



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) **204 084**

Int.Cl.³ 3(51) C 07 C103/76
C 07 D213/81

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 C/ 2342 457

(22) 21.10.81

(44) 16.11.83

(71) siehe (72)

(72) MEISEL, PETER, DIPL.-CHEM.; LABAN, GUNTER, DR. DIPL.-CHEM.; KRETZSCHMAR, EGON, DR. DIPL.-CHEM.;
KIRSTEN, WOLFGANG, DR. DIPL.-CHEM.; DD;

(73) siehe (72)

(74) VEB ARZNEIMITTELWERK DRESDEN, BFN, PATENTG. 8122 RADEBEUL WILHELM-PIECK-STR. 35

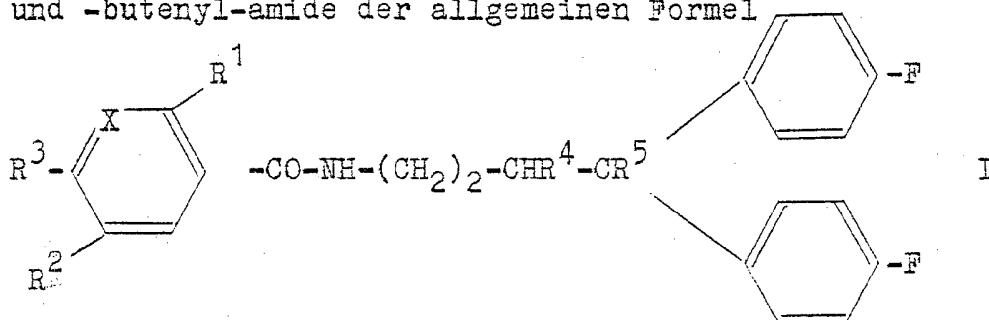
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG NEUER N-ACYLIERTER 4,4-BIS-(4'-FLUORPHENYL)-BUTYL- UND
-BUTENYL-AMIDE

(57) Neue N-acylierte 4,4-Bis-(4'-fluorphenyl)-butyl- und butenyl-amide der allgemeinen Formel I
worin R¹ Wasserstoff, Halogen oder O-Alkyl, R² Wasserstoff oder Halogen, R³ Wasserstoff,
Halogen, NH₂ oder CN, R⁴ und R⁵ entweder beide Wasserstoff oder beide zusammen eine
zusätzliche C-C-Bindung und X CH oder N bedeuten, können dadurch hergestellt werden, daß
man ein Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel II mit einem Amin der allgemeinen Formel III
worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und X die oben genannte Bedeutung besitzen und Y Chlor oder O-Alkyl
bedeutet, umsetzt. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I wirken neuroleptisch und eignen
sich zur Behandlung von psychischen Erkrankungen.

Verfahren zur Herstellung neuer N-acylierter 4,4-Bis-(4-fluorphenyl)-butyl- und -butenyl-amide

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer N-acylierter 4,4-Bis-(4-fluorphenyl)-butyl- und -butenyl-amide der allgemeinen Formel



worin R^1 Wasserstoff, Halogen oder O-Alkyl, R^2 Wasserstoff oder Halogen, R^3 Wasserstoff, Halogen, NH_2 oder CN, R^4 und R^5 entweder beide Wasserstoff oder beide zusammen eine zusätzliche C-C-Bindung und X CH oder N bedeuten.

Diese Verbindungen wirken neuroleptisch und eignen sich zur Behandlung von psychischen Erkrankungen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Nachteile der bekannten Neuroleptika stellen Eigenkatalepsie und toxische Nebenwirkungen dar. Säureamide der allgemeinen Formel I sind bisher nicht bekannt.

Verbindungen der ähnlichen Struktur



worin R und R'' unter anderem auch Wasserstoff und Aralkyl und R' unter anderem auch ein mit Halogen und/oder Alkoxy ein bis dreifach substituiertes Aralkylradikal sein können, werden auf komplizierte Weise durch Reaktion von Olefinen mit Nitrilen in Gegenwart von Fluorwasserstoff und nachfolgender Hydrolyse eines intermediär gebildeten Imidoxyfluorids erhalten (Phillips Petroleum Co., CA-PS 860 366).

