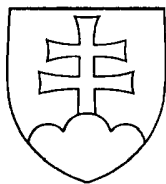


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

467-98

(22) Dátum podania: 07.11.96

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 2935-95

(32) Dátum priority: 09.11.95

(33) Krajina priority: CZ

(40) Dátum zverejnenia: 09.09.98

(86) Číslo PCT: PCT/CZ96/00022, 07.11.96

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:**C 07C 323/32**

C 07C 323/37

C 07C 323/62

C 07C 323/63

A 61K 31/135

A 61K 31/235

A 61K 31/245

A 61K 31/19

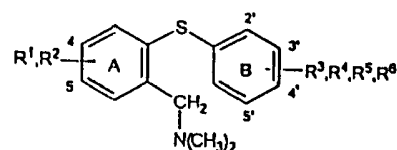
(71) Prihlasovateľ: Farmak, a. s., Olomouc, CZ;

(72) Pôvodca vynálezu: Polívka Zdeněk, Praha, CZ;
Dobrovský Karel, Praha, CZ;
Šilhánková Alexandra, Praha, CZ;
Šindelář Karel, Praha, CZ;
Míčková Růžena, Praha, CZ;
Valenta Vladimír, Praha, CZ;
Krejčí Ivan, Praha, CZ;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Deriváty N, N-dimetyl-2-(aryltio)benzylamínu, ich soli, spôsoby ich prípravy a ich použitie v liečivých prípravkoch**

(57) Anotácia:

Sú opísané deriváty N,N-dimetyl-2-(aryltio)benzylamínu všeobecného vzorca (I), v ktorom substituenty R¹ a R² v kruhu A v polohách 4 a 5 znamenajú atóm vodíka, fluóru alebo chlór, pričom aspoň R³ a R⁶ v kruhu B dva až tri znamenajú atóm vodíka, ďalšie potom po jednom atóme fluóru alebo chlór (iba v prípade, keď najmenej jeden zo substituentov R¹ a R² v kruhu A je atóm fluóru alebo chlór), ďalej dva atómy fluóru alebo dva atómy chlór, alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka, trifluórmetyl, metyltioskupinu, metylsulfinyl, ďalej metoxyl alebo hydroxyl (iba ak je ďalším substituentom v kruhu B atóm fluóru alebo chlór), nitroskupinu, aminoskupinu, hydroxymetyl s výnimkou polohy 2', karboxyl s výnimkou polohy 3', metoxykarbonyl alebo etoxykarbonyl, ako aj ich soli s farmaceuticky neškodnými kyselinami, spôsoby prípravy týchto zlúčenín, niektoré ich farmakologické vlastnosti a ich použitie vo farmaceutických prípravkoch na základe ich schopnosti selektívne ovplyvňovať transport serotonínu v centrálnom nervovom systéme.



(I)

Deriváty N,N-dimetyl-2-(aryltio)benzylamínu, ich soli, spôsoby ich prípravy a ich použitie v liečivých prípravkoch

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov N,N-dimetyl-2-(aryltio)benzylamínu a ich soli, ktoré selektívne inhibujú spätný príjem serotonínu v mozgových štruktúrach, spôsobov ich prípravy a farmaceutických prípravkov na ich báze, použiteľných pri liečbe duševných depresíí a iných chorôb centrálného nervového systému, ktoré spočívajú v poruchách transportu a metabolizmu serotonínu v mozgu.

Doterajší stav techniky

Vo farmakoterapii duševných depresíí sa okrem iného uplatňujú tricyklické amíny, novšie doplnené niektorými tetracyklickými látkami, ktoré sa vyznačujú celým komplexom typických behaviorálnych vlastností, zahrňovaných pojmom "tymoleptická aktivita". Tieto látky, z ktorých niektoré majú nepriaznivé kardiotoxické a anticholínergné vedľajšie účinky, sa stále ešte v širokej miere používajú a označujú sa ako antidepresíva I. generácie. Rozvoj biochemickej farmakológie, ktorý viedol k poznaniu, že v mechanizme účinku antidepresív sa uplatňuje ich vplyv na osudy niektorých biogénnych amínov v mozgu, predovšetkým noradrenalínu, viedli k syntéze a testovaniu veľkého počtu monocyklických a bicyklických amínov, pričom niektoré z nich našli tiež uplatnenie vo farmakoterapii depresíí a označujú sa ako antidepresíva II. generácie.

Od druhej polovice sedemdesiatych rokov dochádza k poznaniu úlohy transportu serotonínu v mozgových štruktúrach pri etiológii depresíí a postupne sa objavujú látky, ktoré okrem inhibície presynatického spätného príjmu noradrenalínu inhibujú významne tiež spätný príjem serotonínu. Dochádza ku snahe po nájdení selektívnych inhibítorov spätného príjmu serotonínu,

pri ktorých by vplyv na spätný príjem noradrenalínu bol čo najnižší. Tento typ sa označuje ako III. generácia antidepresív a opäť i tu už bol nájdený celý rad monocyklických alebo bicyklických amínov, napríklad citalopram, fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin a sertralin (Owen R.T.: Drugs of Today 28, 439 (1992)), ktoré už našli i praktické uplatnenie vo farmakoterapii depresii. Náhodné zistenie inhibície spätného príjmu serotonínu i noradrenalínu (neselektívny účinok) jednoduchého N,N-dimetyl-2-(fenyltio)benzylamínu (Jílek J. a kol.: Collect. Czech. Commun., 54, 1995 (1989)) viedol k bližšiemu záujmu o látky tohto typu a manipulácia so štruktúrou uvedenej základnej látky najskôr najskôr k sérii N,N-dimetyl-2-(metoxy- a hydroxyfenyltio)benzylamínov (Jílek J. a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun., 54, 3294 (1989)), v ktorej niektoré zlúčeniny jasne naznačovali selektivitu účinku. Bol to predovšetkým N,N-dimetyl-2-(3-hydroxyfenyltio)benzylamín, označený ako "moxifetin" (Protiva M.: Drugs of the Future 16, 911 (1991)); CS 276 004; EP 396 827).

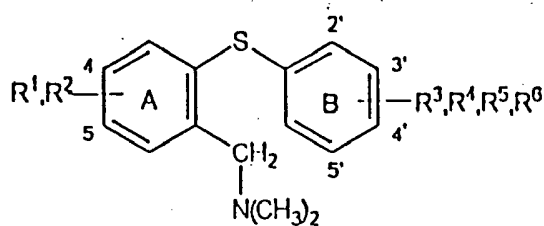
Ako selektívny inhibítor spätného príjmu serotonínu v mozgových štruktúrach je tiež známy N,N-dimetyl-2-(2-(hydroxymetyl)fenyltio)benzylamín (WO 93/12080), predovšetkým N,N-dimetyl-2-(4-(trifluórmetyl)-2-(hydroxymetyl)fenyltio)benzylamín.

Predovšetkým inhibícia spätného príjmu [³H]serotonínu a [³H]noradrenalínu v synaptosomálnych frakciách, napríklad mozgovej kôry krysy nie je však ani pri tejto látke postačujúca.

Úlohou vynálezu je nájsť modifikáciu látky na báze N,N-dimetyl-2-(fenyltio)benzylamínu, ktorá bude vykazovať vyššiu selektivitu a priaznivejšie účinky ako doteraz aplikované látky.

Podstata vynálezu

Podstata vynálezu spočíva v nových derivátoch N,N-dimetyl-2-(aryltio)benzylamínu všeobecného vzorca I



(I)

alebo ich solí s farmakodynamicky nezávadnými anorganickými alebo organickými kyselinami,

pričom v tomto vzorci je aspoň jeden zo substituentov R¹ a R² v kruhu A v polohách 4 a 5 atóm vodíka, pričom zostávajúci zo substituentov R¹ alebo R² v kruhu A je atóm fluóru alebo chlóru a v ňom dva až tri zo substituentov R³ až R⁶ v kruhu B v polohách 2' až 5' sú atómy vodíka,

pričom v prípade, že obidva substituenty v kruhu A sú atómy vodíka, sú substituenty v kruhu B tvorené,

buď tromi atómami vodíka a jedným zo substituentov, tvorených alkylom s 1 až 3 atómami uhlíka alebo trifluórmetylom alebo metylsulfinylom alebo hydroxymetylom s výnimkou polohy 2' alebo karboxylom s výnimkou polohy 3' alebo metoxykarbonylom alebo etoxykarbonylom alebo metyltioskupinou, nitroskupinou alebo aminoskupinou

alebo tvorených dvoma atómami vodíka, jedným atómom fluóru alebo chlóru a jedným zo substituentov, tvorených alkylom s 1 až 3 atómami uhlíka alebo trifluórmetylom alebo metylsulfinylom alebo hydroxymetylom s výnimkou polohy 2' alebo karboxylom s výnimkou polohy 3' alebo metoxykarbonylom alebo etoxykarbonylom alebo metyltioskupinou, nitroskupinou alebo aminoskupinou, prípadne metoxyskupinou alebo hydroxylom,

alebo tvorených dvoma atómami vodíka a po jednom zo sub-

stituentov, tvorených alkylom s 1 až 3 atómami uhlíka alebo trifluórmetylom alebo metylsulfinylom alebo hydroxymetylom s výnimkou polohy 2' alebo karboxylom s výnimkou polohy 3' alebo metoxykarbonylom alebo etoxykarbonylom alebo metyltioskupinou, nitroskupinou alebo aminoskupinou,

alebo dvoma atómami vodíka a dvoma atómami fluóru alebo chlóru;

alebo v prípade, že jeden substituent v kruhu A je tvorený atómom fluóru alebo chlóru, sú substituenty v kruhu B tvorené,

buď dvoma atómami vodíka a dvoma atómami fluóru alebo chlóru

alebo dvoma atómami vodíka, jedným atómom fluóru alebo chlóru a jedným zo substituentov, tvorených alkylom s 1 až 3 atómami uhlíka alebo trifluórmetylom alebo metylsulfinylom alebo hydroxymetylom s výnimkou polohy 2' alebo karboxylom s výnimkou polohy 3' alebo metoxykarbonylom alebo etoxykarbonylom alebo metyltioskupinou, nitroskupinou alebo aminoskupinou alebo metoxyskupinou, prípadne hydroxylom

alebo tromi atómami vodíka a jedným atómom fluóru alebo chlóru alebo jedným zo substituentov, tvorených alkylom s 1 až 3 atómami uhlíka alebo trifluórmetylom alebo metylsulfinylom alebo hydroxymetylom s výnimkou polohy 2' alebo karboxylom s výnimkou polohy 3' alebo metoxykarbonylom alebo etoxykarbonylom alebo metyltioskupinou, nitroskupinou alebo aminoskupinou.

Výhodnými derivátmi zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sú

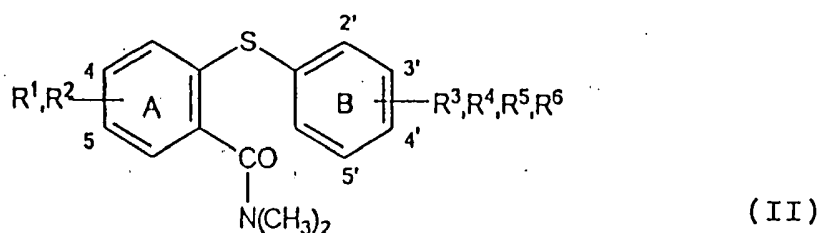
N,N-dimetyl-2-(2-amino-4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzylamín,
N,N-dimetyl-5-chlór-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzylamín,
N,N-dimetyl-5-fluór-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzylamín,

N,N-dimetyl-2-(2,4-dichlórfenylytio)-5-fluórbenzylamín,
N,N-dimetyl-2-(3,4-dichlórfenylytio)-5-fluórbenzylamín,
prípadne N,N-dimetyl-2-(2-amino-4-(trifluórmetyl)fenylytio)-5-
-fluórbenzylamín, a ich soli s farmakodynamicky nezávadnými
anorganickými alebo organickými kyselinami.

Štruktúra uvedených látok naznačuje, že uvedená špeci-
fickosť substituentov na difenylsulfidovom fragmente spočíva
predovšetkým v prítomnosti atómu halogénu v polohe 5 kruhu
A a v prítomnosti 2-aminoskupiny alebo 4-(metylytio)skupiny na
kruhu B.

Výhodnou zlúčeninou podľa vynálezu je N,N-dimetyl-2-(2-
-amino-4-(trifluórmetyl)fenylytio)benzylamín a z jeho solí pre-
dovšetkým normálny oxalát, dihydrochlorid a maleinát. Táto
zlúčenina prejavuje najvyššiu selektivitu pokiaľ ide o porov-
nanie inhibície spätného príjmu serotonínu a spätného príjmu
noradrenalínu v mozgových štruktúrach, ako je zrejmé z ďalej
uvedenej tabuľky biologických aktivít.

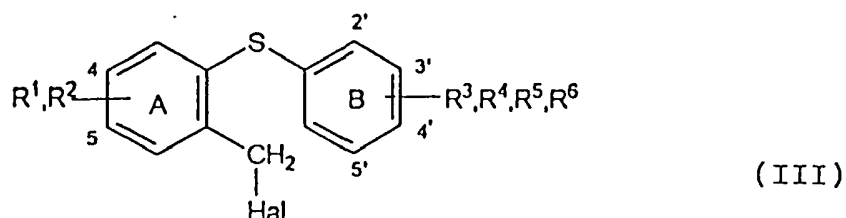
Na prípravu derivátov zlúčeniny všeobecného vzorca I sa
môžu použiť rôzne postupy, ktoré využívajú metódy organickej
syntézy. V základnom postupe sú kľúčovými medziproduktami
N,N-dimetylamidy všeobecného vzorca II



v ktorom substituenty R^1 až R^6 sú zhodné so substituentami vo
všeobecnom vzorci I a okrem toho v kruhu B tiež formyl alebo
dimetylamínokarbonyl. Tieto amidy sa v poslednom stupni syntézy
redukujú napríklad komplexnými hydridmi typu hydridu
lítnehohlinitého alebo prípadne diboránom, ktorý sa výhodne

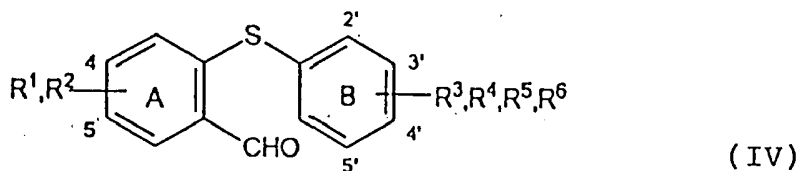
používa "in situ", teda v reakčnej zmesi je generovaný reakciou borohydridu sodného a éterátom fluoridu boritého. V prípade, že niektorý zo substituentov R^1 až R^6 v kruhu B je formyl, dimetylaminokarbonyl alebo karboxyl, redukuje sa podľa vynálezu a táto skupina súčasne a poskytuje derivát zlúčeniny vzorca I s hydroxylovou alebo dimetylaminometylovou skupinou.

Ďalší postup prípravy derivátov zlúčeniny vzorca I podľa vynálezu používa v poslednom stupni ako medziprodukt benzylhalogenidy všeobecného vzorca III,



v ktorom Hal znamená atóm chlóru alebo brómu a substituenty R^1 až R^6 sú opäť zhodné so substituentami vo vzorci I. Tieto benzylhalogenidy sa nechajú reagovať s dimetylaminom v organickom rozpúšťadle, výhodne v toluéne, pri laboratórnej teplote.

Pri ďalšom výhodnom postupe podľa vynálezu sa benzylhalogenidy všeobecného vzorca IV



v ktorom substituenty R^1 až R^6 sú opäť zhodné so substituentami vo vzorci I, podrobia v poslednom stupni pôsobeniu dimetylformamidu a kyseliny mravčej pri zvýšenej teplote, výhodne pri teplote 110 až 120 °C.

V prípade, že má byť jedným zo substituentov na kruhu B zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu metylsulfinyl, oxiduje sa príslušný metyltioderivát peroxidom vodíka v kyseline octovej pri laboratórnej teplote.

Ak má byť jedným zo substituentov na kruhu B zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu esterifikovaný karbonyl, teda metoxykarbonyl alebo etoxykarbonyl, esterifikuje sa príslušný karboxyderivát metanolom alebo etanolom, výhodne v prítomnosti chlorovodíka alebo sa použije príslušný trifluórmetyl-derivát, ktorý sa hydrolyzuje kyselinou sírovou pri teplote 90 až 110 °C a následne sa esterifikuje príslušným alkoholom.

