

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

O P I S P A T E N T O W Y 101830

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 19.03.73 (P. 161362)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.12.75

Opis patentowy opublikowano: 15.05.1979

Int. Cl.³.

C07D 211/48

C07D 401/04

C07D 471/10

C07D 295/10

C07D 217/04

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego

Państwa Rzeczpospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sumitomo Chemical Company, Limited,
Osaka (Japonia)

Sposób wytwarzania pochodnych butyrofenonu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych butyrofenonu o wzorze 1, w którym Z oznacza II-rzędową grupę aminową o wzorze 5, korzystnie o wzorze 17, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, R² i R³ niezależnie oznaczają atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1-4 atomach węgla lub grupę trójfluorometylową, a n oznacza liczbę zero lub 1, albo Z oznacza II-rzędową grupę aminową o wzorze 6, w którym R⁴ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, R⁵ i R⁶ niezależnie oznaczają atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, a linia przerywana oznacza ewentualne wiązanie między atomami węgla w położeniu 3- i 4- pierścienia piperidynowego, albo Z oznacza II-rzędową grupę aminową o wzorze 7, korzystnie o wzorze 18, w którym R⁷ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, a R⁸ oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową o 1-4 atomach węgla lub grupę alkoksylową o 1-4 atomach węgla, albo Z oznacza II-rzędową grupę aminową o wzorze 8, w którym R⁹ oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1-4 atomach węgla lub trójfluorometylową, a n oznacza liczbę zero, 1 lub 2, albo Z oznacza II-rzędową grupę aminową o wzorze 9, w którym R¹⁰ oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę hydroksylową, grupę alkilową o 1-4 atomach węgla lub grupę alkoksylową o 1-4 atomach węgla, Ar oznacza grupę o wzorze 3 lub grupę o wzorze 4, w którym W oznacza II-rzędową grupę aminową taką jak określano dla Z, grupę morfolinową, piperidynową, piperidynową lub grupę o wzorze 10, w którym R¹¹ i R¹² każdy niezależnie oznaczają atom wodoru, grupę alkilową o 1-8 atomach węgla, grupę hydroksy-alkilową o 1-8 atomach węgla, grupę alkilową o 1-8 atomach węgla, podstawioną grupą alkoksylową o 1-4 atomach węgla, grupę alkilową o 1-8 atomach węgla podstawioną grupą dwu-/C₁-C₄ alkilo-/minową, grupę cykloalkilową o 3-7 atomach węgla lub ewentualnie podstawioną grupę aralkilową oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

Pochodne butyrofenonu o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie wytworzone sposobem według wynalazku obejmują dwa rodzaje związków, a mianowicie o wzorze 11 i o wzorze 12, w których Z i W mają wyżej podane znaczenie.

Nowe pochodne butyrofenonu wytwarzane sposobem według wynalazku mają wzór ogólny 12, w którym Z i W mają wyżej podane znaczenie oraz wzór 13, w którym W ma takie znaczenie jak wyżej podano dla W

z wyjątkiem grupy aminowej i N-monoalkiloaminowej, a Z ma wyżej podane znaczenie, natomiast część związków o wzorze 1, a mianowicie związki o wzorze 11, w którym W oznacza grupę aminową lub N-monoalkiloaminową są znane z belgijskiego opisu patentowego nr 753472 i 753838.

Przykładem grupy alkilowej jest grupa metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butyłowa i II rzędowa-butyłowa.

Przykładem grupy alkoksylowej o 1-4 atomach węgla jest grupa metoksylowa, etoksylowa, n-propoksyłowa, izopropoksyłowa i III rzędowa-butoksyłowa:

grupy cykloalkilowej o 3-7 atomach węgla jest grupa cyklopropylowa, cyklobutyłowa, cyklopentylowa, cykloheksylowa i cykloheptyłowa:

grupy alkilowej o 1-8 atomach węgla podstawionej grupą hydroksylową jest grupa 2-hydroksyetyłowa, 3-hydroksy-n-propylowa, 2-hydroksy-n-propylowa, 2-hydroksy-1-metyloetyłowa, 1-hydroksymetylo-n-propylowa, 2-hydroksy-1, 1-dwumetyloetyłowa i 5-hydroksy-n-pentylowa:

grupy alkilowej o 1-8 atomach węgla, podstawionej grupą alkoksylową o 1-4 atomach węgla jest grupa 2-metoksyetyłowa, 2-etoksyetyłowa, 2-metoksy-1-metyloetyłowa i 3-metoksy-n-propylowa:

grupy alkilowej o 1-8 atomach węgla, podstawionej grupą dwualkiloaminową jest grupa 2-dwumetyloaminoetyłowa, 3-dwumetyloamino-n-propylowa, 2-dwuetyloaminoetyłowa i 4-dwuetyloamino-1-metylo-n-butyłowa: atomu chlorowca jest atom fluoru, chloru, bromu i jodu, a grupy aralkilowej ewentualnie podstawionej jest grupa benzylowa, fenyletyłowa, benzhydryłowa i naftylometyłowa, (na przykład benzylowa, p-metoksybenzylowa, p-metylobenzylowa, o,p-dwumetylobenzylowa, p-fluorobenzylowa, p-chlorobenzylowa, α-etylobenzylowa, fenyletyłowa, 3,4-dwuhydroksyfenetyłowa, benzhydryłowa i 1-naftalenometyłowa).

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 2, w którym Z ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z aminą o wzorze H-W, w którym W ma wyżej podane znaczenie w środowisku rozpuszczalnika, od którego polarność zależy selektywność podstawieniu nukleofilowego.

Sposób wytwarzania pochodnych butyrofenonu o wzorze 1 według wynalazku przedstawiono na schemacie. We wzorach występujących w tym schemacie X i X' oznaczają atomy chlorowca, Ar, Z i W mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza grupę etyleno dwuoksy lub etylenodwutio.

Dwufluorobutyrobenzen o wzorze 2 można wytworzyć w reakcji związku o wzorze 14 z aminą o wzorze H-Z, w których X i Z mają wyżej podane znaczenie, w środowisku neutralnego rozpuszczalnika. Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności środka wiążącego kwas, takiego jak nieorganiczna zasada, na przykład węglan potasu, węglan sodu, dwuwęglan sodu lub trzeciorzędowa amina, na przykład pirydyna, trójetyloamina, dwumetyloanilina. Jako obojętny rozpuszczalnik stosuje się, na przykład dwumetyloformamid, benzen, toluen, ksylen, etanol, propanol, butanol, aceton, butanon-2, 4-metylopentanon-2 itp. Czas reakcji skraca się przez podwyższenie temperatury reakcji. Czas reakcji skraca się także, stosując małą ilość substancji katalizującej, takiej jak jodek potasu. Normalnie reakcja przebiega do końca w ciągu 1-48 godzin. Korzystnie reakcję prowadzi w czasie 5-20 godzin.

