

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

83 054

Patent dodatkowy

do patentu nr _____

Zgłoszono: 12.10.1970 (P. 143 879)

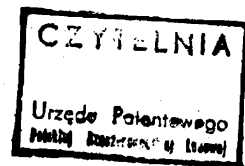
Pierwszeństwo: 13.10.1969 Republika Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1976

MKP C07c 91/40

Int. Cl.² C07C 91/40



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr Karl Thomae GmbH., Biberach (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych zasadowo podstawionych III-rzędowych butanoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych zasadowo podstawionych III-rzędowych butanoli o ogólnym wzorze 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, R₁ oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, R₂ i R₃ oznaczają jednako-
5 kowe lub różne, proste lub rozgałęzione grupy alkilowe, alkenylowe, dwualkiloaminoalkilowe, cykloalkilowe, fenyłowe, aryloalkilowe lub adamantylowe, przy czym jeden z symboli R₂ lub R₃ może oznaczać atom wodoru, albo R₂ i R₃ razem z atomem azotu oznaczają ewentualnie podstawiony
10 grupą hydroksylową, lub niższą grupą alkilową, pierścień pirolidynowy, piperidynowy, piperazy-
nowy, morfolinowy, sześciometyloiminowy lub kamfidynowy, a R₄ oznacza prostą lub rozgałęzioną
15 grupą alkilową, cykloalkilową, cykloalkenylową, norbornylową, fenyłową, aryloalkilową, naftylową, pirydylową lub tienylową, albo grupę cykloalkilo-
wą podstawioną grupą hydroksylową lub grupą
20 alkilową, albo grupę fenyłową podstawioną grupą hydroksylową, grupą alkilową, alkoksylową, alki-
lotiolową, trójfluorometylową, fenyłową, fenoksy-
lową lub atomem fluoru, chloru lub bromu, oraz
ich dopuszczalnych farmakologicznie soli addycyj-
nych z kwasami.

Związki o ogólnym wzorze 1, oraz ich sole addy-
cyjne z kwasami wykazują cenne własności far-
makologiczne, zwłaszcza działają uspokajająco,
przeciwwymiotnie i hamują choroby wrzodowe,
ponadto niektóre z tych związków wykazują tak-

2

że własności pobudzające.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1, wytwarza
się według wynalazku przez reakcję związku o
wzorze 2, w którym R₁ — R₃ i Hal mają znacze-
5 nie podane wyżej, ze związkiem metaloorganicz-
nym o wzorze 3, w którym R₄ ma znaczenie po-
dane wyżej, a X oznacza atom metalu z I lub II
grupy układu okresowego pierwiastków lub ha-
logenek metalu z II grupy układu okresowego,
10 korzystnie atom litu lub resztę halogenku magne-
zowego.

Reakcję prowadzi się ewentualnie w atmosferze
gazu ochronnego, w obojętnym rozpuszczalniku, np.
w eterze etylowym, czterowodorofuranie lub w ich
mieszaniu, korzystnie temperaturze od —70° C
15 do +65°C. W reakcji stosuje się korzystnie nad-
miar związku metaloorganicznego o wzorze R₄—X,
np. nadmiar 2—10-krotnego.

W przypadku wytwarzania związków o wzorze
1, w którym podstawnik R₄ zawiera jedną lub kil-
ka grup hydroksylowych, stosuje się w reakcji ta-
kie związki o wzorze 3, w których te grupy hydro-
20 ksylowe są zablokowane przez łatwo odszczepial-
ne grupy ochronne, np. przez grupy trójmetylosi-
lilowe, trójfenylometylowe lub czterowodoropira-
nyłowe. Po reakcji te grupy ochronne odszczepia
się w znany sposób, np. przez hydrolizę.

Podczas tej reakcji korzystną może być też
ochrona w związkach o wzorze 2, grup zawierają-
25 cych aktywne atomy wodoru, np. grup hydroksy-

lowych lub aminowych, za pomocą łatwo odszczepialnych grup, np. trójmetylosililowej, trójfenylometylowej lub czterowodoropiranylowej. Po reakcji grupy ochronne ewentualnie odszczepia się w znany sposób, np. przez hydrolizę. Reakcję można prowadzić jednakże, również bez poprzedzającego ją wprowadzania grup ochronnych.

