, metaanisulfoni-, mukiini-, typpi-, pamiini-, n-fosfori-, salisyyl-, steariini-, sukkiini-, rikki- ja tartaarihappo.

Eläimillä tutkittuina keksinnön mukaiset sykloalkyylialkyyliamiinit (I) ja niiden suolat osoittautuvat heikosti toksisiksi ja ne osoittavat samanaikaisesti

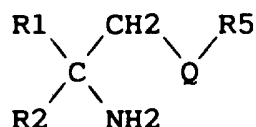
psykatrooppista aktiivisuutta, jonka osoittaa niiden kyky ehkäistä kouristuskohtauksia, jotka on aiheutettu
30 pikrotoksiinilla, ja

inhiboivaa aktiivisuutta kysteamiinin haavaumia aiheuttavan vaikutuksen suhteen maha-pohjukaissuolialueella, mikä ominaisuus liittyy yhdisteiden erityiseen affiniteettiin sigmareseptoreihin, jotka sijaitsevat näissä elimissä.
35

Edullisia ovat sellaiset yhdisteet, joissa
 R1 on tienyyliradikaali,
 R2 on alempi alkyyli, joka käsittää 1 - 3 hiiliato-
 mia, ja on edullisesti etyyli,
 5 R3 on metyyli,
 m:n arvo on 1, R4 on sykloalkyyli $\text{CH}(\text{CH}_2)_n$, jossa
 n:llä on arvo 2,
 R5 on fenyyli, tai
 Q on etyleeni-1,2-diyyyliryhmä $(-\text{CH}=\text{CH}-)$ tai syklo-
 10 propaani-1,2-diyyyliryhmä



15 Keksinnön mukainen menetelmä amiinien (I) valmista-
 miseksi käsittää, kuten kaaviossa 1 esitetään,
 yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen (II) valmista-
 miseksi, jossa kaavassa R3 on vety ja R1:n, R2:n, m:n,
 R4:n, R5:n ja Q:n merkitykset ovat kuten edellä on määri-
 20 telty,
 i) kaavan



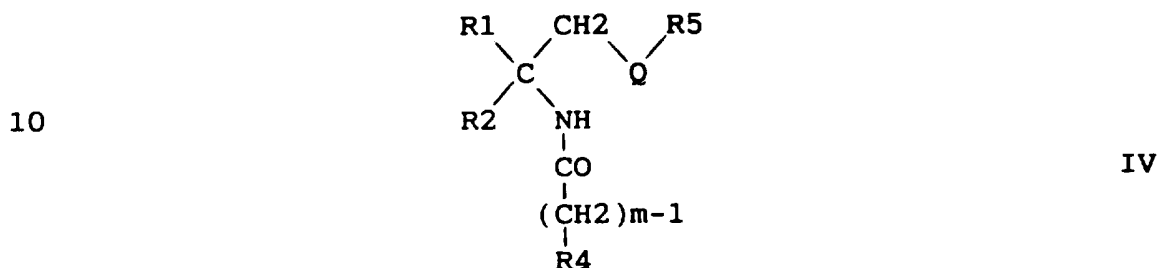
mukaisen amiinin (V) asyloinnin, jossa kaavassa R1, R2, R5
 ja Q ovat kuten edellä on määritetty, reagenssilla (VI)

30 $(\text{R4}-[\text{CH}_2]_{m-1}-\text{CO})_{\text{pZ1}}$ VI

jossa

R4:llä ja m:llä on edellä määritellyt merkitykset,
p:n arvo on 1 tai 2, ja

Z1 on hydroksyyli (-OH) tai halogeeni, kuten esi-
merkiksi kloori tai bromi, jos $p = 1$, ja se on happiatomi,
5 jos $p = 2$,
jolloin saadaan välituotteena karboksiamidi (IV)



15 joka pelkistetään kaavan



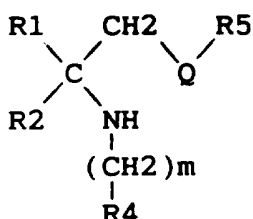
mukaisella metallihydridillä (Hm), jossa

20 M1 on alkalimetalliatomi, kuten esimerkiksi litium
tai natrium, jossa indeksillä (t) on arvo 0 tai 1,

M2 on alkuaineiden jaksollisen järjestelmän ryhmään
III kuuluva alkuaine, ja se on edullisesti boori tai alu-
minium,

25 (r) on indeksi, joka kuvaa hydridin vetyatomien lu-
kumäärää, ja sen arvot ovat 1, 2, 3 tai 4,

Rx on alemman alkyyli- tai alkoksiradikaalin karbo-
nitriiliryhmä, jossa indeksillä (s) on arvo 0, 1, 2 tai 3,
jossa näille hydrideille edellä esitettyjen indeksien vä-
linen suhde on $(r) + (s) - (t) = 3$, ja jossa on edullista
30 pelkistää yhdisteet (IV) hydrideilla (Hm.2), jossa M2 on
aluminium tai se on boori, jos (r):n arvo on 3 ja (s):n ja
(t):n arvo on 0, jolloin saadaan yleisen kaavan (I) mukai-
nen sykloalkyylialkyyliamiini (II), jossa R3 on vety



II

5

ii) amiinin (V) alkyloinnin alkyylihalidilla

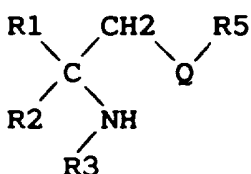
10 R4-(CH₂)_m-Z₂, jossa R₄:llä ja m:llä on edellä esitetyt merkitykset, ja Z₂ on halogeeni, kuten esimerkiksi kloori, bromi tai jodi,

ja yleisen kaavan (I) mukaisen sykloalkyylialkyyliamiinin (III) valmistamiseksi, jossa R₃ on alempi alkyyli ja R₁:n, R₂:n, m:n, R₄:n, R₅:n ja Q:n merkitykset ovat kuten edellä
15 on esitetty, se käsittää

i) keksinnön mukaisen yhdisteen (II) pelkistävän alkyloinnin, mikä käsittää yhdisteen saattamisen reagoimaan aldehydin R₆-CHO, jossa R₆ on hiilihomologi, joka on
20 liitettävää radikaalia R₃ lähinnä alempi (R₃ = CH₂-R₆) ja pelkistävän aineen, kuten esimerkiksi edellä määritellyn kaavan (Hm) mukaisen metallihydridin tai organometallihydridin (Hm.3), kanssa, ja jossa erityisemmin M₂ on boori ja edullisesti R_x on karbonitriiliryhmä,

ii) tai amiinin (VII) asyloinnin

25



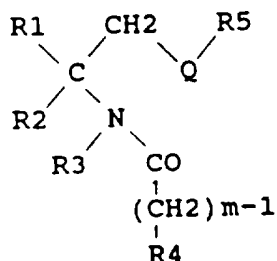
VII

30

jossa kaavassa R₁:llä, R₂:lla, R₃:lla, R₅:llä ja Q:lla on (I):lle esitetyt merkitykset, kaavan R₄-[(CH₂)_m-1]COZ₄ mukaisen asyylihalidin kanssa, jossa R₄:llä ja m:llä on edellä määritellyt merkitykset, ja Z₄ on halogeeni, eri-

tyisemmin kloori tai bromi, jolloin saadaan välituote N-karboksi-amidi (VIII)

5

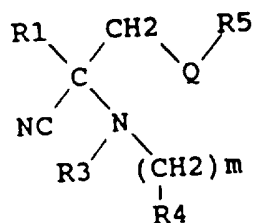


VIII

10 joka pelkistetään edellä määritellyllä metallihydridillä (Hm.2), jolloin saadaan keksinnön mukainen sykloalkyylialkyyliamiini (III)

iii) tai aminonitriilivälituotteen (IX)

15



IX

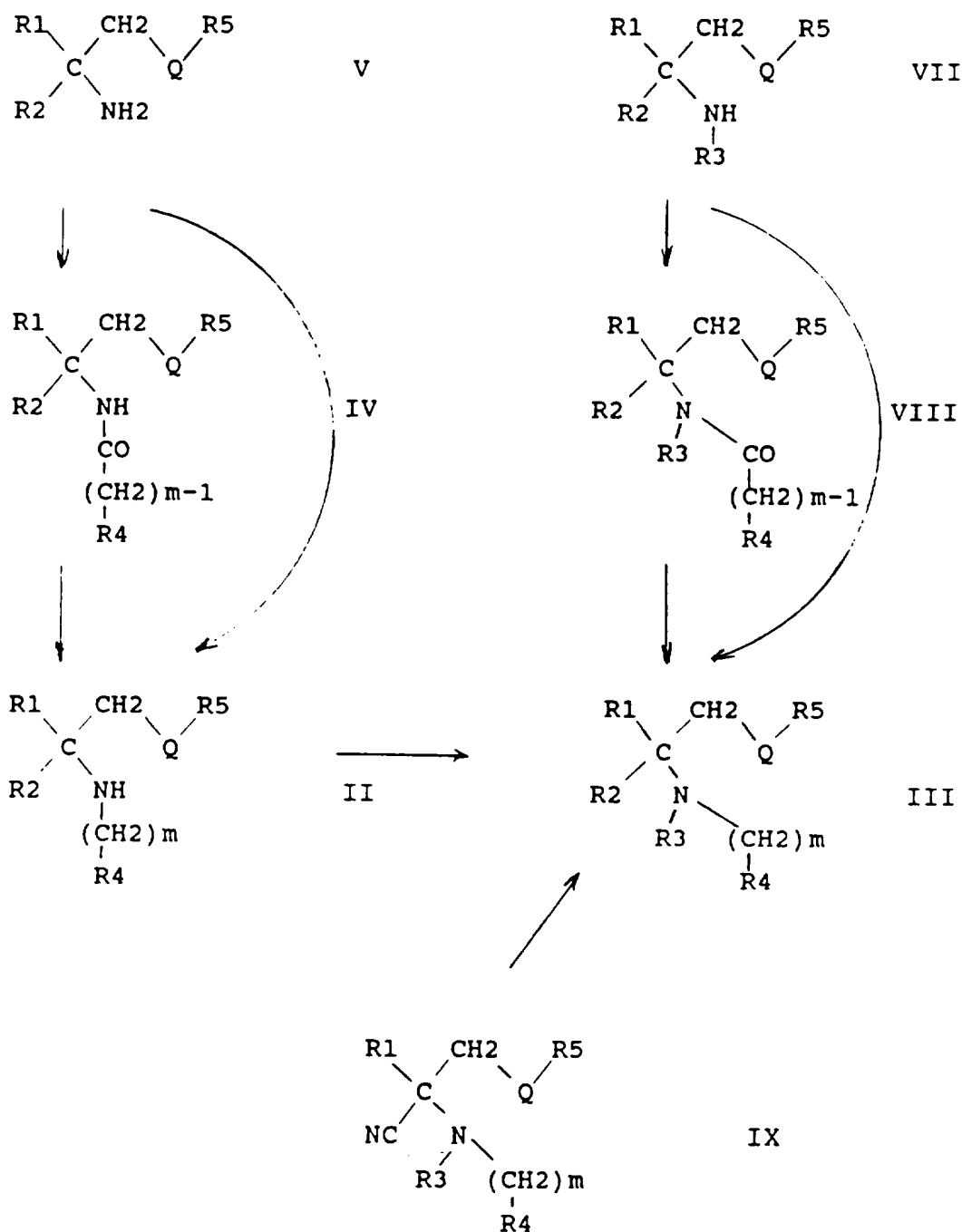
20

jossa R1, R3, m, R4, R5 ja Q ovat kuten (I):lle on määritetty, saattamisen reagoimaan organomagnesiumreagenssin R2MgZ3 kanssa, jossa R2 on alempi alkyyli ja Z3 on halogeeni, kuten esimerkiksi kloori, bromi tai jodi, jolloin saadaan sykloalkyylialkyyliamiini (III),

25

iiii) tai edellä määritellyn amiinin (VII) alkyloinnin alkyylihalidilla R4-(CH2)m-Z2, jossa R4:llä ja m:llä on (I):lle määritellyt merkitykset ja Z2 on halogeeni, kuten esimerkiksi kloori, bromi tai jodi.

Kaavio 1



EP-patenttihakemuksessa no 0 298 703 kuvataan kaa-
van



10 mukaisia tiofeenijohdannaisia, joissa laajimmassa merki-
tyksessä

Rt on tienyyiliradikaali,
R1, R2 ja R3 ovat alempi alkyyliradikaaleja,
Rph on mahdollisesti substituoitu fenyyiliradikaali,

ja

15 p:llä on arvot 1, 2 tai 3,

ja joissa edullisissa yhdisteissä

R1 on etyyiliradikaali,
R2 ja R3 ovat metyyiliradikaaleja,
Rph on fenyyli-, 3,4-dimetoksifenyyli-, 3,4,5-tri-
20 metoksifenyyli- tai 4-kloorifenyyiliradikaali, ja
p:llä on arvot 1 tai 3.

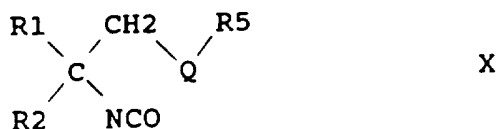
Näillä yhdisteillä on esitetty olevan matala toksi-
suus ja ruoansulatuskanavan liikettä säätelevä teho, jolla
on stimuloiva vaikutus kanavaan, jonka aktiivisuus on hi-
25 dastunut ja päinvastoin inhiboiva vaikutus hyperaktiivi-
seen kanavaan.

Koska eurooppalaisen patenttihakemuksen yhdisteet
ovat erilaisia kemialliselta rakenteeltaan, erityisesti
edeltävässä kaavassa Rt:ksi ja Rph:ksi merkittyjen kahden
30 aromaattisen kohdan yhdistävän hiiliketjun luonteen suh-
teen sekä amiiniryhmän substituenttien luonteen suhteen,
ne eroavat ominaisuuksiltaan keksinnön mukaisista sykloal-
kyylialkyyliamiineista (I). Olennaisesti, patenttihakemuk-
sen no 0 298 703 yhdisteillä ei ole ilmoitettu olevan psy-
35 kotrooppisuuden kaltaista aktiivisuutta, tämän aktiivisuu-

den tehdessä mahdolliseksi katsoa, inter alia, että amiinit (I) ovat käyttökelpoisia neuropsyykkisten häiriöiden hoidossa. Ei myöskään ole löydettävissä mitään mainintoja siitä, että tekniikan tasosta tunnetut yhdisteet ovat aktiivisia vaikuttamaan ruoansulatuskanavan haavaumavammoihin.

