



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241067  
(11) (B2)

[51] Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 87/127 ✓

- (22) Přihlášeno 29 09 83  
(21) (PV 7130-83)  
(32) (31) (33) Právo přednosti od 30 09 82  
(8227898, 8227901) Velká Británie  
(40) Zveřejněno 16 07 85  
(45) Vydáno 15 08 87

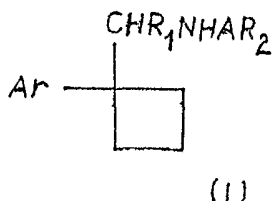
- (72)  
Autor vynálezu KOZLIK ANTONIN, CLIFTON; WELLS WILFRED HASE,  
RADCLIFFE-ON-TRENT (Velká Británie)  
(73)  
Majitel patentu THE BOOTS COMPANY PLC, NOTTINGHAM (Velká Británie)

## (54) Způsob výroby arylcyklobutylalkylaminových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby arylcyklobutylalkylaminových derivátů s léčebným účinkem, sloučeniny jsou vhodné zejména jako antidepresivní látky.

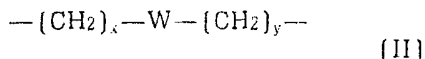
Tyto látky je možno vyjádřit obecným vzorcem I



kde

R<sub>1</sub> znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku nebo cyklohexylmethylový zbytek,

A znamená skupinu obecného vzorce II

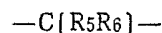


kde

241067

2

W znamená atom kyslíku nebo atom síry, cykloalkylidenový zbytek o 6 atomech uhlíku, cykloalkylenový zbytek o 6 atomech uhlíku nebo skupinu



v níž R<sub>5</sub> znamená alkylový zbytek o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, atom vodíku nebo benzylovou skupinu a R<sub>6</sub> znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 3 atomech uhlíku,

x znamená 0 nebo celé číslo 1 až 4,

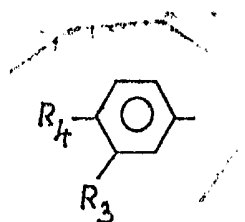
y znamená 0 nebo celé číslo 1 až 4 za předpokladu, že v případě, že W znamená atom kyslíku nebo síry, mají x a y odlišný význam od 0,

R<sub>2</sub> znamená hydroxyskupinu, alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, fenoxyskupinu, kyanoskupinu, fenyl, popřípadě substituovaný 1 až 2 atomy halogenu, halogenfenylthioskupinu, thienyl, pyridyl, furyl, tetrahydrofuryl, piperidinovou skupinu, pyrrolidinovou skupinu, imidazolovou skupinu, triazolovou skupinu, morfolinovou skupinu, thiomorfolinovou skupinu nebo cykloheptenovou skupinu,

Ar znamená

a) 2-fluorfenyl,

b) skupinu obecného vzorce



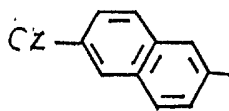
kde

$R_3$  znamená atom vodíku, atom halogenu nebo trifluormethyl,

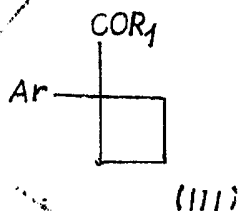
$R_4$  znamená atom vodíku, fenyl atom halogenu nebo methylthioskupinu nebo

$R_3$  a  $R_4$  tvoří spolu s atomy uhlíku, na něž jsou vázány další benzenový kruh, nebo

c) skupinu vzorce



a jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska, vyznačující se tím, že se ketony obecného vzorce III



podrobí reduktivní aminaci působením aminů obecného vzorce IV



(IV)

za přítomnosti rozpouštědla ze skupiny methanol, ethanol a 2-propanol a za přítomnosti borohydridu sodíku nebo kyanborohydridu sodíku při teplotě místnosti až teplotě varu rozpouštědla.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat ve formě solí s kyselinami, přijatelnými z farmaceutického hlediska. Příkladem těchto solí mohou být solí s kyselinou chlorovodíkovou, jablečnou, octovou, citrónovou, fumarovou, vinnou, jantarovou nebo může jít o solí s dikarboxylovými aminokyselinami, například s kyselinou asparagovou nebo glutamovou. Tyto solí mohou také existovat ve formě solvátů, například hydrátů.

