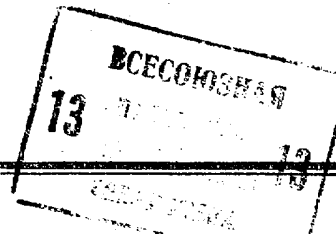




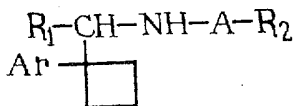
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

(51) 4 C 07 C 87/127, 93/02,
C 07 D 213/36, 233/64, 295/12,
307/14, 307/52

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

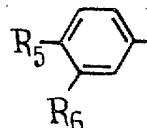


- (21) 3647537/23-04
(22) 29.09.83
(31) 8227898; 8227901
(32) 30.09.82
(33) GB
(46) 30.01.86. Бюл. № 4
(71) Дзе Бутс Компани ПЛС (GB)
(72) Антонин Козлик и Велфред Хейс Веллс (GB)
(53) 547.513.07(088.8)
(56) Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. Под ред. проф. Н.Н. Суворова. Пер. с нем. М.: Химия, 1968, с.529
(54)(57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АРИЛЦИКЛОБУТИЛАЛКИЛАМИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ общей формулы

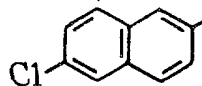


- где R_1 - нормальный или разветвленный C_{1-6} -алкил или циклогексилметил;
Ar - группа формулы $-(CH_2)_x-\omega-(CH_2)_y-$
где ω - кислород или сера, циклогексилсиденовая или циклогексилсиденовая группа, или группа формулы $-CR_3R_4-$
где R_3-C_{1-3} -алкил, гидрокси-, метокси- или бензильная группа;
 R_4 - водород или C_{1-3} -алкил;
x - целое число от 0 до 4;
y - целое число от 0 до 4, при условии, что когда ω - кислород или сера, x и y не равны 0;

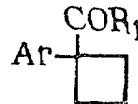
R_2 -гидрокси-, C_{1-4} -алкокси-, фениокси- или цианогруппа, фенил, фенил, замещенный одним или двумя атомами галогена, галогенофенилтиогруппа, тиенил, пиридил, фурил, тетрагидрофурил, морфолино-, тиоморфолино-, пиперидино- или пирролидиногруппа, имидазолил, триазолил или циклогептенил;
Ar - 2-фторфенил, группа формулы



- где R_5 - водород или галоген, или трифторметил;
 R_6 - водород или галоген, фенил или метилтиогруппа или R_5 и R_6 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют дополнительное бензольное кольцо,
или Ar группа формулы



или их фармацевтически приемлемых солей, отличающийся тем, что соединение общей формулы



- где Ar и R_1 имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с амином общей формулы H_2NAR_2 .

где R_2 и Ar имеют указанные значения, в среде органического растворителя, выбранного из метанола, этанола и пропан-2-ола, в присутствии боргид-

рида натрия или цианборгидрида натрия при температуре от температуры окружающей среды до температуры кипения реакционной смеси.

4

2

Изобретение относится к органической химии, а именно к способу получения новых производных арилциклобутилалкиламиновых соединений, которые обладают антидепрессантной активностью и могут найти применение в медицине.

Цель изобретения — получение новых производных арилциклобутилалкиламиновых соединений, которые могут найти применение в медицине в качестве антидепрессанта.

Пример 1. Гидрохлорид N-бензил-1-[1-(3,4-дихлорфенил)циклобутил]этиламин.

