



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 133757

(51) Int. Cl.² C 07 D 211/52

(21) Patentsøknad nr. 2776/70

(22) Inngitt 15.07.70

(23) Løpedag 15.07.70

(41) Alment tilgjengelig fra 18.01.71

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 15.03.76

(30) Prioritet begjært 16.07.69, 05.08.69, 06.08.69, 07.03.70, 20.03.70,
Japan, nr. 56607/69, 62146/69, 62479/69, 19400/70,
23723/70

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk
virksomme γ -piperidino-butyrofenon-derivater.

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

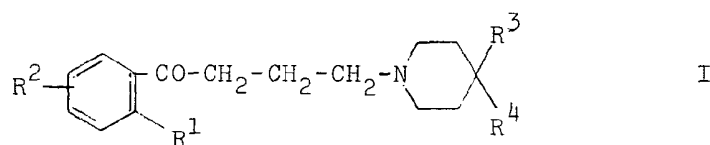
(72) Oppfinner YAMAMOTO, HISAO, Nishinomiya-shi,
OKAMOTO, TADASHI, Ashiya-shi,
SASAJIMA, KIKUO, Toyonaka-shi,
NAKAO, MASARU, Toynaka-shi,
MARUYAMA, ISAMU, Minoo-shi,
KATAYAMA, SHIGENARI, Takarazuka-shi,
Japan.

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

(56) Anførte publikasjoner Britisk patent nr. 1141664
Nederlandsk patent nr. 110185
US patent nr. 3080372, 3438991
W. Thielheimer Synthetic Methods of Organic Chemistry,
vol. 7, pkt. 213 (1953).

133757

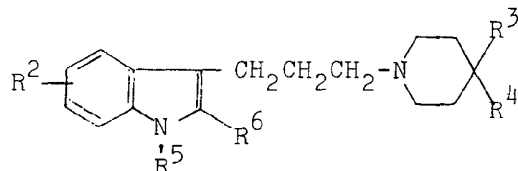
Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av nye forbindelser med virkning på sentralnervesystemet, nemlig nye γ -piperidino-butyrofenonderivater med formelen:



hvor R^1 er amino, acylamino, alkylamino eller N-acylalkylamino, hvilke alkylgrupper inneholder opptil 4 karbonatomer, og acyl er lavere alkanoyl, R^2 er hydrogen eller halogen, R^3 er hydrogen eller usubstituert eller alkyl-, alkoksy-, halogen- eller tri-fluormetyl-substituert fenyl, hvilke alkyl- eller alkoksygrupper inneholder opptil 4 karbonatomer, og R^4 er hydrogen eller hydroksyl, samt farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav.

Det er kjent mange γ -piperidino-butyrofenonderivater som er virksomme som depressive midler på sentralnervesystemet. I britisk patent nr. 881.893 fremstilles f.eks. slike forbindelser ved omsetning av γ -klorbutyrofenon med et piperidinderivat.

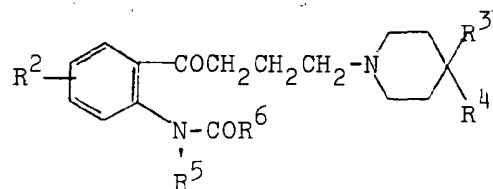
Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles forbindelsene med formel I ved å omsette et indolderivat med formelen:



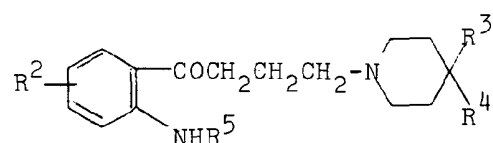
hvor R^2 , R^3 og R^4 har den ovenfor angitte betydning og R^5 og R^6 er hydrogen eller alkyl med opptil 4 karbonatomer, bringes i kontakt med et oksydasjonsmiddel for dannelsen av en forbindelse med formelen:

133757

2

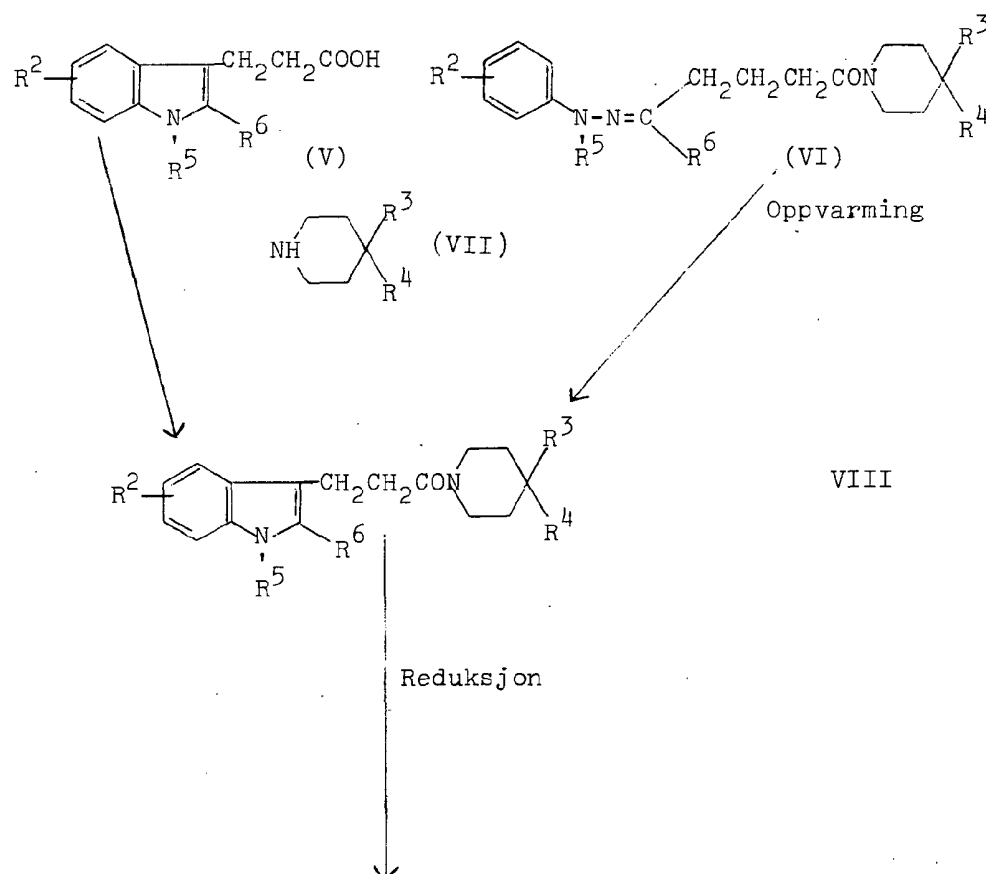


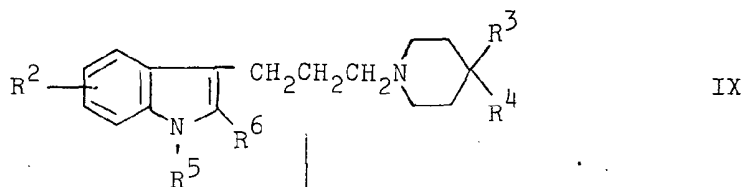
hvor $R^2 - R^6$ har den ovenfor angitte betydning, og eventuelt hydrolyseres den således erholdte forbindelse til en forbindelse med formelen:



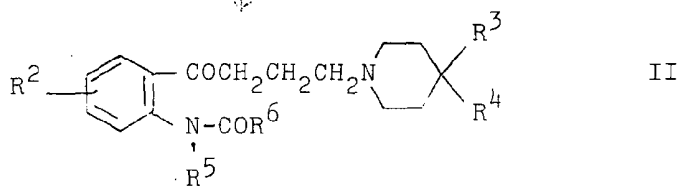
hvor $R^2 - R^5$ har den ovenfor angitte betydning, og, om ønsket, omdannes en således erholdt forbindelse til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Fremstillingen av forbindelsene med formel I kan illustreres ved følgende reaksjonsskjema:

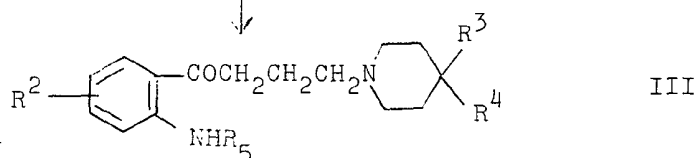




Oksydasjon



Hydrolyse



1-[8-(3-indolyl)propionyl]piperidin-forbindelser med formel VIII anvendt som mellomprodukter, kan fremstilles ved å omsette en indolylpropionsyre med formel V, eller et funksjonelt aktivt derivat som f.eks. et syreklorid, syrebromid, syreanhydrid, blandet syreanhydrid, p-nitrofenylestere eller lignende, med en piperidin med formel VII. Omsetningen foretas fortrinnsvis i nærvær av et basisk reagens eller et kondensasjonsmiddel som pyridin, trietylamin, natriumkarbonat, natriumhydroksyd og dicykloheksylkarbodiimid, i et egnet inert organisk oppløsningsmiddel som tetrahydrofuran, eter, dioksan, benzen, toluen, kloroform og dimetylformamid.

De blandede anhydrider nevnt ovenfor omfatter slike som er fremstilt ved behandling med etylklorformiat, isobutylklorformiat og lignende.

Mellomprodukter med formel VIII kan også fremstilles ved å oppvarme en fenylhydrazonforbindelse med formel VI. Oppvarmingen foretas fortrinnsvis i nærvær av et surt kondensasjonsmiddel som f.eks. hydrogenklorid, svovelsyre, fosforsyre, sinkklorid, koppperklorid, borfluorid og polyfosforsyre, i et egnet oppløsningsmiddel som etanol, isopropanol, tertiært butanol, eddiksyre, benzen, toluen og vann.

De fremstilte forbindelser med formel VIII overføres

til tilsvarende 3-(γ -piperidinopropyl)indolforbindelser med formel IX ved å omsette førstnevnte med et reduksjonsmiddel. Man bruker et reduksjonsmiddel som f.eks. et alkalimetall i alkoholisk oppløsningsmiddel og hydrogen i nærvær av katalysator, metallhydrid. Man kan også bruke elektrolytisk reduksjon for dette formål.

Det er særlig gunstig å benytte et metallhydrid som litium-aluminiumhydrid, diisobutylaluminiumhydrid, triisopropylaluminiumhydrid og borhydrid, i et inert oppløsningsmiddel av organisk type, som f.eks. eter, tetrahydrofuran, dioksan og N-etylmorfolin.

Syreaddisjonssalter av 3-(γ -piperidinopropyl)indol-derivater fremstilles ved å behandle den frie base med en syre som saltsyre, hydrogenbromsyre, svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre, eddiksyre, oksalsyre, sitronsyre, vinsyre, glykolsyre, benzosyre, sulfaminsyre og mandelsyre.

γ -piperidinobutyrofenoner med formel II kan fremstilles ved å omsette ovennevnte 3- γ -piperidinopropylindoler med formel IX med et oksydasjonsmiddel. Ved den oksydative spaltningsreaksjon foretrekkes å benytte et oksydasjonsmiddel som ozon, hydrogenperoksyd, permaursyre, pereddiksyre, perbenzosyre, kromsyre eller kaliumpermanganat.

Generelt går reaksjonen godt ved romtemperatur men temperaturen kan være høyere eller lavere om nødvendig for å gi den ønskede kontroll med reaksjonen. Oksydasjonsmidlet er fortrinnsvis kromsyre eller ozon. Reaksjonen foretas fortrinnsvis i nærvær av et oppløsningsmiddel. Det valgte oppløsningsmiddel avhenger av oksydasjonsmidlet som er brukt, og kan bestå av vann, aceton, karbontetraklorid, eddiksyre og svovelsyre. Oksydasjonsmidlet benyttes i støkiometrisk mengde eller i større mengder. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av det valgte oksydasjonsmiddel.

