

ČESkoslovenská
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244672

(11) (B2)

(51) Int. Cl. 4
C 07 C 87/28

(22) Přihlášeno 06 04 82
(21) PV 2457-82
(32) (31) 33) Právo přednosti od 06 04 81
(10709 a 10710) Velká Británie

(40) Zveřejněno 31 08 85
(45) Vydáno 15 04 88

JEFFERY JAMES EDWARD, KOZLIK ANTONÍN, WILMSHURST ERIC CHARLES,
(72) Autor vynálezu NOTTINGHAM (Velká Británie)

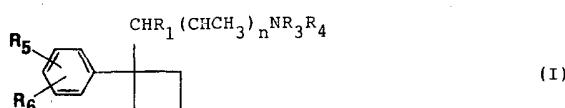
(73) Majitel patentu THE BOOTS COMPANY PLC, NOTTINGHAM (Velká Británie)

(54) Způsob výroby (1-arylcyklobutyl)alkylaminů

1

Vynález popisuje způsob výroby (1-arylcyklobutyl)alkylaminů vykazujících terapeutickou účinnost, zejména (ne však výlučně) antidepresivní účinnost.

V souhlase s tím je předmětem vynálezu způsob výroby (1-arylcyklobutyl)alkylaminů obecného vzorce I



ve kterém

n má hodnotu 0 nebo 1,

R₁ v případě, že n má hodnotu 0, znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, cyklohexylmethylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo methoxyfenylovou skupinu, a v případě, že n má hodnotu 1, znamená R₁ atom vodíku,

R₃ znamená atom vodíku, methylovou, ethylovou nebo isopropyllovou skupinu,

R₄ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu a

R_5 a R_6 , které mohou být stejné nebo rozdílné, představují vždy atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu či fenylovou skupinu, nebo R_5 a R_6 společně s uhlíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří druhý benzenový kruh, který je popřípadě substituován atomem chloru.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou tvořit soli s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami. Jako příklady takovýchto solí je možno uvést hydrochloridy, maleáty, acetáty, citráty, fumaráty, tartráty, sukcináty a soli s kyselými aminokyselinami, jako s kyselinou asparagovou a glutamovou.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahují asymetrický atom uhlíku a existují ve dvou enantiomerních formách. Vynález zahrnuje jak tyto enantiomerní formy, tak i jejich směsi.

Vynález rovněž popisuje farmaceutické prostředky obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I společně s farmaceuticky upotřebitelným ředitlem nebo nosičem.

K terapeutickému použití je možno účinné látky podle vynálezu podávat orálně, rektálně, parenterálně nebo místně, s výhodou orálně. Terapeutické prostředky podle vynálezu mohou být tedy v libovolné známé farmaceutické formě vhodné pro orální, rektální, parenterální nebo místní aplikaci.

Farmaceuticky upotřebitelné nosiče, vhodné pro přípravu takovýchto prostředků, jsou v oblasti farmacie dobře známé. Prostředky podle vynálezu mohou obsahovat 0,1 až 90 % hmotnostních účinné látky. Prostředky podle vynálezu se obecně připravují v jednotkové dávkovací formě.

Výhodnými prostředky podle vynálezu jsou preparáty k orálnímu podání, jimiž jsou známé lékové formy vhodné pro tuto aplikaci, jako například tablety, kapsle, sirupy a vodné nebo olejové suspenze. K přípravě těchto prostředků se používají obvyklé nosné a pomocné látky. Tablety je možno vyrobit smísením účinné látky s inertním ředitlem, jako s fosforečnanem vápenatým, v přítomnosti desintegračních činidel, například kukuřičného škrobu, a kluzných láttek, například stearátu hořečnatého, a zpracováním takto získané směsi známými metodami na tablety.

Tablety je možno o sobě známým způsobem připravovat tak, aby umožňovaly postupné uvolňování sloučenin podle vynálezu. Takovéto tablety je možno popřípadě opatřovat známým způsobem povlaky, jež je chrání před působením prostředí v zažívacím traktu, například za použití acetát-ftalátu celulózy.

Obdobně je možno běžným způsobem připravovat kapsle, například tvrdé nebo měkké želatinové kapsle, obsahující účinnou látku společně s pomocnými látkami nebo pouze samotnou účinnou látku, a tyto kapsle v případě potřeby opatřovat známým způsobem povlakem, jenž je chrání před působením prostředí v zažívacím traktu.

Tablety a kapsle mohou účelně obsahovat 1 až 500 mg účinné látky. Mezi další prostředky vhodné k orální aplikaci náležejí například vodné suspenze obsahující účinnou látku ve vodném prostředí v přítomnosti netoxickeho suspendačního činidla, jako natrium-karboxymethylcelulózy, a olejové suspenze obsahující sloučeninu podle vynálezu ve vhodném rostlinném oleji, například v podzemnicovém oleji.

Prostředky podle vynálezu, vhodnými pro rektální podání, jsou známé lékové formy pro tenuto způsob aplikace, například čípky se základem na bázi kakaového másla nebo polyetylenglyku.

Prostředky podle vynálezu, vhodnými pro parenterální podání, jsou známé lékové formy

pro tento způsob aplikace, například sterilní suspenze ve vodném či olejovém prostředí nebo sterilní roztoky ve vhodném rozpouštědle.

Prostředky pro místní aplikaci mohou být tvořeny základem, v němž je dispergována farmakologicky účinná sloučenina podle vynálezu tak, že se tato sloučenina udržuje v kontaktu s kůží, čímž dochází k transdermální aplikaci. Alternativně je možno účinné látky dispergovat ve farmaceuticky upotřebitelném krémovém nebo mastovém základu.

V případě některých prostředků může být výhodné používat sloučeniny podle vynálezu ve formě částeček o velmi malém rozdílu, jak se například získávají při fluidním mletí.

V prostředcích podle vynálezu může být účinná látka podle vynálezu obsažena popřípadě v kombinaci s jinými kompatibilními farmakologicky účinnými sloučeninami.

Farmaceutické prostředky obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I je možno používat k léčbě depresí u savců, včetně lidí. Při této léčbě se sloučenina obecného vzorce I podává v denní dávce pohybující se v rozmezí od 1 do 1 000 mg, s výhodou od 5 do 500 mg.