1-Ацетил-1-(3,4-дихлорфенил)циклобутан (4,86 г) и бензиламин (2,2 мл) перемешивают при температуре 140–150°C в атмосфере азота в течение 1 ч 30 мин. Метанол (500 мл) добавляют в охлажденную реакционную смесь и в течение 10 мин добавляют борогидрид натрия (0,8 г). Далее смесь перемешивают при окружающей температуре 2 ч, а затем объем реакционной смеси снижается на половину и смесь сливается в воду (300 мл). Водный раствор экстрагируют простым эфиром и экстракт эфира сушат, а простой эфир удаляют выпариванием. Остаток подвергают дистилляции (т. кип. 182–186°C при 0,5 мм рт. ст.) и дистиллят обрабатывают хлористым водородом в простом эфире, в результате чего получают гидрохлорид N-бензил-1-[1-(3,4-дихлорфенил)циклобутил]этиламина (т. пл. 227–228°C).

Примеры 2–37. При помощи той же процедуры, что была описана в примере 1, получают соединения, приведенные в табл. 1 и 2.

Пример 38. 1-Ацетил-(3,4-дихлорфенил)циклобутан (5,0 г) добавляют в 2-н-пропоксипропиламин (1,9 г) и смесь перемешивают и

нагревают до 140–145°C в медленно продуваемом потоке азота, который используется для удаления образующейся воды. Нагревание продолжают в течение 20 ч. Смесь охлаждают и добавляют суспензию борогидрида натрия (707 мг) в пропан-2-оле (60 мл), а затем смесь нагревают до температуры дефлегмирования, которая поддерживается в течение 16 ч. Растворитель удаляют и остаток обрабатывают водой (150 мл) и продукт экстрагируют в простом эфире. Экстракт промывают водой (10 x 75 мл), сушат, фильтруют и добавляют раствор maleиновой кислоты (2,13 г) в простом эфире (100 мл). Смесь охлаждают, полученное в результате твердое вещество рекристаллизуется из технического метилированного спирта, в результате чего получают maleат N-(2-пропоксипропил)-1-[1-(3,4-дихлорфенил)циклобутил]этиламина (т. пл. 112–114°C).

Примеры 39–52. При помощи процедуры, аналогичной той, что использовалась в примере 38, были получены соединения, перечисленные в табл. 3 и 4.

Примеры 53–66. При помощи той же процедуры, что была описана либо в примере 1, либо в примере 38, были получены соединения, приведенные в табл. 5 и 6.

В таблицах обозначено: I и II (см. шапки таблиц) — продолжительность (ч) и температура (°C), при которых осуществляется реакция между кетоном и амином; в графе "Примечание":

- (1) — продукт подвергался очистке при помощи жидкостной хроматографии под высоким давлением. Физические константы не определялись;
- (2) — температура точки кипения свободного основания;

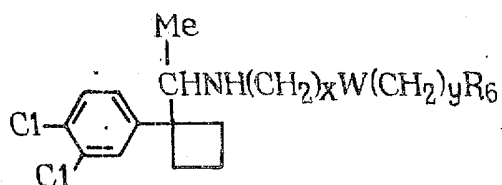
- (3) - монохлоргидратная соль;
 (4) - дихлоргидратная соль;
 (5) - 4- форма;
 (6) - соль дималеата;
 (7) - соль мономалеата;
 (8) - моногидрат;
 (9) - содержит 1,45 моль HCl на моль;
 (10) - полугидрат;
 (11) - физические константы не определялись, но структура соединения была проанализирована с использованием известных аналитических методов;
 (12) - растворителем стадии восстановления был этанол;
 (13) - растворителем стадии восстановления был метанол;
 (14) - растворителем стадии восстановления была смесь этанола и метанола.

Пример 67. При помощи процедуры, аналогичной той, что была описана в примере 38, получают гидрохлорид N-(2-метоксиэтил)-1-[1-(3,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-метилпропиламина (т.пл. 158-160°C).

