



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

258149
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 97/065
C 07 C 87/455

- (22) Přihlášeno 16 01 86
(21) (PV 895-87.A)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 17 01 85
(85/01192) Velká Británie
(40) Zveřejněno 12 11 87
(45) Vydáno 15 12 88

(72)
Autor vynálezu

HOUSLEY JOHN ROSINDALE, BREASTON, JEFFERY JAMES EDWARD,
JOHNSTON DAVID NORMAN, SARGENT BRUCE JEREMY, NOTTINGHAM
(Velká Británie)

(73)
Majitel patentu

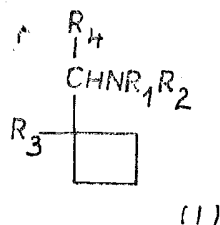
THE BOOTS COMPANY PLC, NOTTINGHAM (Velká Británie)

(54) Způsob výroby arylecyklobutylalkylaminů

1

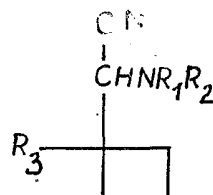
Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, kde NR_1R_2 znamená dimethyl-, diethyl-, terc.butyl-, N-butyl-N-methyl-, N-methyl-N-(2-morfolinoethyl)-, N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)- nebo N-cyklohexyl-N-methylaminoskupinu, piperidino-, morfolino-, 1,2-, 3,6-tetrahydropyridylovou nebo 4-methylpiperidinoskupinu, R_3 je naftyl nebo fenyl, popřípadě mono- až trisubstituovaný fluorem, chlorem, bromem, trifluormethylem, methylem, methoxylem, fenylem nebo/a methylthioskupinou a R_4 znamená zbytek vzorce IV, kde R_{10} je C_{1-7} -alkyl, C_{1-8} -alkenyl nebo cyklohexylmethyl, reakcí aminonitrilu obecného vzorce VI s organolithnou sloučeninou vzorce $R_{10}Li$ s následující hydrolýzou. Vyráběné sloučeniny jsou terapeuticky upotřebitelné při léčbě depresí.

2



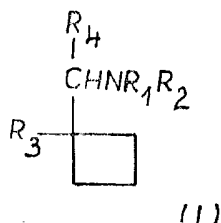
—COR₁₀

(IV)



Vynález se týká způsobu výroby nových terapeutických činidel, jimiž jsou arylcyklobutylalkylaminové deriváty užitečné k léčbě deprese.

Způsobem podle vynálezu se vyrábějí sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

NR_1R_2 znamená dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu, terc.butylaminoskupinu, N-butyl-N-methylaminoskupinu, N-methyl-N-(2-morfolinoethyl)aminoskupinu, N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)aminoskupinu, N-cyklohexyl-N-methylaminoskupinu, piperidinoskupinu, morfolinoskupinu, 1,2,3,6-tetrahydropyridylovou skupinu nebo 4-methylpiperidinoskupinu,

R_3 představuje fenylovou skupinu, naftalovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chlóru a bromu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, methylthioskupinu a fenylovou skupinu, a

R_4 znamená zbytek vzorce IV



kde

R_{10} představuje alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo cyklohexylmethylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce I obsahují ve významu symbolu R_3 fenylovou, 2-naftalovou, 4-chlorfenylovou, 3,4-dichlorfenylovou, 4-bromfenylovou, 2-fluorfenylovou, 4-methylfenylovou, 4-methoxyfenylovou, 4-methylthiofenylovou, 3-trifluormethylfenylovou, 3-chlor-5-methylfenylovou, 3,5-dichlor-4-methoxyfenylovou nebo 4-bifenylylovou skupinu.

Ve zvlášť výhodných sloučeninách obecného vzorce I představuje R_4 zbytek shora uvedeného vzorce IV, kde R_{10} znamená methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, isobutylovou, 3-methylbutylovou, hexylovou, heptylovou, 4-pentenyllovou, 4-methyl-3-pentenyllovou, 7-oktenylovou nebo cyklohexylmethylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat jako soli s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami. Jako příklady těchto solí je možno uvést hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, nitráty, boritany, maleáty,

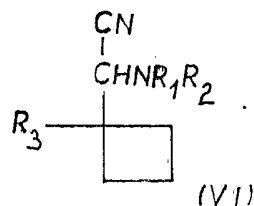
acetáty, citráty, fumaráty, soli s kyselinou vinnou, kyselinou jantarovou, kyselinou askorbovou a kyselinou benzoovou, a soli s kyselými aminokyselinami, jako jsou kyselina asparagová a kyselina glutamová. Zmíněné soli mohou existovat ve formě solvátů (například hydrátů).