Når oksydasjonen gjennomføres med kromsyre i nærvær av eddiksyre, er det en fordel om kromsyren brukes i mengder på to - tre ganger den ekvimolare mengde, og at omsetningen gjennomføres ved romtemperatur. Et 3- γ -piperidinopropylindolderivat oppløses eller suspenderes i oppløsningsmidlet og oksydasjonsmidlet tilsettes til oppløsningen eller suspensjonen under omrøring. Vanligvis er reaksjonen avsluttet innenfor ca. 24 timer.

Når oksydasjonen gjennomføres med ozon, benyttes fortrinnsvis romtemperatur. Man oppløser eller suspenderer 3- - piperidinopropylindolderivatet i oppløsningsmidlet som f.eks. maursyre, eddiksyre og karbontetraklorid, og ozonisert oksygen gjennombobles oppløsningen eller suspensjonen under omrøring.

Det ønskede γ -piperidinobutyrofenonderivat kan opparbeides fra reaksjonsblandingen i rå form ved ekstraksjon, med eller uten forutgående nøytralisering og ved inndampning til tørrhet. Produktet blir rensset ytterligere om ønsket ved omkrystallisering fra et egnet oppløsningsmiddel som etanol, isopropanol eller lignende på kjent måte.

Den resulterende forbindelse med formel II kan hydrolyseres til den tilsvarende deacylerte forbindelse med formel III. Hydrolysen gjennomføres i surt eller alkalisk miljø på kjent måte.

Forbindelser med formel I kan overføres til tilsvarende syreaddisjonssalter på kjent måte, f.eks. ved å oppløse den frie base i en vandig oppløsning som inneholder den valgte syre og isolerer saltet ved inndampning av oppløsningen, eller omsetter den frie base med syre i et organisk oppløsningsmiddel. Slike salter omfatter farmasøytisk godtagbare syreaddisjonssalter av typen hydroklorid, fumarat, formiat, acetat, laktat, citrat, sulfonat, maleinat, tartrat, metansulfonat, salicylat og hydro-sulfat.

γ -piperidinobutyrofenon-derivater med formel I og deres farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter har innvirkning på sentralnervesystemet og er nyttige som nervøsitetssenkende, anti-psykotoniske, følelsesdempende, krampehemmende eller anti-psykotiske legemidler.

Forbindelsene med formel I kan f.eks. innarbeides for oral administrasjon i tabletter som eneste aktive bestanddel. En typisk tablett består av fra 1 - 2 % bindemiddel, f.eks. tragant, fra 3 - 10 % smøremiddel som f.eks. talkum, fra 0,25 - 1,0 % smøremiddel som magnesiumstearat, en midlere dose aktiv ingrediens og q.s. 100 % fyllstoff som f.eks. laktose. Vanlig oral dosering er 1-100 mg/os daglig.

Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1

Trinn 1 (fremstilling av utgangsmateriale)

133757

6

En omrørt blanding av 14,5 g fenylhydrazinhydroklorid, 19,2 g 1-(γ -acetylbutyryl)piperidin og 100 ml eddiksyre ble oppvarmet ved 75-80°C i 4 timer. Etter avkjøling helte man reaksjonsblandingen ut i 700 ml kaldt vann. Det faste stoff som skilte seg ut, ble filtrert, vasket med vann og omkrystallisert fra etanol til 1-[β -(2-metyl-3-indolyl)propionyl]piperidin med sm.p. 141-145°C.

Trinn 2 (fremstilling av utgangsmateriale)

Til en omrørt blanding av 2,0 g litiumaluminiumhydrid og 50 ml eter tilsatte man dråpevis en oppløsning av 4,9 g 1-[β -(2-metyl-3-indolyl)propionyl]piperidin i 130 ml tetrahydrofuran i løpet av 30 min. under svak tilbakeløpskoking. Man fortsatte røring og koking i 3 timer og reaksjonsblandingen ble dråpevis tilsatt en blanding av 10 ml vann og 40 ml tetrahydrofuran under avkjøling med is. Fellingen ble frafiltrert og filtratet inndampet til tørrhet. Man omkrystalliserte fra benzen, og dette ga 2-metyl-3-(γ -piperidinopropyl)indol med sm.p. 140,5-141°C.

Ved en lignende fremgangsmåte som ovenfor fikk man følgende forbindelser:

2-metyl-2-[γ -(4-fenylpiperidino)propyl]indol, sm.p. 119,5-121°C,
2-metyl-3-[γ -(4-fenylpiperidino)propyl]-5-fluorindol, sm.p. 153-154°C,
2-metyl-3-[γ -(4-hydroksy-4-fenylpiperidino)propyl]-5-fluorindol, sm.p. 161-162°C.

Trinn 3 (sluttprodukt)

Man innførte oksygen som inneholdt 3-4% ozon i en oppløsning av 2,0 g 2-metyl-3-(γ -piperidinopropyl)-indol i 40 ml eddiksyre til oppløsningen ble lysegul (det gikk ca. 35 min.), og temperaturen ble holdt mellom 16 og 20°C.

Deretter ble reaksjonsblandingen innstilt alkalisk ved tilsetning av 10%ig vandig natriumhydroksyd og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og inndampet til en oljeaktig rest. Oljen ble omkrystallisert fra eter-petroleum-eter til γ -piperidino-2-acetamidobutyrofenon med sm.p. 45-48°C.

På lignende måte fikk man følgende forbindelser:
 γ -(4-fenylpiperidino)-2-acetaminobutyrofenon-hydroklorid, smp. 240°C (dekom.),
 γ -(4-fenylpiperidino)-2-acetamino-5-fluorbutyrofenon, sm.p. 130-

131°C, og dets hydroklorid, sm.p. 248°C (dekomp.),
γ-(4-hydroksy-4-fenylpiperidino)-2-acetamino-5-fluorbutyro-
fenon, sm.p. 120 - 121°C.