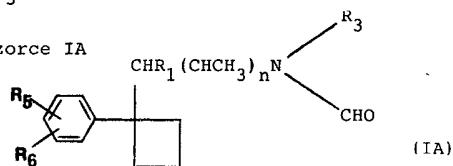
Sloučeniny obecného vzorce se v souladu s vynálezem připravují tak, že se ketony obecného vzorce Va



podrobí reduktivní amidaci působením formamidu obecného vzorce



a kyseliny mravenčí, za vzniku sloučenin obecného vzorce IA



tyto sloučeniny obecného vzorce IA se pak hydrolyzují za vzniku odpovídajících sloučenin obecného vzorce I, v němž R4 znamená atom vodíku, načež se popřípadě ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R3 a R4 znamenají atomy vodíku, převedou reakcí s formaldehydem a kyselinou mravenčí na sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R3 a R4 znamenají methylové skupiny.

Ve shora uvedených sloučeninách mají R1, R5, R6, R3 a n shora uvedený význam.

V ketonech obecného vzorce Va má m hodnotu 0 nebo 1. Pokud m má hodnotu 0, pak R' má význam uvedený výše pro R1 a pokud m má hodnotu 1, pak R' znamená methylovou skupinu. Vhodnými výchozími látkami jsou tedy ketony obecného vzorce V a ketony obecného vzorce VI



Ketony obecného vzorce V je možno připravit hydrolyzou iminů obecného vzorce VII



ve kterém

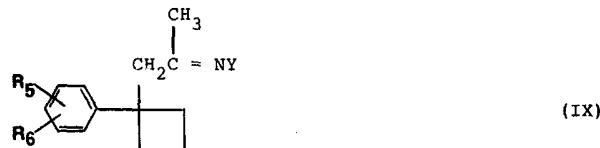
Y znamená zbytek obsahující kov, odvozený od organokovového činidla.

Iminy obecného vzorce VII je možno připravit reakcí shora zmíněného organokovového činidla s kyanosloučeninou obecného vzorce VII'



Mezi vhodná organokovová činidla náležejí Grignardova činidla obecného vzorce R_1MgX , kde X znamená chlor, brom nebo jod ($Y = MgX$) a organolithné sloučeniny obecného vzorce R_1Li ($Y = \text{lithium}$).

Ketony obecného vzorce VI je možno připravit hydrolyzou iminů obecného vzorce IX



ve kterém

Y znamená zbytek obsahující kov, odvozený od organokovového činidla.

Iminy obecného vzorce IX je možno připravit reakcí shora uvedených organokovových činidel s kyanosloučeninami obecného vzorce X



Mezi vhodná organokovová činidla náležejí Grignardova činidla obecného vzorce CH_3MgX , kde X znamená chlor, brom nebo jod ($Y = MgX$) a organolithné sloučeniny obecného vzorce CH_3Li ($Y = \text{lithium}$).

Ketony obecného vzorce V je možno připravit reakcí derivátů karboxylové kyseliny, jako amidů nebo halogenidů kyseliny, s organokovovými činidly, například reakcí chloridu kyseliny obecného vzorce XI

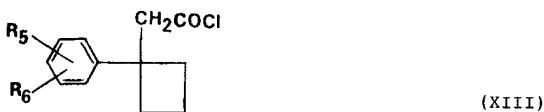


s Grignardovým činidlem obecného vzorce R_1MgX , kde X je chlor, brom nebo jod, při nízké teplotě, nebo reakcí karboxylové kyseliny obecného vzorce XII



s organokovovým činidlem, například s organolithnou sloučeninou vzorce R_1Li .

Ketony obecného vzorce VI je možno připravit reakcí derivátů karboxylové kyseliny, jako amidů nebo halogenidů kyseliny, s organokovovým činidlem, například reakcí chloridu kyseliny vzorce XIII



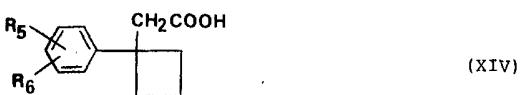
s Grignardovým činidlem obecného vzorce



kde

X znamená chlor, brom nebo jod,

při nízké teplotě, nebo reakcí karboxylové kyseliny vzorce XIV



s organokovovým činidlem, například s organolithnou sloučeninou obecného vzorce CH_3Li .

Ketony obecného vzorce V, v němž R_1 znamená methylovou skupinu a ketony obecného vzorce VI je možno připravit reakcí diazomethanu s aldehydy obecného vzorce XV.



Kyanosloučeniny vzorce VIII je možno připravit reakcí kyanosloučenin obecného vzorce XVI



s 1,3-disubstituovaným propanem, například s 1,3-dibrompropanem, a bází, jako s natriumhydridem.

Kyanosloučeniny vzorce X je možno připravit z kyanosloučenin vzorce VIII například následujícím sledem reakcí:

- a) hydrolyzou kyanoskupiny za vzniku karboxylové kyseliny vzorce XII,
- b) redukcí karboxylové kyseliny například lithiumaluminiumhydridem nebo komplexem boran - dimethylsulfid, za vzniku odpovídajícího alkoholu,
- c) nahradou hydroxyskupiny v tomto alkoholu odštěpitelnou skupinou, například p-toluen-sulfonyloxy skupinou a
- d) nahradou odštěpitelné skupiny kyanoskupinou.

Chloridy kyselin vzorce XI je možno připravit reakcí karboxylových kyselin vzorce XII například s thionylchloridem.

Aldehydy vzorce XV je možno připravit o sobě známými metodami. V následující části je uveden příklad vhodné metody.

Redukce kyanosloučenin vzorce VIII například di-terc.butylaluminumhydridem nebo diisobutylaluminumhydridem.

Terapeutická účinnost sloučenin podle vynálezu se zjišťuje zkoumáním schopnosti těchto sloučenin zvrátit hypothermické účinky reserpinu, a to následujícím způsobem. Samci myši kmene Charles River CD1, o hmotnosti mezi 18 až 30 g, se rozdělí do skupin po pěti zvířatech a pokusná zvířata se nikterak neomezují v příjmu potravy a vody. Po 5 hodinách se orálně zjistí tělesná teplota každé myši, načež se myším intraperitoneální injekcí podá 5 mg/kg reserpinu ve formě roztoku v deionizované vodě s obsahem askorbové kyseliny (50 mg/ml).

Injekční kapalina se aplikuje v množství 10 ml/kg tělesné hmotnosti. Za 9 hodin po zahájení testu se zvířatům odebere potrava, v příjmu vody se však nadále neomezují. Za 24 hodiny po zahájení testu se změří tělesná teplota každé myši a myším se podá testovaná sloučenina suspendovaná v 0,25% roztoku hydroxyethylcelulózy v deionizované vodě, a to v objemové dávce 10 ml/kg tělesné hmotnosti.