Napokon, ak je jedným zo substituentov R^1 až R^6 v kruhu B zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa príslušného vynálezu hydroxyl, demetyluje sa príslušný metoxyderivát, a to výhodne zahrievaním s kyselinou bromovodíkovou.

Podľa vynálezu sa ďalej výhodne pripravujú soli zlúčenín všeobecného vzorca I neutralizáciou zásad farmakodynamicky nezávadnými anorganickými alebo organickými kyselinami.

Všetky deriváty zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sú zásaditej povahy a vo forme zásad nerozpustné vo vode a väčšinou olejovité. Všetky poskytujú neutralizáciou vhodnými kyselinami kryštalické soli, ktoré sú taktiež väčšinou málo rozpustné vo vode; príkladom sú hydrochloridy, oxaláty alebo maleináty. Pokiaľ je jedným zo substituentov na kruhu B karboxyl, sú konečné produkty amfotérnej povahy, avšak i tie na základe prítomnosti silne zásaditej aminoskupiny poskytujú kryštalické soli.

Tieto soli, prípadne uvedené amfotérne "aminokyseliny" sú vhodné na prípravu orálnych liekových foriem, ktoré sa môžu výhodne používať v humánnej farmakoterapii. Afinity látok podľa vynálezu k serotoenergnému systému podmieňuje potencionálnu použiteľnosť zlúčenín podľa vynálezu nielen v terapii duševných depresíí, ale napríklad tiež pri migréne, pri stavoch strachu

a úzkosti, prípadne ako anorektiká pri obezite.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Niektoré výhodné spôsoby prípravy derivátov zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa ilustrujú nasledujúce príklady.

Príklad 1

N,N-dimetyl-4-fluór-2-(3-fluórfenylyltio)benzylamín

a) K roztoku 9,0 g hydroxidu draselného v 80 ml vody sa postupne pridá 8,0 g 3-fluórtiofenolu (Rajšner M. a Protiva M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 32, 2021 (1967)) a po 10 minútach miešania 1,0 g práškovej medi a 10,6 g kyseliny 4-fluór-2-jódbenzoovej (Rajšner M. a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 40, 719 (1975)) a zmes sa za miešania varí počas 6 hodín pod spätným chladičom. Po čiastočnom ochladení sa nerozpustené podiely odstránia odsatím a filtrát sa za miešania okyslí kyselinou chlorovodíkovou (1 : 1). Po 16 hodinách státia sa filtráciou, premytím vodou a vysušením získa 7,5 g kyseliny 4-fluór-2-(3-fluórfenylyltio)benzoovej, ktorá po kryštalizácii z etanolu má teplotu topenia 198,5 až 200 °C.

b) K suspenzii 7,35 g kyseliny 4-fluór-2-(3-fluórfenylyltio)benzoovej v 60 ml benzénu sa za miešania prikvapká 7,6 g tio-nylchloridu a po pridaní 2 kvapiek dimetylformamidu sa zmes varí počas 2 hodín pod spätným chladičom. Prchavé podiely sa odparia vo vákuu, zvyšky sa odstránia dvojnásobným prídavkom 80 ml benzénu a jeho odparením vo vákuu. Kryštalizáciou zvyšku z cyklohexánu sa získa 7,3 g 4-fluór-2-(3-fluórfenylyltio)benzoylchloridu s teplotou topenia 91 až 93 °C.

c) Roztok 7,2 g 4-fluór-2-(3-fluórfenylyltio)benzoylchloridu v 50 ml benzénu sa v priebehu 5 minút pri teplote 20 °C za prudkého miešania prikvapká do 25 ml 40 % vodného roztoku dimetylaminu a zmes sa mieša počas 3 hodín pri laboratórnej teplote. Benzénová vrstva sa oddelí, premyje sa 2 x 40 ml vody,

vysuší uhličitanom draselným a odparí vo vákuu. Získa sa 8,2 g surového olejovitého N,N-dimetyl-4-fluór-2-(3-fluórfenyltio)-benzamidu.

d) K roztoku 8,2 g N,N-dimetyl-4-fluór-2-(3-fluórfenyltio)-benzamidu v 70 ml tetrahydrofuránu sa pridá 2,8 g borohydridu sodného a za miešania sa v priebehu 15 minút pri laboratórnej teplote prikvapká 10,4 g éterátu fluoridu boritého. Zmes sa mieša počas 1 hodiny pri laboratórnej teplote a počas 3 hodín sa varí pod spätným chladičom. Po ochladení sa za miešania prikvapká 30 ml 1 : 1 zriedenej kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa varí počas ďalších 3 hodín pod spätným chladičom. Po ochladení sa zalkalizuje 20 %ným roztokom hydroxidu sodného a produkt sa extrahuje éterom. Extrakt sa po vysušení bezvodým uhličitanom draselným odparí. Odparok (9,2 g) sa rozpustí v étere, roztok sa neutralizuje roztokom kyseliny maleínovej v étere. Po 16 hodinovom státi sa vylúči 6,3 g hydrogénmaleinátu N,N-dimetyl-4-fluór-2-(3-fluórfenyltio)benzylamínu, ktorý po rekryštalizácii zo zmesi acetónu a éteru má teplotu topenia 159 až 160 °C.

Príklad 2

N,N-dimetyl-2-(3,4-difluórfenyltio)benzylamín

K roztoku 12,65 g hydroxidu draselného v 135 ml vody sa postupne pridá pri teplote 50 °C 10,0 g (0,068 mol) 3,4-difluórtiofenolu (Červená I. a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 41, 881 (1976)), po 10 minútach miešania 1,0 g práškovej medi a 16,62 g kyseliny 2-jódbenzoovej. Zmes sa za miešania varí počas 9 hodín pod spätným chladičom a spracuje sa ako v príklade 1a. Získa sa 14,20 g (80 %) kyseliny 2-(3,4-difluórfenyltio)benzoovej, ktorá má po rekryštalizácii z etanolu teplotu topenia 196 až 198 °C.

K suspenzii 14,0 g kyseliny 2-(3,4-difluórfenyltio)benzoovej (0,052 mol) v 115 ml benzénu sa prikvapká za miešania 20,3 g tionylchloridu a po pridaní 2 kvapiek dimetylformamidu

sa spracuje podľa príkladu 1b. Zvyšok (16,7 g) poskytne kryštalizáciou z cyklohexánu 13,9 g (93 %) 2-(3,4-difluórfenyltio)-benzoylchloridu s teplotou topenia 73 až 74 °C.

Roztok 13,8 g 2-(3,4-difluórfenyltio)benzoylchloridu v 96 ml benzénu sa prikvapká pri teplote maximálne 8 °C pri prudkom miešaní k 22 ml 40 % vodného roztoku dimetylamínu. Spracovaním podľa príkladu 1c sa získa 13,9 g (98 %) surového N,N-dimetyl-2-(3,4-difluórfenyltio)benzamidu.

K roztoku 13,8 g surového N,N-dimetyl-2-(3,4-difluórfenyltio)benzamidu (0,047 mol) v 90 ml tetrahydrofuránu sa pridá 3,4 g borohydridu sodného a za miešania sa pri teplote 27 °C prikvapká 13,9 g éterátu fluoridu boritého. Zmes sa spracuje podľa príklad 1d. Odparok (15,0 g) surovej zásady sa rozpustí v étere, roztok sa prefiltruje a filtrát sa neutralizuje roztokom chlorovodíka v etanole. Kryštalizáciou sa vylúči 13,3 g hydrochloridu N,N-dimetyl-2-(3,4-difluórfenyltio)benzylamínu, ktorý po rekryštalizácii zo zmesi etanolu a éteru má teplotu topenia 153 až 154 °C.

Príklad 3

N,N-dimetyl-4-fluór-2-(4-fluórfenyltio)benzylamín

Reakciou 8,6 g kyseliny 4-fluór-2-(4-fluórfenyltio)benzovej (Ger. Offen. 2 549 841) v 70 ml benzénu s 12,5 g tionylchloridu a dimetylformamidom ako v príklade 1b sa získa 9,2 g (100 %) 4-fluór-2-(4-fluórfenyltio)benzoylchloridu, ktorý po dvojnásobnej kryštalizácii zo zmesi benzénu a petroléteru má teplotu topenia 105 až 106 °C.

Z 9,0 g 4-fluór-2-(4-fluórfenyltio)benzoylchloridu v 60 ml benzénu a 14,5 ml 40 % vodného roztoku dimetylamínu sa ako v príklade 1c získa 9,26 g (100 %) surového olejovitého N,N-dimetyl-4-fluór-2-(4-fluórfenyltio)benzamidu.

Reakciou surového N,N-dimetyl-4-fluór-2-(4-fluórfenyltio)-

benzamidu v 60 ml tetrahydrofuránu s 2,3 g borohydridu sodného a 9,3 g éterátu fluoridu boritého ako v príklade 1d sa získa 8,7 g olejovitej zásady, ktorá poskytne 8,7 g hydrogénmaleínanu N,N-dimetyl-4-fluór-2-(4-fluórfenylytio)benzylamínu, s teplotou topenia 183 až 184 °C 95 %ný etanol).

Príklad 4

N,N-dimetyl-5-fluór-2-(3-fluórfenylytio)benzylamín

Reakciou 9,0 g hydroxidu draselného v 80 ml vody, 10,6 g kyseliny 5-fluór-2-jódbenzoovej (Rajšner M. a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 40, 719 (1975), 6,3 g 3-fluórtiofenolu (Rajšner M. a Protiva M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 32, 2021 (1967)) a 1,0 g medi počas 6,5 hodín za miešania pod spätným chladičom a spracovaním ako v príklade 1a sa kryštalizáciou z vodného etanolu získa 8,9 g kyseliny 5-fluór-2-(3-fluórfenylytio)benzoovej s teplotou topenia 157,5 až 159 °C.

Reakciou 8,75 g kyseliny 5-fluór-2-(3-fluórfenylytio)benzoovej s 9,6 g tionylchloridu v 80 ml benzénu ako v príklade 1b sa získa 8,2 g olejovitého 5-fluór-2-(3-fluórfenylytio)benzoylchloridu.

Roztok 8,0 g 5-fluór-2-(3-fluórfenylytio)benzoylchloridu v 60 ml benzénu a 30 g 40 % vodného roztoku dimetylaminu sa ako v príklade 1c. Získa sa 8,6 g olejovitého N,N-dimetyl-5-fluór-2-(3-fluórfenylytio)benzamidu.

Reakciou 8,6 g N,N-dimetyl-5-fluór-2-(3-fluórfenylytio)benzamidu v 70 ml tetrahydrofuránu s 2,8 g borohydridu sodného a 12 g éterátu fluoridu boritého a neutralizáciou roztokom kyseliny maleínovej v étere ako v príklade 1d sa získa 5,3 g hydrogénmaleinátu N,N-dimetyl-5-fluór-2-(3-fluórfenylytio)benzylamínu, ktorý má po kryštalizácii zo zmesi acetónu a éteru teplotu topenia 117,5 až 118,5 °C.

Príklad 5

N,N-dimetyl-5-fluór-2-(4-fluórfenyltio)benzylamín

Reakciou 9,0 g hydroxidu draselného v 80 ml vody, 10,6 g kyseliny 5-fluór-2-jódbenzoovej, 5,5 g 4-fluórtiofenolu (Rajšner M. a kol.: Česk. Farm. 11, 451 (1962) a 1,0 g medi počas 7 hodín za varu pod spätným chladičom a spracovaním ako v príklade 1a a nasledujúcou kryštalizáciou z etanolu sa získa 9,3 g kyseliny 5-fluór-2-(4-fluórfenyltio)benzoovej s teplotou topenia 206 až 207,5 °C.

Reakciou 9,15 g kyseliny 5-fluór-2-(4-fluórfenyltio)benzoovej s 11,7 g tionylchloridu v 100 ml benzénu a dimetylformamidom ako v príklade 1b a kryštalizáciou z cyklohexánu sa získa 9,85 g 5-fluór-2-(4-fluórfenyltio)benzoylchloridu s teplotou topenia 90 až 91,5 °C.

Reakciou 9,7 g 5-fluór-2-(4-fluórfenyltio)benzoylchloridu v 50 ml benzénu s 31 g 40 % vodného roztoku dimetylaminu ako v príklade 1c sa získa 10,1 g olejovitého N,N-dimetyl-5-fluór-2-(4-fluórfenyltio)benzamidu.

Reakciou 10,1 g olejovitého N,N-dimetyl-5-fluór-2-(4-fluórfenyltio)benzamidu v 70 ml tetrahydrofuránu s 2,8 g borohydridu sodného a 10,0 g éterátu fluoridu boritého ako v príklade 1d sa získa 6,6 g kryštalického hydrogénmaleínanu N,N-dimetyl-5-fluór-2-(4-fluórfenyltio)benzylaminu, ktorý po rekryštalizácii zo zmesi acetónu a éteru má teplotu topenia 135,5 až 136,5 °C.

Príklad 6

N,N-dimetyl-5-fluór-2-(3,4-difluórfenyltio)benzylamín

a) Reakciou 5,7 g hydroxidu draselného v 62 ml vody s 4,50 g 3,4-difluórtiofenolu, 7,98 g kyseliny 5-fluór-2-jódbenzoovej, 0,45 g medi podľa príkladu 1a sa získa 7,22 g kyseliny 5-fluór-

-2-(3,4-difluórfenyltio)benzoovej s teplotou topenia 181 až 182 °C.

b) Reakciou 7,0 g kyseliny 5-fluór-2-(3,4-difluórfenyltio)-benzoovej so 7,4 g tionylchloridu v 60 ml benzénu ako v príklade 1b sa získa 7,2 g (97 %) kryštallického 5-fluór-2-(3,4-difluórfenyltio)benzoylchloridu s teplotou topenia 77 až 78 °C.

c) Reakciou 7,0 g 5-fluór-2-(3,4-difluórfenyltio)benzoylchloridu v 50 ml benzénu s 12 ml 40 % vodného dimetylamínu ako v príklade 1c sa získa 6,9 g (96 %) olejovitého N,N-dimetyl-5-fluór-2-(3,4-difluórfenyltio)benzamidu.

d) Reakciou 6,8 g olejovitého N,N-dimetyl-5-fluór-2-(3,4-difluórfenyltio)benzamidu v 42 ml tetrahydrofuránu s 1,56 g borohydridu sodného a 6,45 g éterátu fluoridu boritého ako v príklade 1d sa získaná surová zásada extrahuje z vodného roztoku 3 x 25 ml benzénu. Neutralizáciou roztokom chlorovodíka v etanole sa získa 6,4 g kryštallického hydrochloridu N,N-dimetyl-5-fluór-2-(3,4-difluórfenyltio)benzylamínu, ktorý po rekryštalizácii z etanolu má teplotu topenia 148 až 150 °C.

Príklad 7

N,N-dimetyl-2-(2,4-dichlórfenyltio)benzylamín

a) K roztoku 13,6 g kyseliny 2-(2,4-dichlórfenyltio)benzoovej (Šindelář K. a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 38, 3321 (1973)) v 100 ml toluénu sa pridá 20 ml tionylchloridu a zmes sa varí pod spätným chladičom počas 3 hodín. Po odstránení prchavých zložiek odparením vo vákuu sa získa 14,3 g (97 %) kryštallického surového 2-(2,4-dichlórfenyltio)benzoylchloridu, ktorý po rekryštalizácii z petroléteru má teplotu topenia 91 až 93 °C.

b) Roztok 14,3 g 2-(2,4-dichlórfenyltio)benzoylchloridu v 200 ml dioxánu sa občasného vonkajšieho chladenia ľadovou vodou sýti počas 2 hodín plynným dimetylamínom. Po 16 hodinovom

státí sa prchavé podiely zmesi odstránia odparením vo vákuu a zvyšok sa roztrepe medzi vodú a benzén. Benzénová fáza sa vysuší síranom horečnatým a odparí sa vo vákuu. Získa sa 12,7 g N,N-dimetyl-2-(2,4-dichlórfenyltio)benzamid, ktorý po kryštalizácii zo zmesi benzénu a petroléteru má teplotu topenia 120 až 122 °C.

c) K roztoku 11,83 g N,N-dimetyl-2-(2,4-dichlórfenyltio)benzamid v 60 ml tetrahydrofuránu sa pridá 3,0 g borohydridu sodného a v priebehu 40 minút sa prikvapká 10 ml éterátu fluoridu boritého. Reakčná zmes sa spracuje podľa príkladu 1d. Surová zásada sa rozpustí v chloroforme a prečistí sa filtráciou roztoku cez stípec 150 g silikagélu. Získaná surová zásada po odparení chloroformu sa neutralizuje pomocou 5,0 g dihydrátu kyseliny oxálovej v 50 ml etanolu a získa sa 10,6 g kryštalického hydrogénoxalátu N,N-dimetyl-2-(2,4-dichlórfenyltio)benzylamínu s teplotou topenia 208 až 211 °C.

