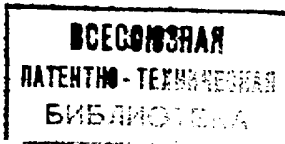




ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГИИТ СССР

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К ПАТЕНТУ

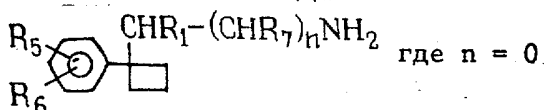


- (21) 3834158/23-04
- (62) 3426748/23-04
- (22) 09.01.85
- (23) 05.04.82
- (31) 8110709; 8110710
- (32) 06.04.81
- (33) GB
- (46) 23.02.89. Бюл. № 7
- (71) Дзе Бутс Компани, П.Л.С. (GB)
- (72) Джеймс Эдвард Джеффри, Антонин Козлик и Эрик Чарльз Вилмшерст (GB)
- (53) 547.233.07(088.8)
- (56) Машковский М. Д. Лекарственные средства. Ч. 1 - М.: Медицина, с. 145.

Priest R. G. Depression and its treatment. - The pharmaceutical journal, London, 1979, p. 162-163.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (1-АРИЛЦИКЛОБУТИЛ)-АЛКИЛАМИНОВ ИЛИ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ

(57) Изобретение касается замещенных аминов, в частности (1-арилциклобутил)-алкиламинов общей формулы:

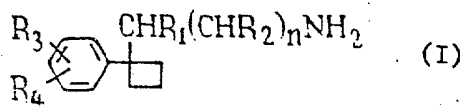


или 1; а)  $n = 0$ ;  $R_1$  -  $C_1$ - $C_4$ -алкил;  $C_3$ -циклоалкил или фенил; б)  $n = 1$ ;  $R_1$  - H;  $R_5$  и  $R_6$  вместе с

фенилом образуют 4-хлорфенил; 3-хлор-5-метилфенил; 3,4-дихлорфенил; 4-хлор-3-трифторметилфенил; 4-метоксифенил; 4-бромфенил; 3-хлор-4-метилфенил; 2-нафтил; 4-фторфенил или 4-бифенилил;  $R_7$  -  $C_1$ - $C_2$ -алкил, или их фармакологически приемлемых солей, обладающих антидепрессивной активностью, что может быть использовано в медицине. Цель - создание новых активных веществ указанного класса без побочных действий. Синтез ведут обработкой соответствующего карбонитрила реактивом Гриньяра:  $R_1\text{MgBr}$  или  $R_7\text{MgBr}$ , где  $R_1$  и  $R_7$  - см. выше, в среде эфира (толуола) при температуре до кипения. Полученный продукт, содержащий группу  $\text{CR}_1\text{-NMgBr}$  или  $\text{CHR}_7\text{-CR}_1\text{-NMgBr}$ , с  $R_1$  и  $R_7$ , указанными выше, подвергают восстановлению с помощью боргидрида натрия в среде этанола, метанола или диэтиленгликоля диметилового эфира. Выделение целевого продукта ведут в свободном виде или в виде фармакологически приемлемой соли. Новые вещества обладают антидепрессивной активностью при дозе  $\text{ED}_{50} = 30$  мг/кг без признаков тираминазного ингибирования, наблюдающегося с известным 1-фенил-2-аминоциклопропаном.

(19) SU (11) 1461372 A3

Изобретение относится к способу получения новых соединений (1-арилциклобутил)-алкиламинов, обладающих антидепрессивной активностью, общей формулы



где  $n = 0$  или 1, причем, когда  $n = 0$ ,

$R_1$  -  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_3$ -циклоалкил или фенил; когда  $n = 1$ ,  $R_1$  - водород;

$R_3$  и  $R_4$  вместе с фенильным кольцом образуют 4-хлорфенил, 3-хлор-5-метилфенил, 3,4-дихлорфенил, 4-хлор-3-трифторметилфенил, 4-метоксифенил, 4-бромфенил, 3-хлор-4-метилфенил, 2-нафтил, 4-фторфенил или 4-бифенилил;

$R_2$  -  $C_1$ - $C_2$ -алкил, а также охватывает фармакологически приемлемые соли указанных соединений.

Целью изобретения является разработка способа получения новых (1-арициклобутил)-алкиламинов, обладающих антидепрессивной активностью и одновременно не обладающих тираминазной ингибирующей активностью.