Pochodne dwufluorobutyrofenonu o wzorze 2 można również wytwarzać na drodze ketalizowania związku o wzorze 14 po czym otrzymany ketalizowany związek o wzorze 15 poddaje się reakcji z drugorzędową aminą o wzorze H-Z a następnie hydrolizuje się związek o wzorze 16. Reakcję ketalizowanego związku o wzorze 15 z drugorzędową aminą prowadzi się w analogicznych warunkach jak reakcję związku o wzorze 14 z drugorzędową aminą, jednakże pierwszą reakcję prowadzi się w bardziej łagodnych warunkach. Na przykład reakcję prowadzi się w temperaturze 25-100°C w czasie 3 godzin.

Wyżej wymienione reakcje ketalizowania i hydrolizy prowadzi się znanym sposobem. Na przykład reakcję ketalizowania prowadzi się poddając związek o wzorze 14 działaniu środka ketalizującego, takiego jak glikol etylenowy lub dwutioglikol etylenowy w obecności katalizatora odwadniającego, takiego jak kwas p-toluenosulfonowy lub stężony kwas siarkowy, zazwyczaj w neutralnym rozpuszczalniku, na przykład benzenie, toluenie, ksylenie i w podwyższonej temperaturze. Hydrolizę prowadzi się traktując alkilowany związek o wzorze 16 substancją kwaśną, taką jak kwas mineralny, na przykład kwas solny, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas organiczny na przykład szczawiowy, kwas winowy lub roztworem kwaśnej żywicy jonowymiennnej w wodzie lub alkanolu, na przykład metanolu, etanolu, propanolu, zazwyczaj w łagodnych warunkach np. w temperaturze pokojowej.

Otrzymany powyższym sposobem dwufluorobutyrofenon o wzorze 2 przeprowadza się łatwo znaną metodą w sól addycyjną z kwasem organicznym lub nieorganicznym.

Sposobem według wynalazku pochodne dwufluorobutyrofenonu o wzorze 2 lub ich sole addycyjne z kwasami poddaje się reakcji z aminą o wzorze H-W, w którym W ma wyżej podane znaczenie, otrzymując pochodne butyrofenonu o wzorze 11 lub o wzorze 12. Reakcję tę prowadzi się traktując pochodną dwufluorobutyrofenono-

nu o wzorze 2 lub jej sól addycyjną z kwasem nie mniejszą niż równomolarną ilością aminy ewentualnie w obecności neutralnego rozpuszczalnika w temperaturze pokojowej lub ogrzewając.

Stosując odpowiednie warunki reakcji wytwarza się jedną z wyżej wymienionych pochodnych butyrofenonu o wzorze 11 i albo o wzorze 12. Jako odpowiedni mniej polarny rozpuszczalnik do wytworzenia związku o wzorze 11 stosuje się benzen, toluen, ksylen, dioksan lub korzystnie czterochlorek węgla, podczas gdy do wytwarzania pochodnych butyrofenonu o wzorze 12 korzystnie stosuje się polarny rozpuszczalnik taki jak woda, formamid, dwumetyloformamid, dwumetylosulfotlenek, metanol lub etanol. Jeżeli reakcję prowadzi się bez stosowania rozpuszczalnika, selektywność podstawników zależy zasadniczo od rodzaju stosowanej aminy. Także stężenie aminy, temperatura reakcji lub inne mogą podobnie wpływać na selektywność produktu. Z mieszaniny reakcyjnej łatwo wydziela się pochodne butyrofenonu o wzorze 11 i 12 znanym sposobem.

Jeżeli wytworzony produkt stanowi mieszaninę pochodnych butyrofenonu o wzorze 11 i 12, wówczas każdy ze związków wyosabia się także znanym sposobem, takim jak rekrytalizacja lub chromatografia kolumnowa.

Jeżeli produkt reakcji stanowi pochodną butyrofenonu o wzorze 19, w którym Ar¹ oznacza grupę o wzorze 20 lub grupę o wzorze 21, w których R¹¹ i R¹² ma wyżej podane znaczenie, lecz co najmniej jeden z symboli R¹¹ lub R¹² oznacza ewentualnie podstawioną grupę benzylową, a Z ma wyżej podane znaczenie, na przykład jeden ze związków o wzorze 22 i 23, w których R¹¹, R¹² i Z mają wyżej podane znaczenie, przeprowadza się je w odpowiadającą pochodną o wzorze 24, w którym Ar¹ oznacza grupę o wzorze 25 lub 26, w których R¹³ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1-8 atomach węgla, grupę alkilową o 1-8 atomach węgla podstawioną grupą hydroksylową, grupę alkilową o 1-8 atomach węgla, podstawioną grupą alkoksylową o 1-4 atomach węgla, grupę alkilową o 1-8 atomach węgla podstawioną grupą dwu-/C₁-C₄ alkilo/-aminową lub grupę cykloalkilową o 3-7 atomach węgla, a Z ma wyżej podane znaczenie, przez uwodornienie znanym sposobem w związek o wzorze 27 albo 28, w którym R¹³ i Z mają wyżej podane znaczenie.

Uwodornienie prowadzi się w obecności katalizatora takiego jak metal, na przykład pallad, platyna, rod, nikiel lub ich tlenki lub wodorotlenki, ewentualnie osadzone na nośniku i w obojętnym rozpuszczalniku, na przykład woda, metanol, etanol, eter, czterowodorofuran, dioksan, benzen, toluen, ksylen. Jako katalizator korzystnie stosuje się pallad na węglu drzewnym. Jako rozpuszczalnik korzystnie stosuje się alkanol, taki jak metanol, etanol lub propanol.

Proces uwodorniania przebiega łatwo w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem wodoru 1-5 atm., przy czym wyższa temperatura i wyższe ciśnienie mogą być także stosowane.

Pochodne butyrofenonu o wzorze 19 poddaje się uwodornieniu w postaci soli addycyjnej z kwasem, a w przypadku stosowania wolnej zasady do mieszaniny reakcyjnej dodaje się kwas.

Wydzielanie pochodnej butyrofenonu o wzorze 24, otrzymanej w mieszaninie reakcyjnej prowadzi się znanym sposobem.

Jeżeli otrzymuje się pochodną butyrofenonu o wzorze 1 (lub pochodną butyrofenonu o wzorze 24) w postaci wolnej zasady, wówczas znanym sposobem może ona być przekształcona w sól addycyjną z kwasem.

Odpowiednie przykłady soli addycyjnych z kwasem dopuszczalne farmaceutycznie stanowią sole z kwasem solnym, bromowodorowym, siarkowym, fosforowym, sulfaminowym, cytrynowym, szczawiowym, mlekowym, maleinowym, jabłkowym, bursztynowym, winowym, cynamonowym, octowym, benzoesowym, glikonowym, askorbinowym itp.