Sloučeniny obecného vzorce I obsahují jeden nebo několik asymetrických atomů uhlíku a mohou existovat v různých opticky aktivních formách. Pokud sloučeniny obecného vzorce I obsahují jedno chirální centrum, mohou se vyskytovat ve dvou enantiomerních formách a vynález zahrnuje obě tyto enantiomerní formy a jejich směsi. Obsahují-li sloučeniny obecného vzorce I více než jedno centrum chiralit, mohou existovat ve formách diastereomerních. Vynález zahrnuje všechny tyto diastereomerní formy a jejich směsi.

Některé sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat ve formě geometrických isomerů a vynález zahrnuje všechny tyto geometrické isomery a jejich směsi.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu je možno používat v prostředcích, které obsahují terapeuticky účinné množství zmíněné sloučeniny spolu s farmaceuticky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem. Při terapeutickém použití je možno účinnou látku aplikovat orálně, rektálně, parenterálně nebo místně, s výhodou orálně. Tyto terapeutické prostředky mohou být v libovolné známé lékové formě vhodné k orálnímu, rektálnímu, parenterálnímu nebo místnímu podání. Farmaceutické upotřebitelné nosiče vhodné pro použití v těchto prostředcích jsou ve farmacii dobře známé.

Sloučeniny obecného vzorce I se v souladu s vynálezem připravují reakcí aminonitrilu obecného vzorce VI



s organolithným činidlem obecného vzorce $R_{40}\text{Li}$, s následující hydrolýzou vedoucí ke sloučenině obecného vzorce I.

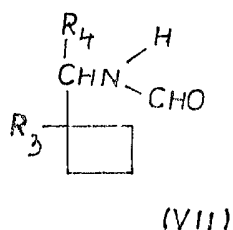
V našem souvisejícím československém patentovém spisu č. AO 258 138 je popsáno příprava sloučenin odpovídajících shora uvedenému obecnému vzorci I, ve kterém však R_1 a R_2 znamenají atomy vodíku.

Tyto primární aminoderiváty je možno o sobě známými metodami převádět na příslušné sekundární nebo terciární aminy, takže některé sloučeniny podle vynálezu je možno získat i tímto způsobem. Pro ucelený obraz jsou v následující části uvedeny příklady postupů vhodných pro shora popsané konverze.

a) Reakce primárního aminu obecného vzorce I s natriumborohydridem a karboxylovou kyselinou obecného vzorce R_1COOH , vedoucí k sekundárnímu aminu obecného vzorce I, ve kterém R_2 představuje zbytek $-CH_2R_1$ a R_1 znamená atom vodíku, nebo terciárního aminu obecného vzorce I, v němž oba symboly R_1 a R_2 znamenají skupinu $-CH_2R_1$.

b) Reakce primárního aminu obecného vzorce I s formaldehydem a redukčním činidlem, jako kyselinou mravenčí nebo natriumfosfitem, za vzniku terciárního aminu obecného vzorce I, v němž oba symboly R_1 a R_2 znamenají methylové skupiny.

c) Formylace primárního aminu obecného vzorce I, například reakcí s methylformiátem, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII



která se pak redukuje, například lithiualuminiumhydridem nebo natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydridem, na sekundární amin obecného vzorce I, v němž R_1 představuje methylovou skupinu a R_2 znamená atom vodíku.

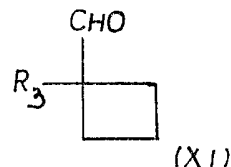
d) Acylace primárního aminu obecného vzorce I, například reakcí s acylchloridem obecného vzorce R_1COCl a redukce vzniklého amidu, například lithiualuminiumhydridem nebo boranovým komplexem, například komplexem boran-methylsulfid, za vzniku sekundárního aminu obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená zbytek $-CH_2R_1$ a R_2 představuje atom vodíku.

e) Reakce primárního aminu obecného vzorce I se sloučeninou obsahující dvě odštěpitelné skupiny, například tosyloxyskupinu nebo halogen, s výhodou brom, v níž jsou uhlíkové atomy nesoucí tyto odštěpitelné skupiny odděleny dvěma atomy uhlíku (jako je například 1,4-dibrombutan), za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří pyrrolidinový kruh.