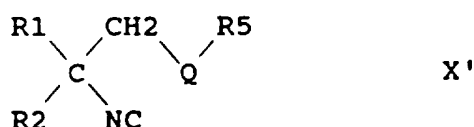
Kuten edellä on esitetty, välituoteyhdisteet, jotka mahdollistavat keksinnön mukaisten tuotteiden (I) valmistamisen, ovat pääasiassa rakenteiden (V), (VII) ja (IX) johdannaisia.

Yhdisteiden (V) valmistusmenetelmä käsittää yhdisteen R_1-CH_2-W alkyloinnin, jossa R_1 on kuten (I):lle on määriteltä ja W on karbonitriiliradikaali ($-CN$) tai karboksyyliiradikaali ($-COOH$), kaavan R2Z6 mukaisella alkyylihalidilla, jossa R_2 on määriteltä (I):lle ja Z_6 on halogeeni, jolloin saadaan, kun $W = -COOH$, kaavan (XV) mukainen happo $R_1(R_2)-CH-COOH$, ja kun $W = -CN$, kaavan (XVI) mukainen nitrili $R_1(R_2)-CH-CN$, joka hydrolysoidaan hapoksi (XV), ja hapon (XV) alkyloinnin kaavan $Z_5-CH_2-Q-R_5$ mukaisella reagenssilla (XIII), jossa Z_5 on halogeeni tai alkyylisulfonyylioksidiradikaali ja R_5 ja Q ovat kuten (I):lle on määriteltä, jolloin saadaan hapot (XIV) $R_1(R_2)-C(COOH)CH_2-Q-R_5$, ja tämän jälkeen, kuten kaaviossa 2 on esitetty, isosyanaattien (X) valmistamisen näistä hapoista Curtius'n reaktiolla



joissa isosyanaateissa R_1 :llä, R_2 :lla, R_5 :llä ja Q :lla on (I):lle esitetyt merkitykset, ja lopuksi niiden isosyanaattiryhmän hydrolysoimisen olosuhteissa, jotka ovat samanlaiset kuin ne, jotka esitetään myöhemmin yhdisteille (X'), jolloin saadaan primäärinen amiini (V).

Jälkimmäisten yhdisteiden saamiseksi on myös mahdollista käyttää menetelmää, joka on sovellettu edellä mainitussa EP-patenttihakemuksessa no 0 298 703 kuvatusta menetelmästä, ja joka käsittää, kuten kaaviossa 2 on esitetty, ketonin R1-CO-R2 saattamisen reagoimaan formamidin ja muurahaishapon kanssa, jolloin saadaan kaavan R1(R2)CH-NH-CHO mukainen N-substituoitu formamidi, joka dehydratoidaan fosforioksidikloridilla, jolloin saadaan vastaava kaavan R1(R2)CH-NC mukainen isonitriili, josta reagenssilla (XIII) alkyloimalla saadaan kaavan

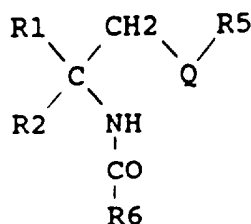


mukainen isonitriilivälituote (X'), joka hydrolysoidaan vahvalla epäorgaanisella hapolla, kuten esimerkiksi vetykloridihapolla, viimeksi mainitun ollessa edullinen, vesipitoisessa liuottimessa, joka sisältää pienimolekyyllipainoista ketonia, sellaista kuten asetoni, riittävän määrän muodostamaan homogeenisen reaktioväliaineen, niin että saadaan primääristä amiinia (V).

Kaavan (VII) mukaisten välituotteiden valmistamiseksi, jos R3 on metyyli, edullinen menetelmä käsittää välituotteen (X) isosyanaattiryhmän tai välituotteen (X') isonitriiliryhmän pelkistämisen edellä esitetyn kaavan (Hm) mukaisella metallihydridillä tai organometallihydridillä (Hm.1), jossa M2 on edullisesti aluminium ja, jos R3 on alempi alkyylili, joko saattamalla edellä kuvattu yhdiste (V) reagoimaan alkyylilihalidin Z5R3 kanssa, jossa Z5 on kloori, bromi tai jodi,

tai asyloimalla välituote (V) asyylihalidilla R6-COZ6, jossa R6 on R3:a yhdellä hiiliatomilla alempi homologi (R3 = CH2-R6), jolloin saadaan kaavan

35



5

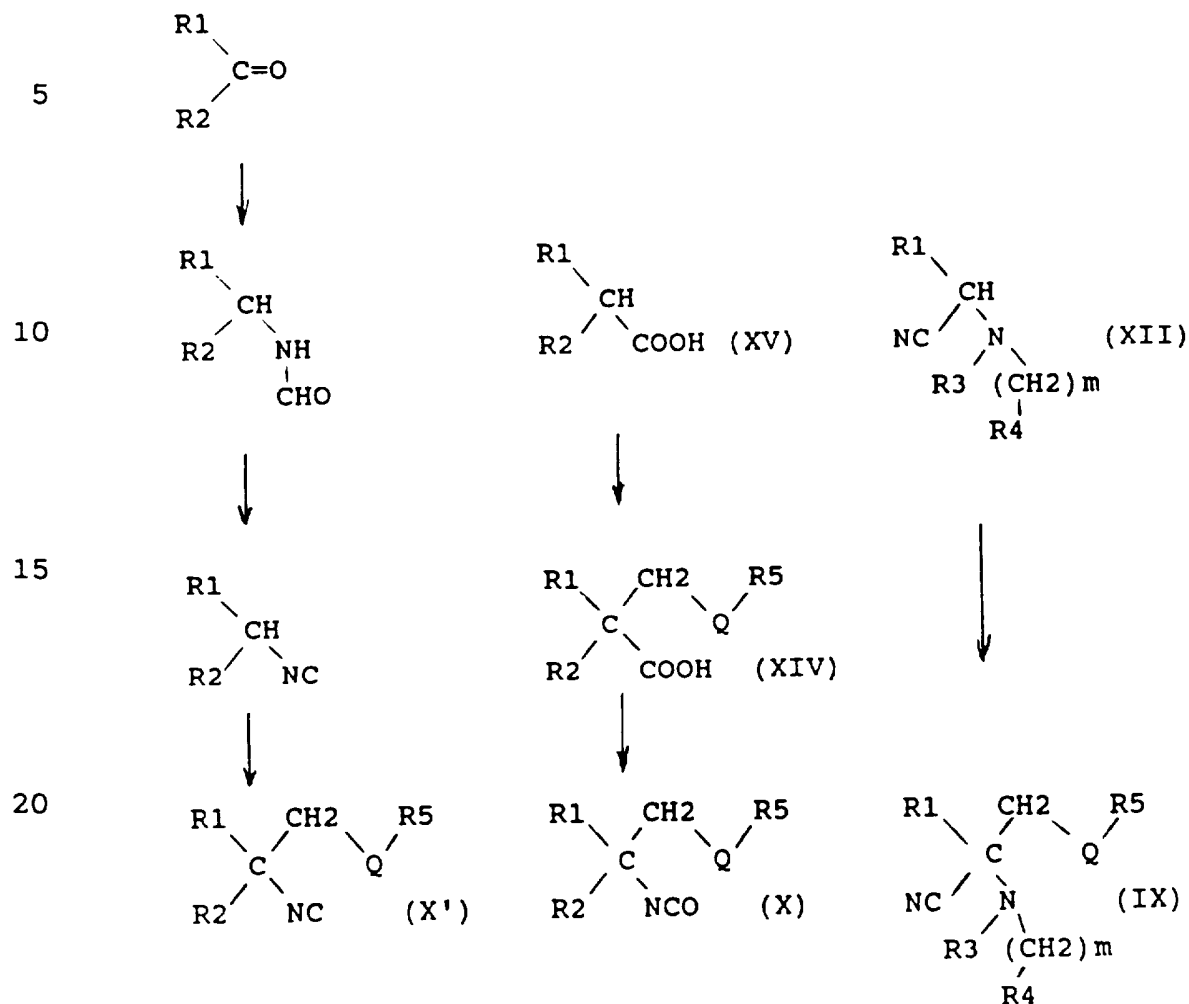
mukainen välituote, jonka jälkeen se pelkistetään metalli-hydridillä (Hm.2), kuten edellä on kuvattu.

10 Aminonitriilien (IX) valmistusmenetelmä käsittää aminonitriilin (XII) R1(NC)CH-N(R3) (CH2)m-R4 valmistami-sen aldehydistä R1-CHO, sekundäärisestä amiinista HN(R3)-(CH2)m-R4 ja alkalimetallisyanidista Strecker'n reaktion
15 mukaan ja käyttäen menetelmää, jonka S.F. Dyke et al., Tetrahedron 1975, 31, s. 1 219, ovat kuvanneet ja sen jäl-keen alkyloimalla johdannainen (XII) reagenssilla Z5-CH2-Q-R5 (XIII), jossa R5:llä on (I):lle määritellyt merkityk-set, ja Z5 on kloori, bromi tai jodi tai alkyylisulfonyy-lioksiradikaali.

Tämä alkylointi suoritetaan valmistamalla ensin
20 aminonitriilin (XII) anioni sopivalla vahvalla organome-talliemäksellä inertissä liuottimessa, sellaisessa kuten esimerkiksi THF. Litium-N,N-di-isopropyyliamidi (LDA) on edullinen. Se valmistetaan "in situ" ekvimolaarisista mää-ristä N,N-di-isopropyyliamiinia ja butyyllilitiumia.

25 Yhdisteen (XII) reaktion jälkeen, joka kestää 1 - 2 tuntia 20 - 100 °C:ssa, reagoiva yhdiste (XIII) lisätään anioniin, ja reaktion annetaan tapahtua 1 - 2 tuntia ympä-ristön lämpötilassa lähellä 20 °C:tta, jolloin saadaan vä-lituote (IX), joka puhdistetaan.

Kaavio 2



Yleisen kaavan (I) mukaisten keksinnön yhdisteiden (II) ja (III) valmistus esitetään yksityiskohtaisesti seuraavassa tekstissä:

a) jos menetelmä käsittää yhdisteen (V) asyloinnin reagenssilla (VI) $[\text{R4}-[(\text{CH}_2)_m-1]-\text{CO}]_p\text{Z1}$, jolloin saadaan N-karboksiamidivälituote (IV), joka pelkistetään tämän jälkeen.

Jos reagenssi (VI) on happohalidi ($p = 1$, $\text{Z1} = \text{halogeeni}$), edullinen reaktio suoritetaan yksifaasisessa väliaineessa, tolueenissa tai edullisemmin metyleeniklori-

dissa, ja se käsittää 1,0 - 1,5 moolin amiinia, joka on tavallisesti trietyyliamiini, lisäämisen liuokseen, joka sisältää yhden moolin asyloitavaa johdannaista, ja sen jälkeen trietyyliamiiniin nähden ekvimolekulaarisen määrän reagenssia (VI) lisäämisen. Liuosta pidetään tämän jälkeen 3 - 48 tuntia lämpötilassa 15 - 30 °C niin täydellisen reaktion saavuttamiseksi kuin mahdollista.

Edelleen, jos asyloiva reagenssi (VI) on happoanhydridi ($p = 2$; $Z1 = \text{happi}$), reaktio voidaan, jos anhydridin kiehumispiste on alle 140 °C, suorittaa ilman liuotinta saattamalla yhdiste (V) reagoimaan suuressa ylimäärässä ja reagenssin (VI) palautusjäähdytyslämpötilassa. Edullinen menetelmä käsittää kuitenkin reaktion suorittamisen käyttäen pyridiiniä liuottimena ja saattamalla reagoimaan 1 - 5 moolia anhydridiä asyloitavan yhdisteen moolia kohti. Yleisesti, 1,2 - 1,8 moolin anhydridiä käyttö pyridiinin palautusjäähdytyslämpötilassa 1 - 3 tunnin ajan antaa sopivat tulokset.

Edullinen menetelmä (V):n asyloimiseksi, jos reagenssi (VI) on karboksyylihapo ($p = 1$; $m = 1$ tai 2 ; $Z1 = \text{OH}$), käsittää anhydridin, joka voi olla seka-anhydridi, valmistamisen in situ tästä karboksyylihaposta ja sen jälkeen välituotteen (V) asyloinnin tällä anhydridillä. Reaktio suoritetaan edullisesti vedettömissä, polaarittomissa eetteriluokkaan kuuluvissa liuottimissa. Tetrahydrofuraani on edullinen, ja seka-anhydridi muodostetaan ensin lämpötilassa välillä -40 - 0 °C lisäämällä hapon (VI) moolia kohti 1,0 - 1,5 moolia tertiääristä amiinia, kuten esimerkiksi N-metyylimorfoliinia ja sen jälkeen 0,9 - 1,2 moolia isobutylikloroformaattia.

Sen jälkeen asyloitavaa välituotetta (V) lisätään yksi mooli ja reaktion annetaan tapahtua 1 - 48 tuntia lämpötilassa välillä 0 - 60 °C. Tavallisesti reaktion tulos on tyydyttävä lämpötilassa 10 - 25 °C 10 - 20 tunnin kuluttua. Vaihtoehtoisissa menetelmissä voidaan käyttää

5 muita dehydratoivia aineita, joita on lueteltu esimerkiksi teoksessa "Advanced Organic Chemistry", J. March, toim. Wiley, 1985, s. 349. Näin ollen reaktio on suoritettu käyttämällä disykloheksyylikarbodi-imidiä dehydratoivana aineena vedettömässä väliaineessa ja erityisemmin muura-

10 haishapolla käyttäen N-N'-karbonyylidi-imidatsolia.

