

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 762280 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 762280

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 10.08.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 10.08.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 15.02.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

14.08.1975 FR 7525398

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Roussel, Uclaf, 35 Boulevard des Invalides 75007 Paris, France, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Nedelec, Lucien, France, RANSKA, (FR)

2 • Pierdet, Andre, France, RANSKA, (FR)

3 • Dumont, Claude, France, RANSKA, (FR)

4 • Kannengiesser, Marie-Helene, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

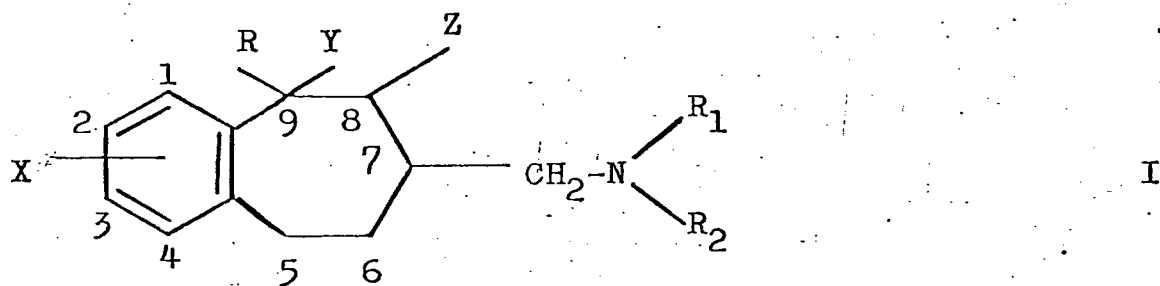
Menetelmä aminoetylibentsosyklohepteenin uusien johdannaisien ja niiden suolojen valmistamiseksi

Förfarande för framställning av nya derivat av aminoetylibensocyklohepten och salter därav

25.

Menetelmä uusien aminometyylibentsosyklohepteenijohdannais-
ten ja niiden suolojen valmistamiseksi - Sätt att framställa
nya aminometylbensocykloheptenderivat och deras salter

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien aminometyylibentsosyklo-
hepteenijohdannaisten ja niiden additiosuolojen valmistamiseksi orgaa-
nisten ja epäorgaanisten happojen kanssa, joiden johdannaisten ylei-
nen kaava on



jossa x tarkoittaa vety- tai halogeeniatomia, fluoria lukuunottamatta,
joka halogeeniatomi on fenyyliytimen 2- tai 4-asemassa, R tarkoittaa
vetyatomia, 1-3 hiiliatomia sisältävää alkyyli- tai fenyyli-ryhmää,
joka voi olla substituoitu fluori- tai klooriatomilla tai me-
tyyli- tai metoksiryhmällä, tai bentsyyli-ryhmää, tai R tarkoittaa
Y:n kanssa bentsylideeniryhmää, Y tarkoittaa vetyatomia tai yhdessä
R:n kanssa bentsylideeniryhmää, tai Y muodostaa Z:n kanssa hiili-
hiili-kaksoissidoksen, Z tarkoittaa vetyatomia tai muodostaa yhdessä
Y:n kanssa hiili-hiilikaksoissidoksen, R₁ ja R₂, jotka ovat saman-

laiset tai erilaiset, tarkoittavat vetyatomia tai metyyliiryhmää, tai kun ryhmät R_1 ja R_2 tarkoittavat vetyatomia, R tarkoittaa myös vetyatomia.

Kaavassa I ja seuraavissa kaavoissa tarkoittaa X mieluummin kloori- tai bromiatomia. 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä tarkoittaa metyyli-, etyyli-, propyyli- tai isopropyyliiryhmää.

Additiosuolat happojen kanssa voivat olla esimerkiksi suoloja jotka on muodostettu kloorivety-, bromivety-, iodivety-, typpi-, rikki-, fosfori-, etikka-, muurahais-, bentsoe-, maleiini-, fumaa-ri-, sukkiini-, viini-, sitruuna-, oksaali-, glyoksaali- tai aspargiinihapon, alkaanisulfonihappojen, kuten metaanisulfonihapon ja aryyliisulfonihappojen, kuten bentseenisulfonihapon kanssa.

Keksinnön mukaisen menetelmän avulla saatavista yhdisteistä voidaan erityisesti mainita kaavan I mukaiset johdannaiset sekä niiden additiosuolat orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa jossa kaavassa I X tarkoittaa vety- tai klooriatomia, R tarkoittaa vetyatomia, metyyli-, fenyyli- tai bentsyyliiryhmää tai R tarkoittaa yhdessä Y:n kanssa bentsylideeniryhmää, ja Y, Z, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Mainittakoon myös kaavan I mukaiset johdannaiset sekä niiden additiosuolat orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa, jossa kaavassa I X tarkoittaa vetyatomia, tai klooriatomia, R tarkoittaa vetyatomia, Y tarkoittaa vetyatomia tai muodostaa Z:n kanssa hiilihiili-kaksoissidoksen, Z tarkoittaa vetyatomia tai muodostaa Y:n kanssa hiilihiili-kaksoissidoksen ja R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä.

On ilmeistä että kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R tarkoittaa 1-3 hiiliatomia sisältävää alkyyliradikaalia, fenyyliiryhmää tai, bentsyyliiryhmää ja Y tarkoittaa vetyatomia, tai R tarkoittaa yhdessä Y:n kanssa bentsylideeniryhmää, voivat olla kahtena eri isomeerimuotona, jotka seuraavassa kutsutaan isomeereiksi A ja B.

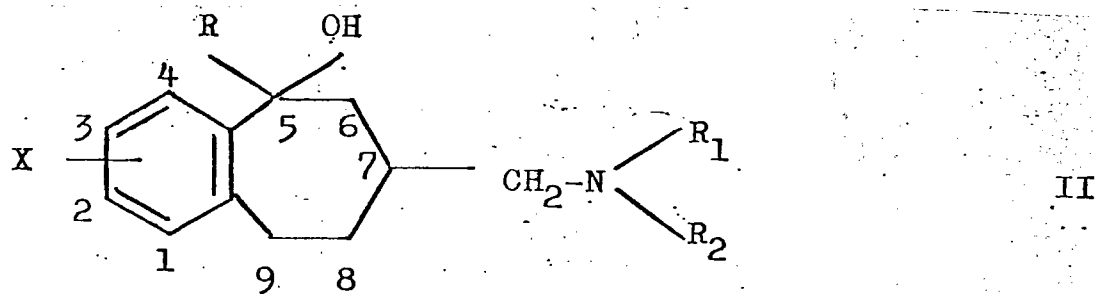
Keksintö koskee luonnollisesti myös molempia raseemisia muotoja jotka voidaan erottaa toisistaan tunnettujen menetelmien mukaan uusien yhdisteiden isomeereina A ja B.

Keksinnön mukaisen menetelmän mukaan saatavista yhdisteistä mainittakoon erityisesti esimerkeissä mainitut yhdisteet ja aivan erityisesti:

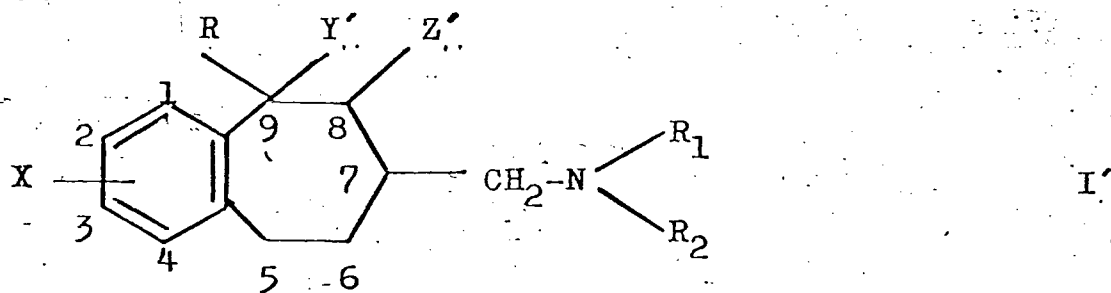
- 7-aminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni,
- 7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni,
- 7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni,

2-kloori-7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni,
 4-kloori-7-dimetyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni
 4-kloori-7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni
 sekä niiden additiosuolat orgaanisten tai epäorgaanisten happojen
 kanssa.

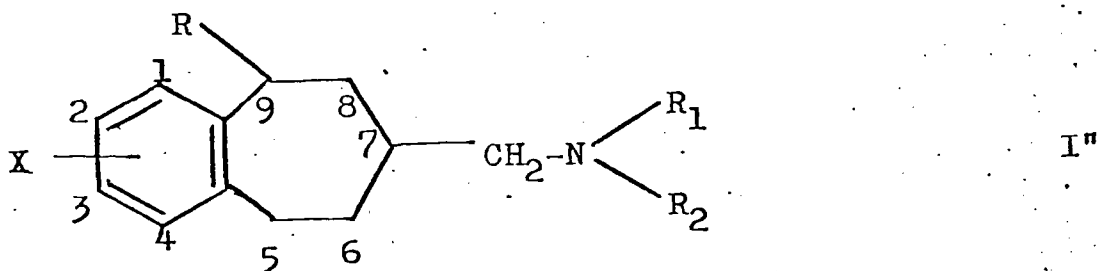
Menetelmä edellämainitun kaavan I mukaisten uusien johdannaisten
 sekä niiden suolojen valmistamiseksi tunnetaan siitä, että dehydra-
 tisoidaan yhdiste, jonka kaava on



jossa X, R, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä, yhdisteeksi,
 jonka kaava on



jossa X, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä ja R tarkoittaa
 vetyatomia, 1-3 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää tai fenyyli-
 ryhmää, joka voi olla substituoitu fluori- tai klooriatomilla, metyy-
 li- tai metoksiryhmällä, tai bentsyyli-ryhmää, tai R tarkoittaa yhdes-
 sä Y':n kanssa bentsylideeniryhmää, Y' tarkoittaa yhdessä R:n kanssa
 bentsylideeniryhmää tai muodostaa yhdessä Z':n kanssa hiili-hiili-
 kaksoissidoksen ja Z' tarkoittaa vetyatomia tai muodostaa yhdessä
 Y':n kanssa hiili-hiili-kaksoissidoksen, ja joko eristetään tämä
 yhdiste ja mahdollisesti muutetaan se suolaksi, tai pelkistetään
 kaavan I' mukainen yhdiste yhdisteeksi, jonka kaava on



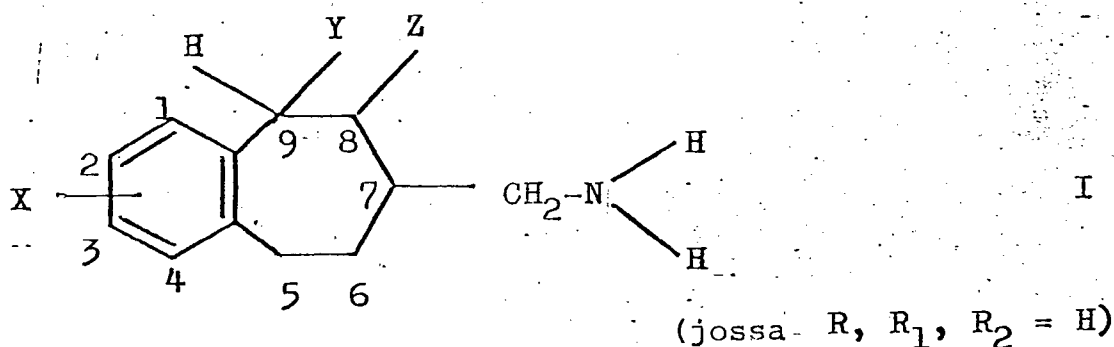
jossa X, R, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja eristään tämä yhdiste ja mahdollisesti muutetaan se suolaksi.

Keksinnön mukaisen menetelmän erään edullisen suoritusmuodon mukaan tunnetaan edellä selitetty keksinnön mukainen menetelmä siitä, että:

a) kaavan II mukaisen yhdisteen dehydratisointi suoritetaan reaktioväliaineen kiehumalämpötilassa vahvan hapon, kuten kloorivetyhapon tai rikkihapon avulla orgaanisessa liuottimessa, kuten dioksaanissa, tai kaliumbisulfaatilla tai heksametapolilla (heksametyylifosforitriamidilla).

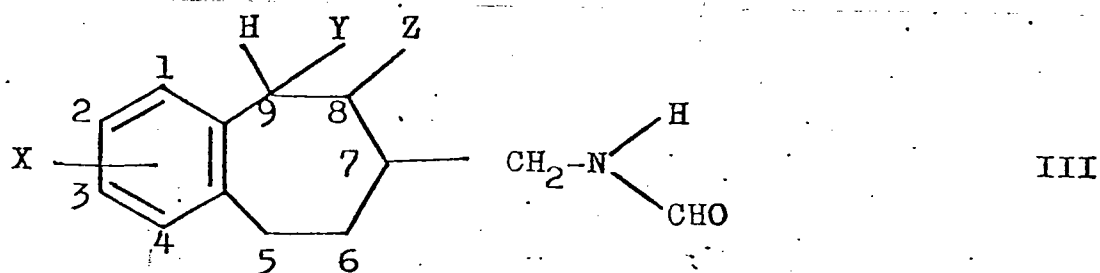
b) kaavan I' mukaisen yhdisteen pelkistys suoritetaan kaasumaisella vedyllä katalysaattorin, kuten palladiumin läsnäollessa.

