



NORGE

(19) [NO]

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) № 159531

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 401/06

(21) Patentsøknad nr. 810765
(22) Inngivelsesdag 05.03.81
(24) Løpedag 05.03.81
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 07.09.81
(44) Utlegningsdag 03.10.88

(71)(73) Søker/Patenthaver OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD,
2-9, Kanda-Tsukasacho,
Chiyoda-ku, Tokyo,
Japan.

(72) Oppfinner KAZUO BANNO, Tokushima-shi,
TAKAFUMI FUJIOKA, Itano-gun, Tokushima-ken,
MASAAKI OSAKI, Kawauchicho, Tokushima-shi,
KAZUYUKI NAKAGAWA, Kawauchicho,
Tokushima-shi, Japan.

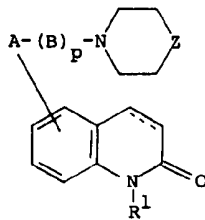
(74) Fullmektig Siv.ing. Dag Dawes,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 06.03.80, 20.08.80, JP,
nr. 28805/80, 115022/80.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV
FARMASØYTISK AKTIVE KARBOSTYRILDERIVATER.

(57) Sammendrag

Nye farmasøytisk aktive karbostyrilderivater med den
generelle formel



(1)

hvor R¹ er hydrogen, lavere alkyl, fenyl-lavere alkyl,
lavere alkenyl eller lavere alkynyl,

A er $\begin{matrix} -C- \\ || \\ O \end{matrix}$, $\begin{matrix} -CH- \\ | \\ OH \end{matrix}$, $\begin{matrix} -CH=C- \\ | \\ R^2 \end{matrix}$ eller $\begin{matrix} -CH_2-CH- \\ | \\ R^2 \end{matrix}$ (R² er hydrogen eller

lavere alkyl),

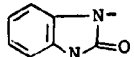
B er lavere alkylen,

p er 1 når A er $\begin{matrix} -C- \\ || \\ O \end{matrix}$ eller $\begin{matrix} -CH- \\ | \\ OH \end{matrix}$, og p er 0 eller 1 når A er

$\begin{matrix} -CH=C- \\ | \\ R^2 \end{matrix}$ eller $\begin{matrix} CH_2-CH- \\ | \\ R^2 \end{matrix}$,

Z er en gruppe med formelen $>N-R^3$ eller $\begin{matrix} R^4 \\ | \\ C \\ | \\ R^5 \end{matrix}$

(hvor R³ er substituert fenyl, fenyl-lavere alkyl eller
1,2,3,4-tetrahydronaftyl, R⁴ er substituert fenyl, fenyl-
lavere alkyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl eller



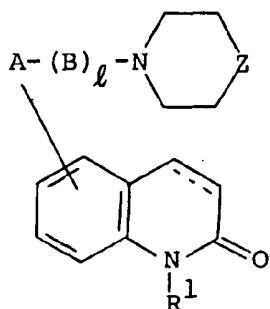
(56) Anførte publikasjoner BRD (DE) patent nr. 2912105,
USA (US) patent nr. 4022776, 4068076.

og R⁵ er hydrogen, hydroksyl eller lavere alkanoyl, idet piperidinringen eventuelt inneholder en 3-4-dobbeltbinding når R⁵ er hydrogen).

Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

Forbindelsene er særlig nyttige som antihistaminmidler og sentralnervesystemregulerende midler.

Denne oppfinnelse angår fremstilling av nye karbostyryl-derivater og deres farmasøytisk akseptable salter med den generelle formel (1):



(1)

hvor

R^1 er et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, en fenyl-lavere alkylgruppe, en lavere alkenylgruppe eller en lavere alkynylgruppe;

A er en gruppe med formelen $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$ eller $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ OH \end{array}$ eller en gruppe med

formelen $\begin{array}{c} -CH=C- \\ | \\ R^2 \end{array}$ eller $\begin{array}{c} -CH_2-CH- \\ | \\ R^2 \end{array}$

(hvor R^2 er et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe);

B er en lavere alkylengruppe;

l er 1 når A er en gruppe med formelen $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$ eller $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ OH \end{array}$, eller

l er 0 eller 1 når A er en gruppe med formelen $\begin{array}{c} -CH=C- \\ | \\ R^2 \end{array}$ eller

$\begin{array}{c} -CH_2CH- \\ | \\ R^2 \end{array}$;

Z er en gruppe med formelen $>N-R^3$ eller $\begin{array}{c} R^4 \\ \diagup \\ C \\ \diagdown \\ R^5 \end{array}$

hvor R^3 er en usubstituert fenylgruppe eller en substituert fenylgruppe med 1 til 3 substituenten på fenylringen, valgt fra et halogenatom, en lavere-alkylgruppe, en lavere-alkoksygruppe, en fenyl-lavere-alkylgruppe,

R^4 er en usubstituert fenylgruppe eller en substituert fenylgruppe med 1 til 3 substituenten på fenylringen valgt fra et halogenatom, en lavere-alkylgruppe og en lavere-alkoksygruppe; eller en fenyl-lavere-alkylgruppe,

R^5 er et hydrogenatom eller en hydroksylgruppe eller, når R^5 er et hydrogenatom, kan karbon-karbon-bindingen mellom

3- og 4-stillingene i piperidinringen være en dobbeltbinding svarende til dehydrogenering av hydrogenatomene bundet i 3- og 4-stillingene i piperidinringen; og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrikkjernen er en enkelt- eller dobbeltbinding;

forutsatt at når R^1 er et hydrogenatom, substituentstillingen til en gruppe med formelen $-A-(B) \ell -N \begin{array}{c} \square \\ \text{Z}' \end{array} -R^1$

[hvor A er en gruppe med formelen $\begin{array}{c} -C- \\ \text{O} \end{array}$ eller $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$; B er en

gruppe med formel $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ R \end{array}$ (hvor R er et hydrogenatom eller

en lavere alkylgruppe); ℓ er 1; R^1 er en substituert fenylgruppe eller en fenyl-lavere-alkylgruppe; Z' er en metingruppe eller et nitrogenatom,]

er 6-stillingen i karbostyrikkjernen, skal karbon-karbonbindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbonkjernen ikke være en enkeltbinding, samt farmasøytisk akseptable salter derav.

Karbostyriilderivatene som fremstilles ifølge oppfinnelsen, har antihistaminvirkninger og sentralnervesystem-regulerende virkninger og er nyttige som antihistaminmidler og sentralnervesystem-regulerende midler.

Karbostyriilderivatene som fremstilles ifølge oppfinnelsen, har sterkt regulerende virkninger på kampholdninger hos mus som holdes isolert enkeltvis fra andre i lengere tid. Sammenlignet med diazepam, som er kjent som en forbindelse med sterke slike virkninger, har således forbindelsen fremstilt ifølge oppfinnelsen meget god regulerende virkning på kampholdningen hos mus, og forbindelsene er derfor nyttige, særlig som sedativer, angstdempende midler og som middel mot manisk-depressiv psykose. Videre har forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen sterk virkning når det gjelder å øke anestesi og søvn når de anvendes i kombinasjon med anestetika og hypnotika. Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen er også nyttige som pre-anestetiske midler og søvnfremkallende midler i tillegg til den ovennevnte sterkt regulerende virkning på kampholdning hos mus.

Når det gjelder de sentralnervesystem-regulerende virkninger, har forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen dessuten forskjellige farmakologiske virkninger, så som muskelavslappende virkning, ptose-virkning, hypotermisk virkning, regulerende virkning på spontan bevegelse, hyperbevegelses-regulerende virkning hos rotter hvis luktekolbe er skrappt ut (OB-rotte), anti-metamfetamin-virkning, reduserende virkning på metamfetamingruppe-toksisitet, analgetisk virkning og anti-epinefrin-virkning, men de har bare svak anti-cholin-virkning, kardio-inhibitorisk virkning og katalepsi-fremkallende virkning. Forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen er derfor nyttige som sentralnervesystem-regulerende midler så som sentralmuskelavslappende midler, søvnfremkallende midler, pre-operative midler, anti-schizofreni-midler, sedativer, angstdepnende midler, midler mot manisk-depressiv psykose, antipyretiske midler, analgetiske midler og depressorer, uten at de oppviser slike bivirkninger som tørst, forstoppelse, tachycardi, parkinsonisme og/eller forsinket dyskinesia som oppvises av vanlige sentralnervesystem-regulerende midler.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen har også anti-histamin-virkninger med de følgende trekk og er nyttige som antihistaminmidler.

I forskjellige artikler i medisinske og farmasøytiske publikasjoner, f.eks. Goodman-Gilman: "Pharmacology" (første bind), "YAKUBUTSU CHIRYO NO KISO TO RINSHO" (Fundamental and Clinic of Pharmacotherapy), s. 781-835 (publisert av Hirokawa Shoten Co., (1974)); "SHIN-OYO YAKURIGAKU" (New Applied Pharmacology) av Hisashi Uno, s. 307-319 (publisert av Nagai Shoten Co., (1970)) "SHIN-YAKU TO RINSHO" (Journal of New Remedies & Clinic), vol. 20, nr. 11, s. 129-133 (1971); og "KISO TO RINSHO" (Laboratory and Clinic), vol. 10, nr. 10, s. 17-27 (1976), er det beskrevet at generelt hemmer ikke et antihistamin-middel isolering av et histamin av kombinert type som dannes ved antigen-antistoff-reaksjoner ved allergier, men hemmer kombinasjonen (en konkurrerende antagonisme) av et histamin av aktiv type med en histamin-akseptor og oppviser derved antihistamin-virkning. Antihistamin-midlene som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse, er derfor effektive

som behandlingsmidler og forebyggende midler for forskjellige allergiske lidelser og symptomer som skyldes kombinasjonen av histamin og histamin-akseptor, f.eks. allergiske symptomer i luftveiene, så som nysing, nesetetthet, stikking i øynene, nesen og halsen, høyfeber, pollinose, akutt nestlefeber (kløe, ødem, utslett o.l.), vaskulært ødem, pruritus, atopisk dermatitt, insektbitt, kontakt-type dermatitt så som "urushi kabure" (eføy-forgiftning), neslefeber og ødemisk forstyrrelse ved serumsykdommer, allergisk rhinitt, allergisk konjunktivitt eller korneitt. Videre kan antihistaminforbindelsene som fremstilles i henhold til oppfinnelsen, anvendes som supplerende midler for helbredelse av systemisk anafylakse hvor andre autakoider enn histamin kan spille en viktig rolle. Dessuten kan karbostyrilderivatene som fremstilles i henhold til oppfinnelsen, også anvendes som diagnostiske midler for å måle aktiviteten av utskillelse av mavesaft.

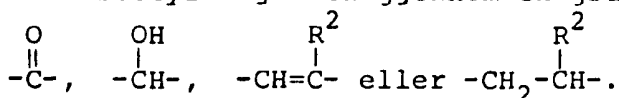
Noen karbostyril-derivater som har nyttige farmakologiske virkninger, så som antiinflammatorisk virkning, hemmende virkning på blodplate-aggregasjon, sentralnervesystemregulerende virkning og β -adrenerg nerveblokkerende virkning, er kjent i litteraturen, f.eks. US-patenter 3.994.900 og 4.147.869, tyske off.skrifter 2.302.027 og 2.711.719, japanske utlagte ansøkninger 106977/1975 og 142576/1975. Disse tidligere litteratursteder angir imidlertid ikke at disse karbostyrilderivatene har antihistaminvirkning.

Derimot er det kjent andre karbostyrilderivatene med antihistaminvirkning fra annen tidligere litteratur, f.eks. norsk patent nr. 151.321 og japanske utlagte ansøkninger 16478/1979, 2693/1980, 89221/1980 og 89222/1980. Disse kjente karbostyril-derivater med antihistaminvirkning er imidlertid forskjellige fra karbostyrilderivatene som fremstilles i henhold til oppfinnelsen, med hensyn til substituent-type og -stilling.

I europeisk patentansøking 5828 beskrives dessuten et fenylpiperazino-propoksy-indolin eller -kinolin-derivat som er nyttig som psykotropisk og kardiovaskulært middel. Europeisk patentansøking 6506 beskriver et piperazinylalkoksy-kinolin-derivat som er nyttig som anti-allergisk middel.

Disse tidligere kjente midler er igjen forskjellige fra karbostyrilderivatene som fremstilles ifølge oppfinnelsen med hensyn til type av substituerte sidekjedegrupper.

I disse kjente karbostyrilderivater er hoved-sidekjedene bundet til benzenringen i karbostyrilkjernen gjennom et oksygenledd (-O-), mens i forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen, er sidekjedene bundet til 5- til 8-stillingene i karbostyrilkjernen gjennom en gruppe med formelen



På den annen side er det kjent noen karbostyril-derivater med nyttige farmakologiske virkninger fra annen litteratur, f.eks. japanske utlagte patentansøkninger 118771/1976, 118772/1976 og 9777/1978 og japanske patentpublikasjoner 12515/1978, 12516/1978 og 16478/1979. Leddet mellom sidekjeden og karbostyrilkjernen i disse karbostyrilderivater ifølge nevnte litteratur er av samme type som i forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen. Disse kjente forbindelser adskiller seg imidlertid fra forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen med hensyn til typen av de substituerte sidekjedegrupper.

Blant forbindelsene med den generelle formel (1) kan forbindelsene hvor A betyr $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ eller $-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{C}}}-$, lett metaboliseres

in vivo med forholdsvis små bivirkninger overfor leveren og virke som sentralnervesystem-regulerende midler og antihistaminmidler av korttid aktiv type. Blant slike forbindelser er forbindelser hvor Z betyr gruppen >N-R^3 , nyttige som søvnfremkallende midler og som pre-operative midler.

Blant forbindelsene med den generelle formel (1) har forbindelser hvor A betyr en gruppe med formelen $-\overset{\text{R}^2}{\underset{|}{\text{C}}}-$ eller $-\text{CH}_2-\overset{\text{R}^2}{\underset{|}{\text{C}}}-$ og Z betyr en gruppe med formelen >N-R^3 , sterke sentralnervesystem-regulerende virkninger i lengere tid med forholdsvis lav toksisitet. Slike forbindelser har dessuten også anti-dopamin-virkning såvel som anti-epinefrin-virkning, og er særlig nyttige som behandlingsmidler for schizofreni og som analgetiske midler.

159531

6

Blant forbindelsene med den generelle formel (1) har

forbindelser hvor Z betyr en gruppe med formelen $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{array}$,

svake sentralnervesystemregulerende virkninger, men har selektiv antihistaminvirkning og er særlig nyttige som antihistaminmidler.

Spesielle eksempler på grupper definert med de respektive symboler A, B, R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ er vist nedenfor.

Betegnelsen "en lavere alkylgruppe" betyr en lineær eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, og eksemplene omfatter metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, tert.butyl, pentyl og heksyl og lignende.

Betegnelsen "en fenyl-lavere alkylgruppe" betyr en fenylalkylgruppe hvor alkylengruppen er en lineær eller forgrenet kjede med 1 til 6 karbonatomer, og eksemplene omfatter benzyl, 2-fenyletyl, 1-fenyletyl, 3-fenylpropyl, 4-fenylbutyl, 1,1-dimetyl-2-fenyletyl, 5-fenylpentyl, 6-fenylheksyl og 2-metyl-3-fenylpropyl og lignende.

Betegnelsen "en lavere alkenylgruppe" betyr en lineær eller forgrenet alkenylgruppe med 2 til 6 karbonatomer, og eksemplene omfatter vinyl, allyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-metylallyl, 2-pentenyl og 2-heksenyl og lignende.

Betegnelsen "en lavere alkynylgruppe" betyr en lineær eller forgrenet alkynylgruppe med 2 til 6 karbonatomer, og eksemplene omfatter etynyl, 2-propynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-metyl-2-propynyl, 2-pentynyl og 2-heksynyl og lignende.

Betegnelsen "halogenatom" betyr fluor-, klor-, brom- og jodatomer.

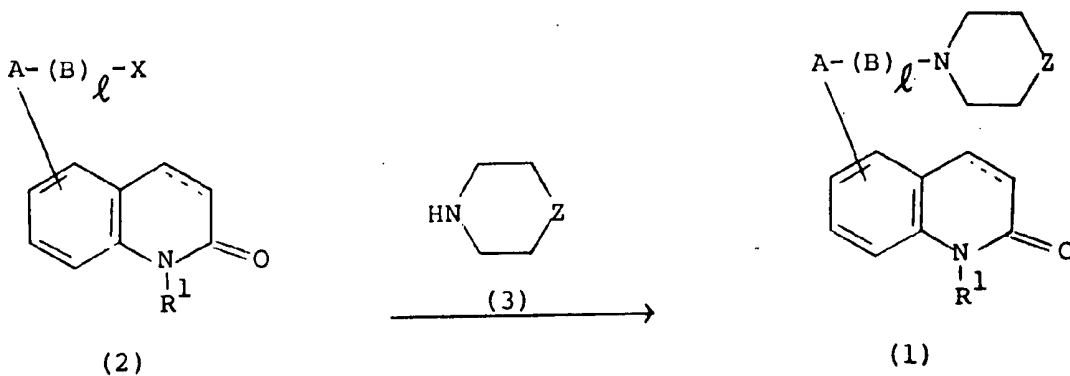
Betegnelsen "en lavere alkoksygruppe" betyr en alkoksygruppe hvor alkylgruppen er en lineær eller forgrenet kjede med 1 til 6 karbonatomer, og eksemplene omfatter metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, butoksy, tert.butoksy, pentyloksy og heksyloksy og lignende.

Betegnelsen "en lavere alkylengruppe" betyr en lineær eller forgrenet alkylengruppe med 1 til 6 karbonatomer, og eksemplene omfatter metylen, etylen, trimetylen, 2-metyltrimetylen, 2,2-dimetyltrimetylen, 1-metyltrimetylen, metyl-1-metylen, etylmetylen, tetrametylen, pentametylen og heksametylen og lignende.

Betegnelsen "en substituert fenylgruppe med 1 til 3 substituerter på fenylringen, valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe" betyr en substituert fenylgruppe med 1 til 3 substituerter på fenylringen, valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en alkoksygruppe med 1 til 6 karbonatomer eller en substituert fenylgruppe med 1 til 4 alkylendioksygrupper på fenylringen, og eksemplene omfatter fenyl, 2-klorfenyl, 3-klorfenyl, 4-klorfenyl, 2-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 2-bromfenyl, 3-bromfenyl, 4-bromfenyl, 2-jodfenyl, 4-jodfenyl, 3,4-metylendioksyfenyl, 3,4-etylendioksyfenyl, 3,4-trimetylendioksyfenyl, 2,3-metylendioksyfenyl, 3,5-diklorfenyl, 2,6-diklorfenyl, 3,4-diklorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-dibromfenyl, 3,4,5-triklorfenyl, 2-metylphenyl, 3-metylphenyl, 4-metylphenyl, 2-etylphenyl, 3-etylphenyl, 4-etylphenyl, 3-isopropylphenyl, 4-heksylphenyl, 3,4-dimetylphenyl, 2,5-dimetylphenyl, 3,4,5-trimetylphenyl, 2-metoksyfenyl, 3-metoksyfenyl, 4-metoksyfenyl, 2-etoksyfenyl, 3-etoksyfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-isopropoksyfenyl, 4-heksyloksyfenyl, 3,4-dimetoksyfenyl, 3,4-dietoksyfenyl, 3,4,5-trimetoksyfenyl og 2,5-dimetoksyfenyl og lignende.

Forbindelsene med formel I kan fremstilles ved forskjellige fremgangsmåter, og fremgangsmåtene er illustrert i de følgende reaksjonsskjemaer, hvorunder fremstilling av mellomprodukter også er vist:

Reaksjonsskjema 1



hvor X er et halogenatom, en lavere alkansulfonyloksygruppe, en arylsulfonyloksygruppe eller en aralkylsulfonyloksygruppe, og A, B, R¹, ℓ, Z og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen har de ovenfor angitte betydninger.

Forbindelsen med den generelle formel (1) fremstilles således ved å omsette en forbindelse med den generelle formel (2) med en forbindelse med den generelle formel (3). Omsetningen utføres uten eller i et felles inert oppløsningsmiddel ved en temperatur fra romtemperatur til ca. 200°C, fortrinnsvis ved romtemperatur til 150°C, og er fullført i løpet av ca. 1 til 30 timer.

Når det gjelder det inerte oppløsningsmiddel, kan man anvende en eter så som dioksan, tetrahydrofuran, etylenglykoldimetyleter, dietyleter eller lignende; et aromatisk hydrokarbon så som benzen, toluen, xylen eller lignende; en lavere alkohol så som metanol, etanol, isopropanol eller lignende; et polart oppløsningsmiddel så som dimetylformamid, dimetylsulfoksyd, heksametylfosforyltriamid, aceton, acetonitril eller lignende.

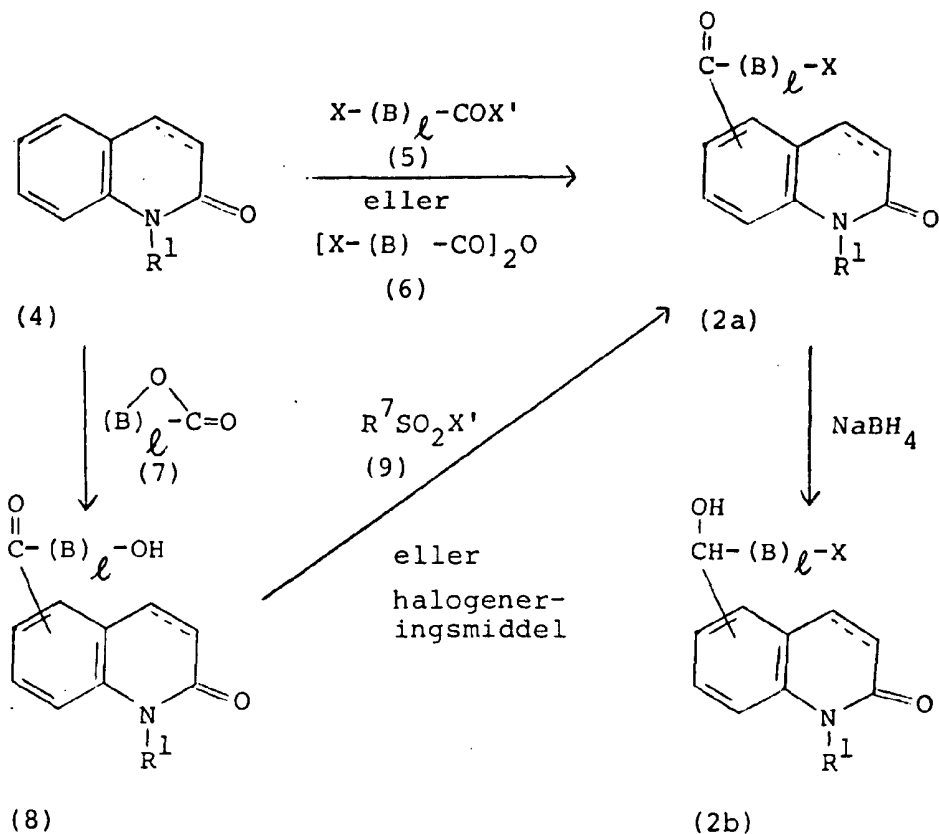
Omsetningen utføres hensiktsmessig ved anvendelse av en basisk forbindelse som syretiltrekkende middel. Som syretiltrekkende middel kan nevnes kaliumkarbonat, natriumkarbonat, natriumhydroksyd, natriumhydrogenkarbonat, natriumamid, natriumhydrid, et tertiært amin så som trietylamin, tripropylamin, pyridin, kinolin eller lignende.

