

P.-46.074
Pos-22929
Sumitomo

384861

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE <u>C07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>S</u>	<u>K</u>

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LTD

entidad / ~~de nacionalidad~~ japonesa

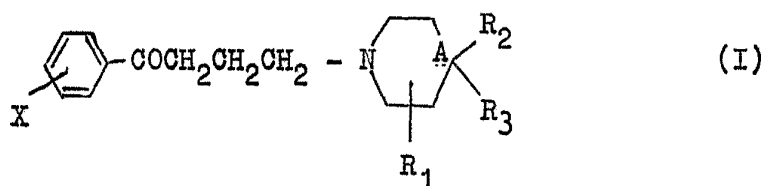
con domicilio en 15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku, Osaka,
Japón

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BUTIROFENONA"
(Clase Internacional C07d)

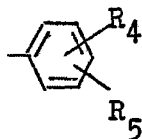
384861



El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar derivados de butirofenona útiles como medicinas. Más particularmente, el invento se refiere a un procedimiento nuevo y ventajoso para preparar derivados de butirofenona representados por la fórmula general

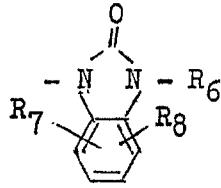


en que A significa un enlace simple o doble; R₁ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo C₁-C₄; R₂, que está presente sólo en el caso en que A significa un enlace simple, significa un átomo de hidrógeno, o un grupo hidroxilo, alcoholo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄; R₃ significa un átomo de hidrógeno, o un grupo piperidino, pirrolidino, morfolino, furilo, tienilo, alcoholamino C₁-C₄, bencilamino, un grupo fenilo sustituido o no sustituido que tiene la fórmula



(en que cada uno de R₄ y R₅ significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alcoholo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, o trifluorometilo), o un grupo que tiene la fórmula

30



5

en que R_6 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo C_1-C_4 , y cada uno de R_7 y R_8 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoholilo C_1-C_4 , o un grupo alcoxi C_1-C_4); y X significa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo alcoholilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , o trifluorometilo.

Los derivados de butirofenona representados por la fórmula general (I) antedicha, que son preparados por el procedimiento del presente invento, tienen un excelente efecto depresor del sistema nervioso central y son útiles como tranquilizantes, analgésicos y sedantes. Por ejemplo, la gamma-(4-hidroxi-4-para-clorofenilpiperidino)-para-fluorobutirofenona es conocida en la técnica como una sustancia que tiene una excelente actividad psicotrópica.

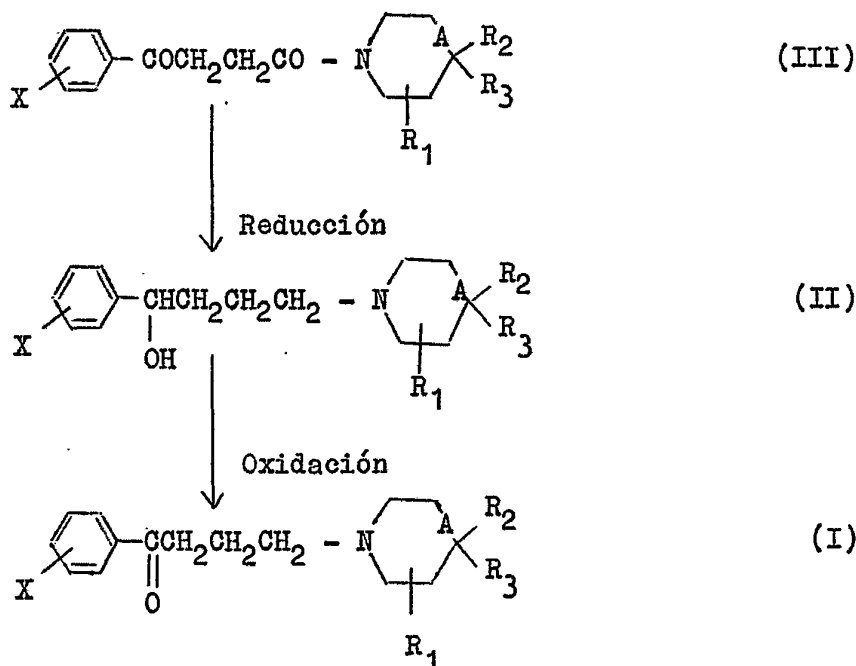
Los presentes inventores han encontrado un procedimiento nuevo y ventajoso para preparar estos útiles derivados de butirofenona. Es decir, los presentes inventores han encontrado que los derivados de butirofenona de la fórmula (I) antedicha pueden ser preparados muy ventajosamente por las siguientes reacciones:

30

23-11-70

384861

30 N



15 en que A, R₁, R₂, R₃ y X tienen los mismos significados que se mencionan arriba.

Correspondientemente, el primer objeto de este invento es crear un procedimiento nuevo y ventajoso para preparar derivados de butirofenona de la fórmula general (I) antedicha.

20

Otro objeto es crear nuevos derivados de fenilbutanol útiles como medicinas o como compuestos intermedios para medicinas.

Un objeto adicional es crear una nueva composición farmacéutica.

25

Otros objetos y méritos del presente invento resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción.

Con el fin de alcanzar los objetos arriba mencionados, el presente invento crea un procedimiento pa-

30



ra preparar derivados de butirofenona de la fórmula general (I), que está caracterizado por hacer reaccionar un derivado de fenilbutanol de la fórmula general (II) con un agente oxidante.

