

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

89 096

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 29/12

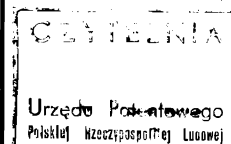
Zgłoszono: 26.01.73 (P. 160420)

Pierwszeństwo: 28.01.72 Stany Zjednoczone
Ameryki

Int. Cl.².
C07D 211/14

Zgłoszenie ogłoszono: 15.11.73

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1977



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Richardson — Merrell Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych podstawionych oksymów piperydynalkanonów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych podstawionych oksymów piperydynoalkanonów, w szczególności pochodnych oksymowych 4-dwufenylometylo-, 4- α -hydrokso- α -fenylobenzylo- oraz 4-dwufenylometylenopiperydynoalkanonu, służących jako środki przeciwhistaminowe, przeciwalergiczne oraz środki rozszerzające oskrzela.

Nowe podstawione pochodne piperydyny posiadają wzór ogólny 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik hydroksylowy; R¹ oznacza atom wodoru lub R i R¹ łącznie oznaczają drugie wiązanie między atomami węgla; n oznacza liczbę całkowitą o wartości 1–3; Z oznacza rodnik tienylowy, rodnik fenyłowy lub rodnik fenyłowy podstawiony w pozycji orto, meta lub para atomem chlorowca, takim jak atom chloru, fluoru, bromu lub jodu, prostą lub rozgałęzioną niższą grupą alkilową o 1–4 atomach węgla, niższą grupą alkoksylową o 1–4 atomach węgla, niższą grupą dwualkiloaminową lub nasyconą jednopięścieniową grupą heterocykliczną, taką jak pirolidynowa, piperydynowa, morfolinowa lub N-niżsoalkilopiperazynowa. W zakres wynalazku wchodzi także dopuszczalne w farmacji addycyjne sole kwasowe i poszczególne izomery optyczne związku o wzorze 1.

Jak to wynika ze wzoru 1 do związków wytwarzanych sposobem według wynalazku należą pochodne 4-dwufenylometylopiperydyny o wzorze ogólnym 2, pochodne 4- α -hydrokso- α -fenylobenzylo/piperydyny o wzorze ogólnym 3 oraz pochodne 4-dwufenylometylenopiperydyny o wzorze ogólnym 4. We wzorach tych n i Z posiadają znaczenie podane powyżej.

Określenie „niższy rodnik alkilowy” oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla. Przykładem takich niższych grup alkilowych w związkach o wzorach 1–4, występujących jako bezpośrednie podstawniki lub w grupach dwualkiloaminowych albo w N-alkilopiperazynie, w przypadku gdy Z oznacza podstawiony rodnik fenyłowy, są np. rodniki: metylowy, etylowy, n-propylowy, n-butyłowy, izopropylowy, izobutyłowy i III-rzęd. butylowy.

Do korzystnych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku należą związki o wzorach 3 i 4, w których n i Z posiadają znaczenie podane powyżej, odpowiadające wzorowi ogólnemu 5. Charakteryzują się one najlepszymi właściwościami przeciwhistaminowymi, przeciwalergicznymi i zdolnością rozszerzania oskrzeli. Ponadto związki te nie wykazują działania na centralny układ nerwowy i działania depresyjnego.

We wzorze 5 R^2 oznacza rodnik hydroksylowy; R^3 oznacza atom wodoru lub R^2 i R^3 łącznie tworzą drugie wiązanie między atomami węgla, zaś n i Z posiadają znaczenie podane powyżej.

Bardziej korzystnymi są związki o wzorze 5, w którym n jest równe 3.