Omsetningen kan også utføres ved å tilsette et alkali-metalljodid (så som kaliumjodid eller natriumjodid) eller heksametylfosforyltriamid som reaksjonsakselerator.

Forholdet mellom mengden av en forbindelse med den generelle formel (2) og mengden av en forbindelse med den generelle formel (3) ved den ovenfor beskrevne omsetning er ikke gjenstand for noen spesiell begrensning, og velges over et vidt område, og det er vanligvis ønskelig at sistnevnte anvendes i en ekvimolar mengde til et overskudd, fortrinnsvis i ekvimolar mengde til 5 ganger den molare mengde, særlig foretrukket en ekvimolar mengde til 1,2 ganger den molare mengde av førstnevnte.

Forbindelsen med den generelle formel (2) som anvendes som utgangsmateriale ved reaksjonsskjema 1, omfatter enten kjente forbindelser eller nye forbindelser, og slike forbindelser fremstilles i henhold til de følgende reaksjonsskjemaer 2 til 10.

Forbindelsen med den generelle formel (3) som anvendes som et annet utgangsmateriale ved omsetningen ifølge skjema 1, er en kjent forbindelse og kan lett fremstilles ved en fremgangsmåte beskrevet i japanske utlagte ansøkningsnummer 2693/1980 og 160389/1979 eller tysk off.skrift 2912105 eller ved en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i ovennevnte litteratur.

Reaksjonsskjema 2

hvor X' er et halogenatom; R^7 er en lavere alkylgruppe, en arylgruppe eller en aralkylgruppe; R^1 , B , X , ℓ og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrylkjernen er som angitt tidligere.

Blant de forbindelser som er betegnet med den generelle formel (2) i reaksjonsskjema 2, fremstilles en forbindelse hvor

A betyr en gruppe med formelen $-\overset{O}{\parallel}{C}-$ [en forbindelse med den generelle formel (2a)], ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel (4) med en kjent forbindelse med den generelle formel (5), eller ved omsetning av en kjent forbindelse med den generelle formel (4) med en kjent forbindelse med den generelle formel (7) for å danne en forbindelse med den generelle formel (8), og derefter omsettes den således erholdte forbindelse med den generelle formel (8) med en forbindelse med den generelle formel (9). Blant forbindelsene

med den generelle formel (2) fremstilles en forbindelse hvor

A betyr en gruppe med formelen $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ [en forbindelse med den generelle formel (2b)] ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel (2a) med natriumborhydrid.

Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (4) med en forbindelse med den generelle formel (5) eller en forbindelse med den generelle formel (6) kalles vanligvis en Friedel-Crafts reaksjon, og denne omsetning utføres i et oppløsningsmiddel i nærvær av en Lewis syre. Når det gjelder oppløsningsmidlet som anvendes ved denne omsetning, kan man anvende et vanlig oppløsningsmiddel som normalt anvendes ved denne type reaksjon, og eksempler på slike oppløsningsmidler omfatter karbondisulfid, nitrobenzen, klorbenzen, diklormetan, dikloretan, trikloretan, tetrakloretan og lignende. Når det gjelder Lewis syren, kan man fortrinnsvis benytte de som anvendes for denne type reaksjon, f.eks. aluminiumklorid, sinkklorid, jern(III)klorid, tinn(IV)klorid, bortribromid, bortrifluorid, en polyfosforsyre, eller en konsentrert svovelsyre. Mengden av Lewis syre som anvendes, velges etter ønske, og vanligvis anvendes syren i 2 til 6 ganger den molare mengde, fortrinnsvis 3 til 4 ganger den molare mengde av forbindelsen med den generelle formel (4). Forholdet mellom mengden av en forbindelse med den generelle formel (5) eller (6) og mengden av en forbindelse med den generelle formel (4) er fortrinnsvis slik at førstnevnte anvendes i en ekvimolar mengde eller mer, fortrinnsvis 1 til 2 ganger den molare mengde av sistnevnte. Reaksjonstemperaturen velges etter ønske, og vanligvis utføres omsetningen ved 20 til 120°C, fortrinnsvis ved 40 til 70°C. Reaksjonstiden varierer avhengig av utgangsmaterialene, katalysatorer og reaksjonstemperatur, og vanligvis er omsetningen fullstendig i løpet av 0,5 til 24 timer, fortrinnsvis 0,5 til 6 timer.

Omsetning av en forbindelse med den generelle formel (4) med en forbindelse med den generelle formel (7) kan utføres ved en fremgangsmåte lik den som anvendes ved omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (4) med en forbindelse med den generelle formel (5) eller (6).

Omsetning av en forbindelse med den generelle formel (8) med en forbindelse med den generelle formel (9) utføres i nærvær av det syrebindende middel i et egnet inert oppløsningsmiddel, vanligvis ved -30 til 50°C , fortrinnsvis ved 0°C til romtemperatur, i 1 til 12 timer. Forholdet mellom mengden av en forbindelse med den generelle formel (8) og mengden av en forbindelse med den generelle formel (9) velges fra et vidt område, og vanligvis anvendes sistnevnte i en ekvimolar mengde eller mer, fortrinnsvis 1 til 2 ganger den molare mengde av førstnevnte.

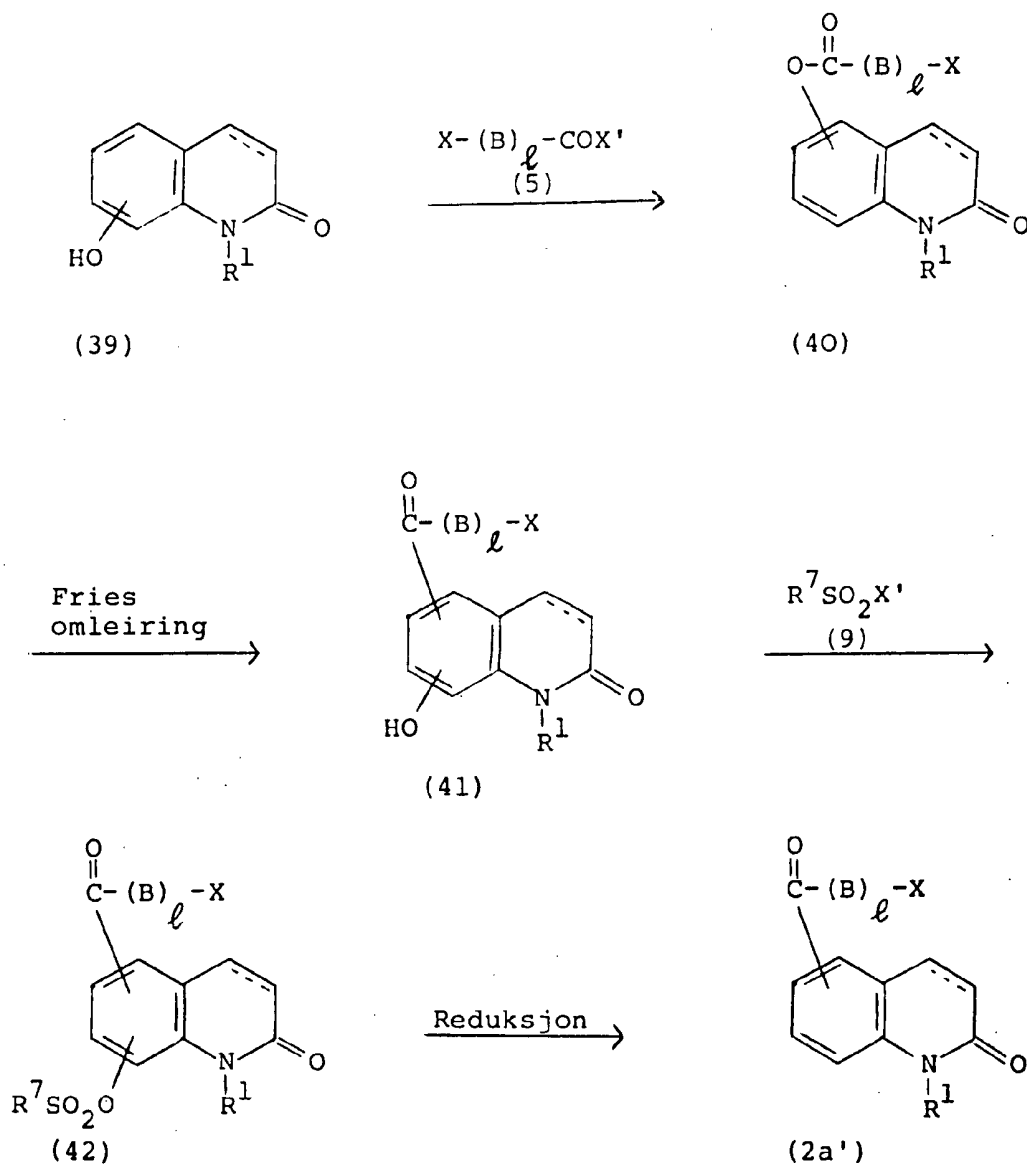
Når det gjelder det inerte oppløsningsmiddel, kan man f.eks. anvende et halogenert hydrokarbon så som metylenklorid, kloroform eller lignende; et aromatisk hydrokarbon så som benzen, toluen eller lignende; dimetylsulfoksyd, dimetylformamid, pyridin eller lignende.

I den generelle formel (9) kan symbolet R^7 som en arylgruppe f.eks. bety en substituert eller usubstituert arylgruppe innbefattet fenyl, 4-metylphenyl, 2-metylphenyl, 4-nitrophenyl, 4-metoksyphenyl, 3-klorphenyl, naftyl og lignende, og en aralkylgruppe som definert kan f.eks. være en substituert eller usubstituert aralkylgruppe, innbefattet benzyl, 2-fenyletyl, 4-fenylbutyl, 4-metylbenzyl, 2-metylbenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-metoksybenzyl, 3-klorbenzyl, α -naftylmetyl eller lignende.

Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (8) med et halogeneringsmiddel utføres i et egnet inert oppløsningsmiddel. Når det gjelder halogeneringsmidlet som anvendes ved denne omsetning, kan det f.eks. være N,N-dietyl-1,2,2-triklorvinylamid, fosforpentaklorid, fosforpentabromid, fosforoksyklorid, tionylklorid og lignende. Når det gjelder det inerte oppløsningsmiddel, kan dette f.eks. være en eter så som dioksan, tetrahydrofuran og lignende, eller et halogenert hydrokarbon så som kloroform eller metylenklorid. Forholdet mellom mengden av en forbindelse med den generelle formel (8) og mengden av halogeneringsmidlet er minst 2 ganger den molare mengde, vanligvis et overskudd av sistnevnte i forhold til førstnevnte. Omsetningen utføres vanligvis ved romtemperatur til ca. 100°C , fortrinnsvis ved romtemperatur til 70°C , og er fullført i løpet av 1 til 24 timer.

Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (2a) med natriumborhydrid utføres i et egnet oppløsningsmiddel ved en temperatur på -60 til 50°C , fortrinnsvis ved -30°C til romtemperatur, i 10 minutter til ca. 3 timer. Når det gjelder det inerte oppløsningsmiddel, kan f.eks. anvendes vann, en lavere alkohol så som metanol, etanol, propanol og lignende, eller en eter så som dioksan eller tetrahydrofuran og lignende. Forholdet mellom mengden av natriumborhydrid og mengden av en forbindelse med den generelle formel (2a) er minst en ekvimolar mengde, fortrinnsvis 1 til 3 ganger den molare mengde av forbindelsen med den generelle formel (2a).

Reaksjonsskjema 2a



hvor R^1 , R^7 , B , ℓ , X , X' og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor.

Stillingen for substituentgruppen med formelen $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C}(\text{B})_{\ell}\text{-X}$ i den generelle formel (41) er orto- eller para-stilling til hydroksylgruppen.

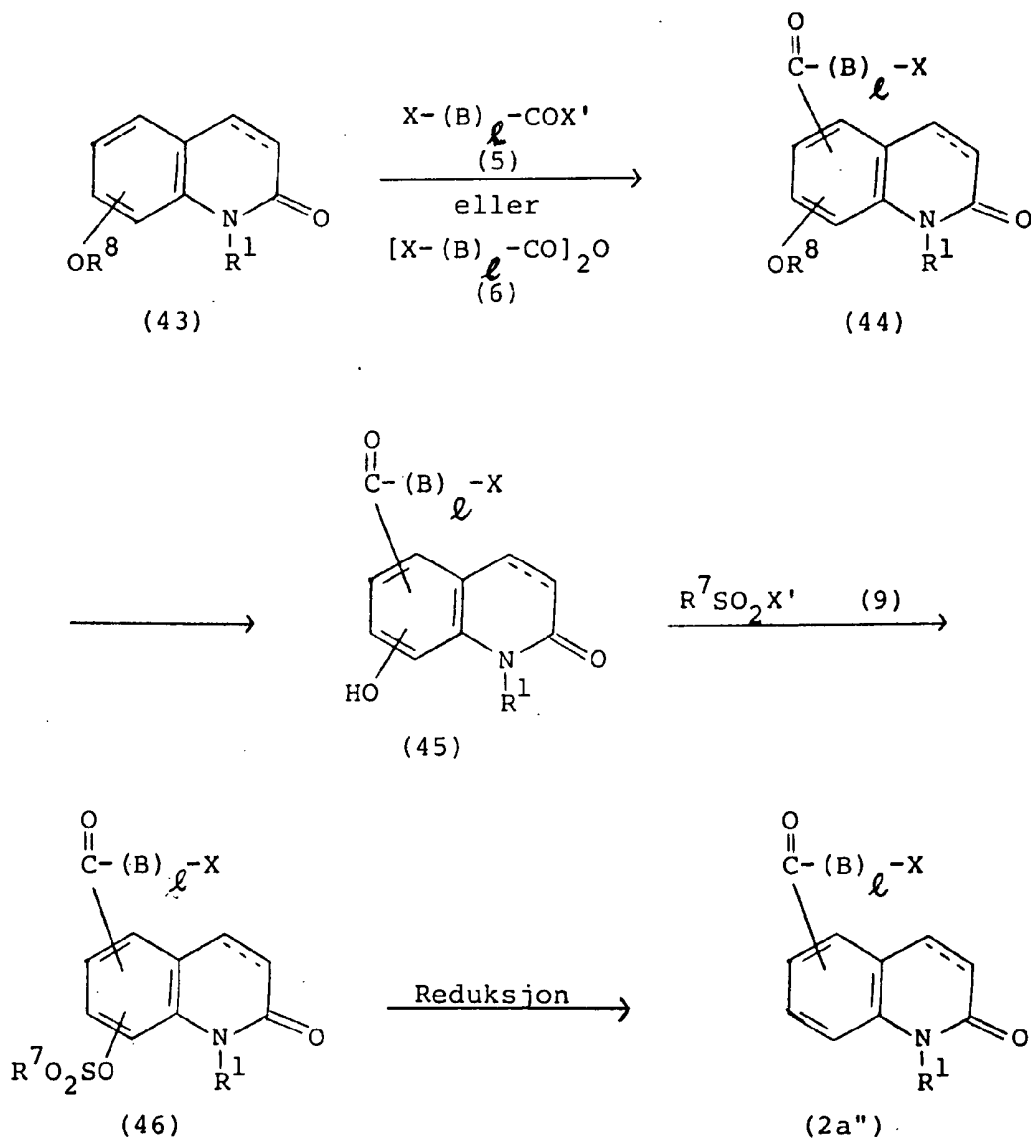
Omsetningen av en kjent forbindelse med den generelle formel (39) med en kjent forbindelse med den generelle formel (5) utføres i nærvær av en vanlig Lewis syre, f.eks. aluminiumklorid, sinkklorid, jern(III)klorid, tinn(IV)klorid eller lignende som katalysator. Omsetningen kan utføres uten eller i et oppløsningsmiddel. Når det gjelder oppløsningsmidlet, kan man f.eks. anvende karbondisulfid, nitrobenzen, eter, dioksan og lignende. Ved denne omsetning er forholdet mellom mengden av halogenacetylhalogenid til mengden av hydroksykarbostyryl en ekvimolar mengde eller et stort overskudd, fortrinnsvis 1,5 til 5 ganger av førstnevnte i forhold til sistnevnte. Omsetningen utføres ved en temperatur på -10 til 100°C , fortrinnsvis ved 0 til 60°C .

Omleiringsreaksjonen med en forbindelse med den generelle formel (40) er generelt kjent som Fries omleiring, og omsetningen utføres i nærvær av en vanlig Lewis syre, f.eks. aluminiumklorid, sinkklorid, jern(III)klorid, tinn(IV)klorid eller lignende som katalysator. Omsetningen kan utføres uten eller i et oppløsningsmiddel. Som oppløsningsmiddel kan f.eks. anvendes karbondisulfid, nitrobenzen, dietyleter, dioksan eller lignende. Omsetningen utføres ved romtemperatur til 150°C , fortrinnsvis ved 50 til 100°C . Omsetningen kan utføres i nærvær av et halogenacetylhalogenid.

Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (41) med en forbindelse med den generelle formel (9) utføres ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel (41) med et alkalimetallhydrid så som natriumhydrid, kaliumhydrid eller lignende, et alkalimetallamid så som natriumamid, kaliumamid eller lignende; et alkalimetall så som kaliummetall, natriummetall eller lignende; et alkalimetallalkoksyd så som natriummetoksyd, natriumetoksyd, kaliumetoksyd eller lignende; et alkalimetallhydroksyd så som natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, eller litiumhydroksyd; en metallalkyl-forbindelse så som

n-butyllitium, for å omdanne hydroksylgruppen i karbostyrlringen til det tilsvarende alkalimetallsalt. Omsetningen for å oppnå alkalimetallsaltet kan utføres i et egnet oppløsningsmiddel som f.eks. et aromatisk hydrokarbon-oppløsningsmiddel så som benzen, toluen, xylen eller lignende, n-heksan, cykloheksan, et oppløsningsmiddel av etertypen så som dietyleter, 1,2-dimetoksyetan, dioksan, tetrahydrofuran, et aprotisk, polart oppløsningsmiddel så som dimetylformamid, heksametylfosforyltriamid, dimetylsulfoksyd eller lignende, ved en temperatur på 0 til 200°C, fortrinnsvis ved romtemperatur i 30 minutter til 5 timer. Det således oppnådde alkalimetallsalt av hydroksykarbostyrlilderivatet omsettes derefter med en forbindelse med den generelle formel (9) ved en temperatur på 0 til 200°C, fortrinnsvis ved 0°C til romtemperatur i 1 til 5 timer for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (42). Forholdet mellom mengden av alkalimetallhydroksydet eller en forbindelse av alkalimetallhydroksydet til mengden av en forbindelse med den generelle formel (41) er vanligvis 1,0 til 5,0 ganger den molare mengde, fortrinnsvis 1,0 til 1,2 ganger den molare mengde av førstnevnte i forhold til sistnevnte. Forholdet mellom mengden av en forbindelse med den generelle formel (9) og mengden av en forbindelse med den generelle formel (41) er vanligvis 1,0 til 5,0 ganger den molare mengde, fortrinnsvis 1,0 til 1,2 ganger den molare mengde av førstnevnte i forhold til sistnevnte.

Hydrogeneringen av en forbindelse med den generelle formel (42) utføres i et oppløsningsmiddel så som vann, 10%ig vandig metallhydroksyd-oppløsning, metanol, etanol, isopropanol, dietyleter, dioksan eller lignende. Hydrogeneringen utføres i nærvær av en katalysator som f.eks. palladium-sort, palladium-kull, Raney-nikkel eller lignende, og fortrinnsvis anvendes 5 til 20% palladium-kull som hydrogeneringskatalysator, under normalt trykk til 10 atmosfærers trykk, fortrinnsvis under en strøm av hydrogengass ved normalt trykk ved en temperatur på 0 til 40°C, fortrinnsvis ved romtemperatur, i 5 til 20 timer med rysting eller omrøring. Omsetningen utføres hensiktsmessig under anvendelse av katalysatoren i en mengde på 0,1 til 30%, fortrinnsvis 5 til 20% eller 10 til 20% palladium-kull, i forhold til mengden av forbindelsen med den generelle formel (42).