5 Además, el presente invento crea un procedimiento para preparar derivados de butirofenona de la fórmula general (I), que está caracterizado por hacer reaccionar un derivado de benzoilpropionamida de la fórmula general (III) con un agente reductor para formar un derivado de fenilbutanol de la fórmula general (II), y luego
10 hacer reaccionar dicho derivado de fenilbutanol de la fórmula general (II) con un agente oxidante.

 Además, el presente invento crea nuevos derivados de fenilbutanol representados por la fórmula general (II), excepto para el caso en que, simultáneamente,
15 A significa un enlace simple, R_2 significa un grupo alcoxi inferior, y R_3 significa un grupo fenilo no sustituido o sustituido tal como se menciona arriba. Estos derivados de fenilbutanol son también útiles como tranquilizantes,
20 analgésicos o sedantes.

 Ejemplos de grupos alcoholilo en las fórmulas generales (I), (II) y (III) arriba mencionadas incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo o ter-butilo.

25 Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi o ter-butoxi.

 Ejemplos de átomos de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo o yodo.

30 Ejemplos de grupos alcoholamino incluyen

384861



metilamino, etilamino, isopropilamino, n-butilamino o similares.

El procedimiento del presente invento se ilustra abajo con detalle de acuerdo con la siguiente sucesión de reacciones:

Etapa 1.- Reducción de benzoilpropionamida.

En el presente procedimiento, la reducción se efectúa en un disolvente orgánico apropiado utilizando diversos agentes reductores. Ejemplos de agentes reductores preferibles son compuestos complejos de hidruros metálicos, y son particularmente preferidos hidruro de litio-aluminio, diborano o borohidruro de sodio compuesto metálico halogenado. Aunque los agentes reductores se pueden utilizar en una cantidad estequiométrica o mayor, los derivados de fenilbutanol buscados se obtienen generalmente con elevados rendimientos. La reacción se conduce a una temperatura dentro de un margen de 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente de 10 a 100°C. En el caso en que se utilice como agente reductor un compuesto complejo de hidruro metálico, los disolventes utilizados en el presente procedimiento incluyen dietil-éter, di-n-butil-éter, tetrahidrofurano, dioxano, metilal, N-etilmorfolina, dietilenglicol-dimetil-éter, etilenglicol-dimetil-éter, etc.

Después de que está completa la reacción, el exceso de agente reductor presente y el compuesto complejo de éste formado son descompuestos por adición de agua, de un alcohol, de acetato de etilo o de un compuesto similar, y luego el derivado de fenilbutanol buscado puede ser aislado o, si es necesario, purificado adicional-



mente por recristalización, etc. Si se desea, el producto puede ser convertido en una sal por adición de ácido suya por tratamiento con un ácido orgánico o mineral. Dicha sal puede formarse, por ejemplo, con los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, bromhídrico, tiociánico, acético, propiónico, oxálico, cítrico, málico, tartárico, fumárico, maleico, succínico, glicólico, benzoico, cinámico, para-aminosalicílico, salicílico, metanosulfónico, ascórbico, etc.

10 Por el procedimiento arriba mencionado, se obtienen derivados de fenilbutanol (II) con elevados rendimientos.

Etapa 2.- Oxidación del derivado de fenilbutanol

15 Los derivados de fenilbutanol (II) obtenidos en la etapa 1 antes mencionada son oxidados luego para rendir derivados de butirofenona de la fórmula general (I) con elevados rendimientos. En el presente invento, se pueden utilizar diversos agentes oxidantes. Ejemplos de los

20 agentes oxidantes utilizados en el presente invento incluyen dióxido de manganeso, ácido crómico, cromatos, oxígeno, ozono, dimetilsulfóxido, permanganato de potasio, óxido de osmio y perácidos orgánicos. Se puede emplear también la oxidación de Oppenauer o foto-oxidación. La reacción se

25 lleva a cabo generalmente en agua o en un disolvente orgánico a una temperatura de 0 a 40°C, y se pueden utilizar temperaturas inferiores o superiores. Ejemplos de los disolventes orgánicos utilizados en la presente oxidación

30 incluyen éter de petróleo, éter, cloroformo, tetracloruro de carbono, benceno, ácido acético, acetona, piridina,

384861



acetato de etilo, etc.

El compuesto buscado resultante de la fórmula general (I) puede ser convertido, si es necesario, en una de sus sales por adición de ácido por tratamiento, igual que en la etapa 1, con un ácido orgánico o mineral.

Por el procedimiento del presente invento se sintetizan los siguientes compuestos:

1-fenil-4-(4-hidroxi-4-fenil-piperidino)-1-butanol;

10 1-(para-fluorofenil)-4-(4-hidroxi-4-(para-metilfenil)-piperidino)-1-butanol;

1-(para-fluorofenil)-4-(4-(para-clorofenil)-4-hidroxi-piperidino)-1-butanol;

15 1-(para-fluorofenil)-4-(4-hidroxi-4-(meta-trifluorometilfenil)-piperidino)-1-butanol;

1-(para-fluorofenil)-4-(4-hidroxi-4-(para-metoxifenil)-piperidino)-1-butanol;

1-(para-fluorofenil)-4-(4-(2-oxo-1-benzimidazolil)-piperidino)-1-butanol;

20 1-(para-fluorofenil)-4-(4-(2-oxo-1-benzimidazolil)-1,2,3,6-tetrahidro-1-piridil)-1-butanol;

1-(para-fluorofenil)-4-(4-(para-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidro-1-piridil)-1-butanol;

25 1-(para-fluorofenil)-4-(4-(para-clorofenil)-4-metoxipiperidino)-1-butanol;

