

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241068
(11) (B3)



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 29 09 83
(21) (PV 7131-83)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 30 09 82
(8227901) Velká Británie

(40) Zveřejněno 16 07 85

(45) Vydáno 15 08 87

{51} Int. Cl.⁴
C 07 C 87/08/

(72)
Autor vynálezu

ARMITAGE BERNARD JOHN, BEESTON, HOUSLEY JOHN ROSINDALE,
BREASTON, JEFFERY JAMES EDWARD, CHILWELL,
JOHNSTON DAVID NORMAN, ARNOLD (Velká Británie)

(73)
Majitel patentu

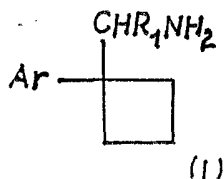
THE BOOTS COMPANY PLC, NOTTINGHAM (Velká Británie)

(54) Způsob výroby benzenových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby benzenových derivátů, jejichž hlavním použitím je použití jako léčiva proti depresím u lidí.

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, je možno vyjádřit obecným vzorcem I



kde

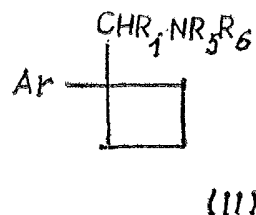
R₁ znamená 2-furyl, 6-methyl-2-furyl, thienyl, 1-methyl-2-pyrrol, 1-methyl-2-imidazolyl, pyridyl, 4-methyl-2-thiazolyl, 1-methyl-5-pyrazolyl nebo 1,3-dithian-2-yl,

Ar znamená fenyl, 4-fluorfenyl, 4-chlorfenyl, 4-bromfenyl, 4-jodfenyl, 4-methylfenyl, 4-methoxyfenyl, 4-methylthiofenyl, 4-bifenylyl, 3-trifluormethylfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 4-chlor-3,5-dimethylfenyl, 4-chlor-2-fluorfenyl, 2-naftyl nebo 6-chlor-2-naftyl.

Do oboru vynálezu spadají rovněž soli těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

2

Sloučeniny obecného vzorce I je možno převést na sloučeniny obecného vzorce II



kde

Ar má svrchu uvedený význam,

R₅ znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, alkenylový zbytek o 3 až 6 atomech uhlíku, alkinylový zbytek o 3 až 6 atomech uhlíku nebo cykloalkylový zbytek o 3 až 7 atomech uhlíku a

R₆ znamená alkyllový zbytek s přímým řetězcem o 1 až 3 atomech uhlíku nebo formylový zbytek.

Sloučeniny obecného vzorce II je rovněž možno užít k léčbě deprese. V případě, že R₅ znamená alkyllový zbytek, obsahuje tento zbytek 1 až 4 atomy uhlíku, je přímý nebo rozvětvený a znamená například methyl,

ethyl nebo isopropyl. V případě, že R_5 znamená alkenylovou nebo alkylovou skupinu, obsahuje tato skupina 3 až 6 atomů uhlíku a jde například o allyl nebo propyl. V případě, že R_5 znamená cykloalkylový zbytek, obsahuje cykloalkylový kruh 3 až 7 atomů uhlíku a jde například o cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, nebo cyklohexyl. V případě, že R_6 znamená alkylový zbytek, obsahuje tento zbytek 1 až 3 atomy uhlíku a jde například o methyl, ethyl nebo propyl. Ve výhodných sloučeninách obecného vzorce II znamená R_5 methyl a R_6 methyl nebo formyl.

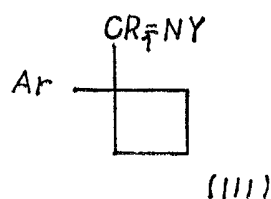
Sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat ve formě solí, přijatelných z farmaceutického hlediska, jde převážně o adiční soli s kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, jablečnou, octovou, citrónovou, fumarovou, vinnou, jantarovou a také o soli s dikarboxylovými aminokyselinami, například s kyselinou asparagovou a glutamovou. Soli obecného vzorce I mohou také tvořit solváty, například hydráty.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahují jedno nebo větší počet center chiralit. Sloučeniny s jedním tímto centrem existují ve formě dvou enantiomerů, přičemž do oboru vynálezu spadají obě enantiomerní formy a jejich směs. Sloučeniny s dvěma nebo větším počtem těchto center existují ve formě diastereoisomerů, do oboru vynálezu spadá každý z těchto diastereoisomerů a jakákoli jejich směs.