Po 3 hodinách se znova změří tělesná teplota každé myši. Za použití následujícího vztahu se pak vypočítá procentická hodnota zvratu reserpinem vyvolaného poklesu tělesné teploty pokusných zvířat:

$$\frac{(\text{teplota po } 27 - \text{teplota po } 24)}{\text{hodinách}} \times 100$$

$$\frac{(\text{teplota po } 5 - \text{teplota po } 24)}{\text{hodinách}}$$

Pro několik různě vysokých dávek testované sloučeniny se zjistí průměrná procentická hodnota a z výsledků se vypočte průměrná dávka způsobující 50% zvrat hypothermie (hodnota ED₅₀). Všechny sloučeniny připravené v následujících příkladech provedení mají hodnoty ED₅₀ 30 mg/kg nebo nižší. Je obecně známo, že tento test se používá k zjišťování antidepresivní účinnosti látek v humánní medicíně.

Vynález ilustruje následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Všechny vyrobené sloučeniny byly charakterizovány obvyklými analytickými technikami a měly uspokojivé elementární analýzy.

P ř í k l a d 1

Ke směsi 7,5 g natriumhydridu dispergovaného v 7,5 g minerálního oleje a 200 ml dimethylsulfoxidu se při teplotě 30 až 35 °C přikape pod dusíkem za míchání roztok 25 g 3,4-dichlorbenzylkyanidu a 15 ml 1,3-dibrompropanu ve 150 ml suchého dimethylsulfoxidu. Výsledná směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přikape 8 ml 2-propanolu a potom 110 ml vody.

Směs se zfiltruje přes křemelinu a pevný zbytek se promyje etherem. Etherická vrstva se oddělí a po promytí vodou a vysušení se odpaří. Destilací se izoluje 1-(3,4-dichlorfenyl)-1-cyklobutankarbonitril o teplotě varu 108 až 120 °C/20 Pa. Tento postup je modifikací metody, kterou popsali Butler a Pollatz v J. Org. Chem., sv. 36, č. 9, 1971, str. 1 308.

21,7 g shora připraveného 1-(3,4-dichlorfenyl)-1-cyklobutankarbonitrilu se rozpustí v 50 ml suchého etheru a tento roztok se pod dusíkem přidá k produktu reakce plynného methylbromidu s 3,9 g hořčíkových hoblin ve 150 ml suchého etheru. Směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se k ní přidá drcený

led a potom 100 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a výsledná směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Etherická vrstva se oddělí, promyje se vodou a vodním roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se a odpaří. Destilací se izoluje 1-acetyl-1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutan vroucí při 108 až 110 °C/27 Pa.

9,1 g shora připraveného 1-acetyl-2-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutana se spolu s 6,5 ml formamidu a 3 ml 98% kyseliny mravenčí 16 hodin zahřívá na 180 °C za vzniku N-formyl-1-[1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutyl]ethylaminu.

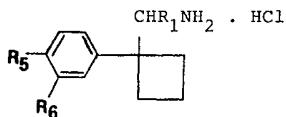
Po přidání 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se výsledná směs 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se reakční roztok ochladí a po promytí etherem se k němu přidá roztok hydroxidu sodného. Produkt se extrahuje etherem, etherický extrakt se promyje vodou a po vysušení se odpaří. Destilací se izoluje 1-[1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutyl]ethylamin vroucí při 112 až 118 °C/27 Pa.

Tento amin se rozpustí ve 2-propanolu a koncentrované kyselině chlorovodíkové, a roztok se odpaří k suchu. Získá se 1-[1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutyl]ethylamin-hydrochlorid o teplotě tání 185 až 195 °C. Produkt odpovídá obecnému vzorci I, v němž n má hodnotu 0, R_1 znamená methylovou skupinu, R_3 a R_4 představují atomy vodíku, R_5 znamená atom chloru v poloze 4 a R_6 představuje atom chloru v poloze 3.

Příklad 1a

Opakuje se shora popsána příprava N-formyl-1-[1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutyl]ethylaminu o teplotě tání 124 až 125 °C [příklad 1(a)], sloučenina odpovídající obecnému vzorci I, v němž n má hodnotu 0, R_1 představuje methylovou skupinu, R_3 znamená atom vodíku, R_4 představuje skupinu CHO, R_5 znamená atom chloru v poloze 4 a R_6 představuje atom chloru v poloze 3], přičemž produkt se izoluje ochlazením reakční směsi a odfiltrováním pevného materiálu. Formamid se pak hydrolyzuje koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou v denaturowaném ethanolu, čímž se získá 1-[1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutyl]ethylamin.

Analogickým způsobem, jaký je popsán výše v příkladu 1a, se připraví následující sloučeniny. Podmínky hydrolyzy formamidů izolovaných příslušnými metodami jsou uvedeny v poznámkách.



| příklad | R_1 | R_5 | R_6 | teplota varu volně báze | teplota tání hydrochloridu | poznámka |
|---------|---------|-------|-----------------|----------------------------|-------------------------------|----------|
| 1(b) | methyl | Cl | H | 107 °C/160 Pa | | A |
| 1(c) | n-butyl | Cl | H | | 138-139 °C | B |
| 1(d) | methyl | I | H | | 205-207 °C | C |
| 1(e) | methyl | Cl | CF ₃ | | 216-217 °C | D |

Poznámky:

A vodná kyselina chlorovodíková/denaturowaný ethanol

B 1-valeryl-1-(4-chlorfenyl)cyklobutan se připraví v tetrahydrofuranu. Hydrolyza se provádí za použití směsi koncentrované kyseliny chlorovodíkové a denaturowaného alkoholu.

C koncentrovaná kyselina chlorovodíková/diethylenglykoldimethylether (prácuje se analogickým způsobem, jaký je popsán dále v příkladu 12)

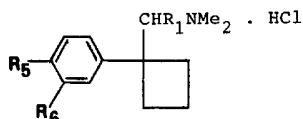
D koncentrovaná kyselina chlorovodíková/denaturowaný ethanol.

Příklad 2

Za chlazení se smísí 4,04 g produktu z příkladu 1, 0,5 ml vody a 3,6 ml 98% kyseliny mravenčí, přidá se 3,8 ml 37 až 40% vodného formaldehydu a roztok se 5 hodin zahřívá na 85 až 95 °C. Reakční roztok se odpaří k suchu, zbytek se okyseli koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a voda se odstraní opakováním přidáváním 2-propanolu následovaným vždy odpařením ve vakuum.