N-karboksiamidivälituotteiden pelkistys suoritetaan edellä määritellyillä metallihydrideillä tai organometal-

15 lihydrideillä (Hm.2) tavalla, joka soveltuu karboksiamidiryhmän spesifiseen pelkistykseen.

Tähän tarkoitukseen on edullista käyttää litiumaluminiumhydridiä tai aluminiumhydridiä, joista jälkimmäinen on edullinen. Reaktiot suoritetaan liuottimissa, jotka ovat inerttejä käytetyille reagensseille, kuten esimerkik-

20 si eettereissä, esimerkiksi dietyylieetteri, 1,2-dimetoksietaani tai tetrahydrofuraani (THF), jälkimmäisen ollessa edullinen.

Jälleen edullisesti, käytetty pelkistävä aine, aluminiumhydridi, voidaan valmistaa "in situ" aluminiumhalideista ja metallihydrideistä, kuten on kuvattu esimerkiksi teoksessa "Reduction with complex metal hydrides", N.G. Gaylord, 1956, toim. Interscience, s. 6 - 8 ja 51 - 53.

25 Yhden moolin välituotetta (IV) tai (VIII) pelkistysreaktio THF:ssä käsittää edullisesti ensimmäisessä vaiheessa aluminiumhydridin valmistamisen (in situ) reaktiolla 0,75 - 2 moolin aluminiumkloridia ja 2,25 - 6 moolin litiumaluminiumhydridiä välillä, joita reagensseja käytetään molekulaarisessa suhteessa, joka on lähellä 1:3, jota seuraa N-karboksiamidivälituotteen lisääminen lämpötilassa

30 -10 - +30 °C ja pelkistysreaktion jättäminen tapahtumaan 1 - 24 tunniksi samassa lämpötilassa ja tämän jälkeen hajottamalla saatu pelkistynyt kompleksi ja eristämällä keksinnön mukaiset yhdisteet (II) tai (III) sopivilla menetelmillä.

Tavallisimmin pelkistykset suoritetaan lämpötilassa 10 - 20 °C 2 - 6 tunnin ajan.

Niin kuin on kuvattu edellä lähtöaineen (VI) käytölle, jos viimeksi mainittu on happohalidi, tämä reaktio on samalla tavalla sovellettavissa välituotteiden (VII) asyloimiselle lähtöaineilla $R_4-[(CH_2)_m-1]-CO-Z_4$, joissa Z_4 on kloori tai bromi, välituotekarboksiamidien (VIII) valmistamiseksi, jotka kun ne pelkistetään kuten on osoitettu, tekevät mahdolliseksi keksinnön mukaisten sykloalkyylialkyyliamiinien (III) saamisen.

b) jos menetelmä käsittää välituotteen (V) tai (VII) N-alkyloinnin alkyylihalidilla $R_4-(CH_2)_m-Z_2$, joka on jo kuvattu, ja jossa Z_2 on kloori, bromi tai jodi, reaktio suoritetaan liuottimissa, jotka ovat inerttejä lähtöaineille, sellaisissa kuten esimerkiksi tolueeni ja asetonitriili, yhden moolin välituotetta (V) tai (VII) reagoi-
dessa 0,5 - 1,5 moolin halidia kanssa.

Edullisesti käytetään 0,80 - 1,20 moolia johdannaisista, jossa halogeeni on bromi tai jodi, ja orgaanista tai epäorgaanista emästä lisätään mahdollisesti edistämään reaktiota, mikä käsittää reaktioseoksen kuumentamisen lämpötilaan 20 - 110 °C 2 - 5 tunniksi, jonka jälkeen tuotteet eristetään ja puhdistetaan tavanomaisilla menetelmillä, erityisesti kromatografisilla menetelmillä.

c) jos menetelmä käsittää pelkistävän N-alkyloinnin suorittamisen keksinnön mukaisen yhdisteen (III) saamiseksi yhdisteestä (II) ja aldehydistä R_6-CHO , voidaan käyttää useita menetelmiä, joiden oleelliset näkökohdat on esitetty teoksessa "Advanced Organic Chemistry", J. March, 3. painos, Wiley, 1985, s. 798 - 800.

Käytettäessä erilaisia karbonyloituja lähtöaineita lukuunottamatta formaldehydiä reaktio voidaan edullisesti suorittaa vedettömässä proottisessa liuottimessa, sellaisessa kuten alempi alkoholi, esimerkiksi metanoli tai etanoli, yhden moolin yhdistettä (II) reagoi-
dessa 1,5 - 10

moolin kanssa karbonyloitua yhdistettä vedettömän happokatalyytin kuten etikkahapon tai p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa.

Reaktio suoritetaan näin ollen 30 minuutin - 8 tunnin ajan lämpötilassa, joka on välillä 20 °C - liuottimen palautusjäähdytyslämpötila. Tämän jälkeen lisätään lämpötilassa noin 20 °C kaavan (Hm.3) mukaista edellä määritettyä pelkistävää hydridiä, joista natriumborohydridi tai natriumsyanoborohydridi ovat edullisia, 0,5 - 2,5 moolia käytetyn yhdisteen (II) moolia kohti.

Erityisesti, jos menetelmä käsittää yhdisteen (II) alkyloinnin formaldehydillä, jolloin saadaan keksinnön mukainen yhdiste (III), jossa R3 on metyyli, julkaisussa J. Med. Chem. 1982, 25, 4, s. 446 - 451 esitetty menetelmä suoritetaan edullisesti, tämän menetelmän käsittäessä vesipitoisen formaldehydiliuoksen asetonitriilissä saattamisen reagoimaan natriumsyanoborohydridin läsnäollessa.

d) Jos keksinnön mukaisen yhdisteen (III) valmistusmenetelmä käsittää aminonitriilin (IX) saattamisen reagoimaan organomagnesiumreagenssin R_2MgZ_3 kanssa, karbonitriiliryhmän korvaaminen radikaalilla R_2 suoritetaan N.J. Léonard et al.:n julkaisussa J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, s. 1986 ja 1957, 79, s. 5 279 kuvaamaan menetelmään perustuvan menetelmän mukaisesti. Se suoritetaan eetterissä kuten esimerkiksi dietyylieetterissä, metyyli-t-butyylieetterissä, di-isopropyylieetterissä tai dibutyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa, viimeksi mainitun ollessa edullinen, ja se käsittää yhden moolin yhdistettä (IX) saattamisen reagoimaan 1,5 - 6 moolin kanssa organomagnesiumjohdannaisista lämpötilassa 5 - 50 °C 30 minuutin - 12 tunnin ajan.

Menetelmä käsittää edullisesti yhden moolin yhdistettä (IX), tavallisesti liuoksena THF:ssä, lisäämisen 4 - 5 mooliin organomagnesiumyhdistettä, myöskin liuoksena THF:ssä, lämpötilassa 10 - 20 °C. Reaktion annetaan jatkua

2 - 5 tuntia samassa lämpötilassa ja saatu kompleksi hajotetaan tämän jälkeen lisäämällä vesipitoista ammoniumkloridiliuosta. Käsittelyjen jälkeen keksinnön mukainen yhdiste (III) eristetään ja puhdistetaan.

5 Seuraavat työskentelymenetelmät kuvaavat välituotejohdannaisten ja keksinnön mukaisten yhdisteiden (I) valmistusta, sisältämättä mitään rajoituksia.

10 Suoritetuista reaktioista riippuen yhdisteet saadaan joko sellaisinaan, tyydyttävän puhtaina, tai ne puhdistetaan sopivilla menetelmillä, jotka esitetään esimerkeissä, sellaisilla kuten kiteytys, vakuumitislauus tai pylväskromatografia. Viimeksi mainitussa tapauksessa on edullista käyttää nk. "kromato-liekki"-menetelmää piidioksidikantajalla (tavaramerkki "Merck", Kieselgel 60-tuote, 15 partikkelikoko 230 - 400 silmää (mesh)).

Edelleen, valmistettujen tuotteiden puhtaus, identtisyys ja fysikokemialliset ominaisuudet on ilmoitettu ja määritetty käsittein:

20 niiden kiehumispiste samassa vakuuissa (Pascal'ina) kuin mikä vallitsi niiden tislauksen aikana,

niiden sulamispiste, määritetty kapillaariputkimenetelmällä todetun arvon ollessa korjaamaton, ja

ohutkerroskromatografia (TLC) piidioksidilla (valmiina käytettäväksi olevat levyt, "Merck" ref. 60 F 254)

25 menetelmän ollessa lyhyesti esitettynä alla:

30 tutkittavia näytteitä laitetaan levyille noin 100 mcg:n määrä, jonka jälkeen niille suoritetaan nouseva eluointi liuottimilla tai seoksilla, joita on lueteltu alla, vastaavien suhteiden ollessa esitettynä tilavuus/tilavuutena:

ref. S.A. - 100 hekseeni/10 etyyliasetaatti

S.B. - 40 hekseeni/10 etyyliasetaatti

S.C. - 20 hekseeni/10 etyyliasetaatti

S.D. - 99 metyleenikloridi/1 trietyyliamiini

Kehittämisen jälkeen kromatogrammeja tarkastellaan ultraviolettivalossa, jonka aallonpituus on 254 nm ja/tai sen jälkeen kun väri on saatu näkyviin ruiskuttamalla Dragendorff-reagenssilla tai tolidiinireagenssilla. Saadut Rf-arvot sekä käytettyjen eluointiliuottimien viitteet on annettu esimerkeissä.

alkuaineanalyysi, prosenttiosuutena, ja jonka tuloksia hyväksyttyjen standardien mukaisesti ei ole esitetty, mutta joka on osoitettu tehdyksi mainitsemalla määrätetty alkuaine,

yhdisteiden, jotka ovat pelletteinä KBr:ssa tai kahden NaCl-ikkunan välissä kalvon muotoisina tai suspensiona Nujol'ssa (R) tai liuoksena CCl₄:ssä, infrapunaspektrografia; voimakkaimmat absorptiot on esitetty antamalla niiden aallonpituus cm⁻¹:nä, ja

protoniydinmagneettinen resonanssi (NMR) tutkitaan 60 tai 90 MHz:ssä tuotteiden ollessa liuotettuina deuterokloroformiin. Signaalien ilmeneminen ja niiden kemiallinen siirtymä, jotka on ilmaistu ppm:nä sisäisenä vertailuna käytetyn tetrametyylisilaanin suhteen, esitetään. Nk. "vaihdettavissa olevat" protonit deuteriumoksidin lisäämisen jälkeen osoitetaan myös.

Lopuksi, erilaiset reagenssit tai liuottimet voidaan esittää niiden tavallisia lyhenteitä käyttäen, erään esimerkin ollessa THF tetrahydrofuraanille.

Kokeellinen osa - valmistet

A - kaavan (XIII) mukaiset välituotereagenssit:

Z5-CH₂-Q-R5

A-1/trans-1-mesyylioksimetyyli-2-fenyyli-syklopropani

(R5 = C₆H₅; Z5 = CH₃-SO₂-O; Q = syklopropani-1,2-diyyli)

Liuosta, jossa on 25,0 g trans-2-fenyyli-1-syklopropanikarboksyylihappoa (154 mmol) 100 ml:ssa THF:a, lisätään tipottain typpi-ilmakehässä 230 ml:aan (230 mmol)

boorin liuosta THF:ssa. Liuosta kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilaan 3 tunnin ajan ja 130 ml 2 N NaOH-liuosta lisätään sitten hitaasti. Seosta sekoitetaan 30 minuuttia, jonka jälkeen se uutetaan eetterillä; eetterifaasit kuivataan MgSO₄:n päällä ja konsentroidaan sen jälkeen vakuumissa, jolloin saadaan raaka jäännöstuote, 20,8 g. Trans-1-hydroksimetyyli-2-fenyyli-syklopropanivälituotepuhdistetaan vakuumitislauksella. Paino = 18,2 g, saanto = 80 %, kp. 90 - 97 °C/35 Pa.

9,2 g (66 mmol) edellä saatua tuotetta ja 13,8 ml (99 mmol) trietyyliamiinia liuotetaan 100 ml:aan metyleenikloridia. 5,6 ml (73 mmol) metaanisulfonyylikloridia lisätään tipottain -10 °C:ssa typpi-ilmakehässä. Seosta sekoitetaan 15 minuuttia -10 °C:ssa, jonka jälkeen se pestään uuttamalla vedellä, kylmällä, laimealla vetykloridihapolla ja tämän jälkeen kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella, ja tämän jälkeen se kuivataan MgSO₄:n päällä 0 °C:ssa.

Liuotin poistetaan vakuumitislauksella lämpötilassa, joka on alle 10 °C ja epästabiili tuote liuotetaan vedettömään THF:iin ja käytetään sellaisenaan seuraavissa valmisteissa.

A-2/ trans-1-bromimetyyli-2-fenyyli-syklopropani
(R₅ = C₆H₅; Z₅ = Br; Q = syklopropani-1,2-diyyli)

61,0 g (0,34 mol) N-bromisukkinimidiä lisätään 300 ml:aan metyleenikloridia. Suspensio jäähdytetään 0 °C:een ja 29,4 ml (0,41 mol) dimetyylisulfidia lisätään typpi-ilmakehässä; seosta sekoitetaan sitten 30 minuuttia, jonka jälkeen se jäähdytetään -25 °C:een, ja tämän jälkeen lisätään tipottain liuosta, jossa on 33,6 g (0,23 mol) trans-1-hydroksimetyyli-2-fenyyli-syklopropania.

Seosta sekoitetaan 6 tuntia 0 °C:ssa ja sen jälkeen 16 tuntia 25 °C:ssa; sen jälkeen kun seos on laimennettu 250 ml:lla heksaaneja, se saostetaan 250 ml:ssa jäävetä. Orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä natriumkloridi-

liuoksella ja kuivataan sen jälkeen MgSO_4 :n päällä. Liuottimet poistetaan vakuumitislauksella ja jäännös puhdistetaan tislamalla.

Paino = 40,8 g, saanto = 85 %, kp. 72 °C/25 Pa.