Пример 68. Смесь 1-ацетил-1-(3,4-дихлорфенил)циклобутана (2,43 г) гидрохлорида глицинамида (2,21 г), порошкообразного гидрата окиси калия (1,2 г) и цианоборогидрида натрия (1,5 г) в метаноле (20 мл) перемешивают при 0-5°C 2 ч, затем еще 10 дней при окружающей температуре. Смесь охлаждают и добавляют 5н. раствор хлористо-водородной кислоты. Смесь затем подщелачивают, экстрагируют в простом эфире, промывают водой, сушат и выпаривают, в результате чего получают масло, которое растворяют в простом эфире и добавляют раствор малеиновой кислоты (1,0 г) в сухом простом эфире (100 мл), в результате чего получают масло, которое растворяется в ацетоне. Затем добавляют простой эфир, в результате чего получают более твердое вещество, которое растворяют в воде, подщелачивают и экстрагируют в простом эфире. Пропуская газобразный хлористый водород через

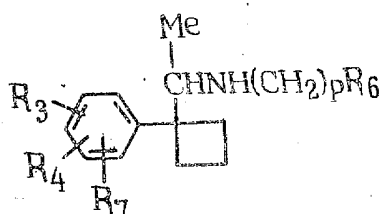
высушенный эфирный экстракт, получают гидрохлорид 2-1-[1-(3,4-дихлорфенил)циклобутил]этиламиноацетамиды (т.пл. 240-245°C).

- 5 Пример 69. Смесь 2-(4-метоксифенокси)этиламина (7,0 г), 1-бутирил-1-(3,4-дихлорфенил)циклобутана (10,8 г) и дихлорида дибутилтина (0,61 г) в сухом толуоле (20 мл) перемешивают и дефлегмируют 2 ч. Толуол удаляют выпариванием и смесь нагревают до 175-180°C еще в течение 7 ч. Смесь охлаждают, растворяют в абсолютном этаноле (25 мл), затем до-
 15 бавляют в раствор борогидрид натрия (5 г) в этаноле (250 мл) и смесь нагревают до температуры дефлегмирования, которая поддерживается в течение 2 ч. Этанол выпаривают и
 20 смесь подкисляют, подщелачивают и экстрагируют в простом эфире. Через высушенные экстракты пропускают хлористый водород, в результате чего получают липкое твердое вещество,
 25 которое распределяется между простым эфиром и 5н. раствором гидрата окиси натрия. Слой простого эфира промывают 5н. раствором хлористо-водородной кислоты, подщелачивают, экстрагируют в простом эфире и сушат. До-
 30 бавляют раствор малеиновой кислоты (3г) в сухом простом эфире (300 мл), в результате чего получают малеат N-[2-(4-метоксифенокси)этил]-1-[1-(3,4-дихлорфенил)циклобутил]бутиламина
 35 (т.пл. 164-166°C).
 Пример 70. Смесь соединения из примера 37 в форме его свободного основания (3,2 г), 98%-ного раствора муравьиной кислоты (2 мл), 37-40%-ного водного раствора формальдегида
 40 (2,8 мл) и воды (0,28 мл) нагревают до температуры 90-95°C, которую поддерживают 18 ч. После охлаждения добавляют концентрированную кислоту (1 мл) и реакционную смесь выпаривают до сухого состояния. Остаток растирают с простым эфиром, в результате чего полу-
 45 чают гидрат дигидрохлорида N-метил-N-(2-морфолиноэтил)-1-[1-(4-хлорфенил)циклобутил]этиламина (т.пл. 225-228°C, разл.).
 50