**Пример 1.** Раствор хлорбензилцианида (10 г) и 1,3-дибромпропана (7,5 мл) в сухом диметилсульфоксиде (12 мл) добавляют по каплям в атмосфере азота к перемешиваемой смеси гидрида натрия (3,6 г), диспергированного в минеральном масле (3,6 г) и диметилсульфоксиде (70 мл) при температуре 30 - 35 °C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и затем по каплям добавляют пропан-2-ол (10 мл) и воду (150 мл). Смесь фильтруют через твердую диатомовую землю целит, а затем твердый остаток промывают эфиром. Полученный фильтрат экстрагируют эфиром и эфирные вытяжки сливают, промывают водой, сушат и выпаривают. Получают 1-(4-хлорфенил)-1-циклобутанкарбонитрил (т. кип. 116 - 120 °C при 0,6 мм рт.ст.), отделяют дистилляцией.

Раствор бромбензола (15,7 г) в эфире (50 мл) добавляют по каплям при охлаждении к магниевым стружкам (2,4 г) в атмосфере азота до образования раствора фенилмагнийдбромид-1, добавляют раствор 1-(4-хлорфенил)-1-циклобутанкарбонитрила (19,1 г), полученного аналогично тому, как описано для получения 1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутанкарбонитрила, и эфир заменяют на безводный толуол (130 мл). Реакционную смесь нагревают на паровой бане в течение 1 ч. Образец (20 мл) полученного раствора добавляют к раствору борогидрида натрия (1 г) в диэтиленгликольдиметилэтом эфире (60 мл) и смесь перемешивают в течение 1,5 ч. Медленно добав-

ляют воду (60 мл) и водный слой экстрагируют толуолом. Толуольные экстракты промывают водой, сушат и выпаривают, получая остаток, который растворяют в метаноле (50 мл). Добавляют 6 н.соляную кислоту (5 мл), раствор отфильтровывают и выпаривают. Растирание с безводным ацетоном дает хлористо-водородный α-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]бензиламин (т. пл. 277-279 °C).

**Пример 2.** Раствор изобутилмагнийбромид получают путем добавления в атмосфере азота изобутилбромид (99 г), в простом эфире (150 мл), к перемешанной смеси, состоящей из магниевой стружки (18 г) и эфира в течение 1 ч 45 мин. Смесь нагревают в течение 30 мин с обратным холодильником. Эфир заменяют толуолом (300 мл) и раствором 1-(4-хлорфенил)-1-циклобутанкарбонитрила (97,2 г, приготовленный, как в примере 1) в толуоле (60 мл) добавляют к раствору изобутилмагнийдбромид, полученному, как указано. Реакционную смесь нагревают до температуры примерно 90 °C в течение 19 ч и затем охлаждают. Добавляют по каплям в течение 1 ч 45 мин суспензию борогидрида натрия (30 г) в этаноле (750 мл). Реакционную смесь выдерживают при 70 °C в течение 2 ч и затем этанол (580 мл) удаляют выпариванием. Добавляют воду (70 мл), а затем через 16 ч концентрированную соляную кислоту (200 мл) по каплям. Толуольный слой реакционной смеси промывают, сушат и растворитель удаляют с получением в результате остатка, который перемешивают со смесью, состоящей из эфира и петролейного эфира (т. кип. 40-60 °C) и 16-водного раствора гидроокиси натрия. Органический слой промывают, сушат и выпаривают с получением в результате 1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламина (т. кип. 124-128 °C при 0,2 мм рт.ст.). Первичный амин (102,7 г) и 98%-ную муравьиную кислоту (310 мл) смешивают при охлаждении льдом и добавляют 37-40%-ный водный раствор формальдегида (123 мл). Смесь нагревают до 90-100 °C в течение 16 ч, а затем охлаждают и выпаривают в смесь, состоящую из льда (500 г) и 16 н.водного раствора гидроокиси натрия (250 мл). Продукт экстрагируют эфиром и экстра-

кты промывают, сушат выпариванием с получением в результате N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламина (т. пл. 53-55°C).

**Пример 3.** Раствор 1-(3-хлор-5-метилфенил)-1-циклобутанкарбонитрила (8,0 г), полученного, как в примере 1, в эфире (40 мл) добавляют к раствору бромпропилмагния, полученного реакцией 1-бромпропана (6,7 г) и магния (1,3 г) в эфире (80 мл), и смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Две трети эфира выпаривают, а затем после охлаждения до 30°C добавляют раствор борогидрида натрия (3,5 г) в этаноле (150 мл). Смесь выдерживают при 50°C в течение 1 ч, а затем добавляют воду (50 мл) и потом 5 н. соляную кислоту (50 мл). Эфирный слой отделяют, сушат и выпаривают, получая твердое вещество, которое перекристаллизовывают из пропан-2-ола, получая хлористо-водородный 1-[1-(3-хлор-5-метилфенил)-циклобутил]бутиламин (т. пл. 145-146°C).