5 **A-3/ -1-(2-tienyyli)-3-kloori-prop-1-eeni**

(R5 = 2-tienyyli; Z5 = Cl; Q = -CH=CH-)

Ensimmäinen vaihe: 104,06 g malonihappoa (1,0 mol), 56,07 g (0,50 mol) 2-tiofeeni-karboksialdehydiä, 250 ml pyridiiniä ja 5 ml piperidiiniä kuumennetaan vesihauteessa 10 2 tuntia ja sen jälkeen palautusjäähdytyslämpötilaan 5 minuutiksi. Jäähdytyksen jälkeen liuos saostetaan vedessä ja käsitellään ylimäärällä vetykloridihappoa (250 ml 37 %:sta konsentroitua liuosta) tuotteen saostamiseksi, joka suodattetaan sen jälkeen pois ja sitten kiteytetään uudelleen 15 etanoli-vesi-seoksesta, jolloin saadaan puhdistettua 2-tienyyli-akryylihappoa.

Toinen vaihe: 37,34 g (0,24 mol) edellä saatua happoa ja 30 ml (0,24 mol) BF_3 -eetteri-kompleksia 310 ml:ssa metanolia kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilaan 6 tunnin ajan. Jäähdytetty liuos saostetaan vedessä ja uutetaan 20 sitten metyleenikloridilla. Orgaaniset uutosfaasit yhdistetään, pestään kyllästetyllä NaHCO_3 -liuoksella ja tämän jälkeen kyllästetyllä NaCl -liuoksella, jonka jälkeen se kuivataan MgSO_4 :n päällä. Kiinteä, väriltään ruskea jäännös, joka saadaan tislamalla tapahtuvan liuottimien poistamisen jälkeen, kiteytetään uudelleen heksaanista, jolloin saadaan puhdistettua metyyli-2-tienyyliakrylaattia. 25 Paino = 32,65 g, saanto = 81 %, sp. 46 - 47 °C.

Kolmas vaihe: Suspensio, jossa on 4,51 g 30 (118,9 mmol) litiumaluminiumhydridiä 150 ml:ssa THF:a, lisätään hitaasti sekoittaen seokseen, jossa on 5,28 g (39,6 mmol) aluminiumkloridia ja 40 ml dietyylieetteriä, ja joka on jäähdytetty -10 °C:een, typpi-ilmakehässä.

Liuos, jossa on 10,0 g (59,45 mmol) edellä esitettyä 35 metyyliesteriä 50 ml:ssa THF:a, lisätään hitaasti

-10 °C:ssa ja liuosta sekoitetaan sen jälkeen samassa lämpötilassa puolitoista tuntia. Liuoksen kompleksit hajotetaan lisäämällä 3 M rikkihappoliuosta ja seos uutetaan eetterillä. Yhdistetyt eetterifaasit pestään kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella ja sen jälkeen kyllästetyllä NaCl-liuoksella, ja kuivataan MgSO₄:n päällä. Eetterin vakuumissa haihduttamisen jälkeen saadaan 7,83 g (94 %) jäännöstuotetta ruskean öljyn muodossa. Raakaa 1-(2-tienyyli)-prop-1-en-3-olia, joka on epästabiilia ympäristön lämpötilassa, säilytetään lämpötilassa, joka on alle 0 °C:ta.

Neljäs vaihe: 21,74 ml (296 mmol) dimetyylisulfidia lisätään hitaasti lämpötilassa 0 °C seokseen, jossa on 39,53 g (296 mmol) N-kloorisukkinimidiä 180 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia. Seos jäädytetään -10 °C:een ja liuosta, jossa on 11,86 g (84,6 mmol) edellä esitettyä alkoholia 50 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään.

Liuoksen lämpötila nostetaan takaisin 0 °C:ksi ja pidetään siinä 2 tuntia. Seos laimennetaan 100 ml heksaaneja ja saostetaan tämän jälkeen 200 ml:ssa jäävettä. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan uudelleen eetterillä. Yhdistetyt eetterifaasit pestään ja kuivataan sen jälkeen. Eetteri poistetaan vakuumitislauksella ja saadaan raakaa 1-(2-tienyyli)-3-kloori-prop-1-eenia epästabiilin punertavan ruskean öljyn muodossa, joka käydetään sellaisenaan.

Paino = 12,06 g, saanto = 94 %.

A-4/ -1-(3-tienyyli)-3-kloori-prop-1-eeni
(R₅ = 3-tienyyli; Z₅ = Cl; Q = -CH=CH-)

Välituote saadaan 3-tiofeenikarboksialdehydistä edellisessä esimerkissä kuvatun menetelmän mukaisesti.

Ensimmäinen vaihe: 3-tienyyliakryylihapo
sp. 146 °C (etanoli/vesi)

Toinen vaihe: metyyli-3-tienyyliakrylaatti
sp. 49 °C (heksaanit)

Kolmas vaihe: 1-(3-tienyyli)-prop-1-en-3-oli, puhdistamaton öljy.

Neljäs vaihe: 1-(3-tienyyli)-3-kloori-prop-1-eeni, puhdistamaton, amorfinen valkoinen kiinteä aine.

5 A-5/trans-1-kloorimetyyli-2-(2-tienyyli)-syklopropani

(R5 = 2-tienyyli; Z5 = Cl; Q = syklopropani-1,2-diiyli)

10 Ensimmäinen vaihe: 33,9 ml kuivaa t-butanolia ja 25 ml THF:a laitetaan kuivaan laitteeseen typpi-ilmakehässä. 144 ml 2,5 M butyyllilitiumliuosta lisätään 0 °C:ssa sekoittaen.

Ympäristön lämpötilaan palaamisen jälkeen seoksen sekoittamista jatketaan 30 minuuttia.

15 Sen jälkeen lisätään liuosta, jossa on 20,0 g puhdistettua metyyli-2-tienyyliakrylaattia (valmistettu kuten vaiheissa 1 ja 2 yhdisteelle A.3 on esitetty) 125 ml:ssa THF:a.

20 Seosta sekoitetaan 3 tuntia, jonka jälkeen se kaadetaan 600 ml:aan jäävettä ja sitten uutetaan kolme kertaa 100 ml:lla etyyliasetaattia. Kerätyt orgaaniset faasit kuivataan MgSO₄:n päällä, jonka jälkeen etyyliasetaatti poistetaan vakuumitislauksella. Punertavan ruskea jäännös painaa 26,0 g.

25 t-butyyli-2-tienyyliakrylaatti puhdistetaan vakuumitislauksella.

.. Paino = 21,3 g, saanto = 85 %, kp. = 82 - 90 °C/4 Pa.

30 Toinen vaihe: Dispersio, jossa on 11,1 g 80 % natriumhydridiä mineraaliöljyssä, lisätään sekoitettuun suspensioon, jossa on 74,8 g trimetyylisulfoksoniumjodidia 150 ml:ssa vedetöntä DMSO:a.

Vetyemission (noin 30 minuuttia) loppumisen jälkeen lisätään liuosta, jossa on 54,6 g edellä valmistettua t-butyyliesteriä 60 ml:ssa DMSO:a, ja lämpötila pidetään alle 35 °C:ssa. Seosta sekoitetaan 30 minuuttia ympäristön

lämpötilassa, ja sen jälkeen 55 - 60 °C:ssa puolitoista tuntia.

Liuos jäädytetään 25 °C:een ja kaadetaan sitten 1 000 ml:aan vettä. Seosta uutetaan neljä kertaa
5 100 ml:lla eetteriä, kerätyt eetterifaasit pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja sen jälkeen kuivataan MgSO₄:n päällä. Liuottimet poistetaan vakuumitislauksella ja saadaan 47,7 g trans-2-(2-tienyyli)-1-syklopropani-t-butyylikarboksylaattia keltaisena öljyjäännöksenä, joka
10 käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Kolmas vaihe: Liuosta, jossa on 20,4 g tätä edellä saatua t-butyyliesteriä 75 ml:ssa THF:a, lisätään tipotain pitäen lämpötila alle 5 °C:ssa suspensioon, jossa on 6,9 litiumaluminiumhydridiä 75 ml:ssa vedetöntä THF:a vedettömässä reaktorissa.
15

Sen jälkeen kun on palattu ympäristön lämpötilaan, seosta sekoitetaan 2 tuntia, jonka jälkeen lisätään 16 ml vettä varovasti tipottain ja sen jälkeen lisätään tipottain liuosta, jossa on 10 % natriumhydroksidia vedessä.
20 Sen jälkeen kun on lisätty edelleen 48 ml vettä, saatu suspensio suodatetaan, sakka pestään etyyliasetaatilla, jonka jälkeen kerätyt orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatin päällä.

Liuottimet poistetaan vakuumitislauksella. Jäännös
25 kromatografoidaan piidioksidikolonissa, jolloin saadaan puhdistettuatrans-1-hydroksimetyyli-2-(2-tienyyli)-syklopropania.

Paino = 16,4 g, saanto = 76 %.

Neljäs vaihe: Liuosta, jossa on 15,5 g edellä saatua alkoholia 75 ml:ssa vedetöntä trietyyliamiinia, lisätään 40,0 g:aan diklooritrifenyylifosforaania vedettömässä reaktorissa typpi-ilmakehässä.
30

Suspensiota sekoitetaan 25 °C:ssa 24 tuntia. Seos kaadetaan 500 ml:aan vettä ja 100 ml heksaania lisätään.
35 Seos suodatetaan, orgaaninen faasi erotetaan, ja vesifaasi

uutetaan uudelleen 100 ml:lla heksaania. Kerätyt orgaaniset faasit kuivataan MgSO_4 :n päällä, jonka jälkeen liuotimet poistetaan vakuumitislauksella. Jäännös tislataan vakuuimissa, jolloin saadaan puhdistettua trans-1-kloorimetyyli-2-(2-tienyyli)-syklopropania värittömänä öljynä.

Paino = 9,7 g, saanto = 56 %, kp. 65 - 70 °C/40 Pa.

A-6/trans-1-kloorimetyyli-2-(3-tienyyli)-syklopropani

(R5 = 3-tienyyli; Z5 = Cl; Q = syklopropani-1,2-diyyli)

Tuote saadaan metyyli-3-tienyyliakrylaatista (A.4 - toinen vaihe) samanlaisen menetelmän mukaisesti kuin mitä edellä on kuvattu yhdisteen A.5 valmistamiseksi.

Ensimmäinen vaihe: t-butyli-3-tienyyliakrylaatti, kp. 95 - 110 °C/13 Pa.

Toinen vaihe: trans-2-(3-tienyyli)-1-syklopropani-t-butyli-karboksylaatti, puhdistamaton öljy.

Kolmas vaihe: trans-1-hydroksimetyyli-2-(3-tienyyli)-syklopropani, kp. = 88 - 120 °C/20 Pa.

Neljäs vaihe: trans-1-kloorimetyyli-2-(3-tienyyli)-syklopropani, kp. = 60 - 78 °C/400 Pa.

B - kaavan (IX) mukaiset välituotereagenssit

Yleinen menetelmä:

Vaihe 1: aminonitriilien (XII) valmistus

5,90 g (0,12 mol) natriumsyanidia ja 0,12 moolia amiinin $\text{R}_3\text{-NH-(CH}_2\text{)}_m\text{-R}_4$ veteen liukenevaa suolaa liuotetaan 20 ml:aan vettä reaktorissa.

Tähän liuokseen lisätään yhden tunnin kuluessa lämpötilassa, joka on välillä 30 - 40 °C, liuos, jossa on 0,10 moolia aldehydiä $\text{R}_1\text{-CHO}$ 10 ml:ssa metanolia. Seosta sekoitetaan 4 tuntia ympäristön lämpötilassa, sitten se saostetaan 75 ml:ssa jäävettä, jonka jälkeen se uutetaan eetterillä.

Yhdistetyt eetterifaasit pestään peräkkäin vedellä, 25 % vahvuudeltaan olevalla natriumbisulfiittiliuoksella ja sitten jälleen vedellä.

Eetteri haihdutetaan tämän jälkeen ja raaka jään-
nöstuote puhdistetaan mahdollisesti, esimerkiksi tislaa-
malla.

Vaihe 2: välituotteen (IX) valmistus

- 5 1,025 moolia n-butyylilitiumia (10 M liuos heksaa-
neissa) lisätään tipottain 20 °C:ssa liuokseen, jossa on
1,025 moolia di-isopropyylimiinia 1 litrassa vedetöntä
tetrahydrofuraania reaktorissa, joka on suojattu kosteu-
delta, ja typpi-ilmakehässä.
- 10 Seosta pidetään 20 °C:ssa 15 minuuttia. -72 °C:ssa
lisätään 1,0 moolia aminonitriiliä (XII), joka on liuotet-
tu 20 ml:aan THF:a, ja sekoittamista jatketaan 1 tunti 30
minuuttia tässä lämpötilassa, ja 1,025 moolia alkylointi-
reagenssia (XIII), joka on liuotettu 500 ml:aan THF:a li-
15 sätään sitten. Sen jälkeen kun seos on ollut 20 minuuttia
-72 °C:ssa, seosta sekoitetaan 1 tunti ympäristön lämpöti-
lassa.

- Tämän jälkeen lisätään 1,5 l 10 % (paino/tilavuus)
NH₄Cl-liuosta ja 750 ml 1:1 (tilavuus/tilavuus) heksaa-
20 nit/etyyliasetatti-seosta.

- Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan
uudelleen liuottimien seoksella. Yhdistetyt orgaaniset
faasit pestään uuttamalla kyllästetyllä natriumkloridi-
liuoksella ja kuivataan sitten MgSO₄:n päällä. Liuottimet
25 poistetaan tislaamalla vakuumissa vesihauteella. Raa'an
.. öljymäisen tuotteen puhtausaste on tavallisesti tyydyttävä
.. käytettäväksi sellaisenaan keksinnön mukaisten yhdisteiden
valmistuksessa.