Reaksjonsskjema 2b

hvor R^1 , R^7 , p , X , X' og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor; stillingen for substituentgruppen med formelen $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C-(B)}_l\text{-X} \end{array}$

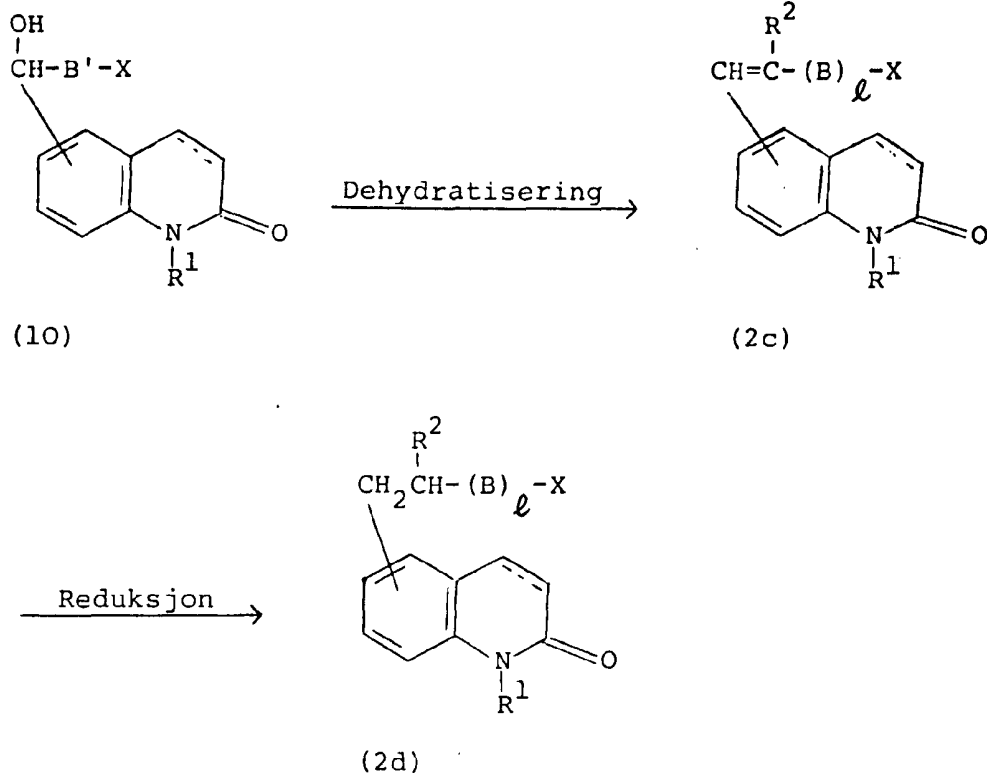
i den generelle formel (44) er orto- eller parastilling til gruppen OR^8 ; og R^8 er en lavere alkylgruppe.

Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (43) med en forbindelse med den generelle formel (5) eller (6) kan utføres ved en tilsvarende metode som den som anvendes ved

omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (4) med en forbindelse med den generelle formel (5) eller (6) i reaksjonsskjema 2.

Dealkyleringen av en forbindelse med den generelle formel (44) utføres ved omsetning med et hydrogenhalogenid. Når det gjelder hydrogenhalogenidet kan f.eks. anvendes hydrogenbromid, hydrogenklorid, hydrogenjodid eller lignende. Hydrogenhalogenidet anvendes normalt i et egnet oppløsningsmiddel, og særlig anvendes det i form av en halogenhydrogensyre med vann som oppløsningsmiddel. F.eks. kan nevnes hydrogenbromid som et foretrukket hydrogenhalogenid, og normalt anvendes en 10 til 50%ig (fortrinnsvis 47%ig) vandig oppløsning av hydrogenbromid. Mengden av hydrogenhalogenid som anvendes i forhold til forbindelsen med formel (44) er normalt ekvimolar mengde eller et overskudd, og fortrinnsvis anvendes overskudd av hydrogenhalogenid i forhold til sistnevnte. Omsetningen utføres fordelaktig under oppvarming, vanligvis ved en temperatur på 100 til 150°C (fortrinnsvis under tilbakeløpsbetingelser) i 5 til 20 timer.

Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (45) med en forbindelse med den generelle formel (9) og reduksjonen av en forbindelse med den generelle formel (46) kan utføres under betingelser tilsvarende de som anvendes ved omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (41) med en forbindelse med den generelle formel (9) og reduksjon av forbindelsen med den generelle formel (42).

Reaksjonsskjema 3

hvor B' er en gruppe med formelen $-\text{CH}-(\text{B})-\text{X}$ (hvor R^2 , B og ℓ er som angitt ovenfor) og R^1 , R^2 , B, ℓ , X og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor.

Dehydratiseringen av en forbindelse med den generelle formel (10) utføres i et oppløsningsmiddel ved at den omsettes med en sur eller basisk forbindelse. Når det gjelder oppløsningsmidlet anvendt i denne reaksjon, kan dette velges fra slike som er vanlige for denne type reaksjon, og kan f.eks. være pyridin, diaceton-alkohol, colidin, dimetylformamid, tetrahydrofuran, benzensulfonsyre, benzen, xylen, eddiksyreanhydrid, eddiksyre, metanol, etanol, dimetylsulfoksyd og lignende. Når det gjelder syren, kan f.eks. nevnes saltsyre, svovelsyre, borsyre, N-bromacetamid-svoveldioksyd, "Florisil" (varemerke for pulverformig magnesiumoksyd-silisiumoksyd), bromhydrogensyre, jod, mesitylklorid-svoveldioksyd, metylklorid-sulfid, naftalen- β -sulfonsyre, oksalsyre, fosforyl-

klorid, ftalsyreanhydrid, tionylklorid, p-toluensulfonsyre, p-toluensulfonylchlorid, kaliumhydrogensulfat, fosforpentoksyd og lignende.

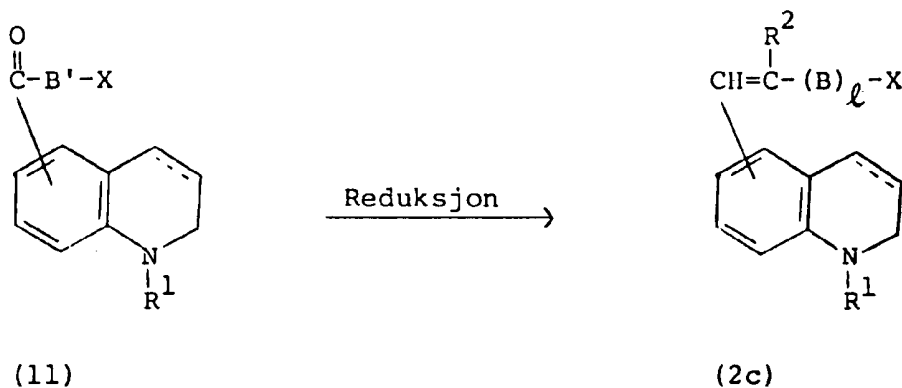
Når det gjelder den basiske forbindelsen kan f.eks. nevnes natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd og lignende. Forholdet mellom mengden av den sure eller basiske forbindelsen og mengden av forbindelsen med den generelle formel (10) er vanligvis en ekvimolar mengde til 10 ganger den molare mengde, fortrinnsvis den ekvimolare mengde til 8 ganger den molare mengde av førstnevnte i forhold til sistnevnte. Omsetningen utføres vanligvis ved 20 til 150°C, fortrinnsvis ved 20 til 100°C og er normalt fullført i løpet av 10 minutter til 16 timer.

Reduksjonen av en forbindelse med den generelle formel (2c) utføres ved en reduksjonsmetode som omfatter anvendelse av et hydrogeneringsmiddel, eller ved katalytisk reduksjon. Ved reduksjonsmetoden som innbefatter anvendelse av et hydrogeneringsmiddel, kan natriumborhydrid, litiumaluminiumhydrid eller lignende, og fortrinnsvis natriumborhydrid, anvendes som hydrogeneringsmiddel. Hydrogeneringsmidlet kan anvendes i minst ekvimolar mengde, fortrinnsvis i 1 til 3 ganger den molare mengde av forbindelsen med den generelle formel (2c). Reduksjon ved anvendelse av et hydrogeneringsmiddel kan utføres i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. vann, en lavere alkohol så som metanol, etanol, isopropanol eller lignende, eller en eter så som tetrahydrofuran, dietyleter eller lignende, ved en temperatur på -60 til 50°C, fortrinnsvis ved -30°C til romtemperatur, og omsetningen er vanligvis fullført i løpet av 10 minutter til 3 timer. For reduksjon ved anvendelse av litiumaluminiumhydrid som reduksjonsmiddel, kan f.eks. anvendes et vannfritt oppløsningsmiddel så som dietyleter, tetrahydrofuran eller lignende. Ved katalytisk reduksjon kan f.eks. anvendes en katalysator som normalt anvendes for katalytisk reduksjon, som f.eks. platinaoksyd, palladium-sort, palladium-kull, platina-sort, Raney-nikkel eller lignende. Forholdet mellom mengden av katalysator og mengden av en forbindelse med den generelle formel (2c) er vanligvis 0,2 til 0,5 ganger av førstnevnte i forhold til sistnevnte, etter vekt.

Den katalytiske reduksjonen utføres i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. vann, metanol, etanol, isopropanol, dioksan, tetrahydrofuran, etyleter eller lignende, og vanligvis ved et trykk på 1 til 10 atmosfærer, fortrinnsvis 1 til 3 atmosfærer hydrogengass under kraftig omrøsting. Den katalytiske reduksjonen utføres normalt ved mellom -30°C og kokepunktet for det anvendte oppløsningsmiddel, fortrinnsvis mellom 0°C og romtemperatur.

Ved den ovennevnte reduksjon, når det gjelder katalytisk reduksjon ved en lavere temperatur på omkring 0°C til romtemperatur, eller når det gjelder reduksjon ved anvendelse av et hydrogeneringsmiddel, reduseres ikke dobbeltbindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen, men det dannes en forbindelse hvor karbonylgruppen bundet i 5-8-stillingen i karbostyrilkjernen er redusert. Ved ovennevnte reduksjon vil i noen tilfeller forbindelser som inneholder halogenatomer, lavere alkoksykarbonylgrupper, lavere alkyltio- grupper, lavere alkanoylgrupper, nitrogrupper eller cyanogru- pper som substituenten på fenylingen i den substituerte fenygruppen definert ved symbolet R^3 og en forbindelse som inneholder en lavere alkenylgruppe eller en lavere alkynylgruppe som substitu- enten definert ved symbolet R^1 , reduseres samtidig.

Reaksjonsskjema 4

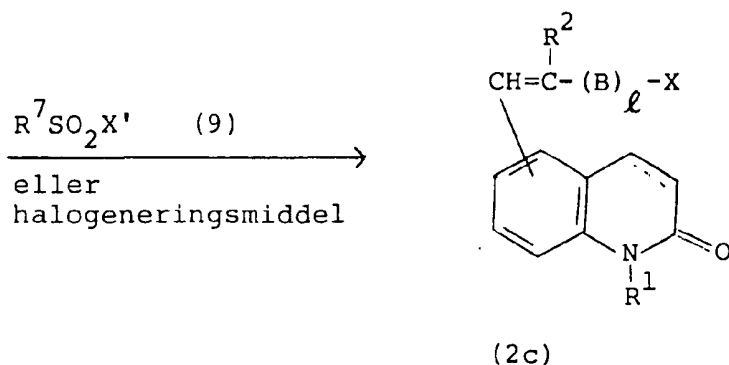
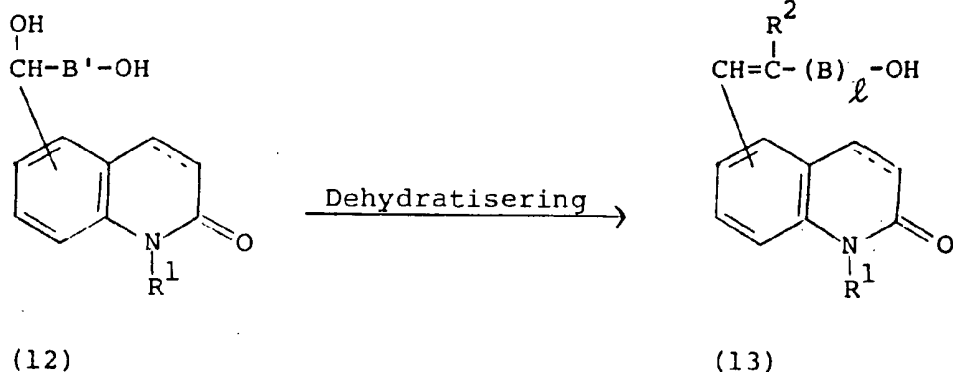


hvor R^1 , R^2 , B , B' , ℓ , X og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor.

Omsetningen for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (2c) ved reduksjon av en forbindelse med den generelle

formel (11) kalles en Bamford-Stevens reaksjon, og utføres i et egnet oppløsningsmiddel i nærvær av en basisk forbindelse ved omsetning med p-toluensulfonylhydrazid. Når det gjelder oppløsningsmidlet, kan et hvilket som helst oppløsningsmiddel som kan anvendes for denne type reaksjon anvendes ved omsetningen, som f.eks. metanol, etanol, etylen-glykol, dietylglykol, dietyleter, tetrahydrofuran, heksan og lignende. Også når det gjelder den basiske forbindelsen kan en hvilken som helst basisk forbindelse som kan anvendes for denne type reaksjon hensiktsmessig anvendes, som f.eks. natriummetoksyd, natriumetoksyd, natriumglykosid, litium-aluminiumhydrid, natriumborhydrid, n-butyllitium og lignende.

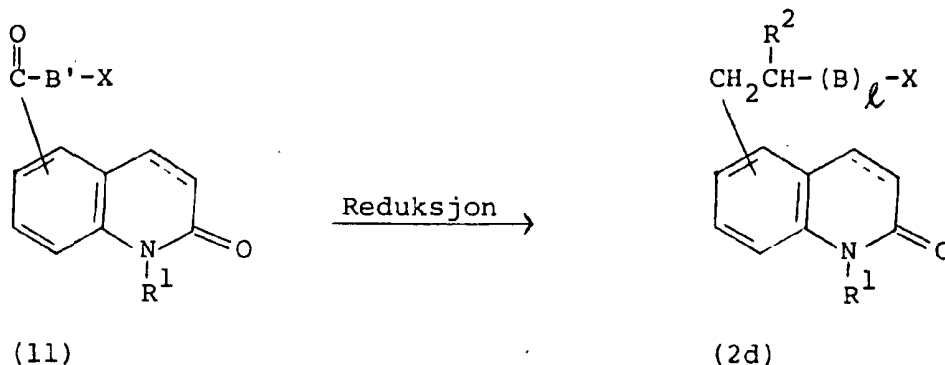
Forholdet mellom mengden av den basiske forbindelsen og mengden av en forbindelse med den generelle formel (11) kan velges innen et vidt område, og vanligvis anvendes 2 ganger den molare mengde eller et overskudd av førstnevnte i forhold til sistnevnte. Mengden av p-toluensulfonylhydrazid som anvendes i forhold til mengden av en forbindelse med den generelle formel (11) er vanligvis minst ekvimolar eller mer, fortrinnsvis anvendes 1 til 2 ganger den molare mengde av førstnevnte i forhold til sistnevnte. Omsetningen utføres vanligvis ved en temperatur mellom 0 og 200°C, fortrinnsvis mellom 25 og 165°C, og er vanligvis fullført i løpet av 0,5 til 6 timer.

Reaksjonsskjema 5

hvor R^1 , R^2 , B, B', ℓ , R^7 , X, X' og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor.

Dehydratiseringen av en forbindelse med den generelle formel (12) kan utføres ved en metode svarende til den som anvendes for dehydratiseringen av en forbindelse med den generelle formel (10).

Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (13) med en forbindelse med den generelle formel (9) kan utføres ved en metode svarende til den som anvendes ved omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (8) med en forbindelse med den generelle formel (9). Videre kan omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (13) med et halogeneringsmiddel utføres ved en metode svarende til den som anvendes ved omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (8) med et halogeneringsmiddel.

Reaksjonsskjema 6

hvor R^1 , R^2 , B, B', ℓ , X og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrikkjernen er som angitt ovenfor.

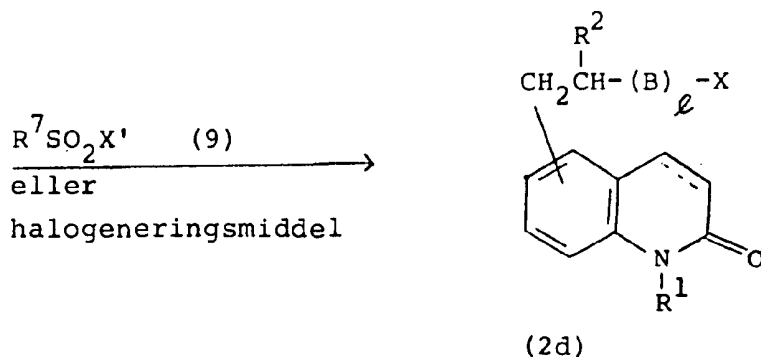
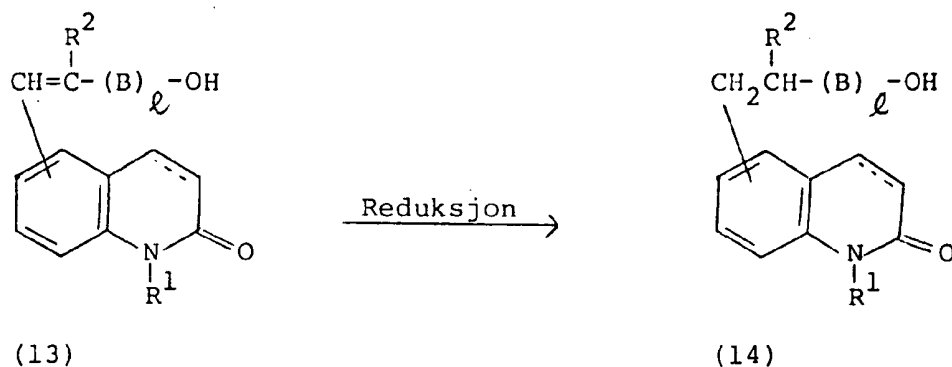
Reduksjon av en forbindelse med den generelle formel (11) for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (2b) kan utføres i henhold til de to følgende metoder.

Den første metoden kalles en Clemmensen-reduksjon, ved hvilken karbonylgruppen i en forbindelse med den generelle formel (11) reduseres til en metylengruppe med sink eller kvikksølv og konsentrert saltsyre. Denne omsetningen kan utføres i et egnet oppløsningsmiddel som kan velges fra slike som vanligvis anvendes for denne type reaksjon, f.eks. toluen eller etanol. Mengden av sink eller kvikksølv i forhold til mengden av en forbindelse med den generelle formel (11) er vanligvis 10 til 30 ganger den molare mengde, fortrinnsvis 14 til 23 ganger den molare mengde i forhold til sistnevnte. Omsetningen utføres vanligvis ved 50 til 250°C, fortrinnsvis ved 70 til 230°C og er fullført i løpet av ca. 8 til 30 timer.

Den andre metoden kalles en Wolff-Kishner-reduksjon ved hvilken karbonylgruppen i forbindelsen med den generelle formel (11) reduseres til en metylengruppe med hydrazinhydrat i nærvær av en egnet basisk forbindelse i et egnet oppløsningsmiddel. Når det gjelder oppløsningsmidlet kan dette hensiktsmessig velges fra slike som er vanlige for denne type reaksjon, som f.eks. metanol, etanol, n-butanol, etylenglykol, propylenglykol, trietylenglykol, dietylenglykol, toluen og lignende. Eksempler på den basiske forbindelsen omfatter natriummetoksyd,

natriumdietylglykosid, kaliumhydroksyd, kalium-t-butoksyd og lignende. Forholdet mellom mengden av den basiske forbindelse og mengden av forbindelsen med den generelle formel (11) er vanligvis 2 til 25 ganger den molare mengde, fortrinnsvis 3 til 22 ganger den molare mengde av sistnevnte. Forholdet mellom mengden av hydrazinhydrat og mengden av forbindelsen med formel (11) bestemmes slik det er hensiktsmessig, og vanligvis anvendes førstnevnte i 2 til 80 ganger den molare mengde, fortrinnsvis 3 til 74 ganger den molare mengde av sistnevnte. Omsetningen utføres vanligvis ved 100 til 250°C, fortrinnsvis ved 110 til 210°C og er fullført i løpet av 4-60 timer.

Reaksjonsskjema 7



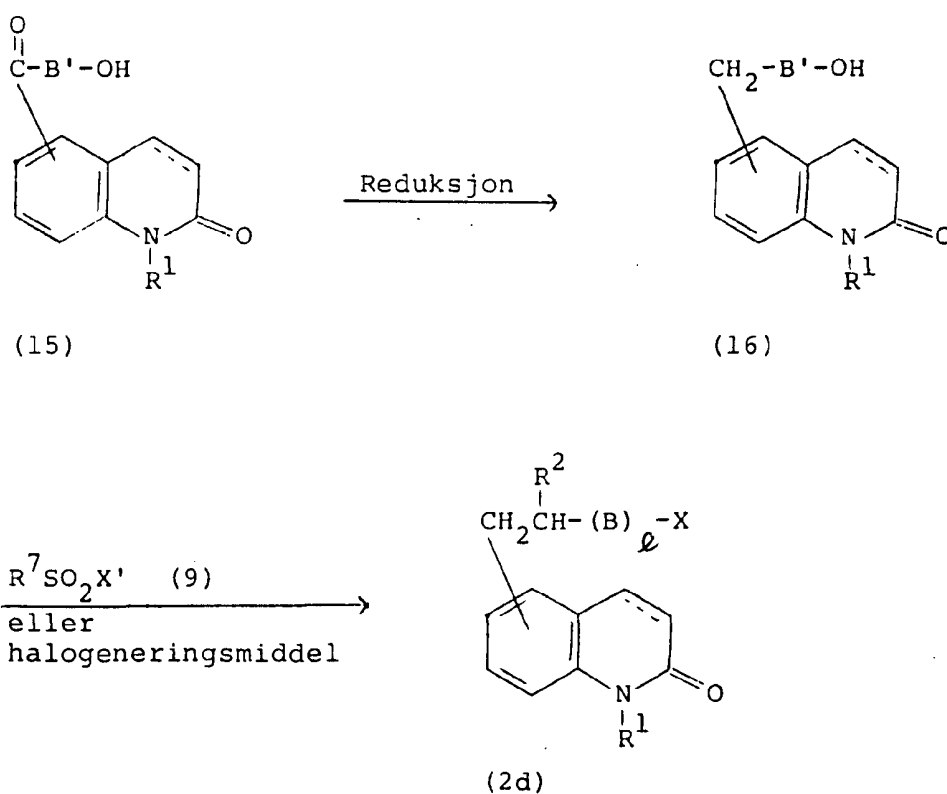
hvor R^1 , R^2 , R^7 , B, ℓ , X, X' og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor.