W zakres wynalazku wchodzi także dopuszczalne w farmacji addycyjne sole z kwasami oraz izomery geometryczne związków o podanych wyżej wzorach. Należą do nich sole z kwasami nieorganicznymi i organicznymi, np. chlorowodorem, bromowodorem, kwasem siarkowym, fosforowym; sole z kwasami karboksylowymi, np. octowym, propionowym, glikolowym, mlekowym, pirogronowym, malonowym, bursztynowym, fumarowym, jabłkowym, winowym, cytrynowym, askorbinowym, maleinowym, hydroksymaleinowym, dwuhydroksymaleinowym, benzoesowym, fenylloctowym, 4-aminobenzoesowym, 4-hydroksybenzoesowym, antranilowym, cynamonowym, salicylowym, 4-aminosalicylowym, 2-fenoksybenzoesowym, 2-acetoksybenzoesowym, migdałowym oraz sole z kwasami sulfonowymi, np. metanosulfonowym, etanosulfonowym, β -hydroksyetasulfonowym, i podobnymi.

Przykładem związków otrzymywanych sposobem według wynalazku są między innymi: oksym 4'-fluoro-4-/4-dwufenylometylenopiperydino/butyrofenonu, oksym 3-/4-dwufenylometylenopiperydino/-1-/2-tienilo/propanonu-1, oksym 4-/4-dwufenylometylenopiperydino/butyrofenonu, oksym 4' etylo-4-/4-dwufenylometylopiperydino/butyrofenonu, oksym 4'-fluoro-4-/4-/4- α -hydroksy- α -fenylobenzyl[piperydino] butyrofenonu, oksym 4'-fluoro-3-/4-/4- α -hydroksy- α -fenylobenzyl/piperydino/propiofenonu, oksym 4-/4-/4- α -hydroksy- α -fenylobenzyl/piperydino/-4' piperydynobutyrofenonu, oksym 4'-bromo-4-/4-/4- α -hydroksy- α -fenylobenzyl/piperydino/ butyrofenonu, oksym 2-/4-dwufenylometylopiperydino/acetofenonu, oksym 4'etylo-3-/4-/4- α -hydroksy- α -fenylobenzyl/piperydino/ propiofenonu, oksym 4'-dwuizopropylamino-4-/4-/4- α -hydroksy- α -fenylobenzyl/piperydino/ butyrofenonu, oksym 4'-izopropyl-4-/4-/4- α -hydroksy- α -fenylobenzyl/piperydino/ butyrofenonu, oksym 4'-III-rzęd.-butylo-4-/4-/4- α -hydroksy- α -fenylobenzyl/piperydino/ butyrofenonu, oksym 4-/4-dwufenylometylenopiperydino/-4'-metoksybutyrofenonu i podobne.

Nowe związki mające zastosowanie jako środki przeciwhistaminowe, przeciwalergiczne i rozszerzające oskrzela można stosować same lub z odpowiednimi nośnikami farmaceutycznymi, w postaci stałej lub ciekłej, np. w postaci tabletek, kapsułek, proszków, roztworów, zawiesin lub emulsji.

Związki można podawać doustnie, pozajelitowo, np. podskórnie, dożylnie, domięśniowo, dootrzenowo; przez wkraplanie do nosa lub podawanie do błon śluzowych, takich jak nos, gardło, przewody oskrzelowe, w postaci aerozolu płynnego lub stałego.

Ilość w jakiej stosuje się nowe związki może się zmieniać w szerokich granicach, w zależności od pacjenta i sposobu podawania i wynosi dla pojedynczej dawki od 0,01 do 20 mg na kilogram wagi ciała. Przykładowo, dla uzyskania pożądanego działania przeciwhistaminowego, przeciwalergicznego lub efektu rozszerzania oskrzeli można stosować tabletki zawierające od 1 do 50 mg nowego związku, podając je 1–4 razy dziennie.

Stable formy farmaceutyczne są formami typowymi. Mogą to być zwykłe żelatynowe kapsułki zawierające nowe związki i odpowiednie nośniki, np. lubrykanty i obojętne wypełniacze, takie jak laktoza, sacharoza, skrobia kukurydziana i podobne. Można także stosować tabletki zawierające nowe związki ze zwykłymi podstawami farmaceutycznymi, np. laktozą, sacharozą, skrobią kukurydzianą i podobnymi, w połączeniu z substancjami wiążącymi, takimi jak guma arabska, skrobia kukurydziana lub żelatyna, środkami rozpraszającymi, takimi jak skrobia kukurydziana lub ziemniaczana albo kwas alginowy oraz lubrykantami, takimi jak kwas stearynowy lub stearynian magnezu.