Pro léčebné použití se účinné látky obecných vzorců I nebo II mohou podávat perorálně, rektálně, parenterálně nebo místně, s výhodou perorálně. Sloučeniny je tedy možno zpracovat na farmaceutické prostředky známého typu pro perorální, rektální, parenterální nebo místní podání, přičemž se při jejich výrobě užívá nosičů, dobře známých v oboru. Prostředky s obsahem účinných látek podle vynálezu mohou obsahovat 0,1 až 90 hmotnostních % účinné látky a obvykle se připravují ve formě, vhodné pro jednorázové podání.

Farmaceutické prostředky s obsahem účinné látky sloučeniny obecného vzorce I se užívají k léčbě depresí u lidí. V těchto případech se obvykle denně podává 1 až 1000 miligramů, s výhodou 5 až 500 mg účinné látky.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno získat redukcí iminů obecného vzorce III tak, že se redukuje imin obecného vzorce III



kde

Ar a R_1 mají svrchu uvedený význam a Y znamená skupinu MgBr nebo MgCl, odvozenou od Grignardova činidla obecného vzorce $R_1\text{MgBr}$ nebo $R_1\text{MgCl}$ nebo Li, odvozenou od organolithné sloučeniny $R_1\text{Li}$, redukce se provádí reakcí iminu obecného vzorce III s borohydridem sodíku za přítomnosti rozpouštědla ze skupiny ethanol, 2-propanol nebo diethylen glykoldimethylether při teplotě místnosti až teplotě varu použitého rozpouštědla do ukončení redukce,

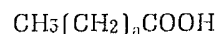
Y s výhodou znamená MgCl nebo MgBr, odvozené z Grignardova činidla nebo lithium, odvozené z organolithné sloučeniny.

Sloučeniny obecného vzorce II je možno připravit způsoby, které jsou v oboru známy pro přeměnu primárního aminu na sekundární nebo terciární amin. Příkladem uvedených způsobů mohou být následující postupy:

a) primární amin obecného vzorce I se alkyluje na sekundární aminy obecného vzorce II, například tak, že se nejprve chrání primární amin ochrannou skupinou, například trifluoracetylovou skupinou, pak se sloučenina alkyluje například alkylhalogenidem a ochranná skupina se odstraní například hydrolýzou,

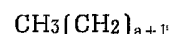
b) primární amin obecného vzorce I se alkyluje, například alkylhalogenidem za vzniku terciárního aminu obecného vzorce II, v němž R_5 a R_6 jsou totožné,

c) primární amin obecného vzorce I se uvede v reakci s borohydridem sodíku a karboxylovou kyselinou obecného vzorce

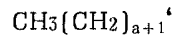


kde

a znamená celé číslo 0, 1 nebo 2, za vzniku sekundárního aminu obecného vzorce II, v němž R_5 znamená skupinu vzorce



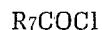
a R_6 znamená atom vodíku nebo za vzniku terciárního aminu obecného vzorce II, v němž R_5 a R_6 znamenají skupinu vzorce



d) primární amin obecného vzorce I se uvede v reakci s formaldehydem a kyselinou mravenčí za vzniku terciárního aminu obecného vzorce II, v němž R_5 a R_6 znamená methyl,

e) primární amin obecného vzorce I se podrobí formylaci, například reakcí s methylmravenčanem za vzniku formamidů, které se redukuje, například lithialuminiumpentahydridem za vzniku sekundárních aminů obecného vzorce II, v němž R_5 znamená atom vodíku a R_6 znamená methylový zbytek,

f) primární amin obecného vzorce I se podrobí acylaci, například reakcí s acylchloridem obecného vzorce



nebo anhydridem obecného vzorce



kde

R_7 znamená alkylový, alkenylový nebo alkylový zbytek, a výsledné amidy se redukuje například lithiálmagneziumhydridem za vzniku sekundárních aminů obecného vzorce II, v němž R_5 znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{R}_7$ a R_3 znamená atom vodíku,

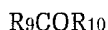
g) primární amin obecného vzorce I se uvede v reakci s aldehydem obecného vzorce



kde

R_8 znamená alkylový, alkenylový nebo alkylový zbytek, a výsledné iminy se redukuje například kyanoborohydridem sodíku nebo v případě, že R_8 a R_1 neobsahují redukovatelné dvojné vazby, provádí se redukce katalytickou hydrogenací za vzniku sekundárních aminů za vzniku obecného vzorce II, v němž R_5 znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{R}_8$ a R_6 znamená atom vodíku,

h) primární aminy obecného vzorce I se uvedou v reakci s ketony obecného vzorce



kde

R_9 a R_{10} , stejné nebo různé, znamenají alkylové zbytky, nebo tvoří tyto substituenty spolu s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány alicyklický kruh a výsledný imin se redukuje například kyanoborohydridem sodíku nebo v případě, že R_9 a R_{10} neobsahují redukovatelné dvojné vazby katalytickou hydrogenací za vzniku sloučenin obecného vzorce II, v němž R_6 znamená atom vodíku a R_5 znamená skupinu obecného vzorce IV