1-(para-fluorofenil)-4-(4-isopropilaminopiperidino)-1-butanol;

1-(para-fluorofenil)-4-(4-etoxi-4-(2-tienil)-piperidino)-1-butanol;

30 1-(para-fluorofenil)-4-(4-(1-piperidil)-pi-



peridino-1-butanol;

1-(para-fluorofenil)-4-(4-morfolil)-piperidino-1-butanol;

1-(para-clorofenil)-4-(para-clorofenil)-4-hidroxi-piperidino-1-butanol;

1-(para-bromofenil)-4-(para-clorofenil)-4-hidroxi-piperidino-1-butanol;

1-(para-metoxifenil)-4-(para-clorofenil)-4-hidroxi-piperidino-1-butanol;

1-(para-metilfenil)-4-(para-clorofenil)-4-hidroxi-piperidino-1-butanol;

1-(para-trifluorometilfenil)-4-(para-clorofenil)-4-hidroxi-piperidino-1-butanol;

1-(para-fluorofenil)-4-(para-clorofenil)-piperidino-1-butanol;

1-(para-fluorofenil)-4-(3-metil-4-(para-clorofenil)-4-hidroxi-piperidino)-1-butanol;

gamma-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-butirofenona.

gamma-(4-hidroxi-4-(para-metilfenil)-piperidino)-para-fluorobutirofenona.

gamma-(4-(para-clorofenil)-4-hidroxi-piperidino)-para-fluorobutirofenona;

gamma-(4-hidroxi-4-(meta-trifluorometilfenil)-piperidino)-para-fluorobutirofenona;

gamma-(4-hidroxi-4-(para-metoxifenil)-piperidino)-para-fluorobutirofenona;

gamma-(4-(2-oxo-1-bencimidazolinil)-piperidino)-para-fluorobutirofenona;

gamma-(4-(2-oxo-1-bencimidazolinil)-1,2,3,6-

384861



-tetrahidro-1-piridil-7-para-fluorobutirofenona;

gamma-4-(para-clorofenil)-4-metoxipiperidino-7-para-fluorobutirofenona;

5 gamma-4-(para-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidro-1-piridil-7-para-fluorobutirofenona;

gamma-(4-isopropilaminopiperidino)-para-fluorobutirofenona;

gamma-4-etoxi-4-(2-tienil)-piperidino-7-para-fluorobutirofenona;

10 gamma-4-(1-piperidil)-piperidino-7-para-fluorobutirofenona;

gamma-4-(4-norfolil)-piperidino-7-para-fluorobutirofenona;

15 gamma-4-(para-clorofenil)-4-hidroxipiperidino-7-para-clorobutirofenona;

gamma-4-(para-clorofenil)-4-hidroxipiperidino-7-para-bromobutirofenona;

gamma-4-(para-clorofenil)-4-hidroxipiperidino-7-para-metoxibutirofenona;

20 gamma-4-(para-clorofenil)-4-hidroxipiperidino-7-para-metilbutirofenona;

gamma-4-(para-clorofenil)-4-hidroxipiperidino-7-para-trifluorometilbutirofenona;

25 gamma-4-(para-clorofenil)-piperidino-7-para-fluorobutirofenona;

gamma-3-metil-4-(para-clorofenil)-4-hidroxipiperidino-7-para-fluorobutirofenona.

30 Tal como se describe arriba, el presente procedimiento es un excelente procedimiento comercial a causa de la simplicidad de los procesos, elevados rendi-

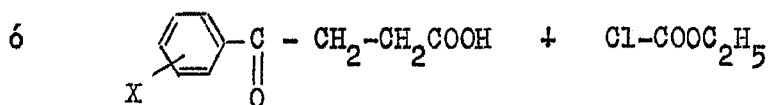
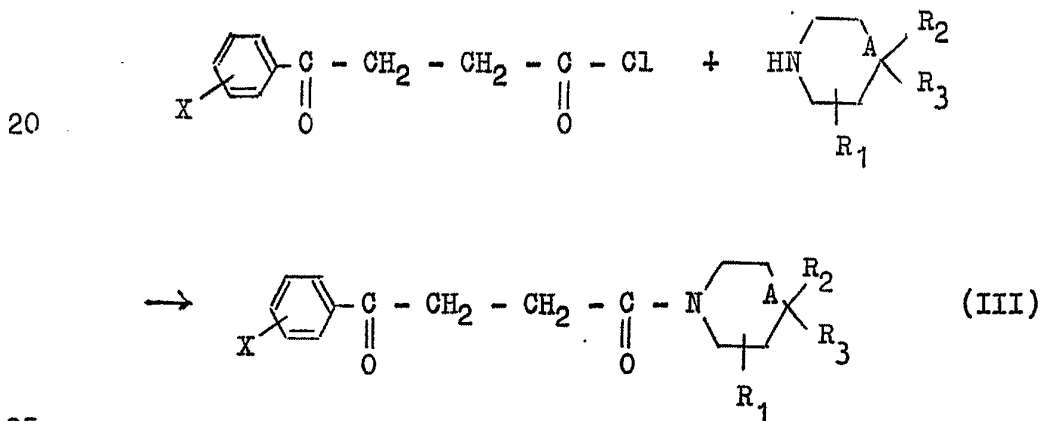
mientos, etc.