Хлористо-водородную соль, полученную, как указано, встряхивают с эфиром и с 5 н. раствором гидрата окиси натрия, потом эфирный слой выпаривают, получая первичный амин, который превращают в хлористо-водородный N,N-диметил-1-[1-(3-хлор-5-метилфенил)-циклобутил]бутиламин (т. пл. 148°C) аналогично примеру 2.

**Пример 4.** Раствор метилбромиды (173 г) в эфире (800 мл) добавляют к перемешиваемой смеси, состоящей из магниевой стружки (45 г) в безводном эфире в атмосфере азота. Смесь перемешивают без применения внешнего нагревания в течение 30 мин а затем в атмосфере азота добавляют раствор, состоящий из 1-(3,4-дихлорфенил)-1-циклобутанкарбонитрила (140 г) в простом эфире (400 мл).

Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 20 ч, при этом выпадает осадок, который затем отделяют фильтрацией, промывают и сушат. Твердый осадок перемешивают с этанолом (1000 мл) и борогидридом натрия (70,6 г), который добавляют порциями в атмосфере азота в течение 1 ч. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч, а затем подкисляют добавлением концентрированной соляной кислоты при охлаждении льдом. Объем сме-

си уменьшают примерно на половину выпариванием, а затем последовательно добавляют 12 н. раствор гидроокиси натрия (50 мл), воду и эфир. Полученную смесь затем фильтруют и отделяют слой простого эфира, который промывают и сушат. После удаления растворителя получают масло, которое очищают дистилляцией (134 - 138°C при 0,8 мм рт.ст.), получают 1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]-этиламин.

**Пример 5.** Раствор 3,4-дихлорбензилцианида (25 г) и 1,3-дибромпропана (153 мл) в сухом диметилсульфоксиде (150 мл) добавляют по каплям в атмосфере азота к перемешиваемой смеси, состоящей из гидрида натрия (7,5 г), диспергированного в минеральном масле (7,5 г) и диметилсульфоксиде (200 мл) при 30-35°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем добавляют по каплям пропан-2-ол (0,8 мл), а затем воду (110 мл). Смесь фильтруют через твердую диатомовую землю типа целит и полученный твердый остаток промывают эфиром. Слой эфира отделяют, промывают водой, сушат и выпаривают. Получают 1-(3,4-дихлорфенил)-1-циклобутанкарбонитрил т. кип. 108-120 С при 0,15 мм рт.ст. (т. кип. 108 - 120°C при 0,15 мм рт.ст.), который отделяют дистилляцией.

Раствор 1-(3,4-дихлорфенил)-1-циклобутанкарбонитрила (70 г) в промышленно производимом метилированном спирте (200 мл) перемешивают с раствором гидроокиси натрия (3,7 г) в воде (5 мл) и добавляют по каплям 30%-ный раствор перекиси водорода, Смесь нагревают до 50°C в течение 1 ч, а затем перемешивают с 10%-ным палладием, нанесенным на активированный уголь (0,5 г) в течение 1 ч. Смесь фильтруют и выпаривают досуха с получением 1-(3,4-дихлорфенил)-1-циклобутанкарбоксамиды.

1-(3,4-Дихлорфенил)-1-циклобутанкарбоксамид растворяют в диоксане (500 мл), добавляют по каплям концентрированную соляную кислоту (100 мл) и затем раствор нитрита натрия (35 г) в воде (80 мл). Смесь нагревают до 85 - 95°C в течение 16 ч, а затем выливают в воду. Смесь экстрагируют эфиром и полученный экстракт повторно экстрагируют с по-

мощью водного раствора карбоната калия. Основной экстракт промывают простым эфиром и подкисляют концентрированной хлористо-водородной кислотой с получением 1-(3,4-дихлорфенил)-1-циклобутанкарбоновой кислоты (т. пл. 120-121°C).

Раствор 1-(3,4-дихлорфенил)-1-циклобутанкарбоновой кислоты (64 г) в тетрагидрофуране (780 мл) добавляют по каплям в атмосфере азота к перемешанной суспензии, состоящей из литий-алюминийгидрида (5%) и тетрагидрофурана (95%). Смесь фильтруют через диатомовую землю типа целит и продукт экстрагируют в простом эфире. После промывания водой и сушки эфир отгоняют с получением в результате 1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]-метилового спирта (т. пл. 60-62°C).