Získá se krystalický N,N-dimethyl-1-[1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutyl]ethylamin-hydrochlorid o teplotě tání 211 až 213 °C, odpovídající obecnému vzorci I, v němž \underline{n} má hodnotu 0, R₁, R₃ a R₄ znamenají methylové skupiny, R₅ znamená atom chloru v poloze 4 a R₆ představuje atom chloru v poloze 3.

Analogickým způsobem, jaký je popsán výše, se sloučeniny z příkladů 1(b) a 1(d) převedou na následující sloučeniny.



| příklad | výchozí materiál | R ₁ | R ₅ | R ₆ | teplota tání hydrochloridu | teplota varu volné báze |
|---------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------------------|-------------------------|
| 2(a) | 1(b) | methyl | Cl | H | | 98-100 °C/67 Pa |
| 2(b) | 1(d) | methyl | I | H | 260-261 °C | |

Příklad 3

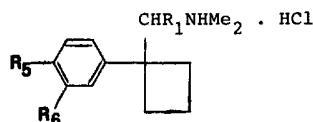
Analogickým způsobem, jaký je popsán výše v příkladech 1 a 2, se připraví N,N-dimethyl-1-[1-(4-bifenyl)cyklobutyl]ethylamin-hydrochlorid o teplotě tání 196 až 197 °C, obecný vzorec I, v němž \underline{n} má hodnotu 0, R₁, R₃ a R₄ znamenají methylové skupiny, R₅ znamená 4-fenylovou skupinu a R₆ představuje atom vodíku.

Příklad 4

Smísí se 15 g 1-acetyl-1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutanu připraveného postupem popsaným v příkladu 1, 47,5 ml N-methylformamuďu, 10,3 ml 98% kyseliny mravenčí a 1,5 ml 25% vodného roztoku methylaminu, směs se za míchání 8 hodin zahřívá na 170 až 180 °C, pak se ochladí a extrahuje se etherem. Etherický extrakt se promyje a po vysušení se odpaří na mírně nažlutlý olejovitý zbytek, který se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem s 50 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po přidání 50 ml denaturovaného ethanolu se reakční směs 16 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na 0 °C, vyloučená bílá sraženina se odfiltruje a po promytí acetonem se vysuší.

Získá se N-methyl-1-[1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutyl]ethylamin-hydrochlorid o teplotě tání 254 až 256 °C, odpovídající obecnému vzorci I, v němž \underline{n} má hodnotu 0, R₁ a R₃ znamenají methylové skupiny, R₄ představuje atom vodíku, R₅ znamená atom chloru v poloze 4 a R₆ představuje atom chloru v poloze 3.

Analogickým způsobem, jaký je popsán výše, se připraví následující sloučeniny obecného vzorce I.



| příklad | R ₁ | R ₅ | R ₆ | teplota varu aminu | teplota tání hydrochloridu | poznámka |
|---------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------------|----------|
| 4(a) | Me | Cl | H | 98-100 °C/20 Pa | 240-241 °C | |
| 4(b) | Me | H | Cl | | 269-272 °C | |
| 4(c) | Me | Br | H | 96-98 °C/13 Pa | | |
| 4(d) | Me | H | Br | | 251-255 °C | |
| 4(e) | Me | CF ₃ | H | | 219-221 °C | |
| 4(f) | Me | H | CF ₃ | | 255-228 °C | |
| 4(g) | Me | - (CH=CH) ₂ - | | | 254-257 °C | |
| 4(h) | Me | Cl | CF ₃ | | 189-200 °C | |
| 4(i) | Et | Cl | H | | 238-240 °C | |
| 4(j) | Pr | Cl | H | | 228-229 °C | A |
| 4(k) | Bu | Cl | H | | 152-153 °C | A |
| 4(l) | Me | I | H | | 242-243 °C | |

Poznámky:

A výchozí keton se připravuje v tetrahydrofuranu jako reakčním rozpouštědle (namísto etheru).

V předchozích i následujících tabulkách a vzorcích znamená Me methylovou skupinu, Et ethylovou skupinu, Pr propylovou skupinu, Bu butylovou skupinu, Ph fenylovou skupinu.

Příklad 5

Směs 50 ml 70% vodného ethylaminu a 100 ml vody se postupně smísí se směsí 50 ml 98% kyseliny mravenčí a 100 ml vody za vzniku neutrálního roztoku, který se odpařuje při teplotě 100 °C za tlaku 13,33 kPa až do odebrání 180 ml vody.

Zbytek se zahřeje na 140 °C a přidá se k němu 10,4 g 1-acetyl-1-(4-chlorfenyl)cyklobutanu [připraven analogickým postupem, jaký je popsán v příkladu 1 pro přípravu 1-acetyl-1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutanu] a 10 ml 98% kyseliny mravenčí.

Směs se 16 hodin zahřívá na olejové lázni o teplotě 180 až 200 °C, pak se destiluje až k dosažení vnitřní teploty 170 °C a na této teplotě se udržuje 2 hodiny. Všechny těkavé podíly se oddestilují při 160 °C za tlaku 2 666 Pa a zbytek se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem s 15 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 15 ml denaturowaného ethanolu.

Denaturowaný ethanol se odpaří na rotační odparce a zbytek se promyje etherem. Vodná fáze se hydroxidem sodným zalkalizuje na pH 12 a extrahuje se etherem. Etherický extrakt se vysuší, odpaří se a zbytek se působením vodné kyseliny chlorovodíkové převede na N-ethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]ethylamin-hydrochlorid o teplotě tání 203 až 205 °C, odpovídající obecnému, vzorci I, v němž n má hodnotu 0, R₁ znamená methylovou skupinu, R₄ a R₆ představují atomy vodíku, R₃ znamená ethylovou skupinu a R₅ představuje atom chloru v poloze 4.

Příklad 6

15 g 1-(4-chlorfenyl)-1-cyklobutankarbonitrilu, připraveného analogickým způsobem jaký je popsán v příkladu 1 pro přípravu 1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutankarbonitrilu, v 50 ml suchého etheru se přidá k produktu reakce 3,18 g hořčíkových hoblin a 15,99 g propylbromidu v 50 ml suchého etheru.

Ether se nahradí tetrahydrofuranem, směs se 18 hodin zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, přidá se k ní led a 52 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se 10 hodin míchá za varu pod zpětným chladičem a pak se extrahuje etherem. Z etherického extraktu se po odpaření získá zbytek, který destilací poskytne 1-butyryl-1-(4-chlorfenyl)cyklobutan vroucí při 106 až 108 °C/40 Pa.