Charakterystycznymi przykładami związków o wzorze 1 są γ - /4-hydroksy-4-fenylpiperidyn-1-ylo/ -4-amino-2-fluorobutyrofenon;

γ - /4-(4-chlorofenyl)-4-hydroksypiperidyn-1-ylo/ -4-amino-2-fluorobutyrofenon;

γ - /4-hydroksy-4-(3-trójlfluorometylofenyl)-piperidyn-1-ylo/ -4-amino-2-fluorobutyrofenon;

γ - /4-hydroksy-4-(4-metylofenylpiperidyn-1-ylo/ -4-amino-2-fluorobutyrofenon;

γ - /4-hydroksy-4-(4-metoksyfenyl)-piperidyn-1-ylo/ -4-amino-2-fluorobutyrofenon;

γ - /4-(4-chloro-3-trójlfluorometylofenyl)-4-hydroksy-piperidyn-1-ylo/ -4-amino-2-fluorobutyrofenon,

γ - /4-benzyl-4-hydroksypiperidyn-1-ylo/ -4-amino-2-fluorobutyrofenon;

γ - /4-(4-chlorobenzyl)-4-hydroksypiperidyn-1-ylo/ -4-amino-2-fluorobutyrofenon;

γ - /4-(2-keto-1-benzimidazolinylo)-piperidyn-1-ylo/ -4-amino-2-fluorobutyrofenon;

γ - /4-(keto-1-fenyl-1,3,8-trójjazaspiro /4,5/- dekan-8-ylo)-4-amino-2-fluorobutyrofenon;

γ - /4-(keto-1-fenyl-1,3,8-trójjazaspiro /4,5/- dekan-8-ylo)-2-amino-4-fluorobutyrofenon;

γ - /4-fenylpiperazyn-1-ylo/ -4-amino-2-fluorobutyrofenon;

γ - /4-(2-metoksyfenyl)-piperazyn-1-ylo/ -4-amino-2-fluorobutyrofenon;

γ - /1,2,3,4-czterowodoroizochinolin-2-ylo/ -4-amino-2-fluorobutyrofenon;

- γ -/4-hydroksy-4-(3-trójjfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-2-fluoro-4-metyloaminobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)-2-fluoro-4-metyloaminobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)-4-fluoro-2-metyloaminobutyrofenon;
 γ -(4-fenylo-piperazyn-1-ylo)-2-fluoro-4-metyloaminobutyrofenon;
 γ -/4-hydroksy-4-(3-trójjfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-4-etyloamino-2-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-(4-chloro-3-trójjfluorometylofenylo)-4-hydroksypiperydyn-1-ylo/-4-etyloamino-2-fluorobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)-4-etyloamino-2-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-(2-keto-1-benzimidazolinylo)-piperydyn-1-ylo/-4-etyloamino-2-fluorobutyrofenon;
 γ -(4-fenylo-piperazyn-1-ylo)-4-etyloamino-2-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-hydroksy-4-(3-trójjfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-2-etyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-(4-chloro-3-trójjfluorometylofenylo)-4-hydroksypiperydyn-1-ylo/-2-etyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-(2-metoksyfenylo)-piperazyn-1-ylo/-2-etyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-hydroksy-4-(3-trójjfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-2-fluoro-4-n-propyloaminobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)-2-fluoro-4-n-propyloaminobutyrofenon;
 γ -/4-hydroksy-4-(3-trójjfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-2-fluoro-4-izopropyloaminobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)-2-fluoro-4-izopropyloaminobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)-4-fluoro-2-n-propyloaminobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)-4-fluoro-2-izopropyloaminobutyrofenon;
 γ -/4-hydroksy-4-(3-trójjfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-4-fluoro-2-izopropyloaminobutyrofenon;
 γ -/4-hydroksy-4-(3-trójjfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-4-n-butyloamino-2-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-hydroksy-4-(3-trójjfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-4-II rzęd.- butyloamino-2-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-hydroksy-4-(3-trójjfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-4-III rzęd.- butyloamino-2-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-hydroksy-4-(3-trójjfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-4-cyklopropyloamino-2-fluorobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo/-4-II rzęd.- butyloamino-2-fluorobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)-4-III rzęd.- butyloamino-2-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-(2-metoksyfenylo-piperazyn-1-ylo/-4-II rzęd.- butyloamino-2-fluorobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)-2-n-butyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)-2-II rzęd.- butyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-hydroksy-4-(3-trójjfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-2-fluoro-4-oktyloaminobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)-2-oktyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-(4-chloro-3-trójjfluorometylofenylo)-4-hydroksypiperydyn-1-ylo/-2-dwumetyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-(4-chloro-3-trójjfluorometylofenylo)-4-hydroksypiperydyn-1-ylo/-4-dwumetyloamino-2-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-(2-keto-1-benzimidazolinylo)-piperydyn-1-ylo/-2-dwumetyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-(2-metoksy-piperazyn-1-ylo/-2-dwumetyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -(4-fenylo-piperazyn-1-ylo)-4-dwumetyloamino-2-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-(2-keto-1-benzimidazolinylo)-piperydyn-1-ylo/-4-dwumetyloamino-2-fluorobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)-2-dwumetyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-hydroksy-4-(3-trójjfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-2-dwumetyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-(4-chloro-3-trójjfluorometylofenylo)-4-hydroksy-piperydyn-1-ylo/-2-dwumetyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)-2-dwizopropyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-hydroksy-4-(3-trójjfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-2-dwizopropyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)-4-dwizopropyloamino-2-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-(2-metoksyfenylo)-piperazyn-1-ylo/-4-dwizopropyloamino-2-fluorobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)-2-cyklopropyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -/4-hydroksy-4-(3-trójjfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-2-cykloheksyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)-4-cyklopropyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -(4-fenylo-piperazyn-1-ylo)-4-cyklopropyloamino-2-fluorobutyrofenon;