Раствор 1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]метилового спирта (64 г) в пиридине (47 мл) добавляют по каплям к раствору пара-толуолсульфонилхлорида (54,4 г) в пиридине (91 г) при охлаждении льдом. В результате реакции температура повышается до комнатной и остается на таком уровне в течение 18 ч. В результате выливания реакционной смеси в смесь, состоящую из льда и концентрированной хлористо-водородной кислоты, получают в виде осадка 1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]метил-пара-толуолсульфонат с т. пл. 99-100°C.

Раствор 1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]метил-пара-толуолсульфоната (116,5 г) и цианида натрия (18,2 г) в диметилсульфоксиде (400 мл) нагревают на паровой бане в течение 18 ч. Смесь затем выпивают в воду и экстрагируют эфиром. После промывания и сушки эфир выпаривают с получением в результате твердого остатка, представляющего собой 2-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]-ацетонитрил.

Раствор 2-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]ацетонитрила (23 г) в сухом эфире (50 мл) добавляют к раствору бромэтилмагния, полученного путем добавления по каплям бромистого этила (15,83 г) в безводном эфире (80 мл) к перемешиваемой смеси магниевых стружек (3,53 г). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин и перемешивают без дополнительного нагревания в течение 16 ч, а затем с обратным холодильником

в течение еще 2 ч. Фильтрованием собирают бромистый 1-1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил-2-бутаниминмагний и образец твердого вещества (примерно 1 г) добавляют к раствору борогидрида натрия (3 г) в диэтиленгликольдиметиловом простом эфире (30 мл). Смесь перемешивают при 45°C в течение 90 мин. Реакционную смесь экстрагируют 5 н. соляной кислотой. Водную фазу подщелачивают водным раствором гидрата окиси натрия и экстрагируют эфиром, эфирный экстракт сушат и в него пропускают газообразный хлористый водород, чтобы осадить хлористо-водородный 1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]метил}-пропил-амин (т. пл. 223-224°C).

**Пример 6.** Используя аналогичную методику, за исключением того, что восстановление с помощью борогидрида натрия осуществлялось в метаноле, получают 2-[1-(4-хлор-3-трифторметил)-циклобутил]-1-метилэтиламин гидрохлорид, имеющий т. пл. 178-182°C.

**Пример 7.** Раствор 1-(3,4-дихлорфенил)-1-циклобутанкарбонитрила (21,1 г), полученного в соответствии с методикой, аналогичной примеру 5, в простом эфире (50 мл) добавляют к раствору пропилмагнийбромида, полученному путем добавления раствора пропилбромида (17,6 г) в простом эфире (25 мл) к перемешиваемой смеси, состоящей из магниевой стружки (3,4 г) и простого эфира (50 мл). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин, а затем простой эфир-растворитель заменяют толуолом (75 мл). Реакционную смесь затем нагревают до 105-110°C в течение 1 ч и после охлаждения до 25°C к реакционной смеси добавляют суспензию борогидрида натрия (8 г) в этаноле (400 мл), и смесь перемешивают с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь охлаждают, добавляют воду (200 мл) и затем подкисляют 5 н. соляной кислотой. Добавляют водный раствор гидроокиси натрия и органические растворители выпаривают. Остаток охлаждают и экстрагируют простым эфиром. Эфирный экстракт промывают, сушат, а затем через него пропускают газообразный хлористый водород. Далее экстракт выпаривают досуха с получением в результа-

те 1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]бутиламин гидрохлорида с т. пл. 200-201°C.

**Пример 8.** Из изобутилбромида (16,44 г) и магниевой стружки (2,88 г) в простом эфире (55 мл) получают эфирный раствор изобутилмагнийбромида. Простой эфир удаляют дистилляцией и одновременно добавляют раствор 1-(4-метоксифенил)-1-циклобутанкарбонитрила (15 г), полученного в соответствии с методикой, аналогичной указанной в примере 1, при получении 1-(4-хлорфенил)-1-циклобутанкарбонитрила, в толуоле (60 мл). Смесь нагревают на паровой бане в течение 16 ч. После охлаждения медленно добавляют к этой смеси толуол (60 мл) и суспензию борогидрида натрия (4,79 г) в этаноле (125 мл). Температура смеси повышается до 70°C во время добавления указанных компонентов, смесь нагревают с обратным холодильником в течение 90 мин. Этанол выпаривают. После охлаждения добавляют воду (10 мл) по каплям, а затем смесь, состоящую из концентрированной соляной кислоты (32 мл) и воды (32 мл), и полученную смесь перемешивают в течение 1 ч. Органическую фазу этой смеси промывают водным раствором гидроксида натрия, сушат и растворитель удаляют выпариванием. Остаток перегоняют с получением 1-[1-(4-метоксифенил)-циклобутил]-3-метилбутиламина с т. кип. 124-127°C при 0,2 мм рт.ст.