K 15 ml formamidu se při teplotě 160 °C během 1,5 hodiny přidá směs 21 g shora připraveného ketonu a 6 ml 98% kyseliny mravenčí. Po skončeném přidávání se teplota zvýší na 180 až 185 °C a v tomto rozmezí se udržuje 5 hodin.

Reakční směs se ochladí a po extrakci chloroformem se z ní získá hustý pryskyřičnatý zbytek, který zářivem s petroletherem (teplota varu 60 až 80 °C) poskytne bezbarvý pevný produkt. Po překrystalování z petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) se získá N-formyl-1-[1-(4-chlorofenyl)cyclobutyl]butylamin o teplotě tání 97,5 až 98,5 °C, odpovídající obecnému vzorci I, v němž n má hodnotu 0, R₁ znamená propylovou skupinu, R₃ představuje atom vodíku, R₄ znamená formylovou skupinu, R₅ představuje atom chloru v poloze 4 a R₆ znamená atom vodíku.

Příklad 7

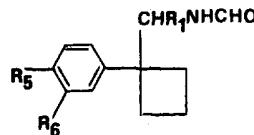
Roztok 35,2 g 1-(3,4-dichlorofenyl)-1-cyklobutankarbonitrilu, připraveného postupem popsaným v příkladu 1, ve 100 ml etheru se přidá k roztoku propylmagnesiumbromidu připravenému reakcí 32 g propylbromidu s 6,36 g hořčíkových hoblin ve 100 ml etheru. Ether se nahradí suchým toluenem a směs se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem.

Po přidání nejprve 200 ml vody a pak 120 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se směs 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se extrahuje etherem. Extrakt se po promytí a vysušení odpaří na zbytek, z něhož se destilací získá 1-butyryl-1-(3,4-dichlorofenyl)cyclobutan vroucí při 120 až 128 °C/33 Pa.

K 23,5 ml formamidu o teplotě 170 °C se přidá 37,0 g shora připraveného ketonu a 9 ml 98% kyseliny mravenčí. Směs se 5 hodin zahřívá na 175 až 180 °C, pak se k ní přidá dalších 4,5 ml kyseliny mravenčí a směs se ještě dalších 15 hodin zahřívá na 175 až 180 °C.

Reakční směs se extrahuje etherem a etherický extrakt se odpaří na hustý olejovitý zbytek, který po krystalizaci z petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) poskytne N-formyl-1-[1-(3,4-dichlorofenyl)cyclobutyl]butylamin o teplotě tání 103 až 105 °C, odpovídající obecnému vzorci I, v němž n má hodnotu 0, R₁ znamená propylovou skupinu, R₃ představuje atom vodíku, R₄ znamená skupinu CHO, R₅ představuje atom chloru v poloze 4 a R₆ znamená atom chloru v poloze 3.

Analogickým způsobem jako výše se připraví následující sloučeniny:



| příklad | R ₁ | R ₅ | R ₆ | teplota tání (°C) |
|---------|----------------|----------------|----------------|-------------------|
| 7(a) | isobutyl | Cl | H | 110 - 112 |
| 7(b) | propyl | Cl | F | 115 - 116 |
| 7(c) | fenyl | Cl | H | 94 - 96 |
| 7(d) | propyl | H | H | 98 - 102 |

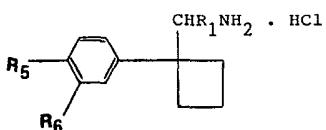
Příklad 8

Směs 4 g produktu z příkladu 7, 25 ml diethylenglycoldimethyletheru, 10 ml vody a 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se 9 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Výsledný roztok se promyje etherem, přidá se k němu vodný roztok hydroxidu sodného a směs se extrahuje etherem. Etherický extrakt se promyje roztokem chloridu sodného a vodou, a odpaří se na olejovitý zbytek.

3,19 g tohoto olejovitého zbytku se rozpustí ve směsi 4 ml 2-propanolu a 20 ml etheru, a ke směsi se přidá 1,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, načež se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Po opakovaném rozpouštění zbytku v denaturovaném ethanolu, následovaném vždy odpařením ve vakuu, se získá pryskyřičnatý zbytek, který po zahřívání ve vakuu ztuhne.

Po překrystalování z petroletheru (teplota varu 100 až 120 °C) se získá 1-[1-(3,4-dichlorofenyl)cyclobutyl]butylamin-hydrochlorid o teplotě tání 201 až 203 °C, odpovídající obecnému vzorci I, v němž \underline{n} má hodnotu 0, R_1 znamená propylovou skupinu, R_3 a R_4 představují atomy vodíku, R_5 znamená atom chloru v poloze 4 a R_6 představuje atom chloru v poloze 3.

Analogickým postupem jako výše se připraví následující sloučeniny. Se vztuštající velikostí zbytku ve významu symbolu R_1 se snižuje rozpustnost hydrochloridů těchto látek ve vodné fázi a zvyšuje se jejich rozpustnost ve fázi organické, takže je třeba vždy příslušně modifikovat izolační postup, což pro odborníka nepředstavuje žádný problém.



| příklad | R_1 | R_5 | R_6 | teplota tání (°C) |
|---------|--------------------|--|---------------|------------------------|
| 8(a) | isopropyl | Cl | H | 220 - 222 |
| 8(b) | sek-butyl | Cl | H | 178 - 179 |
| 8(c) | isobutyl | Cl | H | 163 - 165 |
| 8(d) | cyklopentyl | Cl | H | 185 - 210 (rozklad) |
| 8(e) | fenyl | Cl | H | 271 - 276 |
| 8(f) | 4-methoxyfenyl | Cl | H | 214 - 219 |
| 8(g) | cyklohexyl | Cl | H | 206 - 210 |
| 8(h) | isobutyl | H | H | 210 - 212 |
| 8(i) | cyklopropyl | Cl | H | 204 - 206 |
| 8(j) | propyl | Ph | H | 235 - 236 |
| 8(k) | propyl | Me | Cl | 214 - 217 |
| 8(l) | propyl | $-\text{CH}=\text{CH}_2-$ | | 157 - 159 |
| 8(m) | cykloheptyl | Cl | H | 156 - 162 |
| 8(n) | cyklohexyl | Cl | Cl | 215 |
| 8(p) | methyl | Cl | F | 215 - 217 |
| 8(q) | propyl | OMe | H | 178 - 179 |
| 8(r) | propyl | Cl | F | 186 - 188 |
| 8(s) | propyl | Cl | H | 174 - 175 |
| 8(t) | cyklohexyl-methyl | Cl | H | 148 - 150 |
| 8(u) | cyklopropyl-methyl | Cl | H | 184 - 185 |
| 8(v) | propyl | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CCl}=\text{CH}-$ | | (a) |
| 8(w) | propyl | H | CF_3 | 126 - 128 |
| 8(x) | 4-fluorfenyl | Cl | H | 279 |

Legenda:

- (a) teplota varu volné báze činí 168 °C/6,7 Pa
- (b) diethylenglykoldimethylether nahrazen ethyleneglykoldimethyletherem.