- B-1/ 1-syano-1-(N-syklopropyylimetyyli-N-metyyli)-
30 amino-1-(2-furyyli)-4-fenyli-but-3-eeni
(kaava IX; R₁ = 2-furyyli; R₃ = CH₃; m = 1; R₄ = (CH₂)₂CH;
R₅ = C₆H₅; Q = -CH=CH-)

- Välituote (XII) 1-(N-syklopropyylimetyyli-N-metyy-
li)amino-(2-furyyli)asetonitriili valmistetaan 2-furalde-
35 hydistä, N-metyyli-N-syklopropyylimetyyliamiinista ja nat-

riumsyanidista. Saatu öljymäinen tuote puhdistetaan vakuumitislauksella. Kp. 82 - 92 °C/15 Pa.

Käyttäen edellä kuvattua yleistä menetelmää tuote alkyloidaan sinnamyylibromidilla. Saatu raaka, öljymäinen tuote (saanto = 100 %) käytetään sellaisenaan reaktiossa organomagnesiumjohdannaisen kanssa.

NMR: 0,10 - 0,15 (m, 5H); 2,10 - 2,45 (m, 2H); 2,55 (s, 3H); 2,90 (d, 2H); 5,70 (t, 1H); 6,35 (d, 1H); 6,85 - 6,95 (m, 1H); 7,10 - 7,45 (m, 7H).

B-2/ 1-syano-1-(N-syklopropyyylimetyyli-N-metyyli)-amino-4-fenyyli-1-(2-tienyyli)-but-3-eeni

(kaava IX; R1 = 2-tienyyli; R3 = CH₃, m = 1; R4 = (CH₂)-2CH; R5 = C₆H₅; Q = -CH=CH-)

Välituote (XII) valmistetaan 2-tiofeenikarboksialdehydistä, N-metyyli-N-syklopropyyylimetyyliamiinista ja natriumsyanidista. Saatu α-amino-N-syklopropyyylimetyyli-N-metyyli-(2-tienyyli)asetonitriilijohdannainen käytetään puhdistamatta.

Yleistä menetelmää seuraten yhdiste alkyloidaan sinnamyylibromidilla. Saatu punertavan ruskea öljymäinen tuote (saanto = 100 %) käytetään sellaisenaan reaktiossa organomagnesiumjohdannaisen kanssa.

NMR: 0,10 - 0,15 (m, 5H); 2,10 - 2,45 (m, 2H); 2,55 (s, 3H); 2,90 (d, 2H); 5,80 (t, 1H); 6,35 (d, 1H); 6,85 - 6,95 (m, 1H); 7,10 - 7,40 (m, 7H).

B-3/ 1-syano-1-(N-syklopropyyylimetyyli-N-metyyli)-amino-4-fenyyli-1-(3-tienyyli)-but-3-eeni

(kaava IX; R1 = 3-tienyyli; R3 = CH₃; m = 1; R4 = (CH₂)-2CH; R5 = C₆H₅; Q = -CH=CH-)

Yhdiste valmistetaan samanlaisella tavalla kuin edellinen tuote B-2 lähtien 3-tiofeenikarboksialdehydistä. NMR: 0,0 - 1,10 (m, 5H); 2,30 (m, 2H); 2,50 (s, 3H); 3,95 (q, 2H); 5,80 (m, 1H); 6,50 (d, 1H); 7,00 - 7,50 (m, 8H).

**B-4/trans-1-[2-syano-2-(2-furyyli)-N-(syklopropyyli-
limetyyli-N-metyyli)aminoetyyli]-2-fenyyli-syklopropani**
(kaava IX; R1 = 2-furyyli; R3 = CH₃; m = 1; R4 = (CH₂)₂CH;
R5 = C₆H₅; Q = syklopropani-1,2-diyyli)

5 Välituotteen (XII), 1-(N-syklopropyylimetyyli-N-
metyyli)amino-(2-furyyli)-asetonitriili, ennakkovalmistelu
suoritetaan lähtemällä 2-furaldehydistä ja N-metyyli-N-
syklopropyylimetyyliamiinista, kuten yleiselle menetelmäl-
le on kuvattu. Yleinen menetelmä soveltuu myös alkyloin-
10 nille trans-1-bromimetyyli-2-fenyyli-syklopropanilla,
jonka valmistus on kuvattu B-2:ssa. Saatu punertavan rus-
kea öljy käytetään ilman puhdistusta seuraavassa reaktios-
sa organomagnesiumjohdannaisen kanssa.

15 NMR: 0,10 - 0,90 (m, 8H); 1,30 - 1,80 (m, 1H); 2,20 - 2,30
(m, 4H); 2,40 (s, 3H); 6,30 (m, 1H); 6,50 (t, 1H); 7,10
(m, 5H); 7,40 (m, 1H).

**B-5/ trans-1-[2-syano-2-(2-tienyyli)-N-(syklo-
propyylimetyyli-N-metyyli)aminoetyyli]-2-fenyyli-syk-
lopropani**

20 (kaava IX; R1 = 2-tienyyli; R3 = CH₃; m = 1; R4 = (CH₂)-
2CH; R5 = C₆H₅; Q = syklopropani-1,2-diyyli)

B-2:ssa kuvatusta välituotteesta ja bromijohdannai-
sesta A-2 valmistettu öljymäinen, punertavan ruskea tuote
käytetään puhdistamattomassa muodossa.

25 NMR: 0,10 - 1,10 (m, 10H); 2,10 - 2,40 (m, 3H); 2,60 (s,
3H); 6,75 - 6,90 (m, 1H); 7,05 - 7,40 (m, 7H).

**B-6/ trans-1-[2-syano-2-(3-tienyyli)-N-(syklo-
propyylimetyyli-N-metyyli)aminoetyyli]-2-fenyyli-syk-
lopropani**

30 (kaava IX; R1 = 3-tienyyli; R3 = CH₃; m = 1; R4 = (CH₂)-
2CH; R5 = C₆H₅; Q = syklopropani-1,2-diyyli)

Öljymäinen tuote, joka on valmistettu B-3:ssa kuva-
tusta välituotteesta (XII) ja bromijohdannaisesta A-2,
käytetään puhdistamattomassa muodossa.

NMR: 0,30 - 1,90 (m, 9H); 2,20 (m, 4H); 2,45 (s, 3H); 6,80 - 7,50 (m, 8H).

B-7/ 1-syano-1-(N-syklopropyyylimetyyli-N-metyyli)-amino-1-(2-tienyyli)-4-(3-tienyyli)-but-3-eeni

5 (kaava IX; R1 = 2-tienyyli; R3 = CH3; m = 1; R4 = (CH2)-2CH; R5 = 3-tienyyli; Q = -CH=CH-)

Aminonitriili (XII) valmistetaan 2-tiofeenikarboksialdehydistä, kuten esimerkissä B.2 on kuvattu, jonka jälkeen se kondensoidaan välituotteen (XIII) kanssa seura-
10 ten yleistä menetelmää. Saatu raakatuote (saanto = 100 %) käytetään puhdistamatta reaktiossa organomagnesiumjohdannaisen kanssa.

B-8/ 1-syano-1-(N-syklopropyyylimetyyli-N-metyyli)-amino-1-(2-furyyli)-4-(2-tienyyli)-but-3-eeni

15 (kaava IX; R1 = 2-furyyli; R3 = CH3; m = 1; R4 = (CH2)2CH; R5 = 2-tienyyli; Q = -CH=CH-)

Yhdiste valmistetaan samanlaisella tavalla kuin edellinen tuote lähtien 2-furaldehydistä ja välituotteesta (XIII), joka on kuvattu A.3:ssa. Saatu raakatuote (saanto = 100 %) käytetään puhdistamatta reaktiossa organo-
20 magnesiumjohdannaisen kanssa.

B-9/ trans-1-[2-syano-2-fenyyli(N-syklopropyylime-tyyli-N-metyyli)aminoetyyli]-2-(2-tienyyli)-syklopropani
(kaava IX; R1 = C6H5; R3 = CH3; m = 1; R4 = (CH2)2CH; R5 =
25 2-tienyyli; Q = syklopropani-1,2-diyyli)

Yhdiste valmistetaan samanlaisella tavalla kuin edellinen tuote lähtien bentsaldehydistä ja välituotteesta (XIII), joka on kuvattu A.5:ssä. Saatu raakatuote (saanto = 100 %) käytetään puhdistamatta reaktiossa organo-
30 magnesiumjohdannaisen kanssa.

NMR: 0,30 - 2,60 (m, 6H); 2,25 (t, 2H); 2,50 (s, 3H); 6,90 (m, 3H); 7,37 (m, 3H); 7,60 (m, 2H).

B-10/ trans-1-[2-syano-2-(3-tienyyli)-(N-syklopropyylimetyyli-N-metyyli)aminoetyyli]-2-(3-tienyyli)-syklopropaani

(kaava IX; R1 = R5 = 3-tienyyli; R3 = CH₃; m = 1; R4 = (CH₂)₂CH; Q = syklopropaani-1,2-diyyli)

Yhdiste valmistetaan samanlaisella tavalla kuin edellinen tuote lähtemällä tiofeenikarboksyaldehydistä ja välituotteesta (XIII), joka on kuvattu A.6:ssa. Saatu raakatuote (saanto = 100 %) käytetään puhdistamatta.

N-sykloalkyylialkyyliamiinit: esimerkit

Yleinen menetelmä:

76,0 ml 3 M etyylimagnesiumbromidin (227 mmol) liuosta eetterissä laitetaan reaktoriin, joka on suojattu kosteudelta, typpi-ilmakehässä.

Sen jälkeen lisätään 50,4 mmol aminonitriiliä (IX), joka liuotettu 65 ml:aan THF:a, joka on kuivattu molekyyliseulan päällä, lämpötilassa 20 - 30 °C.

Seosta sekoitetaan 3 tuntia ympäristön lämpötilassa, joka on noin 20 °C, ja laitetaan sen jälkeen ylittämättä 10 °C:ta 260 ml:aan kyllästettyä vesipitoista ammoniumkloridiliuosta.

Vesifaasi poistetaan ja orgaaninen faasi uutetaan kolme kertaa 2 N vetykloridihappoliuoksella.

Yhdistetyt vetykloridihappofaasit muutetaan alkaliksi konsentroidulla natriumhydroksidiliuoksella ja uutetaan sen jälkeen eetterillä. Eetterifaasit yhdistetään, pestään vedellä ja sitten kuivataan Na₂SO₄:n päällä. Sen jälkeen kun eetteri on poistettu tislamalla tuote puhdistetaan sopivilla menetelmillä.

Tätä menetelmää sovelletaan välituotteille (IX) B-1 - B-10 käyttäen etyylimagnesiumbromidia, jolloin saadaan keksinnön mukaisia yhdisteitä, joilla on kaava (I), ja jotka on esitetty esimerkeissä 1 - 10.

Esimerkki 1**4-(N-syklopropyyylimetyyli-N-metyyli)-amino-4-(2-furyyli)-1-fenyyli-heks-1-eeni**

(R1 = 2-furyyli; R2 = C₂H₅; R3 = CH₃; m = 1; R4 = CH-(CH₂)₂; R5 = C₆H₅; Q = -CH=CH-)

Aminonitriilistä B-1.

Keltainen öljy TLC = 0,55; S.B

IR: 3 080, 3 030, 2 980, 2 880, 2 800, 1 600, 1 560, 1 500, 1 465, 1 380, 1 230, 1 160, 1 020, 980, 810, 740, 695 cm⁻¹

NMR: 0,10 - 0,60 (m, 5H); 0,90 (t, 3H); 1,90 (q, 2H); 2,30 (d, 2H); 2,40 (s, 3H); 2,80-2,90 (m, 2H); 6,20-6,60 (m, 4H); 7,30-7,40 (m, 6H).

Analyysi (C₂₁H₂₇NO) C, H, N, O.

Esimerkki 2**4-(N-syklopropyyylimetyyli-N-metyyli)-amino-1-fenyyli-4-(2-tienyyli)-heks-1-eeni**

(R1 = 2-tienyyli; R2 = C₂H₅; R3 = CH₃; m = 1; R4 = CH-(CH₂)₂; R5 = C₆H₅; Q = -CH=CH-)

Aminonitriilistä B-2.

Keltainen öljy - kp. 160 °C/35 Pa. TLC = 0,25; S.D

IR: 3 070, 3 020, 2 960, 2 930, 2 895, 1 665, 1 640, 1 595, 1 570, 1 490, 1 450, 1 230, 1 030, 970, 825, 745, 690 cm⁻¹

NMR: 0,05 - 0,55 (m, 5H); 1,90 (m, 5H); 2,30 (d, 2H); 2,50 (s, 3H); 2,90 (d, 2H); 6,10 - 6,60 (m, 2H); 7,00 - 7,10 (m, 2H); 7,20 - 7,30 (m, 6H).

Analyysi (C₂₁H₂₇NS) C, H, N, S.

Esimerkki 3**4-(N-syklopropyyylimetyyli-N-metyyli)-amino-1-fenyyli-4-(3-tienyyli)-heks-1-eeni**

(R1 = 3-tienyyli; R2 = C₂H₅; R3 = CH₃; m = 1; R4 = CH-(CH₂)₂; R5 = C₆H₅; Q = -CH=CH-)

Aminonitriilistä B-3.

Keltainen öljy - kp. 140 °C/3,5 Pa. TLC = 0,45; S.A

IR: 3 075, 3 055, 3 020, 2 990, 2 965, 2 930, 2 875,
2 840, 2 790, 1 595, 1 495, 1 460, 1 015, 980, 965, 845,
775, 740, 690,
665 cm^{-1}

5 NMR: 0,10 - 0,55 (m, 4H); 0,70 (s, 1H); 0,75 (t, 3H); 1,85
(q, 2H); 2,25 (d, 2H); 2,40 (s, 3H); 6,00 - 6,50 (m, 2H);
7,00 - 7,40 (m, 8H)

Analyysi (C₂₁H₂₇NS) C, H, N, S.

Esimerkki 4

10 Trans-1-[2-(N-syklopropyylimetyyli-N-metyyli)amino-
2-(2-furyyli)-butyyli]-2-fenyli-syklopropani
(R₁ = 2-furyyli; R₂ = C₂H₅; R₃ = CH₃; m = 1 R₄ = CH(CH₂)₂;
R₅ = C₆H₅; Q = syklopropani-1,2-diyli
Aminonitriilistä B-4.