384861



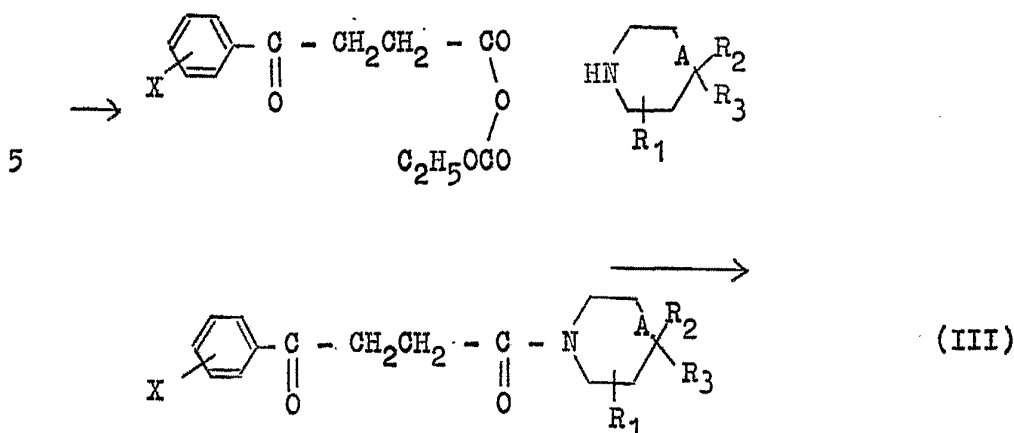
En el caso en que R₂ en la fórmula (II) sea un grupo hidroxilo, están contenidos dos grupos hidroxilo en la molécula del derivado de fenilbutanol. Cuando dicho compuesto es sometido a la oxidación de la etapa 2 del presente invento, uno de los grupos hidroxilo es oxidado selectivamente para formar un grupo carbonilo mientras que el otro grupo hidroxilo, es decir el hidroxilo representado por R₂, permanece intacto. Dicha oxidación selectiva es una reacción extraordinariamente característica, que no se podía esperar en la técnica anterior.

Los derivados de benzoilpropionamida de la fórmula general (III), que son los materiales de partida del presente procedimiento, son sintetizados con facilidad utilizando materiales fácilmente disponibles, por ejemplo mediante el siguiente esquema de reacción:



30

384861



(En las fórmulas anteriores, A, R₁, R₂, R₃ y X tienen los mismos significados que se mencionan arriba).

15 Los derivados de fenilbutanol de la fórmula general (II), en el caso en que R² no sea un grupo alcoxi, y sus sales por adición de ácido son compuestos nuevos y útiles que tienen excelente actividad sobre el sistema nervioso central. Son bastante útiles como drogas anti-an-

20 siedad, anti-psicotónicas, anti-emocionales, anti-convulsivas, anti-psicosis o analgésicas.

Cada uno de los compuestos de fenilbutanol farmacéuticamente activos del presente invento puede ser incorporado, por ejemplo para administración oral, en ta-

25 bletas como el único ingrediente activo. Una tableta típica está constituida por 1 a 2% de un aglutinante, por ejemplo tragacanto; 3 a 10% de un lubricante, por ejemplo talco; 0,25 a 1,0% de un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio; una dosis media de ingrediente activo; y

30 c.s. para 100% de un material de carga, por ejemplo lac-



tosa. La dosis oral usual es de 1 a 100 mg diarios peroralmente.

El procedimiento para preparar derivados de benzoilpropionamida de la fórmula (III) se ilustra más abajo con más detalle haciendo referencia a Ejemplos de referencia.

Ejemplo de referencia 1.

A una solución de 15 g de ácido beta-para-fluorobenzoilpropiónico y 8,0 g de trietilamina en 100 ml de tetrahidrofurano, se añadieron gradualmente 8,3 g de clorocarbonato de etilo, al tiempo que la mezcla de reacción era mantenida por debajo de 0°C. Después de haber sido agitada durante 25 minutos a una temperatura por debajo de 0°C, a la mezcla se añadieron 6,5 g de piperidina y se agitó durante 2 horas más. Luego, el precipitado formado fué separado por filtración y el filtrado fué concentrado hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo fué recristalizado en hexano para obtener 11 g de 1-(beta-para-fluorobenzoilpropionil)-piperidina, que fundía a 70-71°C.

Ejemplos de referencia 2 a 4.

De acuerdo con un procedimiento similar al del Ejemplo de referencia 1, se obtuvieron los siguientes compuestos:

1- β -(para-fluorobenzoil)-propionil-4-(para-clorofenil)-4-hidroxipiperidina, p. de f. 151-152°C;

1- β -(beta-para-fluorobenzoilpropionil)-4-piperidil-2-oxobencimidazolina en forma de cristales incoloros, p. de f. 205-206°C.

384861



1-(beta-para-fluorobenzoilpropionil)-4-fenil
-1,2,3,6-tetrahidropiridina, p. de f. 123-124°C.

El presente invento se ilustra abajo con más
detalle haciendo referencia a los ejemplos pero, desde lue
5 go, el alcance del invento no está limitado a ellos.

Ejemplo 1.

Etapa 1. 2,2 g de hidruro de litio y alumi-
nio fueron suspendidos en 40 ml de tetrahidrofurano y fue-
ron calentados a 60°C. Se añadió gota a gota a dicha sus-
10 pensión una solución de 5,0 g de 1-(beta-para-fluoroben-
zoilpropionil)piperidina en 10 ml de tetrahidrofurano, y
se calentó bajo reflujo durante 6 horas con agitación. A
la mezcla de reacción, enfriada en hielo, se añadieron gra-
dualmente 20 ml de agua y el precipitado fué separado por
15 filtración. El filtrado fué concentrado hasta un tercio
de su volumen, y fué extraído con 100 ml de éter. La solu-
ción en éter fué lavada con agua y fué secada sobre carbo-
nato de potasio anhidro, y luego se introdujo allí cloruro
de hidrógeno gaseoso. El precipitado blanco formado fué
20 recogido por filtración, fué lavado con éter, y fué recris-
talizado en etanol-éter para obtener 4,1 g de clorhidrato
de 1-(para-fluorofenil)-4-piperidino-1-butanol, en forma
de un polvo cristalino blanco que fundía a 158-159°C.