Analogickým způsobem jako výše se připraví rovněž 1-[1-(4-chlor-2-fluorfenyl)cyklobutyl]-butylamin o teplotě varu 99 °C/6,7 Pa [příklad 10(z); obecný vzorec I, v němž n má hodnotu 0, R₁ představuje propylovou skupinu, R₃ a R₄ znamenají atomy vodíku, R₅ představuje atom chloru v poloze 4 a R₆ znamená atom fluoru v poloze 2],

1-[1-(2-fluorfenyl)cyklobutyl]butylamin-hydrochlorid o teplotě tání 175 až 177 °C [příklad 10(aa); obecný vzorec I, v němž n má hodnotu 0, R₁ znamená propylovou skupinu, R₃, R₄ a R₅ představují atomy vodíku a R₆ znamená atom fluoru v poloze 2] a

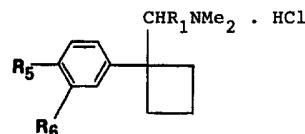
1-[1-(4chlor-2-methyl)cyklobutyl]butylamin-hydrochlorid o teplotě tání 188 až 190 °C [příklad 10(bb); obecný vzorec I, v němž n má hodnotu 0, R₁ znamená propylovou skupinu, R₃ a R₄ představují atomy vodíku, R₅ znamená atom chloru v poloze 4 a R₆ představuje methylovou skupinu v poloze 2].

Příklad 9

Za chlazení se smísí 3,3 g produktu z příkladu 8(c) ve formě volné báze, 2,99 g kyseliny mravenčí a 1 ml vody, přidá se 3,93 ml 37-40% vodného formaldehydu a směs se 18 hodin zahřívá na teplotu 85 až 95 °C. Po přidání nadbytku zředěné kyseliny chlorovodíkové se reakční roztok odpaří k suchu, zbytek se zalkalizuje 5N roztokem hydroxidu sodného a produkt se extrahuje etherem.

Po odpaření etheru se získá světle žlutý olejovitý materiál, který se rozpustí ve směsi 4 ml 2-propanolu a 20 ml etheru, a k roztoku se přikapou 2 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledný roztok se odpaří a odpárek se opakovaně rozpustí v ethanolu vždy s následujícím odpařením ve vakuu. Získá se pryskyřičnatý materiál, který se tritrací s petrolelem-etherem (teplota varu 60 až 80 °C) převede na žlutý pevný produkt, který po překrystalizaci z acetonu poskytne N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin-hydrochlorid o teplotě tání 195 až 197 °C, odpovídající obecnému vzorci I, v němž n má hodnotu 0, R₁ znamená isobutyl, R₆ představuje atom vodíku, R₄ a R₃ znamenají methylové skupiny a R₅ představuje atom chloru v poloze 4.

Analogickým postupem jako výše se připraví následující sloučeniny obecného vzorce I:



| příklad | výchozí látka (č. příkladu) | R ₁ | R ₅ | R ₆ | teplota tání (°C) |
|---------|--------------------------------|------------------------|----------------|----------------|----------------------|
| 9(a) | 8(h) | isobutyl | H | H | 195 - 198 |
| 9(b) | 8(j) | propyl | Ph | H | 194 - 196 |
| 9(c) | 8(n) | cyklohexyl | Cl | Cl | 227 - 228 |
| 9(d) | 8(q) | propyl | OMe | H | 187 - 188 |
| 9(e) | 8(s) | propyl | Cl | H | 194 - 196 |
| 9(f) | 8(t) | cyklohexyl- methyl | Cl | H | 194 - 196 |
| 9(g) | 8(u) | cyklopropyl- methyl | Cl | H | 165 - 167 |
| 9(h) | 8(v) | propyl | -CH=CH-CCl=CH- | | (a) |
| 9(i) | - | isobutyl | Cl | Cl | 225 - 226 |
| 9(j) | 8(x) | 4-fluorfenyl | Cl | H | 234 |
| 9(k) | - | propyl | isopropyl | H | 211 - 213 |

Legenda:

(a) volná báze vře pod 250 °C/6,7 Pa.

Příklad 9(1)

Analogickým způsobem jako výše se připraví N,N-dimethyl-1-[1-(4chlor-2-fluorfenyl)-cyklobutyl]butylamin-hydrochlorid o teplotě tání 183 °C, odpovídající obecnému vzorci I, v němž n má hodnotu 0, R₁ znamená propylovou skupinu, R₃ a R₄ znamenají methylové skupiny, R₅ představuje atom chloru v poloze 4 a R₆ znamená atom fluoru v poloze 2.

Příklad 10

Směs 8,3 g produktu z příkladu 7, 50 ml diethylenglykoldimethyletheru, 20 ml vody a 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se 16 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se vylije do vody, přidá se vodný roztok hydroxidu sodného a produkt se extrahuje etherem. Po odpaření extraktu se získá tmavě zbarvený olejovitý zbytek. 7,9 g tohoto olejovitého materiálu se smísí s 0,7 ml vody a 6,5 ml kyseliny mravenčí, a přidá se 6,5 ml formaldehydu.

Směs se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se k ní přidá 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 10 ml 2-propanolu. Po odpaření k suchu se získá N,N-dimethyl-1-[1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutyl]butylamin-hydrochlorid ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 195 až 196 °C [vzorec I, v němž n má hodnotu 0, R₁ znamená propylovou skupinu, R₃ a R₄ znamenají methylové skupiny, R₅ představuje atom chloru v poloze 4 a R₆ znamená atom chloru v poloze 3].

Příklad 11

Přípravu solí sloučenin podle vynálezu ilustrují následující příklady, v nichž se ve vhodném rozpuštědle uvádějí do styku ekvimolární množství báze a kyseliny. Vzniklá sůl se pak z roztoku získá běžným způsobem. Připravené soli jsou shrnutы do následujícího přehledu:

| příklad | báze (příklad číslo) | kyselina | rozpuštědlo | teplota tání soli (°C) |
|---------|----------------------------|------------|-------------------------|---------------------------|
| 11(a) | 8(s) | citronová | vodný aceton | 158 - 160 |
| 11(b) | 8(s) | maleinová | ether | 155 - 157 |
| 11(c) | 8(s) | jantarová | ether | 152 - 155 |
| 11(d) | 2 | L(+)-vinná | denaturovaný ethanol | 150 - 153 |
| 11(e) | pozn. (a) | citronová | ether/methanol | 163 - 164 (rozklad) |

Legenda:

- (a) jako báze se používá 1-[1-(3,4-dimethylfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylbutylamin připravený analogicky jako je popsáno v příkladu 8.