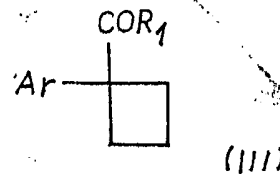
Sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat jedno- nebo větší počet center chi-

rality. Sloučeniny s jedním takovým centrem mohou existovat ve formě dvou enantiomerů, přičemž obě tyto formy spadají do oboru vynálezu, stejně jako jejich směsí. Sloučeniny s dvěma těmito centry nebo s větším počtem center existují v diastereoisomerní formě, přičemž do obodu vynálezu spadá každá z těchto forem a jakékoli jejich směsí.

Při léčebném použití je možno účinné látky obecného vzorce I podávat perorálně, rektálně, parenterálně nebo místně, s výhodou perorálně. Léčebné prostředky s obsahem sloučenin obecného vzorce I mohou mít jakoukoli lékovou formu, vhodnou pro perorální, rektální, parenterální nebo místní podání. Farmaceuticky přijatelné nosiče, vhodné pro použití v těchto prostředcích, jsou dobře známy. Farmaceutické prostředky s obsahem sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, mohou obsahovat 0,1 až 19 hmotnostních % účinné látky. Obvykle obsahují tyto prostředky dávku, vhodnou pro jednotlivé použití.

Farmaceutické prostředky, obsahující účinné množství sloučenin obecného vzorce I je možno užít k léčbě depresí u lidí. V těchto případech se podává 1 až 1000 mg, s výhodou 5 až 500 mg sloučeniny obecného vzorce I denně.

Sloučeniny obecného vzorce I je způsobem podle vynálezu možno získat tak, že se ketony obecného vzorce III



podrobí reduktivní aminaci působením aminů obecného vzorce IV



(IV)

za přítomnosti rozpouštědla ze skupiny methanol, ethanol a 2-propanol a za přítomnosti borohydridu sodíku při teplotě místnosti až teplotě varu rozpouštědla.

Reduktivní aminaci je možno provádět například následujícími způsoby:

a) keton se uvede v reakci s aminem obecného vzorce IV a výsledný imin nebo enamin se redukuje například borohydridem sodíku nebo kyanborohydridem sodíku,

b) keton se uvede v reakci s aminem obecného vzorce IV za přítomnosti redukčního činidla, například kyanborohydridu sodíku.

Způsoby pro výrobu ketonů obecného vzorce III jsou uvedeny v britské patentové přihlášce 2 098 602A, která byla uveřejněna po datu priority předmětné přihlášky.

Léčebná účinnost sloučenin obecného vzorce I byla prokazována stanovením schopnosti těchto látek zvrátit hypotermický účinek reserpinu v následujícím pokusu. Myši samci kmene Charles River CD1 o hmotnosti 18 až 30 g byly rozděleny do skupin po pěti a byla jim podávána voda a krmivo podle libosti. Po 5 hodinách byla perorálně změřena u každé myši teplota těla a pak byl každé myši intraperitoneálně podán reserpin v dávce 5 mg/kg v roztoku v deionizované vodě s obsahem 50 mg/ml kyseliny askorbové. Množství vstříkované kapaliny bylo 10 ml/kg. 9 hodin po počátku pokusu byla myšim odebrána potrava, avšak voda byla stále podávána podle libosti. 24 hodin od začátku pokusu byla znovu změřena tělesná teplota myši a myšim byla podána pokusná látka v suspenzi v 0,25% roztoku hydroxyethylcelulózy (Cellosize QP 15 000 Union Carbide) v deionizované vodě a tato dávka byla podána v objemu 10 ml/kg. Po 3 hodinách byla všem myšim znovu změřena teplota. Procentuální zvrát poklesu tělesné teploty způsobené reserpinem byl pak vypočítán podle vzorce

$$\frac{(T_{27} - T_{24})}{(T_5 - T_{24})} \times 100$$

kde

$T_i$  je teplota ve stupních Celsia po  $i$  hodinách.

Pro každou skupinu pěti myši byla odečítána průměrná hodnota pro několik dávek, aby bylo možno stanovit hodnotu  $ED_{50}$ , která působí 50% zvrát. Všechny sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu podle

jednotlivých příkladů poskytovaly hodnoty  $ED_{50}$  v dávce 30 mg/kg nebo nižší. V oboru je známo, že tento test se užívá ke stanovení antidepresivní účinnosti sloučenin u lidí.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady, v nichž všechny sloučeniny byly charakterizovány běžným způsobem. Všechny teploty tání a varu jsou vyjádřeny ve stupních Celsia.