Reduksjonen av en forbindelse med den generelle formel (13) for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (14) kan

utføres ved en metode svarende til den som anvendes ved reduksjonen av en forbindelse med den generelle formel (2c) for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (2d) som angitt i reaksjonsskjema 3.

Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (14) med en forbindelse med den generelle formel (9) eller med et halogeneringsmiddel kan utføres ved en metode svarende til den som anvendes ved omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (8) med en forbindelse med den generelle formel (9) eller med et halogeneringsmiddel for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (2a) som angitt i reaksjonsskjema 2.

Reaksjonsskjema 8

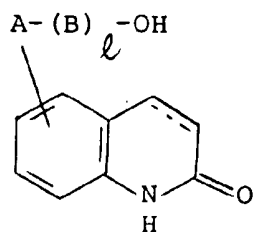


hvor R^1 , R^2 , R^7 , B , B' , ℓ , X , X' og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor.

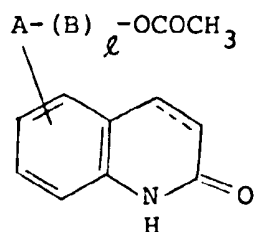
Reduksjonen av en forbindelse med den generelle formel (15) for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (16) kan utføres i nærvær av en reduksjons-katalysator i et egnet opp-

løsningsmiddel, f.eks. vann, en lavere alkohol så som metanol, etanol, isopropanol eller lignende, eller en eter så som dioksan, tetrahydrofuran, etyleter og lignende, vanligvis mellom -30°C og oppløsningsmidlets kokepunkt (fortrinnsvis ved 60 til 100°C) i en hydrogengass-strøm under 1 til 10 atmosfærers trykk (fortrinnsvis 1 til 3 atmosfærer). Når det gjelder katalysatoren som anvendes ved reduksjonen, kan en hvilken som helst katalysator som anvendes for katalytisk reduksjon anvendes, som f.eks. platinaoksyd, palladium-sort, palladium-kull, Raney-nikkel og lignende. Forholdet mellom mengden av katalysator og mengden av en forbindelse med den generelle formel (15) er vanligvis 10 til 50 vekt% av sistnevnte. Reduksjonen kan aktiveres ved tilsetning av en syre som f.eks. konsentrert saltsyre til reaksjonssystemet.

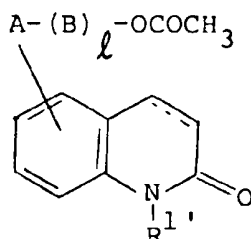
Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (16) med en forbindelse med den generelle formel (9) eller med et halogeneringsmiddel kan utføres ved en metode svarende til den som anvendes ved omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (8) med en forbindelse med den generelle formel (9) eller med et halogeneringsmiddel for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (2a) som angitt i reaksjonsskjema 2.

Reaksjonsskjema 9

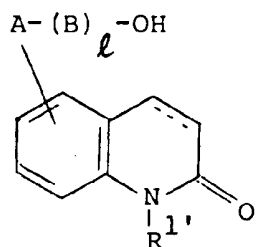
(17)

Acetylering \longrightarrow 

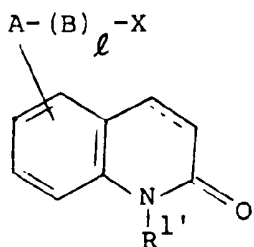
(18)

 $R^{1'} X$ (19) \longrightarrow 

(20)

Hydrolyse \longrightarrow 

(21)

 $R^7 SO_2 X'$ (9)
 eller
 halogenerings-
 middel \longrightarrow


(2e)

hvor $R^{1'}$ er en lavere alkylgruppe, en fenyl-lavere alkylgruppe, en lavere alkenylgruppe eller en lavere alkynylgruppe, og A, B, ℓ , R^7 , X, X' og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrikkjernen er som angitt ovenfor.

Acetyleringen av en forbindelse med den generelle formel (17) kan utføres ved omsetning med et acetyleringsmiddel i nærvær av en egnet katalysator i et egnet oppløsningsmiddel. Katalysatorer som kan anvendes ved denne omsetning er f.eks. svovelsyre, saltsyre, bortrifluorid, pyridin, natriumacetat og lignende. Oppløsningsmidlene som kan anvendes for denne omsetning kan f.eks. være eddiksyre, pyridin og lignende. Acetyleringsmidler som

kan anvendes for denne omsetning kan f.eks. være eddiksyre-anhydrid, acetylchlorid, 2,3-acetoksypridin og lignende. Forholdet mellom mengden av acetyleringsmiddel og mengden av forbindelsen med den generelle formel (17) er vanligvis 1 til 10 ganger den molare mengde, fortrinnsvis 1 til 7 ganger den molare mengde av sistnevnte.

Omsetningen utføres vanligvis mellom 0 og 150°C, fortrinnsvis ved 20 til 110°C og er normalt fullført i løpet av 0,5 til 6 timer.

Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (18) med en forbindelse med den generelle formel (19) kan utføres i nærvær av en basisk forbindelse i et egnet oppløsningsmiddel. Den basiske forbindelsen som kan anvendes i denne omsetningen er f.eks. natriumhydrid, kaliummetall, natriummetall, natriumamid og kaliumamid. Når det gjelder oppløsningsmidler som kan anvendes for denne omsetning kan f.eks. nevnes etere så som dioksan, dietylenglykol-dimetyleter, dietyleter og lignende, aromatiske hydrokarboner så som toluen, xylen og lignende, dimetylformamid, dimetylsulfoksyd, heksametylfosforyltriamid og lignende. Forholdet mellom mengden av en forbindelse med den generelle formel (18) og mengden av en forbindelse med den generelle formel (19) er ikke spesielt begrenset, og forholdet kan variere innen et vidt område, men vanligvis anvendes sistnevnte i en ekvimolar mengde eller mer, fortrinnsvis 1 til 2 ganger den molare mengde av førstnevnte. Omsetningen utføres vanligvis ved -50 til 70°C, fortrinnsvis ved -30°C til romtemperatur og er normalt fullført i løpet av 0,5 til 12 timer.

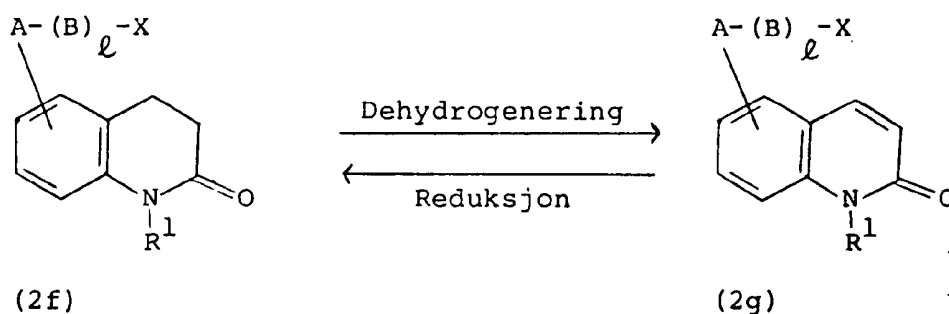
Hydrolysen av en forbindelse med den generelle formel (20) kan utføres i et egnet oppløsningsmiddel ved omsetning med en syre eller en basisk forbindelse. Når det gjelder oppløsningsmidlet som kan anvendes ved omsetningen kan f.eks. nevnes vann, metanol, etanol, isopropanol og lignende. Når det gjelder syrene som kan anvendes ved omsetningen kan f.eks. nevnes saltsyre, svovelsyre og lignende. Når det gjelder de basiske forbindelsene som kan anvendes ved omsetningen kan f.eks. nevnes kaliumkarbonat, natriumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, kaliumhydroksyd, natriumhydroksyd og lignende. Forholdet mellom mengden av syre eller basisk forbindelse og mengde av forbindelsen med den generelle formel (20) er minst ekvimolær

mengde eller mer, vanligvis et stort overskudd, av førstnevnte i forhold til sistnevnte. Reaksjonstemperaturen kan vanligvis være mellom romtemperatur og 100°C og omsetningen er normalt fullført i løpet av 0,5 til 5 timer.

Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (21) med en forbindelse med den generelle formel (9) eller med et halogeneringsmiddel kan utføres ved en metode svarende til den som anvendes ved omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (8) med en forbindelse med den generelle formel (9) eller med et halogeneringsmiddel for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (2a) som angitt i reaksjonsskjema 2.

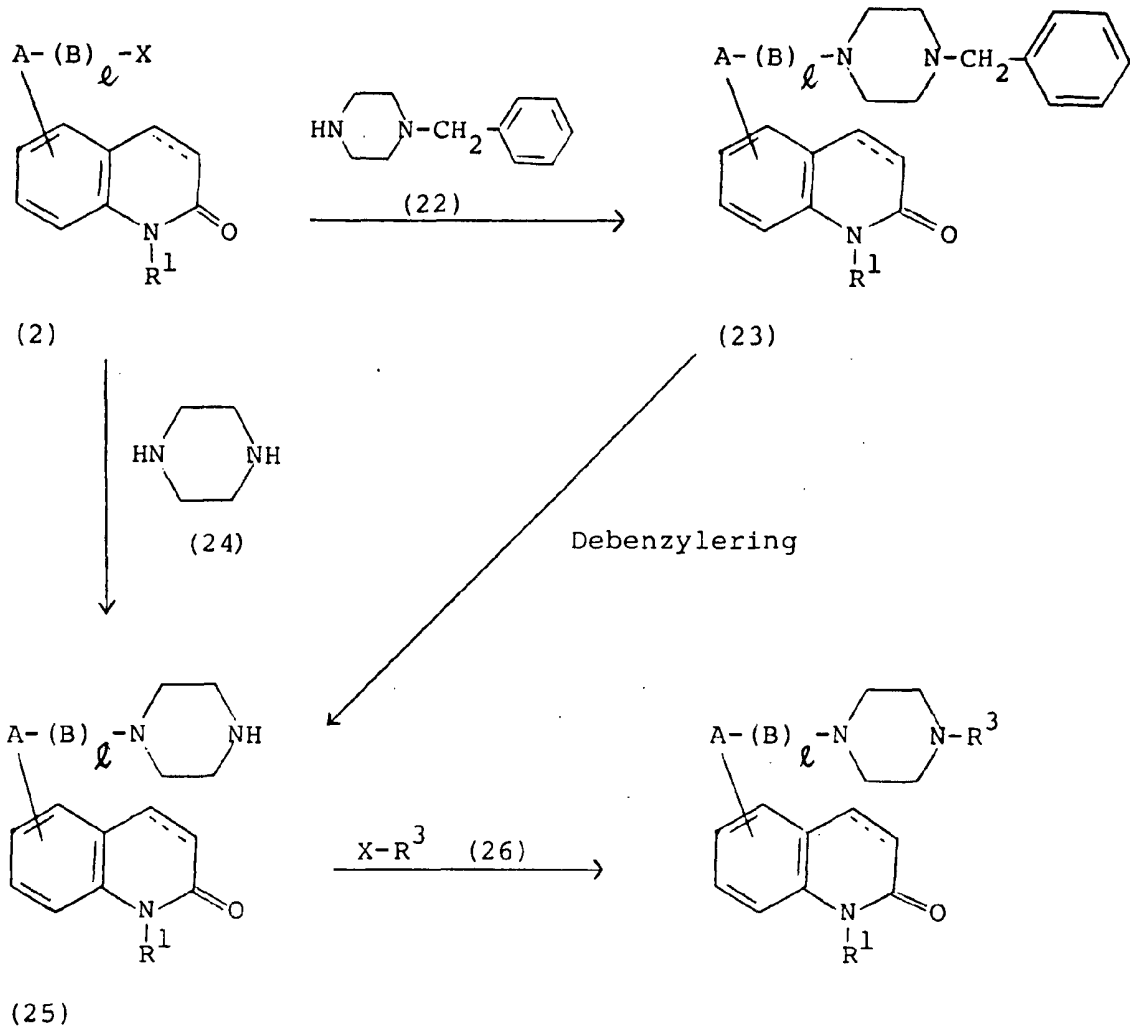
En forbindelse med den generelle formel (2e) som er fremstilt på denne måten, kan omdannes fra den ene formen til den annen og omvendt som vist i reaksjonsskjema 10, dvs. en forbindelse med den generelle formel (2f) som har en enkeltbinding mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen kan omdannes til en forbindelse med den generelle formel (2g) som har en dobbeltbinding mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen og vice versa.

Reaksjonsskjema 10



hvor R^1 , A, B og l er som angitt ovenfor.

Videre kan en forbindelse med den generelle formel (1) også fremstilles ved metoden vist i reaksjonsskjema 11.

Reaksjonsskjema 11

hvor R^1 , R^3 , A, B, ℓ , X og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor.

Således kan en forbindelse med den generelle formel (1) fremstilles ved at en forbindelse med den generelle formel (25) omsettes med en kjent forbindelse med formel (26). En forbindelse med den generelle formel (25) fremstilles ved at en forbindelse med den generelle formel (2) omsettes med en kjent forbindelse med den generelle formel (24), eller ved at en forbindelse med den generelle formel (2) omsettes med en kjent forbindelse med den generelle formel (22) for å danne en forbindelse med den generelle formel (23) hvorfra benzyl-

gruppen derefter fjernes.

Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (2) med en forbindelse med den generelle formel (24) og omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (2) med en forbindelse med den generelle formel (22) kan utføres ved en metode svarende til den som anvendes ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel (2) med en forbindelse med den generelle formel (3) som angitt i reaksjonsskjema 1.

Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (25) med en forbindelse med formel (26) utføres i et egnet inert oppløsningsmiddel i fravær eller nærvær av et basisk kondenseringsmiddel. Oppløsningsmidlet anvendt ved denne omsetning kan f.eks. være aromatiske hydrokarboner så som benzen, toluen, xylen og lignende, alkoholer så som metanol, etanol, propanol, butanol, 3-metoksy-1-butanol, etyl-cellosolve, metyl-cellosolve og lignende, pyridin, aceton, dimetylsulfoksyd, dimetylformamid, heksametylfosforyltriamid og lignende. Basiske kondenseringsmidler som anvendes for denne omsetningen kan f.eks. omfatte natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat, natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, natriumhydrid, kaliumhydrid, trietylamin og lignende. Omsetningen utføres lett ved tilsetning av kobberpulver som katalysator. Forholdet mellom mengden av en forbindelse med den generelle formel (25) og mengden av en forbindelse med den generelle formel (26) er ikke spesielt kritisk, og kan velges innen et vidt område, men vanligvis anvendes sistnevnte i en ekvimolar mengde eller mer, fortrinnsvis 1 til 5 ganger den molare mengde av førstnevnte. Omsetningen utføres vanligvis mellom romtemperatur og 180°C , fortrinnsvis ved 100 til 150°C . Omsetningen er vanligvis fullført i løpet av ca. 3 til 30 timer.

Debenzyleringen av en forbindelse med den generelle formel (23) kan utføres under betingelser som er vanlige for fjernelse av en N-benzylgruppe, f.eks. kan omsetningen utføres i nærvær av en katalysator for katalytisk reduksjon så som palladium-kull, palladium-sort, platina-sort eller lignende i et egnet oppløsningsmiddel ved 0°C til romtemperatur i 0,5 til 5 timer. Oppløsningsmidlet som anvendes for denne omsetning kan f.eks. være vann, en lavere alkohol så som etanol, metanol,

159531

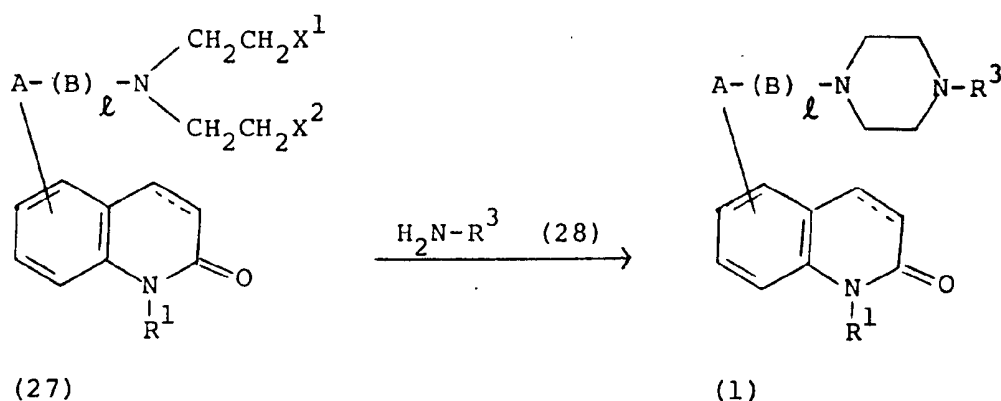
32

isopropanol eller lignende, en eter så som dioksan, tetrahydrofuran eller lignende, eddiksyre eller lignende.

Katalysatoren for den katalytiske reduksjon anvendes vanligvis i en mengde på 10 til 50 vekt% i forhold til forbindelsen med den generelle formel (23). Denne omsetningen kan også akselereres ved tilsetning av en syre så som konsentrert salt-syre som katalysator i reaksjonssystemet.

En forbindelse med den generelle formel (1) kan også fremstilles ved metoden i henhold til det følgende reaksjonsskjema 12.

Reaksjonsskjema 12



hvor X¹ og X² er hver halogenatomer, lavere alkansulfonyloksygrupper, arylsulfonyloksygrupper, aralkylsulfonyloksygrupper eller hydroksylgrupper; og R¹, R³, A, B, ℓ og karbon-karbonbindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor.

Således fremstilles en forbindelse med den generelle formel (1) ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel (27) med en kjent forbindelse med den generelle formel (28).

Når det anvendes en forbindelse med den generelle formel (27) hvor X¹ og X² er halogen, lavere alkansulfonyloksy, arylsulfonyloksy eller aralkylsulfonyloksy, utføres omsetningen av forbindelsen med den generelle formel (27) med en forbindelse med den generelle formel (28) vanligvis i et egnet inert oppløsningsmiddel i fravær eller nærvær av et basisk kondenseringsmiddel. Det inerte oppløsningsmidlet kan f.eks.

være et aromatisk hydrokarbon så som benzen, toluen, xylen eller lignende, en lavere alkohol så som metanol, etanol, isopropanol, butanol eller lignende, eddiksyre, etylacetat, dimetylsulfoksyd, dimetylformamid, heksametylfosforyltriamid eller lignende. Det basiske kondenseringsmiddel kan f.eks. være et karbonat så som natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat eller lignende, et metallhydroksyd så som natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd eller lignende, et metallalkoholat så som natriummetylal, natriumetylal eller lignende eller et tertiært amin så som pyridin, trietylamin eller lignende.

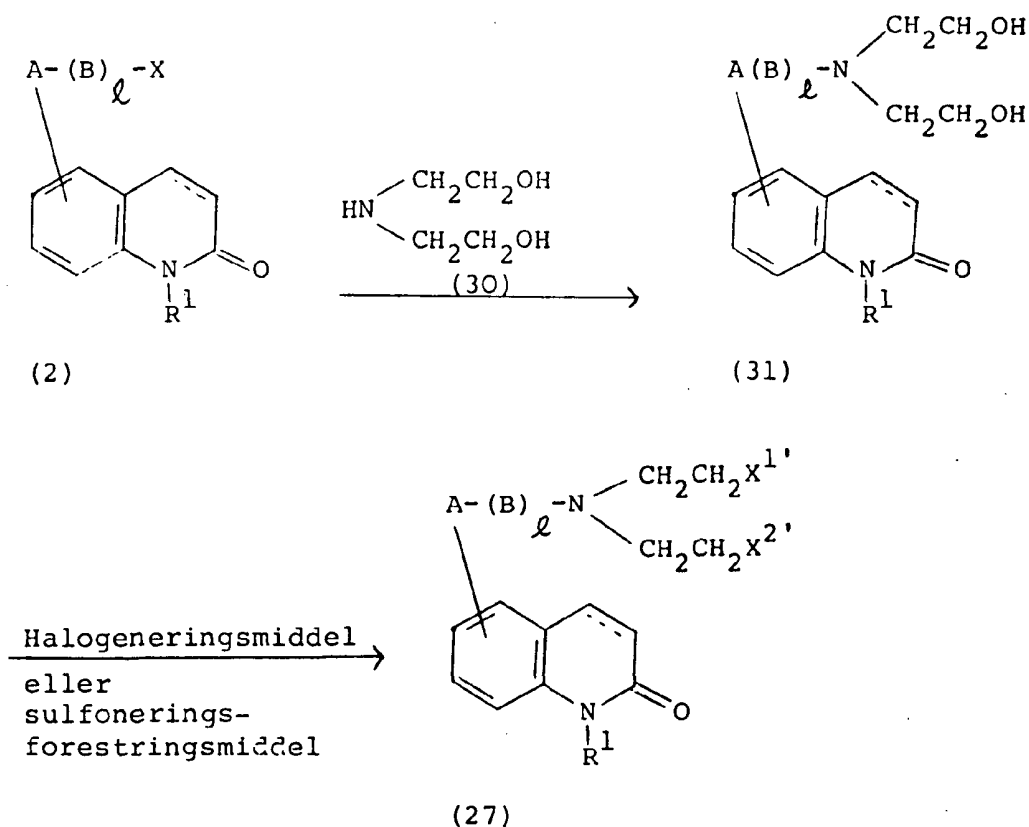
Forholdet mellom mengden av en forbindelse med den generelle formel (27) og mengden av en forbindelse med den generelle formel (28) er ikke spesielt kritisk og kan velges innen et vidt område, og vanligvis anvendes sistnevnte i en ekvimolar mengde eller mer, fortrinnsvis 1 til 5 ganger den molare mengde i forhold til førstnevnte. Omsetningen utføres vanligvis ved en temperatur på 40 til 120°C, fortrinnsvis ved 50 til 100°C, og er normalt fullført i løpet av 5 til 30 timer.