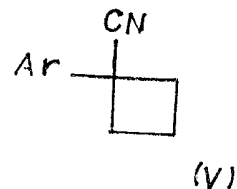
kde

R_9 a R_{10} maj svrchu uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_1 obsahuje jednu nebo větší počet dvojných vazeb, je možno redukovat, například katalytickou hydrogenací na sloučeniny obec-

ného vzorce I, v němž R_1 znamená nasycený heterocyklický zbytek.

Iminy obecného vzorce III je možno připravit tak, že se uvede v reakci svrchu uvedený organokovový reakční činidlo s kyanoslučeninou obecného vzorce V



kde

Ar má význam uvedený v obecném vzorci I.

Vhodným organokovovým reakčním činidlem je Grignardovo činidlo vzorce



kde

X znamená atom chloru, bromu nebo jodu ($Y = \text{MgX}$) a

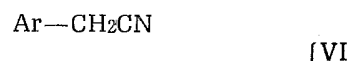
R_1 má význam uvedený v obecném vzorci I, nebo organolithná sloučenina vzorce



kde

R_1 má význam uvedený v obecném vzorci I ($Y = \text{Li}$).

Kyanoslučeniny obecného vzorce V je možno získat reakcí kyanoslučeniny obecného vzorce VI



kde

Ar má význam uvedený v obecném vzorci I, s 1,3 disubstituovaným propanem, například 1,3-dibrompropanem a zásadou, například hydridem sodíku.

Léčebná účinnost sloučenin obecného vzorce I byla prokázána schopností těchto látek zvrátit hypotermický účinek reserpinu v následujícím pokusu. Myši samci kmene Charles River CD1 o hmotnosti 10 až 30 g byli rozděleni do skupin po pěti a krmivo a voda jim byly podávány podle libosti. Po pěti hodinách byla perorálně změřena u každé myši tělesná teplota a myšim byl podán intraperitoneálně reserpin v dávce 5 mg/kg v roztoku v deionizované vodě s obsahem 50 mg/ml kyseliny askorbové. Množství užitě kapaliny bylo 10 ml/kg. 9 hodin po začátku pokusu bylo odebráno krmivo,

avšak voda byla ponechána podle libosti. 24 hodin po začátku pokusu byla opět změřena teplota a myším byla podána zkoumaná látka v suspenzi v 0,25% roztoku hydroxyethylcelulózy [Cellosize QP 15 000 Union Carbide] v deionizované vodě v objemu 10 mililitrů na kilogram. Po 3 hodinách byla opět odečtena u myši tělesná teplota. Pak byl vypočítán procentuální zvrát poklesu teploty podle vzorce

$$\frac{(T_{72} - T_{21})}{(T_5 - T_{24})} \times 100$$

kde

T_1 je teplota ve stupních Celsia po době t .

Průměrná hodnota pro každou skupinu pěti myši byla zjištěna pro několik dávek, čímž bylo možno zjistit hodnotu ED_{50} , která způsobuje 50% zvrát poklesu teploty. Všechny sloučeniny, vyrobené v jednotlivých případech měly hodnoty ED_{50} ve výši 30 mg/kg nebo nižší. Je známo, že tento test se v oboru pokládá za významný pro zjištění anti-depresivní účinnosti u lidí.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady. Všechny teploty tání a varu jsou uvedeny ve stupních Celsia. Všechny výsledné látky byly charakterizovány běžnými analytickými způsoby.

Příklad 1

10 ml thiofenu se přidá k roztoku butyllithia v 60 ml bezvodého etheru (roztok se připraví reakcí 1,8 g lithia a 14 g butylbromidu s následnou filtrací skleněnou vatou) a směs se zahřívá 2 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se po kapkách přidá 15 g 1-(4-chlorfenyl)cyklobutankarbonitrilu v roztoku ve 20 ml bezvodého etheru a směs se zahřívá 75 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs zchladí na -10°C a přidá se 30 ml směsi ledu a vody a pak 50 ml 5 N kyselinychlorovodíkové, předem zchlazené na 0°C . Pak se přidá ještě 100 ml toluenu a směs se zahřívá 3 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Toluénová vrstva se oddělí, vysuší a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá zbytek, který se destiluje při teplotě 156°C a tlaku 6,6 Pa, čímž se získá 1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl[thienyl-2-yl]keton o teplotě tání 74 až 76°C .