#### Příklad 1

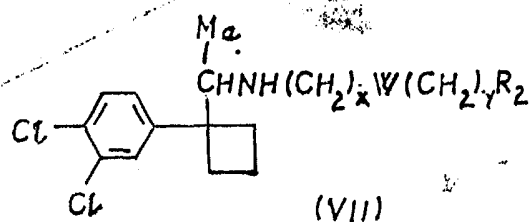
4,86 g 1-acetyl-1-(3,4-dichlorfenyl)cyclobutanu a 2,2 ml benzylaminu se míchá při teplotě 140 až 150 °C pod dusíkem 1,5 hodiny. Ke zchlazené reakční směsi se přidá 50 mililitrů methanolu a pak v průběhu 10 minut 0,8 g borohydridu sodíku. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se směs odpaří na polovinu a vlije do 300 ml vody. Vodná směs se extrahuje etherem. Etherový extrakt se vysuší a ether se odpaří. Zbytek se destiluje (teplota varu 182 až 186 stupňů Celsia při tlaku 66 Pa) a na destilát se působí chlorovodíkem v etheru, čímž se získá N-benzyl-1-[1-(3,4-dichlorfenyl)cyclobutyl]ethylaminhydrochlorid o teplotě tání 227 až 228 °C.

#### Příklady 2 až 37

Obdobným způsobem jako v příkladu 1 je možno získat sloučeniny obecného vzorce V, uvedené v tabulce 1 a sloučeniny obecného vzorce VI uvedené v tabulce 2.

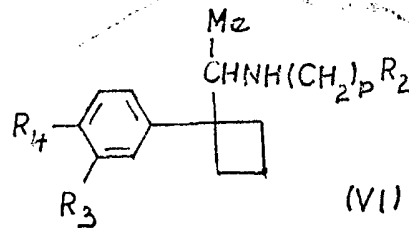
Ve sloupcích I a II těchto tabulek je uveden čas v hodinách a teplota ve stupních Celsia, údaje se týkají reakce mezi ketonem a aminem.

Tabulka 1



Číslo příkladu	x	y	W	R <sub>2</sub>	I	II	Teplota tání °C	Poznámka
2	0	0	CH <sub>2</sub>	2-thienyl	2	140	224 až 226	(3)
3	0	0	CH <sub>2</sub>	2-pyridyl	2	140	236 až 238	(4)
4	0	0	CH <sub>2</sub>	3-pyridyl	2	140	253 až 255	(4)
5	0	0	CH <sub>2</sub>	4-pyridyl	2	130	234 až 238	(4)
6	0	0	CH <sub>2</sub>	2-furyl	2	140	204 až 207	(3)
7	0	0	CH <sub>2</sub>	2-tetrahydrofuryl	2	130 — 150		(1)
8	0	1	CH <sub>2</sub>	morfolino	2	130	154	(4)
9	0	1	CH <sub>2</sub>	2-pyridyl	2	130	165	(4)
10	0	1	CH <sub>2</sub>	4-pyridyl	2	140	198 až 208/66 Pa	(2)
11	0	1	CH <sub>2</sub>	pyperidyl	2	140	164 až 168/26 Pa	(2)
12	0	1	CH <sub>2</sub>	fenyl	3	140 — 150	95	(3)
13	0	1	CH <sub>2</sub>	4-imidazolyl	3	140	164 až 170	(4)
14	0	1	CH <sub>2</sub>	p-chlorfenylthio	4½	140	209 až 211/13 Pa	(2)
15	0	1	CH <sub>2</sub>	cyklohept-1-enyl	16	140	179 až 180/12 Pa	(2)
16	0	1	CH <sub>2</sub>	OH	2	140	168 až 173	(3)
17	0	1	CH <sub>2</sub>	OMe	20	95	145 až 146/66 Pa	(2)
18	0	1	CHMe	fenoxy	4	140	192 až 194/26 Pa	(2)
19	0	1	CH <sub>2</sub> Et	OH	18	140	163/26 Pa	(2)(5)
20	0	1	CH <sub>2</sub>	CN	5	120 — 130	200	(3)
21	0	2	CH <sub>2</sub>	1-imidazol	2	140	232 až 236/66 Pa	(2)
22	0	2	CH <sub>2</sub>	morfolino	2	140	170 až 175	(4)(8)
23	0	2	CH <sub>2</sub>	1-pyrrolidin-2-onyl	2	140	218 až 219	(3)
24	0	2	CH <sub>2</sub>	OH	2	140	162 až 165	(3)(8)
25	0	2	CH <sub>2</sub>	OMe	4	100 — 120	157/53 Pa	(2)
26	0	2	CH <sub>2</sub>	OEt	4	125	158/53 Pa	(2)
27	0	2	CH <sub>2</sub>	OiPr	18	135	145 až 146/66 Pa	(2)
28	0	2	CH <sub>2</sub>	OBu	3	140	180/13 Pa	(2)
29	0	3	CH <sub>2</sub>	OH	3	140	182/53 Pa	(2)
30	1	0	CH(OMe)	OMe	3	130 — 140	146/53 Pa	(2)
31	1	0	CHMe	OH	2	140	184 až 186	(3)(8)
32	1	1	CH(OH)	1,2,4-triazol-1-yl	3	140	257 až 261	(4)
33	2	2	O	OH	2	140	180 až 182/40 Pa	(2)
34	2	2	S	OH	3	140	202 až 205/26 Pa	(2)