Keksintö koskee myös menetelmää kaavan I mukaisten johdannais-ten ja niiden suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R tarkoittaa vetyatomia, R₂ metyyliiradikaalia, X, Y, Z ja R₁ samaa kuin edellä, jolloin edellämainitun menetelmän mukaan valmistetaan johdannainen, jonka kaava on

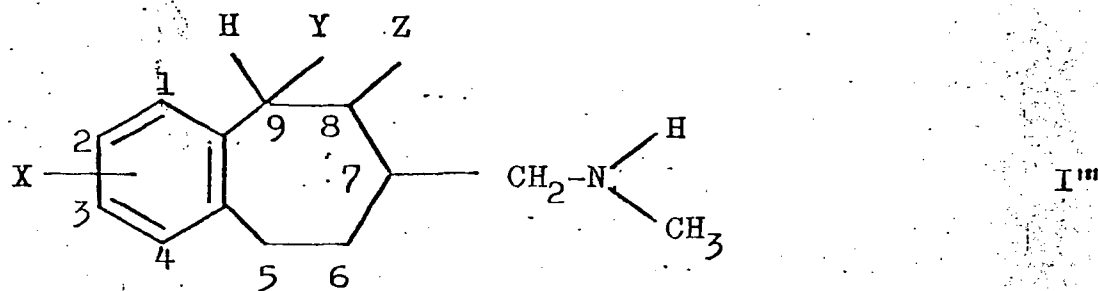


jossa X, Y ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, ja joka menetelmä tunnetaan siitä, että näin valmistettu kaavan I mukainen tuote saatetaan reagoimaan

joko muurahaishapon kanssa disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on

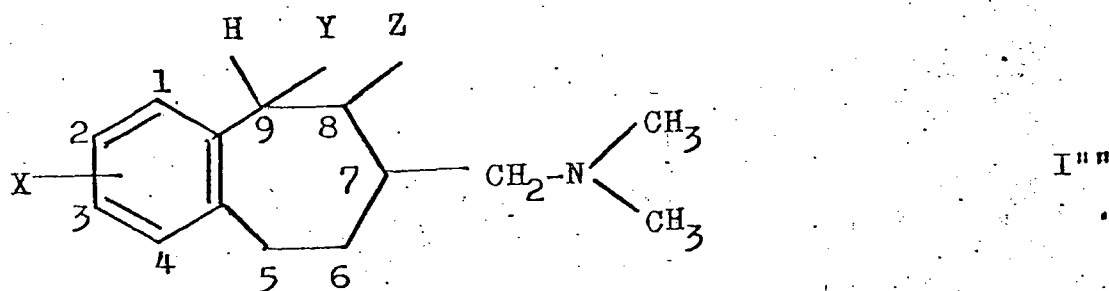


jossa X, Y ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, minkä jälkeen tämä pelkistetään yhdisteeksi, jonka kaava on



jossa X, Y ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, ja mahdollisesti muutetaan tämä yhdiste suolaksi

tai formaldehydin natriumsyaaniboorihydridin kanssa yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



jossa X, Y ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, ja mahdollisesti muutetaan tämä yhdiste suolaksi.

Keksinnön mukaisen menetelmän edullisten suoritusmuotojen mukaan mainittu menetelmä tunnetaan lisäksi siitä, että

a) kaavan I mukaisen yhdisteen reaktio muurahaishapon kanssa disykloheksyylikarbodiimidin läsnäollessa suoritetaan orgaanisessa liuottimessa, kuten etyyliasetaatissa.

b) kaavan III mukaisen yhdisteen pelkistys suoritetaan pelkistysaineella kuten litiumaluminiumhydridillä orgaanisessa liuottimessa, kuten esim. tetrahydrofuraanissa.

c) kaavan I mukaisen yhdisteen reaktio formaldehydin ja natriumsyaaniboorihydridin kanssa suoritetaan huoneen lämpötilassa orgaanisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, ja asetonitriiliin läsnäollessa.

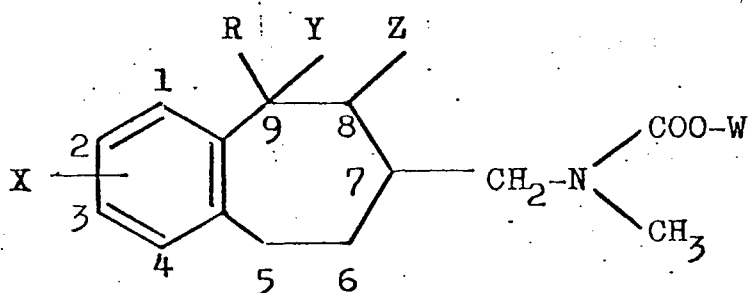
Keksinnön kohteena on myös menetelmä edellä määritellyn kaavan I mukaisten johdannaisten sekä niiden suolojen valmistamiseksi,

jossa kaavassa R_1 tarkoittaa vetyatomia, R_2 metyyliiryhmää ja R , X , Y ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä jolloin edellämäinitun menetelmän mukaan ensin valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat metyyliiryhmää ja R , X , Y ja Z samaa kuin edellä, jolle menetelmälle on tunnusomaista että näin valmistettu kaavan I mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan alkyylidikloori-formiaatin kanssa, jonka kaava on



IV

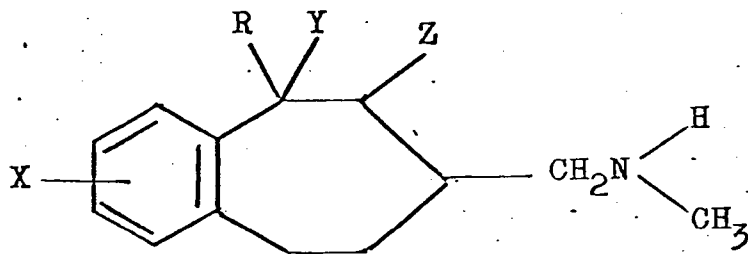
jossa W tarkoittaa 1-3 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



V

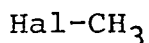
jossa X , R , Y , Z ja W tarkoittavat samaa kuin edellä, minkä jälkeen tämä yhdiste hydrolysoidaan alkalisisessä väliaineessa kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 tarkoittaa vetyatomia, R_2 metyyliiryhmää ja R , X , Y ja Z samaa kuin edellä, ja mahdollisesti muutetaan tämä yhdiste suolaksi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 ja R_2 tarkoittavat metyyliiryhmää ja X , R , Y ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan myös valmistaa menetelmän mukaan, jolle on tunnusomaista että, yhdiste, jonka kaava on



Ia

jossa X , R , Y ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan joko halogenidin kanssa, jonka kaava on



XX

jossa Hal tarkoittaa kloori-, bromi- tai jodiatomia, tai formaldehydin ja natriumsyaaniboorihydridin kanssa, halutun yhdisteen valmistamiseksi.

Kaavan I mukaisilla johdannaisilla on emäsluonne. Näiden johdannaisten additiosuolat voidaan edullisesti valmistaa saattamalla ne reagoimaan pääasiassa stökiömetrisessä suhteessa orgaanisen tai epäorgaanisen hapon kanssa.

Suolat voidaan valmistaa eristämättä vastaavia emäksiä,

Keksinnön mukaisen menetelmän avulla valmistettavilla yhdisteillä on erittäin mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia; niillä on erityisesti huomattavia antidepressiiviominaisuuksia.

Näiden ominaisuuksien ansiosta voidaan kaavan I mukaisia aminometyyllibentsosyklohepteenijohdannaista ja niiden additiosuoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa käyttää lääkeaineina.

Näistä lääkeaineista pidetään edullisina sellaisia, jotka sisältävät uusia kaavan I mukaisia aminometyyllibentsosyklohepteenijohdannaista, jossa kaavassa X tarkoittaa vetyatomia tai klooriatomia, R vetyatomia, metyyli-, fenyyli- tai bentsyyli-ryhmää tai R tarkoittaa Y:n kanssa bentsylideeniryhmää, Y, Z, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä, sekä niiden additiosuoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa.

Näistä mainittakoon erityisesti kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa X tarkoittaa vety- tai klooriatomia, R tarkoittaa vetyatomia, Y tarkoittaa vetyatomia tai muodostaa Z:n kanssa hiili-hiilikaksoissidoksen, Z tarkoittaa vetyatomia tai muodostaa yhdessä Y:n kanssa hiili-hiili-kaksoissidoksen R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä, sekä niiden additiosuolat farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa.

Viimemainituista yhdisteistä mainittakoon erityisesti seuraavat yhdisteet:

7-aminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni,
 7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni,
 7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni
 2-kloori-7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni
 4-kloori-7-dimetyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni,
 4-kloori-7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni

sekä niiden additiosuolat farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen

kanssa.

Näitä lääkkeitä voidaan käyttää esimerkiksi depressioiden, melankolian, maanis-depressiivisten psykoosien, reaktionaalisten depressioiden, voimattomuuden ja neuroottisten depressioiden hoitoon.

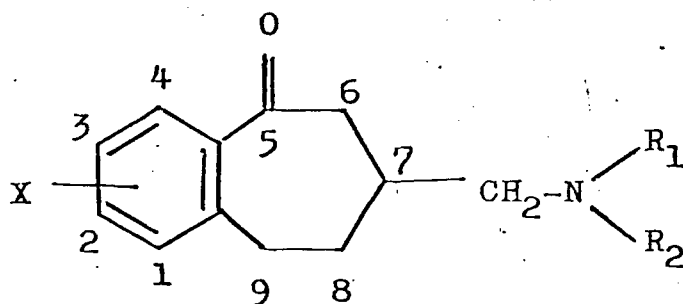
Tavallinen annos, joka vaihtelee käytetyn yhdisteen, käsiteltävän yksilön ja ko. sairauden mukaan voi olla esim. 10 mg - 300 mg päivässä, oraalisesti annettuna ihmiselle.

Kaavan I mukaisia uusia johdannaisia ja niiden additiosuoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa, voidaan käyttää farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi jotka sisältävät aktiivisena aineosana vähintään yhtä tällaista johdannaista, tai sen suolaa.

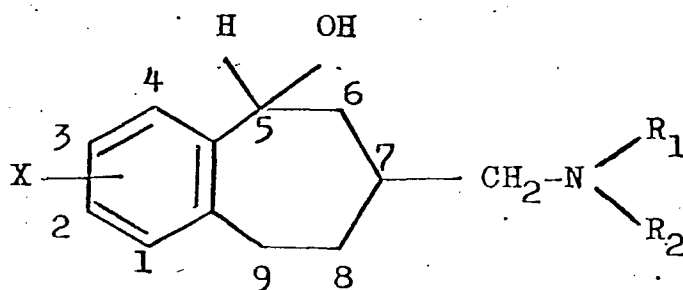
Lääkeaineina käytettyinä kaavan I mukaiset uudet aminometyylibentsosyklohepteenijohdannaiset ja niiden käyttökelpoiset additiosuolat farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa voidaan sisällyttää ruuansulatuskanavan kautta tai parenteraalisesti annettavaan farmaseuttisiin koostumuksiin.

Farmaseuttiset koostumukset voivat olla esim. kiinteitä tai nestemäisiä, ja ne ovat yleisesti ihmislääkinnässä käytettävissä farmaseuttisissa muodoissa, esimerkiksi yksinkertaisina tai rakeistettuina tabletteina tai päällystettyinä pillereinä, granuleina, suppositorioina, ruiskutettavina valmisteina, ja ne valmistetaan tavanomaiden menetelmien mukaan. Aktiivisaineosaa tai -aineosia voidaan käyttää tavallisten kantaja-aineiden kanssa joita käytetään farmaseuttisissa koostumuksissa, kuten talkin, arabikumin, laktoosin, amidonin, magnesiumstearaatin, kaakaovoin, vesipitoisten tai vedettömien kantaja-aineiden, animaalista tai vegetabiilista alkuperää olevien rasvojen, parafiinijohdannaisten, glykolien, erilaisten kostutus-, dispersio- tai emulgointiaineiden tai säilöntäaineiden kanssa.

Kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa X ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, R₁ tarkoittaa vetyatomia tai metyyliiryhmää, ja R₂ metyyliiryhmää, voidaan valmistaa menetelmän avulla, jossa joko pelkistetään yhdiste, jonka kaava on



jossa X , R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



II'

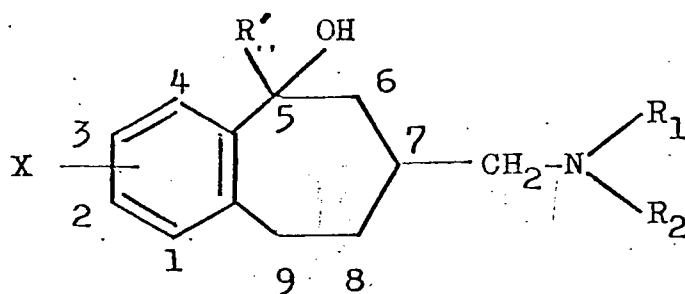
jossa X , R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä (kaavan II mukainen yhdiste, jossa R tarkoittaa vetyatomia),

tai saatetaan kaavan VI mukainen yhdiste, jossa X , R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan organometallisen yhdisteen kanssa, jonka kaava on



VII

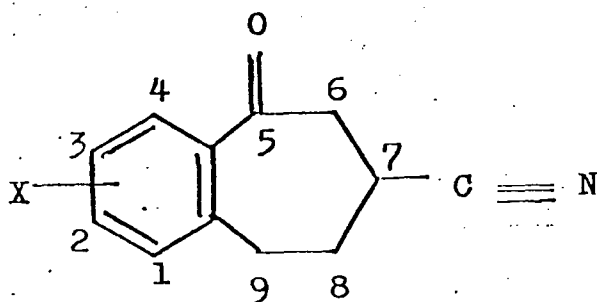
jossa R' tarkoittaa 1-3 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, fenyyli- tai metyyliryhmää, joka voi olla substituoitu fluori- tai klooriatomilla tai metoxy- tai metoksyryhmällä, tai bentsyyli- tai bentsyyliryhmää ja M tarkoittaa litiumatomia tai ryhmät $-Mg$ $-Hal'$, jossa Hal' tarkoittaa kloori- tai bromiatomia, yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



II''

jossa X , R' , R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä (kaavan II mukainen yhdiste, jossa R ei tarkoita vetyatomia).

Kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa R , R_1 ja R_2 tarkoittavat vetyatomia, voidaan valmistaa pelkistämällä yhdiste, jonka kaava on

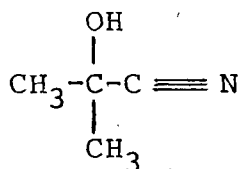


VIII

jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä.

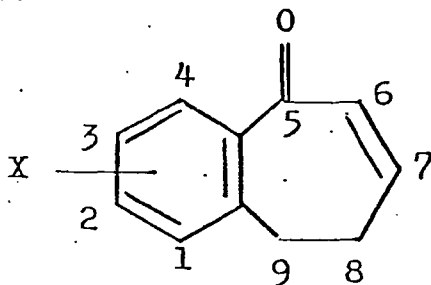
Kaavan VI mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa niin kuin ranskalaisessa patentissa (patenttihakemus no. 75-25 397) on selitetty.