Nowe związki mogą być także podawane w postaci iniekcyjnej, uzyskiwanej przez rozpuszczenie lub zawieszenie w dopuszczalnych w farmacji rozcieńczalnikach z dodatkiem nośników. Mogą to być jałowe roztwory w wodzie lub w olejach, z dodatkiem lub bez, substancji powierzchniowo czynnych i innych dopuszczalnych w farmacji adjuwantów. Można stosować oleje mineralne, zwierzęce, roślinne lub syntetyczne, np. olej arachidowy, sojowy, mineralny i podobne. Korzystnym jest na ogół stosować w charakterze roztworów iniekcyjnych roztwory w wodzie, soli fizjologicznej, roztworze wodnym dekstrozy i pokrewnych cukrów, roztwory w etanolu lub w glikolach, takich jak glikol propylenowy lub polietylenowy.

Roztwory lub zawiesiny można stosować w postaci aerozoli pakując je w ciśnieniowe zbiorniczki łącznie z gazowym lub skroplonym środkiem rozpylającym, np. dwuchlorodwufuorometanem, samym lub w mieszaninie z dwuchlorodwufuoroetanem, dwutlenkiem węgla, azotem, propanem i podobnymi; z dodatkiem zwykłych adjuwantów, np. innych rozpuszczalników lub środków zwilżających, jakie mogą być niezbędne lub pożądane. Można także stosować postaci bezciśnieniowe, stosując w tym celu rozpylacze.

Twarde kapsułki żelatynowe mogą mieć przykładowo następujący skład:

- a) chlorowoderek oksymu 4'-III-rzęd.-butylo-4-/4-/4- α -hydroksy- α -fenylobenzyl/piperydino/butyrofenonu

10 mg

- | | |
|------------|--------|
| b) talk | 5 mg |
| c) laktoza | 100 mg |

Suche sproszkowane substancje a i b przesiewa się przez bardzo drobne sito, miesza dobrze z laktozą i dozuje w ilości 115 mg do twardych kapsułek żelatynowych.

Tabletki mogą mieć przykładowo następujący skład:

- | | |
|---|-------|
| a) chlorowodorek oksymu 4'-III-rzęd.-butylo-4-/4-/α-hydroksy-α-fenylbenzylo/
piperydino/butyrofenonu | 5 mg |
| b) skrobia | 43 mg |
| c) laktoza | 60 mg |
| d) stearynian magnezu | 2 mg |

Granulat otrzymany ze zmieszania laktozy, związku a i części skrobi i granulowany następnie z pastą skrobiową, suszy się, przesiewa i miesza ze stearynianem magnezu. Mieszaninę tabletkuje się otrzymując tabletki o ciężarze 110 mg.

Roztwór do przyrządzania aerozolu może mieć przykładowo następujący skład:

- | | |
|--|----------|
| | % wagowy |
| a) chlorowodorek oksymu 4-/4-/α-hydroksy-α-fenylbenzylo/
piperydino-4'-dwumetyloaminobutyrofenonu | 5,0 |
| b) etanol | 35,0 |
| c) dwuchlorodwufuorometan | 60,0 |

Substancje a, b i c pakuje się do wykonanego ze stali nierdzewnej pojemnika o objętości 15 ml, zaopatrzonego w zawór dozujący porcje po 0,2 g preparatu, co odpowiada 10 mg związku a.

Zawiesina do przyrządzania areozolu może mieć przykładowo następujący skład:

- | | |
|--|------------|
| | % wagowych |
| a) chlorowodorek oksymu 4'-fluoro-4-/4-/α-hydroksy-α-fenylbenzylo/
piperydino/butyrofenonu (rozmiary cząstek mniejsze od 10μ) | 20,0 |
| b) trójoleinian sorbitolu | 0,5 |
| c) dwuchlorodwufuorometan | 39,75 |
| d) dwuchlorodwufuoroetan | 39,75 |

Substancje a, b, c i d pakuje się do wykonanych ze stali nierdzewnej pojemników o objętości 15 ml zaopatrzonych w zawór dozujący porcje po 50 mg preparatu, co odpowiada 10 mg związku a.