Tabulka 2



Příklad číslo	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	p	R <sub>2</sub>	I	II	Teplota tání (°C)	Poznámka
35	H	H	1	4-pyridyl	2	140	224	(8)(9)
36	H	H	2	morfolino	2	140	147 až 153/53 až 66 Pa	(2)
37	4-Cl	H	2	morfolino	3	130	148 až 150	(4)(8) (rozklad)

## Poznámky k tabulkám

(1) Produkt byl čištěn vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Fyzikální konstanty nebyly stanoveny.

(2) Teplota varu volné látky.

(3) Sloučenina ve formě monohydrochloridu.

(4) Sloučenina ve formě dihydrochloridu.

(5) Sloučenina v L-formě.

(6) Sloučenina ve formě dimaleátu.

(7) Sloučenina ve formě monomaleátu.

(8) Sloučenina ve formě monohydrátu.

(9) Obsah 1,45 molu chlorovodíku na 1 mol sloučeniny.

(10) Sloučenina ve formě hemihydrátu.

(11) Fyzikální konstanty nebyly stanoveny, avšak struktura sloučeniny byla potvrzena běžnými analytickými způsoby.

(12) Rozpouštědlem pro redukční stupeň byl ethanol.

(13) Rozpouštědlem pro redukční stupeň byl methanol.

(14) Rozpouštědlem pro redukční stupeň byla směs ethanolu a methanolu.

## Příklad 38

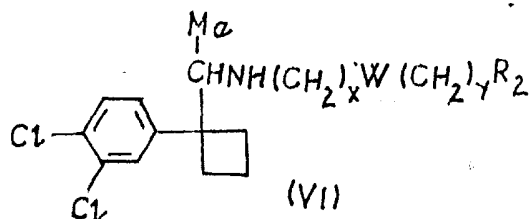
5,0 g 1-acetyl(3,4-dichlorfenyl)cyclobuta-

nu se přidá k 1,9 g 2-n-propoxyethylaminu a směs se míchá a zahřívá na teplotu 140 až 145 °C v pomalém proudu dusíku, který se nechá procházet nad reakční směsí k odstraňování vznikající vody. Směs se zahřívá 20 hodin. Pak se směs zchladí a přidá se suspenze 707 mg borohydridu sodíku v 60 mililitrech 2-propanolu a směs se zahřívá 16 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří, odparek se smísí se 150 ml vody a produkt se extrahuje etherem. Extrakt se promyje desetkrát 75 ml vody, vysuší se, zfiltruje a pak se přidá roztok 2,13 g kyseliny maleinové ve 100 mililitrech etheru. Směs se zchladí a výsledná pevná látka se nechá překrystalovat z technického ethylalkoholu s obsahem methylalkoholu, čímž se získá N-(2-propoxyethyl)-1-[1-(3,4-dichlorfenyl)cyclobutyl]-ethylaminmaleát o teplotě tání 112 až 114 °C.