15 Punertavan ruskea öljy. TLC = 0,45; S.B

IR: 3 060, 2 990, 2 970, 2 930, 2 790, 1 605, 1 499,
1 460, 1 220, 1 158, 1 015, 940, 885, 830, 800, 730, 700
 cm^{-1}

20 NMR: 0,40 - 0,95 (m, 11H); 1,20 - 1,70 (m, 2H); 1,95 (m,
3H); 2,15 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 6,05 (m, 1H); 6,35 (m,
1H); 6,85 - 7,35 (m, 6H)

Analyysi (C₂₂H₂₉NO) C, H, N, O.

Esimerkki 5

25 Trans-1-[2-(N-syklopropyylimetyyli-N-metyyli)amino-
2-(2-tienyyli)-butyyli]-2-fenyli-syklopropani
(R₁ = 2-tienyyli); R₂ = C₂H₅; R₃ = CH₃; m = 1; R₄ = CH-
(CH₂)₂; R₅ = C₆H₅; Q = syklopropani-1,2-diyli)
Aminonitriilistä B-5.

Punertavan ruskea öljy. TLC = 0,45; S.A

30 IR: 3 060, 2 980, 2 960, 2 940, 2 860, 2 790, 1 610,
1 500, 1 465, 1 240, 1 020, 830, 750, 700 cm^{-1}

NMR: 0,10 (m, 2H); 0,40 - 0,50 (m, 2H); 0,80 - 0,95 (m,
5H); 1,30 (s, 1H); 1,50 - 1,90 (m, 2H); 2,00 - 2,10 (m,
4H); 2,30 (d, 2H); 2,45 (s, 3H); 6,80 - 7,25 (m, 8H)

35 Analyysi (C₂₂H₂₉NS) C, H, N, S.

Esimerkki 6**Trans-1-[2-(N-syklopropyyylimetyyli-N-metyyli)amino-2-(3-tienyyli)-butyyli]-2-fenyyli-syklopropani**

(R1 = 3-tienyyli); R2 = C₂H₅; R3 = CH₃; m = 1; R4 = CH-(CH₂)₂; R5 = C₆H₅; Q = syklopropani-1,2-diyyli)

Aminonitriilistä B-6.

Punertavan ruskea öljy. TLC = 0,75; S.C

IR: 3 070, 2 990, 2 965, 2 930, 2 875, 2 840, 2 785, 1 604, 1 497, 1 460, 1 015, 777, 750, 693 cm⁻¹

10 NMR: 0,05 - 0,15 (m, 1H); 0,25 - 0,55 (m, 2H); 0,60 - 1,10 (m, 7H); 1,30 - 1,75 (m, 2H); 1,75 - 2,10 (m, 4H); 2,15 - 2,35 (m, 2H); 2,40 (s, 3H); 6,85 - 7,40 (m, 8H)

Analyysi (C₂₂H₂₉NS) C, H, N, S.

Esimerkki 7

15 **4-(N-syklopropyyylimetyyli-N-metyyli)amino-4-(2-tienyyli)-1-(3-tienyyli)-heks-1-eeni**

(R1 = 2-tienyyli; R2 = C₂H₅; R3 = CH₃; m = 1; R4 = CH-(CH₂)₂; R5 = 3-tienyyli; Q = -CH=CH-)

Aminonitriilistä B-7.

20 Keltainen öljy - kp. 143 - 151 °C/5 Pa. TLC = 0,50; S.A

IR (filmi): 3 076, 3 050, 2 968, 2 942, 2 908, 2 848, 2 820, 2 768, 1 448, 1 237, 1 222, 1 074, 1 008, 957, 852, 832, 793, 757, 687 cm⁻¹

25 NMR: 0,10 - 0,20 (m, 2H); 0,30 - 0,70 (m, 2H); 0,70 - 1,10 (m, 1H); 0,85 (t, 3H); 1,90 (q, 2H); 2,30 (d, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,80 (d, 2H); 6,10 (m, 1H); 6,52 (d, 1H); 6,80 - 7,50 (m, 6H)

Analyysi (C₁₉H₂₅NS₂) C, H, N, S

Esimerkki 8

30 **4-(N-syklopropyyylimetyyli-N-metyyli)amino-4-(2-furyyli)-1-(2-tienyyli)-heks-1-eeni**

(R1 = 2-furyyli); R2 = C₂H₅; R3 = CH₃; m = 1; R4 = CH-(CH₂)₂; R5 = 2-tienyyli; Q = -CH=CH-)

Aminonitriilistä B-8.

35 Keltainen öljy - kp. 125 - 145 °C/10 Pa. TLC = 0,40; S.A

IR (filmi): 3 070, 2 965, 2 870, 2 820, 2 795, 1 500, 1 465, 1 225, 1 210, 1 160, 1 125, 1 080, 1 045, 1 020, 990, 960, 860, 830, 805, 737, 695 cm^{-1}

5 NMR: 0,10 - 0,20 (m, 2H); 0,20 - 0,60 (m, 2H); 0,60 - 1,10 (m, 4H); 1,88 (q, 2H); 2,26 (d, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,50 - 3,20 (m, 2H); 5,80 - 6,20 (m, 2H); 6,20 - 6,40 (m, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,80 - 7,20 (m, 3H); 7,42 (s, 1H)

Analyysi ($\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NOS}$) C, H, N, O, S.

Esimerkki 9

10 **Trans-1-[2-(N-syklopropyylimetyyli-N-metyyli)amino-2-fenyyli-butyli]-2-(2-tienyyli)-syklopropani**

($\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}_3 = \text{CH}_3$; $m = 1$; $\text{R}_4 = \text{CH}(\text{CH}_2)_2$; $\text{R}_5 = 2\text{-tienyyli}$; $\text{Q} = \text{syklopropani-1,2-diiyli}$)

Aminonitriilistä B-9.

15 Keltainen öljy - kp. 135 - 145 °C/13 Pa. TLC = 0,50; S.B
IR: 3 062, 2 962, 2 786, 1 596, 1 490, 1 442, 1 018, 759, 697 cm^{-1}

20 NMR: 0,30 - 0,60 (m, 2H); 0,60 - 1,20 (m, 8H); 1,60 - 2,20 (m, 6H); 2,35 (d, 2H); 2,45 (s, 3H); 6,50 - 6,70 (m, 1H); 6,80 - 6,90 (m, 1H); 6,90 - 7,10 (m, 1H); 7,10 - 7,60 (m, 5H)

Analyysi ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NS}$) C, H, N, S.

Esimerkki 10

25 **Trans-1-[2-(N-syklopropyylimetyyli-N-metyyli)amino-2-(3-tienyyli)-butyli]-2-(3-tienyyli)-syklopropani**

.. (R1 = R5 = 3-tienyyli; $\text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}_3 = \text{CH}_3$; $m = 1$; $\text{R}_4 = \text{CH}(\text{CH}_2)_2$; $\text{Q} = \text{syklopropani-1,2-diiyli}$)
“

Aminonitriilistä B-10.

30 Keltainen öljy - kp. 163 - 166 °C/1 Pa. TLC = 0,25; S.A
IR: 3 060, 2 960, 2 780, 1 680, 1 460, 1 020, 850, 780 cm^{-1}

NMR: 0,30 - 0,60 (m, 2H); 0,60 - 1,10 (m, 7H); 1,50 - 2,40 (m, 9H); 2,37 (s, 3H); 6,70 - 6,90 (m, 2H); 7,00 - 7,40 (m, 4H)

Analyysi ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NS}$) C, H, N, S

Edellä esitettyjen esimerkkien 1 - 10 mukaisilla yhdisteillä suoritettut toksikologiset ja farmakologiset kokeet osoittavat niillä olevan matalan toksisuuden ja hiiressä myös kyvyn ehkäistä pikrotoksiinin aiheuttamia kouristuksia.

Tämä ominaisuus tekee mahdolliseksi osoittaa keksinnön mukaisten tuotteiden käyttökelpoisuuden psykotrooppisina aineina neuropsyykkisten häiriöiden hoidossa.

Edelleen, tutkittiin sitoutumisaffiniteetteja "in vitro" my-, delta- ja kappaopioidireseptoreihin sekä sigmareseptoreihin.

Suoritettujen kokeiden tulokset osoittavat, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on tietty sitoutumisaffiniteetti sigmareseptoreihin, mikä liittyy niiden antipsykoottiseen aktiivisuuteen ja on ilmeisempi, jos yhdisteissä R1 on 2-tienyyliiradikaali ja R5 on fenyyliiradikaali.

Samoin "in vivo" rotassa sykloalkyylialkyyliamiinit (I) inhiboivat maha-pohjukaissuolen alueella haavaumia, joita on aiheutettu antamalla kysteamiinia. Tämän aktiivisuuden katsotaan johtuvan myös erityisestä yhdisteiden affiniteetista paikallisiin sigmareseptoreihin.

Kaikki nämä ominaisuudet yhdessä, joita osoittavat suoritettut kokeet ja niiden tulokset, jotka on esitetty tässä selityksessä, tekevät keksinnön mukaiset yhdisteet käyttökelpoisiksi voimattomuuden ja neurologisten ja/tai psyykkisten häiriöiden ehkäisyssä ja hoidossa sekä ruoansulatuskanavan erilaisten toimintahäiriöisen hoidossa.

Tutkimukset, jotka osoittavat keksinnön mukaisten tuotteiden ominaisuuksia, ja saadut tulokset on esitetty alla:

a) keksinnön mukaisten tuotteiden toksisuus tutkitaan hiiressä likimääräisesti arvioimalla niiden LD 50, joka on letaaliannos, mikä aiheuttaa 50 %:n kuolleisuuden eläimissä kokeen olosuhteissa. Tutkimus suoritetaan ryhmille, joissa on neljä "Swiss"-uroshiirtä, jotka painavat

noin 20 g ja jotka on pidetty ilman ruokaa tutkimusta edeltävän päivän.

Jokainen määritys suoritetaan neljällä annoksella, mainitussa järjestyksessä vastaten 100, 300, 600 ja
5 1 000 mg:n tuotetta, ilmaistuna emäksen muodossa, oraalis-
ta antamista eläimen kiloa kohti.

Tässä tutkimuksessa huomataan, että keksinnön mu-
kaisilla tuotteilla on akuutti toksisuus, joka vastaa LD
50:tä, joka on suurempi tai yhtäsuuri kuin 1 000 mg/kg.
10 Poikkeuksellisesti tämä toksisuus voi olla noin 600 mg/kg.

b) Yhdisteiden psykotrooppiset ominaisuudet määri-
tettiin tutkimalla suojavaikutusta hiirelle pikrotoksiinilla aiheutettuja kouristuksia vastaan suorittaen tutki-
mus Krall et al.:n, "Epilepsia", 1978, 19, s. 409 - 428,
15 menetelmään perustuvan menetelmän mukaisesti.

Pikrotoksiinin antaminen aiheuttaa kouristuskoh-
tauksen eläimessä, jolle on luonteenomaista myoklooninen
ekstensiosyndrooma, jota seuraa raajojen ekstensio, joka
johtaa eläimen kuolemaan. Tietyt aineet, erityisesti ne,
20 jotka vaikuttavat GABA/bentsodiatsepiini/Cl-ioniforikom-
pleksiin, tekevät mahdolliseksi suojata eläimet tätä kou-
ristuskohtausta vastaan.

Käytännössä tutkimus suoritetaan ryhmille, joissa
on kymmenen "Swiss"-uroshiirtä, jotka painavat noin 20 g
.. 25 ja joille annetaan tutkittavaa tuotetta vesipitoisessa
liuoksessa joko intraperitoneaalisesti (i.p.) tai oraali-
sesti (p.o.).

Tämän jälkeen injektoidaan pikrotoksiiniliuosta
intraperitoneaalisesti määrä 24 mg/kg käyttäen 0,2 ml:n
30 tilavuutta eläintä kohti, joko 30 minuuttia tuotteen int-
raperitoneaalisen antamisen jälkeen tai 60 minuuttia tuot-
teen oraalisesta antamisen jälkeen, näin injektoidun tuot-
teen annoksen aiheuttaessa nykimiskohtauksen, joka johtaa
käsittelemättömien eläinten kuolemaan. Koeolosuhteissa on

havaittu, että tooninen ekstensiovaihe tukahdutetaan käsitellyissä eläimissä.

Tulokset ilmoitetaan

5 joko tätä vaihetta vastaan suojattujen eläimien prosenttiosuutena tutkittavan yhdisteen 50 mg/kg, annettuna i.p., vaikutuksen alaisena tai 100 mg/kg, annettuna p.o., vaikutuksen alaisena,

10 tai ED 50:nä kummallekin näistä antamistavoista, ED 50:n ollessa testattavan yhdisteen vaikuttava annos, ilmaistuna mg/kg:na, mikä suojaa 50 % eläimistä tätä ekstensiovaihetta vastaan, tulosten merkitsevyyden yleisesti ollessa osoitettuna kuten seuraavassa on esitetty:

* tulokset merkitseviä $p < 0,05$

** tulokset merkitseviä $p < 0,01$

15 Tutkimuksen tulokset esitetään keksinnön mukaisille tuotteille taulukossa 1 alla ja ne osoittavat tutkittujen keksinnön mukaisten yhdisteiden suojaavan vaikutuksen kahdelle antamistavalle.

20

Taulukko 1:

Pikrotoksiinilla aiheutettujen kouristuksien estyminen

Esimerkki	i.p. : % suojattu	p.o. : % suojattu
25	tai ED 50	tai ED 50
1	E.M.	60 % **
2	50 % *	E.M.
4	50 % *	E.M.
5	50 % *	50 % *
30	6	50 % *
9	E.M.	ED 50 = 90 mg
10	50 %	ED 50 = 74 mg

E.M. = ei määritetty

35

c) yhdisteiden affiniteetin sigmareseptoreihin "in vitro" tutkimus suoritetaan sen menetelmän mukaisesti, jonka ovat kuvanneet B.L. Largent et al. julkaisussa J. Pharmacol. Exp. Thér. 238, 1986, s. 739 -748, ja jonka periaate on saattaa kilpailemaan kummankin sekä tutkittavan tuotteen että (+) [3H] SKF 10,047:n, mikä on marsun aivomembraanien, joita käytetään tässä tutkimuksessa, sigmareseptorien luonteenomainen radioaktiivinen ligandi, affiniteetit.