γ -4-hydroksy-4-(3-trójfluorometylofenylo) -piperydyn-1-ylo/-2-cykloheksyloamino- 4-fluorobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójazaspiro- /4,5/-dekan-8-ylo)-4-cykloheksyloamino- 2-fluorobutyrofenon;
 γ -(4-fenylo-piperazyn-1-ylo) -4-cykloheptyloamino-2-fluorobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójazaspiro- /4,5/-dekan-8-ylo)-4-fluoro- 2-(2-hydroksyetyloamino)-butyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójazaspiro- /4,5/-dekan-8-ylo)-4-fluoro-2- (2-hydroksy-n-propyloamino)-butyrofe-
 non;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójazaspiro- /4,5/-dekan-8-ylo)-4-fluoro-2-(2- hydroksy-1-metyloetyloamino)-buty-
 rofenon;
 γ -(keto-1-fenylo-1,3,8-trójazaspiro- /4,5/-dekan-8-ylo)-2-fluoro- 4-(1-hydroksymetylo-n-propyloamino) -bu-
 tyrofenon;
 γ -4-hydroksy-4-(3-trójfluorometylofenylo) -piperydyn-1-ylo) -4-fluoro-2(3- hydroksypropyloamino/-buty-
 rofenon;
 γ -(4-hydroksy-4- (3-trójfluorometylofenylo) -piperydyn-1-ylo) -4/-bis/-2-hydroksyetyloamino/- 2-fluorobu-
 tyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójazaspiro- /4,5/-dekan-8-ylo)-4-fluoro-2-(2- metoksyetyloamino)-butyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo) -4-fluoro-2-(3- metoksypropyloamino)-butyrofe-
 non;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójazaspiro- /4,5/-dekan-8-ylo)-2-fluoro-4-(2- metoksy-1-metyloetyloamino)-buty-
 rofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójazaspiro- /4,5/-dekan-8-ylo)-2/-bis/-2- etoksyetylo(-amino)-4-fluorobutyrofe-
 non;
 γ -4-hydroksy-4-(3-trójfluorometylofenylo) -piperydyn-1-ylo) -4- (2-etoksyetyloamino)-2-fluorobutyrofe-
 non;
 γ -4-hydroksy-4-(3-trójfluorometylofenylo)- piperydyn-1-ylo/-2/-bis/ (2- etoksyetylo/-amino/-4-fluorobuty-
 rofenon;
 γ -4-fenylo-piperazyn-1-ylo(-2-fluoro-4(2-metoksy-1-metyloetyloamino/- butyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójazaspiro- /4,5/-dekan-8-ylo)-2- (2- dwumetyloaminoetyloamino)-4-fluorobuty-
 rofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójazaspiro- /4,5/-dekan-8-ylo)-2-(3- dwumetyloamino-n-propyloamino)-4-fluoro-
 butyrofenon;
 γ -(4-hydroksy-4-(3-trójfluorometylofenylo) -piperydyn-1-ylo)-2-(3- dwumetyloamino-n-propyloamino)-4-
 -fluorobutyrofenon;
 γ -(4-hydroksy-4)-(3-trójfluorometylofenylo)- piperydyn-1-ylo)-4- (4- dwumetyloamino-1-metylo-n-butylo-
 amino)-2-fluorobutyrofenon;
 γ -4-(2-keto-1-benzimidazolinylo)- piperydyn-1-ylo/-2-(3-dwumetyloaminopropylo)- 4-fluorobutyrofenon;
 γ -4-fenylo-piperazyn-1-ylo (-4-(3-dwumetyloamino-n-propyloamino/- 2- fluorobutyrofenon;
 γ -4-hydroksy-4-(3-trójfluorometylofenylo) -piperydyn-1-ylo/-4-fluoro-2- piperydynobutyrofenon;
 γ -4-hydroksy-4- (3-trójfluorometylofenylo) -piperydyn-1-ylo/-4-fluoro- 2-morfolinobutyrofenon;
 γ -4-hydroksy-4- (3-trójfluorometylofenylo) -piperydyn-1-ylo/-4-fluoro- 2-(4-fenylo-piperazyn-1-ylo) -buty-
 rofenon;
 γ -4-hydroksy-4-(3-trójfluorometylofenylo) -piperydyn-1-ylo/-2-fluoro-4- pirolidynobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójazaspiro (4,5)-dekan-8-ylo) 4-/4-(4-chlorofenylo)-4-hydroksypiperydyn-1-ylo/
 -2-fluorobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)-2-fluoro-4-/4- hydroksy-4-(3-trójfluorometylofeny-
 lo) -piperydyn-1-ylo/-butyrofenon;
 γ -4-bis(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)- 2-fluorobutyrofenon;
 γ -4-bis(4-fenylo-piperazyn-1-ylo)-2-fluorobutyrofenon;
 γ -4-(2-keto-1-benzimidazolinylo) -piperydyn-1-ylo/-4/4-(4-chlorofenylo)- 4-hydroksypiperydyn-1-ylo)-2-
 -fluorobutyrofenon;
 γ -(4-hydroksy-4-) 3-trójfluorometylofenylo) -piperydyn-1-ylo)- 2-fluoro-4-/4-(2-keto-1-benzimidazolinylo)-
 -piperydyn-1-ylo/-butyrofenon;
 γ -4-hydroksy-4-(3-trójfluorometylofenylo) -piperydyn-1-ylo/-2- fluoro-4-(1,2,3,4- czterowodoroizochino-
 lin-2-ylo) -butyrofenon;
 γ -4-hydroksy-4- (3-trójfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/ -2- fluoro-4-(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójazaspi-
 ro /4,5/-dekan-8-ylo)-butyrofenon;

γ -4-bis/4-hydroksy-4-(3-trójlfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-2-fluorobutyrofenon;
 γ -4-hydroksy-4-(3-trójlfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-2-fluoro-4-/4-(2-metoksyfenylo)-piperazyn-1-ylo/-butyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)-2-benzyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -4-(2-keto-1-benzimidazolinylo)-piperydyn-1-ylo/-2-benzyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -4-(2-metoksyfenylo)-piperazyn-1-ylo/-2-benzyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)-4-benzyloamino-2-fluorobutyrofenon;
 γ -4-(4-chloro-3-trójlfluorometylofenylo)-4-hydroksypiperydyn-1-ylo/-2-benzyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -4-(4-chlorofenylo)-4-hydroksypiperydyn-1-ylo/-4-fluoro-2-(4-metoksybenzylo)-butyrofenon;
 γ -4-hydroksy-4-(3-trójlfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-4-fluoro-2-(4-metoksybenzylo)-butyrofenon;
 γ -4-hydroksy-4-(3-trójlfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-2-(4-chlorobenzyloamino)-4-fluorobutyrofenon;
 γ -4-hydroksy-4-(3-trójlfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-2-(4-fluorobenzyloamino)-4-fluorobutyrofenon;
 γ -4-hydroksy-4-(3-trójlfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-2-dwubenzyloamino-4-fluorobutyrofenon;
 γ -(4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójazaspiro /4,5/-dekan-8-ylo)-4-fluoro-2-(4-metoksybenzylo)-butyrofenon;
 γ -4-hydroksy-4-(3-trójlfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-2-fluoro-4-fenylo-etylobutyrofenon;
 γ -4-hydroksy-4-(3-trójlfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-2-fluoro-4-(N-metylobenzyloamino)-butyrofenon;
 γ -4-hydroksy-4-(3-trójlfluorometylofenylo)-piperydyn-1-ylo/-2-fluoro-4-(α ,3,4-trójhdroksyfenylo-etyloamino)-butyrofenon itp.