Trinn 4 (sluttprodukt)

En oppløsning av 3,5 g γ-piperidino-2-acetamino-
butyrofenonhydroklorid og 6 ml konsentrert saltsyre i 70 ml
etanol ble oppvarmet under tilbakeløpskoking i 3 timer. Etter
avkjøling ble reaksjonsblandingen fortynnet med 100 ml vann og
innstilt alkalisk med 50 % vandig natriumhydroksyd. Den resul-
terende olje ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble
vasket med vann og inndampet til en rest som ble omkrystalli-
sert fra vandig etanol til γ-(4-piperidino)-O-aminobutyrofenon,
sm.p. 92-93°C.

Eksempel 2

Trinn 1 (fremstilling av utgangsmateriale)

Til en omrørt oppløsning av 15,0 g β-(2-metyl-3-
indolyl)-propionsyre og 7,5 g trietylamin i 100 ml tetrahydro-
furan satte man dråpevis 8,0 g etylklorformiat ved en tempera-
tur under -5°C. Man fortsatte omrøringen i ytterligere 15 min.
ved -5°C og tilsatte dråpevis en oppløsning av 6,3 g piperidin
i 10 ml tetrahydrofuran. Etter tilsetning omrørte man reak-
sjonsblandingen i 4 timer ved romtemperatur og filtrerte.
Filtratet ble inndampet under nedsatt trykk til en rest som ble
omkrystallisert ved behandling med eter og deretter omkrystal-
lisert fra etanol til 1-β-(2-metyl-3-indolyl)-propionylpiperi-
din, sm.p. 142-142,5°C.

Trinn 2 (fremstilling av utgangsmateriale)

På samme måte som ovenfor i trinn 2, eksempel 1,
fremstilte man 2-metyl-3-(γ-piperidinopropyl)indol, sm.p. 140,5
-141°C.

Trinn 3 (sluttprodukt)

Til en omrørt oppløsning av 1,1 g 2-metyl-3-(γ-pipe-
ridinopropyl)indol i 10 ml eddiksyre satte man en oppløsning av
1,0 g kromsyreanhydrid i 1 ml vann under 16°C. Etter omrøring
over natten ved romtemperatur helte man blandingen i 80 ml
vann, innstilte alkalisk med 10 %ig vandig oppløsning av
natriumhydroksyd, tilsatte 50 ml kloroform og filtrerte. Fil-
tratet ble ekstrahert med kloroform og ekstraktet vasket med en

vandig mettet natriumkloridoppløsning, tørket over natriumsulfat og inndampet, til krystaller av γ -piperidino-2-acetaminobutyrofenon, identisk med produkter fremstilt fra eksempel 1, ifølge infrarødt spektrum. Disse krystaller ble behandlet med hydrogenklorid i eter og ga hydrokloridet med sm.p. 147-148°C.

Eksempel 3

Trinn 1 (fremstilling av utgangsmateriale)

Til en oppløsning av 10,8 g fenyhydrazin i 100 ml 30 %ig vandig eddiksyre satte man 27,3 g 1-(γ -acetylbutyryl)-4-fenylpiperidin og blandingen ble omrørt i 30 min. ved romtemperatur. Fellingen ble filtrert og vasket med vann. Fellingen ble tilsatt til 180 ml 55 %ig etanolisk saltsyre og dette oppvarmes under tilbakeløpskoking i 4 timer. Oppløsningsmidlet ble avdestillert under nedsatt trykk og resten tilsatt 100 ml vann. Det faste stoff ble omkrystallisert fra etanol til 1-[β -(2-metyl-3-indolyl)-propionyl]-4-fenylpiperidin, med sm.p. 121-122°C.

På analog måte fikk man følgende forbindelser:

1-[β -(2-metyl-5-fluor-3-indolyl)propionyl]-4-fenylpiperidin, sm.p. 156,5-157°C,

1-[β -(2-metyl-5-fluor-3-indolyl)propionyl]-4-hydroksy-4-fenylpiperidin, sm.p. 157-158°C,

1-[β -(2-metyl-5-fluor-3-indolyl)propionyl]-4-hydroksy-4-p-klorfenylpiperidin, sm.p. 180-181,5°C,

1-[β -(2-metyl-5-fluor-3-indolyl)propionyl]-4-hydroksy-4-p-tolylpiperidin, sm.p. 177-178°C,

1-[β -(2-metyl-5-fluor-3-indolyl)propionyl]-4-hydroksy-4-m-trifluormetylphenylpiperidin, IR ν_{CO} 1610 cm^{-1} .

Trinn 2 (fremstilling av utgangsmateriale)

Disse forbindelser fremstilt under trinn 1 ble overført til følgende forbindelser, resp., etter den fremgangsmåte som er anført i trinn 2, eksempel 1:

2-metyl-3-[γ -fenylpiperidino)propyl]indol, sm.p. 119,5-121°C,

2-metyl-3-[γ -fenylpiperidino)propyl]-5-fluorindol, sm.p. 153-154°C,

2-metyl-3-[γ -(4-hydroksy-4-fenylpiperidino)propyl]-5-fluorindol, sm.p. 161-162°C,

2-metyl-3-[γ -(4-hydroksy-4-p-klorfenylpiperidino)propyl]-5-fluorindol, sm.p. 167,5-169,5°C,

2-metyl-3-[γ -(4-hydroksy-4-p-tolylpiperidino)propyl]-5-fluorindol, sm.p. 183-184°C,

2-metyl-3-[γ -(4-hydroksy-4-m-trifluormetylfenyl-piperidino)-propyl]-5-fluorindol, sm.p. 143,5-144,5°C.

Trinn 3. (sluttprodukter)

Til en oppløsning av 7,6 g 2-metyl-3-[γ -(4-fenylpiperidino)propyl]indol i 100 ml eddiksyre innførte man 3 %ig ozon-oksygengass i ca. 2 timer ved 15-20°C. Da hadde oppløsningen forandret farge gradvis fra gult til rødt og igjen til gult. Den resulterende gule oppløsning ble innstilt alkalisk med 50 %ig vandig natriumhydroksyd og ekstrahert med kloroform. Ekstraktet ble vasket med vann, tørket over kaliumkarbonat og inndampet til en olje bestående av γ -(4-fenylpiperidino)-2-acetamino-butyrofenon som ble omsatt med hydrogenklorid i alkohol til hydrokloridet med sm.p. 237-239°C.