Når det anvendes en forbindelse med den generelle formel (27) hvor X^1 og X^2 er hydroksyl, utføres omsetningen av forbindelsen med den generelle formel (27) med en forbindelse med den generelle formel (28) i nærvær av et dehydratiserings-kondenseringsmiddel i fravær eller nærvær av et egnet oppløsningsmiddel. Dehydratiserings-kondenseringsmidler som kan anvendes ved omsetningen kan f.eks. omfatte en kondensert fosforsyre så som polyfosforsyre, en fosforsyre så som ortofosforsyre, pyrofosforsyre, metafosforsyre, en fosforsyrling så som ortofosforsyrling, et fosforsyreanhydrid så som fosforpentoksyd, en uorganisk syre så som saltsyre, svovelsyre, borsyre, et metallfosfat så som natriumfosfat, borfosfat, jern(III)fosfat, aluminiumfosfat, aktivert aluminiumoksyd, natriumbisulfat, Raney-nikkel og lignende. Oppløsningsmidlet som anvendes ved omsetningen kan f.eks. være et høytkokende oppløsningsmiddel så som dimetylformamid, tetralin eller lignende. Forholdet mellom mengden av en forbindelse med den generelle formel (27) og mengden av en forbindelse med den generelle formel (28) er ikke spesielt kritisk og kan velges innen et vidt område, og generelt anvendes sistnevnte i en ekvimolar mengde eller mer,

fortrinnsvis 1 til 2 ganger den molare mengde i forhold til førstnevnte. Mengden av dehydratiserings-kondenseringsmidlet er ikke spesielt kritisk og kan velges innen et vidt området, og generelt anvendes kondenseringsmidlet i en katalytisk mengde eller mer, fortrinnsvis 0,5 til 5 ganger den molare mengde i forhold til mengden av forbindelsen med den generelle formel (27).

Den ovennevnte omsetning kan fordelaktig utføres under en inert gass-strøm så som karbondioksyd eller nitrogengass for å hindre oksydasjon. Omsetningen kan utføres enten ved normalt trykk eller under øket trykk, og utføres fortrinnsvis ved normalt trykk. Omsetningen utføres vanligvis ved 100 til 350°C, fortrinnsvis ved 125 til 255°C og er fullført i løpet av ca. 3 til 10 timer. Ved den ovennevnte omsetning kan forbindelsen med den generelle formel (28) anvendes i form av et salt.

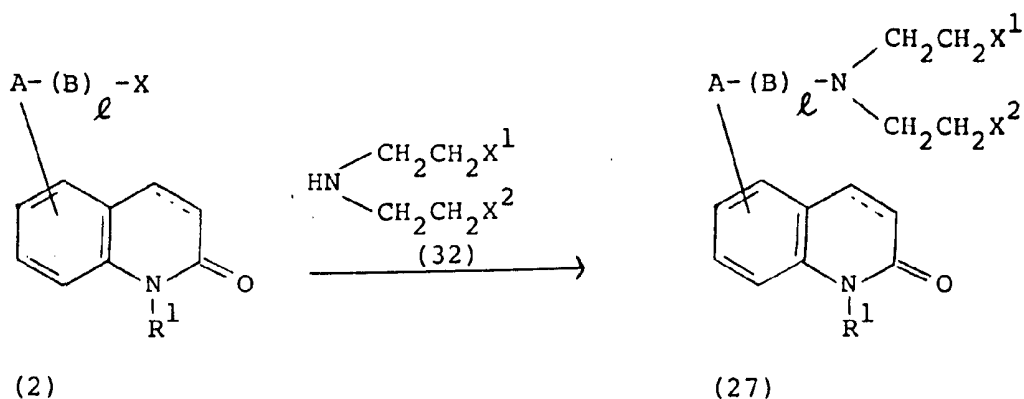
Reaksjonsskjema 13



hvor R^1 , A, B, ℓ , X og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-

stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor; og X^1 og X^2 er hver et halogenatom, en lavere alkan-sulfonyloksygruppe, en arylsulfonyloksygruppe eller en aralkylsulfonyloksygruppe.

Reaksjonsskjema 14



hvor R^1 , A, B, ℓ , X, X^1 , X^2 og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor.

I henhold til reaksjonsskjema 13 fremstilles en forbindelse med den generelle formel (27) ved at man omsetter en forbindelse med den generelle formel (2) med en kjent forbindelse med den generelle formel (30) for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (31) og derefter omsetter denne forbindelsen med et halogeneringsmiddel eller et sulfonerings-forestringsmiddel. Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (2) med en forbindelse med den generelle formel (30) kan utføres ved en metode svarende til den som anvendes ved omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (2) med en forbindelse med den generelle formel (3) ifølge reaksjonsskjema 1.

Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (31) med et halogeneringsmiddel kan utføres ved en metode svarende til den som anvendes ved omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (13) med et halogeneringsmiddel ifølge reaksjonsskjema 5.

Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (31) med et sulfonerings-forestringsmiddel utføres i et egnet inert oppløsningsmiddel i nærvær av et basisk kondenseringsmiddel.

Sulfonerings-forestringsmidlet kan f.eks. være et alkan-sulfonylhalogenid så som mesitylklorid, mesitylbromid, tosylklorid eller lignende, et arylsulfonylhalogenid eller lignende.

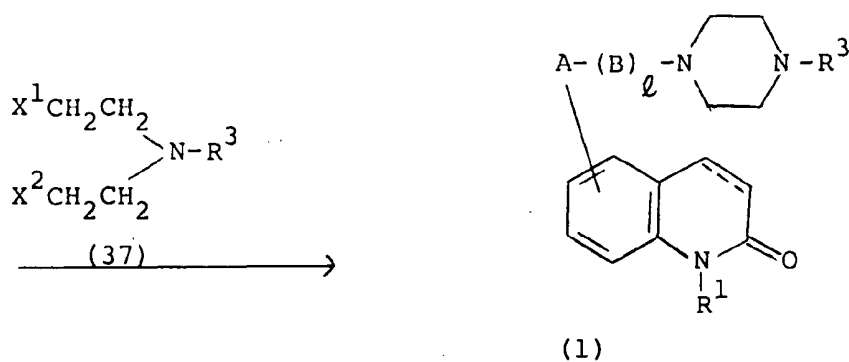
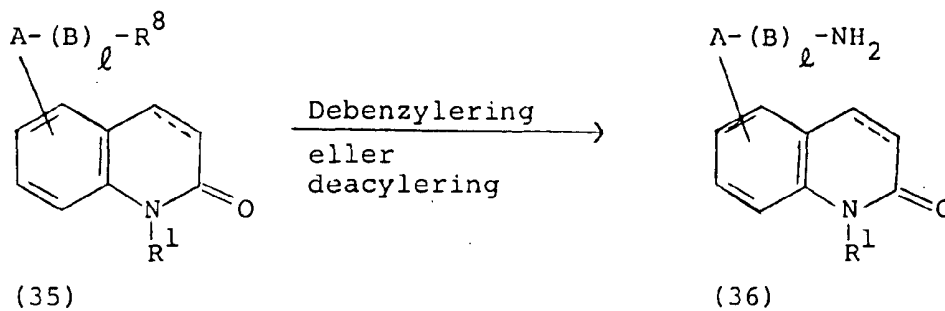
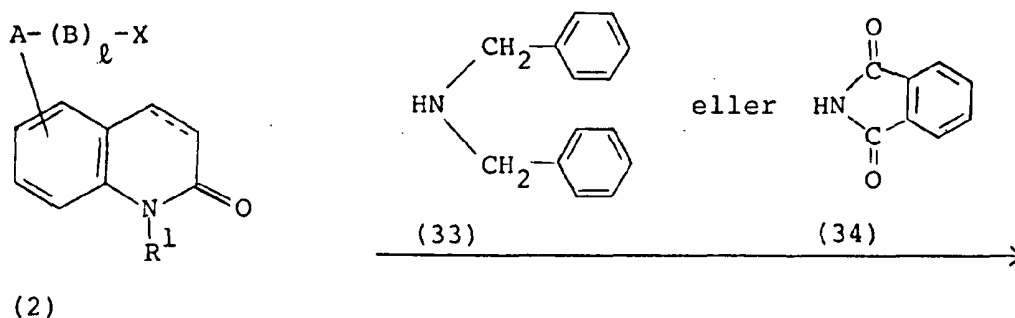
Det inerte oppløsningsmidlet kan f.eks. være et aromatisk hydrokarbon så som benzen, toluen eller lignende, en eter så som dioksan, tetrahydrofuran eller lignende, pyridin, dimetylsulfoksyd, dimetylformamid, heksametylfosforyltriamid eller lignende. Det basiske kondenseringsmidlet kan f.eks. være et tertiært amin så som trietylamin, pyridin, N,N-dimetylanilin eller lignende, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat eller kaliumhydrogenkarbonat.

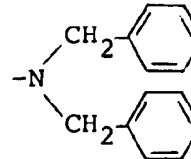
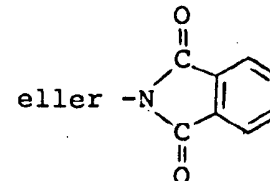
Forholdet mellom mengden av en forbindelse med den generelle formel (31) og sulfonerings-forestringsmidlet er vanligvis minst 2 ganger den molare mengde, fortrinnsvis 2 til 4 ganger den molare mengde av førstnevnte. Omsetningen utføres vanligvis ved en temperatur på -30 til 100°C , fortrinnsvis ved 0 til 50°C og er normalt i det vesentlige fullført i løpet av ca. 1 til 15 timer.

I henhold til reaksjonsskjema 14 fremstilles en forbindelse med den generelle formel (27) ved at en forbindelse med den generelle formel (2) omsettes med en kjent forbindelse med den generelle formel (32). Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (2) med en kjent forbindelse med den generelle formel (32) kan utføres ved en metode svarende til den som anvendes ved omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (2) med en forbindelse med den generelle formel (3) som vist i reaksjonsskjema 1.

Videre kan en forbindelse med den generelle formel (1) også fremstilles i henhold til følgende reaksjonsskjema 15.

Reaksjonsskjema 15



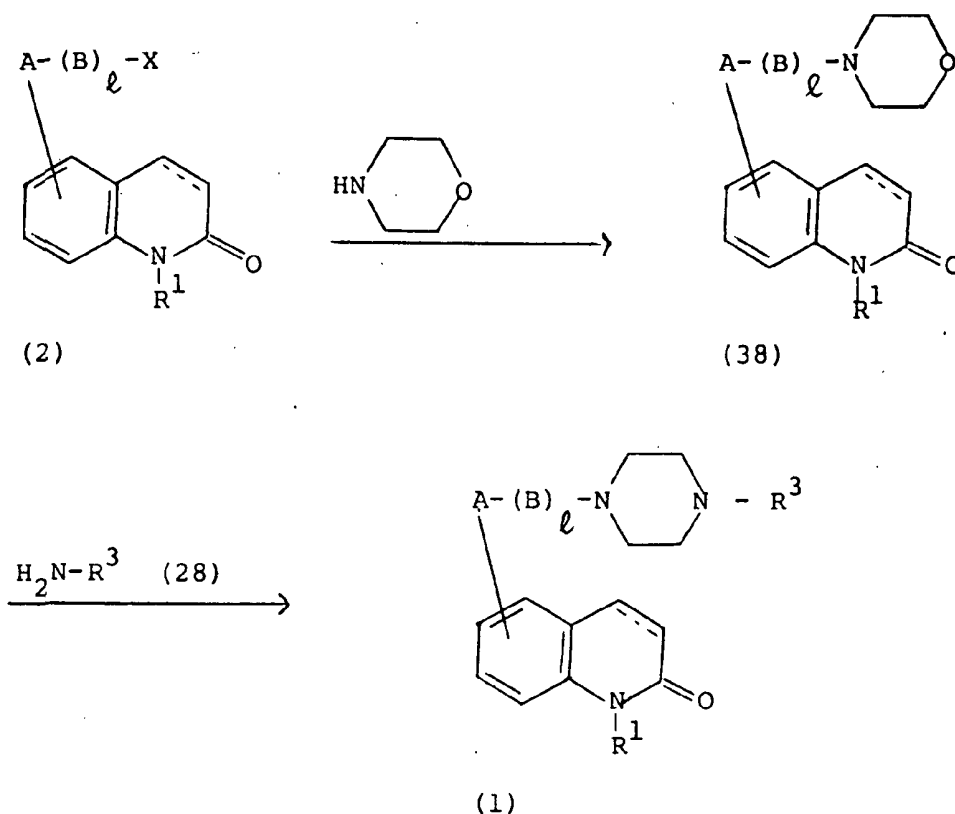
hvor R^8 er en gruppe med formelen  eller 

og R^1 , R^3 , A, B, ℓ , X, X^1 , X^2 og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som tidligere angitt.

En forbindelse med den generelle formel (1) fremstilles således ved omsetning av et karbostyrilderivat med den generelle formel (36) med en kjent forbindelse med den generelle formel (37). En forbindelse med den generelle formel (36) fremstilles ved at man omsetter en forbindelse med den generelle formel (2) med en kjent forbindelse med den generelle formel (33) eller (34) for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (35) og derefter debenzylterer eller deacylterer forbindelsen med den generelle formel (35). Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (2) med en forbindelse med den generelle formel (33) eller (34) kan utføres ved en metode svarende til den som anvendes ved omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (2) med en forbindelse med den generelle formel (3) som angitt i reaksjonsskjema 1.

Debenzylering av en forbindelse med den generelle formel (35) kan utføres under slike betingelser som vanligvis anvendes for å fjerne en N-benzylgruppe, f.eks. kan reaksjonen utføres under oppvarmning av en forbindelse med den generelle formel (35) i en vandig oppløsning av bromhydrogensyre. Videre kan deacyleringen av en forbindelse med den generelle formel (35) utføres under betingelser som svarer til de som anvendes for hydrolyse av en forbindelse med den generelle formel (20) ifølge reaksjonsskjema 9. Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (36) med en forbindelse med den generelle formel (37) kan utføres ved en metode svarende til den som anvendes ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel (27) med en forbindelse med den generelle formel (28) som angitt i reaksjonsskjema 12.

En forbindelse med den generelle formel (1) kan også fremstilles ved metoden vist i det følgende reaksjonsskjema 16.

Reaksjonsskjema 16

hvor R^1 , R^3 , A, B, ℓ og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt tidligere.

En forbindelse med den generelle formel (1) fremstilles ved at et kjent karbostyrilderivat med den generelle formel (38) omsettes med en kjent forbindelse med den generelle formel (28). Forbindelsen med den generelle formel (38) fremstilles ved at en forbindelse med den generelle formel (2) omsettes med morfolin. Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (2) med morfolin kan utføres ved en metode svarende til den som anvendes ved omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (2) med en forbindelse med den generelle formel (3).

Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (38) med en forbindelse med den generelle formel (28) utføres i fravær eller nærvær av et egnet oppløsningsmiddel i nærvær av en syre. Når det gjelder oppløsningsmidlet som anvendes ved

omsetningen er dette et høyt kokende oppløsningsmiddel som f.eks. 1,2,3,4-tetrahydronaftalen, dimetylformamid, dimetylsulfoksyd, heksametylfosforyltriamid eller lignende. Syren som anvendes ved omsetningen er f.eks. saltsyre, bromhydrogen-syre, svovelsyre eller lignende. Forholdet mellom mengden av en forbindelse med den generelle formel (38) og mengden av en forbindelse med den generelle formel (28) er ikke gjenstand for spesiell begrensning og kan velges innen et vidt område, og vanligvis anvendes sistnevnte i minst ekvimolar mengde, fortrinnsvis 1 til 2 ganger den molare mengde av førstnevnte. Omsetningen utføres vanligvis ved 50 til 250°C, fortrinnsvis ved 150 til 200°C og er fullført i løpet av 1 til 24 timer.

Når det ved denne omsetning anvendes en forbindelse med en lavere alkoksykarbonyl-gruppe eller cyanogruppe som substituent i den substituerte fenylgruppen, vil i noen tilfeller disse substituentene samtidig omdannes til de tilsvarende karboksylgrupper. Videre, når det ved denne omsetning anvendes en forbindelse med en lavere alkoksygruppe eller en lavere alkylendioksygruppe som substituent i den substituerte fenylgruppen, vil i noen tilfeller disse substituentene samtidig omdannes til den tilsvarende hydroksylgruppe.

Blant de forbindelsene med den generelle formel (38) som anvendes i henhold til reaksjonsskjema 16, kan en forbindelse hvor A betyr en gruppe med formelen $-\text{CH}=\underset{\text{R}^2}{\text{C}}-$, omdannes

til en forbindelse hvor A betyr en gruppe med formelen $-\text{CH}_2-\underset{\text{R}^2}{\text{CH}}$

ved reduksjon av den førstnevnte forbindelsen. Reduksjonen kan utføres under betingelser svarende til de som anvendes ved reduksjonen av en forbindelse med den generelle formel (2c) i henhold til reaksjonsskjema 3.

Videre kan, blant de forbindelsene med den generelle formel (38) som anvendes i henhold til reaksjonsskjema 16, en forbindelse hvor A betyr en gruppe med formelen $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ omdannes

til en forbindelse hvor A betyr en gruppe med formelen $-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-$,

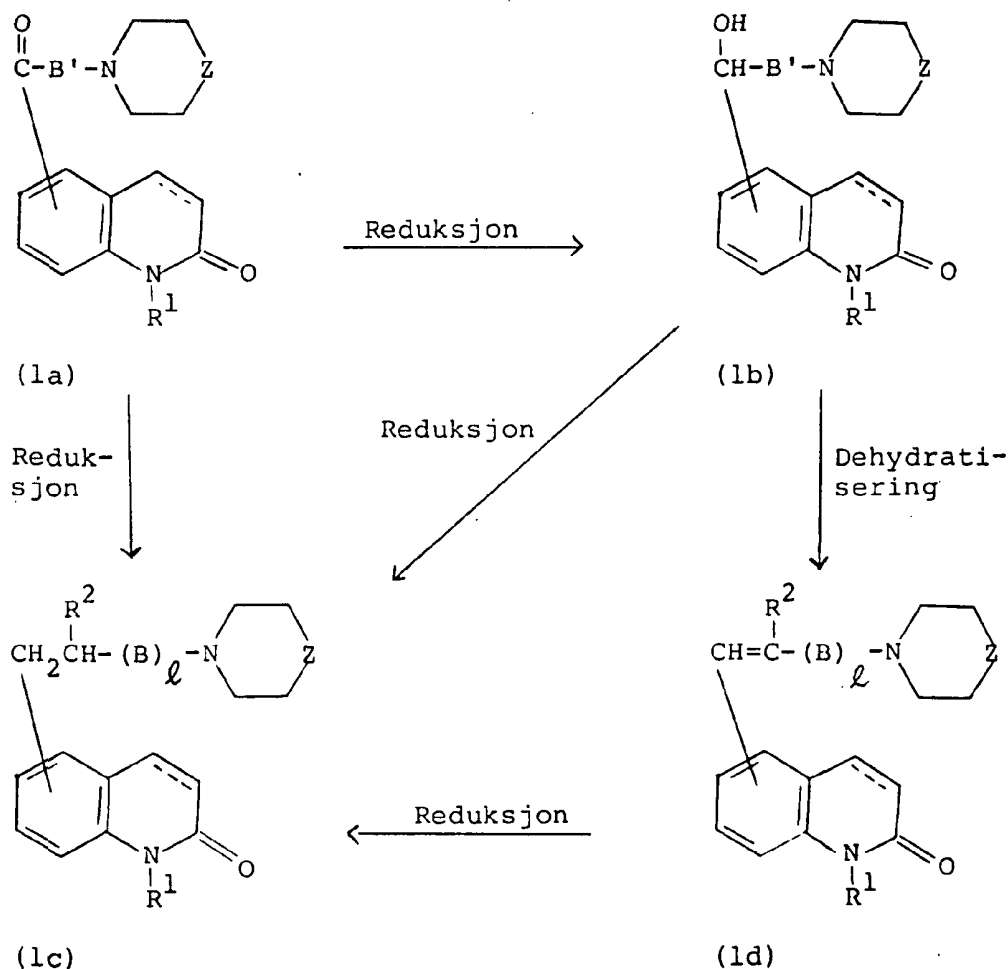
ved reduksjon av førstnevnte forbindelse.

Reduksjonen kan utføres under betingelser svarende til

de som anvendes ved reduksjon av en forbindelse med den generelle formel (2a) i henhold til reaksjonsskjema 2.

En forbindelse med den generelle formel (1) kan også fremstilles ved metoden vist i det følgende reaksjonsskjema 17.

Reaksjonsskjema 17



hvor R^1 , R^2 , B, B', ℓ , Z og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt tidligere.

Reduksjonen av en forbindelse med den generelle formel (1a) utføres ved en reduksjonsmetode som omfatter anvendelse av et hydrogenerings-reduksjonsmiddel, ved katalytisk reduksjon eller lignende. Når det gjelder reduksjon ved anvendelse av et hydrogenerings-reduksjonsmiddel, kan natriumborhydrid, litiumaluminiumhydroksyd eller lignende, fortrinnsvis natrium-

borhydrid anvendes som hydrogenerings-reduksjonsmidlet. Forholdet mellom mengden av hydrogenerings-reduksjonsmiddel og mengden av en forbindelse med den generelle formel (1a) er minst en ekvimolar mengde, fortrinnsvis 1 til 3 ganger den molare mengde av sistnevnte. Reduksjon ved anvendelse av et hydrogenerings-reduksjonsmiddel utføres i et egnet oppløsningsmiddel, så som vann, en lavere alkohol, f.eks. etanol, isopropanol eller lignende, eller en eter, f.eks. tetrahydrofuran, dietyleter eller lignende, og vanligvis ved en temperatur mellom -60 og 50°C , fortrinnsvis ved -30°C til romtemperatur. Reduksjonen er vanligvis fullstendig etter 10 minutter til 3 timer. Når litiumaluminiumhydrid anvendes som reduksjonsmiddel, anvendes fortrinnsvis et vannfritt oppløsningsmiddel så som dietyleter eller tetrahydrofuran.

Når det anvendes katalytisk reduksjon, anvendes en katalysator som er vanlig for katalytisk reduksjon, så som platinaoksyd, palladium-sort, palladium-kull, Raney-nikkel eller lignende som reduksjons-katalysator. Mengden av katalysator som anvendes i forhold til mengden av en forbindelse med den generelle formel (1a) er vanligvis 0,2 til 0,5 ganger av sistnevnte, etter vekt. Den katalytiske reduksjonen utføres i et oppløsningsmiddel som f.eks. vann, metanol, etanol, isopropanol, tetrahydrofuran, etyleter eller lignende, i en hydrogengass-strøm, vanligvis ved 1 til 10 atmosfærers trykk, fortrinnsvis ved 1 til 3 atmosfærer, under grundig rysting. Denne reduksjon utføres vanligvis ved -30°C til oppløsningsmidlets kokepunkt, fortrinnsvis ved 0°C til romtemperatur.