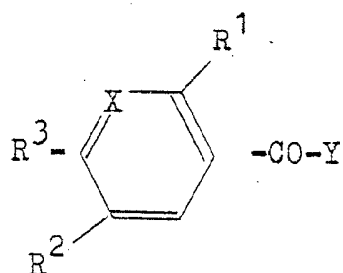
Ziel der Erfindung

Durch die Erfindung werden neue Neuroleptika auf technisch einfache Weise erhalten, welche die Nachteile der bisher bekannten Wirkstoffe nicht besitzen.

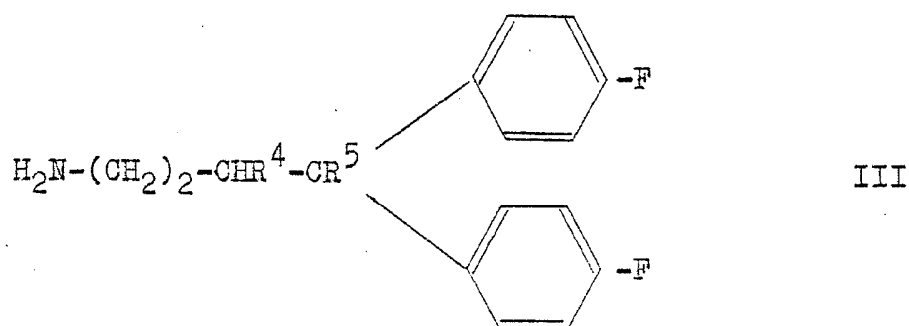
Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung hat die Aufgabe, neue Neuroleptika aufzufinden, welche die Nachteile der bisher bekannten Wirkstoffe nicht besitzen. Des weiteren sollen Syntheseverfahren gefunden werden, die eine Herstellung dieser Pharmaka in technisch vergleichsweise einfacher Art ermöglichen.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung können die Verbindungen der allgemeinen Formel I dadurch hergestellt werden, daß man ein Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel



mit einem Amin der allgemeinen Formel



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und X die oben genannte Bedeutung besitzen und Y Chlor oder O-Alkyl bedeutet, umgesetzt.

Die Umsetzung wird in inerten organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise unter Rückflußbedingungen, in An- oder Abwesenheit von Kondensationsmitteln bzw. Katalysatoren durchgeführt.

Vorteilhaft ist die Anwendung von HCl-Akzeptoren, wie Alkalicarbonaten (bei $Y = Cl$) oder von basischen Kondensationsmitteln, wie Natriumalkoholat (bei $Y = O-Alkyl$).

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

p-Fluorbenzoesäure-N-[4,4-bis-(4'-fluorphenyl)-butyl]-7-amid $C_{23}H_{20}F_3NO$

3,96 g (0,025 Mol) p-Fluorbenzoylchlorid, 7,44 g (0,025 Mol) 4,4-Bis-(4'-fluorphenyl)-butylamin-Hydrochlorid, 21,2 g (0,2 Mol) wasserfreie Soda und 130 ml wasserfreies Toluol werden 10 Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Man saugt vom anorganischen Salz ab und engt das Filtrat ein. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 6 g (63 % der Theorie) Fp. 101 - 103° C

Beispiel 2

p-Brombenzoesäure-N-[4,4-bis-(4'-fluorphenyl)-butyl]-7-amid $C_{23}H_{20}F_2BrNO$

10,7 g (0,05 Mol) p-Brombenzoesäuremethylester, 14,9 g (0,05 Mol) 4,4-Bis-(4'-fluorphenyl)-butylamin-Hydrochlorid, 0,13 Mol Natriummethylat (gelöst in Methanol) und 260 ml wasserfreies Toluol werden 60 Stunden am Rückfluß erhitzt. Man saugt ab und wäscht das Filtrat zweimal mit je 100 ml Wasser. Die organische Phase wird eingeengt und der Rückstand aus Butanol umkristallisiert.