**Пример 9.** 1-(4-Бромфенил)-циклобутил (циклопропил)метиламин с т. кип. 136-140°C при 0,1 мм рт.ст. получают по указанной методике за исключением того, что продукт отделяют от водной фазы реакционной смеси.

**Пример 10.** Эфирный раствор бутилмагнийбромида получают из бутилбромида (6,25 г), магниевой стружки (1,135 г) и простого эфира (10 мл). Простой эфир затем удаляют выпариванием и заменяют сухим толуолом (20 мл), добавляют раствор, состоящий из 1-(4-хлорфенил)-1-циклобутанкарбонитрила (6,13 г) в сухом толуоле (5 мл). Смесь перемешивают и нагревают на паровой бане в течение 18 ч, после чего смесь охлаждают до комнатной температуры и медленно добавляют суспензию, состоящую из борогидрида натрия (1,89 г) в абсолютном

спирте (50 мл). Во время добавления температура реакции увеличивалась от 30 до 65°C, после чего смесь осторожно нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч 30 мин, отгоняют спирт и остаток охлаждают, причем в это время по каплям добавляют смесь, состоящую из концентрированной соляной кислоты (12,5 мл) и воды (12,5 мл). После перемешивания в течение 30 мин слой толуола отделяют и водную фазу экстрагируют простым эфиром. Далее толуольную фазу и фазу простого эфира соединяют вместе, промывают водой и подщелачивают. Продукт экстрагируют простым эфиром и экстракты промывают водой, сушат и выпаривают с получением в результате 1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]пентиламина.

1-[1-(4-Хлорфенил)-циклобутил]пентиламин превращают в N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]пентиламин гидрохлорид с т. пл. 182-184°C, в результате реакции между указанным амином, формальдегидом и муравьиной кислотой в соответствии с методикой, указанной в примере 2.

**Пример 11.** Раствор 1-(3-хлор-4-метилфенил)-1-циклобутанкарбонитрила (7,4 г) в сухом эфире (400 мл) добавляют по каплям к перемешанному раствору пропилмагнийбромида, полученному путем добавления пропилбромида (6,2 г) в сухом эфире (10 мл) к магниевой стружке (1,2 г) в сухом эфире (80 мл) при комнатной температуре. Растворитель заменяют безводным толуолом и смесь нагревают на паровой бане в течение 2 ч. Растворитель далее выпаривают в вакууме до маленького объема и добавляют этанол (50 мл). Перемешиваемую смесь обрабатывают суспензией, состоящей из борогидрида натрия (3,22 г) в абсолютном этаноле (100 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревают до 50°C в течение 1 ч, затем охлаждают, обрабатывают водой (30 мл) и 5 н. соляной кислотой (30 мл). Полученный раствор экстрагируют простым эфиром, промывают водой, сушат и выпаривают до получения масла. Это масло сушат путем повторной азеотропной дистилляции с пропан-2-олом с получением в результате 1-[1-(3-хлор-4-метилфенил)-циклобутил]бутиламин гидрохлорида, имеющего т. пл. свыше 300°C, который превращают в N,N-диметил-1-

- [1-(3-хлор-4-метилфенил)-циклобутил]бутиламин гидрохлорид, имеющий т. пл. 225-226°C, при реакции указанного гидрохлорида с формальдегидом и муравьиной кислотой в соответствии с методикой, аналогичной указанной в примере 2.

**Пример 12.** Метилмагнийбромид получают в результате барботирования газообразного метилбромида через перемешанную смесь, состоящую из магниевой стружки (0,65 г) в сухом эфире (15 мл). Как только все количество магния растворится, полученную смесь вместе с 1-(2-нафтил)-1-циклобутанкарбонитрилом (3,9 г) в безводном простом эфире (50 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 4 ч. Протекание этой реакции контролируют с использованием хромотографирования в тонком слое. С целью завершения реакции добавляют дополнительное количество метилмагнийбромида, полученного из газообразного метилбромида, магния (0,65 г) в сухом эфире (20 мл), и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Добавляют раствор боргидрида натрия (3 г) в абсолютном этаноле (150 мл) и смесь нагревают с обратным холодильником 3 ч. После охлаждения добавляют воду и соляную кислоту, а этанол удаляют выпариванием. Остаток промывают простым эфиром и подщелачивают. Полученный основной раствор экстрагируют простым эфиром и экстракт сушат. Газообразный хлористый водород пропускают через высушенный экстракт, после выпаривания получают 1-[1-(2-нафтил)-циклобутил]этиламин гидрохлорид, имеющий т. пл. 208-212°C.