Når den katalytiske reduksjon utføres ved en lavere temperatur på omkring 0°C til romtemperatur under anvendelse av et hydrogenerings-reduksjonsmiddel, reduseres ikke dobbeltbindingen mellom 3- og 4-stillingen i karbostyrilkjernen i forbindelsen med den generelle formel (1a) i noen særlig grad, og det oppnås hovedsakelig en tilsvarende forbindelse med den generelle formel (1b) hvor karbonylgruppen ved enden av sidekjeden er redusert. Når det ved denne reduksjon anvendes en forbindelse hvor R^3 er en substituert fenylgruppe med et halogenatom, en lavere alkoksylkarbonylgruppe, en lavere alkyltio-gruppe, en lavere alkanoylgruppe, en nitrogruppe eller

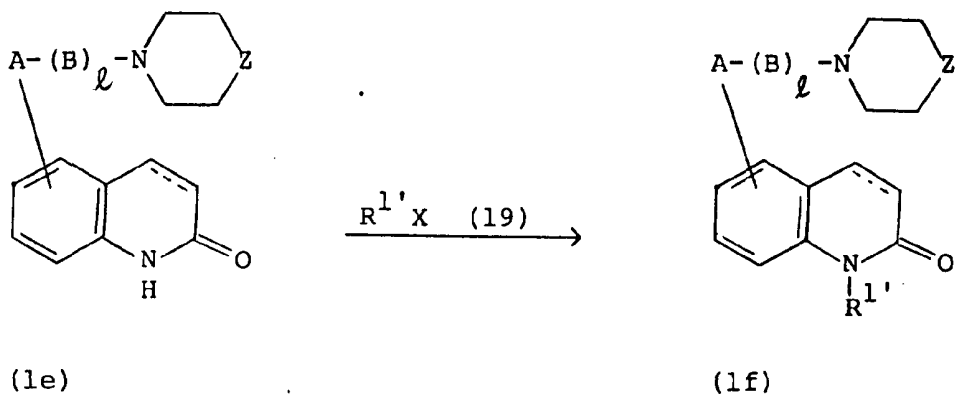
en cyanogruppe som substituent på fenylingen, og også hvor R^1 er en lavere alkenylgruppe eller en lavere alkynylgruppe, kan i noen tilfeller nevnte substituent-grupper reduseres samtidig.

Omsetningen for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (lc) ved reduksjon av en forbindelse med den generelle formel (ld) kan utføres ved en metode svarende til den som anvendes for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (2d) ved reduksjon av en forbindelse med den generelle formel (2c) som angitt i reaksjonsskjema 3.

Dehydratisering av en forbindelse med den generelle formel (lb) kan utføres ved en metode svarende til den som anvendes ved dehydratiseringen av en forbindelse med den generelle formel (10) i henhold til reaksjonsskjema 3.

Omsetningen for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (lc) ved reduksjon av en forbindelse med den generelle formel (la) og omsetningen for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (lc) ved reduksjon av en forbindelse med den generelle formel (lb) kan utføres ved en metode svarende til den som anvendes for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (16) ved reduksjon av en forbindelse med den generelle formel (15) i henhold til reaksjonsskjema 8.

Blant forbindelsene med den generelle formel (1) kan en forbindelse hvor R^1 betyr en lavere alkylgruppe, en fenyl-lavere alkylgruppe, en lavere alkenylgruppe eller en lavere alkynylgruppe (dvs. en forbindelse med den generelle formel (1f)) fremstilles ved omsetning av en forbindelse hvor R^1 betyr hydrogen (dvs. en forbindelse med den generelle formel (1e) med en kjent forbindelse med formel (19) som vist i det følgende reaksjonsskjema 18.

Reaksjonsskjema 18

hvor $\text{R}^{1'}$ er en lavere alkylgruppe, en fenyl-lavere alkylgruppe, en lavere alkenylgruppe eller en lavere alkynylgruppe; A, B, ℓ , Z, X og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingen i karbostyrilkjernen er som angitt tidligere.

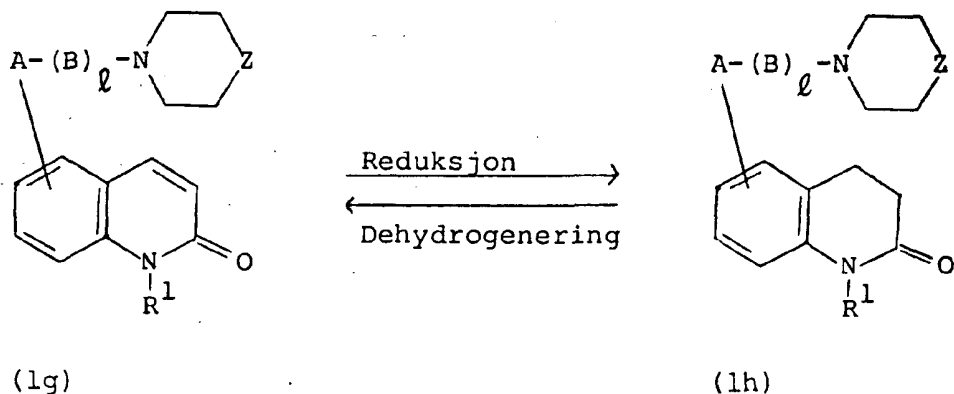
Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (1e) med en forbindelse med den generelle formel (19) kan f.eks. utføres i nærvær av en basisk forbindelse i et egnet oppløsningsmiddel. Når det gjelder den basiske forbindelse kan f.eks. natrium-hydrid, kaliummetall, natriummetall, natriumamid, kalium-amid eller lignende anvendes. Når det gjelder oppløsningsmidlet, kan f.eks. nevnes en eter så som dioksan, dietylglykol-dimetyleter, dietyleter eller lignende, et aromatisk hydrokarbon så som toluen, xylen eller lignende, dimetylformamid, dimetylsulfoksyd, heksametylfosforyltriamid eller lignende. Forholdet mellom mengden av en forbindelse med den generelle formel (1e) og mengden av en forbindelse med den generelle formel (19) er ikke gjenstand for noen spesiell begrensning, og kan velges innen et vidt område. Vanligvis anvendes sistnevnte i minst en ekvimolar mengde eller mer, fortrinnsvis 1 til 2 ganger den molare mengde i forhold til førstnevnte. Omsetningen utføres vanligvis ved 0 til 70°C, fortrinnsvis ved 0°C til omkring romtemperatur, og er fullført i løpet av 0,5 til 12 timer. Når det ved denne omsetning anvendes en forbindelse som har en karboksylgruppe eller hydroksylgruppe som substituent på fenylingen i den substituerte fenylgruppe vil i noen tilfeller disse substituentene samtidig omdannes til den tilsvarende ester-

eller etergruppe. I et slikt tilfelle kan den ønskede forbindelse oppnås ved hydrolyse med en syre så som saltsyre eller bromhydrogensyre under oppvarming.

Blant forbindelsene med den generelle formel (1) kan en forbindelse som har en aminogruppe som substituent på fenylringen i den substituerte fenylgruppen lett fremstilles ved reduksjon av en forbindelse som har en nitrogruppe som substituent på fenylringen i den substituerte fenylgruppen. Denne reduksjon kan utføres ved betingelser som er vanlige for å redusere en aromatisk nitrogruppe til en aromatisk aminogruppe. Mer spesielt kan det anvendes en metode som innbefatter anvendelse av natriumsulfitt eller svoveldioksyd som reduksjonsmiddel.

Blant forbindelsene med den generelle formel (1) kan en forbindelse som har en karboksy-gruppe som substituent på fenyl-ringen i den substituerte fenylgruppen lett fremstilles ved hydrolyse av en forbindelse med en lavere alkoksykarbonyl-gruppe som substituent på fenylringen i den substituerte fenylgruppen. Denne hydrolyse kan utføres under betingelser som er vanlige for hydrolyse av en ester, f.eks. kan hydrolysen utføres i nærvær av saltsyre, svovelsyre, natriumhydroksyd eller lignende.

Blant forbindelsene med den generelle formel (1) kan videre en forbindelse som har en enkeltbinding mellom 3- og 4-stillingen i karbostyrilkjernen og som har en substituent eller en sidekjede som er inert overfor dehydrogenering, omdannes til den tilsvarende forbindelse med den generelle formel (1) med en dobbeltbinding mellom 3- og 4-stillingen ved dehydrogenering med et dehydrogeneringsmiddel. Alternativt kan, blant forbindelsene med den generelle formel (1), en forbindelse som har en dobbeltbinding mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen og som har en substituent eller sidekjede som er inert overfor katalytisk reduksjon, omdannes til den tilsvarende forbindelse med den generelle formel (1) med en enkeltbinding mellom 3- og 4-stillingene ved katalytisk reduksjon av nevnte forbindelse.

Reaksjonsskjema 19

hvor R^1 , A, B, ℓ og Z er som angitt tidligere.

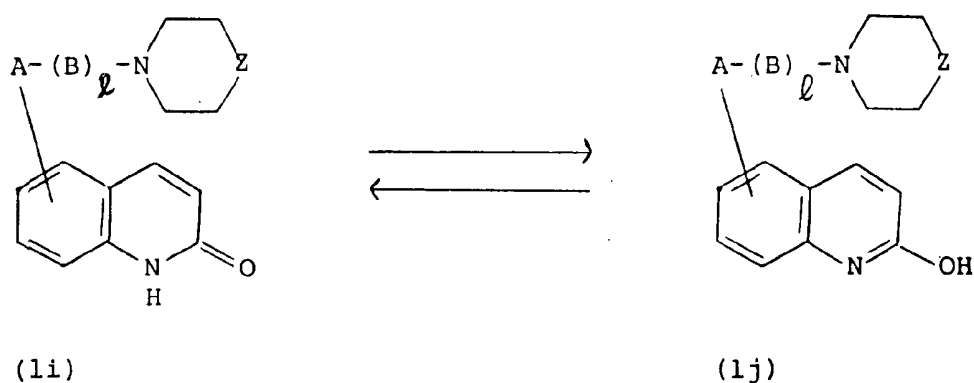
Reduksjonen av en forbindelse med den generelle formel (lg) kan utføres under betingelser lik de som anvendes ved vanlig katalytisk reduksjon. Når det gjelder katalysatoren som anvendes ved reduksjonen, kan denne f.eks. være palladium, palladium-kull, platina, Raney-nikkel eller lignende. Katalysatoren kan anvendes i vanlig katalytisk mengde. Når det gjelder oppløsningsmidlet som anvendes ved reduksjonen, kan f.eks. nevnes metanol, etanol, isopropanol, dioksan, tetrahydrofuran, heksan, cykloheksan, etylacetat eller lignende. Reduksjonen kan utføres ved normalt trykk eller under øket trykk, vanligvis ved normalt trykk til 10 atmosfærers trykk og fortrinnsvis ved normalt trykk til 3 atmosfærers trykk. Reduksjonstemperaturen er vanligvis mellom 0 og 100°C, fortrinnsvis mellom romtemperatur og 70°C.

Dehydrogeneringen av en forbindelse med den generelle formel (lh) utføres i et egnet oppløsningsmiddel under anvendelse av et oksydasjonsmiddel. Når det gjelder oksydasjonsmidlet som anvendes ved omsetningen, kan f.eks. nevnes benzokinon så som 2,3-diklor-5,6-dicyanobenzokinon, kloranil (2,3,5,6-tetraklorbenzokinon) eller lignende, et halogeneringsmiddel så som N-bromsuccinylimid, N-klorsuccinylimid, brom eller lignende. Når det gjelder mengdeforholdet av oksydasjonsmidlet er dette ikke gjenstand for noen spesiell begrensning og kan velges innen et vidt området, og vanligvis anvendes 1 til 5 ganger, fortrinnsvis 1 til 3 ganger den molare mengde

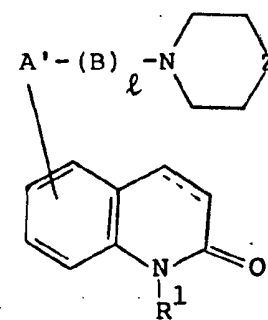
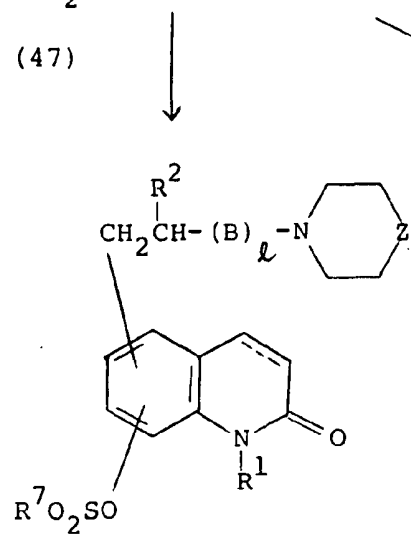
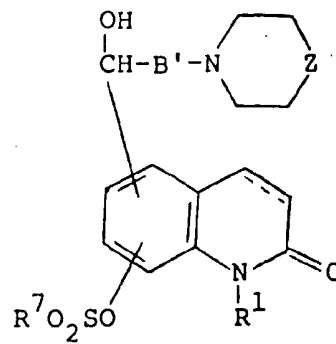
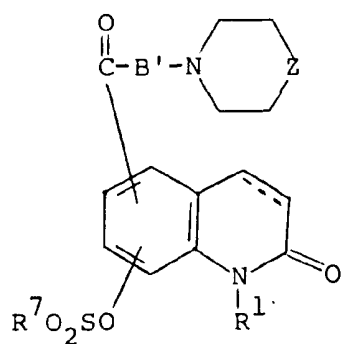
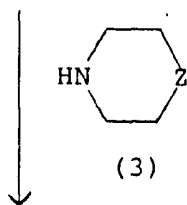
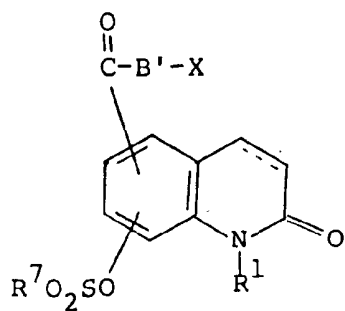
av oksydasjonsmidlet i forhold til mengden av forbindelsen med den generelle formel (lh). Når det gjelder oppløsningsmidlet som anvendes ved denne omsetning, kan f.eks. nevnes en eter så som dioksan, tetrahydrofuran, metoksyetanol, dimetoksyetan, et aromatisk hydrokarbon så som benzen, toluen, xylen, tetralin (varemerke for 1,2,3,4-tetrahydronaftalen), kumen eller lignende, et halogenert hydrokarbon så som diklorometan, dikloretan, kloroform, karbontetrachlorid eller lignende, en alkohol så som butanol, amylalkohol, heksanol, et polart, protisk oppløsningsmiddel så som eddiksyre, et polart aprotisk oppløsningsmiddel så som dimetylformamid, dimetylsulfoksyd, heksametylfosforyltriamid eller lignende. Omsetningen utføres vanligvis ved romtemperatur til 300°C, fortrinnsvis ved romtemperatur til 200°C og er vanligvis fullført i løpet av 1 til 40 timer.

Blant forbindelsene med den generelle formel (l) kan en forbindelse hvor R¹ betyr hydrogen og som har en dobbeltbinding mellom 3- og 4-stillingen i karbostyrilkjernen, eksistere i et tautomert system i form av laktim-laktam som vist i det følgende reaksjonsskjema 20.

Reaksjonsskjema 20



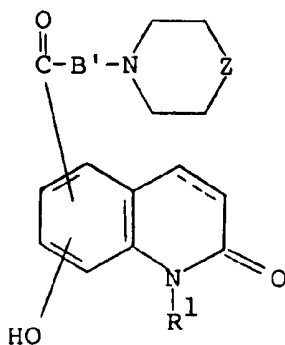
hvor A, B, ℓ og Z er som angitt ovenfor.

Reaksjonsskjema 21

hvor R^1 , R^2 , R^7 , B, B', ℓ , Z og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor, og A' er en gruppe med formelen $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$, $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ OH \end{array}$ eller $\begin{array}{c} R^2 \\ | \\ -CH_2CH- \end{array}$.

Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (46) med en forbindelse med den generelle formel (3) kan utføres ved en metode svarende til den som anvendes ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel (2) med en forbindelse med den generelle formel (3) som angitt i reaksjonsskjema 1.

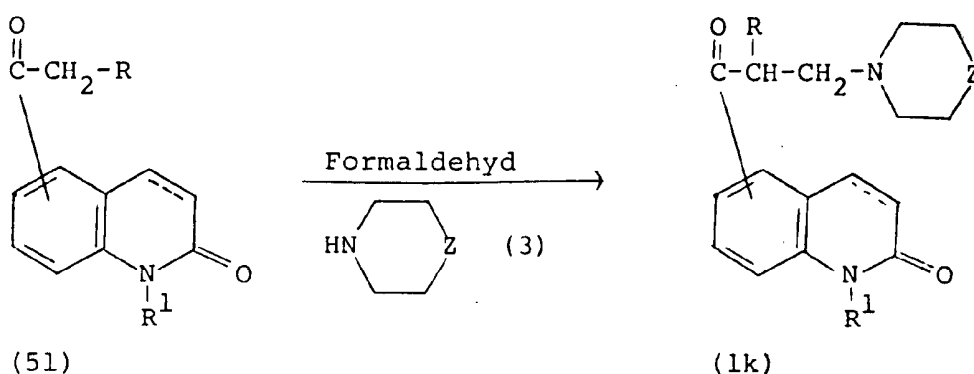
Omdannelsen av en forbindelse med den generelle formel (47) til en forbindelse med den generelle formel (48) kan utføres ved en metode svarende til den som anvendes ved omdannelsen av en forbindelse med den generelle formel (2a) til en forbindelse med den generelle formel (2b) i henhold til reaksjonsskjema 2. Omdannelsen av en forbindelse med den generelle formel (47) til en forbindelse med den generelle formel (50) kan utføres ved en metode svarende til den som anvendes ved omdannelsen av en forbindelse med den generelle formel (11) til en forbindelse med den generelle formel (2d) i henhold til reaksjonsskjema 6. De respektive omdannelser av forbindelsene med de generelle formler (47), (48) og (50) til en forbindelse med den generelle formel (49) kan utføres under de betingelser som anvendes for reduksjon av en forbindelse med den generelle formel (42) ifølge reaksjonsskjema 2a. En forbindelse med den generelle formel (47) kan også fremstilles ved sulfonylering av en forløper med formelen:



hvor R^1 , B^1 , Z og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor, med en forbindelse med den generelle formel (9) ved en metode svarende til den som anvendes for sulfonylering av en forbindelse med den generelle formel (45) med en forbindelse med den generelle formel (9) som angitt i reaksjonsskjema 2b.

Blant forbindelsene med den generelle formel (1) kan en forbindelse med den generelle formel (1k) fremstilles som angitt i det følgende reaksjonsskjema 22.

Reaksjonsskjema 22



hvor R er et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, R^1 , Z og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor.

En forbindelse med den generelle formel (51) som anvendes som utgangsmateriale omfatter kjente eller nye forbindelser og kan fremstilles i henhold til reaksjonsskjemaene 2 [omsetning av en forbindelse med den generelle formel (4) med en forbindelse med den generelle formel (5) eller (6)], 2a, 2b, 9 [omsetning av en forbindelse med den generelle formel (18) med en forbindelse med den generelle formel (19)] og 10. Således er forbindelsen som skal anvendes som utgangsmateriale eller reaksjonskomponent, en forbindelse som har et hydrogenatom istedenfor gruppen X eller en acetylgruppe.

Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (51) med en forbindelse med den generelle formel (3) kan utføres under anvendelse av reaksjonsbetingelser som for en Mannich-reaksjon. Omsetningen utføres i et egnet oppløsningsmiddel

ved romtemperatur til 150°C, fortrinnsvis ved 50 til 100°C i 1 til 10 timer.

Oppløsningsmidlet som skal anvendes for denne omsetning kan f.eks. være en lavere alkohol så som metanol, etanol, propanol eller lignende, en eter så som dioksan, tetrahydrofuran eller lignende, en alifatisk syre så som eddiksyre, propionsyre eller lignende, dimetylsulfoksyd, dimetylformamid eller lignende.

Formaldehydet som anvendes ved omsetningen kan f.eks. være formalin, paraformaldehyd, trioksan eller lignende. Forholdet mellom mengde av formaldehyd og en forbindelse med den generelle formel (3) og mengden av en forbindelse med den generelle formel (51) er ikke spesielt begrenset og kan velges innen et vidt område, og vanligvis anvendes førstnevnte minst i en ekvimolar mengde, fortrinnsvis 1 til 3 ganger den molare mengde av sistnevnte.

Blant forbindelsene med den generelle formel (2a') eller (2a'') som angitt i reaksjonsskjema 2a eller 2b, kan de forbindelsene hvor X betyr hydrogen og som har halogen-atomer i α -stilling i gruppen med formelen $\begin{array}{c} \text{-C-(B)} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$, fremstilles

ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel (2a''') (hvor X er hydrogen) med et halogeneringsmiddel i et egnet oppløsningsmiddel.

Når det gjelder oppløsningsmidlet som anvendes for denne omsetning, kan f.eks. nevnes diklormetan, kloroform, karbon-tetraklorid, benzen, eddiksyre og lignende.

Når det gjelder halogeneringsmidlet som anvendes ved denne omsetning, kan dette f.eks. være N-bromsuccinylimid, N-klorsuccinylimid, klor, brom eller lignende.

Forholdet mellom mengden av halogeneringsmiddel og mengden av en forbindelse med den generelle formel (2a''') er vanligvis en ekvimolar mengde, fortrinnsvis et overskudd.

Omsetningen utføres ved romtemperatur til 200°C, fortrinnsvis ved romtemperatur til 150°C, og er fullført i løpet av 6 minutter til 6 timer.

Videre fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene med formel (1) er at man gjengir alternativene (l), (m), (o) fra s. 199 og 200.