## Příklad 39

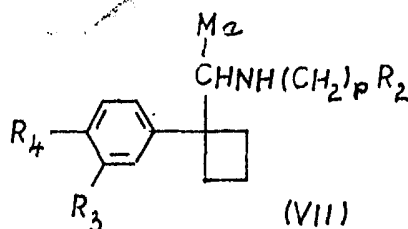
Obdobným způsobem jako v příkladu 38 byly získány sloučeniny obecného vzorce VI, uvedené v následující tabulce 3 a sloučeniny obecného vzorce VII z následující tabulky 4. Poznámky mají stejný význam jako poznámky v tabulkách 1 a 2.

Tabulka 3



Příklad číslo	x	y	W	R <sub>2</sub>	I	II	Teplota tání [°C]	Poznámka
39	0	1	CH <sub>2</sub>	thiomorfolino	24	140	120 až 122 (rozklad)	(4)(12)
40	0	1	CHPr	OH	26	160	143 až 145	(7)(13)
41	0	2	CMe <sub>2</sub>	OH	20	140	128 až 130	(7)
42	2	1	S	fenyl	4	140	163 až 166	(3)(12)
43	2	1	S	2-chlor-6-fluorfenyl	20	140	152 až 154	(7)
44	2	2	O	OMe	8	110	119 až 120	(7)(12)

Tabulka 4



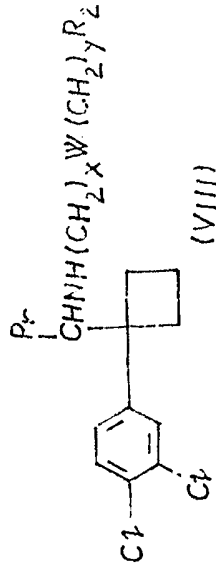
Příklad číslo	R <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	p	R <sub>2</sub>	I	II	Teplota tání [°C]	Poznámka
45	4-SMe	H	2	morfolino	24	160	156 až 158	(6)(13)
46	4-Br	H	2	morfolino	8	140	179 až 180	(6)(13)
47	4-Ph	H	2	morfolino	18	140	145 až 147	(6)(13)
48	4-Ph	H	2	OH	18	140	103 až 107	(7)(13)
49	4-I	H	2	OMe	20	95	170 až 175	(3)(12)
50	4-I	H	2	morfolino	20	140	155 až 160	(3)(10) (12)
51	3,4-benzo	H	2	morfolino	6½	150	162 až 164	(6)(13)
52	3,4-benzo	H	2	OH	6½	150	110 až 112	(7)(13)

## Příklad 53

Obdobným způsobem jako v příkladu 1 nebo způsobem podle příkladu 38 byly získány sloučeniny obecného vzorce VIII uvede-

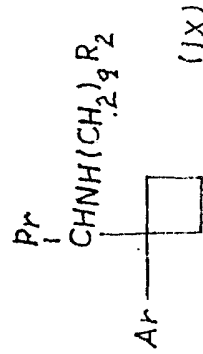
né v následující tabulce 5 a sloučeniny obecného vzorce X, uvedené v následující tabulce 6. Poznámky mají stejný význam, jako poznámky v tabulkách 1 a 2.

Tabulka 5



Příklad číslo	x	y	W	R <sub>2</sub>	I	II	Způsob	Teplota tání (°C)	Poznámka
53	0	0	CH <sub>2</sub>	4-pyridyl	2	135	jako příklad 1	211 až 213	(4)(8)
54	0	0	1,2-cyklohexylen	OH	24	160	jako příklad 38	(rozklad)	(3)(13)
55	0	1	CH <sub>2</sub>	morfolino	2 <sup>1/2</sup>	140	jako příklad 1	189 až 191	(4)(8)
56	0	1	CH <sub>2</sub>	OPh	16	140	jako příklad 1	246 až 248	(1)
57	0	1	CH(CH <sub>2</sub> Ph)	OH	26	160	jako příklad 38	144 až 146	(3)(14)
58	1	0	cyklohexylden	OH	24	160	jako příklad 38	(rozklad)	(3)(13)
59	0	4	CH <sub>2</sub>	OH	12	140	jako příklad 1	195 až 196	(2)
60	2	2	O	OH	5	160	jako příklad 1	201 až 205/6,6 Pa	(2)
61	2	2	S	OH	3	140	jako příklad 1	198 až 100/66 Pa	(2)(13)
62	3	2	CH <sub>2</sub>	OH	17	160	jako příklad 38	190/6,6 Pa	(7)(13)
63	4	3	CH <sub>2</sub>	OH	17	160	jako příklad 38	120 až 123	(11)(13)
63a	0	2	CH <sub>2</sub>	OH	82	170 — 185	jako příklad 38	138 až 140	(3)(12)