Směs 2,77 g svrchu uvedeného ketonu, 10 mililitrů formamidu a 2 ml 98% kyseliny mravenčí se zahřívá 17 hodin na 190°C . Pak se směs zchladí a extrahuje dichlormethanem. Extrakty se promyjí, vysuší a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá N-formyl-1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl[thienyl-2-yl]methylamin o teplotě tání 114 až 119°C .

1,55 g svrchu získané N-formylové sloučeniny se přidá ke směsi 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, 10 ml vody a

20 ml diethylenglykoldimethyletheru a reakční směs se zahřívá 4,5 hodiny na teplotu 140°C . Pak se reakční směs vlije do 300 ml vody, přidá se vodný roztok hydroxidu sodného a výsledná alkalická směs se extrahuje etherem. Etherový extrakt se promyje vodou a pak se extrahuje 1 M kyselinou chlorovodíkovou. Kyselý extrakt se promyje etherem, alkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje etherem. Vysušeným etherovým extraktem se nechá procházet plynný chlorovodík, čímž se získá 1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl[thienyl-2-yl]-methylaminhydrochlorid o teplotě tání 238 až 240°C .

Příklad 2

Roztok 12,3 g 2-brompyridinu v 80 ml bezvodého etheru se přidá k 1,55 M roztoku butyllithia ve 30 ml hexanu při teplotě -78°C . Směs se hodinu míchá při teplotě -78°C a pak se přidá roztok 8 g 1-(4-chlorfenyl)cyklobutankarbonitrilu v 8 ml etheru a teplota směsi se nechá stoupnout na teplotu místnosti. Po hodině stání se přidá roztok 3 g borohydridu sodíku ve 130 ml bezvodého diethylenglykoldimethyletheru a směs se zahřívá 2 hodiny na 95°C . Pak se přidá 100 mililitrů vody a směs se extrahuje etherem. Etherový extrakt se extrahuje 8 N kyselinou chlorovodíkovou a kyselý extrakt se promyje etherem, alkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje etherem. Etherový extrakt se zfiltruje infusoriíovou hliníkovou, vysuší a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Odparek se destiluje při teplotním rozmezí 168 až 180°C při tlaku 26 Pa, čímž se získá olejovitá kapalina, která se rozpustí v etheru. Etherovým roztokem se nechá procházet plynný chlorovodík a výsledná sraženina se zahřeje s 2-propanolem, čímž se získá 1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl[pyrid-2-yl]methylamindihydrochlorid o teplotě tání 240 až 245°C za rozkladu.

Obdobným způsobem jako svrchu je možno získat následující sloučeniny:

2a) 1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl[pyrid-3-yl]methylamindihydrochlorid o teplotě tání 275 až 280°C ,

2b) 1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl[pyrid-4-yl]methylamindihydrochlorid o teplotě tání 260 až 265°C .

Příklad 3

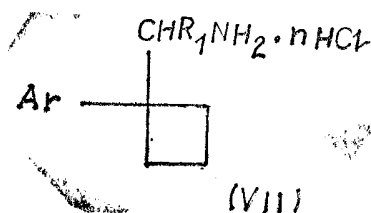
Roztok 4,8 g 2-brompyridinu ve 30 ml bezvodého etheru se přidá k 1,7 M roztoku butyllithia v 18 ml hexanu při teplotě -78°C za míchání. Po hodině při této teplotě se přidá roztok 4 g 1-(4-bifenylyl)cyklobutankarbonitrilu ve směsi 80 ml bezvodého etheru a 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu a teplota se nechá stoupnout na 0°C . Po zchlazení na -20°C se přidá po kapkách 20 ml me-

thanolu a pak 30 ml vody. Vodná směs se extrahuje etherem, etherový extrakt se promyje, vysuší a odpaří, čímž se získá [1-(4-bifenylyl)cyklobutyl](pyrid-2-yl)methan. imin ve formě oranžového oleje. Tento olej se rozpustí ve 200 ml 2-propanu a zahřeje při teplotě varu pod zpětným chladičem s 2,0 g borohydridu sodíku na 5 hodin. Přidá se voda a 2-propanol se odstraní odpařením. Vodný zbytek se extrahuje etherem. Vysušeným etherovým extraktem se nechá prochá-

zet plynný chlorovodík, čímž se získá pryžovitá látka, která se zahřívá s 2-propanolem za vzniku bílé pevné látky, která se nechá překrystalovat ze směsi methanolu a 2-propanolu, čímž se získá [1-(4-bifenylyl)cyklobutyl](pyrid-2-yl)methylamindihydrochlorihydrát o teplotě tání 240 °C za rozkladu.

