



**NORGE**

**[NO]**

**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 135870**

(51) Int. Cl.<sup>2</sup> C 07 D 211/52, C 07 D 401/04

(21) Patensøknad nr. 709/71

(22) Inngitt 25.02.71

(23) Løpedag 26.10.70

(62) Avdelt fra søknad nr. 4060/70

(41) Alment tilgjengelig fra 05.05.71

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 07.03.77

(30) Prioritet begjært 04.11.69, 03.02.70, 06.02.70, Japan,  
88513/69, 9688/70, 10930/70

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av  
terapeutisk virksomme fenylbutanolderivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LTD.,  
15, Kitahama-5-chome,  
Higashi-ku, Osaka,  
Japan.

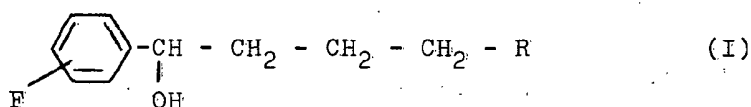
(72) Oppfinner HISAO YAMAMOTO, Nishinomiya-shi,  
MASARU NAKAO, Toyonaka-shi,  
KIKUO SASAJIMA, Toyonaka-shi,  
ISAMU MARUYAMA, Minoo-shi,  
SHIGENARI KATAYAMA, Takarazuka-shi,  
Japan.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

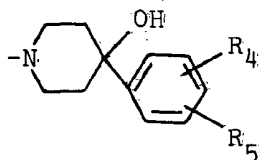
(56) Anførte publikasjoner Norsk patent nr. 117860, 105563  
Britisk patent nr. 974711  
H.O. House: "Modern Synthetic Reactions", W.A.  
Benjamin Inc., New York, Amsterdam (1965) s. 32-35  
Roger Adams: "Org. Reactions VI" s. 474-6 og s.  
494-6 (New York, London 1957)  
Houben-Weyl: "Meth. Org. Chemie", 4. utg. bind XI/1  
s. 576 (Stuttgart 1957).

135870

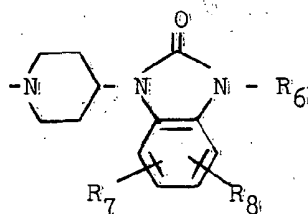
Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av fenylbutanolderivater med virkning på sentralnervesystemet. De nevnte fenylbutanolderivater har den generelle formel:



hvor R betegner en gruppe med formelen:



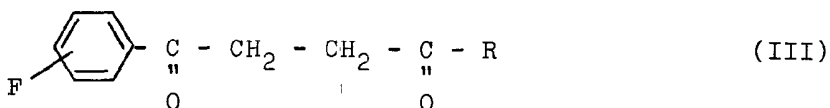
hvor  $R_4$  og  $R_5$  hver danner et hydrogen- eller halogen-atom eller en  $C_1-C_4$  alkyl-,  $C_1-C_4$  alkoksy- eller trifluormetyl-gruppe; eller en gruppe med formelen:



hvor  $R_6$  betegner et hydrogenatom eller en  $C_1-C_4$  alkylgruppe og  $R_7$  og  $R_8$  hver betegner et hydrogen- eller halogen-atom, en  $C_1-C_4$  alkylgruppe eller  $C_1-C_4$  alkoksygruppe, samt deres farmasøytisk anvendelige salter, kjennetegnet ved at et benzoylpropionamidderivat med formelen:

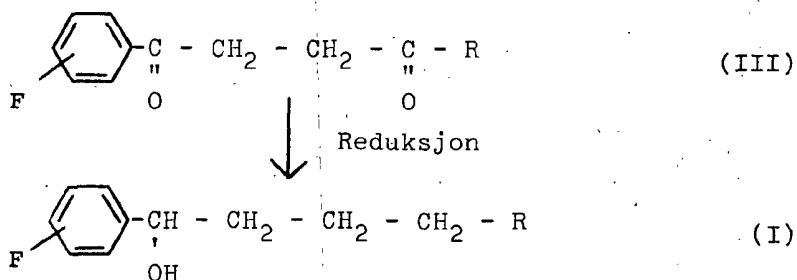
135870

2



hvor R har den ovenfor angitte betydning, omsettes med et reduksjonsmiddel, hvorefter de fremstilte produkter, om ønsket, omdannes til farmasøytisk anvendelige salter.