Testy na zwierzętach wykazały, że pochodne butyrofenonu o wzorze 1 charakteryzują się aktywnością farmakologiczną, na ośrodkowy i obwodowy skład nerwowy. Związki te wykazują korzystną aktywność farmakologiczną, taką jak działalność psychotropowa, uspakajająca, znieczulająca, przeciwskurczowa, przeciwzapalna, autonomotropiczna i/lub przeciwwgrzybiczna.

Każdy ze związków wytworzonych sposobem według wynalazku może być w odpowiedniej postaci podawany znaną metodą per os.

W celu wytworzenia środka farmaceutycznego związki wytworzone sposobem według wynalazku i stanowiące substancję czynną miesza się z nośnikiem, rozcieńczalnikiem, wypełniaczem i/lub substancją wiążącą, taką jak laktoza, sacharoza, fosforan wapnia, skrobia, talk, kazeina, stearynian magnezu, metyloceluloza, poliglikole, taragant ewentualnie inne substancje stabilizujące i emulgujące. Z otrzymanej mieszaniny można w znany sposób wytwarzać tabletki, kapsułki, pigułki, ampułki i inne podobne.

Poniższe przykłady ilustrują przedmiot wynalazku.

P r z y k ł a d I. Wytwarzanie substancji wyjściowej A.

Do mieszaniny chłorku glinu (340 g) i dwusiarczka węgla (1 l) dodaje się chłodząc 114 g m-dwufluorobenzenu. Następnie do otrzymanej mieszaniny w temperaturze 15°C wkrapla się roztwór chłorku γ -chlorobutyrylu (142,5 g) w dwusiarczku węgla (200 ml).

Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i ogrzewanie w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się w ciągu 2 godzin. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody (3 l) i ekstrahuje się dwuchlorometanem. Ekstrakty przemywa się wodą, rozcieńczonym roztworem wodnym wodorotlenku sodu i nasyconym roztworem wodnym chłorku sodu, po czym suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i zatęża, otrzymując oleistą pozostałość. Po destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się czysty γ -chloro-2,4-dwufluorobutyrofenon o temperaturze wrzenia 97-111°C/1,0-1,5 mm Hg/ n_D^{20} 1,507.

B. Mieszaninę γ -chloro-2,4-dwufluorobutyrofenonu (102,3 g), glikolu etylenowego (58,1 g), wodzianu kwasu p-toluenosulfonowego (3,2 g) i benzenu (500 g) ogrzewa się, utrzymując w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 godz., przy czym wytworzoną wodę oddziela się w postaci mieszaniny azeotropowej. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną przemywa się wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem sodu. Warstwę benzenową zatęża się, otrzymując oleistą pozostałość. Po destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymuje się czysty 4-chloro-1-/2,4-dwufluorofenylo/-1,1-etylenodwuoksybutan o temperaturze wrzenia 109-120°C/1,3-1,5 mm Hg/ n_D^{27} 1,495.

C. Mieszaninę γ -chloro-2,4-dwufluorobutyrofenonu (14,2 g 4-/4-chlorofenylo/-4-hydroksy-piperydyny (13,8 g), bezwodnego węglanu potasu (9,0 g), jodku potasu (0,5 g) i dwumetylofermamidu (170 ml) ogrzewa się w temperaturze 90-110°C w ciągu 20 godzin. Po oziębieniu, mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą i ekstrahuje eterem. Ekstrakt eterowy kolejno przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu, traktuje

chlorowodorem i następnie zatęża. Z pozostałości po roztrączeniu i rekrytalizacji z metanolu otrzymuje się chlorowodorek γ -[4-(4-chlorofenyl)-4-hydroksypiperydyn-1-yl]-2,4-dwufluorobutyrofenonu o temperaturze topnienia 245°C (rozkład).

Przykład II. Mieszaninę 4-chloro-1-[2,4-dwufluorofenyl]-1,1-etylenodwuoksybutanu (5,3 g), 4-keto-1-fenyl-1,3,8-trójazaspiro-(4,5)-dekanu (4,6 g), bezwodnego węglanu potasu (0,1 g) i dwumetyloformamidu (58 ml) ogrzewa się utrzymując w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godziny. Po oziębieniu, mieszaninę reakcyjną wlewa się do zimnej wody (400 ml) intensywnie mieszając i wytrącony osad zbiera się i przemywa wodą, otrzymując 4-[4-keto-1-fenyl-1,3,8-trójazaspiro-(4,5)-dekan-8-yl]-1-[2,4-dwufluorofenyl]-1,1-etylenodwuoksybutan o temperaturze topnienia 58-62°C.

Przykład III. Mieszaninę 4-[4-keto-1-fenyl-1,3,8-trójazaspiro-[4,5]-dekan-8-yl]-1-[2,4-dwufluorofenyl]-1,1-etylenodwuoksybutanu (2,0 g), metanolu (29 ml), 35% kwasu solnego (4,7 ml) i wody (10 ml) ogrzewa się, utrzymując w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Po oziębieniu, mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą, alkalizuje się nasyconym wodnym roztworem węglanu sodu i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rekrytalizuje się z etanolu otrzymując γ -[4-keto-1-fenyl-1,3,8-trójazaspiro-[4,5]-dekan-8-yl]-2,4-dwufluorobutyrofenon o temperaturze topnienia 190-204°C.

Przykład IV. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładach I-III otrzymuje się 4-[4-hydroksy-4-[3-trójfluorometylofenyl]-piperydyn-1-yl]-1-[2,4-dwufluorofenyl]-1,1-etylenodwuoksybutan, γ -[4-hydroksy-4-[3-trójfluorometylofenyl]-piperydyn-1-yl]-2,4-dwufluorobutyrofenon o temperaturze topnienia 90-93°C, chlorowodorek tego związku wykazuje temperaturę topnienia 235-238°C,

4-[4-[p-chlorofenyl]-4-hydroksypiperydyn-1-yl]-1-[2,4-dwufluorofenyl]-1,1-etylenodwuoksybutan,

4-[4-[2-keto-1-benzimidazolinylo]-piperydyn-1-yl]-1-[2,4-dwufluorofenyl]-1,1-etylenodwuoksybutan,

γ -[4-[2-keto-1-benzimidazolinylo]-piperydyn-1-yl]-2,4-dwufluorobutyrofenon, którego chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 160-165°C,

4-[4-fenylpiperazyn-1-yl]-1-[2,4-dwufluorofenyl]-1,1-etylenodwuoksybutan,

chlorowodorek γ -[4-fenylpiperazyn-1-yl]-2,4-dwufluorobutyrofenonu o temperaturze topnienia 219-225°C (rozkład),

4-[1,2,3,4-czterowodoroi-zochinolin-2-yl]-1-[2,4-dwufluorofenyl]-1,1-etylenodwuoksybutan,

chlorowodorek γ -[1,2,3,4-czterowodoroi-zochinolin-2-yl]-2,4-dwufluorobutyrofenonu o temperaturze topnienia 205-208°C,

4-[4-[4-chloro-3-trójfluorometylofenyl]-4-hydroksypiperydyn-1-yl]-1-[2,4-dwufluorofenyl]-1,1-etylenodwuoksybutan γ -[4-[4-chloro-3-trójfluorometylofenyl]-4-hydroksypiperydyn-1-yl]-2,4-dwufluorobutyrofenon, którego chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 226°C (z rozkładem) itp.