Príklad 8

N,N-dimetyl-2-(2,5-dichlórfenyltio)benzylamín

Reakciou 11,0 g kyseliny 2-(2,5-dichlórfenyltio)benzoovej (Šindelář K. a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 38, 3321 (1973)) v zmesi 100 ml toluénu s 20 ml tionylchloridu ako v príklade 1b sa získa 12,0 g 2-(2,5-dichlórfenyltio)benzoylchloridu, ktorý po rekryštalizácii z cyklohexánu má teplotu topenia 104 až 105,5 °C.

Reakciou 12,0 g 2-(2,5-dichlórfenyltio)benzoylchloridu v 200 ml dioxánu s plynným dimetylaminom ako v príklade 7b sa získa 11,2 g (93 %) kryštalického N,N-dimetyl-2-(2,5-dichlórfenyltio)benzamid, ktorý po kryštalizácii zo zmesi benzénu a petroléteru má teplotu topenia 124 až 126 °C.

K roztoku 10,2 g N,N-dimetyl-2-(2,5-dichlórfenyltio)benzamid v 60 ml tetrahydrofuránu sa pridá 2,6 g borohydridu sodného a pri laboratórnej teplote v dusíkovej atmosfére sa

v priebehu 30 minút prikvapká 8,6 ml éterátu fluoridu boritého. Reakčná zmes sa spracuje na surovú olejovitú zásadu (9,7 g) ako v príklade 1d. Zásada sa neutralizuje pomocou 4,7 g dihydrátu kyseliny oxálovej v etanole. Následnou kryštalizáciou sa získa 9,0 g (73 %) hydrogénoxalátu N,N-dimetyl-2-(2,5-dichlórfenyltio)benzylamínu s teplotou topenia 180 až 182,5 °C.

Príklad 9

N,N-dimetyl-2-(3,4-dichlórfenyltio)benzylamín

Reakciou 14,2 g kyseliny 2-(3,4-dichlórfenyltio)benzoovej (Červená I. a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 41, 881 (1976)) v 180 ml benzénu s 15,2 ml tionylchloridu ako v príklade 1b sa získa 15,5 g surového kryštalického 2-(3,4-dichlórfenyltio)benzoylchloridu, ktorý po rekryštalizácii z cyklohexánu má teplotu topenia 104,5 až 105,5 °C.

V priebehu 10 minút pri miernom chladení sa zmieša 15,3 g 2-(3,4-dichlórfenyltio)benzoylchloridu v 100 ml benzénu s 32 g 40 % vodného roztoku dimetylamínu. Zmes sa mieša počas 4 hodín pri laboratórnej teplote a odparí sa vo vákuu. V odparku sa získa 15,3 g olejovitého N,N-dimetyl-2-(3,4-dichlórfenyltio)benzamidu.

Reakciou 15,3 g N,N-dimetyl-2-(3,4-dichlórfenyltio)benzamidu v 100 ml tetrahydrofuránu so 4,5 g borohydridu sodného a 15,0 g éterátu fluoridu boritého v dusíkovej atmosfére a spracovaním ako v príklade 1d sa získa kryštalický hydrogénmaleínan N,N-dimetyl-2-(3,4-dichlórfenyltio)benzylamínu, ktorý po kryštalizácii zo zmesi acetónu a éteru má teplotu topenia 127,5 až 128,5 °C.

Príklad 10

N,N-dimetyl-2-(3,5-dichlórfenyltio)benzylamín

Suspenzia hydrochloridu 3,5-dichlóranilínu získaná z 29,0 g 3,5-dichlóranilínu a 75 ml 1 : 1 zriedenej kyseliny chlorovodíkovej sa za miešania pri teplote 0 až 5 °C diazotuje roztokom 13,7 g dusitanu sodného v 30 ml vody. K roztoku diazóniovej soli sa pridá 0,2 g síranu nikelnatého a chladená zmes sa po malých dávkach pridáva k roztoku 35 g xantogénanu draselného v 45 ml vody, udržiavanému pri teplote 40 až 45 °C. Po ukončení pridávania sa táto teplota udržiava ešte počas 1 hodiny. Po ochladení sa extrahuje éterom, éterový extrakt sa premyje 50 ml 10 % roztoku hydroxidu sodného, vysuší sa chloridom vápenatým a éter sa odparí. Zvyšok sa rozpustí v 115 ml etanolu a k vriacemu roztoku sa pomaly pridá 45 g hydroxidu draselného. Zmes sa varí počas 8 hodín pod spätným chladičom, etanol sa oddestiluje a ku zvyšku sa pridá pri teplote maximálne 25 °C 160 ml 3 M kyseliny sírovej. Olejovitý produkt sa extrahuje éterom a extrakt sa odparí. Získa sa 16,1 g polokryštalického surového 3,5-dichlórtiofenolu.

Reakciou 16,1 g surového 3,5-dichlórtiofenolu, 24 g kyseliny 2-jódbenzoovej a 1,65 g medi s 20,8 g hydroxidu draselného v 225 ml vody pri teplote 50 až 60 °C, varom počas 9 hodín za miešania pod spätným chladičom a spracovaním ako v príklade 1a sa získa 24 g (90 %) kyseliny 2-(3,5-dichlórfenylyltio)benzoovej, ktorá po kryštalizácii z etanolu má teplotu topenia 198 až 200 °C.

K suspenzii 24 g kyseliny 2-(3,5-dichlórfenylyltio)benzoovej v 200 ml benzénu, zahriatej na teplotu 70 °C, sa pridá v priebehu 1,5 hodín za miešania 22 ml tionylchloridu. Zmes sa ďalej spracuje ako v príklade 1b. Kryštalizáciou z cyklohexánu sa získa 23,2 g 2-(3,5-dichlórfenylyltio)benzoylchloridu s teplotou topenia 104 až 107 °C.

Roztok 23,2 g 2-(3,5-dichlórfenylyltio)benzoylchloridu v 160 ml toluénu sa pridá pri teplote 4 až 6 °C pri prudkom miešaní v priebehu 1 hodiny k 80 ml 40 % vodného roztoku dimetylaminu. Zmes sa mieša ešte počas 2 hodín pri laboratórnej teplote, toluénová fáza sa oddelí, premyje vodou, vysuší uhli-

čitanom draselným a po jeho odfiltrovaní sa vo vákuu odparí. Získa sa 17,5 g olejovitého N,N-dimetyl-2-(3,5-dichlórfenyltio)benzamid, ktorý stáťim kryštalizuje a po rekryštalizácii zo zmesi benzénu a petroléteru má teplotu topenia 120 až 122 °C.

K roztoku 18,0 g N,N-dimetyl-2-(3,5-dichlórfenyltio)benzamid v 125 ml tetrahydrofuránu sa pridá 3,6 g borohydridu sodného a v dusíkovej atmosfére sa v priebehu 1 hodiny pri teplote 20 až 27 °C prikvapká 18,3 g éterátu fluoridu boritého. Zmes sa ďalej spracuje ako v príklade 1d. Odparok surovej zásady sa rozpustí v étere, roztok sa prefiltruje a filtrát sa neutralizuje roztokom chlorovodíka v étere. Vylúči sa kryštalický hydrochlorid N,N-dimetyl-2-(3,5-dichlórfenyltio)benzylamínu, ktorý po rekryštalizácii zo zmesi etanolu a éteru má teplotu topenia 185 až 189 °C.

Príklad 11

N,N-dimetyl-5-chlór-2-(2,4-dichlórfenyltio)benzylamín

K roztoku 9,1 g hydroxidu draselného v 100 ml vody sa postupne pridá 8,95 g 3,4-dichlórtiofenolu (Sparke M. B a kol.: J. Am. Chem. Soc. 75, 4907 (1953)), 14,1 g kyseliny 5-chlór-2-jódbenzoovej (Pelz K. a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 33, 1852 (1968)) a 2,5 g medi a zmes sa za miešania varí počas 7,5 hodín pod spätným chladičom. Po zriedení so 150 ml horúcej vody sa prefiltruje a ďalej spracuje ako v príklade 1a. Po kryštalizácii z etanolu sa získa 14,9 g (89 %) kyseliny 5-chlór-2-(2,4-dichlórfenyltio)benzoovej s teplotou topenia 188 až 191 °C.

Zmes 14,8 g kyseliny 5-chlór-2-(2,4-dichlórfenyltio)benzoovej, 100 ml toluénu a 20 ml tionylchloridu sa za miešania zahrieva pod spätným chladičom pri teplote 80 °C a ďalej sa spracuje ako v príklade 1b. Získa sa 12,4 g (80 %) surového kryštalického 5-chlór-2-(2,4-dichlórfenyltio)benzoylchloridu,

ktorý po kryštalizácii z cyklohexánu má teplotu topenia 129 až 132 °C.

Reakciou 12,0 g surového 5-chlór-2-(2,4-dichlórfenyltio)-benzoylchloridu v 200 ml dioxánu s plynným dimetylaminom ako v príklade 7b sa získa surový amid, ktorý po rozpustení v 60 ml chloroformu, filtráciou cez stípec 130 g silikagélu, po premytí stípcu chloroformom a odparení rozpúšťadla poskytne 10,3 g (84 %) kryštalického N,N-dimetyl-5-chlór-2-(2,4-dichlórfenyltio)benzamid, ktorý po kryštalizácii zo zmesi benzénu a petroléteru má teplotu topenia 96 až 97 °C.

Z 8,6 g N,N-dimetyl-5-chlór-2-(2,4-dichlórfenyltio)benzamid v 50 ml tetrahydrofuránu sa pôsobením 2,0 g borohydridu sodného a 6,6 ml éterátu fluoridu boritého ako v príklade 1d získa 7,4 g olejovitého N,N-dimetyl-5-chlór-2-(2,4-dichlórfenyltio)benzylaminu, ktorý sa rozpustí v etanole a neutralizáciou roztokom chlorovodíka v étere poskytne 6,86 g kryštalického hydrochloridu. Po kryštalizácii zo zmesi metanolu a etanolu má teplotu topenia 258 až 261 °C.

Príklad 12

N,N-dimetyl-5-chlór-2-(2,5-dichlórfenyltio)benzylamin

a) K roztoku 9,1 g hydroxidu draselného v 100 ml vody sa postupne pridá 2,95 g 2,5-dichlórtiofenolu (Šindelář K. a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 38, 3321 (1973)), 14,12 g kyseliny 5-chlór-2-jódbenzoovej a 2,5 g medi a zmes sa varí počas 9 hodín pod spätným chladičom. Za horúca sa zriedi 50 ml horúcej vody a prefiltruje sa. Filtrát sa po ochladení okyslí 18 ml 1 : 1 zriedenej kyseliny chlorovodíkovej a nechá sa stáť pri teplote 0 °C počas 16 hodín. Vylúčená surová kyselina 5-chlór-2-(2,5-dichlórfenyltio)benzoová sa odsaje, rozpustí pri teplote 80 °C v 100 ml dimetylformamidu, roztok sa prefiltruje a z chladeného filtrátu sa vylúči zriedením s 500 ml vody prečistená kyselina, ktorá sa znova odsaje a rekryštalizáciou z etanolu sa získa 10,90 g (65 %) kyseliny 5-chlór-2-(2,5-

-dichlórfenyltio)benzoovej s teplotou topenia 216 až 218 °C.

b) Reakciou 10,9 g kyseliny 5-chlór-2-(2,5-dichlórfenyltio)-benzoovej v 100 ml toluénu s 20 ml tionylchloridu ako v príklade 1b sa získa kryštalizáciou 11,0 g 5-chlór-2-(2,5-dichlórfenyltio)benzoylchloridu s teplotou topenia 105 až 106 °C.

c) Reakciou 11,0 g 5-chlór-2-(2,5-dichlórfenyltio)benzoylchloridu v 200 ml dioxánu s plynným dimetylaminom ako v príklade 7b sa získa 10,7 g (90 %) N,N-dimetyl-5-chlór-2-(2,5-dichlórfenyltio)benzamidu, ktorý po kryštalizácii zo zmesi cyklohexánu a petroléteru má teplotu topenia 92 až 93 °C.

d) Reakciou 10,2 g N,N-dimetyl-5-chlór-2-(2,5-dichlórfenyltio)benzamidu v 60 ml tetrahydrofuránu s 2,58 g borohydridu sodného a 8,6 ml éterátu fluoridu boritého ako v príklade 1d sa získa olejovitá zásada, ktorá sa rozpustí v 12 ml etanolu a neutralizuje sa prídavkom 10 ml roztoku chlorovodíka v étere. Kryštalizáciou z etanolu sa získa 8,1 g (75 %) hydrochloridu N,N-dimetyl-5-chlór-2-(2,5-dichlórfenyltio)benzylamínu s teplotou topenia 252 až 255 °C (v zatavenej kapiláre).

Príklad 13

N,N-dimetyl-5-chlór-2-(3,4-dichlórfenyltio)benzylamín

Reakciou 5,6 g hydroxidu draselného v 100 ml vody s 5,37 g 3,4-dichlórtiofenolu (Červená I. a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 41, 881 (1976)), 8,48 g kyseliny 5-chlór-2-jódbenzoovej a 2,5 g medi ako v príklade 1a sa získa 9,1 g (91 %) kyseliny 5-chlór-2-(3,4-dichlórfenyltio)benzoovej s teplotou topenia 223 až 227 °C, ktorá po kryštalizácii z etanolu má teplotu topenia 225 až 227 °C.

Reakciou 8,6 g kyseliny 5-chlór-2-(3,4-dichlórfenyltio)-benzoovej s 20 ml tionylchloridu ako v príklade 1b sa získa v 100 % výťažku kryštalický 5-chlór-2-(3,4-dichlórfenyltio)-benzoylchlorid, ktorý po kryštalizácii z cyklohexánu má teplotu

topenia 98 až 101 °C.

Roztok 9,0 g 5-chlór-2-(3,4-dichlórfenyltio)benzoylchloridu v 150 ml dioxánu sa sýti počas 1,5 hodiny plynným dimetylaminom a spracuje sa ako v príklade 7b. Benzénová vrstva sa premyje zriedeným roztokom uhličitanu sodného a vodou, vysuší sa síranom horečnatým a po filtrácii odparí vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v chloroforme a roztok sa prefiltruje cez stípec 75 g silikagélu. Odparením filtrátu sa získa 7,43 g (80 %) olejovitého N,N-dimetyl-5-chlór-2-(3,4-dichlórfenyltio)-benzamidu.

K roztoku 6,8 g olejovitého N,N-dimetyl-5-chlór-2-(3,4-dichlórfenyltio)benzamidu v 60 ml tetrahydrofuránu sa pridá 1,6 g borohydridu sodného a za miešania v dusíkovej atmosfére počas 1 hodiny sa prikvapká 8 ml éterátu fluoridu boritého. Zmes sa spracuje ako v príklade 1d. Po neutralizácii roztokom chlorovodíka v étere sa získa 5,25 g (74 %) kryštalického hydrochloridu N,N-dimetyl-5-chlór-2-(3,4-dichlórfenyltio)benzylamínu, ktorý po rekryštalizácii zo zmesi etanolu a éteru má teplotu topenia 203 až 207 °C.

Príklad 14

N,N-dimetyl-2-(2,4-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzylamin

a) Reakciou 5,7 g hydroxidu draselného v 65 ml vody s 5,52 g 2,4-dichlórtiofenolu, 7,98 g kyseliny 5-fluór-2-jódbenzoovej a 0,45 g medi ako v príklade 1a sa získa kyselina 2-(2,4-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzoová, ktorá sa odsaje a rekryštalizuje z etanolu a získa sa vo výťažku 8,32 g s teplotou topenia 198,5 až 199,5 °C.

b) K suspenzii 8,15 g kyseliny 2-(2,4-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzoovej v 55 ml benzénu sa za miešania pri teplote 60 °C prikvapká 9,92 g tionylchloridu a vytvorený roztok sa spracuje ako v príklade 1b. Po kryštalizácii z cyklohexánu sa získa 8,3 g 2-(2,4-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzoylchloridu

s teplotou topenia 85 až 86 °C.

c) Roztok 8,1 g 2-(2,4-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzoylchloridu v 50 ml benzénu sa za prudkého miešania prikvapká pri teplote 8 °C k 11 ml 40 % vodného dimetylamínu. Mieša sa ešte počas 2 hodín pri teplote 15 °C a spracuje sa ako v príklade 1c. Získa 8,3 g (100 %) olejovitého N,N-dimetyl-2-(2,4-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzamidu.

d) Reakciou 7,6 g N,N-dimetyl-2-(2,4-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzamidu v 45 ml tetrahydrofuránu, 1,6 g borohydridu sodného a 6,51 ml éterátu fluoridu boritého ako v príklade 1d sa získaný odparok surovej zásady rozpustí v étere, roztok sa prefiltruje a filtrát sa neutralizuje roztokom chlorovodíka v etanole. Kryštalizáciou z etanolu sa získa 7,05 g hydrochloridu N,N-dimetyl-2-(2,4-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzylamínu, ktorý po kryštalizácii z etanolu má teplotu topenia 209 až 212 °C.