Aminonitrily obecného vzorce VI je možno připravit reakcí kyanidu alkalického kovu (například kyanidu sodného) a aminu obecného vzorce



s aldehydem obecného vzorce XI



Aminonitrily obecného vzorce VI lze rovněž připravit reakcí kyanhydrinu (vzniklého reakcí aldehydu obecného vzorce XI se solí kyanovodíkové kyseliny) s aminem obecného vzorce R_1R_2NH . Aminonitrily obecného vzorce VI, v němž R_1 a R_2 představují atomy vodíku, je možno převést na aminonitrily obecného vzorce VI, ve kterém jeden nebo oba ze symbolů R_1 a R_2 mají jiný význam než vodík, metodami známými v daném oboru, zmíněnými výše.

Příprava aldehydů obecného vzorce XI je popsána v britském patentovém spisu č. 2 098 602.

Terapeutická aktivita sloučenin obecného vzorce I byla zjišťována zkoumáním schopnosti těchto látek zvrátit hypotermické účinky reserpinu, a to následujícím způsobem. Samci myši (kmen Charles River CD1) o hmotnosti mezi 18 a 30 g se rozdělí do skupin po pěti zvířatech, jimž se podává potrava a voda bez omezení. Po 5 hodinách se u každé myši orální cestou zjistí tělesná teplota, načež se jim intraperitoneální injekcí podá 5 mg/kg reserpinu rozpuštěného v deionisované vodě obsahující 50 mg/ml askorbové kyseliny. Množství injekční kapaliny činí 10 ml/kg tělesné hmotnosti. Po 9 hodinách od zahájení testu se zvířatům odejme potrava, vodu však mohou přijímat bez omezení. Za 24 hodiny po zahájení testu se opět změří tělesná teplota zvířat a podá se jim testovaná sloučenina v objemu 10 ml/kg tělesné hmotnosti. Aplikace testované sloučeniny se provádí některým z následujících způsobů:

- (a) ve vodném roztoku,
- (b) v roztoku ve zředěné kyselině octové nebo kyselině chlorovodíkové,
- (c) v suspenzi v arabské gumě nebo
- (d) v suspenzi v 0,25% roztoku hydroxyethylcelulózy v deionisované vodě.

Po 3 hodinách se opět zjistí tělesná teplota všech myši. Procentický zvrát reserpinem vyvolaného poklesu tělesné teploty se vypočítává podle vzorce

(teplota po 27 hodinách)	—	(teplota po 24 hodinách)	× 100
(teplota po 5 hodinách)	—	(teplota po 24 hodinách)	

Uvažuje se průměrná hodnota pro každou skupinu pěti myší. Všechny sloučeniny figurující v níže uvedených příkladech jako finální produkty při aplikaci v dávce 30 mg/kg působí při shora popsaném testu nejméně 50% zvrát reserpinem vyvolaného poklesu tělesné teploty. V oboru je dobře známo, že tento test poukazuje na sloučeniny vykazující v humánní medicíně antidepresivní účinnost.

Jak již bylo řečeno, byly všechny sloučeniny popsané v následujících příkladech provedení testovány shora uvedeným způsobem. Každá z těchto sloučenin byla testována v dávce 30 mg/kg a četné z nich rovněž v dávkách 10 a 3 mg/kg. Zjištěné výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

Sloučenina, která byla testována v dávce 30 mg/kg, ale v žádné jiné dávce, a která působí 50% nebo vyšší zvrát poklesu tělesné teploty se ve sloupci ED₅₀ označuje výrazem „<30“. Sloučenina působící v dávce 30 mg/kg 50% nebo vyšší zvrát poklesu tělesné teploty, ale v dávce 10 mg/kg působí nižší než 50 % zvrát se ve sloupci ED₅₀ označuje výrazem „10—30“.

Obdobně sloučenina působící v dávce 10 mg/kg 50% nebo vyšší zvrát, ale nižší než 50% zvrát v dávce 3 mg/kg se ve sloupci ED₅₀ označuje výrazem „3—10“. Ta sloučenina, která při testu v dávce 3 mg/kg působí 50% nebo vyšší zvrát se ve sloupci ED₅₀ označuje výrazem „<3“.