Tabulka 6



Příklad číslo	Ar	q	R <sub>2</sub>	I	II	Způsob	Teplota tání (°C)	Poznámka
64	2-fluorfenyl	2	morfolino	5	140	jako příklad 38	150/1,3 Pa	(2)
65	3-trifluormethylfenyl	2	morfolino	4,75	140	jako příklad 38	140/6,6 Pa	(2)
66	6-chlornaft-2-yl	2	morfolino	18	140	jako příklad 38	168 až 169	(6)(13)

## Příklad 67

Podobným způsobem jako v příkladu 38 je možno získat N-(2-methoxyethyl)-1-[1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutyl]-2-methylpropylaminhydrochlorid o teplotě tání 158 až 160 °C.

## Příklad 68

Směs 2,43 g 1-acetyl-1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutanu, 2,21 g glycinamidhydrochloridu, 1,2 g práškového hydroxidu draselného a 1,5 g kyanborohydridu sodíku ve 20 ml methanolu se míchá 2 hodiny při teplotě 0 až 5 °C a pak celkem 10 dnů při teplotě místnosti. Pak se směs zchladí a přidá se 5 N roztok kyseliny chlorovodíkové. Pak se směs alkalizuje, extrahuje se etherem, extrakt se promyje vodou, vysuší a odpaří na olejovitou kapalinu. Tento olej se rozpustí v etheru a přidá se roztok 1,0 g kyseliny maleinové ve 100 ml bezvodého etheru, čímž se získá olejovitá kapalina, která se rozpustí v acetonu. Pak se přidá ether, čímž se získá bílá pevná látka, která se rozpustí ve vodě, roztok se alkalizuje a produkt se extrahuje etherem. Etherový extrakt se vysuší a nechá se jím procházet plynný chlorovodík, čímž se získá 2-1-[1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutyl]ethylaminoacetamidhydrochlorid o teplotě tání 240 až 245 °C.

## Příklad 69

Směs 7,0 g 2-(4-methoxyfenoxy)ethylaminu, 10,8 g 1-butyryl-1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutanu a 0,61 g dibutylicindichloridu ve 20 mililitrech bezvodého toluenu se míchá 2 hodiny a současně zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Toluén se odstraní odpařením a směs se zahřívá na teplotu 175 až 180 °C celkem 7 hodin. Směs se zchladí, rozpustí se ve 25 ml absolutního ethanolu a přidá se k roztoku 5 g borohydridu sodíku ve 250 ml ethanolu, a získaná směs se zahřívá 2 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Ethanol se odpaří, směs se okyslí, načež se alkalizuje a extrahuje se etherem. Extrakt se vysuší a nechá se procházet chlorovodík, čímž se získá lepkavá pevná látka, která se dělí mezi ether a 5 N roztok hydroxidu sodného. Etherová vrstva

se promyje 5 N kyselinou chlorovodíkovou, alkalizuje, extrahuje etherem a vysuší. Přidá se roztok 3 g kyseliny maleinové ve 300 mililitrech bezvodého etheru, čímž se získá N-[2-(4-methoxyfenoxy)ethyl]-1-[1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutyl]butylaminmaleát o teplotě tání 164 až 166 °C.

## Příklad 70

Směs 3,2 g volné látky z příkladu 37, 2 ml 98% kyseliny mravenčí, 2,8 ml 37 až 40% vodného formaldehydu a 0,28 ml vody se zahřívá 18 hodin na teplotu 90 až 95 °C. Po zchlazení se přidá 1 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se odpaří dosucha. Odparek se rozetře s etherem, čímž se získá hydrát N-methyl-N-(2-morfolinoethyl)-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]ethylamindihydrochloridhydrát o teplotě tání 225 až 228 °C za rozkladu.

