



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 26.10.1970 (P. 144080)

Pierwszeństwo: 27.10.1969 dla zastrz. 6
09.02.1970 dla zastrz. 7
17.04.1970 dla zastrz. 8
Japonia

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 20.03.1976

MKP C07d 29/00

Int.Cl.²C07D 211/10

Twórcy wynalazku: Hisao Yamamoto, Masaru Nakao, Kikuo Sasajima,
Isamu Maruyama, Shigenari Katayama

Uprawniony z patentu: Sumitomo Chemical Company Ltd. Osaka (Japonia)

Sposób wytwarzania pochodnych butyrofenonu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych butyrofenonu o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza wiązanie podwójne lub pojedyncze, R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, R₂ oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub rodnik alkilowy albo alkoksyłowy o 1—4 atomach węgla, przy czym R₂ występuje we wzorze 1 tylko wtedy, gdy A oznacza wiązanie pojedyncze, R₃ oznacza atom wodoru, grupę piperydynową, pirolidynową, morfolinową, furylową, tienylową, grupę alkiloaminową o 1—4 atomach węgla, grupę benzyloaminową, grupę o ogólnym wzorze 2, w którym symbole R₄ i R₅ oznaczają atomy wodoru lub chlorowca, rodniki alkilowe lub alkoksyłowe o 1—4 atomach węgla albo grupy trójfluorometylowe, lub też R₃ oznacza grupę o ogólnym wzorze 3, w którym R₆ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, a każdy z symboli R₇ i R₈ oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy lub alkoksyłowy o 1—4 atomach węgla, a X we wzorze 1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy lub alkoksyłowy o 1—4 atomach węgla albo grupę trójfluorometylową. Związki o wzorze 1 mają właściwości lecznicze, mianowicie powodują osłabianie czynności środkowego układu nerwowego i są cennymi środkami uspokajającymi, znieczulającymi i usmierzającymi. Na przykład, znany γ -/4-hydroksy-4-p-chlorofenylpiperidyno-/p-fluorobutyrofenon ma bardzo dobre właściwości psychotropowe.

2

Sposób wytwarzania związków o wzorze 1 jest znany z brytyjskich opisów patentowych nr nr 881893 i 1141664. Polega on na tym, że nie podstawioną przy azocie pochodną piperydiny poddaje się reakcji z pochodną halogenku 3-benzoilopropylowego, jednakże wydajność reakcji jest niewielka, nawet jeżeli proces prowadzi się w podwyższonej temperaturze w ciągu dłuższego czasu. Poza tym czystość produktu jest często niezadowalająca.

Wynalazek umożliwia wykonanie związków o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, z wysoką wydajnością, przy czym otrzymuje się produkty o wysokiej czystości. Sposób według wynalazku polega na tym, że pochodną fenylobutanolu o ogólnym wzorze 4, w którym A, R₁, R₂, R₃ i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze środkiem utleniającym, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie przeprowadza się znanym sposobem w sól addycyjną z kwasem.

Przykładami rodników alkilowych o 1—4 atomach węgla, występujących we wzorach 1—4, są rodniki takie jak metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, izobutyłowy i III-rzęd. butylowy, a przykładami grup alkoksyłowych o 1—4 atomach węgla są grupy takie jak metoksyłowa, etoksyłowa, n-propoksyłowa, izopropoksyłowa, n-butoksyłowa, izobutoksyłowa lub III-rzęd. butoksyłowa. Podstawnikami chlorowcowymi w tych

związkach są: fluor, chlor, brom lub jod, a przykładami grup alkiloaminowych o 1—4 atomach węgla są grupy takie jak metyloaminowa, etyloaminowa, izopropylaminowa i n-butyloaminowa.

W procesie prowadzonym sposobem według wynalazku jako środek utleniający stosuje się korzystnie dwutlenek manganu, kwas chromowy, chromiany, tlen, ozon, sulfotlenek dwumetylu, nadmanganian potasu, tlenek osmu lub organiczne kwasy nadtlenowe. Można też prowadzić reakcję metodą Oppenauera lub metodą fotoutleniania. Reakcję prowadzi się w środowisku wodnym lub w rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze pokojowej lub niższej albo wyższej, korzystnie w temperaturze 0—40°C. Jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się na przykład eter naftowy, eter dwuetylowy, chloroform, czterochlorek węgla, benzen, kwas octowy, aceton, pirydynę lub octan etylu.