Príklad 15

N,N-dimetyl-2-(2,5-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzylamín

Reakciou 5,7 g hydroxidu draselného v 65 ml vody s 5,52 g 2,5-dichlórtiofenolu, 7,98 g kyseliny 5-fluór-2-jódbenzoovej a 0,45 g medi ako v príklade 1a sa získa 9,05 g (95 %) kyseliny 2-(2,5-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzoovej s teplotou topenia 224 až 227 °C.

Ako v príklade 1b sa reakciou 8,9 g kyseliny 2-(2,5-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzoovej s 10,8 g tionylchloridu v 60 ml benzénu a dimetylformamidom získa 8,45 g (90 %) kryštalického 2-(2,5-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzoylchloridu, ktorý po rekryštalizácii z cyklohexánu má teplotu topenia 110 až 111 °C.

Ako v príklade 1c sa reakciou roztoku 8,2 g 2-(2,5-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzoylchloridu s 11 ml 40 % vodného dimetylamínu získa po kryštalizácii z metanolu 7,87 g (94 %)

kryštalického N,N-dimetyl-2-(2,5-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzamidu s teplotou topenia 98 až 99 °C..

Reakciou 7,6 g N,N-dimetyl-2-(2,5-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzamidu v 45 ml tetrahydrofuránu s 1,6 g borohydridu sodného a 6,51 g éterátu fluoridu boritého ako v príklade 14d sa získa 7,05 g hydrochloridu N,N-dimetyl-2-(2,5-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzylamínu, ktorý po rekryštalizácii z etanolu má teplotu topenia 198 až 201 °C.

Príklad 16

N,N-dimetyl-2-(3,4-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzylamín

Ako v príklade 1a sa reakciou 5,7 g hydroxidu draselného v 70 ml vody s 5,52 g 3,4-dichlórtiofenolu, 7,98 g kyseliny 5-fluór-2-jódbenzoovej a 0,45 g medi získa 8,2 g (86 %) kyseliny 2-(3,4-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzoovej, ktorá po kryštalizácii z etanolu má teplotu topenia 196 až 197 °C.

Ako v príklade 1b sa reakciou suspenzie 8,0 g kyseliny 2-(3,4-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzoovej v 60 ml benzénu s 9,7 g tionylchloridu a dimetylformamidom získa 8,3 g (98 %) kryštalického 2-(3,4-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzoylchloridu, ktorý po kryštalizácii z cyklohexánu má teplotu topenia 72 až 73 °C.

Reakciou 8,1 g 2-(3,4-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzoylchloridu v 50 ml benzénu s 13 ml 40 % vodného dimetylaminu ako v príklade 1c sa získa 7,6 g (92 %) olejovitého N,N-dimetyl-2-(3,4-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzamidu.

Reakciou 7,6 g olejovitého N,N-dimetyl-2-(3,4-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzamidu v 50 ml tetrahydrofuránu, 1,57 g borohydridu sodného a 6,5 g éterátu fluoridu boritého ako v príklade 14d sa po 16 hodinovom státi vylúčený surový hydrochlorid odsaje a prečistí kryštalizáciou z etanolu. Získa 5,5 g hyd-

rochloridu N,N-dimetyl-2-(3,4-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzylamínu s teplotou topenia 178 až 180 °C.

Príklad 17

N,N-dimetyl-2-(3-metylfenyltio)benzylamín

K roztoku 42,6 g kyseliny 2-(3-metylfenyltio)benzoovej (Protiva M. a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 47, 3134 (1982)) v 30 ml benzénu sa za miešania v priebehu 20 minút prikvapká 60 g tionylchloridu a spracuje sa ako v príklade 1b. Kryštalizáciou z cyklohexánu sa získa 45,9 g 2-(3-metylfenyltio)benzoylchloridu s teplotou topenia 78 až 79 °C.

Pri prudkom miešaní sa počas 20 minút pri teplote 10 °C zmieša roztok 13,5 g 2-(3-metylfenyltio)benzoylchloridu s 50 ml 40 % vodného dimetylaminu. Roztok sa mieša počas 3 hodín pri laboratórnej teplote a spracuje sa ako v príklade 1c. Získa sa 13,9 g (92 %) surového N,N-dimetyl-2-(3-metylfenyltio)benzamidu.

K roztoku 13,9 g surového N,N-dimetyl-2-(3-metylfenyltio)benzamidu v 90 ml tetrahydrofuránu sa pridá 4,3 g borohydridu sodného a v priebehu 20 minút sa pri laboratórnej teplote prikvapká 15 g éterátu fluoridu boritého a spracuje sa ako v príklade 1d. Surová zásada sa rozpustí v étere a neutralizuje sa roztokom kyseliny maleínovej v acetóne. Státím vykryštalizuje 9,83 g hydrgénmaleínanu N,N-dimetyl-2-(3-metylfenyltio)benzylamínu s teplotou topenia 109 až 111 °C.

Príklad 18

N,N-dimetyl-4-fluór-2-(4-izopropylfenyltio)benzylamín

K suspenzii 22,0 g kyseliny 4-fluór-2-(4-izopropylfenyltio)benzoovej (Protiva M. a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 51, 698 (1986)) v 200 ml benzénu sa pridá 1 kvapka dimetylformamidu, za miešania sa v priebehu 5 minút prikvapká 30 g

tionylchloridu a spracuje sa ako v príklade 1b. Získa sa 21,4 g (91 %) surového olejovitého 4-fluór-2-(4-izopropylfenyltio)-benzoylchloridu.

Roztok 20,0 g surového 4-fluór-2-(4-izopropylfenyltio)benzoylchloridu v 160 ml benzénu sa pri teplote 12 až 16 °C sýti plynným dimetylamínom po hmotnostný prírastok 22,5 g (1 hodina). Zmes sa mieša počas ďalšej 1 hodiny pri teplote 12 až 16 °C a premyje sa vodou. Vysuší sa chloridom vápenatým a po filtrácii sa odparí vo vákuu. Olejovitý zvyšok státím pomaly kryštalizuje (14 dní). Po pridání petroléteru sa odsaje, čím sa získa 13,2 g (64 %) N,N-dimetyl-4-fluór-2-(4-izopropylfenyltio)benzamid, ktorý po rekryštalizácii z n-hexánu má teplotu topenia 54 až 55 °C.

K roztoku 12,2 g N,N-dimetyl-4-fluór-2-(4-izopropylfenyltio)benzamid sa pridá 2,25 g borohydridu sodného, v dusíkovej atmosfére sa pri teplote 20 až 25 °C v priebehu 30 minút prikvapká 11,2 g éterátu fluoridu boritého a spracuje sa ako v príklade 1d. Získa sa 12,0 g (100 %) olejovitej zásady, ktorá sa rozpustí v 20 ml éteru a roztok sa zmieša s roztokom 4,5 g kyseliny maleínovej v 10 ml etanolu. Ochladením vykryštalizuje 13,8 g hydrogénmaleínanu N,N-dimetyl-4-fluór-2-(4-izopropylfenyltio)benzylamínu, ktorý po rekryštalizácii zo zmesi etanolu a éteru má teplotu topenia 117 až 118 °C.

Príklad 19

N,N-dimetyl-2-(2-(trifluórmetyl)fenyltio)benzylamín

K roztoku 7,3 g hydroxidu draselného v 80 ml vody sa postupne pridá 7,0 g 2-(trifluórmetyl)tiofenolu (Sharghi N. a Lalezari I.: J. Chem. Eng. Data 11, 612 (1966), Chem. Abstr. 66, 10690 (1967)), 9,75 g kyseliny 2-jódbenzoovej a 2,2 g medi, zmes sa za miešania varí počas 10 hodín pod spätným chladičom a spracuje sa ako v príklade 12a. Získa sa 11,4 g kyseliny 2-(2-(trifluórmetyl)fenyltio)benzoovej, ktorá po rekryštalizácii z benzénu má teplotu topenia 170 až 174 °C.

Reakciou 10,5 g kyseliny 2-(2-(trifluórmetyl)fenyltio)-benzoovej v 100 ml toluénu a 10 ml tionylchloridu sa ako v príklade 1b získa sa 10,0 g surového 2-(2-(trifluórmetyl)-fenyltio)benzoylchloridu, ktorý po kryštalizácii z cyklohexánu má teplotu topenia 70 až 73 °C..

Roztok 10,0 g 2-(2-(trifluórmetyl)fenyltio)benzoylchloridu v 100 ml dioxánu sa sýti plynným dimetylamínom pri vonkajšom chladení. Po 16 hodinách státia zmesi sa rozpúšťadlo odparí vo vákuu a olejovitým zvyškom je surový N,N-dimetyl-2-(2-(trifluórmetyl)fenyltio)benzamid.

Reakciou 9,5 g olejovitého N,N-dimetyl-2-(2-(trifluórmetyl)fenyltio)benzamid v 50 ml tetrahydrofuránu s 2,42 g borohydridu sodného a 9,0 g éterátu fluoridu boritého ako v príklade 1d sa získa surová zásada, ktorá sa prečistí filtráciou cez kolónu 200 g silikagélu, pričom na vymytie produktu sa použije zmes toluénu, chloroformu a chloroformu nasýteného amoniakom. Odparením filtrátu sa získa 8,7 g (96 %) chromatograficky homogénnej zásady. Neutralizáciou dihydrátom kyseliny oxálovej v etanole sa získa 8,5 g kryštalického hydrogénoxalátu N,N-dimetyl-2-(2-(trifluórmetyl)fenyltio)benzylamínu, ktorý po kryštalizácii z etanolu má teplotu topenia 145 až 147 °C.

Príklad 20

N,N-dimetyl-2-(3-(trifluórmetyl)fenyltio)benzylamín

K suspenzii 63,4 g kyseliny 2-(3-(trifluórmetyl)fenyltio)-benzoovej (Pelz K. a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 34, 3936 (1969)) v 470 ml benzénu sa pri teplote 60 °C pridá 82,4 g tionylchloridu a zmes sa varí počas 2 hodín pod spätným chladičom. Spracovaním ako v príklade 1b sa získa po kryštalizácii z cyklohexánu 63,2 g (94 %) kryštalického 2-(3-(trifluórmetyl)fenyltio)benzoylchloridu s teplotou topenia 85 až 86 °C.

Pri prudkom miešaní sa pri teplote 5 °C zmieša roztok 63,2 g 2-(3-(trifluórmetyl)fenyltio)benzoylchloridu v 400 ml benzénu s 90 g 40 % vodného dimetylamínu. Zmes sa mieša počas 1 hodiny a po státi pri laboratórnej teplote sa spracuje ako v príklade 1c. Získa sa 64,6 g (100 %) olejovitého N,N-dimetyl-2-(3-(trifluórmetyl)fenyltio)benzamidu.

Reakciou 64,6 g olejovitého N,N-dimetyl-2-(3-(trifluórmetyl)fenyltio)benzamidu v 400 ml tetrahydrofuránu s 11,2 g borohydridu sodného a 58,6 g éterátu fluoridu boritého ako v príklade 1d sa získa surová zásada, ktorá sa rozpustí v étere a po filtrácii sa neutralizuje roztokom chlorovodíka v étere. Vylúči sa 65,9 g (90 %) hydrochloridu N,N-dimetyl-2-(3-(trifluórmetyl)fenyltio)benzylamínu, ktorý po kryštalizácii zo zmesi etanolu a éteru má teplotu topenia 165 až 167 °C.

Príklad 21

N,N-dimetyl-2-(4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzylamín

Reakciou 7,6 g surovej kyseliny 2-(4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzoovej (GB 925 539) v 50 ml toluénu s 20 ml tionylchloridu ako v príklade 7a sa získa 8,1 g surového 2-(4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzoylchloridu, ktorý po kryštalizácii z cyklohexánu má teplotu topenia 66 až 68 °C.

Reakciou 8,1 g surového 2-(4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzoylchloridu v 75 ml dioxánu s plynným dimetylamínom ako v príklade 7b sa získa 7,52 g olejovitého N,N-dimetyl-2-(4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzamidu.

Roztok 7,5 g N,N-dimetyl-2-(4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzamidu v 45 ml tetrahydrofuránu sa redukuje 1,3 g borohydridu sodného a 6,8 ml éterátu fluoridu boritého. Reakčná zmes sa spracuje na surovú olejovitú zásadu ako v príklade 1d. Zásada sa neutralizuje roztokom 4,1 g dihydrátu kyseliny oxálovej v 30 ml etanolu. Pridaním 50 ml éteru sa vylúči kryštalický hydrogénoxalát N,N-dimetyl-2-(4-(trifluórmetyl)-

fenyltio)benzylamínu, ktorý kryštalizuje z etanolu vo forme dvoch kryštálových modifikácií: s nižšou teplotou topenia 166 až 170 °C a vyššou teplotou topenia 178 až 182 °C.

Príklad 22

N,N-dimetyl-5-fluór-2-(4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzylamín

Reakciou 11,2 g hydroxidu draselného v 120 ml vody so 14,4 g surového 4-(trifluórmetyl)-2-nitrotiofenolu [získa sa redukciou bis(4-trifluórmetyl)-2-nitrofenyl)disulfidu (Šindelář K. a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 46, 118, (1981)) glukózou pri použití opísanej metodiky (DRP 204 450)], 17,1 g kyseliny 5-fluór-2-jódbenzoovej a 1,5 g medi ako v príklade 1a sa získa po kryštalizácii zo zmesi benzénu a cyklohexánu 10,5 g kyseliny 5-fluór-2-(4-(trifluórmetyl)-2-nitrofenyltio)-benzoovej s teplotou topenia 156 až 159 °C.

Zmes 10,1 g kyseliny 5-fluór-2-(4-(trifluórmetyl)-2-nitrofenyltio)benzoovej, 60 ml etanolu a 5,1 g hydrazinhydrátu, 0,6 g aktívneho uhlia a 0,2 g hexahydrátu chloridu železitého sa varí počas 11 hodín pod spätným chladičom, prefiltruje sa a z filtrátu sa etanol odstráni odparením vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v zriedenom roztoku hydroxidu sodného a okyslením kyselinou octovou sa získa 8,4 g kyseliny 2-(2-amino-(4-(trifluórmetyl)fenyltio)-5-fluórbenzoovej, ktorá po kryštalizácii zo zmesi benzénu, etanolu a petroléteru má teplotu topenia 191 až 193 °C.

K roztoku 8,0 g kyseliny 2-(2-amino-(4-(trifluórmetyl)-fenyltio)-5-fluórbenzoovej a 4,2 ml kyseliny sírovej v 70 ml etanolu sa za miešania pri teplote 0 °C pomaly prikvapká roztok 2,2 g dusitanu sodného v 5 ml vody, zmes sa mieša pri uvedenej teplote ešte počas 15 minút, potom sa pridá 4,5 g monohydrátu fosfornanu sodného v 5 ml vody, 0,2 g medi a 30 ml etanolu a zmes sa varí počas 1,5 hodín pod spätným chladičom. Po filtrácii sa filtrát vo vákuu odparí, zvyšok sa po rozmiešaní vo vode odsaje, pevná látka sa extrahuje vriacim etanolom a po

odstránení nerozpustného podielu sa filtrát znova odparí. Zvyšok sa extrahuje vriacim benzénom a nerozpustný podiel sa znova odstráni filtráciou. Odparením filtrátu a kryštalizáciou zvyšku z petroléteru sa získa 4,4 g kyseliny 5-fluór-2-(4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzoovej s teplotou topenia 127 až 129,5 °C.

Zmes 4,2 g kyseliny 5-fluór-2-(4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzoovej, 40 ml benzénu a 4,8 g tionylchloridu sa varí počas 1,5 hodín pod spätným chladičom a spracuje sa ako v príklade 1b. Získa sa 3,9 g olejovitého 5-fluór-2-(4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzoylchloridu.

Roztok 3,9 g 5-fluór-2-(4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzoylchloridu sa rozpustí v 30 ml benzénu, pri prudkom miešaní sa v priebehu 15 minút zmieša s 10 ml 40 % vodného roztoku dime-tylamínu a spracuje sa ako v príklade 1c. Získa sa 4,0 g olejovitého N,N-dimetyl-5-fluór-2-(4-(trifluórmetyl)fenyltio)benz-amidu.