Zawiesinę do iniekcji domięśniowych przygotowuje się przykładowo w następujący sposób:

- | | |
|--|------------|
| | % wagowych |
| a) chlorowodorek oksymu 4-/4-dwufenylometylenopiperydino-4'-dwu
metyloaminobutyrofenonu (rozmiary cząstek nie większe od 10μ) | 1,0 |
| b) poliwinylpirolidon, c.cz. 25000 | 0,5 |
| c) lecytyna | 0,25 |
| d) woda do iniekcji | do 100,0 |

Substancje a, b, c i d miesza się, homogenizuje i dozuje po 1 ml do ampułek, które zamyka się i wyjąławia w autoklawie w temperaturze 121°C, w ciągu 20 minut. Każda ampułka zawiera 10 mg/ml związku a.

Przydatność nowych związków ilustruje poniższa tablica wskazująca ilość wybranych związków potrzebną do zahamowania w 50% bąbla pokrzywkowego wywoływanego u świnek morskich śródskórną iniekcją 1yhistaniny. Omawiane związki wstrzykiwano po upływie 1 godziny od podania histaminy.

Przykładu	Związek	Ed ₅₀ mg/kg
I	chlorowodorek oksymu 4'-fluoro-4-/4-/α-hydroksy-α-fenylbenzylo/piperydino/butyrofenonu	5,4
II	chlorowodorek oksymu 4'-bromo-4-/4-/α-hydroksy-α-fenylbenzylo/piperydino/butyrofenonu	15,4
III	chlorowodorek oksymu 4'-III-rzęd.-butylo-4-/4-/α-hydroksy-α-fenylbenzylo/piperydino/butyrofenonu	6,2

Najmniejsze ilości związków z przykładów I – III niezbędne dla zahamowania, wywołanego rozpyleniem tygenu, skurczu oskrzeli i śmierci u świnek morskich wynoszą, przy podawaniu doustnym, 2 mg na kilogram masy ciała. Ponadto związek z przykładu III, w stężeniu 2×10^{-7} mola, hamuje wywołany histaminą skurcz ięści izolowanego jelita krętego świnek morskich.

Numery w tabeli odpowiadają numerom podanych niżej przykładów.

Związek o wzorze 1 sposobem według wynalazku można otrzymywać działając solą hydroksyloaminy na

odpowiedni podstawiony arylopiperydynoalkilowy keton według schematu 1. We wzorach w schemacie 1 R, R¹, n i Z posiadają znaczenie podane powyżej a NH₂OH.X oznacza addycyjną sól kwasową, np. chlorowodorek lub siarczan hydroksyloaminy.

Reakcję tę można prowadzić w niższych alkoholach lub w wodzie albo w ich mieszaninie, w obecności zasady nieorganicznej, takiej jak wodorotlenek sodowy, wodorotlenek potasowy, octan sodowy i podobne, lub w obecności zasady organicznej np. pirydyny. Czas reakcji wynosi od 1 do 8 godzin, temperatura do 100°C. W zależności od ilości użytej zasady, jej mocy i metody zastosowanej do izolacji, otrzymuje się związek o wzorze 1 w postaci wolnej zasady lub addycyjnej soli kwasowej, zgodnie z podanymi w dalszej części opisu przykładami.

Pochodne podstawionych ketonów arylopiperydynoalkilowych o wzorze 6 można otrzymywać w reakcji alkilowania odpowiednich podstawionych pochodnych piperydyny z pochodnymi ketonów ω-chlorowcoalkilarylowych, prowadzonej w alkoholach, ketonach lub węglowodorach, w obecności zasady.

Przykład I. Chlorowodorek oksymu 4'-fluoro-4-[4/α-hydroksy-α-fenylbenzyl/piperydyno]butyrofenonu.