Etapa 2. Una mezcla de 2 g de 1-(para-fluo-
25 rofenil)-4-piperidino-1-butanol liberado a partir del clor-
hidrato, 20 ml de benceno, y 4 g de un polvo fino de dió-
xido de manganeso fué agitada durante 8 horas a la tempe-
ratura ambiente. Después de filtración, el precipitado fué
lavado con 20 ml de benceno. Los líquidos de lavado con
30 benceno y el filtrado fueron combinados y concentrados



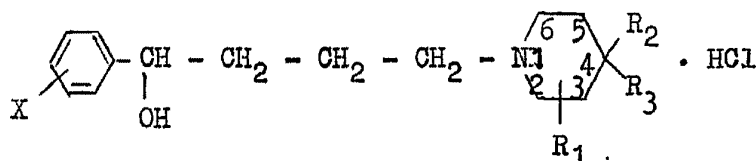
bajo presión reducida para obtener gamma-piperidino-para-
 -fluorobutiروفenona oleosa (2 g de peso; espectro de ab-
 sorción de infrarrojos, ν C=O 1678 cm^{-1}). Dicho producto
 oleoso fué disuelto en 20 ml de éter, y se introdujo allí
 5 cloruro de hidrógeno gaseoso hasta saturación. El precipi-
 tado formado fué recristalizado en etanol-éter para ren-
 dir el clorhidrato que fundía a 180-181°C.

Ejemplos 2-4.


De una manera similar a la de la etapa 1 en
 10 el ejemplo 1, se obtuvieron los compuestos enumerados en
 la tabla 1.

Tabla 1

15



20

Ejemplo Nº	X	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión °C
2	p-F	H	CH ₃	H	160 - 161
3	p-F	3-CH ₃	H	H	177 - 178
4	p-F	H	OCH ₃		199 - 200

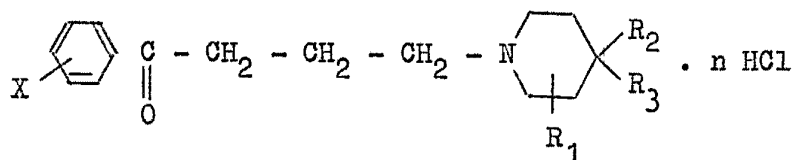
25







Ejemplos 5 - 13. De una manera similar a la
 de la etapa 2 del Ejemplo 1, se obtuvieron los compuestos
 enumerados en la tabla 2.

30

384861

Tabla 2



Ejemplo Nº	X	R ₁	R ₂	R ₃	n	Punto de fusión °C
5	p-Cl	H	H	H	1	200 - 202
6	m-CF ₃	H	H	H	1	177 - 178
7	p-F	H	i-C ₃ H ₇	H	1	208 - 210
8	p-F	H	H		2	307 - 308
9	p-F	H	H		2	312 - 315
10	p-F	H	CH ₃		2	270 - 271
11	H	H	OC ₂ H ₅		1	167 - 169
12	H	H	OC ₂ H ₅		1	169 - 170
13	p-F	H	H	HN-CH ₂ - 	2	268 - 270

Ejemplo 14.

Etapa 1. A una mezcla de 2,0 g de hidruro de litio y aluminio y 50 ml de tetrahidrofurano, se añadió gradualmente una solución de 5,0 g de 1-β-(para-fluoro-

384861



benzoil)propionil-4-(para-clorofenil)-4-hidroxipiperidina
en 40 ml de tetrahidrofurano. La mezcla fué agitada a la
temperatura ambiente durante una hora y a 60 hasta 65°C
durante 4 horas. Luego se añadieron gota a gota 15 ml de
5 agua fría a la mezcla de reacción, mientras la mezcla era
mantenida por debajo de 20°C en un baño de hielo. El pre-
cipitado fué separado por filtración y el tetrahidrofura-
no fué eliminado del filtrado por destilación bajo presión
reducida. El residuo fué mantenido enfriado durante 2 ho-
10 ras y el material sólido fué recogido por filtración, fué
lavado con agua, y fué secado para obtener 1-(para-fluoro-
fenil)-4- γ -(para-clorofenil)-4-hidroxipiperidino-1-buta-
nol, que fundía a 128-130°C.

Etapa 2. A una solución de 4,0 g de 1-(pa-
15 ra-fluorofenil)-4- γ -(para-clorofenil)-4-hidroxipiperidi-
no-1-butanol en 100 ml de cloroformo se añadieron 10 g
de dióxido de manganeso (en forma de polvo fino). Luego,
la mezcla fué agitada a la temperatura ambiente durante
7 horas. El producto de reacción fué filtrado y el filtra-
20 do fué concentrado hasta sequedad bajo presión reducida.
El residuo fué recristalizado desde acetona acuosa para
obtener gamma- γ -(para-clorofenil)-4-hidroxipiperidino-
-para-fluorobutiropfenona, que fundía a 150-151°C.

Ejemplos 15 a 19.