K roztoku 4,0 g olejovitého N,N-dimetyl-5-fluór-2-(4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzamidu v 30 ml tetrahydrofuránu sa pridá 1,0 g borohydridu sodného a za miešania v dusíkovej atmosfére sa pridá v priebehu 10 minút po kvapkách 4,5 g éte-rátu fluoridu boritého a spracuje sa na surovú zásadu ako v príklade 1d (3,5 g). Táto sa rozpustí v étere a roztok sa neutralizuje roztokom 1,5 g dihydrátu kyseliny oxálovej v ace-tóne. Vylúčený surový hydrogénoxalát N,N-dimetyl-5-fluór-2-(4-(fluórmetyl)fenyltio)benzylamínu po rekryštalizácii z eta-nolu poskytne 3,25 g čistej soli s teplotou topenia 177,5 až 179,5 °C.

Príklad 23

N,N-dimetyl-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzylamín

a) Reakciou 12,4 g kyseliny 2-(4-(metyltio)fenyltio)benzoovej (Pelz K. a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 33, 1895

(1968)) v 100 ml benzénu s 11 ml tionylchloridu ako v príklade 1b sa získa 13,0 g surového 2-(4-(metyltio)fenyltio)benzoylchloridu vo forme nažltého oleja.

b) Reakciou 13,0 g surového 2-(4-(metyltio)fenyltio)benzoylchloridu v 80 ml benzénu so 40 ml 40 % vodného dimetylamínu ako v príklade 1c sa získa 13,2 g olejovitého N,N-dimetyl-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzamidu.

c) K roztoku 13,6 g olejovitého N,N-dimetyl-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzamidu v 80 ml tetrahydrofuránu sa pridá 3,0 g borohydridu sodného a za miešania v dusíkovej atmosfére sa v priebehu 30 minút prikvapká 12,0 g éterátu fluoridu boritého a spracuje sa ako v príklade 1d. Získa sa 14 g surovej zásady, ktorá neutralizáciou roztokom chlorovodíka v étere a kryštalizáciou zo zmesi acetónu a etanolu poskytne 8,3 g hydrochloridu N,N-dimetyl-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzylamínu s teplotou topenia 141 až 144 °C.

Príklad 24

N,N-dimetyl-5-fluór-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzylamín

Reakciou 12,4 g kyseliny 5-fluór-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzoovej (Kopicová Z. a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 40, 3519 (1975)), 90 ml benzénu a 16 g tionylchloridu ako v príklade 1b sa získa kryštalizáciou z cyklohexánu 11,1 g 5-fluór-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzoylchloridu s teplotou topenia 77 až 78 °C.

Reakciou 11,1 g 5-fluór-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzoylchloridu v 60 ml benzénu s 20 ml 40 % vodného dimetylamínu ako v príklade 1c sa získa olejovitý N,N-dimetyl-5-fluór-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzamid.

Reakciou 12,2 g olejovitého N,N-dimetyl-5-fluór-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzamid v 70 ml tetrahydrofuránu s 2,8 g borohydridu sodného a 12,5 g éterátu fluoridu boritého ako

v príklade 1d sa získa sa 12,0 g surovej zásady, ktorá sa prevedie neutralizáciou roztokom chlorovodíka v étere na 11,6 g hydrochloridu N,N-dimetyl-5-fluór-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzylamínu, ktorý po kryštalizácii zo zmesi etanolu a éteru má teplotu topenia 160,5 až 162,5 °C.

Príklad 25

N,N-dimetyl-5-fluór-2-(4-(metylsulfinyl)fenyltio)benzylamín

K roztoku 2,6 g hydrochloridu N,N-dimetyl-5-fluór-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzylamínu (príklad 24) v 12 ml kyseliny octovej sa pridá 5 ml 15 % peroxidu vodíka a zmes sa nechá stáť počas 4 dní pri laboratórnej teplote. Po zriedení vodou sa zalkalizuje vodným amoniakom a extrahuje sa éterom. Extrakt sa vysuší uhličitanom draselným, prefiltruje sa a filtrát sa odparí. Získa sa 2,3 g zásady N,N-dimetyl-5-fluór-2-(4-(metylsulfinyl)fenyltio)benzylamínu, ktorá po kryštalizácii zo zmesi benzénu a petroléteru má teplotu topenia 94 až 97 °C. Neutralizácia tejto zásady roztokom chlorovodíka v étere poskytuje jej hydrochlorid, ktorý po kryštalizácii zo zmesi acetónu a éteru má teplotu topenia 221 až 223 °C.

Príklad 26

N,N-dimetyl-5-chlór-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzylamín

K roztoku 6,8 g hydroxidu draselného v 120 ml vody sa postupne pridá 5,0 g 4-(metyltio)tiofenolu (Pelz K. a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 33, 1895 (1968)) 11,3 g kyseliny 5-chlór-2-jódbenzoovej a 3,0 g medi a zmes sa za miešania varí počas 8,5 hodín pod spätným chladičom a spracuje sa ako v príklade 1a. Rekryštalizuje sa zo 400 ml 1 : 1 zmesi benzénu a petroléteru. Odsatím a vysušením sa získa 8,9 g kyseliny 5-chlór-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzoovej (72 %), ktorá má teplotu topenia 193 až 195 °C.

Reakciou 10,1 g kyseliny 5-chlór-2-(4-(metyltio)fenyltio)-benzoovej v 100 ml toluénu s 20 ml tionylchloridu (1 hodina miešania pri teplote 80 °C) a spracovaním ako v príklade 7a sa získa 9,8 g (95 %) 5-chlór-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzoylchloridu, ktorý po kryštalizácii zo zmesi cyklohexánu a petrol-éteru má teplotu topenia 78 až 81 °C.

Pri prudkom miešaní a chladení studenou vodou reaguje 9,4 g 5-chlór-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzoylchloridu v 50 ml toluénu s 30 ml 40 % vodného dimetylamínu. Zmes sa mieša ešte počas 2 hodín pri laboratórnej teplote, toluénová fáza sa oddelí, premyje vodou a odparí vo vákuu. Zvyšok sa prečistí rozpustením v chloroforme a filtráciou cez stípec silikagélu. Premyje sa chloroformom a filtrát sa znova odparí vo vákuu. Získa sa 7,55 olejovitého N,N-dimetyl-5-chlór-2-(4-(metyltio)-fenyltio)benzamidu.

Reakciou 7,41 g olejovitého N,N-dimetyl-5-chlór-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzamidu v 60 ml tetrahydrofuránu s 3,0 g borohydridu sodného a 10 ml éterátu fluoridu boritého ako v príklade 1d sa získa surová zásada, ktorá sa neutralizuje roztokom 3,0 g dihydrátu kyseliny oxálovej v 80 ml etanolu. Po 16 hodinovom státí sa vylúčený hydrogénoxalát N,N-dimetyl-5-chlór-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzylamínu odsaje, premyje etanolom a vysuší. Získa sa vo výťažku 5,05 g (53 %) a má teplotu topenia 131 až 134 °C.

Príklad 27

N,N-dimetyl-2-(4-fluór-3-metoxifynyltio)benzylamín

Zmes 18,5 g kyseliny tiosalicylovej, 150 ml dimetylformamidu, 33,15 g uhličitanu draselného, 24,6 g 5-bróm-2-fluór-anizolu (EP 175 452; JP 61/27 768; Chem. Abstr. 105, 42658 (1986)) a 2,2 g medi sa varí počas 12 hodín pod spätným chladičom. Po ochladení sa reakčná zmes zriedi s 1,1 l vody, prefiltruje a premyje benzénom. Vodná vrstva sa okyslí kyselinou chlorovodíkovou, vylúčená surová kyselina 2-(4-fluór-

-3-metoxyfenyltio)benzoová vo výťažku 20,6 g sa odsaje a po kryštalizácii z etanolu má teplotu topenia 222 až 224 °C.

Reakciou 8,82 g kyseliny 2-(4-fluór-3-metoxyfenyltio)benzoovej v 70 ml benzénu s 12,30 g tionylchloridu ako v príklade 1b sa získa 8,6 g (91 %) 2-(4-fluór-3-metoxyfenyltio)benzoylchloridu, ktorý po kryštalizácii zo zmesi benzénu a cyklohexánu má teplotu topenia 113 až 114,5 °C.

Reakciou 8,45 g 2-(4-fluór-3-metoxyfenyltio)benzoylchloridu v 60 ml benzénu s 13 ml 40 % vodného dimetylamínu ako v príklade 1c sa získa 7,3 g kryštalického N,N-dimetyl-2-(4-fluór-3-metoxyfenyltio)benzamidu, ktorý po rekryštalizácii z metanolu má teplotu topenia 97 až 98,5 °C.

K roztoku 7,0 g N,N-dimetyl-2-(4-fluór-3-metoxyfenyltio)benzamidu v 45 ml tetrahydrofuránu sa pridá 1,75 g borohydridu sodného a za miešania sa v dusíkovej atmosfére prikvapká 6,8 g éterátu fluoridu boritého a spracuje sa ako v príklade 6d s výnimkou použitia roztoku chlorovodíka v étere na neutralizáciu. Získa sa 6,52 g hydrochloridu N,N-dimetyl-2-(4-fluór-3-metoxyfenyltio)benzylamínu, ktorý po rekryštalizácii zo zmesi acetónu a éteru má teplotu topenia 146 až 148 °C.

• Príklad 28

• N,N-dimetyl-2-(4-fluór-3-hydroxyfenyltio)benzylamín

Roztok 7,0 g hydrochloridu N,N-dimetyl-2-(4-fluór-3-metoxyfenyltio)benzylamínu (príklad 27) v 50 ml 46 % kyseliny bromovodíkovej sa za miešania zahrieva počas 8 hodín pri teplote 120 °C. Po ochladení sa zriedi 100 ml vody, pomocou 20 % roztoku hydroxidu sodného sa pH upraví na 8 a extrahuje sa chloroformom. Extrakt sa prefiltruje cez stípec 100 g silikagélu a po premytí stípcu chloroformom sa filtrát odparí. Získa sa 4,71 g olejovitej zásady N,N-dimetyl-2-(4-fluór-3-hydroxyfenyltio)benzylamínu, ktorá sa neutralizáciou príslušnými kyselinami a kryštalizáciou z benzénu prípadne zo zmesi

etanolu a éteru prevedie jednak na hydrochlorid s teplotou topenia 172 až 175 °C, jednak na hydrogénmaleinát s teplotou topenia 148 až 150 °C.

Príklad 29

N,N-dimetyl-2-(4-chlór-3-metoxyfenyltio)benzylamín

Reakciou 4,7 g kyseliny 2-(4-chlór-3-metoxyfenyltio)benzoovej (Červená I. a kol.: Collect Czech. Chem. Commun. 42, 1705 (1977)) v 35 ml benzénu a 3,8 ml tionylchloridu ako v príklade 1b sa získa 4,1 g (82 %) 2-(4-chlór-3-metoxyfenyltio)benzoylchloridu, ktorý po rekryštalizácii z cyklohexánu má teplotu topenia 117 až 118,5 °C.

Roztok 3,6 g 2-(4-chlór-3-metoxyfenyltio)benzoylchloridu v 45 ml toluénu sa za miešania a vonkajšieho chladenia vodou a ľadom sýti počas 1 hodiny plynným dimetylaminom. Zmes sa mieša ešte počas 2 hodín a odparí sa vo vákuu. Olejovitý zvyšok po zmiešaní s malým množstvom 1 : 1 zmesi cyklohexánu a hexánu kryštalizuje. Odsatím sa získa 3,0 g N,N-dimetyl-2-(4-chlór-3-metoxyfenyltio)benzamidu, ktorý po rekryštalizácii zo zmesi hexánu a cyklohexánu má teplotu topenia 84 až 86 °C.

K roztoku 2,65 g N,N-dimetyl-2-(4-chlór-3-metoxyfenyltio)benzamidu v 20 ml tetrahydrofuránu sa pridá 0,7 g borohydridu sodného a za miešania v dusíkovej atmosfére sa prikvapká 2,26 g éterátu fluoridu boritého a spracuje sa ako v príklade 1d. Získa sa 2,35 g (92 %) olejovitej surovej zásady, ktorá sa pôsobením chlorovodíka v étere prevedie na hydrochlorid N,N-dimetyl-2-(4-chlór-3-metoxyfenyltio)benzylamínu, ktorý po kryštalizácii z 2-propanolu má teplotu topenia 162 až 164 °C.

Príklad 30

N,N-dimetyl-2-(4-(trifluórmetyl)-2-nitrofenyltio)benzylamín

K roztoku 30,6 g hydroxidu draselného v 325 ml vody sa

pridá 22,8 g 2-metyltiofenolu, 41,4 g 2-chlór-5-(trifluórmetyl)-nitrobenzénu a 2,0 g medi. Zmes sa za miešania varí počas 9 hodín pod spätným chladičom, po ochladení sa extrahuje toluénom, extrakt sa vysuší síranom horečnatým a po filtrácii sa odparí. Získa sa 50 g surového olejovitého a oranžovo sfarbeného 2-(4-(trifluórmetyl)-2-nitrofenyltio)toluénu, ktorý po ochladení na teplotu 0 °C kryštalizuje a po kryštalizácii z hexánu má teplotu topenia 55 až 56 °C.

K roztoku 54,2 g 2-(4-(trifluórmetyl)-2-nitrofenyltio)-toluénu v 400 ml tetrachlórmetánu sa pridá 37 g N-brómsukcínimidu a 0,5 g 2,2'-azobis(2-metylpropionitrilu) a zmes sa za miešania varí počas 4 hodín pod spätným chladičom. Po ochladení sa vylúčená pevná látka odstráni filtráciou a premyje sa tetrachlórmetánom. Získa sa celkom 470 ml filtrátu obsahujúceho 2-(4-(trifluórmetyl)-2-nitrofenyltio)benzylbromid. Tento sa pre účely charakterizácie izoluje z časti filtrátu (45 ml) odparením vo vákuu a chromatografiou na kolóne 100 g silikagélu (postupné eluovanie petroléterom, cyklohexánom a 5 % toluénom v cyklohexáne). Po izolácii a kryštalizácii zo zmesi petroléteru a cyklohexánu má teplotu topenia 77 až 79 °C.

Filtrát (305 ml) obsahujúci 2-(4-(trifluórmetyl)-2-nitrofenyltio)benzylbromid, sa ochladí na teplotu -10 °C a za miešania sa po častiach pridá roztok prebytočného dimetylamínu v tetrachlórmetáne. Zmes sa mieša počas 3 hodín pri laboratórnej teplote a vylúčený hydrobromid dimetylamínu sa odstráni filtráciou. Filtrát sa premyje vodou, vysuší síranom horečnatým a odparí. Získa sa 40 g surovej olejovitej zásady N,N-dimetyl-2-(4-(trifluórmetyl)-2-nitrofenyltio)benzylamínu, ktorá státím kryštalizuje a po rekryštalizácii z hexánu má teplotu topenia 59 až 60 °C. Neutralizačnými reakciami kryštalizácie zo zmesi etanolu a éteru, prípadne vodného etanolu poskytuje soli: hydrobromid s teplotou topenia 193 až 195 °C a hydrogénoxalát s teplotou topenia 218 až 219 °C.

Príklad 31

N,N-dimetyl-2-(2-aminofenyltio)benzylamín

a) K roztoku 1,7 g hydridu lítneho v 70 ml tetrahydrofuránu sa za miešania v priebehu 30 minút prikvapá roztok 4,9 g kyseliny 2-(2-aminofenyltio)benzoovej (Mayer F.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 42, 3046 (1909)) v ďalších 50 ml tetrahydrofuránu a po ukončení exotermnej reakcie sa zmes varí počas 5 hodín pod spätným chladičom. Po 16 hodinovom stáí sa zmes rozloží za miešania prikvapkaním 6,7 ml 4 % roztoku hydroxidu sodného, vylúčený pevný podiel sa odstráni filtráciou a filtrát sa po vysušení síranom horečnatým odparí vo vákuu. Získa sa 4,3 g (93 %) 2-(2-aminofenyltio)benzylalkoholu, ktorý stáím kryštalizuje a po rekryštalizácii z cyklohexánu má teplotu topenia 107 až 108,5 °C. Poskytuje hydrochlorid, ktorý po rekryštalizácii zo zmesi 2-propanolu a etanolu má teplotu topenia 143 až 147 °C.

b) Pri laboratórnej teplote sa pomaly zmieša za miešania 2,6 g 2-(2-aminofenyltio)benzylalkoholu s 2,7 g tionylchloridu a zmes sa nechá stáť pri laboratórnej teplote počas 1 hodiny. Zriedi sa 20 ml benzénu a prchavé podiely sa dokonale odstránia odparením vo vákuu. Zvyškom je 2,7 g surového olejovitého 2-(2-aminofenyltio)benzylchloridu.

c) K roztoku 1,15 g 2-(2-aminofenyltio)benzylchloridu v 8 ml toluénu sa pridá roztok 1,4 g dimetylamínu v 3 ml toluénu a zmes sa mieša počas 1,5 hodiny pri vonkajšom chladení ľadom a vodou. Po 16 hodinovom stáí sa vylúčený hydrochlorid dimetylamínu odstráni filtráciou a filtrát sa odparí. Získa sa 1,1 g (92 %) zásady vo forme hnedého oleja. Neutralizáciou 1,0 g tejto zásady pomocou 0,7 g dihydrátu kyseliny oxálovej v 5 ml horúceho etanolu sa získa kryštalický hydrogén oxalát N,N-dimetyl-2-(2-aminofenyltio)benzylamínu, ktorý po kryštalizácii z vodného metanolu má teplotu topenia 182 až 186 °C.