Menetelmä näiden yhdisteiden valmistamiseksi tunnetaan siitä, että asetonisyaanihydiini, jonka kaava on



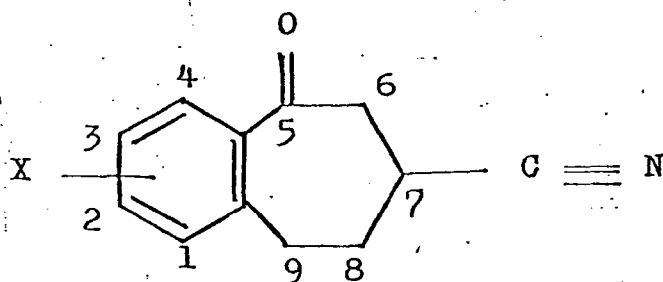
IX

saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



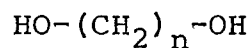
X

jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä, yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



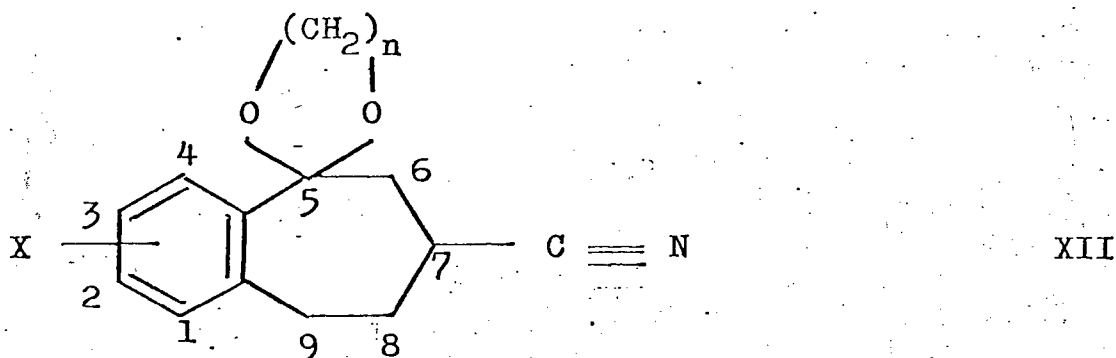
VIII

jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä, ja saatetaan viimeainittu reagoimaan glykolin kanssa, jonka kaava on

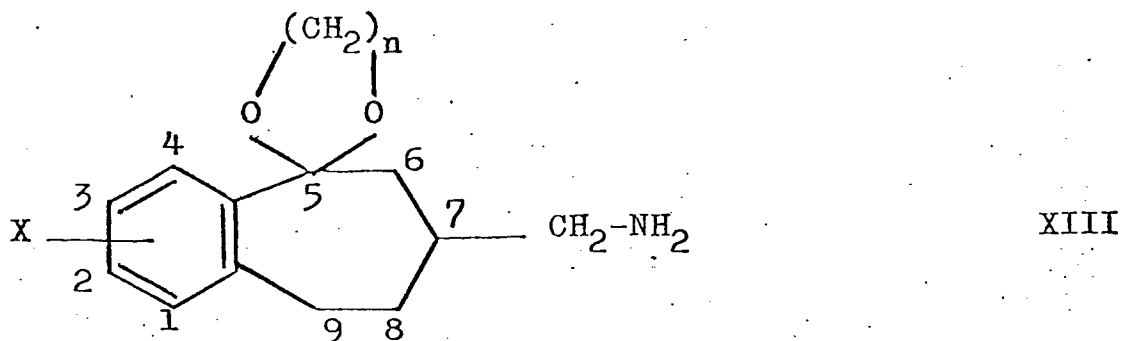


XI

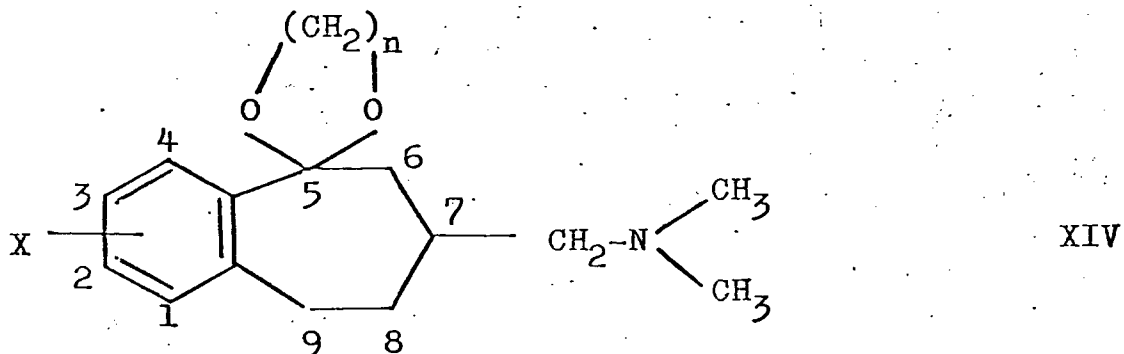
jossa n tarkoittaa kokonaislukua 2 tai 3, alemman alkyyliortoformiaatin ja aryylisulfonihapon läsnäollessa yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



jossa X ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, ja viimeainittu pelkistetään yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on

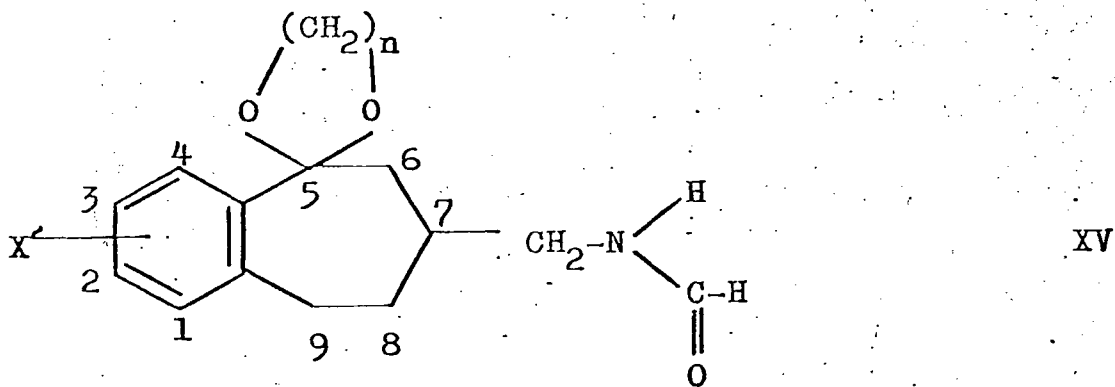


jossa X ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja joko annetaan formaldehydin ja natriumsyaaniboorihydridin vaikuttaa tähän yhdisteeseen, yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on

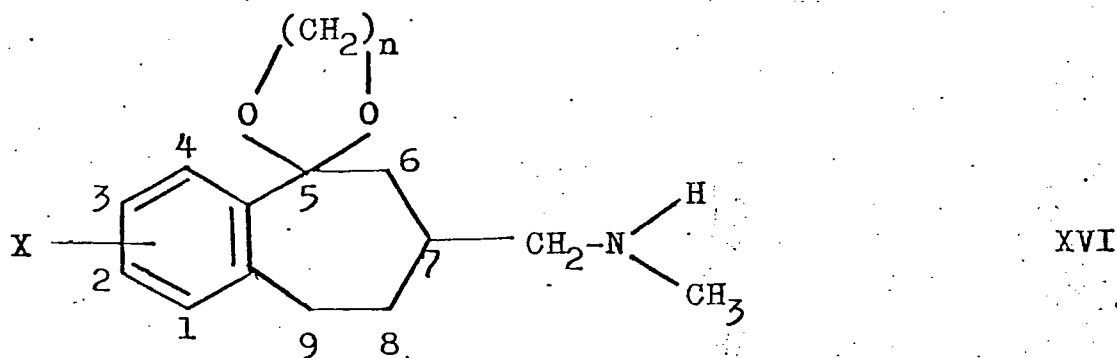


jossa X ja n tarkoittavat samaa kuin edellä,

tai saatetaan kaavan XIII mukainen yhdiste reagoimaan muuraishaapon kanssa disykloheks-ylikarbodi-imidin läsnäollessa yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



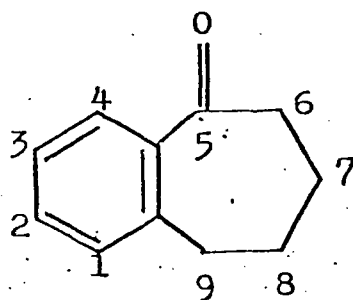
jossa X ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, ja pelkistetään kaavan XV mukainen yhdiste lämmössä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



jossa X ja n tarkoittavat samaa kuin edellä,

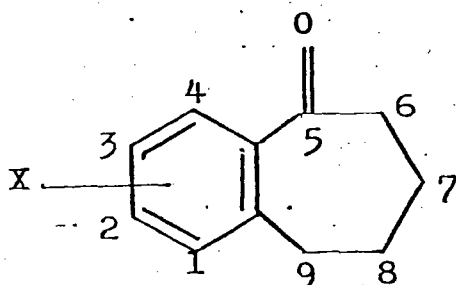
minkä jälkeen kaavan XIV mukainen yhdiste tai kaavan XVI mukainen yhdiste hydrolysoidaan vastaavan kaavan VI mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä.

Kaavan X mukaiset yhdisteet, joissa X tarkoittaa halogeeniatomia, fluoria lukuunottamatta, voidaan - silloin kun ne eivät ole ennestään tunnettuja - valmistaa menetelmän mukaan, joka tunnetaan siitä, että halogenoidaan yhdiste, jonka kaava on



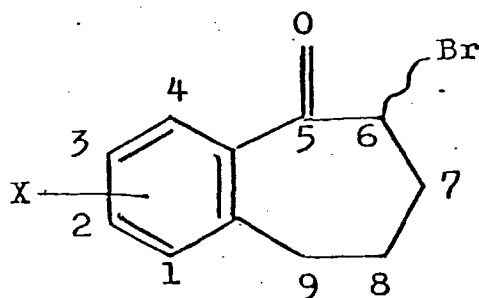
XVII

yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



XVIII

jossa X tarkoittaa halogeeniatomia, fluoria lukuunottamatta, ja saatetaan viimeainittu yhdiste reagoimaan kuparibromidin, bromin tai bromikompleksin kanssa yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



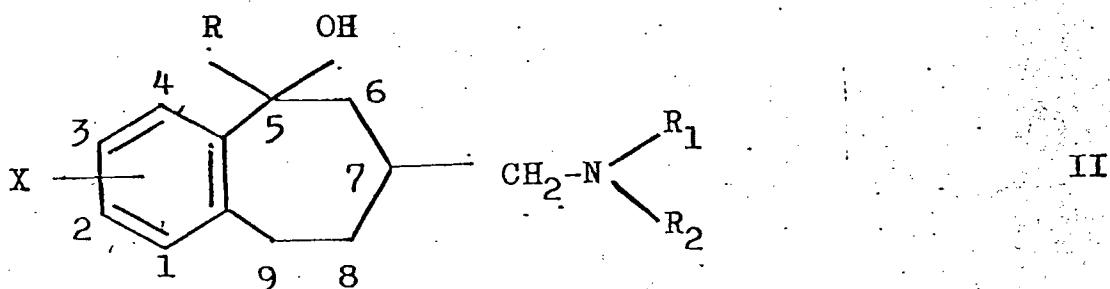
XIX

jossa X tarkoittaa halogeeniatomia, fluoria lukuunottamatta, minkä jälkeen debromihydrataan kaavan XIX mukainen yhdiste kaavan X mukaisen yhdisteen valmistamiseksi.

Keksinnön mukaisen menetelmän avulla voidaan valmistaa uusia teollisia yhdisteitä joita voidaan käyttää erityisesti kaavan I mukaisten johdannaisten valmistamiseksi, nimittäin seuraavia yhdis-

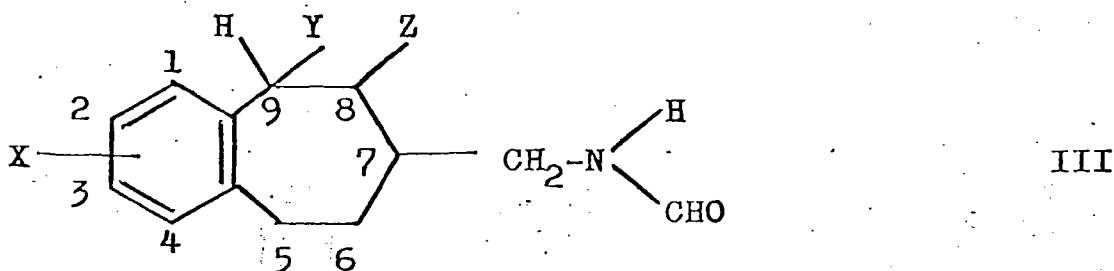
teitä:

yhdisteet, joiden kaava on

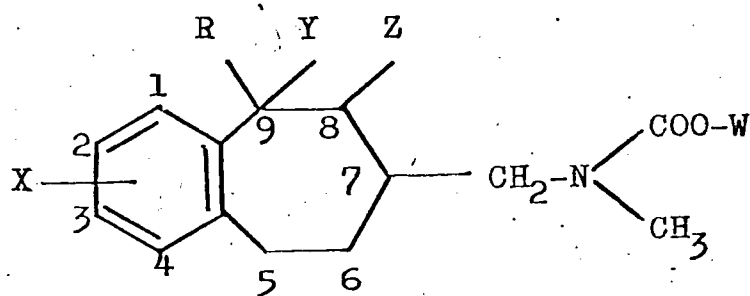


jossa X, R, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja erityisesti 5-hydroksi-7-aminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteenin, 5-hydroksi-7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteenin isomeerit A ja B; 5-hydroksi-7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteenin isomeerit A ja B; 7-dimetyyliaminometyyli-5-hydroksi-5-fenyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteenin, 5-bentsyyli-7-dimetyyliaminometyyli-5-hydroksi-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteenin, 3-kloori-5-hydroksi-7-aminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteenin, 1-kloori-5-hydroksi-7-aminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteenin ja 1-kloori-5-hydroksi-7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteenin isomeerit A ja B,

yhdisteet, joiden kaava on



jossa X, Y ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, ja erityisesti 7-formyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni, 2-kloori-7-formyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni; yhdisteet, joiden kaava on



jossa X, Y, Z, R ja W tarkoittavat samaa kuin edellä ja erityisesti 7-metyyliaminometyyli-N-etoksikarbonyyli-9-fenyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni.

Keksinnön mukainen menetelmä havainnollistetaan seuraavassa eräillä ei-rajoittavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1:

7-aminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridi

10 g 5-hydroksi-7-aminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä lisätään 100 cm³:iin dioksaania ja 20 cm³:iin 18N rikkihappoa. Keitetään 100°C:ssa 1 tunnin ajan, jäähdytetään 20°C:seen ja kaadetaan reaktioseos 400 cm³:iin vettä ja jäitä ja 200 cm³:iin eetteriä. Uutetaan eetterillä ja neutraali faasi tehdään alkaliseksi lipeällä ja uutetaan emäksiset fraktiot uudesta eetterillä. Pestään suolavedellä, kuivataan magnesiumsulfaattilla, suodatetaan ja liuottimet haihdutetaan tyhjiössä.

Saadaan 10 g 7-aminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä kastanjanruskean öljyn muodossa.

Hydrokloridin valmistus:

10 g 7-aminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä liuotetaan 500 cm³:iin eetteriä, minkä jälkeen lisätään kloorivetyhapon kyllästettyä eetteriliuosta. Tuote suodatetaan, pestään eetterillä ja kuivataan tyhjiössä.