Obdobným způsobem jako svrchu je možno získat i sloučeniny obecného vzorce VII, uvedené v následující tabulce 1.

Tabulka 1



Příklad č.	Ar	R ₁	n	Teplota tání °C	Poznámka
3a	3-trifluormethylfenyl	3-pyridyl	2	265 (rozkad)	
3b	4-chlorfenyl	3-thienyl	1	253 až 255	(1)(2)
3c	4-chlor-3,5-dimethylfenyl	2-pyridyl	2	238 až 242	(3)
3d	3,4-dichlorfenyl	2-pyridyl	2	271 až 273 (rozkad)	(3)
3e	4-methylthiofenyl	3-pyridyl	1,1	253 až 257	(3)(4)(5)(6)(8)
3f	4-fluorfenyl	2-thienyl	1	230 až 233	(4)(5)(8)(9)
3g	6-chlor-2-naftyl	2-pyridyl	2	208 až 212	(3)(4)(5)(7)(8)
3h	4-chlor-2-fluorfenyl	3-pyridyl	2	276 až 279	(3)(4)(5)(8)

Poznámky k tabulce 1

[1] Imin se čistí destilací a izoluje ve formě hydrochloridu.

[2] Borohydrid sodíku se přidá v diethylen glykoldimethyletheru.

[3] Borohydrid sodíku se přidá v ethanolu.

[4] Karbonitril se přidá v etherovém roztoku.

[5] Po redukcí se rozpouštědlo odpaří destilací a odparek se rozpustí v etheru. Etherový roztok se pak promyje vodou.

[6] Sůl obsahuje 0,67 molů vody.

[7] Výsledná látka má formu hemihydrátu po překrystalování z 2-propanolu.

[8] Butyllithium se přidá při teplotě -70 stupňů Celsia, methanol se přidá při teplotě -40 °C.

[9] Produkt se nechá překrystalovat ze směsi ethanolu a petroletheru o teplotě varu 60 až 80 °C.

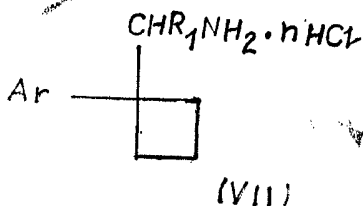
Příklad 4

4,8 g 1-methylpyrazol se přidá ke směsi 60 ml bezvodého etheru a 30 ml 1,7 M roztoku butyllithia v hexanu v dusíkové atmosféře při teplotě nižší než 5 °C. Pak se přidá 8,3 g N,N,N',N'-tetramethylethyldiaminu

(TMEDA) a směs se míchá při teplotě 0 až 5 °C celkem 1,75 hodiny a pak se přidá 6,0 g 1-(4-chlorfenyl)cyklohexanokarbonitrilu a směs se míchá 90 minut při teplotě v rozmezí 0 až 5 °C. Přidá se voda a reakční směs se extrahuje etherem. Extrakt se promyje, vysuší, a odpaří na olejovitou kapalinu, která sestává převážně z [1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl](1-methylpyrazol-5-yl)methaniminu. Tento imin se míchá se směsí 2 g borohydridu sodíku ve 100 ml diethylen glykoldimethyletheru v dusíkové atmosféře při teplotě 95 °C celkem 2 hodiny. Pak se směs vlije do vody a extrahuje se etherem. Extrakt se promyje, vysuší a odpaří na odparek, který se rozpustí v bezvodém etheru. Etherovým roztokem se nechá procházet plynný chlorovodík, čímž se získá hydrochlorid [1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl](1-methylpyrazol-5-yl)methylaminhydrochlorid o teplotě tání 316 až 318 °C s obsahem 1,25 molů hydrochloridu a 0,25 molů vody.

Sloučeniny obecného vzorce VII, uvedené v následující tabulce 2, byly získány obdobným způsobem, s tím rozdílem, že reakce mezi heterocyklickou sloučeninou a butyllithiem byla prováděna při teplotě 40 °C. Další modifikace uvedeného způsobu jsou uvedeny v poznámkách přímo v tabulce 2.

Tabulka 2



Příklad č.	Ar	R ₁	n	Teplota tání hydrochloridu aminu °C	Poznámka
4a	4-chlorfenyl	5-methylfur-2-yl	1	218 až 219 (rozklad)	{1}{5}
4b	4-chlorfenyl	2-furyl	1	230 (rozklad)	{2}{5}
4c	fenyl	2-thienyl	1	225 až 230 (rozklad)	{2}{5}
4d	4-bifenylyl	2-thienyl	1	165 až 170	{1}{5}{6}
4e	4-chlorfenyl	1-methylpyrrol-2-yl	1	—	{3}{4}
4f	3,4-dichlorfenyl	1-methylimidazol-2-yl	2	259 až 261	{5}{7}{8}

Poznámky k tabulce 2

{1} Imin se izoluje ve formě hydrochloridu.