Príklad 32

N,N-dimetyl-2-(3-aminofenyltio)benzylamín

K roztoku 8,9 g hydroxidu draselného v 80 ml vody sa pridá 7,15 g surového 3-aminotiofenolu (Zincke T., Müller J.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 46, 775 (1913)) a po 20 minútach miešania pri teplote 50 °C 14,1 g kyseliny 2-jódbenzoovej a 0,2 g medi ako katalyzátora. Zmes sa varí počas 12 hodín pod spätným chladičom. Po pridaní aktívneho uhlia sa zmes za horúca prefiltruje a čiastočne ochladený filtrát sa okyslí 1 : 1 zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. Po odsatí a kryštalizácii z vodného 2-propanolu sa získa 7,7 g kyseliny 2-(3-aminofenyltio)benzoovej s teplotou topenia 160 až 163 °C.

K roztoku 3,0 g hydridu lítnohlinitého v 100 ml tetrahydrofuránu sa pomaly pridá 3,66 g dokonale vysušenej kyseliny 2-(3-aminofenyltio)benzoovej. Zmes sa mieša počas 30 minút pri laboratórnej teplote, varí počas 3,5 hodín pod spätným chladičom a spracuje sa ako v príklade 31a. Získa sa 3,1 g (89 %) kryštalického 2-(3-aminofenyltio)benzylalkoholu, ktorý po kryštalizácii z cyklohexánu má teplotu topenia 69 až 71 °C.

Za chladenia ľadom a vodou sa pomaly zmieša 3,0 g 2-(3-aminofenyltio)benzylalkoholu s 2,5 ml tionylchloridu a zmes sa nechá stáť pri laboratórnej teplote počas 1 hodiny. Vo vákuu sa odparí prebytočný tionylchlorid a získaný surový hydrochlorid 2-(3-aminofenyltio)benzylchloridu sa suspenduje v 200 ml toluénu. Pri vonkajšom chladení ľadom sa za miešania prikvapká roztok 4,5 ml dimetylamínu v 10 ml toluénu. Zmes sa nechá stáť počas 2 hodín pri laboratórnej teplote a ďalšie 2 hodiny sa mieša. Vylúčený hydrochlorid dimetylamínu sa odstráni filtráciou a filtrát sa vo vákuu odparí. Zvyšok predstavuje 3,0 g surovej olejovitej zásady, ktorá sa po rozpustení v malom množstve etanolu neutralizuje roztokom 2,08 g dihydrátu kyseliny oxálovej v etanole. Státím sa vylúči 3,4 g bis(hydrogén-oxalátu) N,N-dimetyl-2-(3-aminofenyltio)benzylamínu, ktorý po kryštalizácii z metanolu má teplotu topenia 161 až 162 °C.

Príklad 33

N,N-dimetyl-2-(4-aminofenyltio)benzylamín

Zmes 3,7 g 2-(4-aminofenyltio)benzylalkoholu (Adlerová E. a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 33, 2666 (1968)) a 3,8 g tionylchloridu sa spracuje podľa príkladu 31b. Získa sa 3,8 g surového hydrochloridu 2-(4-aminofenyltio)benzylchloridu.

K suspenzii 3,8 g surového hydrochloridu 2-(4-aminofenyltio)benzylchloridu v 25 ml toluénu sa za miešania prikvapká roztok 4,6 ml dimetylamínu v 10 ml toluénu a zmes sa spracuje ako v príklade 31c. Získa sa 3,8 g olejovitej zásady, ktorá sa rozpustí v 10 ml etanolu a roztok sa neutralizuje roztokom 3,7 g dihydrátu kyseliny oxálovej v 15 ml etanolu. Státím počas 16 hodín v chlade vykryštalizuje 3,2 g bis(hydrogénoxalátu) N,N-dimetyl-2-(4-aminofenyltio)benzylamínu, ktorý po ďalšej kryštalizácii z metanolu má teplotu topenia 164 až 166 °C.

Príklad 34

N,N-dimetyl-2-(2-amino-4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzylamín

K suspenzii 26,0 g kyseliny 2-(4-(trifluórmetyl)-2-nitro-fenyltio)benzoovej (GB 925 539) v 75 ml etanolu sa za miešania pridá 9,4 g hydrazinhydrátu, 1,3 g aktívneho uhlia a roztok 9,4 g hexahydrátu chloridu železitého v 15 ml etanolu a zmes sa varí počas 8,5 hodín pod spätným chladičom. Po 16 hodinovom státí sa odparí vo vákuu etanol, k zvyšku sa pridá roztok 8,6 g hydroxidu sodného v 45 ml vody, zmes sa zriedi ďalšími 115 ml vody, pridá sa 1,3 g aktívneho uhlia a po zahriatí na teplotu 90 °C sa prefiltruje. Filtrát sa ochladí na 15 °C a za miešania sa okyslí prikvapkaním 22 g kyseliny octovej. Vylúčená zrazenina sa odsaje, premyje vodou a vysuší. Získa sa 19,9 g (81 %) kyseliny 2-(2-amino-4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzoovej, ktorá po kryštalizácii z benzénu má teplotu topenia 188 až 190 °C.

Roztok 37,6 g kyseliny 2-(2-amino-4-(trifluórmetyl)fenyl-

tio)benzoovej v 350 ml tetrahydrofuránu sa za miešania pomaly prikvapká k roztoku 11,6 g hydridu lítnohlinitého v 400 ml tetrahydrofuránu a zmes sa varí počas 5 hodín pod spätným chladičom. Po ochladení sa za vonkajšieho chladenia zmes rozloží pomalým prikvapkáváním 47 ml 4 % roztoku hydroxidu sodného, mieša sa pri laboratórnej teplote ešte počas 1,5 hodín, potom sa vylúčená pevná látka odsaje a premyje éterom. Filtrát sa vysuší síranom horečnatým a odparí vo vákuu. Zostávajúca olejovitá zásada státím kryštalizuje a rekryštalizáciou z cyklohexánu sa získa 21,8 g (61 %) 2-(2-amino-4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzylalkoholu s teplotou topenia 88 až 89 °C.

Pre prácu vo väčších šaržiach je vhodnejšie nasledujúce uskutočnenie stupňa redukcie kyseliny na alkohol: K roztoku 125 g kyseliny 2-(2-amino-4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzoovej v 2 litroch toluénu sa za miešania v priebehu 75 minút prikvapká 323 g 70 % toluénového roztoku dihydridobis(2-metoxyetoxo)-aluminátu sodného $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ v ďalších 300 ml toluénu a zmes sa mieša počas 4 hodín pri laboratórnej teplote. Pri vonkajšom chladení a za miešania sa potom rozloží pomalým pridaním 2000 ml 10 % roztoku hydroxidu sodného, toluénová fáza sa oddelí, vodná fáza sa extrahuje toluénom a toluénové roztoky sa spoja. Vysušia sa síranom horečnatým a po filtrácii sa toluén vo vákuu odparí. Zvyškom je 101 g (92 %) surového 2-(2-amino-4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzylalkoholu, ktorý po kryštalizácii z cyklohexánu má teplotu topenia 88 až 89 °C a je identický s produktom z predchádzajúcej redukcie.

K 29,2 g tionylchloridu sa za miešania pri teplote 5 až 8 °C v priebehu 1 hodiny pridá 59,8 g 2-(2-amino-4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzylalkoholu a zmes sa potom mieša počas 2 hodín pri laboratórnej teplote. Prebytočný tionylchlorid sa dokonale odstráni odparením vo vákuu a pevný produkt sa rozmieša v cyklohexáne a odsaje. Získa sa 70,8 g (100 %) hydrochloridu 2-(2-amino-4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzylchloridu, ktorý má teplotu topenia 89 až 93 °C.

K suspenzii 70,8 g hydrochloridu 2-(2-amino-4-(trifluór-

metyl)fenyltio)benzylchloridu v 100 ml toluénu sa za miešania a vonkajšieho chladenia prikvapká roztok 40 ml dimetylamínu v 40 ml toluénu, zmes sa mieša ešte počas 1 hodiny pri laboratórnej teplote a spracuje sa ako v príklade 31c. Získa sa 57,4 g (88 %) surovej zásady N,N-dimetyl-2-(2-amino-4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzylamínu, ktorá je olejovitá a po kryštalizácii z petroléteru má teplotu topenia 58 až 59 °C. Neutralizácia zásady chlorovodíkom v zmesi etanolu a éteru poskytuje dihydrochlorid, ktorý kryštalizuje zo zmesi etanolu a etylacetátu ako monohydrát s teplotou topenia 180 až 183 °C. Neutralizácia zásady dihydrátom kyseliny oxálovej v horúcom etanole a ochladením sa získa kryštalizáciou z vodného etanolu normálny oxalát s teplotou topenia 213 až 216 °C

Príklad 35

N,N-dimetyl-2-(2-amino-4-(trifluórmetyl)fenyltio)-5-fluórbenzylamín

K roztoku 13,2 g hydridu lítnohlinitého v 100 ml tetrahydrofuránu sa v priebehu 15 minút za miešania prikvapká roztok 40,0 g kyseliny 2-(2-amino-4-(trifluórmetyl)fenyltio)-5-fluórbenzoovej (príklad 22) v 20 ml tetrahydrofuránu a zmes sa za miešania varí počas 4 hodín pod spätným chladičom. Po 16 hodinovom státi sa za miešania rozloží prikvapkaním 40 ml 10 % hydroxidu sodného. Po 2,5 hodinovom miešaní sa vylúčená pevná látka odsaje, filtrát sa vysuší uhličitanom draselným a odparí. Zvyškom je 41 g surového 2-(2-amino-4-(trifluórmetyl)fenyltio)-5-fluórbenzylalkoholu, ku ktorému sa za chladenia a miešania prikvapká 40 ml tionylchloridu. Zmes sa mieša počas 2 hodín pri laboratórnej teplote a nechá sa stáť 16 hodín. Prebytočný tionylchlorid sa odstráni odparením vo vákuu. Zvyšok predstavuje surový hydrochlorid 2-(2-amino-4-(trifluórmetyl)fenyltio)-5-fluórbenzylchloridu, ktorý sa rozpustí v 50 ml benzénu, za chladenia a miešania sa prikvapká roztok 40 g dimetylamínu v 50 ml benzénu, zmes sa mieša počas 6 hodín a po 48 hodinovom státi sa odsaje vylúčený hydrochlorid dimetylamínu. Filtrát sa odparí vo vákuu a zvyšok sa chromatografuje na stĺpci 150 g

silikagélú. Eluovaním chloroformom sa získa 23,5 g olejovitej zásady, ktorá pôsobením chlorovodíka v étere poskytuje hemihydrát hydrochloridu N,N-dimetyl-2-(2-amino-4-(trifluórmetyl)-fenyltio)-5-fluórbenzylamínu, ktorý sa pri kryštalizácii zo zmesi etanolu a éteru vylučuje ako kryštalická modifikácia s teplotu topenia 181 až 184 °C a pri kryštalizácii zo zmesi 2-propanolu a etylacetátu ako kryštalická modifikácia s teplotu topenia 124 až 128 °C.

Príklad 36

N,N-dimetyl-2-(4-amino-2-(trifluórmetyl)fenyltio)benzylamín

V 25 ml etanolu sa rozpustí 0,48 g hydroxidu sodného, pridá sa 0,93 g kyseliny tiosalicylovej, 1,6 g 2-bróm-5-nitrobenzotrifluoridu (Filler R., Novar H.: J. Org. Chem. 26, 2707 (1961)) a zmes sa za miešania varí počas 2,5 hodín pod spätným chladičom. Etanol sa odparí vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v 25 ml horúcej vody. Po ochladení sa za miešania okyslí 2,5 ml 3 M roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Po odsatí, premytí vodou a vysušení sa získa 1,85 g (92 %) surovej kyseliny 2-(2-(trifluórmetyl)-4-nitrofenyltio)benzoovej, ktorá po kryštalizácii z vodného metanolu má teplotu topenia 150 až 152 °C.

K roztoku 2,92 g kyseliny 2-(2-(trifluórmetyl)-4-nitrofenyltio)benzoovej v 15 ml 96 % etanolu sa po pridaní 0,2 g aktívneho uhlia ešte pridá roztok 0,1 g hexahydrátu chloridu železitého v 5 ml etanolu. Zmes sa varí počas 7,5 hodín pod spätným chladičom, etanol sa odparí vo vákuu a zvyšok sa rozpustí pri teplote 60 °C v 1 M roztoku hydroxidu sodného. Po filtrácii s aktívnym uhlím sa ochladený filtrát slabo okyslí kyselinou octovou. Vylúčená zrazenina sa odsaje, premyje vodou a vysuší. Získa sa 1,26 g (47 %) kyseliny 2-(4-amino-2-(trifluórmetyl)fenyltio)benzoovej, ktorá po kryštalizácii zo zmesi benzénu a petroléteru má teplotu topenia 210 až 214 °C.

Roztok 3,13 g kyseliny 2-(4-amino-2-(trifluórmetyl)fenyltio)benzoovej v 30 ml éteru sa za miešania pomaly prikvapá

k roztoku 1,52 h hydridu lítnohlinitého v zmesi 15 ml éteru a 15 ml tetrahydrofuránu a varí sa počas 1,5 hodín pod spätným chladičom. Po 16 hodinovom státi sa rozloží za miešania prikvapkaním 6 ml 5 % roztoku hydroxidu sodného, vylúčená pevná látka sa odsaje a filtrát sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci 25 g silikagélu. Benzénom sa eluuje 2,7 g 2-(4-amino-2-(trifluórmetyl)fenyltio)benzylalkoholu a poskytuje kryštalický hydrochlorid, ktorý po kryštalizácii zo zmesi etanolu a éteru má teplotu topenia 160 až 162 °C.

K roztoku 1,61 g 2-(4-amino-2-(trifluórmetyl)fenyltio)benzylalkoholu v 5,5 ml benzénu sa pridá roztok chlorovodíka v étere (2 ml obsahujúce 5,5 mmol chlorovodíka) a za miešania sa v priebehu 20 minút prikvapká 5,2 ml tionylchloridu. Reakčná zmes sa mieša počas 1,5 hodín pri teplote 24 °C a prchavé podiely sa dokonale odstránia odparením vo vákuu. Zvyškom je 1,7 g (100 %) hydrochloridu 2-(4-amino-2-(trifluórmetyl)fenyltio)benzylchloridu, ktorý sa rozpustí v 15 ml toluénu a za miešania sa prikvapká roztok pätnásobného prebytku dimetylamínu v 10 ml toluénu. Mieša sa počas 1 hodiny pri laboratórnej teplote a po 16 hodinovom státi sa zmes premyje vodou. Toluénový roztok sa vysuší uhličitanom draselným a odparí sa vo vákuu. Zvyškom je 1,65 g zásady vo forme olejovitej kvapaliny. Neutralizáciou dihydrátom kyseliny oxálovej v etanole za tepla a nasledujúcim ochladením sa získa 1,53 g (88 %) hydrogénoxalátu N,N-dimetyl-2-(4-amino-2-(trifluórmetyl)fenyltio)benzylamínu, ktorý po kryštalizácii z 2-propanolu má teplotu topenia 161 až 163,5 °C.