Przykład V. Mieszaninę chlorowodorku γ -[4-[4-chlorofenyl]-4-hydroksypiperydyn-1-yl]-2,4-dwufluorobutyrofenonu (4,0 g) i benzyloaminy (50 ml) miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 godzin. Następnie mieszaninę wlewa się do wody i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt przemywa się odpowiednio wodą i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się mieszaniną eter i n-heksan, otrzymując γ -[4-[4-chlorofenyl]-4-hydroksypiperydyn-1-yl]-2-benzyloamino-4-fluorobutyrofenon o temperaturze topnienia 113-117°C, IR_{max}^{Nujol} 3350, 3300, 1639, 1600 cm⁻¹.

Przykład VI. Mieszaninę chlorowodorku γ -[4-[4-chlorofenyl]-4-hydroksypiperydyn-1-yl]-2,4-dwufluorobutyrofenonu (4,0 g), benzyloaminy (20,0 g) i dwumetylosulfotlenku (100 ml) miesza się w temperaturze 70-80°C w ciągu 8 godzin. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt przemywa się odpowiednio wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Z pozostałości po potraktowaniu etanolem uzyskuje się γ -[4-[4-chlorofenyl]-4-hydroksypiperydyn-1-yl]-4-benzyloamino-2-fluorobutyrofenon o temperaturze topnienia 158-165°C, IR_{max}^{Nujol} 3350, 1650 cm⁻¹.

Przykład VII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładach V i VI wytwarza się γ -[4-hydroksy-4-[3-trójfluorometylofenyl]-piperydyn-1-yl]-2-benzyloamino-4-fluorobutyrofenon o temperaturze topnienia 80-82°C,

γ -[4-hydroksy-4-[3-trójfluorometylofenyl]-piperydyn-1-yl]-4-benzyloamino-2-fluorobutyrofenon o temperaturze topnienia 122-125°C,

γ -[4-keto-1-fenyl-1,3,8-trójazaspiro-[4,5]-dekan-8-yl]-2-benzyloamino-4-fluorobutyrofenon t.t. 207-209°C,

γ -[4-keto-1-fenyl-1,3,8-trójazaspiro-[4,5]-dekan-8-yl]-4-benzyloamino-2-fluorobutyrofenon, IR 1696, 1640 cm⁻¹,

γ -[4-hydroksy-4-/3-trójsfluorometylofenylo/-piperydyn-1-ylo]- 4-fluoro-2-/4-metoksybenzyloamino/-butyrofenon, IR 1635 cm^{-1} ,

γ -[4-hydroksy-4-/3-trójsfluorometylofenylo/-piperydyn- 1-ylo]-2-fluoro-4-/4-metoksybenzyloamino/-butyrofenon, IR 1645 cm^{-1} itp.

Przykład VIII. Do zawiesiny chlorowodorku γ -[4-/p-chlorofenylo/- 4-hydroksypiperydyn-1-ylo]-2,4-dwufluorobutyrofenonu (2,0 g) w benzenie (160 ml) dodaje się 80 g 40% wodnego roztworu dwumetyloaminy i otrzymaną mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 27 godzin. Warstwę benzenu oddziela się, przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodu i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość odpowiednio rozciera się i przemywa n-heksanem otrzymując γ -[4-/p-chlorofenylo/-4-hydroksypiperydyn-1-ylo]- 2-dwumetyloamino-4-fluorobutyrofenon o temperaturze topnienia 83-85°C.

Przykład IX. Mieszaninę chlorowodorku γ -[4-/p-chlorofenylo/- 4-hydroksypiperydyn-1-ylo]-2,4-dwufluorobutyrofenonu (2,0 g), 40% wodnego roztworu dwumetyloaminy (10,0 g) i dwumetylosulfotlenku (30 ml) miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do zimnej wody (200 ml). Wytrącony osad odsącza się, rekrytalizuje z wodnego roztworu etanolu, otrzymując γ -[4-/p-chlorofenylo/- 4-hydroksypiperydyn-1-ylo] 4-dwumetyloamino-2-fluorobutyrofenon o temperaturze topnienia 160-163°C.

Przykład X. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładach VIII i IX wytwarza się γ -[4-/4-chlorofenylo/-4-hydroksypiperydyn- 1-ylo]- 2-etyloamino-4-fluorobutyrofenon o temperaturze topnienia 112-117°C,

γ -/4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro-[4,5]-dekan-8-ylo/-2- etyloamino-4-fluorobutyrofenon o temperaturze topnienia 169-176°C.

γ -/4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro-[4,5]- dekan-8-ylo/-2- dwumetyloamino-4-fluorobutyrofenon o temperaturze topnienia 93-106°C,

γ -[4-/4-chlorofenylo/-4-hydroksypiperydyn-1-ylo] -2-fluoro-4- metyloaminobutyrofenon o temperaturze topnienia 132-137°C,

γ -[4-/4-chlorofenylo/-4-hydroksypiperydyn-1- ylo]-4-etyloamino-2- fluorobutyrofenon o temperaturze topnienia 137-140°C,

γ -/4-keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro- [4,5]-dekan-8-ylo-4- dwumetyloamino-2-fluorobutyrofenon o temperaturze topnienia 171-174°C,

γ -[4-hydroksy-4-/3-trójsfluorometylofenylo/-piperydyn-1-ylo] -2- dwumetyloamino-4-fluorobutyrofenon, t.t. 92-93°C,

γ -[4-hydroksy-4-/3-trójsfluorometylofenylo/- piperydyn-1-ylo]- 4-dwumetyloamino-2-fluorobutyrofenon, IR 1660 cm^{-1} itp.

Przykład XI. Mieszaninę γ -[4-/4-chlorofenylo/-4-hydroksypiperydyn- 1-ylo]-2,4-dwufluorobutyrofenonu (1,5 g), piperydyny (15,0 g) i toluenu (50 ml) ogrzewa się utrzymując w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 23 godzin. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą i ekstrahuje toluenem. Ekstrakty przemywa się odpowiednio wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość traktuje się kwasem solnym w mieszaninie etanol-eter i otrzymany produkt rekrytalizuje się z izopropanolu, uzyskując chlorowodorek γ -[4-/4-chlorofenylo/-4- hydroksypiperydyn- 1-ylo]-4-fluoro-2-piperydynobutyrofenonu o temperaturze topnienia 218-220°C (rozkład).

