



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

№ SU (11) 1443796 A3

5D 4 C 07 C 87/34 // A 61 K 31/135

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 4028642/23-04
(22) 15.12.86
(31) 85/31071
(32) 17.12.85
(33) GB
(46) 07.12.88. Бюл. № 45
(71) Дзе Бутс Компани ПЛС (GB)
(72) Джеймс Эдвард Джеффри и Дерек
Ванбрау (GB)
(53) 547.233.07(088.8)
(56) Патент Великобритании
№ 2098602, кл. С 07 С 87/34, опублик.
1982.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГИДРОХЛОРИДА
N,N-ДИМЕТИЛ-1-[1-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-ЦИКЛО-
БУТИЛ]-3-МЕТИЛБУТИЛАМИНА В ВИДЕ МО-
НОГИДРАТА

(57) Изобретение касается аминов, в
частности способа получения гидрохло-
рида N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-
циклобутил]-3-метилбутиламина в ви-

де моногидрата, который может быть
использован при получении фармацевти-
ческого препарата. Цель - получение
негигроскопичного продукта. Процесс
ведут суспендированием гидрохлорида
N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-цик-
лобутил]-3-метилбутиламина в воде или
перекристаллизацией из воды или сме-
си воды и несмешивающегося или сме-
шивающегося с водой растворителя.
Причем в качестве несмешивающегося
с водой растворителя желателно ис-
пользовать толуол, ксилол или цик-
логексан, а в качестве смешивающего-
ся - ацетон, пропан-2-ол, промышлен-
ный метилированный спирт, 2-этокси-
этанол, 1,2-диметоксиэтан, тетрагид-
рофуран, 1,4-диоксан или метилацетат.
Способ позволяет получать продукт,
который при воздействии атмосферы в
течение 5 мес не поглощает влагу.
2 з.п. ф-лы.

№ SU (11) 1443796 A3

РПФ-12

Изобретение относится к способу получения терапевтически активного N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламина в виде его моногидрата.

Цель изобретения - разработка способа получения гидрохлорида N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламина в виде его моногидрата, позволяющего получить негигроскопичный продукт.

Пример 1. N,N-Диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин-гидрохлорид (0,5 г) растворяют в 5 мл кипящей воды. Этот раствор фильтруют в горячем состоянии, и фильтрат охлаждают. Кристаллизующийся из охлажденного фильтрата продукт собирают с помощью фильтрации и сушат в вакууме при комнатной температуре, получая моногидрат N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин-гидрохлорида (т. пл. 193-195,5°C).

Пример 2. N,N-Диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метиламин-гидрохлорид (5 г) растворяют в кипящей смеси толуола (126 мл) и воды (12,6 мл). Раствор фильтруют в горячем состоянии, и фильтрат охлаждают. Кристаллизующийся из охлажденного фильтра продукт собирают с помощью фильтрации и сушат в вакууме при комнатной температуре, получая моногидрат гидрохлорида N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламина (т.пл. 194-196°C).

Пример 3. N,N-Диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин-гидрохлорид (10 г) растворяют в кипящей смеси ацетона (110 мл) и воды (1,2 мл). Раствор фильтруют в горячем состоянии и уменьшают объем фильтрата путем отгонки 80 мл растворителя. Продукт, собранный посредством фильтрации охлажденного концентрата, сушат в вакууме при комнатной температуре, получая моногидрат N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин-гидрохлорида (т.пл. 195°C).

Примеры 4-6. Образец (1 г) N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин-гидрохлорида, который дегидратирован в вакууме при 70°C в течение 7 ч, растворяют в кипящей смеси воды (0,5 мл) и органического растворителя (4,5 мл). Раствору дают охладиться до комнатной температуры и затем хранят при 4°C в течение 3 сут. Твердое вещество собирают с помощью фильтрации, промывают органическим растворителем и сушат в вакууме при комнатной температуре в течение 18 ч, получая моногидрат N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин-гидрохлорида, т.пл. которого приведена ниже.

Пример	Растворитель	Т.пл., °C
1	Промышленный метилированный спирт	195-198 (усадка при 160)
5	Пропан-2-ол	195-198 (усадка при 163)
6	2-Этоксизетанол	194-198 (усадка при 166)

Примеры 7-11. Образец (1 г) N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин-гидрохлорида, который дегидратирован в вакууме при 70°C в течение 7 ч, обработан органическим растворителем, указанным ниже (х, мл). Затем добавляют воду (у, мл). Смесь кипятят, образовавшемуся раствору дают охладиться до комнатной температуры, затем хранят при 4°C в течение 3 ч. В примерах 10 и 11 раствор хранят при комнатной температуре в течение 18 ч, причем кристаллизацию вызывают посредством уменьшения объема раствора в токе воздуха. Твердое вещество собирают путем фильтрации, промывают органическим растворителем и сушат в вакууме при комнатной температуре в течение 18 ч, получая моногидрат N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин-гидрохлорида, т.пл. которого приведена ниже.