Otrzymane związki o wzorze 1 można przekształcać z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi w sole addycyjne, dopuszczalne farmakologicznie. Jako odpowiednie kwasy stosuje się np. kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, p-toluenosulfonowy, fosforowy, mlekowy, cytrynowy, winowy, maseleinowy i szczawiovowy.

Związki o wzorze 2, stosowane w reakcji jako substraty, wytwarza się sposobami, znanymi z literatury fachowej, np. przez reakcję odpowiednich, podstawowych chlorowcoalkiloketonów z aminami. Związki te omówione są w belgijskim opisie patentowym nr 729473.

Jak już poprzednio wspomniano, nowe związki o ogólnym wzorze 1 oraz ich dopuszczalne farmakologicznie sole addycyjne z kwasami wykazują cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza działają uspokajająco, przeciwwymiotnie i hamują choroby wrzodowe, ponadto niektóre z tych związków wykazują także działanie pobudzające.

Działanie uspokajające i pobudzające substancji określa się przez mierzenie samorzutnej zdolności do ruchów czynnych na myszach metodą podaną przez H. Friebel, S. Sommer i K.S. Veradan [Arzneimittelforschung 9,126 (1959)]. Działanie hamujące choroby wrzodowe określa się metodą K. Tagaki i S. Okabe [Jap. J. Pharmac. 18, 9—18 (1968)], a działanie przeciwwymiotowe określa się na psach metodą H.L. Borison'a i S.C. Wang'a [Pharmacol. Rev. 5 195 (1953)]. Pobudzająco oddziałują te związki o wzorze 1, które zawierają grupy N-metylopiperazynowe. Szczególnie silne działanie uspokajające i hamujące choroby wrzodowe wykazują pirolidyno-, piperidyno- i heksametylenoimino- związki, o ogólnym wzorze 1, w którym R_4 oznacza ewentualnie podstawioną grupę fenylową lub cykloalkilową.

Do stosowania terapeutycznego nowe związki o wzorze 1 są wykorzystywane w postaci znanych rodzajów preparatów farmaceutycznych, ewentualnie jako kompozycje z innymi substancjami czynnymi. Dawka jednostkowa wynosi 10—40 mg, korzystnie 15—20 mg, a dawka dzienna wynosi 10—120 mg, korzystnie 20—80 mg substancji czynnej o wzorze 1, wytworzonej sposobem według wynalazku.

Podane niżej przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Alkohol 4-amino-3,5-dwubromo- α -fenylo- α -(3-piperidynopropyl)-benzylowy.

Do 32,7 g magnezu w 100 ml absolutnego czterowodorofuranu mieszając wkrapla się roztwór 211 g bromobenzenu (świeżo przedestylowanego) w 500 ml absolutnego czterowodorofuranu, powoli, w miarę przereagowania bromobenzenu. Po zakończeniu dodawania, całość ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 0,5 godziny, a nastę-

pnie chłodzi do temperatury pokojowej, po czym wkrapla się roztwór 54 g 4'-amino-3', 5'-dwubromo-4-piperidynobutyrofenonu w 500 ml absolutnego czterowodorofuranu. Po zakończeniu dodawania, całość ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, chłodzi i wlewa do mieszaniny lodu i roztworu chlorku amonowego. Warstwę organiczną oddziela się, a warstwę wodną jeszcze dwukrotnie ekstrahuje się eterem etylowym. Połączone warstwy organiczne suszy się nad siarczanem sodowym i zateża pod próżnią. Stałą brunatną pozostałość krystalizuje się najpierw z układu cykloheksan/absolutny etanol 1:1, a następnie z absolutnego etanolu. Produkt wykazuje temperaturę topnienia 163—185°C.

Przykład II. Alkohol 4-amino- α -cykloheksylo-3,5-dwubromo- α -[3-(4-hydroksypiperidyno)-propyl]-benzylowy.

Do 6,4 g magnezu w 20 ml absolutnego czterowodorofuranu mieszając wkrapla się roztwór 42,5 g świeżo destylowanego bromku cykloheksylo w 150 ml absolutnego czterowodorofuranu, powoli, w miarę przereagowania bromku cykloheksylo. Po zakończeniu dodawania, całość ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 0,5 godziny, a następnie chłodzi do temperatury pokojowej. Mieszając wkrapla się roztwór 32 g 4'-amino-3', 5'-dwubromo-4-(4-trójmetylosililoksypiperidyno)-butyrofenonu w 200 ml absolutnego czterowodorofuranu. Po zakończeniu dodawania, całość ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, chłodzi i wlewa do mieszaniny lodu i roztworu chlorku amonowego. Warstwę organiczną oddziela się, a warstwę wodną jeszcze dwukrotnie ekstrahuje eterem etylowym. Połączone warstwy organiczne suszy się nad siarczanem sodowym i zateża pod próżnią. Oleistą pozostałość oczyszcza się w kolumnie chromatograficznej na żelu krzemionkowym. Jako eluent stosuje się benzen, do którego dodaje się wzrastające ilości acetonu. Następnie produkt przekrystalizowuje się dwukrotnie z izopropanolu. Otrzymana substancja wykazuje temperaturę topnienia 161,5—163°C.