Príklad 37

N,N-dimetyl-2-(3-(hydroxymetyl)fenyltio)benzylamín

Zmes 200 ml dimetylformamidu, 24,3 g N,N-dimetyl-2-jód-benzamidu (Cohen T. a kol.: Tetrahedron Lett. 40, 3555 (1974)), 13,7 g kyseliny 3-merkaptobenzoovej, 25 g uhličitanu draselného a 1 g medi sa za miešania zahrieva počas 9 hodín pod spätným chladičom v kúpeli vyhriatom na teplotu 150 °C. Dimetylaform-

amid sa oddestiluje vo vákuu, zvyšok sa zriedí 200 ml vody a vzniknutá kvapalina sa prefiltruje a filtrát sa okyslí 1 : 1 zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. Vylúčená zrazenina sa po 30 minútovom státi odsaje, za horúca sa rozpustí v etanole, nerozpustený podiel sa odstráni filtráciou a filtrát sa znova odparí. Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci 150 g silikagélu, pričom sa postupne vymýva benzénom, chloroformom, etylacetátom a etanolom. Odparením etylacetátových eluátov sa získa 12,4 g homogénneho olejovitého N,N-dimetyl-2-(3-karboxyfenyltio)benz-amidu.

Z 12,4 g olejovitého N,N-dimetyl-2-(3-karboxyfenyltio)-benzamidu v 100 ml tetrahydrofuránu, 4,8 g borohydridu sodného a 18,8 g éterátu fluoridu boritého sa ako v príklade 23c získa 9,8 g olejovitej zásady, ktorej neutralizáciou dihydrátom kyseliny oxálovej v acetóne sa získa kryštalický hydrogénoxalát N,N-dimetyl-2-(3-(hydroxymetyl)fenyltio)benzylamínu, ktorý po kryštalizácii zo zmesi acetónu, etanolu a éteru má teplotu topenia 111,5 až 113 °C.

Príklad 38

N,N-dimetyl-2-(4-(hydroxymetyl)fenyltio)benzylamín

Za miešania sa k 40 ml dimetylformamidu postupne pridá 3,98 g surového N,N-dimetyl-2-merkaptobenzamid (Schindlbauer H.: Monatsch. Chem. 99, 1799 (1968)), 3,04 g uhličitanu draselného a 2,63 g 4-chlórbenzaldehydu, a zmes sa zahrieva počas 8 hodín pri vare pod spätným chladičom. Zriedi sa 200 ml vody a extrahuje zmesou éteru a etylacetátu. Po filtrácii s aktívnym uhlím sa extrakt vysuší uhličitanom draselným a odparí sa vo vákuu. Získa sa 5,06 g (95 %) surového olejovitého N,N-dimetyl-2-(4-formylfenyltio)benzamid, ktorý sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri eluovaní zmesou etylacetátu a benzénu.

K roztoku 5,14 g N,N-dimetyl-2-(4-formylfenyltio)benzamid v 30 ml tetrahydrofuránu sa pridá 2,27 g borohydridu sodného

a po 16 hodinovom státi v dusíkovej atmosfére za miešania pri teplote 17 až 24 °C sa v priebehu 0,5 hodiny prikvapká 7,67 g éterátu fluoridu boritého. Po 1 hodine miešania pri laboratórnej teplote sa zmes varí počas 8 hodín pod spätným chladičom. Po 16 hodinovom státi pri laboratórnej teplote sa zmes zriedi 10 ml tetrahydrofuránu a za miešania sa pri teplote 20 až 30 °C okyslí prikvapkaním 60 ml 6 M HCl. Varí sa počas ďalších 3,5 hodín pod spätným chladičom, po ochladení sa zalkalizuje 10 M roztokom hydroxidu sodného a vyextrahuje chloroformom. Extrakt sa vysuší uhličitanom draselným a odparí vo vákuu. Zvyškom je 4,42 g (90 %) surovej zásady, ktorá sa prečistí chromatografiou na silikagéle pri postupnom eluovaní zmesou chloroformu a etylacetátu, samotného chloroformu a zmesi metanolu a chloroformu nasýteného amoniakom. Odparkom chloroformového eluátu je olejovitá zásada, ktorá neutralizáciou dihydrátom kyseliny oxálovej v acetóne poskytuje kryštalický hydrogénoxalát N,N-dimetyl-2-(4-(hydroxymetyl)fenyltio)benzylamínu, ktorý po kryštalizácii zo zmesi acetónu, etanolu a éteru má teplotu topenia 96 až 98 °C.

Príklad 39

N,N-dimetyl-2-(4-(hydroxymetyl)fenyltio)benzylamín

Ide o alternatívny spôsob prípravy zlúčeniny podľa príkladu 38.

Zmes 25 ml dimetylformamidu, 4,15 g 4-merkaptobenzylalkoholu (Pelz K. a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 33, 1895 (1968)), 3,73 g 2-chlórbenzaldehydu, 3,95 g uhličitanu draselného a 0,16 g medi ako katalyzátora sa mieša pod spätným chladičom pri teplote 98 až 109 °C. Po 16 hodinovom státi sa nerozpustné podiely odstránia filtráciou a na filtre premyjú etanolom, filtrát sa prefiltruje ešte s 1 g aktívneho uhlia a odparí sa vo vákuu. Zvyšok sa rozdelí medzi 10 ml vody a 3 x 30 ml éteru, éterové fázy sa spoja a po odparení sa zvyšok nechá zreagovať s roztokom 10,4 g pyrosiričitanu draselného v 26 ml vody. Vylúčený "bisulfitový adukt" sa odsaje,

rozloží 10 ml 3 M roztokom kyseliny sírovej a uvoľnený aldehyd sa extrahuje éterom a chloroformom. Spracovaním extraktu sa získa 4,42 g olejovitého 2-(4-(hydroxymetyl)fenyltio)benzaldehydu.

Na charakterizáciu sa môže tento aldehyd previesť známym spôsobom na kryštalický 2,4-dinitrofenylhydrazón, ktorý po kryštalizácii zo zmesi etylacetátu a etanolu má teplotu topenia 216 až 222 °C.

Zmes 3,82 g 2-(4-(hydroxymetyl)fenyltio)benzaldehydu, 8 ml dimetylformamidu (7,5 g) a 4,6 g kyseliny mravčej sa za miešania varí počas 7,5 hodín (teplota kúpeľa 160 až 170 °C) pod spätným chladičom. Po ochladení sa okyslí prídavkom 30 ml 5 % kyseliny chlorovodíkovej a nezásadité podiely sa odstránia premytím éterom. - Vodný roztok sa prefiltruje s aktívnym uhlím, filtrát sa zalkalizuje 15 ml 5 M roztokom hydroxidu sodného a produkt sa extrahuje dichlóretánom. Extrakt sa vysuší uhličitanom draselným a odparí sa vo vákuu. Zvyšok predstavuje 3,96 g (93 %) olejovitej zásady, ktorá neutralizáciou dihydrátom kyseliny oxálovej v etanole poskytuje kryštalický hydrogénoxalát N,N-dimetyl-2-(4-(hydroxymetyl)fenyltio)benzylamínu, ktorý po kryštalizácii z etanolu má teplotu topenia 96 až 98 °C a je identický so zlúčeninou pripravenou podľa príkladu 38.

Príklad 40

N,N-dimetyl-2-(2-(dimetylaminometyl)fenyltio)benzylamín

a) K roztoku 4,11 g kyseliny difenylsulfid-2,2'-dikarboxylovej (Mayer F.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 43, 588 (1910)) v 40 ml benzénu sa za miešania prikvapká 12,2 ml tionylchloridu v 20 ml benzénu a zmes varí počas 4 hodín pod spätným chladičom. Po odparení a ochladení sa pevný zvyšok zmieša s malým množstvom cyklohexánu a izoluje sa filtráciou. Získa sa 4,28 g (92 % cyklohexánu a izoluje sa filtráciou. Získa sa 4,28 g (92 %) kryštalického dichloridu kyseliny difenylsulfid-2,2'-dikarboxy-

lovej, ktorý po kryštalizácii z cyklohexánu má teplotu topenia 80 až 83 °C.

b) Pri prudkom miešaní a vonkajšom chladení ľadom a vodou sa zmieša v priebehu 1 hodiny roztok 3,60 g dichloridu kyseliny difenylsulfid-2,2'-dikarboxylovej v 40 ml benzénu so 17 ml 40 % vodného dimetylamínu. Zmes sa mieša počas 3 hodín pri laboratórnej teplote a spracuje sa ako v príklade 1c. Získa sa 3,52 g (93 %) olejovitého N,N-dimetyl-2-(2-(dimetylamínokarbonyl)fenyltio)benzamidu, ktorý stáťim kryštalizuje, s teplotou topenia 95 až 102 °C.

c) Z olejovitého N,N-dimetyl-2-(2-(dimetylamínokarbonyl)fenyltio)benzamidu v 40 ml tetrahydrofuránu, 1,84 g borohydridu sodného a 6,4 g éterátu fluoridu boritého sa ako v príklade 1d získa 3,08 g (96 %) olejovitej zásady, ktorá sa rozpustí v 50 ml éteru a roztok sa okyslí 8 ml éteru s obsahom 1,0 g chlorovodíka. Vylúčený surový dihydrochlorid N,N-dimetyl-2-(2-(dimetylamínometyl)fenyltio)benzylamínu kryštalizuje z 2-propanolu, ktorý obsahuje malé množstvo vody, ako hemihydrát s teplotou topenia 205 až 207 °C.

Príklad 41

N,N-dimetyl-2-(3-(dimetylamínometyl)fenyltio)benzylamín

a) K roztoku 9,0 g hydroxidu draselného v 90 ml vody sa postupne pridá 6,16 g kyseliny tiosalicylovej, 9,92 g kyseliny 3-jódbenzoovej a 0,66 g medi. Zmes sa za miešania varí počas 6 hodín pod spätným chladičom. Po ochladení sa pH zmesi upraví pridaním 5 ml 1 : 1 zriedenej kyseliny chlorovodíkovej na hodnotu 9, mieša sa počas 10 minút pri teplote 80 °C s aktívnym uhlím, za tepla sa prefiltruje a filtrát sa po ochladení okyslí kyselinou chlorovodíkovou na pH 1. Po zriedení 200 ml vody sa vylúčená jemná zrazenina odsaje, premyje vodou a vysuší. Získa sa 10,62 g (97 %) surovej kyseliny difenylsulfid-2,3'-dikarboxylovej, ktorá má po kryštalizácii z vodného etanolu teplotu topenia 308 až 310 °C.

b) Reakciou 9,68 g surovej kyseliny difenylsulfid-2,3'-dikarboxylovej v 110 ml benzénu so 46 g tionylchloridu (4 hodiny varu pod spätným chladičom) ako v príklade 40a, sa získa 9,83 g (90 %) surového dichloridu kyseliny difenylsulfid-2,3'-dikarboxylovej, ktorý má po kryštalizácii z cyklohexánu teplotu topenia 112 až 113 °C.

c) Reakciou 8,8 g dichloridu kyseliny difenylsulfid-2,3'-dikarboxylovej v 160 ml benzénu s 36,6 g 40 % vodného dimetylamínu ako v príklade 40b sa získa 9,28 g (100 %) olejovitého N,N-dimetyl-2-(3-(dimetylamínokarbonyl)fenyltio)benzamidu, ktorý stáťím kryštalizuje a po rekryštalizácii z etanolu má teplotu topenia 129 až 130 °C.

d) Ako v príklade 40c sa reakciou 9,28 g N,N-dimetyl-2-(3-(dimetylamínokarbonyl)fenyltio)benzamidu so 4,88 g borohydridu sodného a 15,5 ml éterátu fluoridu boritého v 80 ml tetrahydrofuránu získa 6,33 g (75 %) olejovitej zásady, ktorá sa prevedie na dihydrochlorid N,N-dimetyl-2-(3-(dimetylamínometyl)fenyltio)benzylamínu, kryštalizujúceho z 2-propanolu ako solvát s polovicou molekuly tohto rozpúšťadla, s teplotou topenia 138 až 141 °C.

Príklad 42

N,N-dimetyl-2-(4-(dimetylamínometyl)fenyltio)benzylamín

Ako v príklade 41a sa reakciou 4,5 g hydroxidu draselného v 45 ml vody, 3,08 g kyseliny tiosalicylovej, 4,96 g kyseliny 4-jódbenzoovej a 0,35 g medi získa 4,61 g (84 %) kyseliny difenylsulfid-2,4'-dikarboxylovej, ktorá má po kryštalizácii z 50 % vodného etanolu teplotu topenia 234 až 236 °C.

Reakciou 4,11 g kyseliny difenylsulfid-2,4'-dikarboxylovej v 50 ml benzénu s 13,2 g tionylchloridu (2,5 hodiny varu pod spätným chladičom) ako v príklade 40a, sa získa 4,31 g (92 %) pevného dichloridu kyseliny difenylsulfid-2,4'-dikarboxylovej,

ktorý má po kryštalizácii z cyklohexánu teplotu topenia 104 až 106 °C.

Reakciou 4,3 g dichloridu kyseliny difenylsulfid-2,4'-dikarboxylovej v 25 ml benzénu s 12,5 g 40 % vodného dimetylaminu ako v príklade 40b sa získa 3,6 g (79 %) olejovitého N,N-dimetyl-2-(4-(dimetylamínokarbonyl)fenyltio)benzamidu.

Ako v príklade 40c sa reakciou 3,6 g N,N-dimetyl-2-(4-(dimetylamínokarbonyl)fenyltio)benzamidu s 1,8 g borohydridu sodného a 6,4 g éterátu fluoridu boritého v 40 ml tetrahydrofuránu získa 3,3 g (100 %) olejovitej zásady, ktorá sa prevedie na dihydrochlorid N,N-dimetyl-2-(4-(dimetylamínometyl)fenyltio)benzylamínu, kryštalizujúceho z 2-propanolu, s teplotou topenia 233 až 235 °C.

Príklad 43

N,N-dimetyl-2-(2-karboxyfenyltio)benzylamín

a) Zmes 30 ml dimetylformamidu, 7,7 g kyseliny tiosalicylovej, 7,0 g 2-chlórbenzaldehydu, 14 g uhličitanu draselného a 1,2 g chlorid meďného sa za miešania v priebehu 5 minút zahreje na teplotu 100 °C a potom sa mieša počas 6 hodín pri 110 až 120 °C. Po 16 hodinovom státi sa zriedi 220 ml vody pri teplote 60 °C a kalná kvapalina sa prefiltruje s 1 g aktívneho uhlia. Filtrát sa po ochladení za miešania okyslí 5 M HCl a po odsatí, a premytí vodou a vysušení sa získa 9,11 g surového 2-(2-karboxyfenyltio)benzaldehydu s teplotou topenia 167 až 169 °C.

b) Zmes 5,1 g 2-(2-karboxyfenyltio)benzaldehydu, 7,3 g dimetylformamidu a 4,5 g kyseliny mravčej sa za miešania zahrieva počas 15 hodín pod spätným chladičom pri teplote 110 až 120 °C. Po ochladení sa zmes okyslí roztokom 6 ml kyseliny chlorovodíkovej v 60 ml vody a vzniknutá kvapalina sa premyje toluénom. Po filtrácii sa vodný roztok odparí vo vákuu do sucha a zvyšok sa kryštalizuje zo zmesi 2-propanolu a etylacetátu.

Získa sa 6,0 g kryštalického monohydrátu hydrochloridu N,N-dimetyl-2-(2-karboxyfenyltio)benzylamínu, s teplotou topenia 96 až 99 °C.

Príklad 44

N,N-dimetyl-2-(4-karboxyfenyltio)benzylamín

Postupom ako v príklade 43a, s výnimkou použitia kyseliny 4-merkaptobenzoovej namiesto kyseliny tiosalicylovej v rovnakom množstve, sa získa 10,6 g (82 %) 2-(4-karboxyfenyltio)benzaldehydu s teplotou topenia 178 až 181 °C, ktorý kryštalizuje z 80 % vodného etanolu alebo toluénu.

Ako v príklade 43b sa spracuje zmes 5,5 g dimetylformamidu, 3,88 g 2-(4-karboxyfenyltio)benzaldehydu a 3,5 g kyseliny mravčej a získa sa 3,7 g (76 %) hydrochloridu N,N-dimetyl-2-(4-karboxyfenyltio)benzylamínu, ktorý po kryštalizácii zo zmesi etanolu a éteru má teplotu topenia 209 až 211 °C.

Príklad 45

N,N-dimetyl-2-(2-(etoxykarbonyl)fenyltio)benzylamín

6,4 g monohydrát hydrochloridu N,N-dimetyl-2-(2-karboxyfenyltio)benzylamínu (príklad 43) sa zbaví vody vysušením vo vákuu pri teplote 80 °C, odvodnená látka sa rozpustí v 160 ml etanolu a roztok sa sýti pri laboratórnej teplote počas 6 hodín plynným chlorovodíkom. Po 2 hodinách varenia pod spätným chladičom sa roztok vo vákuu odparí do sucha. K zvyšku sa pridá 50 ml vody a 15 ml vodného amoniaku a uvoľnená zásada sa vyextrahuje chloroformom. Po vysušení síranom horečnatým sa extrakt odparí vo vákuu. Získa sa 5,0 g olejovitej zásady. Jej neutralizáciou dihydrátom kyseliny oxálovej v 2-propanole sa získa hydrogénoxalát N,N-dimetyl-2-(2-(etoxykarbonyl)fenyltio)benzylamínu, ktorý po kryštalizácii z 2-propanolu má teplotu topenia 151 až 154 °C.