Příklad 12

K 85,5 ml isopropylaminu se za míchání přikape 62 ml methyl-formiátu takovou rychlosťí, aby směs neustále mírně vřela pod zpětným chladičem. Po skončeném přidávání se v míchání pokračuje ještě 2 hodiny, načež se methanol oddestiluje při teplotě 100 °C. Destilací zbytku se získá N-isopropylformamid vroutí při 108 až 109 °C/3,33 kPa.

K 43,5 g N-isopropylformamidu se přidá 10,4 g 1-acetyl-1-(4-chlorfenyl)cyklobutanu [připraven analogickým postupem, jaký je popsán v příkladu 1 pro přípravu 1-acetyl-1-[3,4-dichlorfenyl]cyklobutanu] a 5 ml 98% kyseliny mravenčí.

Směs se 4 hodiny zahřívá na 180 °C, načež se nadbytek výchozího materiálu oddestiluje za tlaku 2,7 kPa. Viskózní odperek se 6 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem s 30 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, načež se reakční směs promývá etherem až do získání bezbarvého roztoku. Vodná fáze se zalkalizuje, extrahuje se etherem, extrakt se vysuší a odpaří se na olejovitý odperek, který se rozpustí v 5N kyselině chlorovodíkové.

Po odpaření se získá žlutý olej, který po trituraci s petroletherem (teplota varu 62 až 68 °C) poskytne N-isopropyl-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]ethylamin-hydrochlorid o teplotě tání 170 až 174 °C, odpovídající obecnému vzorci I, ve kterém n má hodnotu 0, R₁ znamená methylovou skupinu, R₄ a R₆ představují atomy vodíku, R₃ znamená isopropylovou skupinu a R₅ představuje atom chloru v poloze 4.

Příklad 13

37,6 g 1-(4-chlorfenyl)-1-cyklobutankarbonitrilu [připraven analogickým postupem, jaký je popsán v příkladu 1 pro přípravu 1-(3,4-dichlorfenyl)-1-cyklobutankarbonitrilu] se přidá k roztoku 32,4 g hydroxidu draselného ve 370 ml diethylenglykolu a směs se 3,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem.

Reakční směs se vylique do vody s ledem, roztok se promyje etherem a vodná vrstva se vnese do směsi 100 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a ledu. Vysrážená 1-(4-chlorfenyl)-1-cyklobutankarboxylová kyselina se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší. Produkt taje při 86 až 88 °C.

Roztok 10,5 g shora připravené kyseliny ve 150 ml tetrahydrofuranu se pod dusíkem přikape k míchané suspenzi 2 g lithiumaluminiumhydridu ve 150 ml tetrahydrofuranu. Směs se 2 hodiny míchá za varu pod zpětným chladičem, pak se k ní přidá voda, výsledná směs se zfiltruje přes křemelinu a produkt se extrahuje etherem.

Po promytí vodou a vysušení se ether odpaří a zbytek se překrystaluje z petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C). Získá se 1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]methylalkohol o teplotě tání 60 až 62 °C.

Roztok 60 g shora připraveného alkoholu v 52 ml pyridinu se přikape k roztoku 60 g p-toluensulfonylchloridu ve 100 ml pyridinu, chlazenému v ledu. Teplota směsi se nechá vystoupit na teplotu místnosti a na této výši se udržuje 18 hodin. Reakční směs se vylique do směsi ledu a 200 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, čímž se vysráží 1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]methyl-p-toluensulfonát o teplotě tání 99 až 100 °C.

Roztok 97 g shora připraveného sulfonátu a 16,6 g kyanidu sodného ve 370 ml dimethylsulfoxidu se 18 hodin zahřívá na parní lázní. Směs se vylique do vody a extrahuje se etherem. Extrakt se promyje, vysuší se a ether se odpaří. Jako pevný zbytek se získá 2-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]acetonitril o teplotě tání 63 až 65 °C.

Roztok 30 g 2-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]acetonitrilu, připraveného postupem popsaným výše, ve 100 ml etheru se přidá k reakčnímu produktu plynného methylbromidu a 5,95 g hořčíkových hoblin v 80 ml etheru. Směs se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se k ní přidá led a 105 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, a výsledná směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem až do rozpuštění všeho pevného materiálu.

Vodná vrstva se promyje etherem a tento ether použitý k promývání se spojí s etherickou fází reakční směsi. Spojení etherické fáze se promyjí vodou a po vysušení se odpaří. Zbytek poskytne po dvojnásobné destilaci 1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]propan-2-on o teplotě varu 133 až 136 °C/333 Pa.

5,4 g shora připraveného ketonu se smísí s 18 ml N-methylformamidu, 4 ml 98% kyseliny

mrvančí a 0,6 ml 25% vodného methylaminu, a směs se 16 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Výsledná směs se vylique do vody a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se promyje, vysuší a odpaří.

Zbytek se 6 hodin vaří pod zpětným chladičem s 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, směs se odpaří k suchu a zbytek se vysuší opakováním přidáváním směsi denaturovaného ethanolu s toluenem, následovaným vždy odpařením ve vakuu. Pevný odporek poskytně po překryštalování z propan-2-onu N-methyl-2-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-1-methylethylamin-hydrochlorid o teplotě tání 193 až 194 °C, odpovídající obecnému vzorci I, v němž n má hodnotu 1, R₁, R₄ a R₆ představují atomy vodíku, R₃ znamená methylovou skupinu a R₅ představuje atom chloru v poloze 4.

P ř í k l a d 14

K 12 ml formamidu se při teplotě 160 °C přikape směs 15 g 1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-propan-2-onu, připraveného postupem popsaným v příkladu 13 a 4 ml 98% kyseliny mrvančí. Teplota se zvýší na 180 °C a na této hodnotě se udržuje 10 hodin. Reakční směs se ochladí, zředí se vodou a extrahuje se dichlormethanem.

Extrakt se promyje, vysuší a odpaří se na žlutý olejovitý zbytek, který se hydrolyzuje za varu pod zpětným chladičem koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Po zředění vodou se roztok promyje etherem, přidá se k němu vodný roztok hydroxidu sodného a voňá směs se extrahuje etherem. Extrakty se promyjí a po vysušení se odpaří. Zbytek poskytne destilací 2-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-1-methylethylamin vroucí při 105 až 107 °C/93 Pa.