Przykład III. Alkohol 4-amino-3,5-dwubromo- α -(4-hydroksycykloheksylo)- α -(3-piperidynopropyl)-benzylowy.

Do 20,8 g magnezu w 70 ml absolutnego eteru, mieszając wkrapla się roztwór 159 g 4-chloro-trójmetylosililoksycykloheksanu (świeżo destylowanego) i 5,7 ml bromku etylu w 200 ml absolutnego eteru etylowego, powoli w miarę lekkiego wrzenia eteru. Po zakończeniu dodawania, całość ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym chłodzi do temperatury pokojowej. Mieszając wkrapla się roztwór 68,5 g 4'-amino-3', 5'-dwubromo-4-piperidynobutyrofenonu w 150 ml absolutnego czterowodorofuranu. Po zakończeniu dodawania, całość ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, chłodzi i wlewa do mieszaniny lodu i roztworu chlorku amonowego. Warstwę organiczną oddziela się, a warstwę wodną jeszcze raz ekstrahuje eterem etylowym. Połączone warstwy organiczne zateża się pod próżnią. Pozostałość rozciera się z 2n kwa-

sem solnym, a cząstki nierozpuszczalne odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem. Roztwór macierzysty przemywa się eterem etylowym, a następnie alkalizuje ługiem sodowym i dwukrotnie ekstrahuje eterem etylowym. Połączone warstwy eterowe suszy się nad siarczanem sodowym i zateża pod próżnią. Pozostałość oczyszcza się w chromatograficznej kolumnie na żelu krzemionkowym. Jako eluent stosuje się ocet etylu, do którego dodaje się wzrastające ilości acetonu. Następnie krótko ogrzewa się z eterem etylowym i po ochłodzeniu odsąca pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt wykazuje temperaturę topnienia 158—160°C.