Tabulka I

testovaná látka (příklad č.)	ED ₅₀
1	3—10
2	10—30
3	<30
4	10—30
5	<30
6	<10
7	10—30
8	<10
9	<10
10	<10
11	10—30
12	< 3
13	3—10
14	10—30
15	10—30
16	10—30
17	3—10
18	<30
19	3—10
20	3—10
21	<30
22	<30
23	3—10
24	<10
25	<10
26	10—30

testovaná látka
(příklad č.)

ED₅₀

27	3—10
28	<10
29	<30
30	<30
31	<10
32	<30
33	<30
34	<30
35	<30
36	<30
37	10—30
38	<30
39	<30
40	<30
41	<30
42	<30
43	<30
44	10—30
45	<30
46	10—30

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Všechny vyrobené sloučeniny byly charakterizovány běžnými analytickými technikami a měly vyhovující elementární analýzy. Příklady A a B popisují přípravu aminonitrilů obecného vzorce VI, používaných při výrobě sloučenin obecného vzorce I.

Příklad A

K míchanému roztoku 19,1 g 1-(4-chlorfenyl)cyklobutankarbonitrilu v 50 ml suchého etheru se pod dusíkem při teplotě —30 stupňů Celsia přikape 100 ml 1M roztoku diisobutylaluminíumhydridu v hexanu. Směs se nechá ohřát na 0 °C, 30 minut se na této teplotě udržuje, pak se ochladí na —30 stupňů Celsia a za míchání se k ní přikape 100 ml 5N kyseliny chlorovodíkové. Pevný materiál se odfiltruje, filtrát se extrahuje etherem, etherické extrakty se po promytí vodou a vysušení spojí s odfiltrovaným pevným materiálem a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 1-(4-chlorfenyl)cyklobutankarbaldehyd ve formě žlutě zbarveného oleje.

K míchané směsi 3,9 g kyanidu sodného a 100 ml suchého dimethylsulfoxidu se přikape směs 13,7 g 1-(4-chlorfenyl)cyklobutankarbaldehydu, 6,6 g suchého dimethylamin-hydrochloridu a 50 ml suchého dimethylsulfoxidu. Reakční směs se 66 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se vylije do vody. Vodná směs se extrahuje etherem a produkt se zpětně extrahuje do zředěné kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze se zalkalizuje a extrahuje se etherem. Po odpaření etheru se získá 2-[1-(4-chlorfenyl)-cyklobutyl]-2-dimethylaminoacetonitril o teplotě tání 90 až 91 °C.

Analogickým postupem jako v příkladu A se připraví aminonitrily odpovídající obecnému vzorci VI, v němž R_1 a R_2 zna-

menají methylové skupiny, shrnuté do následující tabulky I.

Tabulka I

	R_3	poznámka	
A(a)	4-bromfenyl	t. t. 94–96 °C	(2) (5)
A(b)	2-fluorfenyl	t. t. 48–50 °C	(2)
A(c)	3,4-dichlorfenyl	t. t. 67–69 °C	
A(d)	4-bifenylyl	t. t. 100–103 °C	
A(e)	4-methoxyfenyl		(1)
A(f)	fenyl	t. v. 134 °C/107 Pa	(3)
A(g)	4-methylfenyl		(1)
A(h)	3-trifluormethylfenyl		(1)
A(i)	naftyl		(1)
A(j)	3-chlor-5-methylfenyl	t. t. 112–115 °C	
A(k)	3,5-dichlor-4-methoxyfenyl	t. t. 103–107 °C	
A(l)	4-methylthiofenyl	t. t. 68–72 °C	

Poznámky k tabulce I:

t. t. = teplota tání

t. v. = teplota varu

- (1) produkt rezultuje ve formě oleje, jehož teplota varu nebyla stanovována
- (2) zpětná extrakce do kyseliny a následující alkalizace a extrakce etherem nebyly prováděny
- (3) produkt byl získán ve formě monohydrátu hydrochloridu, který byl převeden na volnou bázi, jež byla čištěna destilací
- (4) reakční směs byla extrahována dichlormethanem a produkt byl získán ve formě oleje, který triturací s petroletherem poskytl pevnou látku, jejíž teplota tání nebyla stanovována
- (5) produkt taje po překrystalování z petroletheru při teplotě 40 až 60 °C.