Blant forbindelsene med den generelle formel (1) kan forbindelser som inneholder en syregruppe lett omdannes til sine salter ved omsetning med en farmasøytisk godtagbar basisk forbindelse. Slike basiske forbindelser kan f.eks. omfatte natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, kalsiumhydroksyd, natriumkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat og lignende.

Blant forbindelsene med den generelle formel (1) kan videre forbindelser som inneholder en basisk gruppe lett omdannes til sine syreaddisjonssalter ved omsetning med en farmasøytisk godtagbar syre. Eksempler på slike syrer omfatter uorganiske syrer så som saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, bromhydrogensyre og lignende og organiske syrer så som oksalsyre, maleinsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, benzoesyre og lignende.

De ønskede forbindelsene som fremstilles ved metodene i henhold til de forskjellige ovenstående reaksjonsskjemaer, kan lett isoleres og renses ved vanlige separasjonsmetoder så som oppløsningsmiddelekstraksjon, fortynning, omkrystallisering, kolonnekromatografi og preparativ tynnskikt-kromatografi.

Antihistamin-midlene med den generelle formel (1) kan anvendes i form av farmasøytiske preparater sammen med vanlige farmasøytisk godtagbare bærere.

Den farmakologiske aktivitet til forbindelsene med den generelle formel (1) fremstilt ifølge oppfinnelsen ble bestemt ved undersøkelsesmetodene beskrevet nedenfor med de følgende resultater.

Forbindelsene som ble anvendt ved undersøkelsene er de følgende:

Forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen (nr. 1-50)

<u>Forbindelse nr.</u>	<u>Forbindelse</u>
1	6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl
2	6-[1-okso-4-(4-fenyl-1-piperazinyl)butyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid
3	6-(1-okso-4-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid-monohydrat
4	6-(1-okso-2-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-karbostyryl
5	6-(1-hydroksy-4-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl
6	6-(1-hydroksy-3-[4-(2,3-dimetylphenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl
7	6-(1-okso-3-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid
8	6-(3-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl
9	6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl
10	6-(3-[4-(3-metylphenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl
11	6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-butenyl]-3,4-dihydrokarbostyryl
12	6-(4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl
13	6-(3-[4-(4-klorfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl
14	6-(4-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl

- 15 6-(4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl
- 16 6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyll]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl
- 17 6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyll]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl
- 18 6-[3-(4-fenyl-1-piperazinyll)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl
- 19 6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl
- 20 1-metyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyll)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat
- 21 1-benzyl-6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat
- 22 5-[3-(4-fenyl-1-piperazinyll)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid
- 23 6-(3-[4-(4-metylfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl
- 24 6-[1-okso-3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl
- 25 6-(1-okso-4-[4-(4-klorfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl
- 26 6-(1-okso-3-[4-(4-metylfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl
- 27 6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat
- 28 6-[1-okso-4-(4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)butyl]-3,4-dihydrokarbostyryl
- 29 6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperidyl]propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat
- 30 6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyll)butyl]-karbostyryl
- 31 6-(4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl)-karbostyryl
- 32 6-(1-hidroksy-2-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-karbostyryl

33. 7-[3-(4-fenyl-1-piperazinył)-1-okso-propyl]-3,4-dihydrokarbostyrył
34. 6-[4-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinył]-1-okso-butyl]-3,4-dihydrokarbostyrył
35. 6-[4-[4-(4-klorfenyl)-1-piperazinył]-1-okso-butyl]-3,4-dihydrokarbostyrył
36. 6-[4-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinył]-1-okso-butyl]-3,4-dihydrokarbostyrył
37. 7-[3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinył]-1-okso-propyl]-3,4-dihydrokarbostyrył
38. 6-[4-[4-(3,5-diklorfenyl)-1-piperazinył]-1-okso-butyl]-3,4-dihydrokarbostyrył
39. 1-isopentyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyrył-monohydroklorid
40. 1-allył-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyrył-monohydroklorid
41. 1-(2-propynyl)-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyrył-monohydroklorid
42. 1-(3-fenylpropyl)-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyrył-monohydroklorid
43. 6-(1-okso-4-[4-(4-klorfenyl)-4-hydroksy-1-piperidyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyrył
44. 6-(1-okso-4-[4-(3,5-dimetylfenyl)-1-piperidyl]butyl)-3,4-dihydrokarbostyrył
45. 6-(1-okso-3-[4-(3-metoksyfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]propyl)-3,4-dihydrokarbostyrył
46. 1-isopentyl-6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinył]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyrył
47. 6-[2-metyl-4-(4-fenyl-1-piperazinył)butyl]-3,4-dihydrokarbostyrył
48. 6-[4-(4-fenyl-1-piperazinył)-2(E)-metyl-1-butenyl]-3,4-dihydrokarbostyrył
49. 6-(1-okso-4-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinył]butyl)-3,4-dihydrokarbostyrył
50. 7-(1-okso-4-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinył]butyl)-3,4-dihydrokarbostyrył

Sammenligningsforbindelse

Klorpromazin (2-klor-N,N-dimetyl-1OH-fenotiazin-10-propanamin) ble anvendt som sammenligningsforbindelse.

(A) Halothan-anestesi-økende aktivitet

Hannmus av ddy-stamme med en kroppsvekt på ca. 20 g ble anvendt. En prøvegruppe besto av 10 mus. En vandig gummi arabicum-suspensjon av prøveforbindelsen (80 mg av forbindelsen som skulle undersøkes og 1 g gummi arabicum/100 ml fysiologisk NaCl-oppløsning) ble administrert oralt til hver mus i en dose på 16 mg av prøveforbindelsen pr. kg kroppsvekt. En time etter administreringen ble hver mus plassert i et gass-respirasjonskammer (13 x 13 x 24 cm) og oksyngengass inneholdende 4% halothan (2-brom-2-klor-1,1,1-trifluoretan) ble ført inn i kammeret med en hastighet på 2 /min. i 3 minutter. En bedøvet mus ble tatt ut fra kammeret, og tiden fra bedøvelsen inntraff til musen våknet ble målt med rette-refleksen som indikasjon. Til mus i kontrollgruppen ble 1% vandig gummi arabicum fysiologisk oppløsning administrert oralt i en dose på 0,1 ml/kg kroppsvekt. [Referanse: M.J. Turnbull og J.W. Watkins: Br. J. Pharmacol., 58, 27-35 (1976)].

Resultatene er vist i tabell 1.

Tabell 1

<u>Forbindelse nr.</u>	<u>Tid (minutter)</u>
1	13,3
2	11,5
3	8,0
4	9,7
5	13,0
6	8,2

(B) Hemmende virkning på hopping fremkalt av metamfetamin og L-DOPA i mus

Individuelle hannmus av ddy-stamme med en kroppsvekt på 17 til 25 g ble anvendt. Musene fikk ikke mat i 24 timer. En prøvegruppe besto av 6 mus. Prøveforbindelsen ble admini-

strert oralt. 40 minutter efter administreringen ble 4 mg/kg metamfetamin d-N- α -dimetylphenetylamin administrert intraperitonealt og 15 minutter efter administreringen av metamfetamin ble 400 mg/kg L-DOPA administrert intraperitonealt. 60 minutter efter administreringen av L-DOPA [3-(3,4-dihydroksyfenyl)-alanin] ble musen plassert i et glassbeger med rominnhold 2 liter, og antall hopp musen gjorde ble nedtegnet. Den hemmende virkningen til prøveforbindelsen på hoppingen ble bedømt som positiv i de tilfeller antall hopp den medikamenterte musen gjorde var 10 eller mindre, mens den hemmende virkningen til prøveforbindelsen på hoppingen ble bedømt som negativ i de tilfeller antall hopp den medikamenterte musen gjorde var over 10. Den effektive dose (ED₅₀-verdi: mg/kg) av prøveforbindelsen, dvs. resultatet var positivt for 3 av 6 mus i prøvegruppen, ble bestemt. Antall hopp hos mus som hadde fått administrert fysiologisk saltoppløsning som sammenligning, var 150 til 200 pr. time. [Kfr. H. Lal, F.C. Colpaert, P. Laduron: European J. Pharmacol., 30, 113-116 (1975)].

Resultatene er vist i tabell 2.

Tabell 2

<u>Forbindelse nr.</u>	<u>ED₅₀-verdi (mg/kg)</u>
1	1,35
2	1,52
3	1,05
4	4,05
5	1,95
7	1,34
8	1,02
9	0,12
10	6,02
11	1,60
12	0,056
13	4,16
14	3,23
15	0,39
16	0,24
18	0,34
19	0,79

20	10,6
25	9,56
26	10,32
27	1,25
28	8,89
29	2,01
30	0,56
31	0,14
32	4,86
33	6,79
34	1,95
35	7,8
36	7,7
37	8,1
38	5,2
46	1,22
47	2,70
48	3,55
49	4,5
50	6,9
Klorpromazin	7,60

A	> 64
B	> 64
C	5,9
D	5,8
E	> 16

- A. 8-hydroksy-5-(1-hydroksy-2-piperidinoetyl)-
karbostyryl (forbindelse ifølge US-patent
nr. 4.022.776)
- B. 8-hydroksy-5-[1-hydroksy-2-(4-metylpyrazino)-
etyl]-3,4-dihydrokarbostyryl (forbindelse ifølge
US-patent nr. 4.068.076)

Forbindelser ifølge DE OS 2912105:

- C. 6-[3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propoksy]-3,4-
dihydrokarbostyryl
- D. 6-[3-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-propoksy]-3,4-
dihydrokarbostyryl

E. 6-[2-hydroksy-3-[4-(4-klorfenyl)--1-piperaziny]-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid
(DE OS 2912105 tilsvarener norsk patent nr. 151.321)

Som man kan se fra dataene vist i tabell 2, har karbostyril-derivatene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse den samme eller sterkere aktivitet på hemming av hoppe-adferd i mus indusert med metamfetamin og L-DOPA enn tidligere kjente beskrevne karbostyrilderivater, f.eks. beskrevet i norsk patent nr. 151.321. Således har karbostyrilderivatene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse sterk anti-psykotisk aktivitet.

Som man kan se fra dataene vist i tabell 2 som nevnt ovenfor, har forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse den samme eller sterkere anti-hopp-aktivitet enn forbindelsene som er vist i tysk Offenlegungsschrift 2912105.

(C) Epinefrin-antagoniserende virkning i mus

Individuelle hannmus av ddy-stamme med 17 til 20 g kroppsvekt ble anvendt. Musene ble avholdt fra å spise i 24 timer. En prøvegruppe besto av 10 mus. Prøveforbindelsen ble administrert oralt. 1 time etter administreringen ble 40 mg/kg epinefrin administrert intraperitonealt. Antall mus som overlevet 24 timer etter administreringen av epinefrin og antall døde ble opptegnet, og den dose som forårsaket at halvparten av dyrene overlevet ble beregnet (ED_{50} -verdi: mg/kg). Alle de 10 musene som hadde fått fysiologisk saltoppløsning som sammenligningsgruppe, var døde få minutter etter administreringen av epinefrin. [Kfr. Loew, E. R. og Micetich, A, J. Pharmacol. Exp. Ther., 93, 434-443 (1948)].

Resultatene er vist i tabell 3.

159531

60

Tabell 3

<u>Forbindelse nr.</u>	<u>ED₅₀-verdi (mg/kg)</u>
1	3,03
2	4,02
3	6,12
5	> 16
7	11,46
9	0,005
11	4 til 8
12	0,005
14	10,3
15	0,71
16	0,02
17	0,29
18	0,21
19	0,1
20	64,0
33	25,0
34	> 32
35	32,0
36	32,0
37	39,5
38	32,0
46	0,14
47	1,95
48	1,21
49	> 8
50	> 8
Klorpromazin	10,06
C	1,8
D	3,8
E	16

Fra data vist i tabell 2 og 3 i foreliggende beskrivelse, ble forholdet av [anti-epi (ED₅₀)] / [anti-hopp (ED₅₀)] beregnet og resultatene er vist i den følgende tabell 7.

(D) Virkning ved øyelokks-ptosis-undersøkelse på mus

Individuelle hannmus av ddy-stamme med 18 til 20 g kroppsvekt ble anvendt. Musene fikk ikke spise i 24 timer. En prøvegruppe besto av 10 mus. Prøveforbindelsen ble administrert oralt i en dose på 64 mg/kg. En time etter administreringen ble graden av øyelokks-ptosis observert og vurdert på basis av det følgende poengsystem. Middell-verdien ble beregnet ut fra poengene for 10 mus. [C.J.E. Niemegeers og P.A.J. Janssen: *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 24, (1), s. 45-42 (1974)].

<u>Poeng</u>	<u>Grad av øyelokks-ptosis</u>
8	Øynene fullstendig lukket
6	Øynene svakt åpne
4	Halvåpne øyne
2	Øynene svakt lukket
0	Vidåpne øyne

Resultatene er vist i tabell 4.

Tabell 4

<u>Forbindelse nr.</u>	<u>Oppnådde poeng (middel-verdi)</u>
1	1,67
2	4,5
3	2,0
4	2,33
7	1,33

(E) Undersøkelse av antihistamin-virkning

Når det gjelder undersøkelsesmetode for å bestemme antihistamin-virkning til en forbindelse in vitro, er en metode som innbefatter anvendelse av utskrappt marsvin-ileum generelt akseptert. Antihistaminvirkningen til de nye forbindelsene ble bestemt i henhold til nevnte metode som følger:

Et hann-marsvin med 300 til 500 g kroppsvekt ble avlivet ved blodtapping. Ileum med en lengde på 15 cm, skåret ut fra det ileocecale område, ble dyppet i en Tyrode-oppløsning (fremstilt fra 8,0 g NaCl, 0,2 g KCl, 0,2 g CaCl₂, 1,0 g glukose, 1,0 g NaHCO₃, 0,065 g NaHPO₄·2H₂O og 0,2135 g MgCl₂·6H₂O og tilsatt vann til et totalt volum på 1000 ml). Derefter ble ileum-vevet skåret til en lengde på 2,5 til 3,0 cm og suspendert i et organ-bad fylt med 30 ml Tyrode-oppløsning. Organ-badet ble holdt ved en temperatur på 36°C og en blandet gass bestående av 5% CO₂ og 95% O₂ ble blåst inn i badet. 10 minutter etter innblåsingen ble 10⁻⁶ M histamin satt til badet for å undersøke sensitiviteten til vevet, og en reaksjonskurve (kontroll) med hensyn til dosen histamin ble oppnådd. Etter at histamin-dose-reaksjonskurven (kontrollen) var blitt konstant ble 10⁻⁶ g/ml av en prøveforbindelse tilsatt til badet og ytterligere histamin tilsatt 5 minutter senere for å oppnå dose-reaksjons-kurve. Sammentrekning av ileum ble nedtegnet på en utskriver gjennom en isotonisk transduser [TD-112S fremstilt av Nihon Koden]. Antihistamin-virkningen til prøveforbindelsen ble bestemt som pA₂-verdi ved "Van Rossam"-metoden [J.M. Van Rossam: Arch. Inst. Pharmacodyn. Ther., 143, 299 (1963)], idet maksimum sammentrekning av ileum forårsaket av histamin vist i kontrollkurven ble bestemt som 100%. Resultatene er vist i tabell 5.

Tabell 5

<u>Forsøksforbindelse nr.</u>	<u>pA₂-</u>
20	7,58
21	7,31
22	7,01
23	7,81
24	7,23
39	7,22
40	7,24
41	7,21
42	7,20
43	7,31
44	7,25
45	7,19

(F) Undersøkelse av akutt toksisitet

Hver av de følgende forbindelser fremstilt i henhold til oppfinnelsen ble administrert oralt til hann-rotter for å bestemme den akutte toksisitet (LD₅₀ mg/kg).

Resultatene er vist i tabell 6.

Tabell 6

<u>Forbindelse nr.</u>	<u>Akutt toksisitet (LD₅₀ mg/kg)</u>	<u>Forbindelse nr.</u>	<u>Akutt toksisitet (LD₅₀ mg/kg)</u>
1	500	17	500
2	500	18	500
3	500	19	500
4	500	20	500
5	500	21	500
6	500	22	500
7	500	23	500
8	500	24	500
9	500	25	500
10	500	26	500
11	500	27	500
12	500	28	500
13	500	29	500
14	500	30	500
15	500	31	500
16	500	32	500

Tabell 7

Forsøks- forbindelse	Anti-hoppe (ED ₅₀) mg/kg	Anti-epi (ED ₅₀ mg/kg	[Anti-epi/[Anti-hoppe (ED ₅₀)] / (ED ₅₀)]
Forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen			
Type (a)			
3	1,05	5,60	5,33
5	1,95	> 16	> 8,2
7	1,34	11,46	8,55
9	0,12	0,005	0,04
12	0,056	0,005	0,09
14	3,23	10,3	3,19
31	0,14	-	-
32	4,86	-	-
34	1,95	> 32	> 16,41
35	7,8	32,0	4,10
36	7,7	32,0	4,16
38	5,2	32,0	6,15
46	1,22	0,14	0,11
47	2,70	1,95	0,72
48	3,55	1,21	0,34
49	4,5	> 8	>1,78
50	6,9	> 8	>1,16
.....			
Type (b)			
1	1,35	3,03	2,24
2	1,52	4,02	2,64
18	0,34	0,21	0,62
30	0,56	-	-
33	6,79	25,0	3,68
20	10,6	64,0	6,04
.....			
Type (c)			
15	0,39	0,71	1,82
16	0,24	0,02	0,08
37	8,1	39,5	4,88

Forbindelser fra norsk patent nr. 151.321

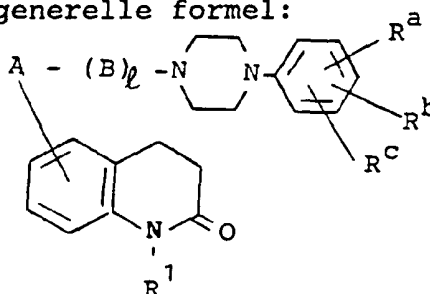
C	5,9	1,8	0,31
D	5,8	3,8	0,66
E	> 16	16	> 1

Referanseforbindelser

Klorpromazin	7,6	10,2	1,40
Haloperidol	0,67	32	47,76

I tabell 7 klassifiseres typen av forsøksforbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse som følger:

Type (a): Forbindelse med den generelle formel:



[hvor R^a , R^b og R^c er halogenatomer eller lavere-alkylgrupper, med andre ord, forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse med halogenatomer eller lavere-alkylgrupper som substituenten på fenylingen definert som symbolene R^3 i $N-R^3$].

Type (b): Forbindelse med usubstituert fenyling som er definert som symbolet R^3 i $\text{>}N-R^3$, med andre ord, R^a , R^b og R^c er alle hydrogenatomer.

Type (c): Forbindelse med substituert fenyling som er definert som symbolet R^3 i $\text{>}N-R^3$, hvori minst én substituent er lavere-alkoksygruppe.

Som man kan se fra data vist i tabell 7 under type (a) forbindelser fremstilt i foreliggende oppfinnelse, d.v.s. forbindelser nr. 3, 5, 7, 14, 32, 34, 35, 36 og 38, med halogenatomer og/eller lavere-alkylgrupper som substituentene på fenylingen som er bundet til 4-stillingen i piperazinyllgruppen, viser forbindelsene nr. 3, 5, 7, 14, 34, 35, 36 og 38 høyere [anti-epi (ED_{50})] / [Anti-hoppe (ED_{50})] forhold sammenlignet med de som er vist ved forbindelser C, D og E i det tyske offentliglegingschrift. Således betraktes type (a) forbindelser fremstilt

i foreliggende oppfinnelse som haloperidol-type forbindelser, mens forbindelsene C, D og E i det nevnte tyske Offenlegungsschrift 2912105 anses som klorpromazin-type forbindelser. Med andre ord, er type (a) forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse fremragende legemidler med sterkere psykotropiske virkninger med mindre sedative virkninger sammenlignet med forbindelsene fra tysk Offenlegungsschrift 2912105.

Blant type (b) forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse, d.v.s. forbindelser nr. 1, 2, 18, 20, 30 og 33 med usubstituert fenylgruppe bundet ved 4-stillingen i piperazinyllgruppen, viser forbindelsene nr. 1, 2, 20 og 33 høyere [Anti-epi (ED₅₀)]/[anti-hoppe (ED₅₀)] forhold sammenlignet med sådanne for forbindelsene C, D og E fra tysk Offenlegungsschrift 2912105. Således er type (b) forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse fremragende legemidler med sterk psykotropisk virkning med mindre sedativ virkning sammenlignet med forbindelser fra tysk Offenlegungsschrift 2912105. På den annen side er blant type (b) forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse, forbindelsene nr. 18 og 30, sammenlignet med forbindelsene C, D og E fra det tyske Offenlegungsschrift 2912105, fremragende legemidler med sterke psykotropiske virkninger (aktivitet for hindring av hoppe-adferd) samt med sterke sedative virkninger (aktivitet for antagonisering av epinefrin).

Blant type (c) forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse, d.v.s. forbindelser nr. 15, 16 og 37 med lavere alkoksygruppe som substituenten på fenylringen som er bundet ved 4-stillingen i piperazinyllringen, viser forbindelse nr. 37 høyere [anti-epi (ED₅₀)] / [anti-hoppe (ED₅₀)] sammenlignet med slike for forbindelser C, D og E i tysk Offenlegungsschrift 2912105.

Således, er type (c) forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse, legemidler med sterke psykotropiske virkninger med svakere sedative virkninger. På den annen side, viser forbindelsene nr. 15 og 16 fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse sterke psykotropiske virkninger (hemmende virkning på hoppe-adferd) samt har sterke sedative virkninger (aktivitet på antagonisering av epinefrin) sammenlignet med slike som er vist for forbindelsene C, D og E fra tysk Offenlegungsschrift 2912105.

Oppfinnelsen illustreres mer spesielt ved de følgende eksempler, hvor fremstilling av forbindelser som anvendes som utgangsmaterialer er betegnet som Referanse-eksempel og fremstilling av de nye forbindelsene er betegnet Eksempel.