Saadaan 8,6 g 7-aminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridia valkoisten kiteiden muodossa, sul.p. 235°C.

Analyysi: C₁₂H₁₆N Cl

Laskettu: C % 68,73 H % 7,69 N % 6,68 Cl % 16,90

Saatu: 68,4 7,7 6,4 16,6

Lähtöaineena käytetty 5-hydroksi-7-aminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Vaihe A: 7-syano-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-oni
84 g 8,9-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-onia lisätään 1,7 litraan metanolia ja 170 cm³:iin tetrahydrofuraania, lisätään 74 cm³ asetonisyaanihydriiniä ja sen jälkeen 148 cm³ 10%:sta kaliumkarbonaattivesiliuosta.

Liuosta keitetään palautusjäähdyttään 3 tuntia. Jäähdytetään, lisätään 1,5 tilavuusosaa etyyliasetaatia, pestään natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja lisätään mahdollisimman pieni määrä etikkahappoa seoksen neutraloimiseksi. Emäliuokset uutetaan uudestaan pesemällä etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuivaksi tyhjössä 35-40^o:ssa.

Saadaan 107 g 7-syano-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-onia ruskean öljyn muodossa.

Tämä puhdistetaan kromatografoimalla piihappogeelillä ja eluoidaan sykloheksaanin ja etyyliasetaatin 6:4-seoksella. Eristetään 73,8 g raakatuotetta joka kiteytetään 30 cm³:sta 2,2-dimetoksi-propaanista johon on lisätty 60 cm³ isopropyylieetteriä. Jäähdytetään, kiteet imusuodatetaan ja pestään dimetoksi-propaanin ja isopropyylieetterin 1:2-seoksella ja saadaan 34,8 g 7-syano-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-onia valkoisten kiteiden muodossa, jotka sulavat 50^o:ssa.

Vaihe B: 5-hydroksi-7-aminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni

3 g 7-syano-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-onia lisätään 42 cm³:iin vedetöntä tetrahydrofuraania ja lisätään 20 minuutin kuluessa noin 1,235 g litiumaluminiumhydridiä. Seosta hämmennetään 2 tuntia, jäähdytetään ja lisätään alle 20^oC:n lämpötilassa 10 cm³ ammoniumkloridilla kyllästettyä vesiliuosta ja sen jälkeen 10 cm³ tislattua vettä. Suodatetaan, uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaninen faasi pestään vedellä ja kuivataan sen jälkeen natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin tyhjössä.

Saadaan 2,186 g 5-hydroksi-7-aminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä oranssinvärisenä hartsina jota käytetään sellaisenaan.

Esimerkki 2:

7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteenihydrokloridi

Vaihe A: 7-formyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni
20 g 7-aminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä (saatu
esimerkin 1 mukaan) lisätään 600 cm³:iin etyyliasetaattia ja 48 g:
aan disykloheksyylikarbodi-imidiä. Jäähdytetään 0-5°C:seen ja
lisätään noin 15 minuutissa 9 cm³ muurahaishappoa. Seos pidetään
1 tunnin ajan 0-5°C:ssa, suodatetaan, pestään etyyliasetaatilla
ja liuottimet poistetaan tyhjössä.

Saadaan 31 g 7-formyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyk-
lohepteeniä kastanjanruskean öljyn muodossa, jota käytetään sel-
laisenaan seuraavassa vaiheessa.

Vaihe B: 7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-
hydrokloridi

13,3 g litiumaluminiumhydridiä lisätään 300 g:aan tetrahydro-
furaania. Seos jäähdytetään 0-5°C:seen ja lisätään 14 g 7-formyy-
liaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä liuotettuna
300 cm³:iin tetrahydrofuraania. Seos keitetään palautusjäähdyttäen
3 tuntia, jäähdytetään 0-5°C:seen ja hävitetään ylimääräinen hyd-
ridi lisäämällä 50% vettä sisältävää tetrahydrofuraania. Dekantoi-
daan, uutetaan etyyliasetaatilla, pestään vedyllä, suolavedellä,
kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja liuottimet haihdu-
tetaan tyhjössä.

Saadaan 11,7 g 7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentso-
syklohepteeniä kastanjanvärisen öljyn muodossa.

Hydrokloridin valmistus:

Hydrokloridi valmistetaan lisäämällä kloorivetyhapon kylläs-
tettyä etyylietteriliuosta 7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro
(5H)bentsosyklohepteenin eetteriliuokseen. J

Saadaan 7,5 g yhdistettä, sul.p. 224°C, jota kiteytetään
uudestaan isopropanolista.

Saadaan 6,3 g 7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyk-
lohepteeni-hydrokloridia beigeväristen kiteiden muodossa, sul.p.
228°C.

Analyysi: C₁₃H₁₈N Cl

Laskettu: C % 69,78 H % 8,10 N % 6,26 Cl % 15,84

Saatu: 69,9 8,1 6,2 16,0

Esimerkki 3:

7-dimetyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridi

Lisätään 3,68 g 5-hydroksi-7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä 74 cm³:iin dioksaania. Seos kuumennetaan palautuslämpötilaan ja lisätään 18,4 cm³ 18N rikkihappoa. Seosta pidetään 15 minuuttia palautusjäähdytyslämpötilassa, minkä jälkeen jäähdytetään jäillä ja lisätään hitaasti ammoniakkaa pH-arvoon 10. Uutetaan etyyliasetaatilla, pestään vedellä ja sen jälkeen suolavedellä. Uutetaan vesipitoiset pesuvedet etyyliasetaatilla, yhdistetään orgaaniset faasit, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä.

Saadaan 2,93 g 7-dimetyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä öljyn muodossa joka puhdistetaan kromatografoimalla piihappogeeelillä. Eluoidaan bentseenin, etyyliasetaatin ja trietyyliaminin 4:6:1-seoksella. Eristetään 1,94 g yhdistettä öljyn muodossa.

Hydrokloridin valmistus:

1,94 g 7-dimetyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä liuotetaan 250 cm³:iin etyylietteriä. Lisätään tipoitain kloorivetyhapon kyllästettyä eetteriliuosta kunnes sakan muodostus on lakannut. Imusuodatetaan, pestään eetterillä, kuivataan tyhjiössä ja saadaan 2,113 g 7-dimetyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteenihydrokloridia beigeväristen kiteiden muodossa, sul.p. 234°C.

Analyysi: C₁₄H₂₀N Cl

Laskettu: C % 70,71 H % 8,47 N % 5,88 Cl % 14,90

Saatu: 70,5 8,6 5,6 14,7

Lähtöaineena käytetty 5-hydroksi-7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Lisätään 3,77 g 5-hydroksi-7-aminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä (saatu esimerkissä 1 selitetyllä tavalla) 19,7 g:aan formaldehydin 30%:sta vesiliuosta ja 75 cm³:iin asetonitriiliä. Lisätään 2 g natriumsyaaniboorihydridiä, seosta hämmennetään 20-23°C:ssa, lisätään 20 cm³ asetonitriiliä, kuumennetaan 60°C:seen ja lisätään 10 cm³ tetrahydrofuraania. Liuos jäähdytetään 20°C:seen ja hämmennetään 30 minuuttia. Lisätään 50 cm³ vettä ja sen jälkeen 50 cm³ etyyliasetaattia. Dekantoidaan, orgaaninen faasi

pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin tyhjöissä. Eristetään 5 g raakaa tuotetta joka puhdistetaan kromatografoimalla piihappogeelillä ja eluoimalla bentseenin, etyyliasetaatin ja trietyyliamiinin 4:6:1-seoksella.

Lopuksi saadaan 33,68 g 5-hydroksi-7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä värittömän öljyn muodossa.

Esimerkki 4:

7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridi

Lisätään 3,3 g 7-dimetyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä (valmistettu kuten esimerkissä 3 on selitetty) 165 cm³:iin etanolia. Lisätään 3,3 g 10%:sta palladium-hiiltä ja vetyä jollon 580 cm³ adsorboitu 1 3/4 tunnissa.. Seosta hämmennetään vielä 45 minuuttia vetyatmosfäärissä, katalysaattori poistetaan suodattamalla ja suodos otetaan talteen. Tislataan tyhjöissä ja saadaan 3 g raakaa yhdistettä, jota puhdistetaan kromatografoimalla piihappogeelillä. Eluoidaan petrolieetterin ja trietyyliamiinin 95:5-seoksella.

Saadaan 2,87 g 7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä, sul.p. 44°.

Hydrokloridin valmistus:

2,84 g 7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä liuotetaan 300 cm³:iin etyylietteriä ja lisätään tipoittain kloorivedyn eetteriliuosta. Saadut kiteet suodatetaan, pestään eetterillä ja kuivataan.

Saadaan 3,15 g 7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridia. Sul.p. 250°C.

Analyysi: C₁₄H₂₂ Cl N

Laskettu: C % 70,12 H % 9,24 Cl % 14,78 N % 5,84

Saatu: 70,4 9,4 15,0 5,8

Esimerkki 5:

7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridi

1. Emäksen valmistus

3,9 g 5-hydroksi-7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä liuotetaan 30 cm³:iin dioksaania. Seos lämmitetään noin 110°C:seen ja lisätään 7,8 cm³ 1/2 N rikkihappoa.

Seosta hämmennetään 15 minuuttia palautusjäähdyttämällä inerttikaasu-atmosfäärissä. Jäähdytetään nopeasti ja liuoksen pH säädetään arvoon > 10 lisäämällä 11N ammoniakkia. Uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaninen faasi pestään vedellä ja sen jälkeen natriumkloridin kyllästetyllä liuoksella. Pesuliuokset uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin tyhjöissä. Eristetään 3,64 g oranssinväristä öljyä jota puhdistetaan kromatografoimalla piihappogeelillä ja eluimalla etyyliasetaatin, bentseenin ja trietyyliamiinin 8:2:1-seoksella.

Saadaan 3,27 g 7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä vaalean öljyn muodossa.

2. Hydrokloridin valmistus

2,44 g 7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä liuotetaan 300 cm³:iin etyylietteriä. Lisätään tipoittein samalla hämmentäen kloorivedyn kyllästettyä etyylietteriliuosta. Saatu yhdiste imetään pois, pestään eetterillä, kuivataan tyhjöissä ja kiteytetään uudestaan isopropanolista, jolloin saadaan 2,60 g 7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridia valkoisten kiteiden muodossa, sul.p. 228°C (identtinen esimerkin 2 mukaan saadun yhdisteen kanssa).

Analyysi: C₁₃H₁₈CL N

Laskettu: C % 69,78 H % 8,10 N % 6,26 Cl % 15,84

Saatu: 69,7 8,3 6,2 15,9

Lähtöyhdiste, 5-hydroksi-7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Vaihe A: 5,5-etyleenidioksi-7-syano-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni

15 g 7-syano-6,7,8,9-tetrahydro 5H bentsosyklohepteeni-5-onia (valmistettu kuten esimerkissä 1 on selitetty) lisätään 150 cm³:iin etyleeniglykolia ja 15 cm³:iin etyyliortoformiaattia. Seos kuumennetaan 75°C:seen samalla hämmentäen ja lisätään sitten 750 mg p-tolueenisulfonihappo-monohydraattia. Yhden tunnin kuluttua lisätään nopeasti 7,5 cm³ etyyliortoformiaattia. Hämmennetään vielä 2 tuntia 75°C:ssa + -5°C ja jäähdytetään. Lisätään 5 cm³ trietyyliamiinia ja sen jälkeen 500 cm³ ja uutetaan etyyliasetaa-

tilla. Saatu orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjöissä kuiviin.

Saadaan 19 g 5,5-etyleenidioksi-7-syano-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä ruskean levyn muodossa.

Vaihe B: 5,5-etyleenidioksi-7-aminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni

17,25 g 5,5-etyleenidioksi-7-syano-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä lisätään 172 cm³:iin tetrahydrofuraania. Seos jäähdytetään noin 0°C:seen ja lisätään samalla hämmentäen typpi-atmosfäärissä noin 40 minuutin kuluessa 4,3 g litiumaluminiumhydriidiä. Seosta hämmennetään 2 tuntia jolloin samanaikaisesti annetaan lämpötilan nousta 20-25°C:seen. Jäähdytetään sitten uudestaan 0 - +5°C:seen ja lisätään tipoittain niin ettei lämpötila ylitä 15°C, 70 cm³ ammoniumkloridin kyllästettyä vesiliuosta ja 70 cm³ tislattua vettä. Suodatetaan, suodos kerätään ja uutetaan etyyliasetaatilla. Vesifaasi dekantoidaan ja orgaaninen faasi pestään natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella. Pesuvedet uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaniset faasit yhdistetään ja kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin tyhjöissä 40°C:ssa.

Eristetään 16,7 g 5,5-etyleenidioksi-7-aminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä vaalean öljyn muodossa.

Vaihe C: 5,5-etyleenidioksi-7-formyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni

Lisätään 18,65 g 5,5-etyleenidioksi-7-aminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä 615 cm³:iin etyyliasetaatia. Lisätään 33,1 g disykloheksyylikarbodi-imidiä. Jäähdytetään 0-5°C:seen ja tässä lämpötilassa lisätään tipoittain samalla hämmentäen inerttikaasussa noin 20 minuutin kuluessa liuos, jossa on 7,38 g puhdasta muurahaishappoa 40 cm³:ssa etyyliasetaatia. Huuhdellaan 5 cm³:lla etyyliasetaatia ja hämmennetään 45 minuuttia 0 - +5°C:ssa typpi-atmosfäärissä. Karbamidi suodatetaan, suodos otetaan talteen ja pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin tyhjöissä. Eristetään 28,1 g raakaa yhdistettä, joka kromatografoidaan piihappogeelillä eluoimalla etyyliasetatiin, bentseenin ja trietyyliamiinin 8:2:1-seoksella.

Lopputuotteena eristetään 19,6 g 5,5-etyleenidioksi-7-formyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä joka

kiteytetään uudestaan etyyliasetaatista (sul.p. 135°).

Analyysi: $C_{15}H_{19}NO_3$

Laskettu: C % 68,94 H % 7,32 N % 5,35

Saatu: 69,2 7,1 5,3

Vaihe D: 5,5-etyleenidioksi-7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni

14,2 g litiumaluminiumhydridiä lisätään 425 cm³:iin tetrahydrofuraania, suspensiota hämmennetään inerttikaasuatmosfäärissä, jäähdytetään alle +15°C:n lämpötilan ja lisätään 15 minuutin kuluessa liuos, jossa on 19,6 g 5,5-etyleenidioksi-7-formyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä 196 cm³:ssa tetrahydrofuraania. Seosta keitetään palautusjäähdyttäen 3 1/2 tuntia. Jäähdytetään jäillä ja lisätään hitaasti välillä +5 ja +20°C 40 cm³ ammoniumkloridin kyllästettyä vesiliuosta ja 40 cm³ tislattua vettä. Suodatetaan, suodos otetaan talteen, pestään natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, ja kuivataan sitten natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin tyhjössä.