På analog måte fikk man følgende forbindelser:

γ -(4-fenylpiperidino)-2-acetamino-5-fluorbutyrofenon, sm.p. 130-131°C, og dets hydroklorid, sm.p. 248°C (dekomp.),
 γ -(4-hydroksy-4-fenylpiperidino)-2-acetamino-5-fluor-butyrofenon, sm.p. 120-121°C,
 γ -(4-p-klorfenyl-4-hydroksypiperidino)-2-acetamino-5-fluorbutyrofenon, sm.p. 126,5-127,5°C,
 γ -(4-hydroksy-4-p-tolylpiperidino)-2-acetamino-5-fluorbutyrofenon, sm.p. 119,5-121°C,
 γ -(4-hydroksy-4-m-trifluormetylfenylpiperidino)-2-acetamino-5-fluorbutyrofenon, sm.p. 152-153°C.

Trinn 4. (sluttprodukter)

En oppløsning av 3,5 g γ -(4-fenylpiperidino)-2-acetaminobutyrofenon-hydroklorid og 6 ml konsentrert saltsyre i 70 ml etanol ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Etter kjøling ble reaksjonsblandingen fortynnet med 100 ml vann og innstilt alkalisk med 50 %ig vandig natriumhydroksyd. Den resulterende olje ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og inndampet til en rest som ble omkrystallisert fra vandig etanol til γ -(4-fenylpiperidino)-o-aminobutyrofenon med sm.p. 61-61,5°C.

Ved en analog fremgangsmåte fikk man følgende forbindelser:

γ -(4-fenylpiperidino)-2-amino-5-fluorbutyrofenon, sm.p. 89-90°C,
 γ -(4-hydroksy-4-fenylpiperidino)-2-amino-5-fluorbutyrofenon, sm.p. 102-103°C, og dets dihydroklorid, sm.p. 142°C (dekomp.),

γ -(4-hydroksy-4-p-klorfenylpiperidino)-2-amino-5-fluorbutyrofenon, som dihydroklorid, sm.p. 203,5°C (dekomp.),
 γ -(4-hydroksy-4-p-tolylpiperidino)-2-amino-5-fluorbutyrofenon, som dihydroklorid, sm.p. 172-173°C (dekomp.),
 γ -(4-hydroksy-4-m-trifluormetylfenylpiperidino)-2-amino-5-fluorbutyrofenon, som dihydrokloridhydrat, sm.p. 181°C (dekomp.).

Eksempel 4

Trinn 1 (fremstilling av utgangsmateriale)

Til en omrørt oppløsning av 12,75 g av β -(6-fluor-2-metyl-3-indolyl)propionsyre og 5,83 g trietylamin i 70 ml tetrahydrofuran, ble det dråpevis tilsatt en oppløsning av 6,25 g etylklorformiat i 20 ml tetrahydrofuran ved en temperatur på under 2°C. Omrøringen ble fortsatt i ytterligere 15 min. ved en temperatur på under 2°C og til oppløsningen ble det deretter dråpevis tilsatt en oppløsning av 12,2 g 4-p-klorfenyl-4-hydroksypiperidin i 50 ml tetrahydrofuran og 150 ml kloroform. Etter at tilsetningen var ferdig ble reaksjonsblandingen omrørt i 5 timer ved romtemperatur og deretter konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Den oppnådde rest ble fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Etylacetatoppløsningen ble vasket suksessivt med en 10 % vandig saltsyreoppløsning, en 10 % vandig natriumhydroksydogpløsning og sluttlig med en mettet vandig natriumkloridoppløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og inndampet under redusert trykk, hvilket ga 1-[β -(6-fluor-2-metyl-3-indolyl)propionyl]-4-p-klorfenyl-4-hydroksypiperidin i form av en rødaktig olje.

Trinn 2 (fremstilling av utgangsmateriale)

Til en omrørt blanding av 6,6 g litiumaluminiumhydrid og 50 ml eter ble det dråpevis tilsatt en oppløsning av 26,9 g uren 1-[β -(6-fluor-2-metyl-3-indolyl)propionyl]-4-p-klorfenyl-4-hydroksypiperidin, som ble oppnådd i trinn 1, i 250 ml tetrahydrofuran under forsiktig tilbakeløpskoking. Omrøring og tilbakeløpskoking ble fortsatt i ytterligere 3,5 time og reaksjonsblandingen ble tilsatt dråpevis til en blanding av vann og tetrahydrofuran under avkjøling med is. Det resulterende bunnfall ble frafiltrert og filtratet inndampet til tørrhet. Resten ble krystallisert fra toluen og dette ga 2-metyl-3-[γ -(4-p-klorfenyl-4-hydroksypiperidin)propyl]-6-fluorindol med sm.p. 167-169°C.

Trinn 3 (sluttprodukt)

Oksygen inneholdende 3-4 % ozon ble innført i en oppløsning av 14,9 g 2-metyl-3-[γ -(4-p-klorfenyl-4-hydroksypiperidin)propyl]-6-fluorindol i 150 ml eddiksyre ved en temperatur på 15-20°C. Mens det oksygenholdige ozon ble boblet i 1 time, ble reaksjonsblandingen mørkerød og deretter gradvis avfarget. Den oppnådde reaksjonsblanding ble fortynnet med vann, gjort alkalisk med en 20 % vandig natriumhydroksydoppløsning og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann, tørket over vannfritt kaliumkarbonat og inndampet til tørrhet. Den resterende olje ble krystallisert fra vandig etanol, hvilket ga γ -(4-p-klorfenyl-4-hydroksypiperidin)-2-acetamino-4-fluorbutyrofenon med et sm.p. på 119,5-121°C.