Príklad 46

N,N-dimetyl-2-(3-(etoxykarbonyl)fenyltio)benzylamín

Roztok 5,0 g hydrochloridu N,N-dimetyl-2-(3-karboxyfenyltio)benzylamínu (Kmoníček V. a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 56, 2468 (1991)) v 200 ml etanolu sa sýti počas 8 hodín plynným chlorovodíkom, varí sa počas 4 hodín pod spätným chladičom a spracuje sa ako v príklade 45. Získa sa 4,35 g (69 %) hydrogénoxalátu N,N-dimetyl-2-(3-(etoxykarbonyl)fenyltio)benzylamínu, ktorý po kryštalizácii z 2-propanolu má teplotu topenia 145 až 148 °C.

Príklad 47

N,N-dimetyl-2-(4-(etoxykarbonyl)fenyltio)benzylamín

Roztok 3,24 g hydrochloridu N,N-dimetyl-2-(4-karboxyfenyltio)benzylamínu (príklad 44) sa pri teplote 70 až 75 °C za miešania sýti počas 3,5 hodín bezvodým plynným chlorovodíkom. Reakčná zmes sa odparí vo vákuu, k olejovitému zvyšku sa pridá 12 ml 1,2 M NaHCO₃ a uvoľnená zásada sa vyextrahuje éterom. Vysušením a odparením extraktu sa získa 3,17 g olejovitej zásady, ktorá sa neutralizuje pomocou 1,26 g dihydrátu kyseliny oxálovej v 20 ml etanolu pri teplote 60 °C. Po ochladení a pridaní 2 ml éteru vykryštalizuje 3,48 g (86 %) hydrogénoxalátu N,N-dimetyl-2-(4-(etoxykarbonyl)fenyltio)benzylamínu, ktorý po rekryštalizácii z 98 % etanolu má teplotu topenia 172 až 173,5 °C.

Príklad 48

N,N-dimetyl-2-(2-amino-4-(metoxykarbonyl)fenyltio)benzylamín

Suspenzia 5,0 g normálneho oxalátu N,N-dimetyl-2-(2-amino-4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzylamínu (príklad 34) sa zalkalizuje vodným amoniakom a uvoľnená zásada sa extrahuje chloroformom. Extrakt sa vysuší síranom horečnatým a odparí. Zostá-

vajúca zásada sa zahrieva počas 3 hodín s 8 ml kyseliny sírovej pri teplote 100 °C. Po 16 hodinovom státi sa pridá 40 ml metanolu a zmes sa varí počas 9 hodín pod spätným chladičom. Po naliati na ľad sa zalkalizuje vodným amoniakom a uvoľnená zásada sa extrahuje éterom. Spracovaním extraktu sa získa 3,5 g olejovitej zásady N,N-dimetyl-2-(2-amino-4-(metoxykarbonyl)-fenyltio)benzylamínu, ktorá sa pôsobením roztoku chlorovodíka v étere prevedie na monohydrochlorid, ktorý po kryštalizácii zo zmesi etanolu a 2-propanolu má teplotu topenia 200 až 205 °C.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené hodnoty inhibície spätného príjmu serotonínu (5HT), noradrenalínu (NA) a inhibícia väzby paroxetínu (RA) pri niektorých zlúčeninách, pripravených postupom podľa príkladov, vo vzťahu ku známym látkam, uvedeným v stave techniky.

Tabuľka

Inhibícia spätného príjmu serotonínu (5HT) a noradrenalínu (NA) a ďalej inhibície väzby paroxetínu (PA)

príklad č.	IC ₅₀ (nmol/l)			poměr IC ₅₀ NA/5HT
	5HT	NA	PA	
A-látka	4	4 890	18	1 222
B-látka	1,6	~1 000	neuviedeno	~ 625
14	<0,01	272	13	> 27 200
16	<0,01	128	7,5	> 12 800
24	<0,01	588	32,5	> 58 800
26	<0,01	2 730	4,3-6,5	>273 000
34	0,02	9 100	0,7-5,7 ^a	455 000
35	0,25	556	0,48	2 224

kde hodnota IC₅₀ znamená koncentráciu vyvolávajúcu 50 % inhibíciu väzby [3H]paroxetínu,

a) znamená hodnoty IC₅₀ dosiahnuté pri opakovaných stanoveniach,

zlúčeniny podľa vynálezu sú označené číslami príkladov a použité vo forme solí, uvedených v príkladoch (hodnoty v tabuľke sú prepočítané na zásady),

a látky A a B, ktoré označujú známe zlúčeniny 1-(3-dimetyl-amino-propyl)-1-(4-fluórphenyl)ftalan-5-karbonitril (A-látka)

a

N,N-dimetyl-2-(4-(trifluórmetyl)-2-(hydroxymetyl)fenyltio)benzylamín (B-látka).

Z uvedeného je napríklad pri zlúčenine pripravenej postupom podľa príkladu 34 zrejmé, že zodpovedajúca zlúčenina podľa vynálezu vykazuje s ohľadom na údaj o inhibícii väzby paroxetínu v membránovej frakcii mozgu krysy dobrú prestupnosť hematoencefalickou bariérou.

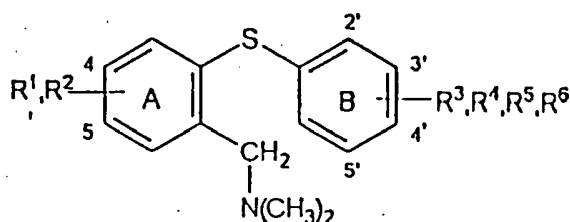
Ďalej je zrejmé, že táto zlúčenina nemá afinitu k alfa-adrenergickým muskarínovým a benzodiazepínovým receptorom, teda prakticky neinhibuje väzbu tritiových preparátov prazosínu, chinuklidinylbenzilátu a flunitrazepamu na receptory v príslušných mozgových štruktúrach. Z toho vyplýva malá pravdepodobnosť výskytu niektorých kardiovaskulárnych anticholinergných a centrálnych neutropných efektov benzodiazepínového typu.

Priemyselná využiteľnosť

Deriváty zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky prijateľné soli sú vhodné na výrobu farmaceutických prípravkov určených predovšetkým na liečbu a profylaxiu duševných depresíí, anxiózy, migrény a ďalších porúch centrálného nervového systému, pri ktorých významná úloha prislúcha mozgovému serotonínu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty N,N-dimetyl-2-(aryltio)benzylamínu všeobecného vzorca I



(I)

alebo ich soli s farmakodynamicky nezávadnými anorganickými alebo organickými kyselinami,

pričom v tomto vzorci je aspoň jeden zo substituentov R^1 a R^2 v kruhu A v polohách 4 a 5 atóm vodíka, pričom zostávajúci zo substituentov R^1 alebo R^2 v kruhu A je atóm fluóru alebo chlóru a v ňom dva až tri zo substituentov R^3 až R^6 v kruhu B v polohách 2' až 5' sú atómy vodíka,

pričom v prípade, že obidva substituenty v kruhu A sú atómy vodíka, sú substituenty v kruhu B tvorené,

buď troma atómami vodíka a jedným zo substituentov, tvorených alkylom s 1 až 3 atómami uhlíka alebo trifluórmetylom alebo metylsulfinylom alebo hydroxymetylom s výnimkou polohy 2' alebo karboxylom s výnimkou polohy 3' alebo metoxykarbonylom alebo etoxykarbonylom alebo metyltioskupinou, nitroskupinou alebo aminoskupinou,

alebo tvorených dvoma atómami vodíka, jedným atómom fluóru alebo chlóru a jedným zo substituentov, tvorených alkylom s 1 až 3 atómami uhlíka alebo trifluórmetylom alebo metylsulfinylom alebo hydroxymetylom s výnimkou polohy 2' alebo karboxylom s výnimkou polohy 3' alebo

metoxykarbonylom alebo etoxykarbonylom alebo metyltioskupinou, nitroskupinou alebo aminoskupinou, prípadne metoxyskupinou alebo hydroxylom,

alebo tvorených dvoma atómami vodíka a po jednom zo substituentov, tvorených alkylom s 1 až 3 atómami uhlíka alebo trifluórmetylom alebo metylsulfinylom alebo hydroxymetylom s výnimkou polohy 2' alebo karboxylom s výnimkou polohy 3' alebo metoxykarbonylom alebo etoxykarbonylom alebo metyltioskupinou, nitroskupinou alebo aminoskupinou,

alebo dvoma atómami vodíka a dvoma atómami fluóru alebo chlóru;

alebo v prípade, že jeden substituent v kruhu A je tvorený atómom fluóru alebo chlóru, sú substituenty v kruhu B tvorené,

buď dvoma atómami vodíka a dvoma atómami fluóru alebo chlóru,

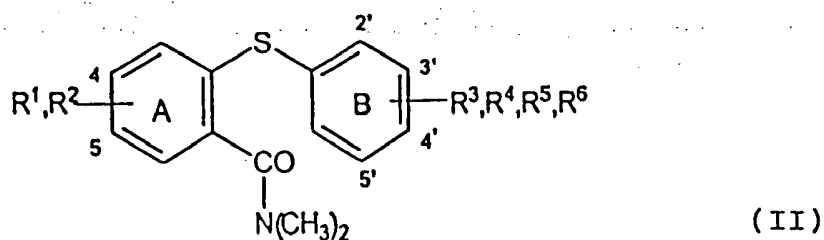
alebo dvoma atómami vodíka a jedným atómom fluóru alebo chlóru a jedným zo substituentov, tvorených alkylom s 1 až 3 atómami uhlíka alebo trifluórmetylom alebo metylsulfinylom alebo hydroxymetylom s výnimkou polohy 2' alebo karboxylom s výnimkou polohy 3' alebo metoxykarbonylom alebo etoxykarbonylom alebo metyltioskupinou, nitroskupinou alebo aminoskupinou alebo metoxyskupinou, prípadne hydroxylom,

alebo tromi atómami vodíka a jedným atómom fluóru alebo chlóru,

alebo jedným zo substituentov, tvorených alkylom s 1 až 3 atómami uhlíka alebo trifluórmetylom alebo metylsulfinylom alebo hydroxymetylom s výnimkou polohy 2' alebo karboxylom s výnimkou polohy 3' alebo metoxykarbonylom

alebo etoxykarbonylom alebo metyltioskupinou, nitroskupinou alebo aminoskupinou.

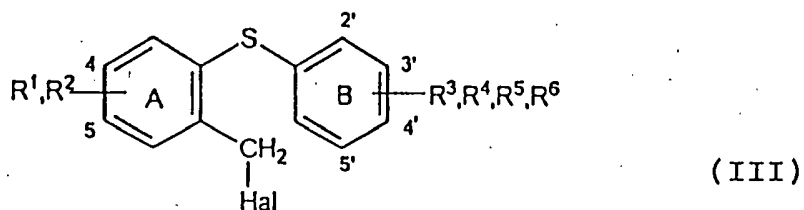
2. N,N-dimetyl-2-(2-amino-4-(trifluórmetyl)fenyltio)benzylamín a jeho soli s farmakodynamicky nezávadnými anorganickými alebo organickými kyselinami.
3. N,N-dimetyl-5-chlór-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzylamín a jeho soli s farmakodynamicky nezávadnými anorganickými alebo organickými kyselinami.
4. N,N-dimetyl-5-fluór-2-(4-(metyltio)fenyltio)benzylamín a jeho soli s farmakodynamicky nezávadnými anorganickými alebo organickými kyselinami.
5. N,N-dimetyl-2-(2,4-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzylamín a jeho soli s farmakodynamicky nezávadnými anorganickými alebo organickými kyselinami.
6. N,N-dimetyl-2-(3,4-dichlórfenyltio)-5-fluórbenzylamín a jeho soli s farmakodynamicky nezávadnými anorganickými alebo organickými kyselinami.
7. N,N-dimetyl-2-(2-amino-4-(trifluórmetyl)-5-fluórfenyltio)-benzylamín a jeho soli s farmakodynamicky nezávadnými anorganickými alebo organickými kyselinami.
8. Farmaceutický prípravok určený predovšetkým na liečbu alebo profylaxiu duševných depresívnych stavov, vyznačujúci sa tým, že ako účinnú zložku obsahuje derivát zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v zmesi s prísadami pre farmaceutické prípravky.
9. Spôsob prípravy derivátov zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že sa N,N-dimetylbenzamidý všeobecného vzorca (II)



v ktorom substituenty R^1 až R^6 sú zhodné so substituentami vo všeobecnom vzorci I a okrem toho v kruhu B tiež formyl alebo dimetylaminokarbonyl, sa redukujú diboránom generovaným "in situ" reakciou borohydridu sodného s éterátom fluoridu boritého.

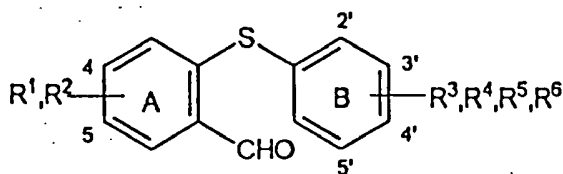
10. Spôsob prípravy derivátov zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorom jeden zo substituentov R^3 až R^6 je hydroxymetyl alebo dimetylaminometyl, redukciou zlúčenín všeobecného vzorca (II) podľa nároku 9, v ktorom jeden zo substituentov R^3 až R^6 v kruhu B je formyl, dimetylaminokarbonyl alebo karboxyl, vyznačujúci sa tým, že substituent formyl, dimetylaminokarbonyl alebo karboxyl sa redukuje súčasne.

11. Spôsob prípravy derivátov zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že benzylhalogenidy všeobecného vzorca (III),



v ktorom substituenty R^1 až R^6 sú zhodné so substituentami vo vzorci (I) a Hal znamená atóm chlóru alebo brómu, sa nechajú reagovať s dimetylaminom v organickom rozpúšťadle pri laboratórnej teplote.

12. Spôsob podľa nároku 11, vyznačujúci sa tým, že reakcia sa uskutočňuje v toluéne.
13. Spôsob prípravy derivátov zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že benzaldehydy všeobecného vzorca (IV),



(IV)

v ktorom substituenty R¹ až R⁶ sú zhodné so substituentami vo vzorci (I), sa podrobia pôsobeniu dimetylformamidu a kyseliny mravčej pri teplote 110 až 120 °C.

14. Spôsob prípravy derivátov zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorom jeden zo substituentov R³ až R⁶ v kruhu B je metylsulfinyl, vyznačujúci sa tým, že príslušný metyltioderivát sa oxiduje peroxidom vodíka v kyseline octovej pri laboratórnej teplote.
15. Spôsob prípravy derivátov zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorom jeden zo substituentov R³ až R⁶ je etoxykarbonyl, vyznačujúci sa tým, že príslušný karboxyderivát sa esterifikuje etanolom.
16. Spôsob podľa nároku 15, vyznačujúci sa tým, že esterifikácia sa uskutočňuje v prítomnosti chlorovodíka.
17. Spôsob prípravy derivátov zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorom jeden zo substituentov R³ až R⁶ je metoxykarbonyl, vyznačujúci sa tým, že príslušný trifluórmetylderivát sa hydrolyzuje kyselinou sírovou pri teplote 90 až 110 °C a následne sa esterifikuje metanolom.

18. Spôsob prípravy derivátov zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorom jeden zo substituentov R^3 až R^6 je hydroxyl, vyznačujúci sa tým, že derivát zlúčeniny vzorca (I), v ktorom jeden zo substituentov R^3 až R^6 je metoxyl, sa demetyluje.
19. Spôsob podľa nároku 18, vyznačujúci sa tým, že sa demetyluje zahrievaním s kyselinou bromovodíkovou.
20. Spôsob prípravy solí derivátov zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že zásady derivátov vzorca (I) sa neutralizujú farmakodynamicky nezávadnými anorganickými alebo organickými kyselinami.
21. Spôsob použitia derivátov zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že sú zahrnuté do výroby farmaceutických prípravkov určených predovšetkým na liečbu a profylaxiu duševných depresíí, anxiózy, migrény a ďalších porúch centrálného nervového systému, pri ktorých významná úloha prislúcha mozgovému serotonínu.