Eristetään 18,42 g 5,5-etyleenidioksi-7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä oranssinvärisenä hartsinä.

Vaihe E: 7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-oni.

18,42 g 5,5-etyleenidioksi-7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä lisätään 184 cm³:iin 70%:sta etikkahappoa. Seosta kuumennetaan 80°C:ssa samalla hämmentäen ja inerttikaasussa pidetään 4 tuntia. Jäähdytetään ja lisätään tiipoitain +5 - +15°C:ssa 250 cm³ väkevää ammoniakiliuosta, 22°B. Uuteen etyyliasetaatilla, orgaaninen faasi otetaan talteen, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan tyhjössä kuiviin. Eristetään 15,4 g raakaa yhdistettä, joka puhdistetaan piihappogeelipylväässä eluoimalla etyyliasetaatin, bentseenin ja trietyyliamiinin 8:2:1-seoksella.

Lopputuotteena saadaan 13,4 g 7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-onia värittömän hartsin muodossa.

Vaihe F: 5-hydroksi-7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni.

6,2 g 7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-onia lisätään 88 cm³:iin tetrahydrofuraania noin

+5°C:n lämpötilassa, ja sen jälkeen noin 45 minuutin kuluessa 2,59 g litiumaluminiumhydridiä. Hämmennetään 2 tuntia ja annetaan lämpötila palata huoneen lämpötilaan. Jäähdytetään jäillä ja hydrolysoidaan 0°C:ssa lisäämällä noin 45 minuutin kuluessa 20 cm³ ammoniumkloridin kyllästettyä vesiliuosta ja sen jälkeen 20 cm³ vettä. Suodatetaan, suodos pestään 100 cm³:lla etyyliasettaattia, suodos pestään natriumkloridin puolikyllästetyllä vesiliuoksella, orgaaninen faasi kerätään, kuivataan natriumsulfaatilla ja kuivataan ja haihdutetaan kuiviin.

Saadaan 5,53 g raakaa yhdistettä joka liuotetaan 30 cm³:iin isopropyylieetteriä. Vaivataan taikinaksi, jäähdytetään, suodatetaan ja pestään isopropyylieetterillä, minkä jälkeen eristetään 3,13 g 5-hydroksi-7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä kiinteään, kideäisen valkoisen tuotteen muodossa, joka sulaa 145°C:ssa.

Esimerkki 6:

7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridi

2,51 g 7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä (valmistettu kuten esimerkissä 2 tai 5 on selitetty) lisätään 125 cm³:iin etanolia. Lisätään 2,51 g 10 %:sta palladium-hiiltä ja vetyä, jolloin 345 cm³ adsorboituu 26 minuutissa. Hämmennetään vielä 45 minuuttia vetyatmosfäärissä, katalysaattori poistetaan suodattamalla ja suodos kerätään ja haihdutetaan tyhjöissä, jolloin saadaan 2,40 g raakaa tuotetta, joka puhdistetaan kromatografoimalla ja eluoimalla kloroformin ja trietyyliamiinin 9:1-seoksella

Saadaan 2,30 g 7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä valkoisten kiteiden muodossa, sul.p. 56°C.

Hydrokloridin valmistus:

2,30 g 7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä liuotetaan 275 cm³:iin etyylieetteriä ja lisätään ti-poittain kloorivetyhapon eetteriliuosta. Saadut kiteet imusuodatetaan, pestään eetterillä ja kuivataan.

Saadaan 2,68 g 7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridia valkoisten kiteiden muodossa, sul.p. 250°C.

Analyysi: C₁₃H₂₀ Cl N

Laskettu: C % 69,16 H % 8,93 N % 6,20 Cl % 15,70

Saatu: 69,4 8,9 6,3 15,7

Esimerkki 7:

7-dimetyyliaminometyyli-9-fenyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridi

Lisätään 5,20 g 7-dimetyyliaminometyyli-5-hydroksi-5-fenyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä (isomeerien A ja B seosta) 52 cm³:iin dioksaania. Seos kuumennetaan 120°C:seen ja lisätään samalla palautusjäähdyttään 10,4 cm³ 18N rikkihappoa. Pidetään palautuslämpötilassa 15 minuuttia, jäähdytetään, lisätään jäitä ja 20 cm³ 11N ammoniakkaa. Uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaninen faasi pestään natriumkloridin puolikyllästetyllä vesiliuoksella sen jälkeen kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Pesuvedet uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan tyhjössä.

Saadaan 4,71 g raakaa yhdistettä, joka puhdistetaan kromatografoimalla piihappogeelillä ja eluoimalla sykloheksaanin, etyyliasetaatin ja trietyyliamiinin 8:2:1-seoksella. Saadaan 4,2 g 7-dimetyyliaminometyyli-9-fenyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä vaa-lean hartsin muodossa, joka kiteytyy.

Hydrokloridin valmistus

4,2 g 7-dimetyyliaminometyyli-9-fenyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä liuotetaan 500 cm³:iin etyylietteriä ja lisätään tipoit-
tain 3,5 cm³ kloorivetyhapon etyylietteriliuosta. Imusuodatetaan, pestään etyylietterillä ja kuivataan tyhjössä.

Saadaan 4,52 g hydrokloridia joka kiteytetään uudestaan etyyliasetaatin (100 cm³) ja metanolin (10 cm³) seoksesta. Saadaan 3,26 g 7-dimetyyliaminometyyli-9-fenyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridia valkeiden kiteiden muodossa, sul.p. 254°C.

Analyysi: C₂₀H₂₄ N Cl

Laskettu: C % 76,53 H % 7,70 N % 4,46 Cl % 11,29

Saatu: 76,8 7,7 4,4 11,4

Lähtöaineena käytetty 7-dimetyyliaminometyyli-5-hydroksi-5-fenyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni valmistetaan seuraavalla tavalla:

Vaihe A: 5,5-etyleenidioksi-7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni

14 g 5,5-etyleenidioksi-7-aminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä (valmistettu kuten esimerkin 5 vaiheessa B on selitetty) lisätään 280 cm³:iin asetonitriiliä ja 70 cm³:iin tetrahydrofuraania. Samalla hämmentäen ja inerttikaasussa lisätään 60,5 g formaldehydin 30%:sta vesiliuosta ja sen jälkeen nopeasti.

11,35 g natriumsyaaniboorihydridiä. Hämmennetään 20-23°C:ssa ja 35 minuutin kuluttua lisätään vettä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Kuivataan natriumsulfaatilla ja tislataan kuiviin 40°C:ssa. Saadaan 17,25 g 5,5-etyleenidioksi-7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä ruskean öljyn muodossa.

Vaihe B: 7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-oni

11,1 g 5,5-etyleenidioksi-7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä lisätään 110 cm³:iin 70%:sta etikkahappoa. Seosta kuumennetaan 75°C:ssa $\pm$ 5°C 40 minuuttia ja pidetään tässä lämpötilassa 4 1/2 tuntia samalla hämmentäen ja inerttikaasuatmosfäärissä. Näin saatua liuosta jäähdytetään jäällä ja lisätään hitaasti 500 cm³:iin natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta. pH säädetään arvoon 8 lisäämällä natriumbikarbonaattia ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään vedellä ja sen jälkeen natriumkloridin kyllästetyllä liuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjöissä. Eristetään 8,95 g 7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro 5H bentsosyklohepteeni-5-onia vaalean öljyn muodossa.

Vaihe C: 7-dimetyyliaminometyyli-5-hydroksi-5-fenyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni

Lähtemällä 190 cm³:stä etyylietteriä, 43 g:sta bromibentseeniä ja 4,01 g:sta litiumia valmistetaan fenyyllilitiumin eetteriliuos. 55 cm³ tätä liuosta jäähdytetään 0- +5°C:seen ja lisätään siihen noin 20 minuutin kuluessa 1,49 g 7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-onia liuotettuna 15 cm³:iin etyylietteriä. Hämmennetään 6 tuntia ja annetaan lämpötilan palata 20-25°C:seen. Jäähdytetään jäällä ja lisätään hitaasti 30 cm³ ammoniumkloridin kyllästettyä vesiliuosta ja sen jälkeen 30 cm³ tislattua vettä. Eetterifaasi dekantoidaan, vesifaasi uuteetaan eetterillä, yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä ja sen jälkeen natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella. Kuivaamisen jälkeen natriumsulfaatilla ja haihduttamisen jälkeen kuiviin eristetään 3,14 g raakaa yhdistettä, joka puhdistetaan piihappogeelillä eluoimalla bentseenin ja etyyliasetaatin 95:5-seoksella reaktiokomponentin poistamiseksi ja sen jälkeen bentseenin, etyyliasetaatin ja trietyyliamiinin 95:5:10-seoksella.

Tällä tavalla eristetään 412 mg 7-dimetyyliaminometyyli-5-hydroksi-5-fenyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteenin

isomeeriä A (nopeammin liikkuva isomeeri $R_f = 0,2$) heikosti keller-tävän hartsin muodossa ja sen jälkeen 1,44 g 7-dimetyyliaminometyyli-5-hydroksi-5-fenyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteenin isomeeriä B (vähemmän liikkuva isomeeri $R_f = 0,13$) kiteiden muodossa, sul.p. 122° .

Analyysi: $C_{20}H_{25} O N$ (isomeeri B)

Laskettu: C % 81,31 H % 8,53 N % 4,73

Saatu: 81,2 8,6 4,8

Esimerkki 8:

7-metyyliaminometyyli-9-fenyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridi

Vaihe A: 7-(N-metyyli-N-etoksikarbonyyli)-aminometyyli-9-fenyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni

7,74 g 7-dimetyyliaminometyyli-9-fenyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä (valmistettu kuten esimerkissä 7 on selitetty) lisätään 77 cm^3 :iin bentseeniä ja lisätään $7,7 \text{ cm}^3$ etyyliklooriformiaattia. Seosta keitetään palautusjäähdyttään 6 tuntia, lisätään $2,5 \text{ cm}^3$ etyyliklooriformiaattia ja pidetään vielä 1 1/2 tuntia palautuslämpötilassa. Jäähdytetään ja haihdutetaan kuiviin tyhjöissä.

Saadaan 10,47 g 7-(N-metyyli-N-etoksikarbonyyli)aminometyyli-9-fenyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä vaalean hartsin muodossa.

Vaihe B: 7-metyyliaminometyyli-9-fenyyli-6,7-dihydro-(5H)bentsosyklohepteeni

10,47 g 7-(N-metyyli-N-etoksikarbonyyli)-aminometyyli-9-fenyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä lisätään 104 cm^3 :iin n-butanolia. Lisätään 10,4 g kaliumhydroksidia, kuumennetaan palautusjäähdyttään inerttikaasussa ja noin 4 tunnin kuluttua lisätään 5 g kaliumhydroksidia ja pidetään vielä palautuslämpötilassa 3 tuntia. Seos jäähdytetään, uutetaan etyyliasetaatilla, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin tyhjöissä. Eristetään 8,69 g raakaa yhdistettä, joka puhdistetaan kromatografoimalla pihappogeelillä ja eluoimalla bentseenin, etyyliasetaatin ja trietyyliamiinin 95:5:10-seoksella. Eristetään 7,4 g 7-metyyliaminometyyli-9-fenyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä vaaleana öljynä.

Vaihe C: 7-metyyliaminometyyli-9-fenyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridi

5 g 7-metyyliaminometyyli-9-fenyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä liuotetaan 500 cm³:iin etyylietteriä ja sen jälkeen lisätään tipoitain kloorivedyn etyylietteriliuosta. Muodostuneet kiteet imusuodatetaan, pestään eetterillä ja kuivtaan, jolloin saadaan 5,5 g 7-metyyliaminometyyli-9-fenyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridia joka kiteytetään uudestaan isopropanolista.

Saadaan 4,9 g yhdistettä valkoisten kiteiden muodossa, sul.p. 246°C.

Analyysi: C₁₉H₂₂ N Cl

Laskettu: C % 76,10 H % 7,39 N % 4,67 Cl % 11,82

Saatu: 76,3 7,5 4,5 12,1

Esimerkki 9:

7-metyyliaminometyyli-9-fenyyli-6,7,8,9-tetrahydro [5H]bentsosyklohepteeni-hydrokloridi

1,14 g 7-metyyliaminometyyli-9-fenyyli-6,7-dihydro [5H]bentsosyklohepteeniä (valmistettu esimerkin 8 mukaan) lisätään 60 cm³:iin etanolia ja sen jälkeen lisätään 1,14 g 10%:sta palladium-hiiltä. Hydrataan kunnes 132 cm³ vetyä on imeytynyt, noin 50 minuuttia. Annetaan seoksen olla vielä 1 tunnin ajan samalla hämmentäen vety-atmosfäärissä, minkä jälkeen katalysaattori suodatetaan pois. Suodos otetaan talteen ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 1,23 g raakaa yhdistettä, johon lisätään 2,26 g samaa yhdistettä, joka on valmistettu samoissa olosuhteissa edellisessä kokeessa. Koko määrä, t.s. 3,5 g, puhdistetaan kromatografoimalla piihappogeelillä ja eluoimalla bentseenin, etyyliasetaatin ja trietyyliamiinin 7:3:1-seoksella. Eristetään 2,8 g 7-metyyliaminometyyli-9-fenyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä.

Hydrokloridin valmistus

2,8 g edellämainittua yhdistettä liuotetaan 500 cm³:iin etyylietteriä ja lisätään tipoitain kloorivedyn kyllästettyä etyylietteriliuosta. Muodostuneet kiteet imusuodatetaan, pestään eetterillä, jolloin saadaan 2,75 g epäpuhdasta hydrokloridia joka kiteytetään uudestaan metanolista.

Saadaan 2,11 g 7-metyyliaminometyyli-9-fenyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridia valkoisten kiteiden muodossa, sul.p. 315°C.

Analyysi: $C_{19}H_{24}NCl$

Laskettu: C % 75,59 H % 8,01 N % 4,63

Saatu: 75,6 8,2 4,5

Esimerkki 10:

9-bentsyyli-7-dimetyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridi

Vaihe A: 9-bentsyyli-7-dimetyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni ja 9-bentsylideeni-7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro 5H bentsosyklohepteenin isomeerit A ja B.

5,99 g 5-bentsyyli-7-dimetyyliaminometyyli-5-hydroksi-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä lisätään 60 cm³:iin dioksaania. Seos kuumennetaan 120°C:seen ja lisätään 12 cm³ 18N rikkihappoa. Seosta hämmennetään 10 minuuttia palautusjäähdyttäen, jäähdytetään, lisätään jäitä ja sen jälkeen 11N ammoniakkia kunnes pH arvo on yli 10. Uutetaan etyyliasetaatilla, uute pestään vedellä ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, pesuvedet uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin.