Derivater med formel I kan således fremstilles på kjent måte ved hjelp av følgende reaksjoner:



hvor R har den ovenfor angitte betydning.

Denne fremgangsmåte foretas således ved at et benzoylpropionamidderivat med formel III omsettes med et reduksjonsmiddel.

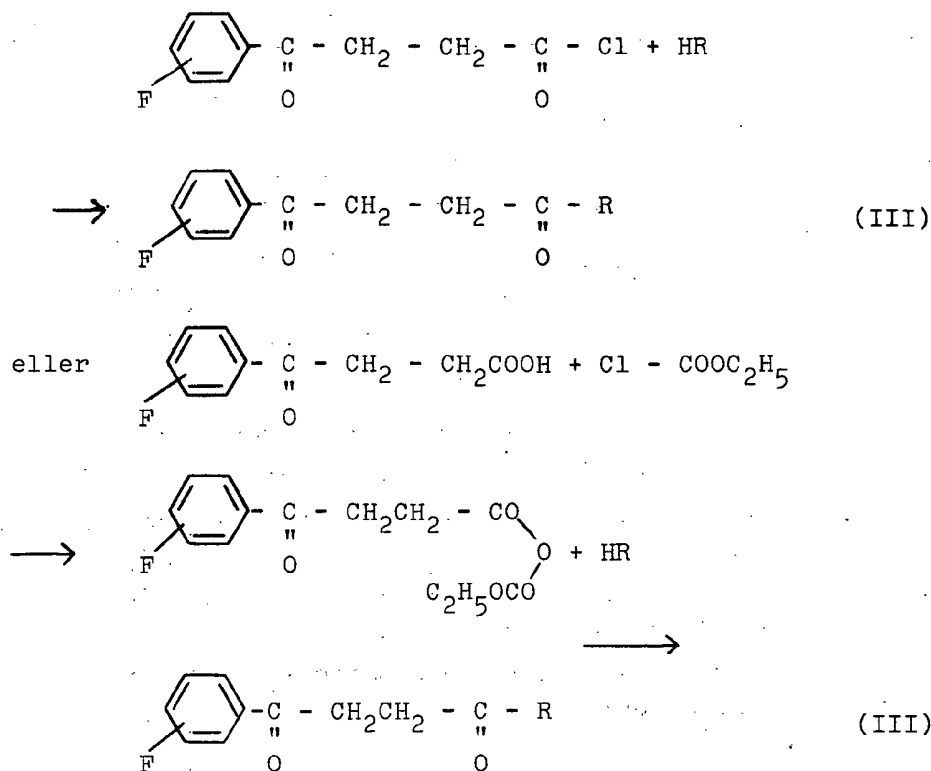
Reduksjonen foretas i et egnet organisk oppløsningsmiddel under anvendelse av forskjellige reduksjonsmidler. Eksempler på foretrukne reduksjonsmidler er komplekse forbindelser av metallhydrider og spesielt foretrukket er litiumaluminiumhydrid, diborán eller natriumborhydrid - en halogenert metallisk forbindelse. Reduksjonsmidlene kan anvendes i støkiometrisk mengde eller i et overskudd og de aktuelle fenylbutanolderivater oppnås vanligvis med høyt utbytte. Reaksjonen utføres ved en temperatur i området fra 0°C til oppløsningsmidlets kokepunkt, fortrinnsvis fra 10 - 100°C. I det tilfelle det anvendes en kompleks forbindelse av et metallhydrid som reduksjonsmiddel, omfatter oppløsningsmidlene som kan benyttes i foreliggende fremgangsmåte dietyleter, di-n-butyleter, tetrahydrofuran, dioksan, metylal, N-etyl-morfolin, dietylenglykol-dimetyleter, etylenglykol-dimetyl-eter, osv.