Otrzymany związek o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wyosabnia się znanymi sposobami w postaci wolnej lub przeprowadza w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym. Korzystnie stosuje się na przykład takie kwasy jak solny, fosforowy, bromowodorowy, octowy, tiocyjanowy, propionowy, szczawiowy, cytrynowy, jabłkowy, winowy, maleinowy, fumarowy, bursztynowy, cynamonowy, benzoesowy, glikolowy, salicylowy, p-aminosalicylowy, metanosulfonowy lub askorbinowy.

Sposobem według wynalazku wytwarza się na przykład następujące związki: γ -4-hydroksy-4-fenylopiperydyno/-butyrofenon, γ -[4-hydroksy-4-(p-metylofenylo/-piperydyno)]-p-fluorobutyrofenon, γ -[4-(p-chlorofenylo/-4-hydroksypiperidyno)]-p-fluorobutyrofenon, γ -[4-hydroksy-4-(n-trójfluorometylofenylo/-piperydyno)]-p-fluorobutyrobutyrofenon, γ -[4-hydroksy-4-(p-metoksyfenylo/-piperydyno)]-p-fluorobutyrofenon, γ -[4-(2-keto-1-benzimidazolinilo/-piperydyno)]-p-fluorobutyrofenon, γ -[4-(p-chlorofenylo/-1, 2, 3, 6-czterowodoro-1-pirydylo)]-p-fluorobutyrofenon, γ -4-izopropylaminopiperidyno/-p-fluorobutyrofenon, γ -[4-etoksy-4-(2-tienilo/piperydyno)]-p-fluorobutyrofenon, γ -[4-(1-piperidilo/piperydyno)]-p-fluorobutyrofenon, γ -[4-(4-morfolilo/piperydyno)]-p-fluorobutyrofenon, γ -[4-(p-chlorofenylo/-4-hydroksypiperidyno)]-p-chlorobutyrofenon, γ -[4-(p-chlorofenylo/-4-hydroksypiperidyno)]-p-bromobutyrofenon, γ -[4-(p-chlorofenylo/-4-hydroksypiperidyno)]-p-metoksybutyrofenon, γ -[4-(p-chlorofenylo/-4-hydroksypiperidyno)]-p-metylobutyrofenon, γ -[4-(p-chlorofenylo/-4-hydroksypiperidyno)]-p-trójfluorometylobutyrofenon, γ -[4-(p-chlorofenylo/-piperydyno)]-p-fluorobutyrofe-

non, γ -[3-metylo-4-(p-chlorofenylo/-4-hydroksypiperidyno)]-p-fluorobutyrofenon.

Jeżeli w związku o ogólnym wzorze 4 symbol R_2 oznacza grupę wodorotlenową, wówczas w cząsteczce znajdują się dwie grupy wodorotlenowe. Przy utlenianiu takiego związku sposobem według wynalazku utlenia się tylko jedną grupę wodorotlenową, otrzymując grupę karbonylową, natomiast druga grupa wodorotlenowa, to jest grupa oznaczona symbolem R_2 zostaje nienaruszona. Takie selektywne utlenianie jest reakcją charakterystyczną sposobu według wynalazku i nie można było przewidzieć takiego przebiegu reakcji.

Pochodne fenylbutanolu o ogólnym wzorze 4, w którym R_2 nie oznacza grupy alkoksylowej oraz sole addycyjne tych związków z kwasami są związkami nowymi o silnym działaniu na środkowy układ nerwowy. Stosuje się je przy leczeniu stanów lękowych, psychopatycznych, zwiększonej pobudliwości, konwulsji oraz jako środki znieczulające i uśmierzające.

Wszystkie związki wytworzone sposobem według wynalazku mogą stanowić jedyną substancję czynną w tabletkach stosowanych doustnie. Tabletki zawierają oprócz substancji czynnej, 1—2% substancji wiążącej, na przykład gumy tragakantowej, 2—3% talku, 0,25—1% substancji zwiększającej poślizg, na przykład stearynianu magnezu oraz wypełniacz, na przykład laktozę w ilości stanowiącej różnicę do 100%. Dawki dzienne stanowią zwykle 1—100 mg substancji czynnej.

Przykład I. Mieszaninę 2,0 g 1-(p-fluorofenylo)-4-piperidynobutanolu-1 i 4 g drobno zmielonego dwutlenku manganu miesza się w temperaturze około 20°C w ciągu 8 godzin, po czym odsącza się otrzymany osad i przemywa go 20 ml benzenu. Po płuczynie i przesącz miesza się i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 2,0 g γ -piperidyno-p-fluorobutyrofenonu w postaci oleju, o widmie absorpcyjnym w podczerwieni charakterystycznym dla grupy $C=O$ przy długości fali 1678 cm^{-1} . Otrzymaną substancję oleistą rozpuszcza się w 20 ml eteru i nasycą gazowym chlorowodorem. Wytrącony osad przekształca się z mieszaniną etanolu z eterem, otrzymując chlorowodorek γ -piperidyno-p-fluorobutyrofenonu o temperaturze topnienia 180—181°C.