Eristetään 6,2 g raakaa yhdistettä, joka puhdistetaan kromatografoimalla piihappogeelillä ja eluoimalla petrolieetterin ja trietyyliamiinin 95:5-seoksella, ja eristetään seuraavassa järjestyksessä:

a) 592 mg 9-bentsylideeni-7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro 5H bentsosyklohepteenin isomeeriä A.

IR-spektri (kloroformi):

C = C kohdassa 1632 cm⁻¹

aromaattinen 1600 cm⁻¹, 1574 cm⁻¹, 1492 cm⁻¹ ja 1484 cm⁻¹

IR-spektri (etanoli):

Infl. 224 nm E $\frac{1}{1 \text{ cm}}$ % = 840

maks. 264 nm E $\frac{1}{1 \text{ cm}}$ % = 440 $\epsilon = 12800$

b) 283 mg 9-bentsylideeni-7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteenin isomeeriä B.

IR-spektri (kloroformi):

C = C kohdassa 1634 cm⁻¹

aromaattinen 1603 cm⁻¹, 1578 cm⁻¹, 1489 cm⁻¹, 1487 cm⁻¹

3. aromaattinen juova $\sim 1500 \text{ cm}^{-1}$

UV-spektri (etanoli):

maks. kohdassa 262 nm E $\frac{1}{1 \text{ cm}}$ % = 524 $\epsilon = 15250$

c) 2,7 g 9-bentsyyli-7-dimetyyliaminometyyli-6,7-dihydro (5H)bentsosyklohepteeniä

IR-spektri (kloroformi):

C = C kohdassa 1634 cm^{-1}

aromaattinen 1606 cm^{-1} , 1498 cm^{-1} , 1489 cm^{-1}

UV-spektri (etanoli):

maks. kohdassa $248,5 \text{ nm}$ $E \frac{1\%}{1 \text{ cm}} = 330 \epsilon = 9600$

Vaihe B: 9-bentsyyli-7-dimetyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridi

2,7 g 9-bentsyyli-7-dimetyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä liuotetaan 320 cm^3 :iin etyylietteriä ja lisätään tipoittain kloorivetyhapon kyllästettyä etteriliuosta. Muodostuneet kiteet imusuodatetaan, pestään etterillä ja kuivataan tyhjössä. Saadaan 2,82 g hydrokloridia joka kiteytetään uudestaan etyyliasetaatin ja metanolin seoksesta ja sen jälkeen isopropanolista.

Saadaan lopuksi 2,54 g 9-bentsyyli-7-dimetyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridia valkoisten kiteiden muodossa, sul.p. 221°C .

Analyysi: $\text{C}_{21} \text{H}_{26} \text{Cl N}$

Laskettu: C % 76,92 H % 7,99 N % 4,27 Cl % 10,81

Saatu: 76,9 8,1 4,5 10,9

Lähtöaineena käytetty 5-bentsyyli-7-dimetyyliaminometyyli-5-hydroksi-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

196 cm^3 :iin bentsyylimagnesiumkloridin tetrahydrofuraaniliuosta (1,1 mooli/litra) joka on jäädytetty jäähauteessa, lisätään tipoittain 5°C :ssa n. 3 l/4 tunnin sisällä 4,68 g 7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-onia (valmistettu kuten esimerkin 7 vaiheessa B on selitetty) ja 94 cm^3 tetrahydrofuraania. Seos huuhdellaan 10 cm^3 :llä tetrahydrofuraania, hämmennetään 1 tunti $0-+5^\circ\text{C}$:ssa ja annetaan lämpötilan nousta huoneen lämpötilaan. Hämmennetään 18 tuntia, jäädytetään ja lisätään hitaasti 50 cm^3 ammoniumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Suodatetaan, uutetaan etyyliasetaatilla, pestään vedellä ja sen jälkeen natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin tyhjössä.

Saadaan 17 g raakaa yhdistettä, joka puhdistetaan kromatografoimalla piihappogeelillä ja eluoimalla sykloheksaanin, etyyli-

asetaatin ja trietyyliamiinin 5:5:1-seoksella

Saadaan 5,99 g 5-bentsyyli-7-dimetyyliaminometyyli-5-hydroksi-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä hartsin muodossa.

Esimerkki 11:

9-bentsylideeni-7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteenin isomeerin A hydrokloridi

557 mg 9-bentsylideeni-7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteenin isomeeria A (saatu esimerkin 10 vaiheen A mukaan) liuotetaan 67 cm³:iin etyylietteriä ja lisätään vähitellen kloorivetyhapon kyllästettyä etteriliuosta. Muodostuneet kiteet imusuodatetaan, pestään etterillä ja kuivataan tyhjössä. Saadaan 596 mg hydrokloridia joka kiteytetään uudestaan etyyliasetaatin ja metyleenikloridin seoksesta. Metyleenikloridi poistetaan tislaamalla, jäännös jäähdytetään jäällä, suodatetaan, pestään etyyliasetaatilla ja kuivataan.

Saadaan 529 mg 9-bentsylideeni-7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteenin isomeerin A hydrokloridia valkoisten kiteiden muodossa, sul.p. 208°C.

Analyysi: C₂₁ H₂₆ Cl N

Laskettu: C % 76,92 H % 7,99 N % 4,27 Cl % 10,81

Saatu: 76,6 8,2 4,5 10,5

Esimerkki 12:

9-bentsylideeni-7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteenin isomeerin B hydrokloridi

220 mg 9-bentsylideeni-7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteenin isomeeriä B (saatu esimerkin 10 vaiheen A mukaan) liuotetaan 26 cm³:iin etyylietteriä ja lisätään tipoittain kloorivedyn kyllästettyä etyylietteriliuosta.

Muodostuneet kiteet imusuodatetaan, pestään etterillä ja kuivataan tyhjössä.

Saadaan 229 mg hydrokloridia joka kiteytetään uudestaan etyyliasetaatin ja metyleenikloridin seoksesta. Metyleenikloridi poistetaan tislaamalla, jäännös jäähdytetään jäällä, suodatetaan, pestään etyyliasetaatilla ja kuivataan.

Saadaan 195 mg 9-bentsylideeni-7-dimetyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteenin isomeerin B kloorihydraattia valkoisten kiteiden muodossa, sul.p. 224°C.

Analyysi: $C_{21}H_{26}ClN$

Laskettu: C % 76,92 H % 7,99 N % 4,27 Cl % 10,81

Saatu: 76,6 8,2 4,5 11,1

Esimerkki 13:

7-aminometyyli-2-kloori-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni

24,8 g 3-kloori-5-hydroksi-7-aminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä lisätään 500 cm³:iin dioksaania.

Seos kuumennetaan 120°C:seen ja lisätään 50 cm³ 18N rikkihappoa.

Keitetään palautusjäähdyttään 2 tuntia, jäähdytetään, lisätään

200 g jäitä ja sen jälkeen 11N ammoniakkaa kunnes pH on yli 10.

Uutetaan etyyliasetaatilla, uute pestään vedellä, kuivataan natrium-sulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin tyhjössä.

Saadaan 22,1 g raakaa yhdistettä, joka kromatografoidaan piihappogeelillä ja eluoidaan bentseenin, metanolin ja trietyyliamiinin 9:1:1-seoksella, jolloin saadaan 9,1 g 7-aminometyyli-2-kloori-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä keltaisen öljyn muodossa.

Analyysi: $C_{12}H_{14}NCl$

Laskettu: Cl % 17,0

Saatu: 16,9

Lähtöaineena käytetty 3-kloori-5-hydroksi-7-aminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Vaihe A: 1- ja 3-kloori-bentsosuberonien seos

400 g bentsosuberonia liuotetaan 1600 cm³:iin 1,1,2,2-tetrakloorietaania ja lisätään 0°C:ssa 20 minuutin kuluessa 797 g aluminiumkloridia. Sen jälkeen lisätään 20°C:ssa 5 1/2 tunnin aikana 166 cm³ tiivistettyä klooria ja pidetään 20-25°C:ssa yli yön. Sen jälkeen seos kaadetaan varovasti 17°C:ssa veden, jään ja kloorivetyhapon seokseen. Uutetaan metyleenikloridilla, orgaaninen faasi pestään kloorivetyhapolla, sen jälkeen vedellä ja natriumbikarbonaatilla, kuivataan, haihdutetaan kuiviin ja jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä eluoimalla bentseenillä..

Saadaan 217 g haluttujen isomeerien seosta.

Vaihe B: 1- ja 3-kloori-6-bromibentsosuberonien seos.

Kuumennetaan palautusjäähdyttään 45 minuuttia seosta, jossa on 656 g kuparibromidia ja 3200 cm³ etyyliasetaattia, ja lisätään yhden tunnin kuluessa samalla palautusjäähdyttään liuos, jossa on 328 g vaiheessa A saatujen isomeerien seosta 1600 cm³:ssa kloroformia. Seos pidetään palautuslämpötilassa 3 tuntia ja lisätään

uudestaan 151 g kuparibromidia. Seos jäädytetään, suodatetaan, suodos pestään suolavedellä, kuivataan ja haihdutetaan liuotin pois.

Saadaan 465 g haluttua raakatuotetta, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Vaihe C: 1- ja 3-kloori-8,9-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-onin seos

465 g edellisessä vaiheessa saatua seosta liuotetaan 5 litraan dimetyyliformamidia ja lisätään 459 g litiumkarbonaattia ja 459 g litiumbromidia, kuumennetaan 110°C :ssa 2 1/2 tuntia, jäädytetään, suodatetaan, laimennetaan metyleenikloridilla, liuos pestään suolavedellä, kuivataan ja haihdutetaan liuotin.

Saadaan 397 g haluttua raakayhdistettä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Vaihe D: 1- ja 3-kloori-7-syano-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-oni

Lisätään 54,6 g edellisessä vaiheessa saatua seosta 1100 cm^3 :iin metanolia, 110 cm^3 :iin tetrahydrofuraania, 55 cm^3 :iin asetoni-syaanihydriiniä ja 110 cm^3 :iin kaliumkarbonaatin vesiliuosta joka sisältää 10 g/100 cm^3 . Keitetään palautusjäädyttären 1 1/2 tuntia, jäädytetään 20°C :seen, lisätään 9,1 cm^3 etikkahappoa ja väkevöidään sen jälkeen tyhjössä 400 cm^3 :iin. Lisätään 500 cm^3 etyyliasettaattia, dekantoidaan, pestään vedellä ja kyllästetään natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin.

Saadaan 68 g 1- ja 3-kloori-7-syano-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-onin seosta joka puhdistetaan kromatografiomalla piihappogeelillä ja eluoimalla (2,5 kg:n paineessa) sykloheksaanin ja etyyliasettaatin 8:2-seoksella. Eristetään ensin 20,28 g 1-kloori-7-syano-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-onia ja sen jälkeen 15,74 g 3-kloori-7-syano-6,7,8,9-tetrahydro[5H]bentsosyklohepteeni-5-onia.

a) 1-kloori-7-syano-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-onin kiteytys

Liuotetaan 40 cm^3 :iin isopropyylieetteriä 20,28 g edellä saatua 1-kloori-7-syano-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-onia, jäädytetään seos, muodostuneet kiteet imetään pois ja pestään isopropyylieetterillä. Kuivaamisen jälkeen eristetään 15,1 g 1-kloori-7-syano-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-

5-onia valkoisten kiteiden muodossa, sul.p. 75°C.

Analyysi: $C_{12}H_{10} O N Cl$

Laskettu: C % 65,61 H % 4,58 N % 6,37 Cl % 16,11

Saatu: 65,6 4,6 6,4 16,0

b) 3-kloori-7-syano-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-onin kiteytys

30 cm³:iin isopropyylieetteriä liuotetaan 15,74 g edellä saatua 3-kloori-7-syano-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-onia, jäähdytetään, muodostuneet kiteet imusuodatetaan ja pestään isopropyylieetterillä. Kuivaamisen jälkeen eristetään 10,91 g 3-kloori-7-syano-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-onia valkoisten kiteiden muodossa, sul.p. 77°C.

Analyysi: $C_{12}H_{10} O N Cl$

Laskettu: C % 65,61 H % 4,58 N % 6,37 Cl % 16,11

Saatu: 65,8 4,5 6,4 15,9

Vaihe E: 3-kloori-5-hydroksi-7-aminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni

21,9 g 3-kloori-7-syano-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-onia liuotetaan 330 cm³:iin tetrahydrofuraania. Seos jäähdytetään +5 - +10°C:seen ja lisätään noin 45 minuutin kuluessa 7,6 g litiumaluminiumhydridiä. Seosta hämmennetään 2 tuntia ja annetaan lämpötilan nousta. Seos jäähdytetään uudestaan +5 - +10°C:seen ja lisätään 40 cm³ ammoniumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Suodatetaan, suodos uutetaan etyyliasetaatilla, pestään vedellä ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan natriumsulfaattilla ja väkevöidään kuiviin.

Saadaan 15,7 g 3-kloori-5-hydroksi-7-aminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä keltaisen hartsin muodossa, jota käytetään sellaisenaan.

Esimerkki 14:

2-kloori-7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridi

Vaihe-A: 2-kloori-7-formyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni

5,21 g 7-aminometyyli-2-kloori-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä (saatu esimerkin 13 mukaan) lisätään 78 cm³:iin etyyliasetaatia. Seos jäähdytetään ja lisätään 0 - +5°C:ssa 10,4 g di-sykloheksyylikarbodi-imidiä ja sen jälkeen noin 25 minuutin kuluessa liuos, jossa on 2,32 g muurahaishappoa 11,5 cm³:ssa etyyliasetaatia. Seosta hämmennetään 45 minuuttia, suodatetaan, suodos

otetaan talteen, pestään vedellä, natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin.

Saadaan 8 g raakaa yhdistettä, joka kromatografoidaan piihappogeelillä ja eluoidaan bentseenin, etyyliasetaatin ja trietyyliamiinin 3:7:1-seoksella. Eristetään 5,5 g 2-kloori-7-formyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä kiteisenä, sul.p. 80°C.

Vaihe B: 2-kloori-7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni

Jäähdytetään 0 - +10°C:seen 210 cm³:iin tetrahydrofuraania ja lisätään pieninä annoksina 7 g litiumaluminiumhydridiä ja sen jälkeen samassa lämpötilassa ja noin 20 minuutin kuluessa liuos, jossa on 8,67 g 2-kloori-7-formyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä 87 cm³:ssa tetrahydrofuraania. Seosta keitetään palautusjäähdyttäen 3 1/2 tuntia. Jäähdytetään jäähauteessa ja lisätään varovasti 60 cm³ ammoniumkloridin kyllästettyä liuosta. Suodatetaan, suodos väkevöidään 100 cm³ tilavuuteen, uutetaan etyyliasetaatilla, uute pestään natriumkloridin puolikyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin.