**Пример 13.** Изобутилмагнийбромид получают добавлением по каплям изобутилбромида (15,34 г) в сухом эфире (20 мл) к перемешиваемой смеси, состоящей из магниевой стружки (2,9 г) в сухом эфире (20 мл).

После того, как все количество магния растворится, к полученной смеси добавляют раствор, состоящий из 1-(4-фторфенил)-1-циклобутанкарбонитрила (14,0 г) в сухом простом эфире (20 мл). Эфир удаляют выпариванием и одновременно заменяют его сухим толуолом (50 мл) до тех пор, пока температура не становится равной 110°C. Полученную смесь перемешивают

при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч, а затем добавляют раствор борогидрида натрия (5,0 г) в абсолютном этаноле (200 мл) и полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч.

После охлаждения смеси к ней добавляют воду (50 мл) и раствор подкисляют 5 н. соляной кислотой. Избыточное количество этанола удаляют выпариванием. Полученный раствор экстрагируют простым эфиром, экстракт затем промывают и сушат. Далее газообразный хлористый водород пропускают через экстракт, который выпаривают досуха с получением в результате твердого продукта, который после кристаллизации из петролейного эфира имеет т. кип. 60-80°C и является 1-[1-(4-фторфенил)-циклобутил-3-метилбутиламин гидрохлоридом, имеющим температуру плавления 203-210°C.

**Пример 14.** Раствор, состоящий из изобутилбромида (3,16 г) в сухом простом эфире (20 мл), добавляют по каплям к перемешиваемой суспензии, состоящей из магниевой стружки (554 мг) в сухом эфире (20 мл) в атмосфере азота. Перемешивают в течение 30 мин. Простой эфир удаляют дистилляцией и при этом добавляют по каплям сухой толуол (30 мл), затем добавляют по каплям в течение 30 мин раствор, состоящий из 1-(4-бифенилил)-1-циклобутанкарбонитрила (5,0 г) в сухом толуоле (50 мл). После окончания добавления реакционную смесь перемешивают и нагревают на паровой бане (до 90°C) в течение 68 ч. Смесь охлаждают до 30°C и частями добавляют раствор, состоящий из борогидрида натрия (1,2 г) в абсолютном этаноле (60 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч без нагревания после достижения температуры, равной 70°C, и перемешивание продолжают в течение 3 ч. Полученную смесь охлаждают до 10°C, добавляют по каплям воду (10 мл) и смесь оставляют стоять на ночь. После охлаждения до 10°C при перемешивании добавляют по каплям концентрированную соляную кислоту. Толуольный слой отделяют, водный слой экстрагируют простым эфиром. Затем органический слой соединяют, промывают водой и сушат. Сухой экстракт концентрируют с получением в результате масла оранжевого цвета,

которое перемешивают со смесью, состоящей из простого эфира (100 мл), простого петролейного эфира (100 мл), имеющего т. кип. 40-60 °С и 5 н.раствора гидроокиси натрия (100 мл), в течение 1 ч. Слой простого эфира отделяют и водный слой экстрагируют простым эфиром. Эфирные слои соединяют, промывают водой и сушат. В результате удаления, растворителя получают твердый остаток кремового цвета, который дистиллируют при 174-178 °С и давлении 0,5 мм рт.ст. В результате получают фракцию, которую растворяют в 50 мл простого эфира и добавляют к раствору, состоящему из малеиновой кислоты (1,31 г, 0,011 моль) в простом эфире (100 мл). Раствор охлаждают с получением в результате твердого продукта, который отфильтровывают, промывают простым эфиром и сушат в вакууме. В результате получают 1-[1-(4-бифенилил)-циклобутил]-3-метилбутиламин малеат, имеющий т. пл. 135-138 °С.