{2} Pevná látka s obsahem iminu nebo soli iminu se vysráží přidáním roztoku kyseliny octové v etheru.

{3} Produkt se oddělí ve volné formě vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Fyzikální konstanty produktu nebyly stanoveny.

{4} Meziprodukt typu iminu měl ED₅₀ nižší než 30 mg/kg při stanovení svrchu uvedeným testem.

{5} Nebyl použit TMEDA.

{6} Borohydrid sodíku byl přidán ve 2-propanolu.

{7} Borohydrid sodíku byl přidán v ethanolu.

{8} Reakce mezi heterocyklickou sloučeninou a butyllithiem byla prováděna při teplotě 0 °C.

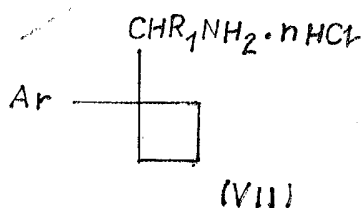
Příklad 5

Roztok 32,9 g 2-bromthiofenu v 50 ml bezvodého etheru se po kapkách přidá za stálého míchání ke směsi 4,85 g hořčkových

hoblin v 50 ml etheru v dusíkové atmosféře. Po rozpuštění veškerého hořčiku se přidá roztok 30,6 g 1-{3,4-dichlorfenyl}cyklobutankarbonitrilu ve 200 ml bezvodého etheru a směs se hodinu míchá při teplotě 20 °C a pak se hodinu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Jako pevná látka se vysrážel [1-{3,4-dichlorfenyl}cyklobutyl]{thien-2-yl}methaniminylmagnesiumbromid, který byl oddělen filtrací. Tento pevný podíl byl rozpuštěn ve 200 ml ethanolu, po přidání roztoku 10 g borohydridu sodíku v 500 ml ethanolu se pak směs zahřívá 4 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Směs se zchladí a přidá se 200 ml vody a pak 5 N kyselina chlorovodíková. Ethanol se odstraní odpařením a vodný roztok se alkalizuje přidáním 5 N roztoku hydroxidu sodného. Vodná vrstva se extrahuje etherem a extrakt se vysuší. Etherovým roztokem se nechá procházet plynný chlorovodík, čímž se jako výsledný produkt získá [1-{3,4-dichlorfenyl}cyklobutyl]{thien-2-yl}-methylaminhydrochlorid o teplotě tání 238 až 242 °C.

Sloučeniny obecného vzorce VII, uvedené v tabulce 3, je možno získat obdobným způsobem.

Tabulka 3



Příklad č.	Ar	R ₁	n	Teplota tání °C	Poznámka
5a	4-chlorfenyl	2-thienyl	1	238 až 240	
5b	4-chlorfenyl	1-methylimidazol-2-yl	0	93 až 94	{1}{2}{4}
5c	2-naftyl	1-methylimidazol-2-yl	0	126 až 129	{1}{3}{4}
5d	4-methylfenyl	2-thienyl	1	228 až 230	{5}
5e	4-methoxyfenyl	2-thienyl	1	192 až 195	
5f	4-bromfenyl	2-thienyl	1	235 až 237	
5g	4-jodfenyl	2-thienyl	1	228 až 230	

Poznámky k tabulce 3

[1] 1-methylimidazolymagnesiumbromid byl připraven modifikací způsobu, uvedeného v publikaci R. Kalish a další, J. Het. Chem. 1953, **20**, str. 702 až 707.

[2] Volná látka se získá destilací, její teplota varu je 160 až 170 °C při tlaku 13 Pa po překrystalování z cyklohexanu.

[3] Borohydrid sodíku se užije v roztoku v diethylenglykoldimethyletheru.

[4] Grignardovo činidlo se užije v roztoku tetrahydrofuranu.

[5] Iminylmagnesiumbromid se neizoluje ve formě pevné látky. Ether se odstraní odpařením a odparek se zahřívá v dusíkové atmosféře hodinu při teplotě 90 až 95 °C. Takto zpracovaný odparek se rozpustí v ethanolu.