Saadaan 8 g vaaleata öljyä, joka kromatografoidaan piihappogeelillä ja eluoidaan etyyliasetaatin, bentseenin ja trietyyliamiinin 7:3:1-seoksella ja eristetään kaksi fraktiota, jotka muodostuvat 2,07 g:sta 2-kloori-7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä hartsin muodossa ja 2,08 g:sta 2-kloori-7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä hartsin muodossa.

Vaihe C: 2-kloori-7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridi

2,08 g 2-kloori-7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä liuotetaan 240 cm³:iin kloorivedyllä kyllästettyä etyylietteriä. Muodostuneet kiteet imusuodatetaan, pestään eetterillä, liuotetaan mahdollisimman pieneen määrään etanolia, suodatetaan ja lisätään lämmössä 100 cm³ etyyliasetaattia. Seos väkevöidään, jäähdytetään jäällä, muodostunut tuote imusuodatetaan ja pestään etyyliasetaatilla.

Kuivaamisen jälkeen saadaan 1,62 g 2-kloori-7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridia, sul.p.

240°C.

Analyysi: $C_{13}H_{17}Cl_2N$

Laskettu: C % 60,47 H % 6,63 N % 5,42 Cl % 27,46

Saatu: 60,6 6,8 5,5 27,2

Esimerkki 15:

2-kloori-7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridi

1,23 g 2-kloori-7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä (saatu esimerkin 14 vaiheen B mukaan) liuotetaan 150 cm³:iin etyylietteriä ja lisätään tipoittain kloorivetyhapon kyllästettyä etyylietteriliuosta. Erottunut tuote imusuodatetaan, pestään eetterillä, liuotetaan mahdollisimman pieneen määrään metyleenikloridia, lisätään 40 cm³ etyyliasetaattia, seos väkevöidään 10 cm³:iin, jäähdytetään jäällä, muodostuneet kiteet imusuodatetaan ja pestään etyyliasetaatilla.

Uudelleenkiteyttämisen jälkeen isopropanolista saadaan 1,04 g 2-kloori-7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridia valkoisten kiteiden muodossa, sul.p. 224°C.

Analyysi: $C_{13}H_{19}Cl_2N$

Laskettu: C % 60,0 H % 7,36 N % 5,38 Cl % 27,25

Saatu: 59,7 7,6 5,4 27,0

Esimerkki 16:

4-kloori-7-aminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni

12,5 g 1-kloori-5-hydroksi-7-aminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä liuotetaan 250 cm³:iin dioksaania. Seos kuumennetaan 120°C:seen ja lisätään 25 cm³ 18N rikkihappoa. Seosta hämmennetään 2 tuntia palautusjäähdyttären, jäähdytetään ja lisätään ammoniakkia kunnes pH-arvo on yli 10. Vesifaasi uuteaan etyyliasetaatilla kyllästämisen jälkeen natriumkloridilla. Orgaaninen faasi pestään natriumkloridin puolikyllästetyllä liuoksella, ja sen jälkeen natriumkloridin kyllästetyllä liuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla, ja haihdutetaan kuiviin. Eristetään 10,8 g raakaa yhdistettä, joka puhdistetaan kromatografoimalla piihappogeelillä ja eluoimalla bentseenin, metanolin ja trietyyliamiinin 95:5:10-seoksella ja eristetään näin 5,93 g 4-kloori-7-aminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä keltaisen öljyn muodossa.

Lähtöaineena käytetty 1-kloori-5-hydroksi-7-aminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni voidaan valmistaa seuraavalla tavalla.

Lisätään 18,35 g 1-kloori-7-syano-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-5-onia (valmistettu kuten esimerkin 13 vaiheessa D on selitetty) 275 cm³:iin tetrahydrofuraania. Seos sijoitetaan jäähauteeseen ja lisätään noin 30 minuutin sisällä 6,32 g litium-aluminiumhydridiä. Hämmennetään 2 tuntia samalla kun lämpötilan annetaan nousta huoneen lämpötilaan. Seos jäädytetään uudestaan ja lisätään 30 cm³ ammoniumkloridin kyllästettyä vesiliuosta ja sen jälkeen 30 cm³ tislattua vettä. Suodatetaan, suodos pestään natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan natriumsulfaattilla ja väkevöidään kuiviin tyhjössä.

Saadaan 17,6 g 1-kloori-5-hydroksi-7-aminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä kiteisenä, sul.p. 175°C.

Esimerkki 17:

4-kloori-7-dimetyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridi

5,9 g 4-kloori-7-aminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä (valmistettu kuten esimerkissä 16 on selitetty) lisätään 118 cm³:iin asetonitriiliä ja 28,5 g formaldehydin vesipitoista liuosta, joka sisältää 30 g formaldehydiä 100 g kohti. Lisätään 60 cm³ tetrahydrofuraania ja sen jälkeen 2,86 g natriumsyaaniborihydridiä. Seosta hämmennetään 1 tunti 20-25°C:ssa, laimennetaan 100 cm³:llä vettä ja 150 cm³:llä etyyliasetaattia, dekantoidaan, orgaaninen faasi otetaan talteen ja pestään vedellä. Kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin.

Saadaan 7,8 g raakaa yhdistettä, joka puhdistetaan kromatografoimalla piihappogeelillä ja eluoimalla bentseenin, etyyliasetaatin ja trietyyliamiinin 9:1:1-seoksella. Saadaan 3,7 g 4-kloori-7-dimetyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä.

Hydrokloridin valmistus

3,7 g 4-kloori-7-dimetyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä liuotetaan 370 cm³:iin etyylietteriä ja lisätään tipoittain kloorivetyhapon kyllästettyä etyylietteriliuosta. Suodatetaan, pestään etterillä, kuivataan jolloin saadaan 3,21 g 4-kloori-7-dimetyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridia valkoisten kiteiden muodossa, sul.p. 230°C.

Analyysi: $C_{14}H_{19}Cl_2 N$

Laskettu: C % 61,77 H % 7,03 N % 5,14 Cl % 26,05

Saatu: 61,6 6,9 5,1 26,1

Esimerkki 18:

4-kloori-7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridi

2,07 g 1-kloori-5-hydroksi-7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä liuotetaan 41 cm³:iin dioksaania. Seos kuumennetaan 120°C:seen ja lisätään 4,1 cm³ 18N rikkihappoa. Seosta kuumennetaan 1 tunti palautusjäähdyttään, jäähdytetään ja lisätään 40 g jäitä ja sen jälkeen ammoniakkia kunnes pH on yli 10. Vesifaasi kyllästetään natriumkloridilla, uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaninen faasi pestään natriumkloridin puolikyllästetyllä vesiliuoksella, ja sen jälkeen natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella.

Orgaaninen faasi kuivataan, haihdutetaan kuiviin ja jäännös liuotetaan bentseeniin. Suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin jolloin saadaan 1,68 g raakaa yhdistettä keltaisen öljyn muodossa. Näin valmistettu raaka yhdiste yhdistetään edellä mainituissa olosuhteissa aikaisemmin valmistetun tuotteen kanssa, t.s. yhteensä 5,20 g. Tuote puhdistetaan kromatografoimalla piihappogeelillä ja eluomalla bentseenin, metanolin ja trietyyliamiinin 95:5:10-seoksella. Eristetään 2 g 4-kloori-7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä keltaisen öljyn muodossa.

Hydrokloridin valmistus

2 g 4-kloori-7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeniä liuotetaan 250 cm³:iin etyylietteriä ja lisätään tiipottain kloorivedyn kyllästettyä eetteriliuosta. Muodostuneet kiteet imusuodatetaan, pestään etyylietterillä ja kuivataan. Saadaan 2,1 g hydrokloridia, sul.p. 166°C, joka kiteytetään uudestaan isopropanolista.

Lopputuotteena saadaan 1,72 g 4-kloori-7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridia valkoisten kiteiden muodossa, sul.p. 169°C.

Analyysi: $C_{13}H_{17}Cl_2 N$

Laskettu: C % 60,47 H % 6,63 N % 5,42 Cl % 27,46

Saatu: 60,3 6,6 5,5 27,3

Lähtöaineena käytetty 1-kloori-5-hydroksi-7-metyyliamino-metyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Vaihe A: 1-kloori-7-formyyliaminometyyli-5-hydroksi-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni

16,6 g 1-kloori-5-hydroksi-7-aminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä, (valmistettu kuten esimerkissä 16 on selitetty) liuotetaan 250 cm³:iin etyyliasetaattia. Lisätään 250 cm³ tetrahydrofuraania, joka on jäädytetty 0- +5°C:seen ja lisätään nopeasti 30,5 g disykloheksyylikarbodi-imidiä ja sen jälkeen noin 20 minuutin kuluessa 5,6 g muurahaishappoa 30 cm³:ssä etyyliasetaattia. Seosta hämmennetään 45 minuuttia 0-5°C:ssa, suodatetaan, suodos pestään natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja sen jälkeen natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin. Eristetään 19,39 g raakaa yhdistettä, joka kiteytetään etyyliasetaatista.

Saadaan 6,95 g haluttua yhdistettä, sul.p. 159°C.

Vaihe B: 1-kloori-5-hydroksi-7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni

140 cm³:iin jäädytettyä tetrahydrofuraania lisätään 5,2 g litiumaluminiumhydridiä. Lisätään pienenä annoksena noin 20 minuutin kuluessa ja +5°C:ssä liuos, jossa on 6,95 g 1-kloori-7-formyyliaminometyyli-5-hydroksi-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä 69 cm³:ssa tetrahydrofuraania. Seosta kuumennetaan palautusjäädyttään 3 1/2 tuntia, jäädytetään jäähauteessa ja lisätään 10 cm³ ammoniumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Suodatetaan, suodos uutetaan etyyliasetaatilla, pestään natriumkloridin puolikyllästetyllä liuoksella ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella. Kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin.

Saadaan 6,1 g 1-kloori-5-hydroksi-7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeniä valkoisten kiteiden muodossa, sul.p. 176°C.

Analyysi: C₁₃H₁₈Cl N O

Laskettu: Cl % 14,19

Saatu: 14,0

Esimerkki 19:

Valmistetaan seuraavan koostumuksen omaavia tabletteja:

7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro[5H]bentsosyklohepteeni-hydrokloridia

25 mg

kantaja-aineena tablettia kohti loppupainoon

200 mg

Kantaja-aineen koostumus: laktoosi, talkki, amidoni, magnesium-stearaatti.

Esimerkki 20:

Valmistetaan seuraavan koostumuksen omaava ruiskutettava liuos:

7-metyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridia	25 mg
Vesipitoinen kantaja-aine ruiskutettavia valmisteita varten	2 ml

Esimerkki 21:

Valmistetaan seuraavan koostumuksen omaavia tabletteja:

7-metyyliaminometyyli-6,7,8,9-tetrahydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridia	25 mg
Kantaja-aineena tablettia kohti loppupainoon	200 mg

Kantaja-aineen koostumus: laktoosi, talkki, amidoni, magnesium-stearaatti.

Esimerkki 22:

Valmistetaan seuraavan koostumuksen omaavia tabletteja:

7-aminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridia	25 mg
Kantaja-aineena tablettia kohti loppupainoon	200 mg

Kantaja-aineen koostumus: laktoosi, talkki, amidoni, magnesium-stearaatti.

Esimerkki 23:

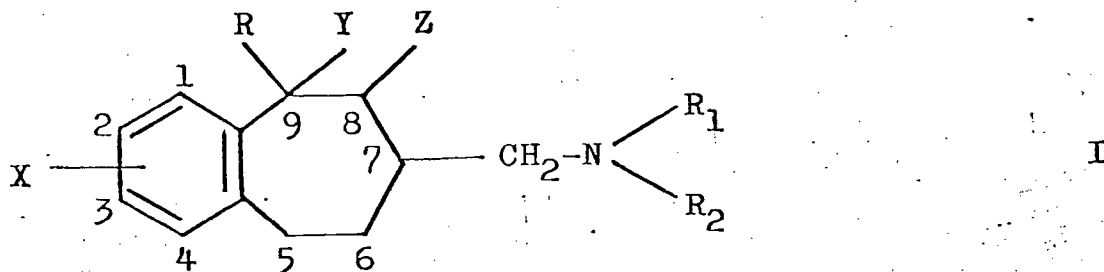
Valmistetaan seuraavan koostumuksen omaavia tabletteja:

4-kloori-7-dimetyyliaminometyyli-6,7-dihydro(5H)bentsosyklohepteeni-hydrokloridia	25 mg
Kantaja-aineena tablettia kohti loppupainoon	200 mg

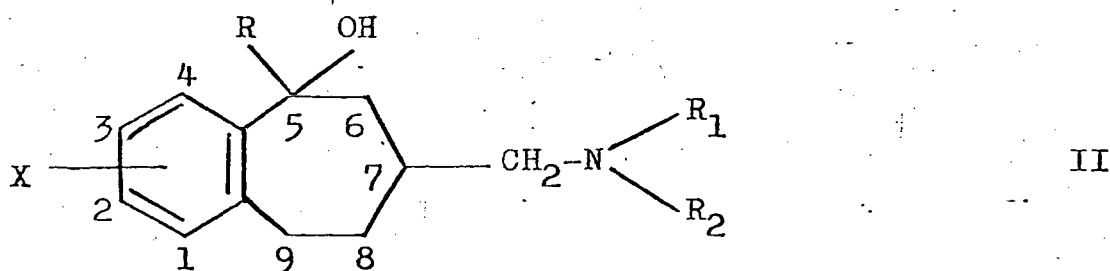
Kantaja-aineen koostumus: laktoosi, talkki, amidoni, magnesium-stearaatti.