Пример	Растворитель	x	y	Т.пл., °C
7	1,2-Диметоксизтан	10	1	196-198 (усадка при 185)
8	Ксилол	15	1	196-198 (усадка при 166)
9	Циклогексан	30	2	193-197 (усадка при 160)
10	1,4-Диоксан	25	1	196-199 (усадка при 160)
11	Метилацетат	25	2	197-202

Примеры 12 и 13. Образец (1 г) N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламина обрабатывают 5 М хлористоводородной кислотой (1 мл) и смесь растворяют в минимальном количестве кипящего органического растворителя, указанного ниже. Образовавшемуся раствору дают охлаждаться до комнатной температуры. Твердое вещество собирают посредством фильтрации, промывают органическим растворителем и сушат в вакууме при комнатной температуре в течение 18 ч, получая моногидрат диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин-гидрохлорида, т.пл. которого показана ниже.

Пример	Растворитель	Т.пл., °C
12	Ацетон	194-197

13	Этанол	196-201
----	--------	---------

Пример 14. Образец (5 г) N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин-гидрохлорида нагревают со смесью толуола (30 мл) и пропан-2-ола (3 мл) до 90°C и дают охладиться до 72°C. Добавляют 0,9 мл воды, смесь охлаждают до 25°C, затем помещают в баню с ледяной водой в течение 30 мин. Твердое вещество собирают посредством фильтрации, промывают холодным толуолом и сушат путем отсасывания при комнатной температуре, получая моногидрат N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин-гидрохлорида. Т.пл. 193-195°C (усадка при 150-155°C).

Пример 15. Образец (24,1 г) N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин-гидрохлорида растворяют в кипящей смеси воды (72 мл) и тетрагидрофурана (7 мл), смеси дают охладиться. Твердое вещество собирают путем фильтрации, сушат при 40°C, получая моногидрат N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин-гидрохлорида (т.пл. 193-195°C).

Пример 16. Образец (48,2 г) N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин-гидрохлорида суспендируют при перемешивании с водой (145 мл) в течение 24 ч при 25°C. Твердое вещество собирают путем фильтрации и сушат путем отсасывания при комнатной температуре, получая моногидрат диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин-гидрохлорида (т.пл. 191-195,5°C).

Негигроскопичный характер продуктов, полученных в приведенных примерах, иллюстрируется следующим сравнительным экспериментом. Образец N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин-гидрохлорида дегидратируют в вакуумной печи при 60°C в течение 16 ч и хранят в эксикаторе над пентоксидом фосфора. Анализ показал, что этот материал не содержит воды. Когда этот образец подвергают воздействию атмосферы в течение 1 мес, анализ показывает, что содержание воды составляет приблизительно 3%, что соответствует око-

ло 0,6 молярного эквивалента воды. Однако, когда образец моногидрата N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-цикло-
бутил]-3-метилбутиламин-гидрохлорида 5 подвергают воздействию атмосферы в течение 5 мес, то не наблюдают увеличения содержания воды, что указывает на отсутствие поглощения воды образ-
цом.

Таким образом, предлагаемый способ 10 устраняет недостаток известного способа, в соответствии с которым образ-
зуется гигроскопичный продукт, что яв-
ляется неудобным при получении фарм- 15 препарата.

Полученный в соответствии с изоб-
ретением продукт при воздействии ат-
мосферы в течение 5 мес не поглощает 20 воду.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

1. Способ получения гидрохлорида N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфенил)-цикло-

бутил]-3-метилбутиламина в виде моно-
гидрата, о т л и ч а ю щ и й с я
тем, что N,N-диметил-1-[1-(4-хлорфе-
нил)-циклобутил]-3-метилбутиламин 5 гидрохлорид суспендируют в воде или
перекристаллизовывают из воды или сме-
си воды и несмешивающегося или сме-
шивающегося с водой растворителя.

2. Способ по п. 1, о т л и ч а ю -
щ и й с я тем, что в качестве несме-
шивающегося с водой растворителя ис-
пользуют толуол, ксилол или циклогек-
сан.

3. Способ по п. 1, о т л и ч а ю -
щ и й с я тем, что в качестве сме-
шивающегося с водой растворителя
используют ацетон, пропан-2-ол, про-
мышленный метилированный спирт, 2-
этоксизтанол, 1,2-диметоксиэтан, тет-
рагидрофуран, 1-4-диоксан или метил-
ацетат.

Составитель Л.Иоффе

Редактор Н.Тулица Техред Л.Олийных ✓

Корректор С.Шекмар

Заказ 6402/58

Тираж 370

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4