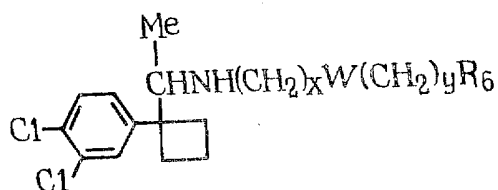
При- мер	X	Y	W	R ₆	\bar{I} (r)	\bar{II} (°C)	T.пл., °C	При- ме- ча- ние
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	0	0	CH ₂	2-Тиэнил	2	140	224-226	(3)
3	0	0	CH ₂	2-Пиридил	2	140	236-238 (разл.)	(4)
4	0	0	CH ₂	3-Пиридил	2	140	253-255	(4)
5	0	0	CH ₂	4-Пиридил	2	130	234-238 (разл.)	(4)
6	0	0	CH ₂	2-Фурил	2	140	204-207	(3)
7	0	0	CH ₂	2-Тетра- гидрофу- рил	2	130- 150		(1)
8	0	1	CH ₂	Морфоли- но	2	130	154 (разл.)	(4)
9	0	1	CH ₂	2-Пири- дил	2	130	165. (разлож.)	(4)
10	0	1	CH ₂	4-Пиридил	2	140	198-208/ /0,5 мм рт.ст.	(2)
11	0	1	CH ₂	Пиперидино	2	140	164-168 / /0,2 мм рт.ст.	(2)
12	0	1	CH ₂	Фенил	3	140- 150	95 (разл.)	(3)
13	0	1	CH ₂	4-Имида- золил	3	140	164-170 (разл.)	(4)
14	0	1	CH ₂	Пара- хлорфенил- тио	4 1/2	140	209-211/ /0,1 мм рт.ст.	(2)
15	0	1	CH ₂	Пиклогепт- 1-этил	16	140	179-180/ /0,1 мм рт.ст.	(2)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
16	0	1	CH ₂	ОН	2	140	168-173	(3)
17	0	1	CH ₂	ОМе	20	95	145-146/ /0,5 мм рт.ст.	(2)
18	0	1	СНМе	Фенокси	4	140	192-194/ /0,2 мм рт.ст.	(2)
19	0	1	СНEt	ОН	18	140	163/0,2 мм рт.ст.	(2)(5)
20	0	1	CH ₂	CN	5	120- 130	200	(3)
21	0	2	CH ₂	1-Имида- золил	2	140	232-236/ /0,5 мм рт.ст.	(2)
22	0	2	CH ₂	Морфоли- но	2	140	170-175	(4)(8)
23	0	2	CH ₂	1-Пирро- лидин-2- онил	2	140	218-219	(3)
24	0	2	CH ₂	ОН	2	140	162-165	(3)(8)
25	0	2	CH ₂	ОМе	4	100- 120	157/0,4 мм рт.ст.	(2)
26	0	2	CH ₂	OEt	4	125	158/0,4 мм рт.ст.	(2)
27	0	2	CH ₂	O ⁺ P ₂	18	135	145-146/ /0,05 мм рт.ст.	(2)
28	0	2	CH ₂	ОВИ	3	140	180/0,1 мм рт.ст.	(2)
29	0	3	CH ₂	ОН	3	140	182/0,4 мм рт.ст.	(2)
30	1	0	CH(OMe)	ОМе	3	130- 140	146/0,4 мм рт.ст.	(2)
31	1	0	СНМе	ОН	2	140	184-186 (разл.)	(3)(8)
32	1	1	CH(OH)	1,2,4- Триазол- 1-ил	3	140	257-261	(4)
33	2	2	0	ОН	2	140	180-182/ 0,3 мм рт.ст.	(2)
34	2	2	S	ОН	3	140	202-205/ 0,2 мм рт.ст.	(2)

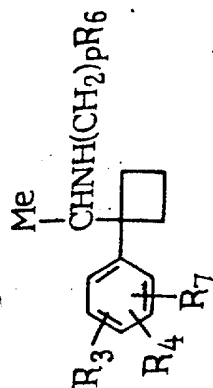


При- мер	R ₃	R ₄	R ₇	p	R ₆	I (ч)	II (°C)	T.пл., °C	При- меча- ние
35	H	H	H	1	4-Пири- дил	2	140	224	(8) (9)
36	H	H	H	2	Морфо- лино	2	140	147-153/ /04- -0,5 мм рт.ст	(2)
37	4-Cl	H	H	2	Морфо- лино	3	130	148-150 (разл.)	(4) (8)