Przykład IV. Alkohol 4-amino-3',5'-dwuchloro- α -metylo- α -(3-piperydynopropyl)-benzylowy, o temperaturze topnienia 140—142°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwuchloro-4-piperydynobutyrofenonu i jodku metylu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład V. Alkohol 4-amino-3,5-dwubromo- α -metylo- α -(3-piperydynopropyl)-benzylowy, o temperaturze topnienia 159—160°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-piperydynobutyrofenonu i jodku metylu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład VI. Alkohol 4-amino- α -etylo-3,5-dwubromo- α -(3-piperydynopropyl)-benzylowy, o temperaturze topnienia 123—125°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-piperydynobutyrofenonu i bromku etylu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład VII. Alkohol 4-amino-3,5-dwubromo- α -(3-piperydynopropyl)- α -propylobenzylowy, o temperaturze topnienia 129—131°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-piperydynobutyrofenonu i bromku propylu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład VIII. Alkohol 4-amino- α -cykloheksylo-3,5-dwubromo- α -(3-piperydynopropyl)-benzylowy, o temperaturze topnienia 121—124°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-piperydynobutyrofenonu i bromku cykloheksylu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład IX. Alkohol 4-amino- α -cykloheksylo-3,5-dwubromo- α -[3-(3-hydroksypiperydino)-propyl]-benzylowy, o temperaturze topnienia 157—161°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-(3-hydroksypiperydynobutyrofenonu i bromku cykloheksylowego analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład X. Alkohol 4-amino- α -cykloheksylo-3,5-dwubromo- α -[3-(2-metylopiperydino)-propyl]-benzylowy w postaci amorficznej substancji (budowa związku potwierdzona przez analizę spektralną w podczerwieni, w nadfiolecie i metodą magnetycznego rezonansu jądrowego) wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-(2-metylopiperydino)-butyrofenonu i bromku cykloheksylu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład XI. Alkohol 4-amino- α -cykloheksylo-3,5-dwubromo- α -[3-(3-metylopiperydino)-propyl]-benzylowy, o temperaturze topnienia 120°C (przemiana polimorficzna 137—139°C) wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-(3-metylopiperydino)-butyrofenonu i bromku cykloheksylu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład XII. Alkohol 4-amino- α -cykloheksylo-3,5-dwubromo- α -[3-(4-metylopiperydino)-propyl]-benzylowy, o temperaturze topnienia 155—156°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-(4-metylopiperydino)-butyrofenonu i bromku cykloheksylu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład XIII. Alkohol 4-amino- α -cyklopentyl-3,5-dwubromo- α -(3-piperydynopropyl)-benzylowy, o temperaturze topnienia 141—142°C (którego chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 139—141°C z rozkładem) wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-piperydynobutyrofenonu i bromku cyklopentylowego analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład XIV. Alkohol 4-amino- α -cykloheptylo-3,5-dwubromo- α -(3-piperydynopropyl)-benzylowy, o temperaturze topnienia 138—140°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-piperydynobutyrofenonu i bromku cykloheptylu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład XV. Alkohol 4-amino- α -cykloheksylo-metylo-3,5-dwubromo- α -(3-piperydynopropyl)-benzylowy o temperaturze topnienia 150—153°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-piperydynobutyrofenonu i bromku cykloheksylometylu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład XVI. Alkohol 4-amino-3,5-dwubromo- α -(3-dwumetyloaminopropyl)- α -fenylobenzylowy, o temperaturze topnienia 169—170°C wytwarza się z 4'-amino-3,5-dwubromo-4-dwumetyloaminobutyrofenonu i bromobenzenu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład XVII. Alkohol 4-amino- α -(4-chlorofenylo)-3,5-dwubromo- α -(3-dwumetyloaminopropyl)-benzylowy, o temperaturze topnienia 126°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-dwumetyloaminobutyrofenonu i p-bromochlorobenzenu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład XVIII. Alkohol 4-amino- α -(4-chlorofenylo)-3,5-dwubromo- α -(3-piperydynopropyl)-benzylowy, o temperaturze topnienia 150,5—151,5°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-piperydynobutyrofenonu i p-bromochlorobenzenu, analogicznie jak w przykładzie I. Chlorowodorek otrzymanego związku wykazuje temperaturę topnienia 176—177°C z rozkładem.

Przykład XIX. Alkohol 4-amino-3,5-dwubromo- α -(3-dwumetyloaminopropyl)- α -(4-fluorofenylo)-benzylowy, o temperaturze topnienia 130—131°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-dwumetyloaminobutyrofenonu i p-bromofluorobenzenu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład XX. Alkohol 4-amino-3,5-dwubromo- α -(4-fluorofenylo)-3-piperydynopropyl)-benzylowy o temperaturze topnienia 124,5—126°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-piperydynobutyrofenonu i p-bromofluorobenzenu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład XXI. Alkohol 4-amino-3,5-dwubromo- α -(4-fluorofenylo)- α -[3-(4-hydroksypiperydino)-propyl]-benzylowy w postaci substancji amorficznej (budowa związku potwierdzona przez analizę spektralną w podczerwieni, w nadfiolecie i metodą magnetycznego rezonansu jądrowego) wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-(4-trójmetylosililoksy-

piperydino)-butyrofenonu i 4-bromofluorobenzenu analogicznie, jak w przykładzie II.

Przykład XXII. Alkohol 4-amino-3,5-dwubromo- α -(4-hydroksyfenilo)- α -(3-piperydynopropilo)-benzylowy o temperaturze topnienia 212—214°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-piperydynobutyrofenonu i 4-bromotrójmetylosililofenonu analogicznie, jak w przykładzie III.

Przykład XXIII. Alkohol 4-amino-3,5-dwubromo- α -(3-piperydynopropilo)- α -tolilobenzylowy, o temperaturze topnienia 143—144°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-piperydynobutyrofenonu i 4-bromotoluenu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład XXIV. Alkohol 4-amino-3,5-dwubromo- α -(3-piperydynopropilo)- α -(4- α , α , α -trójfluorotolilo)-benzylowy o temperaturze topnienia 118—119°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-piperydynobutyrofenonu i 4-bromo- α , α , α -trójfluorotoluenu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład XXV. Alkohol 4-amino- α -benzyl-3,5-dwubromo-(3-piperydynopropilo)-benzylowy o temperaturze topnienia 145,5—147,5°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-piperydynobutyrofenonu i chlorku benzylu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład XXVI. Alkohol 4-amino-3,5-dwubromo- α -(3-piperydynopropilo)- α -(2-piperydylo)-benzylowy, o temperaturze topnienia 190—192°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-piperydynobutyrofenonu i 2-bromopirydyny analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład XXVII. Alkohol 4-amino-3,5-dwubromo- α -fenylo- α -(3-piperydynopropilo)-benzylowy.