Przykłady II—X. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I wytwarza się chlorowodorki związków o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza wiązanie pojedyncze, X, R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane w tablicy 1, zaś n oznacza liczbę cząsteczek chlorowodoru związanych z 1 cząsteczką związku o wzorze 1.

Tablica 1

Numer przy- kładu	X	R ₁	R ₂	R ₃	n	Temperatu- ra topnie- nia otrzy- manego związku °C
II	p-Cl	H	H	H	1	200—202
III	m-CF ₃	H	H	H	1	177—178
IV	p-F	H	i-C ₃ H ₇	H	1	208—210
V	p-F	H	H	wzór 5	2	307—308
VI	p-F	H	H	wzór 6	2	312—315
VII	p-F	H	CH ₃	wzór 7	2	270—271
VIII	H	H	OC ₂ H ₅	wzór 8	1	167—169
IX	H	H	OC ₂ H ₅	wzór 9	1	169—170
X	p-F	H	H	wzór 10	2	268—270

Przykład XI. Do roztworu 4,0 g 1-(p-fluorofenylo)-4-[4-p-chlorofenylo(4-hydroksypiperydino)-butanolu-1 w 100 ml chloroformu dodaje się 10,0 g dwutlenku manganu w postaci mialkiego proszku i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 7 godzin, a następnie przesacza. Przesacz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rekry-
stalizuje się z wodnego roztworu acetonu, otrzymu-

jąc γ -4-(p-chlorofenylo)-4-hydroksypiperydino-p-fluorobutyrofenon o temperaturze topnienia 150—151°C.

Przykłady XII—XVI. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XI wytwarza się związki o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza wiązanie pojedyncze, a znaczenie pozostałych symboli jest podane w tablicy 2.

Tablica 2

Numer przy- kładu	X	R ₁	R ₂	R ₃	Temperatu- ra topnienia otrzymanego związku °C
XII	p-F	H	OH	wzór 11	135—137
XIII	p-F	H	OH	wzór 12	119—120
XIV	p-F	H	OH	wzór 13	123—124
XV	p-F	H	OH	wzór 14	207—209 (chlorowoderek)
XVI	p-F	H	OH	wzór 15	205—207 (chlorowoderek)

Przykład XVII. 1 g trójtlenku chromu dodaje się mieszając do 40 ml pirydyny w temperaturze 0°C. Mieszaninę miesza się następnie w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, po czym chłodzi do temperatury 0°C. Do otrzymanej mieszaniny dodaje się 1,1 g 1-(p-fluorofenylo)-4-[4-hydroksy-4-(p-metylofenylo)-piperydynobutanolu-1 i miesza w ciągu 1 godziny, chłodząc lodem. W celu wydzielenia produktu do mieszaniny reakcyjnej wlewa się 300 ml zimnej wody. Otrzymaną substancję oleistą ekstrahuje się octanem etylu, po czym warstwę octanu etylowego przemywa się 4 porcjami po 60 ml wody, a następnie suszy bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rekrytalizuje się z wodnego roztworu acetonu, otrzymując γ -(4-hydroksy-4-p-metylofenylo)piperydino)-p-fluorobutyrofenon o temperaturze topnienia 119—120°C.

Przykład XVIII. Do mieszaniny 4,0 g 1-(p-fluorofenylo)-4-[4-(2-keto-1-benzimidazolinyl)-piperydino]-butanolu-1 i 100 ml octonu mieszając i chłodząc lodem, wkrapla się roztwór kwasu chro-

mowego, wytworzony z 2 g bezwodnika chromowego, 5 ml wody i 2 ml kwasu siarkowego. Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 12 godzin, a następnie wlewa do 600 ml zimnej wody i alkalizuje 10% wodnym roztworem wodorotlenku sodu. Otrzymaną zasadę oddziela się ekstrahując dwukrotnie 100 ml chloroformu. Ekstrakty łączy się, przemywa wodą i odparowuje do sucha. Stały produkt rekrytalizuje się z wodnego roztworu acetonu, otrzymując γ -[4-(2-okso-1-benzimidazolinyl)-piperydino]-p-fluorobutyrofenon o temperaturze topnienia 171—172°C.