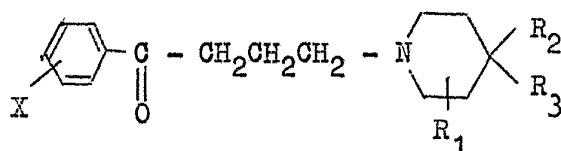
25 De acuerdo con un procedimiento similar al
del ejemplo 14, se obtuvieron los siguientes compuestos:

30

23-11-70



5



10

15

20

Ejemplo No	X	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión °C
15	p-F	H	OH		135 - 137
16	p-F	H	OH		119 - 120
17	p-F	H	OH		123 - 124
18	p-F	H	OH		207 - 209 (clorhi- drato)
19	p-F	H	OH		205 - 207 (clorhi- drato)

25

Ejemplo 20.

1 g de trióxido de cromo fué añadido con agi-
tación a 40 ml de piridina enfriada a 0°C. La mezcla fué
agitada a la temperatura ambiente durante 1 hora, y luego
fué enfriada de nuevo a 0°C. A dicha mezcla se añadieron
1,1 g de 1-(para-fluorofenil)-4-4-hidroxi-4-(para-metil-

30



fenil)-piperidino-1-butanol, y la mezcla fué agitada durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción fué vertida en 300 ml de agua fría para separar una sustancia oleosa. La sustancia oleosa fué extraída con acetato de etilo, y la capa en acetato de etilo fué lavada 4 veces cada vez con 60 ml de agua, fué secada sobre sulfato de sodio anhidro, y fué concentrada hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo fué recristalizado en acetona acuosa para obtener gamma-(4-hidroxi-4-para-metilfenilpiperidino)-para-fluorobutirofenona, que fundía a 119-120°C.

Ejemplo 21.

Etapa 1. A una mezcla agitada de 2,0 g de hidruro de litio y aluminio y de 180 ml de tetrahidrofurano a la temperatura ambiente, se añadieron 4,6 g de 1-(1-(beta-para-fluorobenzoilpropionil)-4-piperidil)-2-oxobenzimidazolina en porciones durante un período de aproximadamente 10 minutos. La mezcla fué agitada adicionalmente a la temperatura ambiente durante 1 hora, luego fué calentada gradualmente a 60°C durante un período de 1 hora, fué agitada durante 4 horas adicionales a 60-65°C, y luego fué enfriada en hielo. A la mezcla de reacción se añadieron cuidadosamente 20 ml de agua fría, y el precipitado formado fué separado por filtración. Al filtrado se añadieron 6 ml de ácido acético, y el tetrahidrofurano fué eliminado por destilación bajo presión reducida. El residuo fué alcalinizado ligeramente añadiendo amoníaco acuoso al 14%, y el precipitado sólido fué recogido por filtración, secado, y recristalizado en tolueno para obtener un polvo cristalino blanco de 1-(para-fluorofenil)-4-(2-oxo-1-

384861

30



-bencimidazolinil)-piperidino-1-butanol, que fundía a 160-161°C.

Etapa 2. A una mezcla agitada de 4 g de 1-(para-fluorofenil)-4-(2-oxo-1-bencimidazolinil)-piperidino-1-butanol y 100 ml de acetona se añadió gota a gota una solución de ácido crómico (preparada a partir de 2 g de anhídrido crómico, 5 ml de agua y 2 ml de ácido sulfúrico) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla fué agitada durante la noche a la temperatura ambiente, fué vertida en 600 ml de agua fría y fué alcalinizada por adición de una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio. El material básico que se separó fué extraído dos veces con 100 ml cada vez de cloroformo, y los extractos combinados fueron lavados con agua y fueron evaporados hasta sequedad. La recristalización del residuo sólido en acetona acuosa dió gamma-(2-oxo-1-bencimidazolinil)-piperidino-para-fluorobutirofenona, que fundía a 171-172°C.

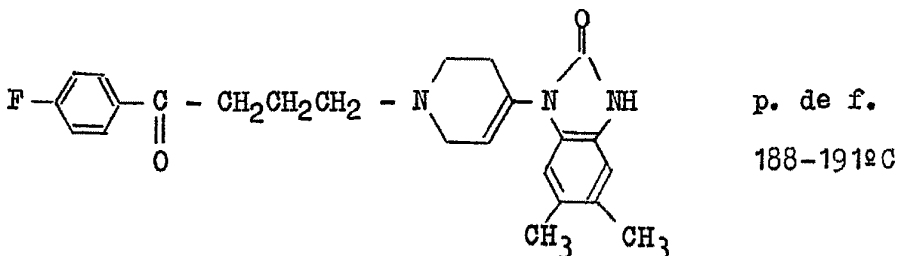
Ejemplo 22: A una solución agitada de 2,0 g de 1-(para-fluoro-fenil)-4-(2-oxo-1-bencimidazolinil)-1,2,3,6-tetrahidro-1-piridil-1-butanol en 60 ml de cloroformo a la temperatura ambiente, se añadieron en porciones 3,2 g de un polvo fino de dióxido de manganeso. Después de completarse la adición, la mezcla fué agitada durante otras 2 horas a la temperatura ambiente, y el precipitado fué separado por filtración. El filtrado fué concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, y el residuo fué recristalizado en dioxano que contenía agua, para obtenerse gamma-(2-oxo-1-bencimidazolinil)-1,2,3,6-tetrahidro-1-piridil-para-fluorobutirofenona, que fundía a 146-147,5°C.



Ejemplo 23.