Do 0,6 g litu w 30 cm³ absolutnego eteru mieszając w atmosferze azotu wkrapla się roztwór 6,28 g bromobenzenu w 40 cm³ absolutnego eteru. Po zakończeniu dodawania, całość ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin i następnie przesącza przez tampon waty. Do tego roztworu fenylolitu w takich, jak podano wyżej, warunkach dodaje się kroplami w ciągu 20 minut 4,04 g 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-piperydino-butyrofenonu w 120 cm³ absolutnego eteru, po czym całość ogrzewa się do wrzenia jeszcze w ciągu 0,5 godziny. Następnie mieszaninę reakcyjną zadaje się wodą z lodem, warstwy rozdziela się, a warstwę wodną ekstrahuje się jeszcze raz eterem. Wyciągi eterowe przemywa się wodą, suszy siarczanem magnezu i odparowuje pod próżnią. Pozostałość krystalizuje się po dodaniu izopropanolu, otrzymane kryształy przekrystalizowuje się z etanolu. Produkt wykazuje temperaturę topnienia 183—185°C.

Przykład XXVIII. Alkohol 4-amino-3,5-dwuchloro- α -(3-dwumetyloaminopropilo)- α -fenylobenzylowy, o temperaturze topnienia 151—151,5°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwuchloro-4-dwumetyloaminobutyrofenonu i fenylolitu analogicznie, jak w przykładzie XXVII.

Przykład XXIX. Alkohol 4-amino-3-bromo-5-chloro- α -fenylo- α -(3-pirolidynopropilo)-benzylowy, o temperaturze topnienia 187—189°C wytwarza się z 4'-amino-3'-bromo-5'-chloro-4-pirolidynobuty-

rofenonu i fenylolitu analogicznie, jak w przykładzie XXVII.

Przykład XXX. Alkohol 4-amino-3,5-dwubromo- α -(3-piperydynopropilo)- α -(4-tolilo)-benzylowy, o temperaturze topnienia 143—144°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-piperydynobutyrofenonu i p-tolilolitu analogicznie, jak w przykładzie XXVII.

Przykład XXXI. Alkohol 4-amino-3,5-dwubromo- α -(3-piperydynopropilo)- α -(2-tienylo)-benzylowy, o temperaturze topnienia 176—178°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-piperydynobutyrofenonu i α -tienylolitu analogicznie, jak w przykładzie XXVII.

Przykład XXXII. Alkohol 4-amino-3,5-dwubromo- α -(2-metoksyfenylo)- α -(3-piperydynopropilo)-benzylowy o temperaturze topnienia 139—141°C wytwarza się z 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-piperydynobutyrofenonu i 2-metoksyfenylolitu analogicznie, jak w przykładzie XXVII.

Przykład XXXIII. Alkohol 4-amino-3-bromo- α -cykloheksylo- α -[3-(4-hydroksypiperydino)-propilo]-benzylowy, o temperaturze topnienia 111—113°C wytwarza się z 4'-amino-3'-bromo-4-(4-trójmetylosililoksypiperydino)-butyrofenonu i bromku cykloheksylu analogicznie, jak w przykładzie II.

Przykład XXXIV. Alkohol 4-amino-3,5-dwubromo- α -(4-hydroksycykloheksylo)- α -[3-(4-hydroksypiperydino)-propilo]-benzylowy.