Trinn 4 (sluttprodukt)

En oppløsning av 7,3 g γ -(4-p-klorfenyl-4-hydroksypiperidin)-2-acetamino-4-fluorbutyrofenon og 8 ml konsentrert saltsyre i 80 ml etanol ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Etter at etanolen var inndampet til tørrhet, ble det resterende faste stoff omkrystallisert fra metanol og dette ga γ -(4-p-klorfenyl-4-hydroksypiperidino)-2-amino-4-fluorbutyrofenon-monohydroklorid med sm.p. 236°C (dekomp.).

Det ovenfor oppnådde hydroklorid ble behandlet med en vandig kaliumkarbonatoppløsning til den frie base, som ble omkrystallisert fra vandig etanol til γ -(4-p-klorfenyl-4-hydroksypiperidino)-2-amino-4-fluorbutyrofenon med sm.p. 144,5-146,5°C.

Eksempel 5Trinn 1 (fremstilling av utgangsmateriale)

Til en omrørt oppløsning av 29,8 g γ -(6-fluor-2-metyl-3-indolyl)propionsyre og 13,8 g trietylamin i 180 ml tetrahydrofuran, ble det dråpevis tilsatt en oppløsning av 14,7 g etylklorformiat i 20 ml tetrahydrofuran ved en temperatur på 0-5°C. Omrøringen ble fortsatt i ytterligere 15 minutter under 5°C og det ble deretter dråpevis tilsatt en oppløsning av 33 g 4-m-trifluormetylfenyl-4-hydroksypiperidin i 250 ml tetrahydrofuran. Etter at tilsetningen var ferdig ble reaksjonsblandingen omrørt i 5 timer ved romtemperatur og deretter konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Den oppnådde rest ble fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Etylacetatoppløsningen ble vasket.

suksessivt med en 10 % vandig saltsyreoppløsning, en 10 % vandig natriumhydroksydoppløsning og en mettet vandig natriumklorid-oppløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og inndampet under redusert trykk, og dette ga 1-[β -(6-fluor-2-metyl-3-indolyl)propionyl]-4-m-trifluormetylfenyl-4-hydroksypiperidin i form av et rødfarget oljeaktig produkt.

Trinn 2 (fremstilling av utgangsmateriale)

Til en omrørt blanding av 15,3 g litiumaluminiumhydrid og 100 ml eter ble det dråpevis tilsatt en oppløsning av 50,1 g uren 1-[β -(6-fluor-2-metyl-3-indolyl)propyl]-4-m-trifluormetylfenyl-4-hydroksypiperidin, som oppnådd i trinn 1, i 250 ml tetrahydrofuran under forsiktig tilbakeløpskoking. Omrøring og tilbakeløpskoking ble fortsatt i ytterligere 4 timer og til reaksjonsblandingen ble det dråpevis tilsatt en blanding av vann og tetrahydrofuran under avkjøling med is. Det resulterende bunnfall ble frafiltrert og filtratet tørket over vannfritt natrium-[γ -(4-m-trifluormetylfenyl-4-hydroksypiperidino)propyl]-6-fluorindol, sm.p. 129-133°C.

Trinn 3 (sluttprodukt)

Oksygen inneholdende 3-4 % ozon ble innført i en oppløsning av 10 g 2-metyl-3-[γ -(4-m-trifluormetylfenyl-4-hydroksypiperidino)-propyl]-6-fluorindol i 100 ml eddiksyre ved en temperatur på 15-20°C. Mens oksygenholdig ozon ble gjennomboblet i 1,5 time ble reaksjonsblandingen mørkerød og deretter gradvis avfarget. Den oppnådde reaksjonsblanding ble fortynnet med vann, gjort alkalisk ved tilsetning av en 20 % vandig natriumhydroksydoppløsning og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann, tørket over vannfritt kaliumkarbonat og inndampet til tørrhet. Den resterende olje ble krystallisert fra vandig etanol og dette ga γ -(4-m-trifluormetylfenyl-4-hydroksypiperidin)-2-acetamino-4-fluorbutyrofenon, sm.p. 134-135,5°C.

Trinn 4 (sluttprodukt)

En oppløsning av 3,8 g γ -(4-m-trifluormetylfenyl-4-hydroksypiperidin)-2-acetamino-4-fluorbutyrofenon og 3,6 ml konsentrert saltsyre i 36 ml etanol, ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Etter at etanolen var inndampet til tørrhet ble det resterende faste stoff suspendert i 10 ml vann og gjort alkalisk ved tilsetning av en 10 % vandig natriumhydroksydoppløsning.

Det uoppløselige stoff ble ekstrahert med etylacetat. Etylacetatlaget ble deretter vasket med en mettet vandig natriumklorid-oppløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og inndampet under redusert trykk. Det resterende faste stoff ble omkrystallisert fra vandig etanol hvilket ga γ -(4-m-trifluormetylfenyl-4-hydroksypiperidin)-2-amino-4-fluorbutyrofenon, sm.p. 105,5-107°C.

Eksempel 6

Under anvendelse av fremgangsmåten i eksemplene 1 eller 3 ble følgende forbindelser oppnådd:
1,2-dimetyl-3-[γ -(4-p-klorfenyl-4-hydroksypiperidino)-propyl]-5-fluorindol, sm.p. 120°C, (utgangsmateriale),
 γ -(4-p-klorfenyl-4-hydroksypiperidino)-2-(N-metyl)acetylamino-5-fluorbutyrofenon i form av et karamell-lignende stoff, IR ν_{CO} 1690, 1655 cm^{-1} , (sluttprodukt),
 γ -(4-p-klorfenyl-4-hydroksypiperidino)-2-metylamino-5-fluorbutyrofenonhydroklorid, sm.p. 200°C (sluttprodukt).

Eksempel 7

Trinn 1 (fremstilling av utgangsmateriale)

Benyttelse av 31,7 g β -(6-fluor-1,2-dimetyl-3-indolyl)-propionsyre som ble fremstilt ved metylering av β -(6-fluor-2-metyl-3-indolyl)propionsyre, i stedet for β -(6-fluor-2-metyl-3-indolyl)-propionsyre i trinn 1 i eksempel 6, ga 1-[β -(6-fluor-1,2-dimetyl-3-indolyl)propionyl]-4-hydroksy-4-m-trifluormetylfenylpiperidin, som ble omkrystallisert fra vandig etanol, sm.p. 150,5-153,5°C.