Koe suoritetaan inkuboimalla tuotteiden liuoksia, joiden konsentraatio on sopiva, membraanien standardinäytteiden kanssa ja sitten, suodatuksen jälkeen, määrittämällä liuoksen jäännösradioaktiivisuus.

Tulokset käsitellään tutkittavan tuotteen IC 50:n laskemiseksi, mikä tässä tapauksessa on sen liuoksen, joka pystyy estämään 50 % radioaktiivisen ligandin sidoksista käytettyjen membraanien sigmareseptoreihin, nanomolaarinen konsentraatio.

Tulokset on esitetty taulukossa 2 alla, ja taulukossa esitetään viittena myös tulos, joka on saatu ditolyyliguanidiinilla (DTG), joka on farmakologinen väline, jota pidetään selektiivisenä ligandina, jolla on korkea affiniteetti sigmareseptoreihin (Stephen G. Holtzman, J. Pharm. Exp. Ther. vol. 248, no 3, 1989, s. 1 054 - 1 062).

25 Taulukko 2

Keksinnön mukaisten yhdisteiden sitoutumisaffiniteetti sigmareseptoreihin

Testattavat yhdisteet	IC 50 (nmol)
30 Esimerkki	
2	95
5	29
DTG	103

Nämä tulokset osoittavat, että keksinnön mukaisilla tuotteilla on affiniteetti sigmareseptoreihin, joka on DTG:hen verrattuna samasta suuruusluokasta kolme kertaa voimakkaampaan suuruusluokkaan.

- 5 Nämä affiniteetit, yhdistettynä sykloalkyylialkyyliamiinien (I) matalaan toksisuuteen, osoittavat niiden arvon.

- Yhdisteiden affiniteetin spesifisyys sigmareseptoreihin on osoitettu tutkimuksella, joka vertaa tuotteiden
10 affiniteettia my-, delta- ja kappaopioidireseptoreihin sekä fensyklidiini- (PCP) reseptoreihin, jotka ovat reseptoreita, joiden on huomattu toimivan välittäjinä psykomieettisten lääkkeiden vaikutuksessa (Eric J. Simon -
"Opiates receptor binding in Drug Research", s. 183 - 199
15 teoksessa "Receptor Binding in Drug Research", toim. Robert A. O'Brien, Marcel Dekker, 1986 ja myös Brian L. Largent et al., julkaisussa Eur. J. of Pharmacol. 155 (1988), s. 345 - 347).

- Yhdisteiden, nimittäin keksinnön mukaisten esimerk-
20 kien 2 ja 5 tuotteiden, affiniteetin tutkiminen "in vitro" kolmelle opioidireseptorille suoritetaan F. Roman et al.:n julkaisussa J. Pharm. Pharmacol. 1987, 39, s. 404 - 407, kuvaaman menetelmän mukaisesti, ja PCP:n affiniteetin tutkiminen reseptoreihin suoritetaan J. Vignon et al.:n julkaisuissa Brain Res., 1983, 280, s. 194 - 197 ja 1986,
25 378, s. 133 - 141, kuvaaman menetelmän mukaisesti.

- Tulokset, jotka on esitetty taulukossa 3, on jokaiselle tutkitulle reseptorille esitetty IC 50:nä, joka on tuotteiden nanomolaarinen konsentraatio liuoksissa, jotka
30 pystyvät estämään 50 % spesifisen radioaktiivisen ligan-
din, joka on sitoutunut kyseessä olevaan reseptoriin, sidoksista.

Taulukko 3

Keksinnön mukaisten tuotteiden affiniteetti sigma-reseptoreihin, verrattuna niiden affiniteeteihin my-, delta- ja kappareseptoreihin ja PCP-reseptoreihin

5

Testatut yhdisteet	My-reseptori	Delta-reseptori	Kappa-reseptori	Sigma-reseptori	PCP-reseptori
Esimerkki					
2	1542	7387	1196	95	6280
5	3042	57043	9095	29	4226
DTG	3970	33200	6490	103	6750

10

Sigma-affiniteetin spesifisyys on selvästi osoitettu keksinnön mukaisille edullisille yhdisteille.

15

Annettaessa mielivaltainen arvo 1 sigma-affiniteetin IC 50:lle, my-, delta- ja kappareseptorien IC 50-arvot lasketaan esimerkin 5 mukaiselle yhdisteelle, jonka sigma-affiniteetti on intensiivisin. Näitä arvoja verrataan DTG:llä, joka on esitetty viiteyhdisteenä, saatuihin arvoihin.

20

Testatut yhdisteet	My-reseptori	Delta-reseptori	Kappa-reseptori	Sigma-reseptori	PCP-reseptori
Esimerkki					
5	104	1967	314	1	145
DTG	38	322	63	1	65

25

Tämä esitystapa osoittaa, että kuvatuissa työskentelyolosuhteissa, erään keksinnön mukaisen edullisen yhdisteen affiniteetti sigmareseptoreihin on vähintään 100 kertaa suurempi kuin affiniteetti, joka on havaittu my- ja kappareseptoreille, ja noin 2 000 kertaa suurempi kuin deltareseptorin affiniteetti.

30

Verrattuna DTG:lle laskettuihin indekseihin keksinnön mukainen yhdiste, joka on valmistettu esimerkissä 5, osoittautuu olevan vähintään kaksi kertaa selektiivisempi affiniteettinsa sigmareseptoreihin suhteen kuin mainittu viiteyhdiste.

35

d) Keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiivisuus ruoansulatuskanavaan osoitettiin rotassa niiden kykyä ehkäistä maha-pohjukaissuolihaavaumia, jotka oli aiheutettu antamalla kysteamiinia.

5 Tämä ominaisuus osoitettiin rotassa Robert et al.:n julkaisussa Digestion, 1974, 11, s. 199 - 211, kuvaaman menetelmän mukaisesti.

10 Kokeissa ryhmille, joissa oli kuusi Wistar-naarasrottaa, joiden keskimääräinen paino oli 200 g, annettiin subkutaanilla injeksiolla kysteamiinivetykloridia määrä 400 mg/kg. Testattavat tuotteet testataan oraalisesti tai subkutaanisesti 1 tunti tai 30 minuuttia, vastaavasti, ennen haavaumia aiheuttavaa ainetta.

15 Kahdeksantoista tuntia myöhemmin rotat tapetaan kaula katkaisemalla, ja niiden vatsa ja pohjukaissuoli poistetaan, pestään fysiologisella suolaliuoksella ja kiinnitetään kartonkipalaselle. Haavaumien esiintymistä ontelo-mahanportti-pohjukaissuolivyöhykkeessä tarkkailaan, ja niiden pinta-ala, ilmaistuna mm²:na, arvoidaan
20 kertomalla vaurion kaksi pääasiallista kohtisuoraa akselia. Tuloksien tilastollinen analyysi suoritetaan käyttäen "Student"-testiä pinnan alueille, joilla on haavaumia, verrattuna kontrolliryhmään, jolle annetaan vain apuainetta.

25 Taulukossa 4 esitetyt tulokset on ilmaistu haavau-mapisteiden ED 50:nä, joka on tehokas annos, esitettynä mg/kg:na tuotetta, joka aikaansaa 50 %:sen kysteamiinin aiheuttamien haavaumien estymisen.

Taulukko 4

Inhiboiva vaikutus maha-pohjukaissuolen haavaumiin,
jotka kysteamiini on aiheuttanut

5	Testattu tuote	ED 50 - haavaumien pisteet, mg/kg
	Esimerkki	
	2	48,2
	5	45,7
10	Nämä farmakologiset ominaisuudet yhdistettyinä keksinnön mukaisten yhdisteiden matalaan toksisuuteen, tekee mahdolliseksi osoittaa niiden käyttökelpoisuus lääkkeiden muodossa neurologisten ja/tai psyykkisten häiriöiden yleensä, kuten esimerkiksi masennustilojen, muisti- ja/tai	
15	käytöshäiriöiden, skitsofrenian, Alzheimerin taudin, Parkinsonin taudin ja seniilin dementian, ehkäisevissä ja hoitavissa käsittelyissä.	
	Keksinnön mukaiset sykloalkyylialkyyliamiinit (I) ovat myös sopivia ruoansulatuskanavan toimintahäiriöiden	
20	hoidossa yleisesti, sellaisten kuten esimerkiksi peristaltiikan ja liikkuvuuden häiriöt, gastroesofagiaalinen ja gastroduodenaalinen refluksi-ilmiö sekä maha- ja/tai maha-pohjukaissuolihaavaumat.	
	Tavallisesti käytetyt yksikköannokset ovat välillä	
25	1 - 500 mg ja erityisemmin välillä 5 - 200 mg tuotetta, hoidettavan tilan luonteesta ja ankaruudesta riippuen. Päivittäiset hoitoannokset voidaan jakaa useisiin antami-	
30	seen, ja ne ovat tavallisesti välillä 0,5 - 1 500 mg tuotetta päivässä. Yleisesti päivittäinen annostus 5 - 500 mg tuotetta päivää kohti, jaettuna kahdesta neljään antami-	
	seen, on tyydyttävä.	
	Keksinnön mukaisten tuotteiden antaminen hoidettaville potilaille tapahtuu hoidettavalle tapaukselle sopivan tyyppisessä lääkemudossa. Olosuhteista riippuen lää-	
35	kevalmisteet ovat esimerkiksi (mutta näihin rajoittumatta)	

tabletteja, pillereitä, kapseleita, jauheita, liuoksia, suspensioita, hyytelöitä tai puikkoja. Nämä farmaseuttiset muodot valmistetaan tuotteista emäksen muodossa tai niiden suolojen muodossa alalla tavallisesti käytettyjen menetelmien mukaisesti.

Yleisesti, kiinteässä muodossa olevissa lääkemuodoissa aktiivista, vaikuttavaa tekijää on 5 - 90 paino-% lopullisen muodon kokonaispainosta, kun taas farmaseuttisesti sopivia apuaineita on 95 - 10 %. Nestemäisissä muodoissa tai muodoissa, joita voidaan pitää nestemäisinä, aktiivisen, vaikuttavan tekijän määrä on välillä 0,1 - 10 paino-% lopullisesta muodosta, kun taas farmaseuttisesti sopivia apuaineita voi olla 99,9 - 90 paino-% tästä muodosta.

Havainnollistamisen vuoksi esitetään tablettien formulaatio ja valmistus käyttäen esimerkissä 5 esitettyä yhdistettä.

Formulaatio

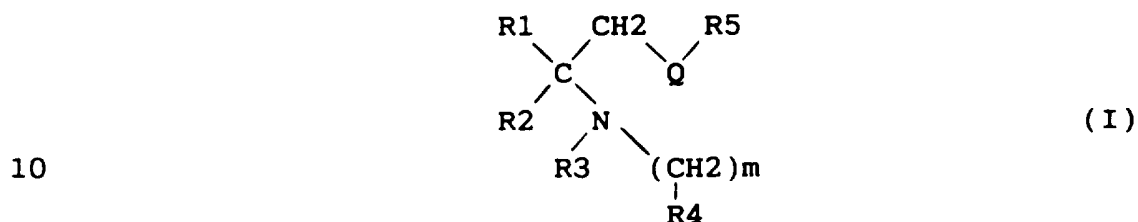
20	Aktiivinen aineosa (esimerkin 5 mukainen yhdiste)	10,0 - 50,0 mg
	Polyvinyylipyrrolidoni	20,0 mg
	Karboksimetyylitärkkelys	8,0 mg
	Magnesiumstearaatti	2,0 mg
25	Kolloidinen piidioksidi	0,4 mg
	Laktoosi, tarpeeksi muodostamaan	200,0 mg

Valmistus:

Aktiivinen, vaikuttava aine vesipitoisessa alkoholiliuoksessa sekoitetaan laktoosin kanssa ja sen jälkeen granuloidaan polyvinyylipyrrolidonin kanssa, joka on myös liuoksessa. Partikkelit kuivataan ja seulotaan verkolla, jossa on 1 mm:n kokoiset silmät. Karboksimetyylitärkkelys sekoitetaan kolloidisen piidioksidin kanssa ja lisätään jyväsiin. Sen jälkeen sekoitetaan magnesiumstearaatti huolellisesti sekaan, ja koostumuksesta muodostetaan tabletteja käyttäen 200 mg:aa tablettia kohti.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yleisen kaavan (I) mukaisten, terapeuttisesti käyttökelpoisten N-sykloalkyylialkyyliamiinien
 5 ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi,



jossa kaavassa

15 R1 on furyyliradikaali tai tienyyli-
 radikaali, tai sillä edellytyksellä, että Q on syklopropaani-1,2-diyyli-ryhmä $(-\text{CH}-\text{CH}-)$,
 $\quad \quad \quad \text{CH2}$

R1 on fenyyli-
 20 R2 on alempi alkyyli,

R3 on vety tai alempi alkyyli,

m:n arvo on 1 tai 2,

R4 on sykloalkyyli- $(-\text{CH}(\text{CH}_2)_n)$, jossa n:llä on arvot 2 - 5,

25 R5 on fenyyli, joka voi olla monosubstituoitu, disubstituoitu tai trisubstituoitu halogeeneilla tai samantyyppisillä tai erilaisilla alemmilla alkyyli- tai alkoksiradikaaleilla, tai R5 on tienyyli,