Ausbeute: 12,6 g (56 % der Theorie) Fp. 111 - 113° C

Beispiel 3

2-Methoxy-4-amino-5-chlor-benzoesäure-N-[4,4-bis-(4'-fluorphenyl)-4-butenyl]-7-amid $C_{24}H_{21}F_2ClN_2O_2$

10,8 g (0,05 Mol) 2-Methoxy-4-amino-5-chlor-benzoesäure-methylester, 14,8 g (0,05 Mol) 4,4-Bis-(4'-fluorphenyl)-4-butenylamin-Hydrochlorid, 0,1 Mol Natriummethylat (gelöst in Methanol) und 200 ml wasserfreies Toluol werden 72 Stunden am Rückfluß erhitzt. Danach wird abgesaugt, das Filtrat zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen und eingeeengt. Den Rückstand kristallisiert man aus Butanol um.

Ausbeute: 15 g (68 % der Theorie) Fp. 135 - 137° C

Beispiel 4

2-Methoxy-4-amino-5-chlor-benzoesäure-N-[4,4-bis-(4'-fluorphenyl)-butyl]-7-amid $C_{24}H_{23}ClF_2N_2O_2$

10,8 g (0,05 Mol) 2-Methoxy-4-amino-5-chlor-benzoesäure-methylester, 14,9 g (0,05 Mol) 4,4-Bis-(4'-fluorphenyl)-butylamin-Hydrochlorid, 0,1 Mol Natriummethylat (in Methanol) und 200 ml wasserfreies Toluol werden 72 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 3 angegeben.

Ausbeute: 16,3 g (73 % der Theorie) Fp. 133 - 134° C
(Butanol)

Beispiel 5

o-Chlorbenzoesäure-N- $\lceil$ 4,4-bis-(4'-fluorphenyl)-4-butenyl $\rceil$ -amid $C_{23}H_{20}ClF_3NO$

8,5 g (0,05 Mol) o-Chlorbenzoesäuremethylester, 14,8 g (0,05 Mol) 4,4-Bis-(4'-fluorphenyl)-butenylamin-Hydrochlorid, 0,1 Mol Natriummethylat (in Methanol) und 200 ml wasserfreies Toluol werden 72 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 3 angegeben.

Ausbeute: 12,9 g (65 % der Theorie), Fp. 123 - 125 ° C
(Toluol)

Beispiel 6

Nicotinsäure-N- $\lceil$ 4,4-bis-(4'-fluorphenyl)-4-butenyl $\rceil$ -amid $C_{22}H_{18}F_2N_2O$

6,9 g (0,05 Mol) Nicotinsäuremethylester, 14,8 g (0,05 Mol) 4,4-Bis-(4'-fluorphenyl)-butenylamin-Hydrochlorid, 0,1 Mol Natriummethylat (in Methanol) und 200 ml wasserfreies Toluol werden 72 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 3 angegeben.

Ausbeute: 15,6 g (78 % der Theorie), Fp. 103 - 104 °C
(Cyclohexan)

Beispiel 7

o-Methoxybenzoesäure-N-[4,4-bis-(4'-fluorphenyl)-butyl]-7-amid $C_{24}H_{23}F_2NO_2$

8,3 g (0,05 Mol) o-Methoxybenzoesäuremethylester, 14,9 g (0,05 Mol) 4,4-Bis-(4'-fluorphenyl)-butylamin-Hydrochlorid, 0,1 Mol Natriummethylat (in Methanol) und 200 ml wasserfreies Toluol werden 60 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 3 angegeben.

Ausbeute: 15,6 g (78 % der Theorie), Fp. 103 - 104° C

Beispiel 8

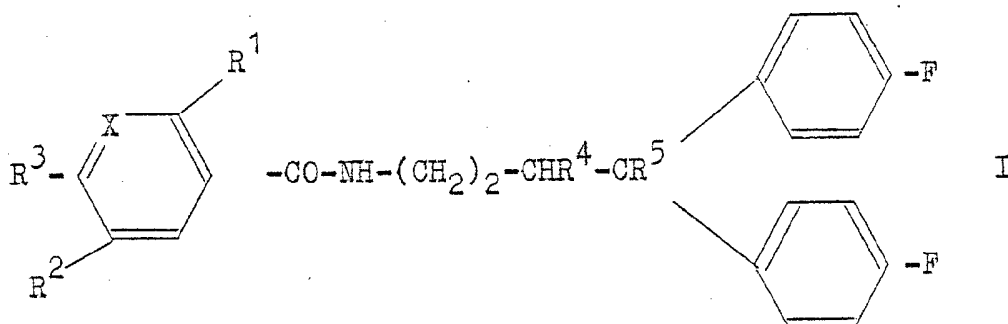
p-Cyanbenzoesäure-N-[4,4-bis-(4'-fluorphenyl)-butyl]-7-amid $C_{24}H_{22}F_2N_2O$