Mieszaninę 15,1 g (0,035 mola) 4'-fluoro-4-[4/α-hydroksy-α-fenylbenzyl/piperydyno]butyrofenonu i 15 g (0,216 mola) chlorowodoru hydroksyloaminy w 150 ml pirydyny ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 1,5 godziny. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem do pozostałości dodaje się 150 ml wody i 200 ml metanolu a otrzymany roztwór zatęża się do objętości 200 ml. Wytrącony po ochłodzeniu osad rekrystalizuje się z metanolu. Otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 140–150°C.

Przykład II. Chlorowodorek oksymu 4'-bromo-4-[4/α-hydroksy-α-fenylbenzyl/piperydyno]butyrofenonu.

Do 25 g chlorowodoru hydroksyloaminy rozpuszczonego w 150 ml wody dodaje się 10 g (0,02 mola) 4'-bromo-4-[4/α-hydroksy-α-fenylbenzyl/piperydyno]butyrofenonu chlorowodoru. 100 ml 10% roztworu wodorotlenku sodowego oraz 1100 ml etanolu. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu jednej godziny a następnie odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rekrystalizuje się z alkoholu izopropylowego otrzymując związek tytułowy o temperaturze topnienia 217–219°C.

Przykład III. Chlorowodorek oksymu 4'-III-rzęd.-butylo-4-[4/α-hydroksy-α-fenylbenzyl/piperydyno]butyrofenonu.

Mieszaninę 15 g (0,03 mola) chlorowodoru 4'-III-rzęd.-butylo-4-[4/α-hydroksy-α-fenylbenzyl/piperydyno]butyrofenonu i 15 g hydroksyloaminy w 120 ml pirydyny ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 4,5 godzin. Po usunięciu pirydyny pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość rozpuszcza się w minimalnej ilości metanolu i wlewa do nadmiaru lodowato zimnego 10% kwasu solnego. Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą i rekrystalizuje z alkoholu izopropylowego otrzymując związek tytułowy o temperaturze topnienia 160–172°C.

Przykład IV. Oksym 4'-III-rzęd.-butylo-4-[4/α-hydroksy-α-fenylbenzyl/piperydyno]butyrofenonu.

Mieszaninę 15 g (0,03 mola) chlorowodoru 4'-III-rzęd.-butylo-4-[4/α-hydroksy-α-fenylbenzyl/piperydyno]butyrofenonu ogrzewa się z 15 ml chlorowodoru hydroksyloaminy w 120 ml pirydyny, na łaźni wodnej, podczas mieszania, w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej pirydynę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem na łaźni wodnej a pozostałość uciera się z rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i następnie ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformowy przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu, sączy i zatęża. Pozostałość uciera się z heksanem, odsącza wytrącony osad i rekrystalizuje z etanolu otrzymując pożądaną produkt o temperaturze topnienia 211–213°C.

Przykład V. Powtarzając postępowanie z przykładu I, ale zastępując 4'-fluoro-4-[4/α-hydroksy-α-fenylbenzyl/piperydyno]butyrofenon odpowiednią ilością 4'-etylo-3-[4-dwufenylo-metyleno/piperydyno]propiofenonu lub 4'-fluoro-2-[4-dwufenylo-metylo/piperydyno]acetofenonu otrzymuje się chlorowodorek 4'-etylo-3-/4-dwufenylometylenopiperydyno/propiofenonu oraz chlorowodorek oksymu 4'-fluoro-2-/4-dwufenylometylopiperydyno/acetofenonu.

Powtarzając postępowanie z przykładu IV, ale zastępując chlorowodorek 4'-III-rzęd.-butylo-4-[4/α-hydroksy-α-fenylbenzyl/piperydyno]butyrofenonu odpowiednią ilością, wymienionych w tablicy I, związków otrzymuje się następujące produkty.