Etter at reaksjonen er ferdig, blir overskuddet av tilstedeværende reduksjonsmiddel og den komplekse forbindelse som

måtte være dannet av dette, dekomponert ved tilsetning av vann, en alkohol, etylacetat eller lignende, hvorefter det ønskede fenylbutanolderivat kan isoleres eller om nødvendig ytterligere renses ved f.eks. omkrystallisering. Produktet kan om ønsket omdannes til et syreaddisjonssalt derav ved behandling med en mineralsyre eller organisk syre. Nevnte salt kan dannes med f.eks. saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, hydrobromsyre, tiocyan-syre, eddiksyre, propionsyre, oksalsyre, sitronsyre, eplesyre, vinsyre, fumarsyre, maleinsyre, ravsyre, glykolsyre, benzosyre, kanelisyre, p-aminosalicylsyre, salicylsyre, metansulfonsyre, ascorbinsyre, osv.

I henhold til foreliggende analogifremgangsmåte får man fenylbutanolderivatene med formel I i høyt utbytte. Foreliggende analogifremgangsmåte er derfor en utmerket teknisk metode på grunn av dens enkelhet og at den gir høye utbytter, etc.

Benzoylpropionamidderivater med formel III som benyttes som utgangsstoffer i henhold til foreliggende fremgangsmåte kan lett syntetiseres ut fra lett tilgjengelige forbindelser, f.eks. ved hjelp av følgende reaksjonsskjema:



135870

hvor R har den ovenfor angitte betydning.

Fenylbutanolderivater med formel I og deres syreaddisjonssalter er nyttige som anti-psykotoniske, anti-emosjonelle, krampestillende, psykosestillende og smertestillende legemidler.

De farmasøytisk aktive fenylbutanolforbindelser som fremstilles ifølge den foreslåtte fremgangsmåte kan f.eks. blandes i tabletter for oral administrasjon, som eneste aktive bestanddel. Fremgangsmåten for fremstilling av de aktuelle benzoylpropionamidderivater med formel III illustreres ved de følgende referanseeksempler:

Referanseeksempel 1 (utgangsstoff)

Til en omrørt oppløsning av 35 g  $\beta$ -(p-fluorbenzoyl)-propionsyre, 19 g trietylamin og 900 ml kloroform ble det dråpevis tilsatt 19,4 g etylklorformiat ved en temperatur under  $-5^{\circ}\text{C}$ . Omrøringen ble fortsatt i 1/2 time ved en temperatur under  $0^{\circ}\text{C}$ . Til den oppnådde blanding ble det under avkjøling tilsatt 32 g 4-(p-klorfenyl)-4-hydroksypiperidin i porsjoner, og omrøringen ble fortsatt i ytterligere 2 timer. Blandingen ble hensatt natten over ved romtemperatur og deretter helt i 600 ml varmt vann (ca.  $40^{\circ}\text{C}$ ). Det organiske lag ble isolert og vasket først med 400 ml 5 % vandig natriumhydroksydoopløsning og deretter med 2 x 400 ml varmt vann. Den oppnådde oppløsning ble konsentrert under forminskett trykk til en rest. Resten ble trituret med 200 ml varm heksan og deretter avkjølt i flere timer. Det utskilte faste stoff ble frafiltrert og vasket med heksan hvilket ga 53,5 g 1-{ $\beta$ -(p-fluorbenzoyl)-propionyl}-4-(p-klorfenyl)-4-hydroksypiperidin, smp.  $151-152^{\circ}\text{C}$ .

Referanseeksempler 2-3 (utgangstoffer)

Under anvendelse av samme metode som i det ovenfor angitte eksempel ble følgende forbindelser oppnådd:

1-{ $\beta$ -(p-fluorbenzoyl)propionyl}-4-(p-klorfenyl)-4-hydroksypiperidin, smp.  $151-152^{\circ}\text{C}$ ,

1-{1-(p-fluorbenzoylpropionyl)-4-piperidyl}-2-oksobenzimidazol, fargeløse krystaller, smp.  $205-206^{\circ}\text{C}$ .