Do 32 g wiórów magnezu w 100 ml absolutnego eteru mieszając wkrapla się roztwór 270 g chlorku 4-trójmetylosililoksycykloheksylu w 250 ml absolutnego eteru, powoli w miarę lekkiego wrzenia eteru. Po zakończeniu wkrapiania mieszając całość ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny, po czym chłodzi do temperatury pokojowej. Następnie mieszając wkrapla się roztwór 128,8 g 4'-amino-3',5'-dwubromo-4-(4-trójmetylosililoksypiperydino)-butyrofenonu w 300 ml absolutnego czterowodorofuranu. Po zakończeniu wkrapiania całość ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, chłodzi i wlewa do mieszaniny lodu i chlorku amonowego. Warstwę organiczną oddziela się i jeszcze dwukrotnie ekstrahuje eterem. Połączone warstwy organiczne wytrząsa się z 2n kwasem solnym, a następnie warstwę wodną alkaliczuje się stężonym amoniakiem i ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformowy suszy się siarczanem sodowym i zatęża pod próżnią do suchości. Stałą pozostałość ogrzewa się jednokrotnie do wrzenia z etanolem, a części nie rozpuszczone odsącza się na gorąco i przemywa etanolem. Produkt wykazuje temperaturę topnienia 227—229°C.

Zastrzenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych zasadowo podstawionych III-rzęd. butanoli o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, R₁ oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, R₂ i R₃ mogą być takie same lub różne i oznaczają grupy alkilowe, alkenylowe, dwualkiloaminoalkilowe, cykloalkilowe, fenyłowe, aralkilowe lub adamantylowe, o łańcuchach prostych lub rozgałęzionych, przy

9

czym jeden z symboli R_2 lub R_3 może oznaczać również atom wodoru lub razem z atomem azotu oznaczają ewentualnie podstawioną grupą hydroksylową lub niższą grupą alkilową pierścienie piroolidynowy, piperidynowy, piperazynowy, morfolinowy, heksametylenoiminowy lub kamfidynowy, a R_4 oznacza grupy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, takie jak grupa alkilowa, cykloalkilowa, cykloalkenylowa, norbornylowa, fenyłowa, aralkilowa, naftylowa, pirydylowa lub tienylowa, podstawioną grupą hydroksylową lub niższą grupą alkilową grupę cykloalkilową lub podstawioną grupą hydroksylową, alkilową, alkoksylową, alkilotio, trójfluorometyłową, fenyłową, fenoksyłową lub atomem fluoru, chloru lub bromu grupę fenyłową, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 — R_3 i Hal mają znaczenie wyżej podane, wprowadza się w reakcję z związkiem metaloorganicznym o ogólnym wzorze 3, w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie, a Y ozna-

10

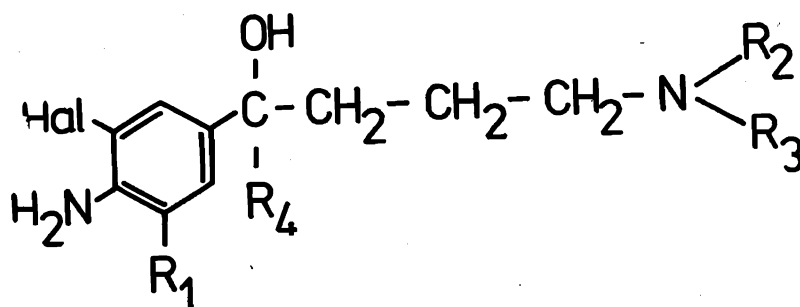
py, w środowisku rozpuszczalnika i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w sól z fizjologicznie dopuszczalnymi nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek metaloorganiczny o wzorze 3, w którym X oznacza lit lub resztą halogenku magnezu.

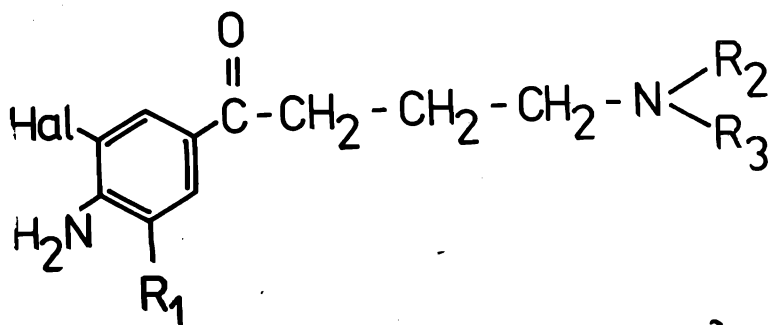
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności gazu ochronnego.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze od -70°C do $+65^{\circ}\text{C}$.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się związki o wzorze 2, w których aktywne atomy wodoru zastępuje się łatwo odszczepialnymi grupami ochronnymi, takimi jak grupa trójmetylosililowa, trójfenylometyłowa lub czterowodoropiranyłowa i po zakończeniu reakcji grupy ochronne odszczepia się w znany sposób.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3