Przykład Nr	Związek wyjściowy	Produkt
VI	chlorowodorek 4-[4/α-hydroksy-α-fenylbenzyl/piperydyno]butyrofenonu, temperatura topnienia 193,5–195°C	oksym 4-[4/α-hydroksy-α-fenylbenzyl/piperydyno]butyrofenonu
VII	chlorowodorek 4-[4/α-hydroksy-α-fenylbenzyl/piperydyno]-1-/2-tienylo/-butanonu-1, temperatura topnienia 192,5–193,5°C	oksym 4-[4/α-hydroksy-α-fenylbenzyl/piperydyno]-1-/2-tienylo/-butanonu-1

VIII	chlorowodorek 4-[4/ α -hydroksy- α -fenylobenzylo/piperydino]-4'-metylobutyrofenonu, temperatura topnienia 236–237°C	oksym 4-[4/ α -hydroksy- α -fenylobenzylo/piperydino]-4'-metylobutyrofenonu
IX	4-[4-1 α -hydroksy- α -fenylobenzylo/piperydino]-4'-piperydynobutyrofenon, temperatura topnienia 137,5–139°C	oksym 4'-[4/ α -hydroksy- α -fenylobenzylo/piperydino]-4'-piperydynobutyrofenonu
X	chlorowodorek 4'-fluoro-2-[4/ α -hydroksy- α -fenylobenzylo/piperydino] acetofenonu, temperatura topnienia 171–174°C	oksym 4'-fluoro-2-[4/ α -hydroksy- α -fenylobenzylo/piperydino] acetofenonu
XI	4-fluoro-3-[4/ α -hydroksy- α -fenylobenzylo/piperydino] propiofenon, temperatura topnienia 250°C	oksym 4'-fluoro-3-[4/ α -hydroksy- α -fenylobenzylo-piperydino]acetofenon
XII	chlorowodorek 4-/4-dwufenylometylopiperydylo/butyrofenonu, temperatura topnienia 163,5–164,5°C	oksym 4-/4-dwufenylometylopiperydylo/butyrofenonu
XIII	chlorowodorek 4'-fluoro-4-/4-dwufenylometylopiperydylo/butyrofenonu, temperatura topnienia 194–195,5°C	oksym 4'-fluoro-4-/4-dwufenylometylopiperydylo/butyrofenonu
XIV	chlorowodorek 4'-fluoro-4-/4-dwufenylometylenopiperydylo/butyrofenonu, temperatura topnienia 190–191°C	oksym 4'-fluoro-4-/4-dwufenylometylenopiperydylo/butyrofenonu
XV	chlorowodorek 4'/4-dwufenylometylenopiperydylo/-1/-2-tienylo/butanonu-1, temperatura topnienia 132,5–134,5°C	oksym 4-/4-dwufenylometylenopiperydylo/-1/-2-tienylo/butanonu-1
XVI	chlorowodorek 4-/4-dwufenylometylenopiperydylo/butyrofenonu, temperatura topnienia 160–161,5°C	oksym 4-/4-dwufenylometylenopiperydylo/butyrofenonu
XVII	chlorowodorek 4,-bromo-4-/4-dwufenylometylenopiperydylo/butyrofenonu, temperatura topnienia 228–230°C,	oksym 4'-bromo-4-/4-dwufenylometylenopiperydylo/butyrofenonu
XVIII	chlorowodorek 4'-III-rzęd.-butylo-4-/4-dwufenylometylenopiperydylo/butyrofenonu, temperatura topnienia 223,5–225,5°C	oksym 4'-III-rzęd.-butylo-4-/4-dwufenylometylenopiperydylo/butyrofenonu

Przykład XIX. Oksym 4'-dwumetyloamino-[4/ α -hydroksy- α -fenylobenzylo/piperydino]butyrofenonu.

Do 8 g (0,017 mola) 4'-dwumetyloamino-4/ α -hydroksy- α -fenylobenzylo/piperydynobutyrofenonu w około 150 ml pirydyny dodaje się czterokrotny nadmiar chlorowodoru hydroksylaminy i całość ogrzewa się na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną, w ciągu około 3 godzin. Po odparowaniu pirydyny pozostałość uciera się z rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje eterem. Ekstrakt eterowy suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezu, sączy i zatęża. Pozostałość rekrystalizuje się z mieszaniny metanol-heptan, etanol-woda oraz etanolu, otrzymując związek tytułowy o temperaturze topnienia 174–176°C.