8,3 g (0,05 Mol) p-Cyanbenzoesäurechlorid, 260 ml trockenes Toluol, 14,9 g (0,05 Mol) 4,4-Bis-(4'-fluorphenyl)-butylamin-Hydrochlorid und 42,4 g (0,4 Mol) wasserfreie Soda werden 5 Stunden unter Rühren und Rückfluß gehalten. Man saugt vom anorganischen Salz ab und engt das Filtrat ein. Der Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert.

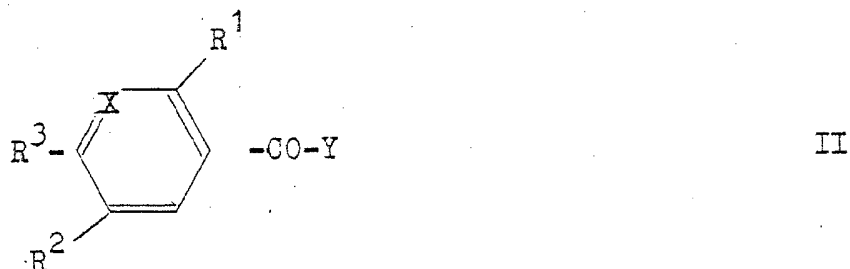
Ausbeute: 17,1 g (87 % der Theorie), Fp. 131 - 133° C
(Isopropanol)

Patentansprüche

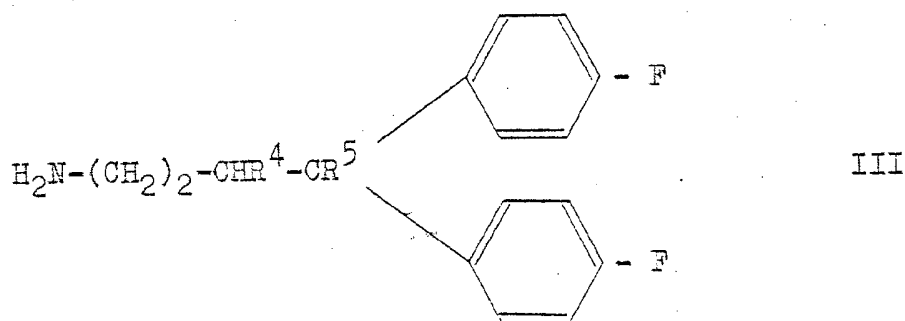
1. Verfahren zur Herstellung neuer N-acylierter 4,4-Bis-(4'-fluorphenyl)-butyl- und -butenyl-amide der allgemeinen Formel



worin R^1 Wasserstoff, Halogen oder O-Alkyl, R^2 Wasserstoff oder Halogen, R^3 Wasserstoff, Halogen, NH_2 oder CN, R^4 und R^5 entweder beide Wasserstoff oder beide zusammen eine zusätzliche C-C-Bindung und X CH oder N bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel



mit einem Amin der allgemeinen Formel



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und X die oben genannte Bedeutung besitzen und Y Chlor oder O-Alkyl bedeutet, umgesetzt.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in einem inerten organischen Lösungsmittel durchführt.
3. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Anwesenheit von basischen Kondensationsmitteln bzw. Katalysatoren durchführt.
4. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung, wenn $Y = Cl$ ist, in Gegenwart von HCl-Acceptoren wie Alkalikarbonaten durchführt.
5. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung, wenn $Y = O\text{-Alkyl}$ bedeutet, in Gegenwart von basischen Kondensationsmitteln wie Natriumalkoholat durchführt.