**Пример 15.** Раствор изобутилмагнийбромида получают из изобутилбромида (12,95 г), магния (2,3 г) и сухого простого эфира (50 мл). Добавляют по каплям раствор, состоящий из 1-(2-нафтил)-1-циклобутанкарбонитрила (13,05 г) в сухом толуоле (30 мл), и при этом одновременно отгоняют простой эфир. Полученную смесь перемешивают при 95 °С в течение 18 ч, охлаждают до комнатной температуры, а затем медленно добавляют суспензию, состоящую из борогидрида натрия (4,0 г) в абсолютном этаноле (125 мл). После завершения добавления полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. После отстаивания при комнатной температуре в течение 2 ч этанол удаляют выпариванием и остаток охлаждают до комнатной температуры. Затем добавляют по каплям смесь, состоящую из концентрированной соляной кислоты (50 мл) и воды (50 мл), и полученный продукт экстрагируют простым эфиром. Эфирные экстракты соединяют, охлаждают на льду и подщелачивают 16 н.раствором гидроокиси натрия. Фазы разделяют и водный слой экстрагируют простым эфиром. Экстракты соединяют с отделенным органическим слоем, промывают водой, сушат и выпаривают с получением масла, которое перегоняют

при 143 - 160 °С и давлении 0,4 мм рт.ст.

**5** Газообразный хлористый водород барботируют через раствор, состоящий из 3 г масла в сухом простом эфире. Растворитель удаляют выпариванием с получением белого твердого продукта, который растворяют в воде, а затем **10** добавляют концентрированную соляную кислоту. Твердый осадок, который кристаллизуется при охлаждении, собирают и сушат в вакууме при 60 °С. Выход 2,7 г. Этот продукт перекристаллизовывают из бензина, имеющего т. кип. **15** 60-80 °С, с использованием горячей фильтрации, что позволяет получить 1-[1-(2-нафтил)-циклобутил]-3-метилбутиламин гидрохлорид, имеющий т. пл. (разложения), 120 °С и размягчающийся при 105 °С.

**Пример 16.** Раствор изобутилмагнийбромида получают из изобутилбромида (21,78 г), магниевой стружки (3,9 г) и сухого простого эфира (30 мл). Эфир отгоняют дистилляцией и одновременно заменяют его толуолом (100 мл) до тех пор, пока температура в верхней части аппарата не становится 106 °С. Раствор 1-(4-бромфенил)-1-циклобутанкарбонитрила (25 г) в сухом толуоле (20 мл) к горячей смеси. Полученную таким образом смесь перемешивают при нагревании с обратным холодильником 1,5 ч. **30** затем смесь охлаждают до комнатной температуры. Добавляют медленно суспензию борогидрида натрия (6,6 г) в абсолютном этаноле (170 мл) и полученную смесь выдерживают в атмосфере азота в течение 2 дней, а затем нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч, смесь охлаждают и к ней **35** добавляют по каплям смесь, состоящую из концентрированной соляной кислоты (50 мл) и воды (50 мл), а этанол удаляют дистилляцией. После охлаждения слои разделяют и водную фазу экстрагируют простым эфиром. Экстракты срединяют с отделенной толуольной фазой, охлаждают в ледяной воде и перемешивают вместе с 16 н.раствором гидроокиси натрия. Слои отделяют и водную фазу экстрагируют простым эфиром. **50** Все органические фазы соединяют, промывают водой, сушат и выпаривают с получением в результате масла желтого цвета, которое очищают перегонкой при 133 - 139 °С и давлении **55**

0,2 мм рт.ст., в результате получают фракцию, которую растворяют в 200 мл простого эфира. Через этот раствор барботируют сухой газообразный хлористый водород. Растворитель удаляют выпариванием в вакууме с получением белой пены, которую сушат азеотропной дистилляцией с пропан-2-олом. Полученный остаток растирают вместе с незначительным количеством простого сухого эфира и получают бесцветный твердый продукт, который растворяют в горячей воде. Раствор выпаривают до незначительного объема и охлаждают на льду с получением в результате 1-[2-(4-бромфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин гидрохлорида, имеющего т. пл. 185-192°C.