2,65 g shora připraveného aminu se rozplstí v 15 ml 2-propanolu a k roztoku se přidává koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do pH 2. Po přidání 110 ml etheru se získá bezbarvý krystalický 2-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-1-methylethylamin-hydrochlorid o teplotě tání 184 až 185 °C, odpovídající obecnému vzorci I, v němž n má hodnotu 1, R₁, R₃, R₄ a R₆ představují atomy vodíku a R₅ znamená atom chloru v poloze 4.

P ř í k l a d 15

K 22 ml formamidu se při teplotě 160 °C přidá 25 g 1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]propan-2-onu připraveného postupem popsaným v příkladu 13 a 10 ml 98% kyseliny mrvančí. Teplota směsi se zvýší na 175 °C a na této výši se udržuje 16 hodin. Reakční směs se ochladí, extrahuje se dichlormethanem, extrakt se promyje vodou a odpaří se na pryskyřičnatý zbytek, který po krystalizaci z petroletheru (teplota varu 40 až 60 °C) poskytne N-formyl-2-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-1-methylethylamin o teplotě tání 71 až 73 °C.

11,06 g N-formyl-2-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-1-methylethylaminu, připraveného shora popsaným způsobem, se 6 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem se směsí 34 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, 34 ml vody a 40 ml diethylenglycoldimethyletheru.

Reakční směs se ochladí, promyje se etherem a zalkalizuje se vodným roztokem hydroxidu sodného. Zalkalizovaný roztok se extrahuje etherem, extrakt se promyje vodou, vysuší se a odpaří. Zbytek poskytne destilací 2-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-1-methylethylamin vroucí při 119 až 121 °C/107 Pa. 2,65 g tohoto aminu se rozplstí v 15 ml 2-propanolu a k roztoku se přidává koncentrovaná kyselina chlorovodíková až do pH 2.

Po přidání 110 ml etheru se získá krystalický 2-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-1-methylethylamin-hydrochlorid o teplotě tání 184 až 185 °C, odpovídající obecnému vzorci I, v němž n má hodnotu 1, R₁, R₃, R₄ a R₆ představují atomy vodíku a R₅ znamená atom chloru v poloze 4.

P ř í k l a d 16

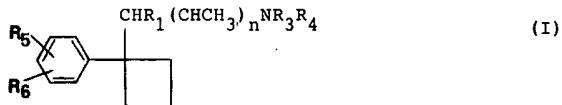
1,8 g 2-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-1-methylethylaminu, připraveného postupem podle příkladu 15, se smísí s 4,5 ml kyseliny mravenčí, přidá se 6 ml 37-40% vodného roztoku formaldehydu a směs se zahřívá nejprve 30 minut na 45 až 50 °C a pak 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem.

Výsledná směs se ochladí, zalkalizuje se vodným roztokem hydroxidu sodného, extrahuje se etherem, etherický extrakt se promyje vodou a extrahuje se 5N kyselinou chlorovodíkovou. Kyselý extrakt se promyje etherem, zalkalizuje se vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se etherem.

Do etherického roztoku se uvádí plynný chlorovodík, vyloučený pevný materiál se odfiltruje a překrytsaluje se z ethylacetátu. Získá se N,N-dimethyl-2-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-1-methylethylamin-hydrochlorid o teplotě tání 108 až 110 °C, odpovídající obecnému vzorci I, v němž n má hodnotu 1, R₁ a R₆ představují atomy vodíku, R₃ a R₄ znamenají methylové skupiny a R₅ představuje atom chloru v poloze 4.

P R E D M Ě T V Y N Ā L E Z U

1. Způsob výroby (1-arylcyklobutyl)alkylaminu obecného vzorce I



ve kterém

n má hodnotu 0 nebo 1,

R₁ v případě, že n má hodnotu 0, znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, cyklohexylmethylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo methoxyfenylovou skupinu, a v případě, že n má hodnotu 1, znamená R₁ atom vodíku,

R₃ znamená atom vodíku, methylovou, ethylovou nebo isopropylovou skupinu,

R₄ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu a

R₅ a R₆, které mohou být stejné nebo rozdílné, představují vždy atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu či fenylovou skupinu, nebo R₅ a R₆ společně s uhlíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří druhý benzenový kruh, který je popřípadě substituovaný atomem chloru,

vyznačující se tím, že se podrobí reduktivní amidaci působením amídu obecného vzorce



kde

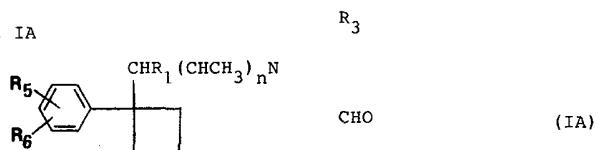
R₃ má shora uvedený význam,

a kyseliny mravenčí ketony obecného vzorce Va



ve kterém

- R₁, R₅ a R₆ mají shora uvedený význam a
 buď m má hodnotu 0 a R' má význam uvedený výše pro R₁, v kterémžto případě vzniknou sloučeniny níže uvedeného obecného vzorce IA, kde n má hodnotu 0 a R₁, R₃, R₅ a R₆ mají shora uvedený význam,
 nebo m má hodnotu 1 a R' znamená methylovou skupinu, v kterémžto případě vzniknou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 1, a R₁, R₃, R₅ a R₆ mají shora uvedený význam,
 za vzniku sloučenin obecného vzorce IA



tyto sloučeniny obecného vzorce IA se pak hydrolyzují za vzniku odpovídajících sloučenin obecného vzorce I, v němž R₄ znamená atom vodíku, načež se popřípadě ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₃ a R₄ znamenají atomy vodíku, převedou reakcí s formaldehydem a kyselinou mravenčí na sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₃ a R₄ znamenají methylové skupiny.

2. Způsob podle bodu 1, k výrobě 1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylaminu, vyznačující se tím, že se keton obecného vzorce Va, ve kterém m má hodnotu 0, R' znamená isobutylovou skupinu, R₅ představuje atom chloru v poloze 4 a R₆ znamená atom vodíku, nechá reagovat s formamidem a kyselinou mravenčí, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IA, ve kterém n má hodnotu 0 a R₁ značí isobutyl, R₃ značí vodík, R₅ a R₆ mají shora uvedený význam, a tato sloučenina obecného vzorce IA se pak hydrolyzuje kyselinou.