Příklad B

K roztoku 62,16 g 1-(3,4-dichlorfenyl)-cyklobutankarbaldehydu [přípraven obecným způsobem, jaký byl popsán v příkladu A pro přípravu 1-(4-chlorfenyl)cyklobutankarbaldehydu] v 70 ml methanolu se za udržování teploty chlazením na 20 °C přikape během 30 minut roztok 19,5 g kyanidu sodného v 50 ml vody. Během 20 minut se při teplotě 20 °C přidá 81 ml nasyceného vodného roztoku disiřičitanu sodného, reakční směs se 16 hodin míchá a pak se vylije do směsi vody a ledu. Výsledná směs se extrahuje etherem, extrakty se promyjí a po vysušení se rozpouštědlo odpaří. Získá se 2-[1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutyl]-2-hydroxyacetonitril ve formě žlutého oleje, který se používá bez dalšího čištění.

K roztoku 12 g 2-[1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutyl]-2-hydroxyacetonitrilu, připravené-

ho výše, v 50 ml toluenu se přidá 4,8 g 4-methylpiperidinu, směs se za míchání 2 hodiny zahřívá na 100 až 105 °C, pak se ochladí a zředí se 100 ml vody a 60 ml etheru. Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a po vysušení se rozpouštědlo odpaří.

Získá se olejovitý zbytek, který stáním ztuhne na pevný materiál, který triturací s petroletherem (teplota varu 60 až 80 °C) poskytne 2-[1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutyl]-2-[4-methylpiperidino]acetonitril o teplotě tání 76 až 78 °C.

Analogickým postupem jako výše se připraví aminonitrily odpovídající obecnému vzorci VI, v němž R_3 znamená 3,4-dichlorfenylovou skupinu [pro příklady B(a) až B(h)] nebo 4-chlorfenylovou skupinu [pro příklad B(i)], shrnuté do následující tabulky II.

Tabulka II

NR ₁ R ₂	poznámka
B(a) morfolinoskupina	t. t. 76—78 °C (1)
B(b) N(Me)Bu	(1) (2)
B(c) NHBu ^t	t. t. 63—65 °C (1) (3)
B(d) N(Me) (2-morfolinoethyl)	t. t. 88—90 °C
B(e) N(Me) (2-hydroxyethyl)	t. t. 78—81 °C (4)
B(f) 1,2,3,6-tetrahydropyridyl	t. t. 78—80 °C (5)
B(g) N(Me) cyklohexyl	(2) (5)
B(h) piperidinoskupina	(2)
B(i) NEt ₂	t. t. 45—51 °C (6)

Poznámky k tabulce II:

Me = methyl
Et = ethyl
Bu = butyl

Bu^t = terc.butyl
t. t. = teplota tání

- (1) 2-hydroxyacetonitril byl zahříván s nadbytkem báze bez přítomnosti rozpouštědla
- (2) produkt byl získán ve formě oleje, jehož teplota varu nebyla stanovována
- (3) báze a 2-hydroxyacetonitril se 4 hodiny zahřívají, pak se nadbytek aminu odpaří a surový produkt se převede na hydrochlorid. Alkalizací soli se pak získá volná báze, která se extrahuje etherem
- (4) báze a 2-hydroxyacetonitril se rozpustí v etheru, roztok se 30 minut zahřívá na 40 °C, pak se ether oddestiluje a zbytek se 1,5 hodiny zahřívá na 90 až 95 °C
- (5) báze a 2-hydroxyacetonitril se rozpustí v dichlormethanu a roztok se za míchání 2 hodiny zahřívá na 90 až 95 °C
- (6) nadbytek báze a 2-hydroxyacetonitril se rozpustí v toluenu obsahujícím síran hořečnatý a směs se 5 dnů zahřívá na 45 °C.

Příklady 1 až 43

Ty sloučeniny obecného vzorce I, v němž R₄ představuje zbytek vzorce —CO·R₁₀, shrnuté do následující tabulky III, se připravují z aminoacetonitrilů obecného vzorce VI následujícím obecným sledem reakcí.