Trinn 2 (fremstilling av utgangsmateriale)

Benyttelse av 74,6 g 1-[β -(6-fluor-1,2-dimetyl-3-indolyl)propionyl]-4-hydroksy-4-m-trifluormetylfenylpiperidin i stedet for 1-[β -(6-fluor-2-metyl-3-indolyl)propionyl]-4-hydroksy-4-m-trifluormetylfenylpiperidin i trinn 2 i eksempel 6, ga 1,2-dimetyl-3-[γ -(4-hydroksy-4-m-trifluormetylfenyl-piperidino)propyl]-6-fluorindol, sm.p. 97,5-99,5°C.

Trinn 3 (sluttprodukt)

Oksygen inneholdende 3-4 % ozon ble langsomt innført i en oppløsning av 4,5 g 1,2-dimetyl-3-[γ -(4-hydroksy-4-m-trifluormetylfenyl-piperidino)propyl]-6-fluorindol i 50 ml eddiksyre ved en temperatur på 15-20°C i 2 timer. Den resulterende blanding ble fortynnet med vann, gjort alkalisk med 20 % vandig natrium-

hydroksyd og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og inndampet til tørrhet og dette ga γ -[4-hydroksy-4-m-trifluormetylfenylpiperidino]-2-(N-metyl)acetamino-4-fluorbutyrofenon i form av et urent karamell-lignende stoff, IR ν_{CO} 1685(sh), 1640 cm^{-1} , hvilken forbindelse ble omdannet til dets oksalat, sm.p. 112°C.

Trinn 4 (sluttprodukt)

En oppløsning av 3,8 g urent γ -(4-hydroksy-4-m-trifluormetylfenyl-piperidino)-2-(N-metyl)acetamino-4-fluorbutyrofenon og 3,6 ml konsentrert saltsyre i 40 ml etanol ble oppvarmet under tilbakesløp i 2,5 timer. Etter at etanolen var fjernet ved inndampning ble resten fortynnet med vann, gjort alkalisk med fortynnet natriumhydroksyd og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Det resterende faste stoff ble omkrystallisert fra vandig etanol og dette ga γ -(4-hydroksy-4-m-trifluormetylfenyl-piperidino)-2-metylamino-4-fluorbutyrofenon sm.p. 107-110°C.

Eksempel 8 (sluttprodukt)

Under anvendelse av metoden i eksempel 7, ble følgende forbindelser oppnådd:

γ -(4-hydroksy-4-m-trifluormetylfenyl-piperidino)-2-(N-isopropyl)-acetamino-4-fluorbutyrofenon i form av et karamellignende stoff, IR ν_{CO} 1690, 1645 cm^{-1} .

γ -(4-hydroksy-4-m-trifluormetylfenylpiperidino)-2-isopropylamino-4-fluorbutyrofenon, sm.p. 91-92°C,

γ -(4-p-klorfenyl-4-hydroksypiperidino)-2-(N-etyl)-acetamino-4-fluorbutyrofenon i form av et karamellignende stoff, IR ν_{CO} 1685, 1640 cm^{-1} ,

γ -(4-p-klorfenyl-4-hydroksypiperidino)-2-etylamino-4-fluorbutyrofenon, sm.p. 112-117°C.

Eksempel 9

a) Utgangsmateriale:

Under anvendelse av en metode som i eksempel 4 eller 5 ble følgende forbindelser oppnådd:

2-metyl-3-[γ -(4-hydroksy-4-p-tolylpiperidino)propyl]-6-fluorindol, sm.p. 177,5-178,5°C,

2-metyl-3-[γ -(4-hydroksy-4-p-metoksyfenylpiperidino)propyl]-6-

fluorindol, sm.p. 171-172,5°C,
2-metyl-3-[γ -(4-hydroksy-4-fenylpiperidino)propyl]-6-fluor-
indol, sm.p. 150-152°C,
b) Sluttprodukter:
 γ -(4-hydroksy-4-p-tolylpiperidino)-2-acetamino-4-fluorbutyro-
fenon, sm.p. 103-105°C.
 γ -(4-hydroksy-4-p-tolylpiperidino)-2-amino-4-fluorbutyrofenon,
sm.p. 140°C,
 γ -(4-hydroksy-4-fenylpiperidino)-2-acetamino-4-fluorbutyro-
fenon, sm.p. 80°C,
 γ -(4-hydroksy-4-p-metoksyfenylpiperidino)-2-acetamino-4-fluor-
butyrofenon, sm.p. 105,5-106,5°C,
 γ -(4-hydroksy-4-p-metoksyfenylpiperidino)-2-amino-4-fluor-
butyrofenon-hydroklorid, sm.p. 230°C (dekom.),
 γ -(4-hydroksy-4-fenylpiperidino)-2-amino-4-fluorbutyrofenon,
sm.p. 140-141°C.

Eksempel 10 (sluttprodukt)

Under anvendelse av en metode som angitt i eksemp-
lene 1-10 ble følgende forbindelse oppnådd:

γ -(4-hydroksy-4-m-trifluormetylphenyl-piperidino)-2-propionyl-
amino-4-fluorbutyrofenon, sm.p. 112°C.

De nye piperidinobutyrofenonderivater som fremstil-
les ifølge foreliggende oppfinnelse har en meget god aktivitet
på sentralnervesystemet og dette illustreres ved de nedenfor
angitte farmakologiske data. Sammenlignet med "Haloperidol"
som er en forbindelse som er analog med forbindelsene med for-
mel I og som er et meget benyttet anti-psykotropisk middel, har
forbindelsene med formel I i det minste den samme eller over-
legen aktivitet. Videre er forbindelsene med formel I mindre
toksiske enn "Haloperidol" (1[3-(4-fluorbenzoyl)-propyl]-4-
hydroksy-4-(4-klorfenyl)-piperidin).