Den foreliggende analogifremgangsmåte skal illustreres med de følgende eksempler:

135870

Eksempel 1

Til en blanding av 2,0 g litiumaluminiumhydrid og 50 ml tetrahydrofuran ble det gradvis tilsatt en oppløsning av 5,0 g 1-{ $\beta$ -(p-fluorbenzoyl)propionyl}-4-(p-klorfenyl)-4-hydroksypiperidin i 40 ml tetrahydrofuran. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og ved 50 - 65°C i 4 timer. Deretter ble 15 ml kaldt vann tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen mens blandingen ble holdt under 20°C i et isbad. Bunnfallet ble frafiltrert og tetrahydrofuranen ble fjernet fra filtratet ved destillasjon under forminsket trykk. Resten ble holdt avkjølt i 2 timer og det resulterende faste stoff ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket, hvilket ga 1-(p-fluorfenyl)-4-{4-(p-klorfenyl)-4-hydroksypiperidino}-1-butanol, smp. 128-130°C.

Eksempel 2

Til en omrørt blanding av 2,0 g litiumaluminiumhydrid og 180 ml tetrahydrofuran ved romtemperatur ble 4,6 g 1-{1-( $\beta$ -p-fluorbenzoylpropionyl)-4-piperidyl}-2-oksobenzimidazolin tilsatt i porsjoner i løpet av ca. 10 min. Blandingen ble videre omrørt ved romtemperatur i 1 time hvorefter den ble gradvis oppvarmet til 60°C i løpet av 1 time, omrørt i ytterligere 4 timer ved 60 - 65°C og deretter avkjølt i is. Til denne reaksjonsblanding ble det forsiktig tilsatt 20 ml kaldt vann og det dannede bunnfall ble frafiltrert. Til filtratet ble det tilsatt 6 ml eddiksyre og tetrahydrofuranen ble fjernet ved destillasjon under forminsket trykk. Resten ble gjort svakt alkalisk ved tilsetning av 14 % vandig ammoniakk og det faste bunnfall ble oppsamlet ved filtrering, tørket og omkrystallisert fra toluen, hvilket ga et hvitt krystallinsk pulver av 1-(p-fluorfenyl)-4-{4-(2-okso-1-benzimidazoliny)-piperidino}-1-butanol, smp. 160 - 161°C.

Ifølge ovenstående fremgangsmåter har man fremstilt følgende forbindelser, eksempelvis:

- (B) 1-(p-fluorfenyl)-4-{4-(p-klorfenyl)-4-hydroksypiperidino}-1-butanol, smp. 128 - 130°C,
- (C) 1-(p-fluorfenyl)-4-(4-hydroksy-4-fenylpiperidino)-1-butanol, smp. 128 - 130°C,
- (D) 1-(p-fluorfenyl)-4-{4-hydroksy-4-(3-trifluormetylphenyl)-piperidino}-1-butanol, smp. 136-137°C,

- (E) 1-(p-fluorfenyl)-4-{4-(2-oksobenzimidazoliny1)piperidino}-1-butanol, smp. 160 - 161°C,  
(F) 1-(p-fluorfenyl)-4-{4-hydroksy-4-(4-metylfenyl)piperidino}-1-butanol. smp. 138 - 141°C,  
(G) 1-(p-fluorfenyl)-4-{4-hydroksy-4-(4-metoksyfenyl)-piperidino}-1-butanol, smp. 171 - 175°C (hydroklorid).

Man har sammenlignet virkningen av to kjente forbindelser på området med virkningen av forbindelser fremstilt i henhold til foreliggende analogifremgangsmåte.

#### Sammenligningsforsøk

##### Undersøkte forbindelser:

##### Kjente forbindelser:

Haloperidol [4-{4-(p-klorfenyl)-4-hydroksypiperidino}-p-fluorbutyrofenon],  
klorpromazin {2-klor-10-(3-dimetylaminopropyl)-fentiazin}.

Forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse

B - G ovenfor.

Ved forsøkene ble det altså som kjente forbindelser benyttet haloperidol som ligner de ifølge oppfinnelsen fremstilte forbindelser med hensyn til struktur og bruk, samt klorpromazin som er en representativ forbindelse med en anvendelse i likhet med den til de ifølge oppfinnelsen fremstilte forbindelser. Begge disse kjente forbindelser er anti-psykotiske midler.