Roztok organolithné sloučeniny obecného vzorce LiR₅₀ v rozpouštědle A (1 = ether, 2 = hexan, 3 = pentan) se při teplotě místnosti pod dusíkem nebo argonem přikape k roztoku aminonitrilu, připraveného postupem podle příkladu uvedeného v tabulce III ve sloupci označeném SM, v rozpouštědle B (1 = toluen, 2 = ether, 3 = pentan/toluen). Směs se míchá po dobu uvedenou v odstavci C (doba v hodinách). Výsledný produkt se hydrolyzuje vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Žádaný produkt se izoluje z reakční směsi a čistí postupem uvedeným ve sloupci označeném PM, kde mají jednotlivá čísla následující významy:

- 1 destilace — teplota varu produktu je uvedena v posledním sloupci tabulky
- 2 destilace v kuličkovém destilačním aparátu (Buchi) — pracovní teplota je uvedena v posledním sloupci tabulky
- 3 kapalinová chromatografie s vysokou rozlišovací schopností — teplota varu nebyla stanovována
- 4 příprava hydrochloridu — teplota tání

této soli je uvedena v posledním sloupci tabulky

- 5 příprava maleátu — teplota tání této soli je uvedena v posledním sloupci tabulky
- 6 příprava oxalátu — teplota tání této soli je uvedena v posledním sloupci tabulky
- 7 příprava maleátu vedoucí k vzniku pryskyřičnatého materiálu, který po vyčištění kapalinovou chromatografií s vysokou rozlišovací schopností poskytne olejovitý produkt — teplota varu nebyla stanovována
- 8 volná báze rezultuje ve formě pevné látky — teplota tání je uvedena v posledním sloupci tabulky
- 9 produkt se izoluje ve formě oleje, který se dále nečistí — teplota varu nebyla stanovována
- 10 destilace v kuličkovém destilačním aparátu (140 °C/27 Pa) s následující kapalinovou chromatografií s vysokou rozlišovací schopností; získá se produkt ve formě oleje — teplota varu nebyla stanovována
- 11 destilace v kuličkovém destilačním aparátu (190 °C/67 Pa) s následující přípravou maleátu a kapalinovou chromatografií s vysokou rozlišovací schopností; získá se produkt ve formě oleje — teplota varu nebyla stanovována.

Tabulka III

příklad č.	SM	R ₁₀	R ₃	NR ₁ R ₂	A	B	C	PM	teplota tání/ varu (°C)
1	A(c)	Me	3,4-dichlorfenyl	NMe ₂	1	1	1/2	3	
2	A(f)	Me	fenyl	NMe ₂	1	1	1	9	
3	A(a)	Et	4-bromfenyl	NMe ₂	1	1	2	8	53–54
4	A(j)	Et	3-chlor-5-methylfenyl	NMe ₂	1	1	18	4	178–182
5	A(k)	Et	3,5-dichlor-4-methoxyfenyl	NMe ₂	1	1	18	4	201–203
6	A(c)	Et	4-methoxyfenyl	NMe ₂	1	1	18	3	
7	A(d)	Et	4-bifenyl	NMe ₂	1	1	16	4	71–75
8	A(h)	Et	3-trifluormethylfenyl	NMe ₂	1	1	16	2	160/53 Pa
9	A(i)	Et	2-naftyl	NMe ₂	1	1	6	4	215
10	A(l)	Et	4-methylthiofenyl	NMe ₂	1	1	18	4	(1)
11	A	Pr	4-chlorfenyl	NMe ₂	1	1	1	2	120/33 Pa
12	A(i)	Pr	2-naftyl	NMe ₂	1	1	1	4	208–210
13	A(h)	Pr	3-trifluormethylfenyl	NMe ₂	1	1	1,5	4	(rozklad)
14	A(b)	Pr	2-fluorfenyl	NMe ₂	1	1	1	4	110–115
15	A(c)	Pr	4-methoxyfenyl	NMe ₂	1	1	72	1	168–169
16	A(g)	Pr	4-methylfenyl	NMe ₂	1	1	18	6	143–146/ 67 Pa
17	A(d)	Pr	4-bifenyl	NMe ₂	1	1	1	5	96–105
18	A(f)	Pr	fenyl	NMe ₂	1	1	1	4	138–140
19	A	Bu	4-chlorfenyl	NMe ₂	2	1	72	11	157–158
20	A(c)	Bu	3,4-dichlorfenyl	NMe ₂	2	1	1/2	2	170/40 Pa
21	A(c)	Bu ¹	3,4-dichlorfenyl	NMe ₂	1	1	3	4	75–80
22	A(c)	isopentyl	3,4-dichlorfenyl	NMe ₂	3	1	3	4	163–169
23	A(c)	4-pentenyl	3,4-dichlorfenyl	NMe ₂	1	1	1/2	3	
24	A(f)	4-pentenyl	fenyl	NMe ₂	1	1	1,5	7	
25	A	4-pentenyl	4-chlorfenyl	NMe ₂	1	1	18	7	