Příklad 6

Roztok 4,95 g 4-methylthiazolu v 5 ml etheru se přidá k ethylmagnesiumbromidu, který se připraví v dusíkové atmosféře z 1,2 g hořčíkových hoblin a 5,5 g ethylbromidu ve 40 ml etheru. Vytvoří se žlutá sraženina, která se rozpustí po náhradě etheru 70 ml tetrahydrofuranu. Přidá se 6,0 g 1-(4-chlorfenyl)cyklobutankarbonitrilu a rozpouštědlo se nahradí toluenem, načež se směs zahřívá 2 hodiny na teplotu 90 °C. Pak se přidá voda a 2 N hydroxid sodný a reakční směs se extrahuje etherem. Extrakt se vysuší a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Odparek se rozpustí v etheru a roztokem se nechá procházet plyný chlorovodík, čímž se získá jako bledě žlutá pevná látka [1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl](4-methylthiazol-2-yl)methaniminhydrochlorid. Tato sůl se zahřívá 2 hodiny na teplotu 95 °C s roztokem 2 g borohydridu sodíku ve 100 ml diethylenglykoldimethyletheru. Přidá se voda a 2 N

hydroxid sodný a reakční směs se extrahuje etherem. Extrakt se vysuší a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Odparek se rozpustí v etheru a roztokem se nechá procházet plyný chlorovodík, čímž vznikne žlutá pevná látka. Tato pevná látka se převede na volnou látku, která se čistí chromatografií na sloupci florisilu, sloupec se vymývá směsí etheru a cyklohexanu, čímž se získá [1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl](4-methylthiazol-2-yl)methylamin, který se převede na hydrochlorid o teplotě tání 230 až 232 °C za rozkladu s obsahem 1,5 molu hydrochloridu tak, že se volná látka rozpustí v etheru a roztokem se nechá procházet plyný chlorovodík.

Příklad 7

2,0 g produktu z příkladu 5a ve volné formě. 8 ml 98% kyseliny mravenčí a 16 ml 37 až 40% vodného roztoku formaldehydu se hodinu míchá při teplotě 20 °C, pak se hodinu zahřívá na teplotu 55 až 60 °C a těkavé složky se odpaří při teplotě 95 °C za atmosférického tlaku. Odparek se alkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje etherem. Vysušeným etherovým roztokem se nechá probublávat plyný chlorovodík, čímž se oddělí olejovitá kapalina. Rozpouštědlo se odpaří, odparek se rozetře s bezvodým etherem a získaný roztok se vyčeří filtrací. Filtrát se odpaří a odparek se rozetře s bezvodým acetonem, čímž se získá N,N-dimethyl-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-(thien-2-yl)methylaminhydrochlorid o teplotě tání 185 až 190 °C.

Příklad 8

5 ml anhydridu kyseliny octové se přidá ke směsi 3 g produktu z příkladu 5a ve for-

mě volné látky a 5 g drceného ledu a směs se 5 minut míchá. Pak se přidá 5 N vodný roztok hydroxidu sodného a výsledná alkalická směs se extrahuje etherem. Etherový extrakt se promyje vodou, vysuší a ether se odpaří, čímž se získá odparek, který se rozetře s petroletherem o teplotě varu 60 až 80 °C, čímž se získá pevná látka, která se nechá krystalizovat z petroletheru o teplotě varu 80 až 100 °C, čímž se získá N-acetyl-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl](thien-2-yl)-methylamin o teplotě tání 105 až 108 °C.

2 ml borandimethylsulfidového komplexu se po kapkách přidá k roztoku 1,5 g svrchu získané N-acetylované sloučeniny v bezvodém tetrahydrofuranu. Směs se míchá 30 minut při teplotě 20 °C a pak ještě 20 minut při teplotě 40 až 45 °C. Ke zchlazené reakční směsi se přidá voda a směs se extrahuje etherem. Vysušeným etherovým extraktem se nechá procházet plynný chlorovodík, čímž se získá pevná látka, která se zahřívá s vroucím etherem. Materiál, který se nerozpustí, se oddělí, čímž se získá N-ethyl-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl](thien-2-yl)-methylaminhydrochlorid o teplotě tání 204 až 207 °C.

Příklad 9

30 ml 1,7 M roztoku butyllithia v hexanu se přidá v dusíkové atmosféře za stálého míchání k roztoku 5,2 g diisopropylaminu ve 20 ml bezvodého etheru při teplotě 20 °C. Po 20 minutách se směs zchladí na teplotu -20 °C a po kapkách se přidá roztok 6 g 1,3-dithianu v 50 ml bezvodého etheru. Pak se přidá ještě roztok 6 g 1-(4-chlorfenyl)-cyklobutankarbonitrilu ve 20 ml bezvodého etheru. Teplota se udržuje na teplotě 0 °C celkem 20 minut, pak se přidá roztok 2 g borohydridu sodíku ve 150 ml bezvodého diethylen glykoldimethyletheru a směs se zahřívá 2 hodiny na teplotu 95 °C. Přidá se voda a směs se extrahuje etherem. Etherový extrakt se promyje, vysuší a odpaří, čímž se získá odparek, který se rozpustí v etheru. Vysrážením průchodem plynného chlorovodíku etherovým extraktem se tímto způsobem získá [1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl](1,3-dithian-2-yl)methylaminhydrochlorid o teplotě tání 165 až 167 °C za rozkladu.