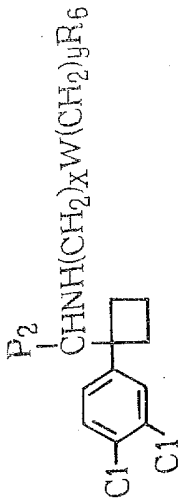
Т а б л и ц а 3



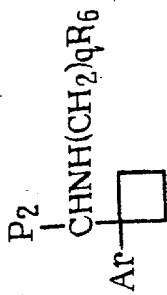
Пример	X	Y	W	R ₆	I (ч)	II (°C)	T.пл., °C	Примечание
39	0	1	CH ₂	Тиоморфолино	24	140	120-122 (разл.)	(4) (12)
40	0	1	CHPr	ОН	26	160	143-145	(7) (13)
41	0	2	CMe ₂	ОН	20	140	128-130	(7)
42	2	1	S	Фенил	4	140	163-166	(3) (12)
43	2	1	S	2-Хлор-6-фтор- фенил	20	140	152-154	(7)
44	2	2	0	OMe	8	110	119-120	(7) (12)



Пример	R ₃	R ₄	R ₇	p	R ₆	I (ч)	$\frac{I}{I_0}$ (°C)	Т.пл., °C	Примечание
45	4-SMe	H	H	2	Морфолино	24	160	156-158	(6) (13)
46	4-Br	H	H	2	Морфолино	8	14	179-180	(6) (13)
47	4-Ph	H	H	2	Морфолино	18	140	145-147	(6) (13)
48	4-Ph	H	H	2	Морфолино OH	18	140	103-107	(7) (13)
49	4-I	H	H	2	OMe	20	95	170-175	(3) (12)
50	4-I	H	H	2	Морфолино	20	140	155-160	(3) (10) (12)
51	3,4-Бен- so		H	2	Морфолино	6 1/2	150	162-164	(6) (13)
52	3,4-Бен- so		H	2	OH	6 1/2	150	110-112	(7) (13)



Пример	X	Y	W	R ₆	I (ч)	II (°C)	Метод	Т.пл., °C	Примечание
53	0	0	CH ₂	4-Пиридил	2	135	Как в приме- ре 1	211-213 (разл.)	(4) (8)
54	0	0	1,2-Дик- логек- силен	ОН	24	160	Как в приме- ре 38	189-191	(3) (13)
55	0	1	CH ₂	Морфолино	21/2	140	Как в приме- ре 1	246-248	(4) (8)
56	0	1	CH ₂	ORh	16	140	"-	144-146 (разл.)	(1)
57	0	1	CH(CH ₂ Rh)	ОН	24	160	Как в приме- ре 38	144-146 (разл.)	(3) (14)
58	1	0	Циклогек- силден	ОН	24	160	"-	195-196	(3) (13)
59	0	4	CH ₂	ОН	12	140	Как в приме- ре 1	201-203/ /0,05 мм рт.ст.	(2)
60	2	2	0	ОН	5	160	"-	198-200/ /0,5 мм рт.ст.	(2)
61	2	2	S	ОН	3	140	"-	190/0,05 мм рт.ст.	(2) (13)
62	3	2	CH ₂	ОН	17	160	Как в приме- ре 38	120-123	(7) (13)
63	4	3	CF ₂	ОН	17	160	"-		(11) (13)



Пример	Ag	q	R ₆	I (ч)	II (°C)	Метод	Т.к./т.п.	Примечание
64	2-Фторфенил	2	Морфолино	5	140	Как в приме- ре 38	150/0,01 мм рт.ст.	(2)
65	3-Трифторметил- фенил	2	Морфолино	4,75	140	"-	140/0,05 мм рт.ст.	(2)
66	6-Хлорнафт-2-ил-2	2	Морфолино	18	140	"-	168-169	(6) (13)