Sammenligningsforsøk med oppnådde farmakologiske data:

Undersøkte forbindelser:

- (A) γ -(4-hydroksy-4-p-klorfenylpiperidino)-2-acetamido-4-
fluorbutyrofenon,
- (B) γ -(4-hydroksy-4-p-klorfenylpiperidino)-2-amino-4-fluor-
butyrofenon-monohydroklorid,
- (C) γ -(4-hydroksy-4-m-trifluormetylphenylpiperidino)-2-acet-
amido-4-fluorbutyrofenon,

- (D) γ -(4-hydroksy-4-m-trifluormetylfenylpiperidino)-2-amino-4-fluorbutyrofenon,
- (E) γ -(4-hydroksy-4-m-trifluormetylfenylpiperidino)-2-metyl-amino-4-fluorbutyrofenon,
- (F) γ -(4-hydroksy-4-p-metoksyfenylpiperidino)-2-acetamino-4-fluorbutyrofenon,
- (G) γ -(4-hydroksy-4-p-tolylpiperidino)-2-acetamino-4-fluorbutyrofenon,
- (H) γ -(4-hydroksy-4-p-tolylpiperidino)-2-amino-4-fluorbutyrofenon,
- (I) γ -(4-hydroksy-4-fenylpiperidino)-2-acetamino-4-fluorbutyrofenon,
- (J) γ -(4-hydroksy-4-fenylpiperidino)-2-amino-4-fluorbutyrofenon,
- (K) γ -(4-hydroksy-4-m-trifluormetylfenylpiperidino)-2-propionyl-amino-4-fluorbutyrofenon,
- (L) γ -(4-hydroksy-4-m-trifluormetylfenylpiperidino)-2-(N-acetyl)-metyl-amino-4-fluorbutyrofenonoksalat.

Resultater:

(a) Anti-apomorfintest (rotter)

<u>Forbindelse</u>	<u>ED₅₀ mg/kg (s.c.)</u>
(A)	0,12
(B)	0,12
(C)	0,10
(D)	0,04
(E)	0,30
(F)	0,45
(G)	0,10
(H)	0,07
(I)	0,25
(J)	0,25
(K)	0,30
(L)	0,10
Haloperidol	0,55

(b) Undertrykkelse av betinget unngåelsesrespons (rotter)

<u>Forbindelse</u>	<u>ED₅₀ mg/kg (s.c.)</u>
(A)	0,046
(B)	0,054

(C)	0,030
(D)	0,020
(E)	0,055
(F)	0,085
(G)	0,035
(H)	0,030
(I)	0,065
(J)	0,060
(K)	0,075
(L)	0,025
Haloperidol	0,105

(c) Akutt toksisitet (mus)

Forbindelse	LD ₅₀ mg/kg (s.c.)
(A)	1000
(B)	600
(C)	900
(D)	600
(E)	650
(F)	1200
(G)	1000
(H)	700
(I)	1000
(J)	650
(K)	1000
(L)	1000
Haloperidol	260

Det relative forhold for terapeutisk indeks-verdier til forbindelsene (A) - (L) beregnet som følger:

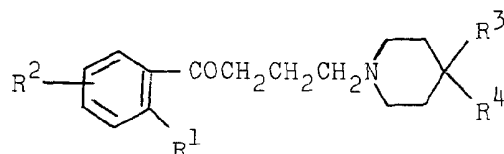
Forbindelse	Relativt forhold for terapeutisk forhold (LD ₅₀ /ED ₅₀)	
	(1) Anti-apomorfin- test	(2) Test for undertrykkelse av betinget unngåelsesrespons
(A)	17,6	8,8
(B)	10,6	4,5
(C)	19,0	12,1
(D)	31,7	12,1

133757

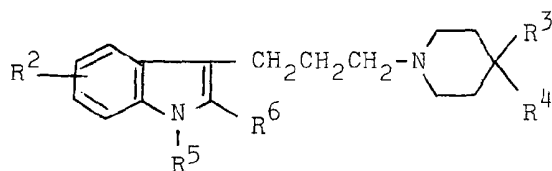
(E)	4,6	4,8
(F)	5,6	5,7
(G)	21,1	11,5
(H)	21,1	9,4
(I)	8,5	6,2
(J)	5,5	4,4
(K)	7,0	5,4
(L)	21,1	16,2
Haloperidol	1,0	1,0

P a t e n t k r a v

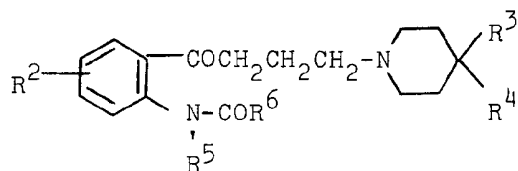
Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk virksomme γ -piperidinobutyrofenonforbindelser med formelen:



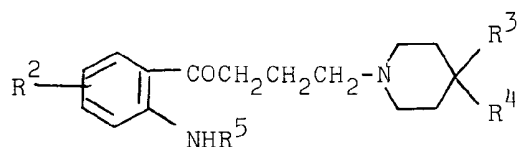
hvor R^1 er amino, acylamino, alkylamino eller N-acylalkylamino, hvilke alkylgrupper inneholder opptil 4 karbonatomer, og acyl er lavere alkanoyl, R^2 er hydrogen eller halogen, R^3 er hydrogen eller usubstituert eller alkyl-, alkoksy-, halogen- eller tri-fluormetyl-substituert fenyl, hvilke alkyl- eller alkoksygrupper inneholder opptil 4 karbonatomer, og R^4 er hydrogen eller hydroksyl, samt farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t e n indolforbindelse med formelen:



hvor R^2 , R^3 og R^4 har den ovenfor angitte betydning og R^5 og R^6 er hydrogen eller alkyl med opptil 4 karbonatomer, bringes i kontakt med et oksydasjonsmiddel for dannelselse av en forbindelse med formelen:



hvor R^2 - R^6 har den ovenfor angitte betydning, og eventuelt hydrolyseres den således erholdte forbindelse til en forbindelse med formelen:



hvor R^2 - R^5 har den ovenfor angitte betydning, og, om ønsket, omdannes en således erholdt forbindelse til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.