Przykład XIX. Do roztworu 2,0 g 1-(p-fluorofenylo)-4-[4-(2-keto-1-benzimidazolinyl)-1, 2, 3, 6-czterowodoro-1-pirydylo]-butanolu-1 w 60 ml chloroformu w temperaturze około 20°C mieszając dodaje się stopniowo dwutlenek manganu w postaci proszku. Po dodaniu mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej jeszcze w ciągu 2 godzin. Wytrącony osad odsacza się i przesacz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrytalizowuje się z roztworu dioksanu z wodą, otrzymując γ -[4-(2-keto-1-benzimidazolinyl)-1,

2, 3, 6-czterowodoro-1-pirydylo]-p-fluorobutyrofenon o temperaturze topnienia 146—147,5°C.

Przykład XX. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XIX otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym X oznacza atom fluoru w pozycji 4, A oznacza wiązanie pojedyncze, R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a R_3 oznacza grupę o wzorze 3, w którym R_6 oznacza atom wodoru, a R_7 i R_8 oznaczają rodniki metylowe. Związek ten topnieje w temperaturze 188—191°C.

Przykład XXI. Do roztworu 2,0 g 1-p-fluorofenylo-4-(4-fenylo-1, 2, 3, 6-czterowodoro-1-pirydylo)-butanolu-1 w 30 ml benzenu dodaje się 7 g dwutlenku manganu w postaci miążkiego proszku. Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 6 godzin, po czym przesącza. Przesącz za-

gęszcza się i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość przekrystalizowuje z wodnego roztworu etanolu, otrzymując γ -(4-fenylo-1, 2, 3, 6-czterowodoro-1-pirydylo)-p-fluorobutyrofenon o temperaturze topnienia 123—124°C. Produkt ten traktuje się roztworem kwasu solnego w metanolu, uzyskując sól addycyjną wytworzonego związku z kwasem solnym, o temperaturze topnienia 187—188°C.

Przykład XXII—XXXI. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XXI wytwarza się pochodne butyrofenonu o wzorze 1, w którym A oznacza wiązanie potrójne, R_1 oznacza atom wodoru, X ma znaczenie podane w tablicy 3, a R_3 oznacza grupę o wzorze 2, w którym R_4 oznacza atom wodoru, a R_5 ma znaczenie podane w tablicy 3.

Tablica 3

Numer przykładu	X	R_5	Temperatura topnienia otrzymanego związku °C	Temperatura topnienia soli addycyjnej związku z kwasem solnym °C
XXII	H	H	131—134	196—197
XXIII	H	p-Cl		197—198
XXIV	H	p-CH ₃		
XXV	H	wzór 16		
XXVI	m-F	H		193—195
XXVII	p-F	p-F	138—139	182—183
XXVIII	p-Br	H		227—229
XXIX	p-CH ₃	p-Cl		219—224
XXX	p-OCH ₃	p-Cl		
XXXI	p-OCH ₂ CH ₃	H		
				175—177

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych butyrofenonu o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza wiązanie pojedyncze lub podwójne, R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, R_2 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub rodnik alkilowy albo alkoksylowy o 1—4 atomach węgla, przy czym R_2 występuje we wzorze 1 tylko wtedy, gdy A oznacza wiązanie pojedyncze, R_3 oznacza atom wodoru, grupę piperydynową, pirolidynową, morfolinową, furylową, tienylową, grupę alkiloaminową o 1—4 atomach węgla, grupę benzyloaminową, grupę o ogólnym wzorze 2, w którym symbole R_4 i R_5 oznaczają atomy wodoru lub chlorowca, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o 1—4 atomach węgla, albo grupy trójsfluorometylowe, lub też R_3 oznacza grupę o ogólnym wzorze 3, w którym R_6 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, a każdy z symboli R_7 i R_8 oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1—4 atomach węgla, a X we wzorze 1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1—4 atomach węgla albo grupę trójsfluorometylową, **znamienny tym**, że pochodną fenylbutanolu o ogólnym wzorze 4; w którym A, R_1 , R_2 , R_3 i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze środkiem utleniającym, po czym otrzymany związek o wzo-

rze 1 ewentualnie przeprowadza się znanym sposobem w sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek utleniający stosuje się dwutlenek manganu, kwas chromowy, chromiany, tlen, ozon, dwumetylosulfotlenek, nadmanganian potasu, tlenek osmu lub organiczne kwasy nadtlenowe.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w wodzie lub rozpuszczalniku organicznym.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 0—40°.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-(p-fluorofenylo)-4-[4-(p-chlorofenylo)-4-hydroksypiperydynol]-butanol-1 utlenia się za pomocą dwutlenku manganu, otrzymując γ -(4-(p-chlorofenylo)-4-hydroksypiperydynol)-p-fluorobutyrofenon.