Przykład XX. Oksym 4-14-dwufenylometylenopiperydylo/-4'-metoksybutyrofenonu.

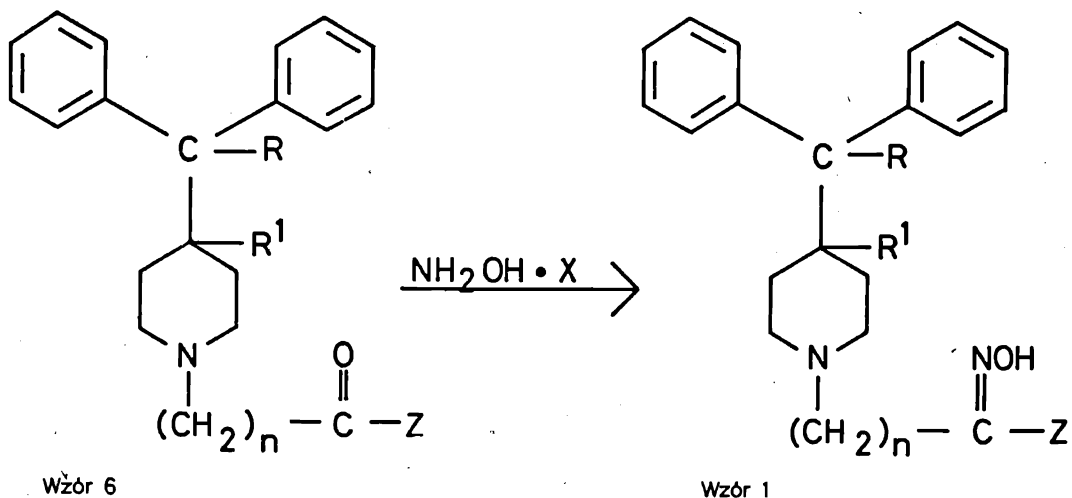
Powtarzając postępowanie z przykładu II, lecz zastępując chlorowodorek 4'-bromo-4-[4/ α -hydroksy- α -fenylobenzylo/piperydino] butyrofenonu odpowiednią ilością chlorowodoru 4-/4-dwufenylometylenopiperydylo/-4'-metoksybutyrofenonu, otrzymuje się po rekrystalizacji z mieszaniny benzen-heksan tytułowy związek w postaci wolnej zasady o temperaturze topnienia 88–98°C.

Przykład XXI. Oksym 4'-fluoro-2-[4/ α -hydroksy- α -fenylobenzylo/piperydino]acetofenonu.

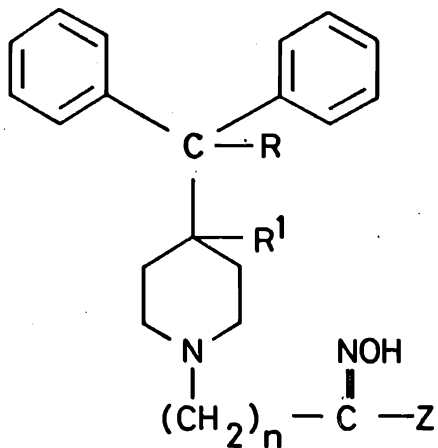
Mieszaninę 8 g (0,018 mola) 4'-fluoro-2-[4/ α -hydroksy- α -fenylobenzylo/piperydino] acetofenonu, 70 ml etanolu i 70 ml pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin z 2,5 g (0,036 mola) chlorowodoru hydroksylaminy w 20 ml etanolu. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej, wlewa do mieszaniny lodu i wody i po rozcieńczeniu wodą do objętości około 1750 ml pozostawia na noc. Powstały olej przemywa się wodą po zdekantowaniu rozpuszczalników, rozpuszcza w chlorku metylenu, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i zatęża. Pozostały olej ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z 200 ml heksanu, dodając stopniowo w tym czasie 75 ml benzenu, po czym dekantuje supernatant i pozostawia na noc. Operację ogrzewania z heksanem i benzenem powtarza się jeszcze raz. Roztwór sączy się, po pewnym czasie wytrąca się związek tytułowy o temperaturze topnienia 157–161°C.