##### Forsøksmetoder:

- (1) Anti-apomorfin-aktivitetstest, ifølge P.A.J. Janssen et al., "Arzneimittel Forschung", Vol. 15, s. 104 (1965),
- (2) Anti-tremorin-aktivitetstest, ifølge P.S.J. Spencer, "Brit. J. Pharmacol.", Vol. 25, side 442 (1965).

##### Resultater:

De ved forsøkene oppnådde resultater er angitt i nedenstående tabell:

Tabell

| Forbindelse  | Anti-apomorfin aktivitet hos rotter (a) ED <sub>50</sub> (mg/kg, s.c.) | Anti-tremorin aktivitet hos rotter (b) ED <sub>50</sub> (mg/kg, p.o.) | (b)/(a) | Catalepsi x |
|--------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------|-------------|
| Haloperidol  | 0,3                                                                    | >30                                                                   | >30     | +++         |
| B            | 2                                                                      | 10                                                                    | 5       | -           |
| C            | 20                                                                     | 20                                                                    | 1       | -           |
| D            | 3                                                                      | 10                                                                    | 3,3     | -           |
| E            | 3                                                                      | 20                                                                    | 6,7     | -           |
| F            | 4                                                                      | 10                                                                    | 2,5     | -           |
| G            | 10                                                                     | 10                                                                    | 1       | -           |
| Klorpromazin | 3                                                                      | >60                                                                   | >20     | ++          |

\* Cataleptogenisk virkning hos rotter ved doseringsnivået for anti-apomorfin ED<sub>50</sub>.

- Ingen catalepsi

+ Mild catalepsi

++ Moderat catalepsi

+++ Sterk catalepsi

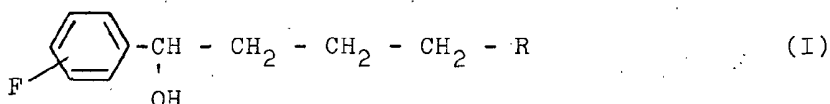
Som det klart fremgår fra ovenstående tabell har forbindelsene som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse kraftig neuroleptisk aktivitet i likhet med den til klorpromazin og samtidig en anti-tremorin effekt, og videre har nevnte forbindelser meget svak cataleptogenisk effekt som bivirkning. Forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen har således meget gode farmakologiske egenskaper og er nyttige som nye psykotropiske legemidler.

135870

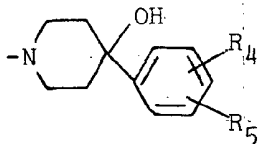
8

P a t e n t k r a v

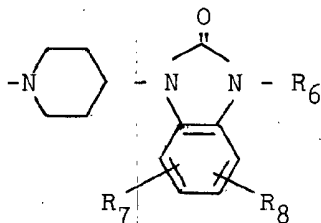
Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk virksomme fenylobutanolderivater med den generelle formel:



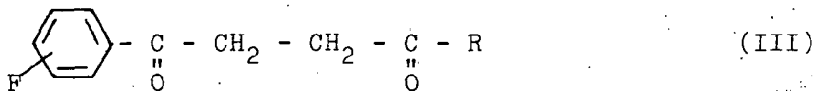
hvor R er en gruppe med formelen:



hvor  $\text{R}_4$  og  $\text{R}_5$  hver er et hydrogen- eller halogenatom, eller en  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alkyl-,  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alkoksy- eller trifluormetyl-gruppe, eller en gruppe med formelen:



hvor  $\text{R}_6$  er et hydrogenatom eller en  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alkylgruppe og  $\text{R}_7$  og  $\text{R}_8$  hver er et hydrogen- eller halogenatom, en  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alkyl- eller  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alkoksygruppe; samt farmasøytisk aksepterbare salter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t e t b e n z o y l p r o p i o n - a m i d d e r i v a t m e d f o r m e l e n :



hvor R har den ovenfor angitte betydning, omsettes med et reduksjonsmiddel, hvorefter, om ønsket, det således erholdte produkt omdannes til farmasøytisk akseptable salter derav.