De manera similar a la del Ejemplo 22, se obtuvo un compuesto que tenía la siguiente fórmula estructural:

5



10

Ejemplo 24:

Etapa 1. A una suspensión de 2,2 g de hidru-
ro de litio y aluminio en 40 ml de tetrahidrofurano se
añadió gota a gota una solución de 5,0 g de 1-(beta-para-
-fluorobenzoilpropionil)-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiri-
dina en 60 ml de tetrahidrofurano en un período de apro-
ximadamente 30 minutos, período durante el cual se obser-
vó un suave desprendimiento de calor. Después de comple-
tarse dicha adición gota a gota, la mezcla fué calentada
bajo reflujo con agitación durante 6 horas. Una mezcla de
30 ml de agua y 70 ml de tetrahidrofurano fué añadida go-
ta a gota a la mezcla de reacción bajo enfriamiento por
debajo de 20°C. El precipitado formado fué separado por
filtración y el filtrado fué concentrado bajo presión
reducida para eliminar el tetrahidrofurano. El residuo
fué refrigerado durante 2 horas, y la sustancia solidi-
ficada fué recogida por filtración, lavada con agua, y
recristalizada en etanol acuoso para obtenerse 4,0 g de
1-(para-fluorofenil)-4-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-1-pi-

15

20

25

30

384861³⁰ NO



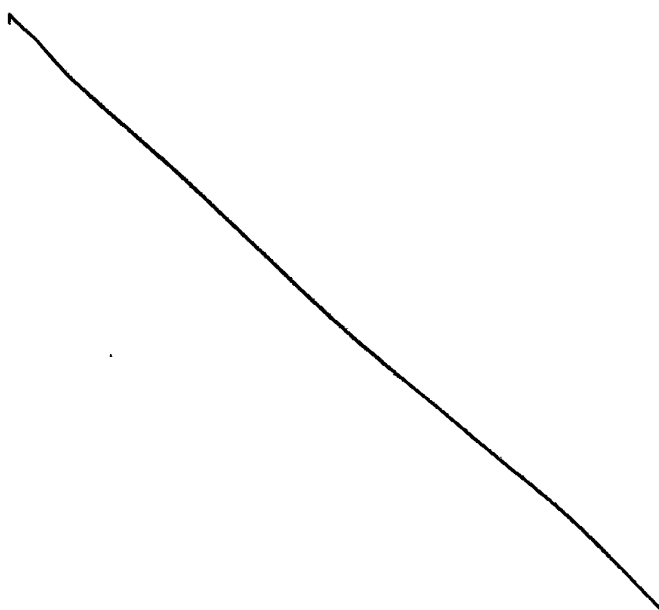
ridil)-1-butanol, que fundía a 116-117°C. Esta sustancia
fué tratada con cloruro de hidrógeno metanólico para ren-
dir el clorhidrato que fundía a 178-179°C.

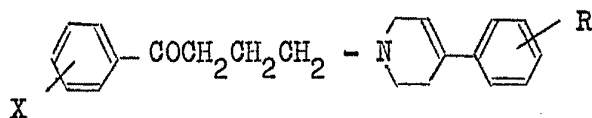
5 Etapa 2. A una solución de 2,0 g de 1-para-
-fluorofenil-4-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-1-piridil)-1-
-butanol en 30 ml de benceno se añadieron 7 g de un polvo
fino de dióxido de manganeso. La mezcla fué agitada a la
temperatura ambiente durante 6 horas, y fué filtrada. El
10 filtrado fué concentrado hasta sequedad bajo presión redu-
cida, y el residuo fué recristalizado en etanol acuoso pa-
ra obtenerse gamma-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-1-piridil)-
-para-fluoro-butirofenona, que fundía a 123-124°C, la
cual fué tratada con cloruro de hidrógeno metanólico para
rendir el clorhidrato, que fundía a 187-188°C.

15 Ejemplos 25-34

 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 24,
se obtuvieron los derivados de butirofenona que se mues-
tran en la tabla 4.

20





Ejemplo Nº	X	R	Punto de fusión °C	Punto de fu- sión del clorhidrato °C
25	H	H		196 - 197
26	H	p-Cl	131-134	
27	H	p-CH ₃		197 - 198
28	H	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{p-C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} $		138 - 141
29	m-F	H		193 - 195
30	p-F	p-F		182 - 183
31	p-Br	H		227 - 229
32	p-CH ₃	p-Cl		219 - 224
33	p-OCH ₃	p-Cl	138-139	
34	p-OCH ₂ CH ₃	H		175 - 177

384861 30 NOV



La presente solicitud, que corresponde a las presentadas en Japón, el 27 de Octubre de 1.969, bajo el Nº 86.175/69, el 4 de Noviembre de 1.969, bajo el Nº 88513/69, el 3 de Febrero de 1.970, bajo el Nº 9688/70, el 6 de Febrero de 1.970, bajo el Nº 10930/70, el 9 de Febrero de 1.970, bajo el Nº 11629/70 y el 17 de Abril de 1.970, bajo el Nº 33362/70, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

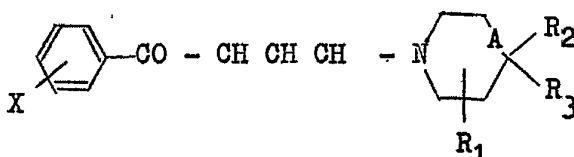
REIVINDICACIONES

15

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para preparar derivados de butirofenona de la fórmula

25



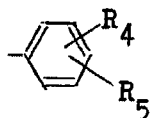
30

mE



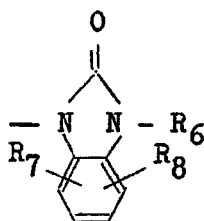
en que A significa un enlace simple o doble; R_1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo C_1-C_4 ; R_2 , que está presente sólo en el caso en que A significa un enlace simple, significa un átomo de hidrógeno, o un grupo hidroxilo, alcoholo C_1-C_4 , o alcoxi C_1-C_4 ; R_3 significa un átomo de hidrógeno, o un grupo piperidino, pirrolidino, morfolino, furilo, tienilo, alcoholamino $C_1 - C_4$, bencilamino, un grupo fenilo sustituido o no sustituido que tiene la fórmula