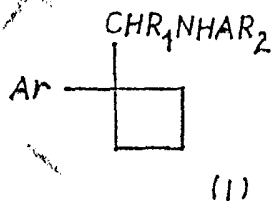
## Příklad 71

Směs 2,0 g 1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutylcyklohexylmethylketonu, 1,56 g 2-morfolinoethylaminu a 400 g dibutyldichloridu cínu se míchá a zahřívá na 195 °C celkem 24 hodin, přičemž se nad reakční směsí nechá pomalu proudit dusík k odstraňování vzniklé vody. Pak se směs zchladí na teplotu místnosti, přidá se 501 mg borohydridu sodíku ve 40 mililitrech absolutního ethylalkoholu a směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 24 hodin. Ethanol se odestiluje, zchlazený odparek se zředí 50 ml vody a pak se po kapkách přidá 30 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 2,5 M. Výsledný vodný roztok se zalkalizuje 35 ml hydroxidu sodného o koncentraci 5 N. Produkt se extrahuje do etheru, extrakty se promyjí vodou, vysuší síranem hořečnatým a zfiltrují. Filtrátem se nechá probublávat plynný chlorovodík, výsledný pevný hydrochlorid se odělí a suší, čímž se získá světlehnědá pevná látka, která se nechá překrystalovat z toluenu, za horka se zfiltruje, zchladí na teplotu místnosti a přidá se dvojnásobné množství etheru. Výsledný pevný podíl se odfiltruje, promyje etherem a suší, čímž se získá N-(2-morfolinoethyl)-1-[1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutyl]-2-cyklohexylethylamindihydrochlorid o teplotě tání 128 až 135 °C.



## P R E D M Ě T V Y N Ā L E Z U

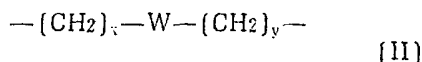
1. Způsob výroby arylcyklobutylalkylaminových derivátů obecného vzorce I



kde

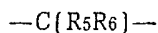
R<sub>1</sub> znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku nebo cyklohexylmethylový zbytek,

A znamená skupinu obecného vzorce II



kde

W znamená atom kyslíku nebo atom síry, cykloalkylidenový zbytek o 6 atomech uhlíku, cykloalkylenový zbytek o 6 atomech uhlíku nebo skupinu



v níž R<sub>5</sub> znamená alkylový zbytek o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, methoxyskupinu vodík nebo benzylovou skupinu a R<sub>6</sub> znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 3 atomech uhlíku,

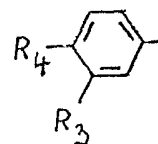
x znamená 0 nebo celé číslo 1 až 4,

y znamená 0 nebo celé číslo 1 až 4 za předpokladu, že v případě, že W znamená atom kyslíku nebo síry, mají x a y odlišný význam od 0,

R<sub>2</sub> znamená hydroxyskupinu, alkoxyskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, fenoxyskupinu, kyanoskupinu, fenyl, popřípadě substituovaný 1 až 2 atomy halogenu, halogenfenylthioskupinu, thienyl, pyridyl, furyl, tetrahydrofuryl, piperidinovou skupinu, pyrrolidinovou skupinu, imidazolylovou skupinu, triazolylovou skupinu, morfolinovou skupinu, thiomorfolinovou skupinu nebo cykloheptenylovou skupinu,

Ar znamená

- a) 2-fluorfenyl,
- b) skupinu obecného vzorce

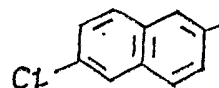


kde

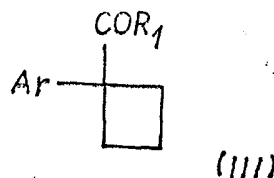
R<sub>3</sub> znamená atom vodíku, atom halogenu nebo trifluormethyl,

R<sub>1</sub> znamená atom vodíku, fenyl, atom halogenu nebo methylthioskupinu nebo

R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> tvoří spolu s atomem uhlíku, na něž jsou vázány, další benzenový kruh, nebo c) skupinu vzorce



a jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska, vyznačující se tím, že se ketony obecného vzorce III



podrobí reduktivní aminaci působením aminů obecného vzorce IV



(IV)

za přítomnosti rozpouštědla ze skupiny methanol, ethanol a 2-propanol a za přítomnosti borohydridu sodíku nebo kyanborohydridu sodíku při teplotě místnosti až teplotě varu rozpouštědla.