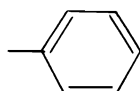
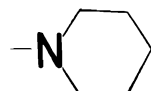
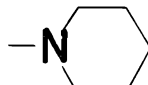
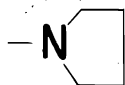
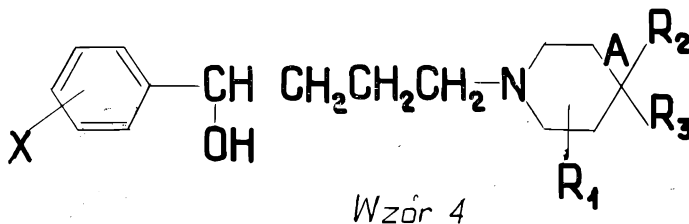
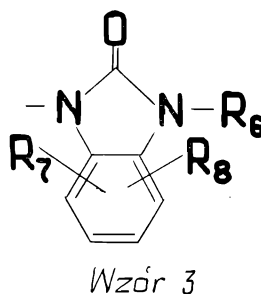
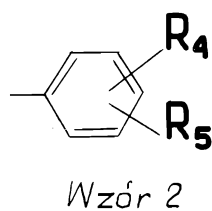
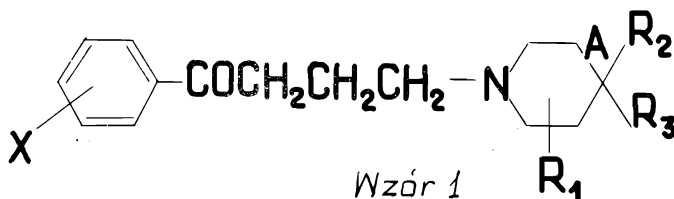
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji ze środkiem utleniającym poddaje się pochodną fenylbutanolu o ogólnym wzorze 4, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, A oznacza wiązanie pojedyncze, R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla lub rodnik alkoksylowy o 1—4 atomach węgla, a R_3 oznacza atom wodoru, grupę piperydynową, pirolidynową, morfolinową, furylową, tienylową, grupę alkiloaminową o 1—4 atomach węgla, grupę benzyloaminową, lub rodnik fenylowy, ewentualnie podstawiony rodnikiem alkilowym o 1—4

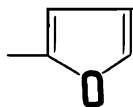
atomach węgla, albo grupę o wzorze 3, w którym R_6 , R_7 i R_8 oznaczają atomy wodoru.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji ze środkiem utleniającym poddaje się pochodną fenylobutanolu o ogólnym wzorze 4, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, A oznacza wiązanie podwójne i wobec tego podstawnik R_2 jest nieobecny, R_1 oznacza atom wodoru, a R_3 oznacza ewentualnie podstawiony rodnik fenyłowy o wzorze 2, w którym R_4 oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla

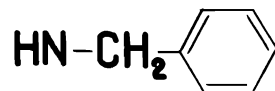
lub grupę alkoksyłową o 1—11 atomach węgla albo grupę trójfluorometylową, a R_5 oznacza atom wodoru.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji ze środkiem utleniającym poddaje się pochodną fenylobutanolu o ogólnym wzorze 4, w którym A oznacza wiązanie pojedyncze, R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę wodorotlenową, R_3 oznacza ewentualnie podstawiony rodnik fenyłowy o wzorze 2, w którym R_4 i R_5 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a X oznacza atom chlorowca.

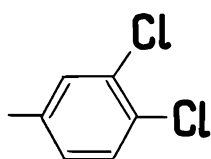




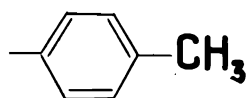
Wzór 9



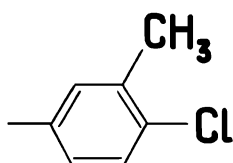
Wzór 10



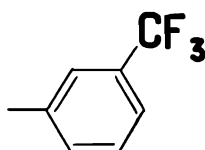
Wzór 11



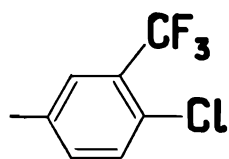
Wzór 12



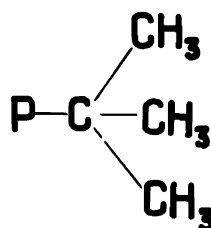
Wzór 13



Wzór 14



Wzór 15



Wzór 16