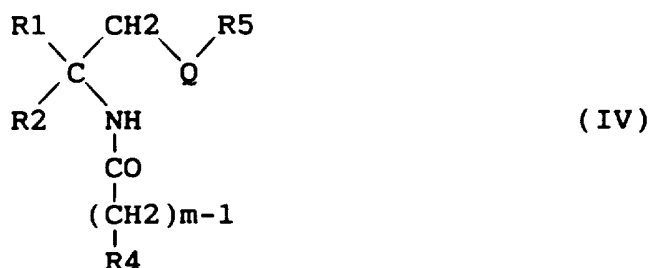
30 Q on etyleeni-1,2-diyyli-ryhmä $(-\text{CH}=\text{CH}-)$ tai syklopropaani-1,2-diyyli-ryhmä $(-\text{CH}-\text{CH}-)$,
 $\quad \quad \quad \text{CH2}$

t u n n e t t u siitä, että

(A) yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R3 on vety, jolla yhdisteellä on kaava (II),

i) N-karboksamidivälituote (IV)

5



10

pelkistetään kaavan

15

M1(t) M2H(r) Rx (s) (Hm)

mukaisella metallihydridillä (Hm), jossa

M1 on alkalimetalliatomi, kuten esimerkiksi litium tai natrium, ja jossa indeksillä (t) on arvo 0 tai 1,

20

M2 on jaksollisen järjestelmän ryhmään III kuuluva alkuaine, edullisesti boori tai alumiini,

(r) on indeksi, joka kuvaa hydridin vetyatomien lukumäärää ja jolla on arvo 1, 2, 3 tai 4, ja

25

Rx on karbonitriiliryhmä tai alempi alkyyli- tai alkoksiryhmä, jossa indeksillä (s) on arvo 0, 1, 2 tai 3,

jolloin näille hydrideille edellä esitettyjen indeksien välinen suhde on $(r) + (s) - (t) = 3$, ja jolloin yhdisteet (IV) pelkistetään edullisesti hydrideilla

(Hm.2), joissa M2 on alumiini tai se on boori, jos (r):n arvo on 3 ja (s):n ja (t):n arvo on 0,

30

ii) kaavan



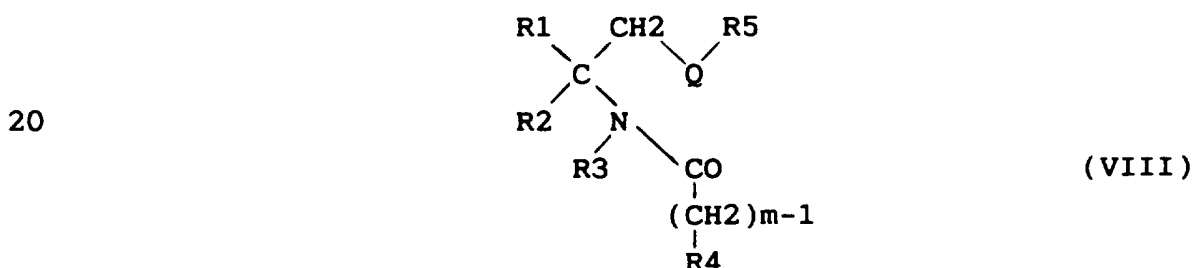
35

mukainen amiini (V) alkyloidaan alkyylihalogenidilla R4-(CH₂)_m-Z₂, jossa R₄:lla ja m:llä on edellä määritellyt merkitykset ja Z₂ on halogeeni, kuten esimerkiksi kloori, bromi tai jodi,

5 (B) yleisen kaavan (I) mukaisen sykloalkyylialkyyliamiinin valmistamiseksi, jossa R₃ on alempi alkyyli, jolla yhdisteellä on kaava III,

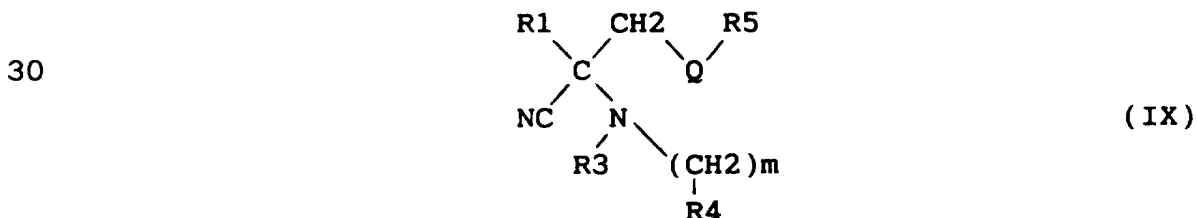
i) yhdiste (II) alkyloidaan pelkistäen saattamalla se reagoimaan aldehydin R₆-CHO kanssa, jossa R₆ on hiilihomologi, joka on liitettävää radikaalia R₃ lähinnä alempi homologi (R₃ = CH₂-R₆), ja pelkistävän aineen, kuten esimerkiksi edellä määritellyn kaavan (Hm) mukaisen metallihydridin tai organometallihydridin kanssa, jossa M₂ on edullisesti boori ja R_x on edullisesti karbonitriiliryhmä, jolla yhdisteellä on kaava (Hm.3), tai

ii) kaavan (VIII) mukainen N-karboksamidivälituote



25 pelkistetään edellä määritellyn metallihydridin (Hm.2) kanssa, tai

iii) aminonitriilivälituote (IX)

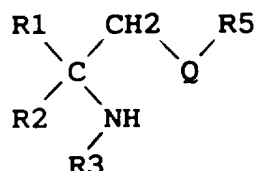


35 saatetaan reagoimaan organomagnesiumreagenssin R₂M₉Z₃

kanssa, jossa Z3 on halogeeni, kuten esimerkiksi kloori, bromi tai jodi, tai

(iv) kaavan (VII) mukainen amiini

5



(VII)

10 alkyloidaan alkyylihalogenidin R4-(CH₂)_m-Z₂ kanssa, jossa Z₂ on halogeeni, kuten esimerkiksi kloori, bromi tai jodi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R1 on tienyyli.

3. Patenttivaatimuksien 1 tai 2 mukainen menetelmä, 15 t u n n e t t u siitä, että R5 on fenyyli.

4. Jonkin patenttivaatimuksien 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R2 on etyyli.

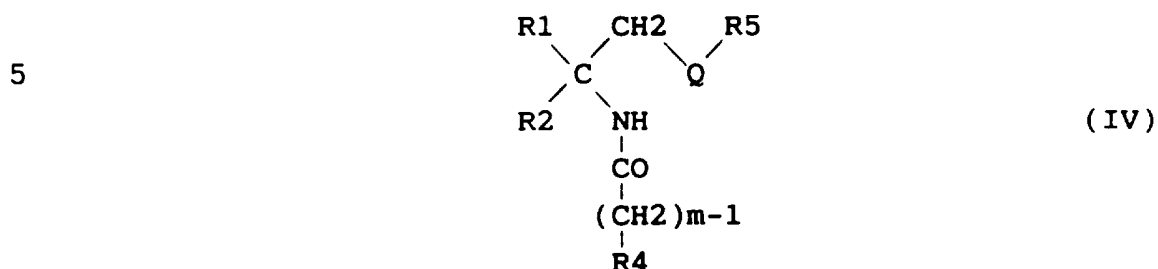
5. Jonkin patenttivaatimuksien 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R3 on metyyli.

20 6. Jonkin patenttivaatimuksien 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että m on 1 ja R4 on syklopropyyli.

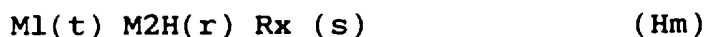
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R1 on 2-tienyyli, R2 on etyyli, R3 on metyyli, m on 1, R4 on syklopropyyli, R5 on fenyyli ja 25 Q on syklopropaani-1,2-diyyli.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R1 on 2-tienyyli, R2 on etyyli, R3 on metyyli, m on 1, R4 on syklopropyyli, R5 on fenyyli ja 30 Q on etyleeni-1,2-diyyli.

(i) reduceras en N-karboxamidmellanprodukt med formeln (IV)



med en metallhydrid (Hm) med formeln



15 där

M1 är en alkalimetallatom, såsom t.ex. litium eller natrium, och index (t) har värdet 0 eller 1,

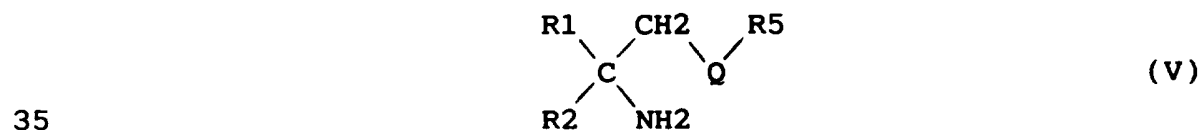
20 M2 är ett element som hör till grupp III i det periodiska systemet, företrädesvis bor eller aluminium,

(r) är ett index, som beskriver antalet väteatomer i hydriden och som har värdet 1, 2, 3 eller 4, och

25 Rx är en karbonitrilgrupp eller en lägre alkyl- eller alkoxigrupp, där index (s) har värdet 0, 1, 2 eller 3,

varvid förhållandet mellan indexen, som ovan anförts för hydriderna, är $(r) + (s) - (t) = 3$, och varvid föreningarna (IV) företrädesvis reduceras med hydriderna (Hm.2), där M2 är aluminium eller den är bor, ifall värdet 30 för (r) är 3 och värdet för (s) och (t) är 0,

(ii) en amin med formeln (V)

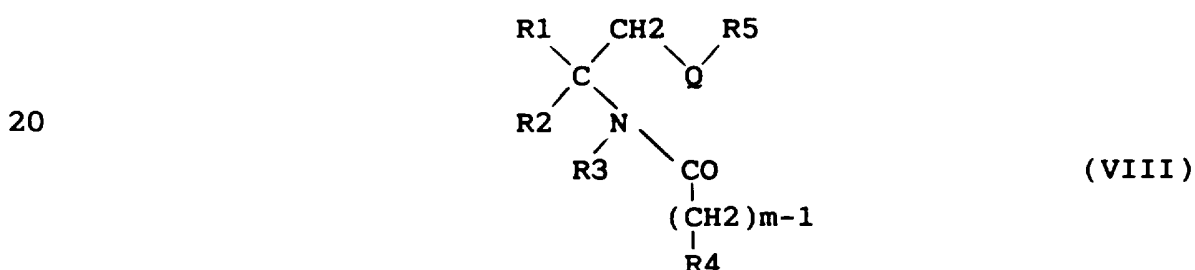


alkyleras med en alkylhalogenid $R_4-(CH_2)_m-Z_2$, där R_4 och m betecknar samma som ovan och Z_2 är halogen, såsom t.ex. klor, brom eller jod,

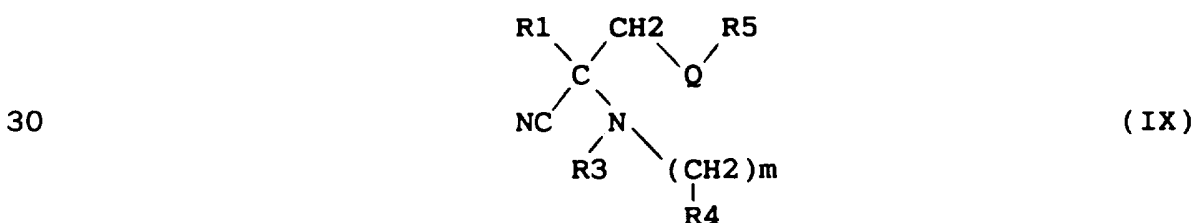
(B) för framställning av en cykloalkylalkylamin med den allmänna formeln (I), där R_3 är lägre alkyl, vilken förening har formeln (III),

(i) alkyleras förening (II) reduktivt genom att den omsätts med en aldehyd R_6-CHO , där R_6 är en kolhomolog, som är en närmast lägre homolog i förhållande till R_3 som skall kopplas ($R_3 = CH_2-R_6$), och med ett reducerande medel, såsom t.ex. en metallhydrid eller organometallhydrid med formeln (Hm) som definierats ovan, där M_2 är företrädesvis bor och R_x är företrädesvis en karbonitrilgrupp, vilken förening har formeln (Hm.3), eller

(ii) en N-karboxamidmellanprodukt med formeln (VIII)

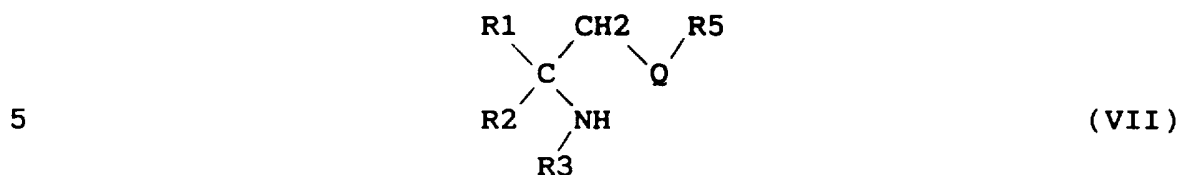


25 reduceras med en metallhydrid (Hm.2) som definierats ovan, eller iii) en aminonitrilmellanprodukt (IX)



35 omsätts med ett organomagnesiumreagens $R_2M_9Z_3$, där Z_3 är halogen, såsom t.ex. klor, brom eller jod, eller

(iv) en amin med formeln (VII)



alkyleras med en alkylhalogenid $\text{R4}-(\text{CH}_2)_m\text{-Z2}$, där Z2 är halogen, såsom t.ex. klor, brom eller jod.

10 2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R1 är tienyl.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att R5 är fenyl.

15 4. Förfarande enligt något av patentkrav 1 - 3,
k ä n n e t e c k n a t därav, att R2 är etyl.

5. Förfarande enligt något av patentkrav 1 - 4,
k ä n n e t e c k n a t därav, att R3 är metyl.

20 6. Förfarande enligt något av patentkrav 1 - 5,
k ä n n e t e c k n a t därav, att m är 1 och R4 är cyk-
lopropyl.

7. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R1 är 2-tienyl, R2 är etyl, R3
är metyl, m är 1, R4 är cyklopropyl, R5 är fenyl och Q är
cyklopropan-1,2-diyl.

25 8. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R1 är 2-tienyl, R2 är etyl, R3
är metyl, m är 1, R4 är cyklopropyl, R5 är fenyl och Q är
etylen-1,2-diyl.