příklad č.	SM	R ₁₀	R ₃	NR ₁ R ₂	A	B	C	PM	teplota tání/ varu (°C)
26	A(c)	hexyl	3,4-dichlorfenyl	NMe ₂	1	1	1/2	3	
27	A	hexyl	4-chlorfenyl	NMe ₂	1	1	1	3	
28	A	heptyl	4-chlorfenyl	NMe ₂	1	2	18	1	230/67 Pa
29	A	7-oktenyl	4-chlorfenyl	NMe ₂	1	1	2	3	
30	A(c)	cyklohexyl- methyl	3,4-dichlorfenyl	NMe ₂	1	1	18	4	182—184
31	A	3-methoxybutyl	4-chlorfenyl	NMe ₂	1	1	1	9	
32	A(c)	3-methoxybutyl	3,4-dichlorfenyl	NMe ₂	1	1	1	9	
33	B(c)	Me	3,4-dichlorfenyl	NHBu ⁱ	1	3	1	8	63,5—65,5
34	B(b)	Me	3,4-dichlorfenyl	N(Me)Bu	1	1	1,5	1	190—200/ /27 Pa
35	B(a)	Me	3,4-dichlorfenyl	morfolinoskupina	1	1	5	4	105—110
36	B	Et	3,4-dichlorfenyl	4-methylpiperidino- skupina	1	1	2	4	113—117
37	B(d)	Et	3,4-dichlorfenyl	N(Me) (2-morfolinoethyl)	1	1	2	4	116—120
38	B(e)	Et	3,4-dichlorfenyl	N(Me) (2-hydroxyethyl)	1	1	1	4	{1}
39	B(f)	Et	3,4-dichlorfenyl	1,2,3,6-tetrahydropyridyl	1	1	2	4	110—114
40	B(g)	Et	3,4-dichlorfenyl	N(Me) (cyklohexyl)	1	1	1	4	180—183
41	C	Et	3-trifluormethylfenyl	N(Me) (2-morfolinoethyl)	1	1	1	4	{1}
42	B(h)	Et	3,4-dichlorfenyl	piperidinoskupina	1	1	1	4	77—85
43	B(i)	Et	4-chlorfenyl	NEt ₂	1	1	1,5	4	115
44	A(e)	4-pentenyl	4-methylthiofenyl	NMe ₂	1	1	1	5	{rozklad}
45	A(h)	4-pentenyl	3-trifluormethylfenyl	NMe ₂	1	1	2	7	93,5—95,5
46	A	4-methyl-3- -pentenyl	4-chlorfenyl	NMe ₂	1	1	16	7	

Poznámky k tabulce III:

{1} sůl představuje hygroskopickou pevnou látku, jejíž teplotu tání nebylo možno určit

Me = methyl

Et = ethyl

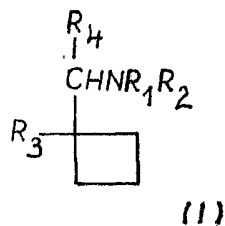
Pr = propyl

Bu = butyl

Buⁱ = isobutyl

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby arylcyklobutylalkylaminů
obecného vzorce I



ve kterém

NR_1R_2 znamená dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu, terc.butylaminoskupinu, N-butyl-N-methylaminoskupinu, N-methyl-N-(2-morfolinoethyl)aminoskupinu, N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)aminoskupinu, N-cyklohexyl-N-methylaminoskupinu, piperidinoskupinu, morfolinoskupinu, 1,2,3,6-tetrahydropyridylovou skupinu nebo 4-methylpiperidinoskupinu,

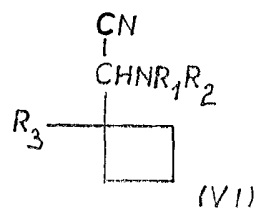
R_3 představuje fenylovou skupinu, naftalovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru a bromu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, methyl-

thioskupinu a fenylovou skupinu, a
 R_4 znamená zbytek vzorce IV



kde

R_{10} představuje alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo cyklohexylmethylovou skupinu, vyznačující se tím, že se aminonitril obecného vzorce VI



ve kterém

NR_1R_2 a R_3 mají shora uvedený význam, nechá reagovat s organolithnou sloučeninou obecného vzorce $R_{10}\text{Li}$, ve kterém R_{10} má shora uvedený význam, a produkt se podrobí hydrolýze.