Zastrzeżenie patentowe

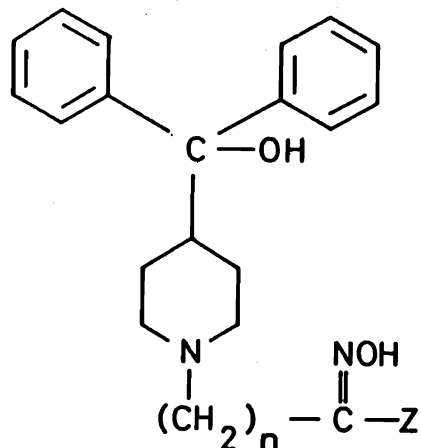
Sposób wytwarzania nowych pochodnych podstawionych oksymów piperidynoalkanonów o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik hydroksylowy, R^1 oznacza atom wodoru lub R i R^1 łącznie oznaczają drugie wiązanie między atomami węgla, n oznacza liczbę całkowitą o wartości 1–3, Z oznacza rodnik tienylowy, rodnik fenyłowy lub rodnik fenyłowy podstawiony w pozycji orto, meta lub para atomem chlorowca, prostą lub rozgałęzioną niższą grupą alkilową o 1–4 atomach węgla, niższą grupą alkoksylową o 1–4 atomach węgla, niższą grupą dwualkiloaminową lub nasyconą jednocykliczną grupą heterocykliczną, taką jak pirolidynowa, piperydynowa, morfolinowa, N-niżsoalkilopiperazynowa, ewentualnie w postaci ich dopuszczalnych w farmacji soli, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 6, w którym R, R^1 , n i Z mają znaczenie podane powyżej, poddaje się reakcji z solą hydroksyloaminy w rozpuszczalniku, w obecności zasady, w czasie 1–8 godzin, w temperaturze do 100°C.



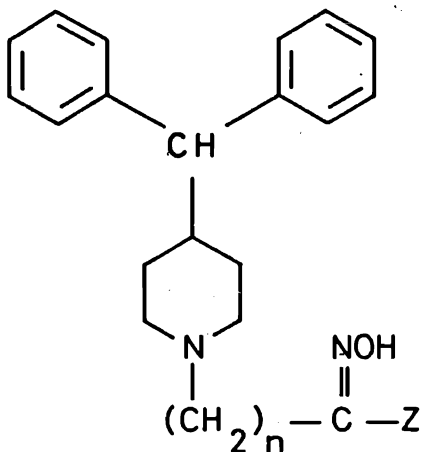
SCHEMAT



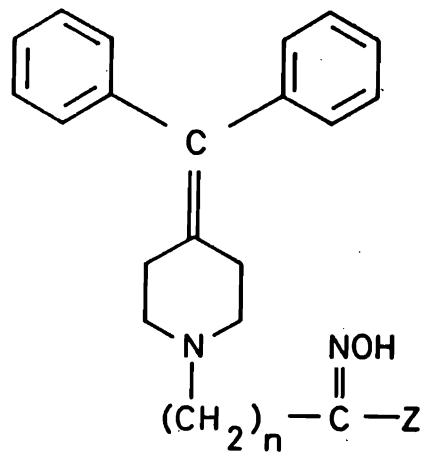
Wzór 1



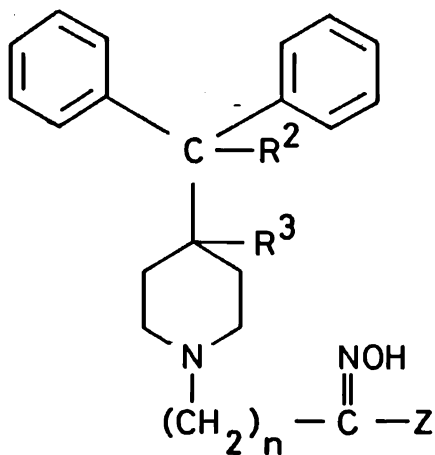
Wzór 3



Wzór 2



Wzór 4



Wzór 5