10



(en que cada uno de R_4 y R_5 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alcoholo $C_1 - C_4$, alcoxi $C_1 - C_4$, o trifluorometilo), o un grupo que tiene la fórmula

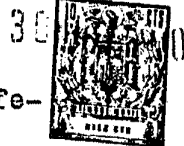
20



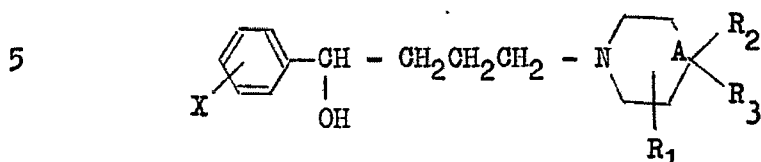
(en que R_6 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo C_1 y C_4 , y cada uno de R_7 y R_8 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoholo $C_1 - C_4$, o un grupo alcoxi $C_1 - C_4$); y X significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alcoholo C_1-C_4 , alcoxi $C_1 - C_4$, o trifluorometilo, o sus sales por adición de

30

384861



ácido, que comprende hacer reaccionar un derivado de fe-
nilbutanol de la fórmula



10 en que A, R₁, R₂, R₃ y X tienen los mismos significados que se definen arriba, con un agente oxidante.

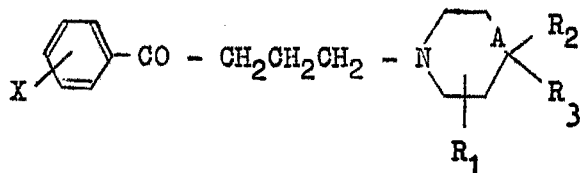
2.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
vindicación 1, en que el agente oxidante es dióxido de
manganeso, ácido crómico, cromatos, oxígeno, ozono, dime-
tilsulfóxido, permanganato de potasio, óxido de osmio, o
15 per-ácidos orgánicos.

3.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
vindicación 1, en que la reacción se lleva a cabo en agua
o en un disolvente orgánico.

4.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
vindicación 1, en que la reacción se lleva a cabo a una
20 temperatura de 0 a 40°C.

5.- Un procedimiento para preparar deriva-
dos de butirofenona de la fórmula

25

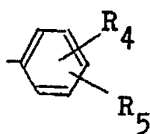


30



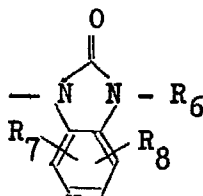
em que A significa un enlace simple o doble; R_1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo C_1-C_4 ; R_2 , que está presente sólo en el caso en que A significa un enlace simple, significa un átomo de hidrógeno, o un grupo hidroxilo, alcohilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 ; R_3 significa un átomo de hidrógeno, o un grupo piperidino, pirrolidino, morfolino, furilo, tienilo, alcoholamino C_1-C_4 , bencilamino, un grupo fenilo sustituido o no sustituido que tiene la fórmula

10



(en que cada R_4 y R_5 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alcohilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o trifluorometilo), o un grupo que tiene la fórmula

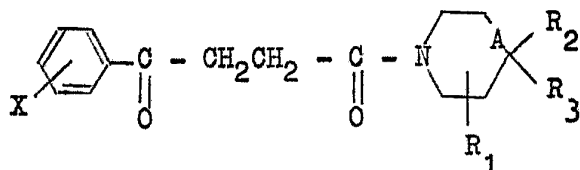
20



(en que R_6 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo $C_1 - C_4$, y cada uno de R_7 y R_8 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcohilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4); y X significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alcohilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , o trifluorometilo, o sus sales por adición de ácido, que comprende hacer reaccionar un derivado de benzoylpropionamida de la fórmula

30

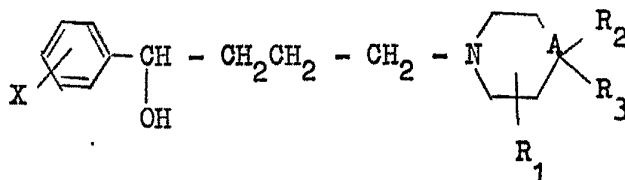
38486



5

en que A, R₁, R₂, R₃ y X tienen los mismos significados que se definen arriba, con un agente reductor para rendir un derivado de fenilbutanol de la fórmula

10



15

en que A, R₁, R₂, R₃ y X tienen los mismos significados que se definen arriba, y luego hacer reaccionar dicho derivado de fenilbutanol con un agente oxidante para rendir el derivado de butirofenona buscado.

20

6.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en que el agente reductor es un complejo de hidruro metálico.

25

7.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en que el agente reductor es hidruro de aluminio y litio, diborano o borohidruro de sodio-compuesto metálico halogenado.

30

8.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en que la reacción del derivado de benzoyl propionamida con el agente reductor se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico.

384861



9.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en que la reacción del derivado de benzoilpropionamida con el agente reductor se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 100°C.

5 10.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en que el derivado de butirofenona es gamma-4-(para-cloro-fenil)-4-hidroxipiperidino-7-para-fluorobutirofenona.

10 11.- Un procedimiento para preparar derivados de butirofenona.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid,

30 NOV 1970

P.A.

Arca

ME