Patenttivaatimukset: 26

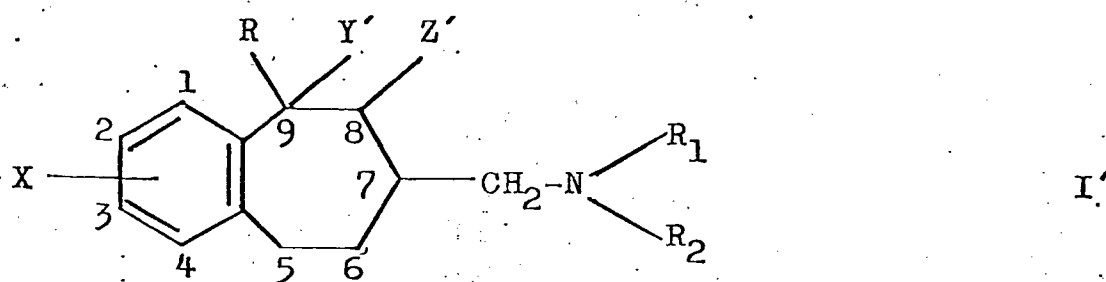
1. Menetelmä uusien aminometyylibentsohepteenijohdannaisten ja niiden additiosuolojen valmistamiseksi orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa, joiden johdannaisten yleinen kaava on



jossa X tarkoittaa vety- tai halogeeniatomia, fluoria lukuunottamatta, joka halogeeniatomi on fenyyliytimen 2- tai 4-asemassa, R tarkoittaa vetyatomia, 1-3 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää tai fenyyliiryhmää, joka voi olla substituoitu fluori- tai klooriatomilla tai metyyli- tai metoksiryhmällä, tai bentsyyliiryhmää, tai R tarkoittaa Y:n kanssa bentsylideeniryhmää, Y tarkoittaa vetyatomia tai yhdessä R:n kanssa bentsylideeniryhmää, tai Y muodostaa Z:n kanssa hiili-hiili-kaksoissidoksen, Z tarkoittaa vetyatomia tai muodostaa yhdessä Y:n kanssa hiili-hiilikaksoissidoksen, R_1 ja R_2 , jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, tarkoittavat vetyatomia tai metyyliiryhmää, tai kun ryhmät R_1 ja R_2 tarkoittavat vetyatomia, R tarkoittaa myös vetyatomia, t u n n e t t u siitä, että dehydratisoidaan yhdiste, jonka kaava on



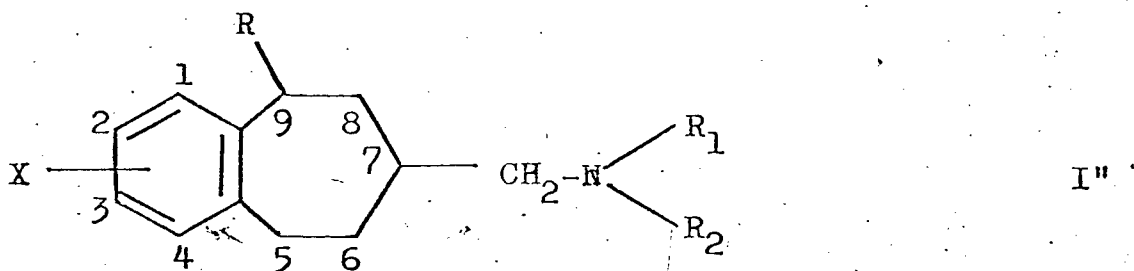
jossa X, R, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



jossa X, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä ja R tarkoittaa vetyatomia, 1-3 hiiliatomia sisältävää alkyyli- tai fenyyliryhmää, joka voi olla substituoitu fluori- tai klooriatomilla, metyyli- tai metoksiryhmällä, tai bentsyyli- tai bentsyyliryhmällä, tai R tarkoittaa yhdessä Y':n kanssa bentsylideeniryhmää, Y' tarkoittaa yhdessä R:n kanssa bentsylideeniryhmää tai muodostaa yhdessä Z':n kanssa hiili-hiili-kaksoissidoksen ja Z' tarkoittaa vetyatomia tai muodostaa yhdessä Y':n kanssa hiili-hiili-kaksoissidoksen, ja

joko eristetään tämä yhdiste ja mahdollisesti muutetaan suolaksi,

tai pelkistetään kaavan I' mukainen yhdiste yhdisteeksi, jonka kaava on

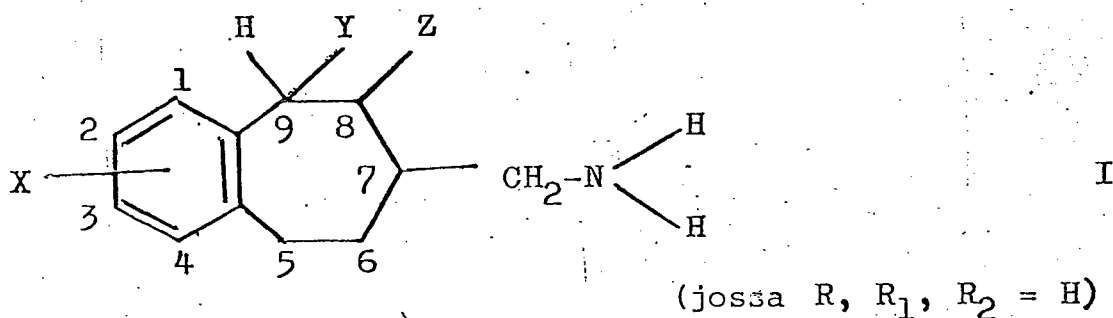


jossa X, R, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja eristetään tämä yhdiste ja mahdollisesti muutetaan se suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaisia johdannaisia, sekä niiden additiosuoloja orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa, jossa kaavassa X tarkoittaa vetyatomia tai klooriatomia, R tarkoittaa vetyatomia, metyyli- tai fenyyliryhmää, bentsyyli- tai bentsyyliryhmää tai R muodostaa yhdessä Y:n kanssa bentsylideeniryhmän, ja Y, Z, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin vaatimuksessa 1.

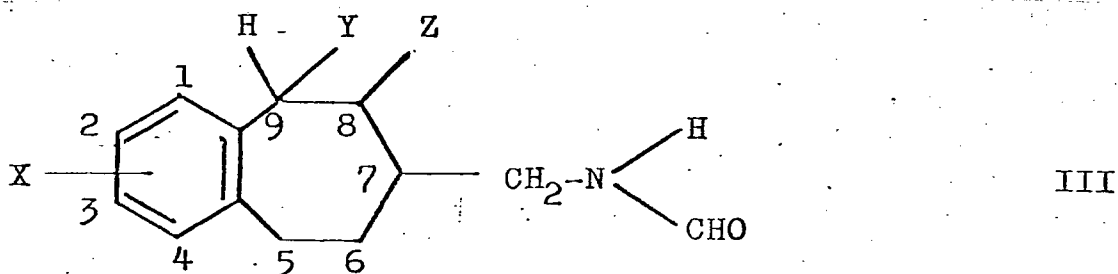
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaisia johdannaisia ja niiden additiosuoloja orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa, jossa kaavassa X tarkoittaa vety- tai klooriatomia, R tarkoittaa vetyatomia, Y tarkoittaa vetyatomia tai muodostaa Z:n kanssa hiili-hiili-kaksoissidoksen, Z tarkoittaa vetyatomia tai muodostaa Y:n kanssa hiili-hiili-kaksoissidoksen ja R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin vaatimuksessa 1.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaisten johdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa I R tarkoittaa vetyatomia, R_2 metyyliiryhmää ja X, Y, Z ja R_1 tarkoittavat samaa kuin vaatimuksessa 1, jolloin ensin valmistetaan patenttivaatimuksen 1 menetelmän mukaisesti johdannainen, jonka kaava on

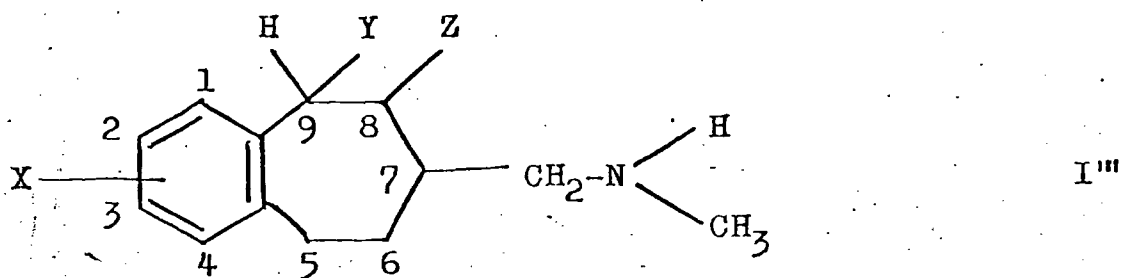


jossa X, Y ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, t u n n e t t u siitä, että näin valmistettu kaavan I mukainen tuote saatetaan reagoimaan

joko muurahaishapon kanssa disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on

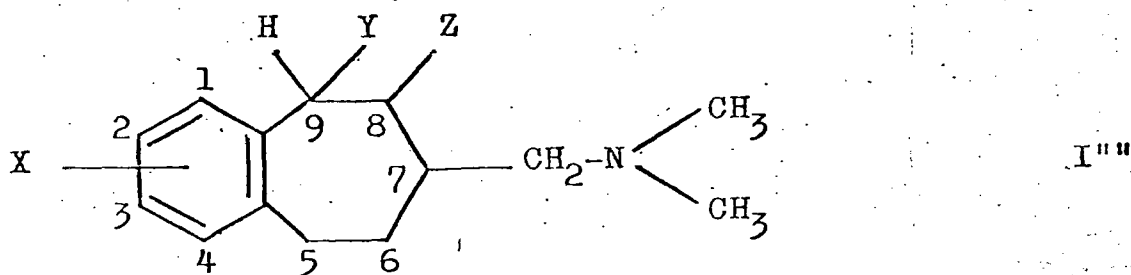


jossa X, Y ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, minkä jälkeen tämä yhdiste pelkistetään yhdisteeksi, jonka kaava on



jossa X, Y ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, ja mahdollisesti muutetaan tämä yhdiste suolaksi

tai formaldehydin natriumsyaaniboorihydridin kanssa yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



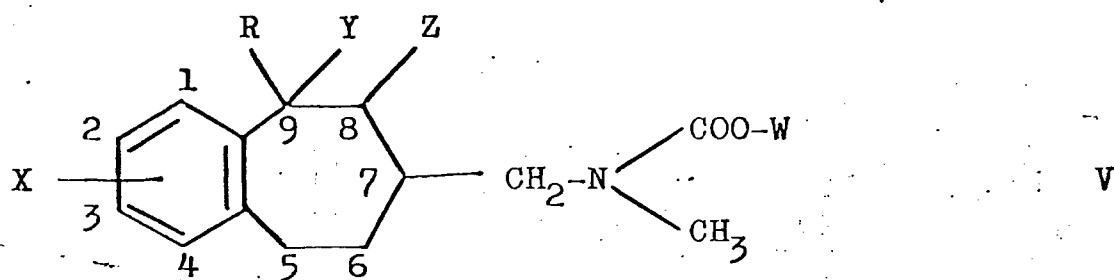
jossa X, Y ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, ja mahdollisesti muutetaan tämä yhdiste suolaksi.

5. Patenttivaatimuksen 1 tai 4 mukainen menetelmä, patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaisten johdannaisten valmistamiseksi, sekä niiden suolojen valmistamiseksi jossa kaavassa R_1 tarkoittaa vetyatomia, R_2 metyyliryhmää ja R, X, Y ja Z tarkoittavat samaa kuin vaatimuksessa 1 jolloin vaatimuksen 1 tai 4 mukaisen menetelmän mukaan ensin valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat metyyliryhmää ja R, X, Y ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, t u n n e t t u siitä, että näin valmistettu kaavan I mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan alkyylidiklooriformiaatin kanssa, jonka kaava on



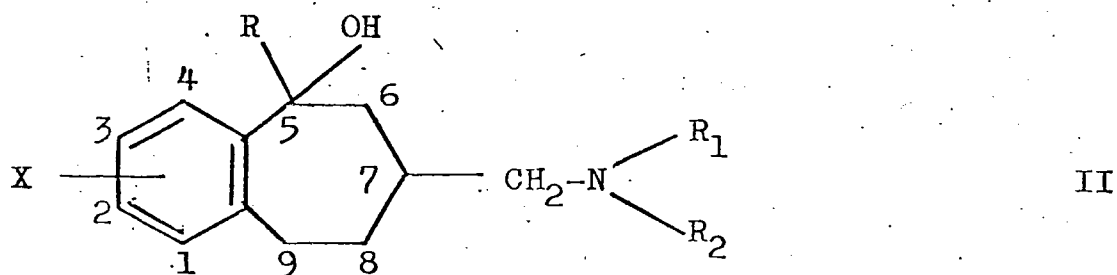
IV

jossa W tarkoittaa 1-3 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on

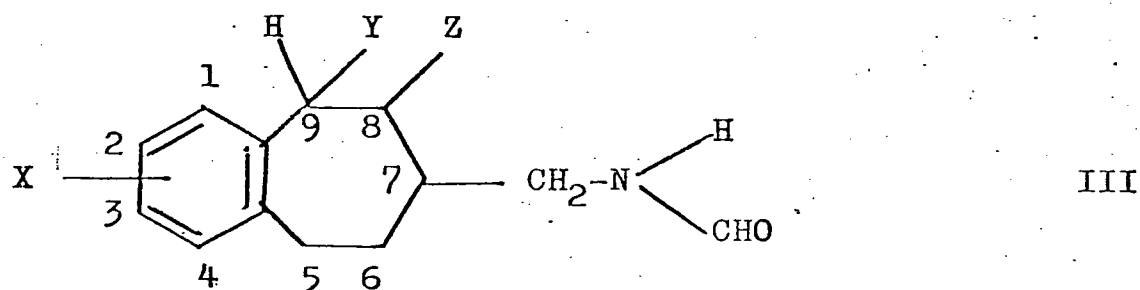


jossa X, R, Y, Z ja W tarkoittavat samaa kuin edellä, minkä jälkeen tämä yhdiste hydrolysoidaan alkalisisessa väliaineessa kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 tarkoittaa vetyatomia, R_2 metyyliiryhmää ja R, X, Y ja Z samaa kuin edellä, ja mahdollisesti muutetaan tämä yhdiste suolaksi.

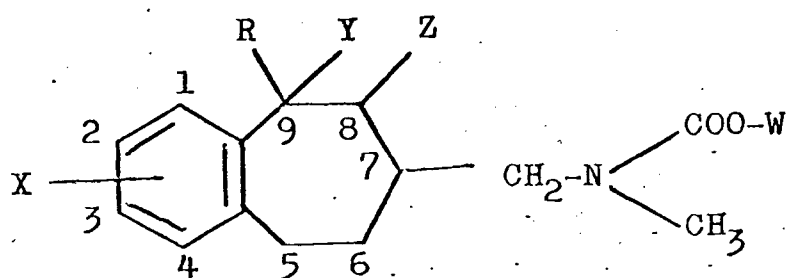
6. Aminometyyllibentsosyklohepteenijohdannaiset jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat yhdisteet, joiden kaava on



jossa X, R, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, yhdisteet, joiden kaava on



jossa X, Y ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, ja yhdisteet, joiden kaava on



jossa X, Y, Z, R ja W tarkoittavat samaa kuin edellä, vaatimuksessa 1 ja vaatimuksessa 5 joita kaavojen II, III ja V mukaisia yhdisteitä ovat käyttökelpoisia etenkin patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan I mukaisten johdannaisten valmistamiseksi.