Przykład XII. Mieszaninę γ -[4-/4-chlorofenylo/-4- hydroksypiperydyn-1-ylo]- 2,4-dwufluorobutyrofenonu (3,94 g), 4-/p-chlorofenylo/- 4-hydroksypiperydyny (2,24 g) i dwumetylosulfotlenku (30 ml) miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 14 godzin. Mieszaninę wlewa się do 300 ml wody i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rekrytalizuje się z etanolu otrzymując γ ,4-bis[4-/4-chlorofenylo/-4- hydroksypiperydyn-1-ylo]-2-fluorobutyrofenon o temperaturze topnienia 190-193°C.

Przykład XIII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładach XI i XII wytwarza się:

γ -[4-/4-chlorofenylo/-4-hydroksypiperydyn-1-ylo] -2-fluoro-4-/4- keto-1-fenylo-1,3,8-trójjazaspiro-[4,5] -dekan-8-ylo/-butyrofenon o temperaturze topnienia 197-200°C,

γ -[4-hydroksy-4-/3-trójsfluorometylofenylo/-piperydyn-1-ylo] - 2-fluoro-4-/4-fenylopiperazyn-1-ylo/-butyrofenon t.t. 139-141°C itp.

Przykład XIV. Mieszaninę γ -[4-hydroksy-4-/3-trójsfluorometylofenylo/- piperydyn-1-ylo]- 2-benzyloamino-4-fluorobutyrofenon (3,8 g), 10% palladu na węglu drzewnym (1,0 g) i 35% kwasu solnego (2,0 g), w etanolu (45 ml) miesza się intensywnie w atmosferze wodoru w temperaturze 25°C, aż do zużycia równomolowej ilości wodoru. Katalizator odsącza się, a przesącz zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując chlorowo-

derek γ -[4-hydroksy-4-/3-trójsfluorometylofenylo/-piperydyn-1-ylo]-2-amino-4-fluorobutyrofenonu o temperaturze topnienia 230-235°C (rozkład). Otrzymany chlorowodorek wstrząsa się z mieszaniną wodnego roztworu amoniaku i eteru. Warstwę eterową przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując wolną zasadę, która po rekrystalizacji z wodnego roztworu etanolu wykazuje temperaturę topnienia 105-107°C.

Przykład XV. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XIV wytwarza się γ -[4-/4-chlorofenylo/-4-hydroksypiperydyn-1-ylo]-2-amino-4-fluorobutyrofenon o temperaturze topnienia 145-147°C i jego chlorowodorek o temperaturze topnienia 236°C (rozkład).

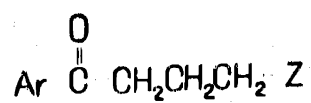
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych butyrofenonu o ogólnym wzorze 1, w którym Z oznacza II-rzędową grupę aminową o wzorze 5, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, R^2 i R^3 każdy niezależnie oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1-4 atomach węgla lub grupę trójsfluorometylową, a n oznacza liczbę zero lub 1, II-rzędową grupę aminową o wzorze 6, w którym R^4 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, R^5 i R^6 każdy niezależnie oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, a linia przerywana oznacza ewentualnie wiązanie pomiędzy atomami węgla w pozycji 3 i 4 pierścienia piperydynowego, II-rzędową grupę aminową o wzorze 7, w którym R^7 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, a R^8 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową o 1-4 atomach węgla lub grupę alkoksylową o 1-4 atomach węgla, II-rzędową grupę aminową o wzorze 8, w którym R^9 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1-4 atomach węgla lub grupę trójsfluorometylową, a m oznacza liczbę zero, 1 lub 2, albo II-rzędową grupę aminową o wzorze 9, w którym R^{10} oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę hydroksylową, grupę alkilową o 1-4 atomach węgla lub grupę alkoksylową o 1-4 atomach węgla, Ar oznacza grupę o wzorze 3 lub 4, w których W oznacza II-rzędową grupę aminową taką jak określono dla podstawnika Z lub grupę morfolinową, piperolidynową, piperydynową lub grupę o wzorze 10, w którym R^{11} i R^{12} każdy niezależnie oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1-8 atomach węgla, grupę alkilową o 1-8 atomach węgla podstawioną grupą hydroksylową, grupę alkilową o 1-8 atomach węgla, podstawioną grupę alkoksylową o 1-4 atomach węgla, grupę alkilową o 1-8 atomach węgla podstawioną grupą dwu/ C_1 - C_4 alkilo/-aminową, grupę cykloalkilową o 3-7 atomach węgla lub ewentualnie podstawioną grupę aralkilową, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 2, w którym Z ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z aminą o wzorze H-W, w którym W ma wyżej podane znaczenie w środowisku rozpuszczalnika.

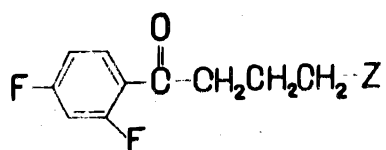
2. Sposób według zastr. 1, z n a m i e n n y t y m, że w celu wytworzenia związku o wzorze 11, w którym Z i W mają wyżej podane znaczenie reakcję związku o wzorze 2, w którym Z ma wyżej podane znaczenie z aminą o wzorze H-W, w którym W ma wyżej podane znaczenie prowadzi się w mało polarnym rozpuszczalniku.

3. Sposób według zastr. 2, z n a m i e n n y t y m, że w celu wytworzenia związku o wzorze 13, w którym W' oznacza grupę aminową lub R^{12} - aminową, w której R^{12} oznacza grupę alkilową o 1-8 atomach węgla, od związku o wzorze 11, w którym W oznacza grupę benzyloaminową lub R^{12} - benzyloaminową odszczępia się grupę benzylową drogą hydrogenolizy.

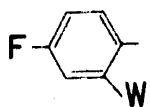
4. Sposób według zastr. 1, z n a m i e n n y t y m, że w celu wytworzenia związku o wzorze 12, w którym Z i W mają wyżej podane znaczenie, reakcję związku o wzorze 2, w którym Z ma wyżej podane znaczenie z aminą o wzorze H-W, w którym W ma wyżej podane znaczenie prowadzi się w polarnym rozpuszczalniku.