Příklad 10

1,59 g produktu z příkladu 4b se rozpustí ve 45 ml absolutního ethanolu a přidají se přibližně 3 ml Raneyova niklu. Směs se míchá ve vodíkové atmosféře 2 hodiny a 30 minut, pak se reakční směs zfiltruje a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Odparek se rozpustí ve zředěné kyselině chlorovodíkové a roztok se alkalizuje. Vznikne bílá pevná látka, která se extrahuje etherem. Etherový extrakt se vysuší, čímž se získá [1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl](tetrahydrofur-2-yl)methylamin ve formě oleje. Fyzikální konstanty nebyly stanoveny.

Příklad 11

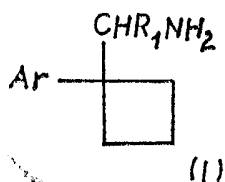
Produkt z příkladu 3 ve formě volné látky se smísí s methylmravenčanem a směs se nechá stát 4 dny při teplotě místnosti. Vytvoří se pryžovitá látka, která se rozetře za zahřátí s petroletherem, čímž se získá N-formyl-[1-(4-bifenyl)cyklobutyl](pyrid-2-yl)methylamin o teplotě tání 101 °C.

Příklad 12

3 g produktu z příkladu 3d ve formě volné látky a 1,65 g cyklopentanonu se smísí při teplotě místnosti, směs se zahřívá 18 hodin za míchání na 140 °C, pak se zchladí na teplotu místnosti, rozpustí přibližně ve 200 mililitrech ethanolu a přidá se suspenze 2 g borohydridu sodíku ve 20 ml ethanolu. Směs se zahřívá 2 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se nechá stát 16 hodin při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odpaří. Odparek se zředí vodou, okyselí 2 N kyselinou chlorovodíkovou, alkalizuje 2 N hydroxidem sodným a extrahuje etherem. Extrakty se promyjí, vysuší a rozpouštědlo se odpaří na olejovitou kapalinu, která se čistí chromatografií, čímž se získá světle hnědá pryžovitá látka, která se rozpustí v etheru, roztok se nasatí chlorovodíkem, čímž se získá N-[1-(3,4-dichlorfenyl)cyklobutyl]-(2-pyridyl)methyl/cyklopentylaminseskvihydrochlorid o teplotě tání 120 až 122 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

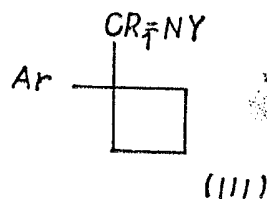
Způsob výroby benzenových derivátů obecného vzorce I



kde

R_1 znamená 2-furyl, 5-methyl-2-furyl, thienyl, 1-methyl-2-pyrrolyl, 1-methyl-2-imidazolyl, pyridyl, 4-methyl-2-thiazolyl, 1-methyl-5-pyrazolyl nebo 1,3-dithian-2-yl,

Ar znamená fenyl, 4-fluorfenyl, 4-chlorfenyl, 4-bromfenyl, 4-jodfenyl, 4-methylfenyl, 4-methoxyfenyl, 4-methylthiofenyl, 4-bifenylyl, 3-trifluormethylfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 4-chlor-3,5-dimethylfenyl, 4-chlor-2-fluorfenyl, 2-naftyl nebo 6-chlor-2-naftyl, jakož i soli těchto sloučenin přijatelných z farmaceutického hlediska, vyznačující se tím, že se redukuje imin obecného vzorce III



kde

Ar a R_1 mají svrchu uvedený význam a

Y znamená skupinu $MgBr$ nebo $MgCl$, odvozenou od Grignardova činidla obecného vzorce R_1MgBr nebo R_1MgCl nebo Li , odvozenou od organolithné sloučeniny R_1Li , redukce se provádí reakcí iminu obecného vzorce III s borohydridem sodíku za přítomnosti rozpouštědla ze skupiny ethanol, 2-propanol nebo diethylenglykoldimethylether při teplotě místnosti až teplotě varu použitého rozpouštědla do ukončení redukce, načež se získaný produkt popřípadě převede na sůl přijatelnou z farmaceutického hlediska.