**Пример 17.** Раствор, состоящий из изобутилбромида (29,45 г) в простом эфире (30 мл), добавляют к перемешиваемой смеси, состоящей из магния (5,15 г) и простого эфира (20 мл). Спустя 1 ч добавляют раствор, состоящий из 1-(3,4-дихлорфенил)-1-циклобутанкарбонитрида (35,8 г) в простом эфире (30 мл). Эфир заменяют толуолом (100 мл) и полученную таким образом смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. Далее добавляют пропан-2-ол (20 мл), а затем суспензию, состоящую из борогидрида натрия (6 г) в пропан-2-оле (125 мл), и полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Далее добавляют воду, а затем избыточное количество соляной кислоты. Водный слой промывают простым эфиром. Эфирные вытяжки и органическую фазу соединяют вместе, сушат и растворитель удаляют выпариванием. Остаток помещают в простой эфир и полученный раствор фильтруют. После удаления простого эфира выпариванием получают остаток, который экстрагируют петролейным эфиром, имеющим т. кип. 40-60°C. После удаления растворителя получают твердый материал палево-желтого цвета, который растворяют в разбавленном растворе гидроксида натрия. Водный раствор подвергают экстрагированию простым эфиром и экстракт смешивают с эфирным раствором малеиновой кислоты. В результате получают 1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин малеат, имеющий т. пл. 153-154°C.

Соединения, полученные предлагаемым способом, обладают антидепрессивной активностью, которую определяют следующим образом.

5 Самцов мышей штамма Чарльз Ривер CDI весом 18-30 г разделяют на группы по пять мышей и им дают досыта корм и воду. Через 5 ч измеряют 10 орально температуру тела каждой мыши. Мышам вводят внутривенно резерпин (5 мг/кг) в растворе в деионизованной воде, содержащей аскорбиновую кислоту (50 мг/кг). Количество инъектированной жидкости 15 мг/кг живого веса. Через 9 ч после начала опыта кормление прекращают, но воду продолжают давать досыта. Через 24 ч 20 после начала опыта измеряют температуру у мышей и мышам дают исследуемое соединение, суспендированное в 0,25%-ном растворе оксиэтилцеллюлозы в деионизованной воде при объеме дозы 10 мл/кг живого веса. Через 25 3 ч снова измеряют температуру у мышей. Затем рассчитывают процент восстановления вызванного резерпином снижения температуры тела.

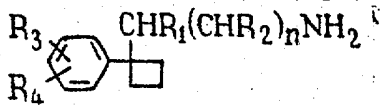
30 Рассчитывают среднее значение для каждой группы из пяти мышей при различных дозах, чтобы оценить значение средней дозы, которое вызывает 50%-ное восстановление ( $ED_{50}$ ). Все соединения дают значения  $ED_{50}$  около 35 30 мг/кг, при этих значениях каких-либо признаков токсичности не отмечено.

Известное соединение 1-фенил-2-аминоциклопропан, обладающее также антидепрессивной активностью, одновременно действует в качестве тираминазного ингибитора (МАОИ), что приводит к побочным эффектам и невозможности использования этого соединения для лечения больных, находящихся в угнетенном состоянии.

Предлагаемые соединения не обладают тираминазной ингибирующей активностью.

#### Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения (1-арициклобутил)-алкиламинов общей формулы



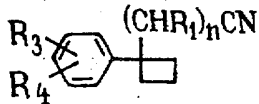
где  $n = 0$  или  $1$ , причем, когда  $n = 0$ ,



$R_1$  -  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_3$ -циклоалкил или фенил; когда  $n = 1$ ,  $R_1$  - водород;

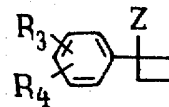
$R_3$  и  $R_4$  вместе с фенильным кольцом образуют 4-хлорфенил, 3-хлор-5-метилфенил, 3,4-дихлорфенил, 4-хлор-3-трифторметилфенил, 4-метоксифенил, 4-бромфенил, 3-хлор-4-метилфенил, 2-нафтил, 4-фторфенил или 4-бифенилил;

$R_2$  -  $C_1$ - $C_2$ -алкил, или их фармакологически приемлемых солей, отличающихся тем, что карбонитрил формулы



где  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и  $n$  имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с реакти-

вом Гриньяра формулы  $R_1MgBr$  или  $R_2MgBr$ , где  $R_1$  и  $R_2$  имеют указанные значения, в среде эфира или толуола при температуре от комнатной до температуры кипения растворителя с образованием соединения формулы



где  $Z$  - радикал формулы  $CR_1=NMgBr$  или  $CHR_1CR_2=NMgBr$ , где  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_2$  имеют указанные значения,

которое восстанавливают с помощью боргидрида натрия в растворителе, таком, как этанол, метанол или диэтиленгликольдиметиловый эфир, и выделяют целевой продукт в свободном виде или в виде фармакологически приемлемой соли.

Составитель Л. Иоффе

Редактор О. Юрковецкая

Техред Л. Олейник Корректор В. Гирняк

Заказ 548/59

Тираж 352

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101