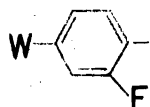
Wzór 1



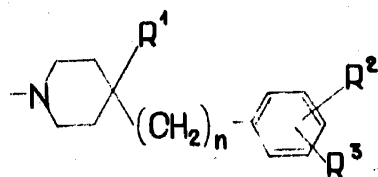
Wzór 2



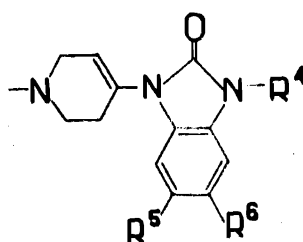
Wzór 3



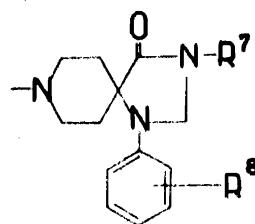
Wzór 4



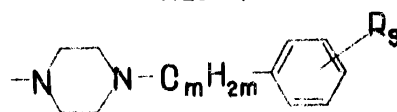
Wzór 5



Wzór 6



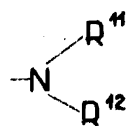
Wzór 7



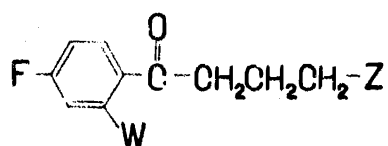
Wzór 8



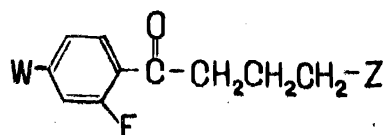
Wzór 9



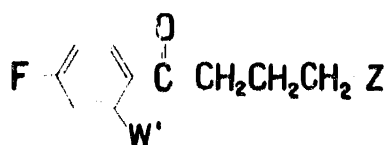
Wzór 10



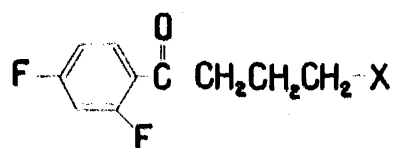
Wzór 11



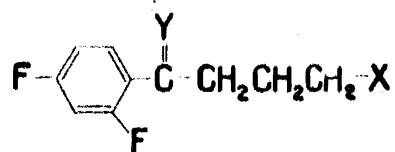
Wzór 12



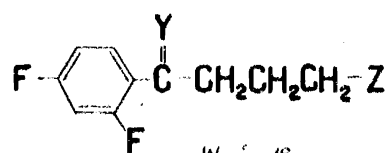
Wzór 13



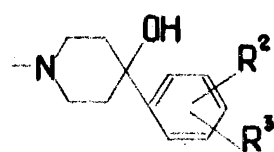
Wzór 14



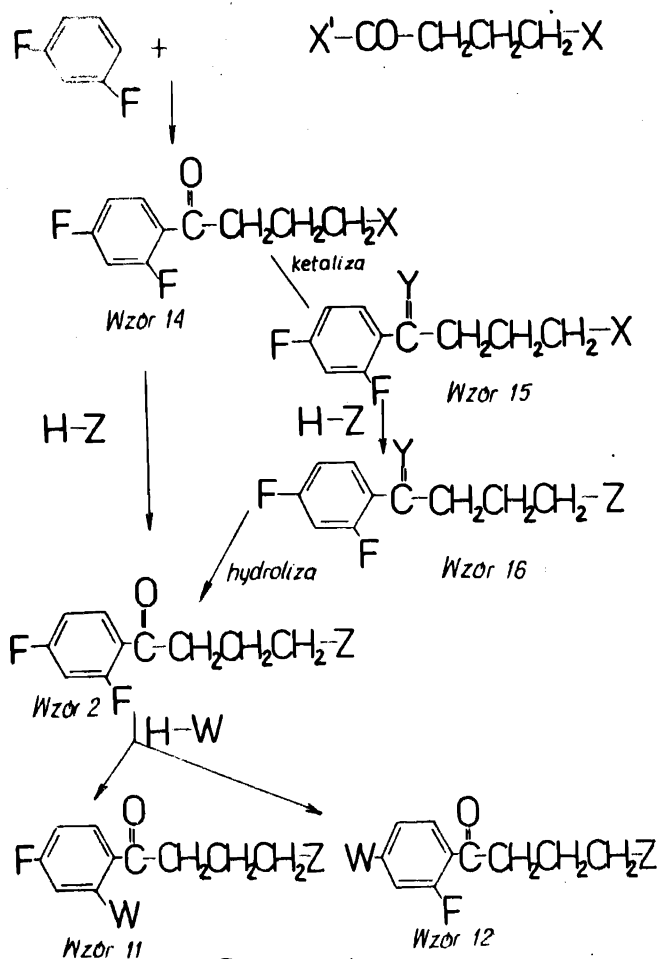
Wzór 15



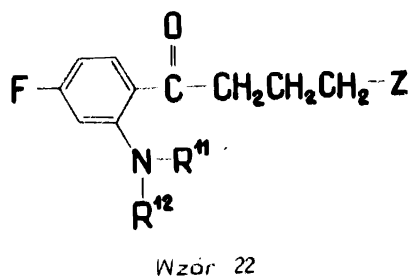
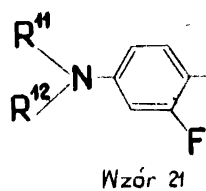
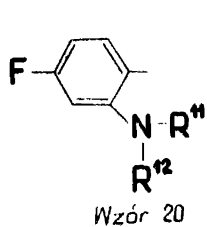
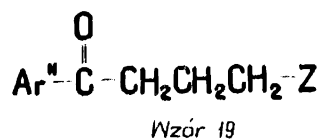
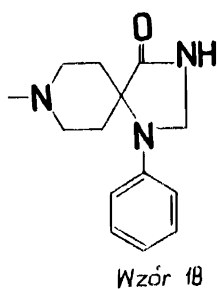
Wzór 16

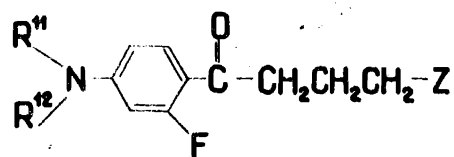


Wzór 17

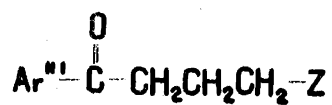


Schemat

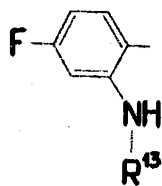




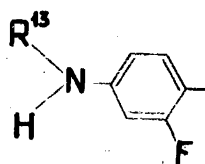
Wzór 23



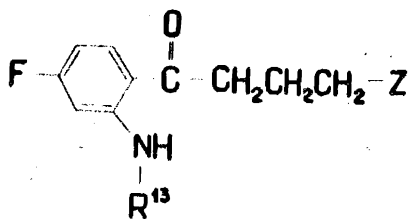
Wzór 24



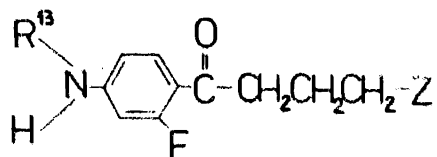
Wzór 25



Wzór 26



Wzór 27



Wzór 28