Referanse-eksempel 1

120 ml γ -klorbutyrylchlorid og 160 g pulverformig vannfritt aluminiumklorid ble suspendert i 300 ml karbondisulfid. Suspensjonen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling og en annen suspensjon av 29,4 g 3,4-dihydrokarbostyryl i 100 ml karbondisulfid ble satt dråpevis til den første suspensjon i løpet av 1 time, og omsetningen ble fortsatt i 4 timer under oppvarming under tilbakeløp. Etter at omsetningen var fullført ble reaksjonsblandingen hellet i is-vann og det således dannede bunnfall ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og med eter. Det vaskede bunnfall ble derefter omkrystallisert fra aceton for å gi 25,5 g 6-(4-klor-1-oksobutyl)-3,4-dihydrokarbostyryl som gule, nållignende krystaller. Smeltepunkt: 158-160°C.

Referanse-eksempel 2

Ved en metode lik den som er beskrevet i referanse-eksempel 1 ble 6-kloracetyl-karbostyryl oppnådd som farveløse, nållignende krystaller. Smeltepunkt: 233-234°C (fra metanol-kloroform).

Referanse-eksempel 3

Ved en metode svarende til den som er beskrevet i referanse-eksempel 1, fikk man 1-metyl-6-(β -klorpropionyl)-3,4-dihydrokarbostyryl som farveløse, nållignende krystaller. Smeltepunkt: 121-123°C (fra isopropanol).

Referanse-eksempel 4

2,0 g 6-(1-okso-4-klorbutyl)-3,4-dihydrokarbostyryl ble blandet med 100 ml metanol og blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Derefter ble 1,0 g natriumborhydrid satt gradvis til blandingen. Etter at reaksjonsblandingen var omrørt ved romtemperatur i 2 timer ble metanol fjernet ved destillasjon under redusert trykk. Residuet ble ekstrahert med kloroform og kloroformlaget ble vasket med vann og tørret. Kloroformen

ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk, og det således beholdte residuum ble derefter omkrystallisert fra etanol-vann for å gi 1,2 g 6-(1-hydroksy-4-klorbutyl)-3,4-dihydrokarbostyril som farveløse, nållignende krystaller. Smeltepunkt: 120-121°C.

Referanse-eksempel 5

4,0 g 6-(4-klor-1-oksobutyl)-3,4-dihydrokarbostyril ble satt til 200 ml metanol og suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur. Derefter ble 2,0 g natriumborhydrid satt gradvis til suspensjonen, og omsetningen ble fortsatt i 1 time. Derefter ble 3 ml konsentrert saltsyre satt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble konsentrert under redusert trykk under varme-tilbakeførs-betingelser for å gi et residuum. Residuet ble ekstrahert med kloroform og kloroformlaget ble vasket med vann og tørret. Derefter ble kloroformen fjernet ved destillasjon under redusert trykk for å gi et residuum som ble omkrystallisert fra etanol for å gi 2,4 g 6-(4-klor-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyril som gule, nållignende krystaller. Smeltepunkt: 153-155°C.

Referanse-eksempel 6

14,4 g 3,4-dihydrokarbostyril og 10 g γ -butyrolakton ble blandet i 120 g polyfosforsyre og omrørt ved 80-90°C i 10 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i 300 ml is-vann og fikk stå natten over. Det således dannede bunnfall ble derefter oppsamlet ved filtrering og vasket med vann, og derefter omkrystallisert fra etanol-etylacetat for å gi 9,5 g 6-(4-hydroksy-1-oksobutyl)-3,4-dihydrokarbostyril med smeltepunkt 175-176°C som farveløse, prismelignende krystaller. Derefter ble 5 g 6-(4-hydroksy-1-oksobutyl)-3,4-dihydrokarbostyril og 0,5 g palladium-sort blandet i 160 ml etanol, og blandingen ble underkastet katalytisk reduksjon under hydrogen-gass ved 3 kg/cm³ ved 60°C i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble derefter avkjølt og tilsatt 1 ml konsentrert saltsyre. Reaksjonsblandingen ble igjen underkastet katalytisk reduksjon under 3 kg/cm² hydrogen-gass i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og moderluten konsentrert under redusert trykk. Residuet ble omkrystallisert fra ligroin for å gi 3,2 g 6-(4-hydroksybutyl)-3,4-dihydro-

karbostyryl med smeltepunkt 133-134°C. Derefter ble 3,2 g 6-(4-hydroksybutyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 5 ml tionylklorid blandet i 50 ml kloroform og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble derefter omkrystallisert fra ligroin for å gi 1,8 g 6-(4-klorbutyl)-3,4-dihydrokarbostyryl, med smeltepunkt 119-121°C som farveløse, prisme-lignende krystaller.

Referanse-eksempel 7

2,8 g 6-(4-klor-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 2,1 g natriumjodid ble blandet i 40 ml dimetylformamid og blandingen ble omrørt ved 50°C i 1 time. Derefter ble 2,0 g morfolin og 2,0 ml trietylamin satt til reaksjonsblandingen, og den ble omrørt ved 50°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et residuum som ble tilsatt 50 ml av en 5%ig vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og omrørt. Derefter ble de uoppløselige stoffer dannet i blandingen oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og derefter omkrystallisert fra etanol for å gi 2,2 g 6-(4-morfolino-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl med smeltepunkt 136-139°C som farveløse, nållignende krystaller. Derefter ble 2,2 g 6-(4-morfolino-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 0,2 g platina-sort blandet i 100 ml etanol og underkastet katalytisk reduksjon under 3 kg/cm² hydrogengass ved romtemperatur i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og moderluten konsentrert under redusert trykk for å gi et residuum. Residuet ble omkrystallisert fra ligroin-benzen for å gi 1,8 g 6-(4-morfolino-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl som farveløse, flak-lignende krystaller. Smeltepunkt: 130-132°C.

Referanse-eksempel 8

2,3 g 6-(3-klor-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl, 2,0 g 4-benzylpiperazin og 2,0 ml trietylamin ble blandet i 50 ml dimetylformamid og blandingen ble omrørt ved 50°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i en blanding av 50 ml mettet vandig natriumklorid-oppløsning og 50 ml 5%ig vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning, og det organiske lag ble ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble vasket med vann og tørret,

159531

70

og kloroform ble derefter fjernet ved destillasjon for å oppnå et residuum. Residuet ble omkrystallisert fra etanol-vann for å gi 2,1 g 6-[3-(4-benzylpiperazinyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyril med smeltepunkt 151-153°C som farveløse, nållignende krystaller. Derefter ble 2,1 g 6-[3-(4-benzylpiperazinyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyril, 0,2 g platinasort og 2 ml konsentrert saltsyre blandet med 100 ml etanol og blandingen ble underkastet katalytisk reduksjon under hydrogengass ved 3 kg/cm² ved romtemperatur i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og moderluten konsentrert for å oppnå et residuum. Residuet ble omkrystallisert fra metanol for å gi 1,8 g 6-(3-piperazinopropyl)-3,4-dihydrokarbostyril-dihydroklorid som farveløse, nållignende krystaller. Smeltepunkt: 275-278°C (spaltn.).

Referanse-eksempel 9

2,5 g 6-(4-klor-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyril og 2,3 g DDQ (2,3-diklor-5,6-dicyanobenzokinon) ble blandet i 160 ml dioksan og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 6 timer. Videre ble 1,1 DDQ satt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og det således dannede bunnfall ble fjernet ved filtrering og moderluten konsentrert under redusert trykk for å gi et residuum. Residuet ble oppløst i en blanding av 100 ml kloroform og 5 ml metanol, og oppløsningen ble ført gjennom en silikagelkolonne for å fjerne uomsatt DDQ. Residuet ble omkrystallisert fra metanol for å gi 1,6 g 6-(4-klor-1-butenyl)-karbostyril som gule, nållignende krystaller. Smeltepunkt: 215-218°C.

Referanse-eksempel 10

20 g 6-(β-klorpropionyloksy)-3,4-dihydrokarbostyril, 60 g pulverformig vannfritt aluminiumklorid, 6 g natriumklorid og 6 g kaliumklorid ble blandet og blandingen ble smeltet ved oppvarmning og omrørt ved 150-170°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble hellet i is-vann og fikk stå natten over for å gi et krystallinsk bunnfall. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørret, og ble derefter omkrystallisert fra metanol for å gi 12 g 6-hydroksy-7-(3-klor-

propionyl)-3,4-dihydrokarbostyril som hvite krystaller.

Smeltepunkt: 205-208°C.

Elementæranalyse for $C_{12}H_{12}O_3NCl$ (253,69)

Beregnet: C 56,82, H 4,77, N 5,52

Funnet: C 56,98, H 4,51, N 5,44.

Referanse-eksempel 11

5,06 g 6-hydroksy-7-(3-klorpropionyl)-3,4-dihydrokarbostyril og 1,8 g vannfritt pyridin ble blandet med 50 ml dimetylformamid. Derefter ble blandingen avkjølt med is og 2,5 g metansulfonylchlorid ble satt til blandingen og omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i 100 ml av en mettett natriumkloridoppløsning og ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble vasket med vann, tørret og kloroform ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk for å oppnå et residuum. Residuet ble krystallisert ved tilsetning av 80 ml heksan for å oppnå rå krystaller. Råmaterialet ble oppsamlet ved filtrering og ble omkrystallisert fra etanol for å gi 4,5 g 6-metylsulfonyloksy-7-(3-klorpropionyl)-3,4-dihydrokarbostyril som hvite krystaller.

Elementæranalyse for $C_{13}H_{14}O_5SNCl$ (331,78)

Beregnet: C 47,06, H 4,25, N 4,22

Funnet: C 47,33, H 4,02, N 4,19

Referanse-eksempel 12

3,0 g 6-metylsulfonyloksy-7-(3-klorpropionyl)-3,4-dihydrokarbostyril og 0,5 g palladium-sort ble suspendert i 200 ml etanol og suspensjonen ble underkastet katalytisk reduksjon under hydrogengass ved 3 atmosfærers trykk ved romtemperatur i 5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og moderluten ble konsentrert under redusert trykk for å oppnå et residuum. Residuet ble omkrystallisert fra etanol for å gi 1,2 g 7-(3-klorpropionyl)-3,4-dihydrokarbostyril som farveløse, pulverformige krystaller.

Smeltepunkt: 159-161°C.

Elementæranalyse for $C_{12}H_{12}O_2NCl$ (237,69)

Beregnet: C 60,64, H 5,09, N 5,89

Funnet: C 60,59, H 5,24, N 5,91

Referanse-eksempel 13

3,3 g 6-metylsulfonyloksy-7-(3-klorpropionyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 1,5 g natriumjodid ble suspendert i 30 ml aceton og blandingen ble omrørt ved 40-50°C i 2 timer. Derefter ble 30 ml dimetylformamid satt til blandingen og aceton ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk. Derefter ble 1,8 g 4-fenylpiperidin og 1,5 ml trietylamin satt til blandingen og omrørt ved 60-70°C i 7 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i 150 ml av en mettend vandig natriumkloridopløsning og ekstrahert med kloroform, kloroformlaget ble vasket med vann og tørret, og kloroformen ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk for å gi et residuum. Residuet ble krystallisert med heksan og omkrystallisert fra etanol-ligroin for å gi 1,2 g 6-metylsulfonyloksy-7-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl som hvite krystaller.

Elementæranalyse for $C_{24}H_{28}O_5N_2S$ (M.v. 456,56)

Beregnet: C 63,14, H 6,18, N 6,14

Funnet: C 63,07, H 6,19, N 6,12.

Referanse-eksempel 14

a) 2,5 g 6-hydroksy-7-(3-klorpropionyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 1,8 g natriumjodid ble blandet med 30 ml aceton og blandingen ble omrørt ved 50°C i 1 time. Derefter ble 30 ml dimetylformamid satt til blandingen og aceton ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk. Derefter ble 3,0 ml trietylamin og 2,0 g 4-fenylpiperidin satt til blandingen og den ble omrørt ved 60-70°C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et residuum.

Dette ble krystallisert med en 5%ig vandig natriumhydrogenkarbonatopløsning for å oppnå rå krystaller. Råkrystallene ble omkrystallisert fra metanol for å gi 1,6 g 6-hydroksy-7-[1-okso-3-(4-fenylpiperidyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl som et amorft stoff. Smeltepunkt: 240-245°C.

Elementæranalyse for $C_{23}H_{26}O_3N_2$ (M.v. 462,52)

Beregnet: C 77,90, H 5,67, N 6,06

Funnet: C 77,51, H 5,81, N 6,12.

b) 2,3 g 6-hydroksy-7-[3-(4-fenylpiperidyl)-1-oksopropyl]-3,4-dihydrokarbostyryl og 0,4 g kaliumhydroksyd ble suspendert i 80 ml metanol og suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk for å oppnå et residuum. Derefter ble residuet dispergert i 40 ml dimetylformamid og 0,7 g metansulfonylchlorid ble satt til dispersjonen og omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble behandlet ved en metode svarende til den som ble anvendt i referanse-eksempel 13 ovenfor for å gi 1,2 g 6-metan-sulfonyloksy-7-[1-okso-3-(4-fenylpiperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl som hvite krystaller.

Elementæranalyse for $C_{24}H_{28}N_2O_5$ (M.v. 460,40)

Beregnet: C 67,91, H 6,65, N 6,60%

Funnet: C 67,88, H 6,69, N 6,55%.

Referanseeksempel 15

a) 26,8 g 8-metoksy-5-(3-klorpropionyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 16,5 g natriumjodid ble oppløst i 200 ml dimetylformamid og blandingen ble omrørt ved 40°C i 1 time. Derefter ble 11,1 g trietylamin og 17,1 g 4-fenylpiperazin satt til blandingen og den ble omrørt ved 40°C i ytterligere 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk for å oppnå et residuum. Derefter ble en 5%ig vandig natriumhydrogenkarbonat-oppløsning og eter satt til residuet for å oppnå et krystallinsk bunnfall. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering og ble omkrystallisert fra etanol for å gi 8-metoksy-5-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl som lysegule, fine, nållignende krystaller. Smeltepunkt: 133-134°C. Utbytte: 27,5 g.

Elementæranalyse for $C_{23}H_{27}O_3N_3$ (M.v. 393,48)

Beregnet: C 70,21, H 6,92, N 10,68

Funnet: C 70,00, H 6,99, N 10,48.

b) Til 19,7 g metoksy-5-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl ble satt 300 ml 47%ig bromhydrogensyre og blandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk til tørrhet. Til det således beholdte residuum ble derefter tilsatt vann, og det ble igjen konsentrert til tørrhet under

reduisert trykk. Aceton ble satt til det krystallinske residuum som ble oppsamlet ved filtrering og omkrystallisert fra metanol. Krystallene ble suspendert i 500 ml vann, suspensjonen ble nøytralisert med en 5%ig vandig natriumhydroksydoppløsning og den således dannede krystallinske bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering og vasket med vann. 17,1 g 8-hydroksey-5-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl ble erholdt som et amorft stoff.

Smeltepunkt: 287-291°C.

Elementæranalyse for $C_{22}H_{25}O_3N_3$ (M.v. 379,46)

Beregnet: C 69,64, H 6,64, N 11,07

Funnet: C 69,54, H 6,45, N 11,01

Referanse-eksempel 16

37,9 g 8-hydroksey-5-[1-okso-3-(4-fenyl-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl og 5,9 g kaliumhydroksyd ble oppløst i 400 ml vann og oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å oppnå et residuum. Residuet ble oppløst i 400 ml dimetylformamid og derefter 12,0 g oppløsning under avkjøling. 1 time etter tilsetningen ble eter satt til reaksjonsblandingen for å gi krystaller. Krystallene ble oppsamlet ved filtrering og vasket med aceton og derefter omkrystallisert fra isopropanol for å gi 35,9 g 8-metansulfonyl-5-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl som lysebrune, nållignende krystaller. Smeltepunkt: 165-167°C

Elementæranalyse for $C_{23}H_{27}O_5N_3S$ (M.v. 457,55)

Beregnet: C 60,38, H 5,95, N 9,18

Funnet: C 60,19, H 6,01, N 9,15

Referanse-eksempel 17

Ved en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i eksempel 10 og ved å anvende 6-acetyloksy-3,4-dihydrokarbostyryl som utgangsmateriale, fikk man 6-hydroksey-7-acetyl-3,4-dihydrokarbostyryl som lyse gulgrønne, nållignende krystaller. Smeltepunkt: 252-253°C.

Referanse-eksempel 18

Ved en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i eksempel 11, og ved å anvende 6-hydroksy-7-acetyl-3,4-dihydrokarbostyryl som utgangsmateriale, fikk man 6-metylsulfonyloksy-7-acetyl-3,4-dihydrokarbostyryl som farveløse, nållignende krystaller.

Smeltepunkt: 219-221°C.

Referanse-eksempel 19

Ved en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i eksempel 12, og ved å anvende 6-metylsulfonyloksy-7-acetyl-3,4-dihydrokarbostyryl, fikk man 7-acetyl-3,4-dihydrokarbostyryl som farveløse, nållignende krystaller.

Smeltepunkt: 177-179°C.

Referanse-eksempel 20

9,45 g 7-acetyl-3,4-dihydrokarbostyryl ble oppløst i 30 ml iseddik under omrøring ved 20°C og derefter ble en blanding av 2,6 ml brom i 10 ml iseddik dråpevis tilsatt ved romtemperatur i løpet av 30 minutter under omrøring. Reaksjonsblandingen ble is-avkjølt for å felle ut krystaller som ble omkrystallisert fra en 50%ig vandig etanol-oppløsning for å gi 7 α -bromacetyl-3,4-dihydrokarbostyryl. Utbytte: 9,4 g. Smeltepunkt: 202-203°C. Farveløse, nållignende krystaller.

Elementæranalyse for C₁₁H₁₀NO₂Br (M.v. 268,11)

Beregnet: C 49,28, H 3,76, N 5,22%

Funnet: C 49,24, H 3,79, N 5,18%.

Eksempel 1

5,0 g 6-(1-okso-4-klorbutyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 3,5 g natriumjodid ble blandet i 100 ml aceton, og blandingen ble omrørt ved 40-50°C i 5 timer. Derefter ble 80 ml dimetylformamid satt til blandingen og aceton fjernet fra blandingen ved destillasjon under redusert trykk. Til denne reaksjonsblanding ble satt 5,0 g 4-fenylpiperazin og 5 g trietylamin, og blandingen ble omrørt ved 70-80°C i 6 timer. Reaksjonsblanding ble konsentrert under redusert trykk og 50 ml 5%ig natriumhydrogenkarbonat-oppløsning ble innrørt for å frembringe krystallisering. De således dannede råkrystaller ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørret. De tørrede råkrystaller ble derefter dispergert i 80 ml kloroform og omrørt ved romtemperatur i 1 time. Uoppløselig stoff i kloroformoppløsningen ble fjernet fra oppløsningen, og kloroform ble fjernet ved destillasjon for å oppnå et residuum. Til det således erholdte residuum ble satt 50 ml metanol og 10 ml konsentrert saltsyre, og blandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Til det således erholdte residuum ble satt 50 ml aceton, og blandingen ble omrørt for å gi rå krystaller. Råkrystallene ble oppsamlet ved filtrering, vasket med aceton og omkrystallisert fra etanol-vann for å gi 5,7 g 6-[1-okso-4-(4-fenyl-1-piperazinyl)butyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid som gulaktige, pulverformige krystaller. Smeltepunkt: 195-196°C.

Elementæranalyse for $C_{23}H_{28}O_2N_3Cl$

Beregnet: C 66,74, H 6,82, N 10,15

Funnet: 66,83, H 6,60, N 10,23

Ved en metode lik den som er anvendt i eksempel 1 og ved å anvende de passende utgangsmaterialer, fikk man forbindelsene i eksemplene 2-5 som følger:

Eksempel 2

6-(1-okso-3-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Faveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 233-234°C (spaltn.).

Eksempel 3

6-(1-okso-4-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid-monohydrat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra vann)

Smeltepunkt: 266-268°C (spaltn.).

Eksempel 4

6-(1-okso-4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nål-lignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 240-241°C (spaltn.).

Eksempel 5

6-(1-okso-3-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Lys gulaktige, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 224-226°C.

Eksempel 6

2,4 g 6-(1-okso-3-klorpropyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 1,6 g natriumjodid ble blandet med 60 ml isopropanol, og blandingen ble omrørt ved 40-50°C i 2 timer. Til denne reaksjonsblandingen ble derefter satt 2,0 g 4-fenylpiperazin og 3,0 g DBU (1,5-diazabicyklo[5.4.0]undekan-5), og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 6 timer. Derefter ble reaksjonsblandingen hellet i 100 ml av en 5%ig natriumhydrogenkarbonat-oppløsning og omrørt ved romtemperatur i 1 time. Det uoppløselige materiale ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørret og derefter omkrystallisert fra etanol-kloroform for å gi 1,9 g 6-[1-okso-3-(4-fenylpiperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl som farveløse, flaklignende krystaller. Smeltepunkt: 196-197°C.

Elementæranalyse for $C_{22}H_{25}O_2N_3$

Beregnet: C 72,70, H 6,93, N 11,56

Funnet: C 72,52, H 7,08, N 11,81

Ved en metode lik den som er beskrevet i eksempel 6, og ved å anvende det passende utgangsmateriale, fikk man forbindelsene i eksemplene 7-10 som følger:

159531

78

Eksempel 7

6-(1-okso-3-[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyll]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra dimetylformamid-vann).

Smeltepunkt: 200-201°C.

Eksempel 8

6-(1-okso-4-[4-(4-bromfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 184-185°C.

Eksempel 9

6-(1-okso-4-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Gulaktige, nållignende krystaller (fra dimetylformamid-vann).

Smeltepunkt: 255-256°C (spaltn.)

Eksempel 10

6-(1-okso-4-[4-(etoksykarbonylfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 191-192°C.

Eksempel 11

2,4 g 6-(1-okso-3-klorpropyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 4,5 g 4-(2,3-dimetylfenyl)-piperazin ble blandet med 80 ml xylen, og blandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i 24 timer. Derefter ble reaksjonsblandingen konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det således erholdte faste stoff ble oppløst i 100 ml kloroform, kloroformlaget ble vasket med en 5%ig vandig natriumhydrogenkarbonat-oppløsning to ganger, vasket med vann to ganger og derefter tørret med vannfritt natriumsulfat, og kloroform ble fjernet ved destillasjon for å oppnå residuet. Til det således erholdte residuum ble satt eter-heksan, og det uoppløselige materiale ble oppsamlet ved filtrering og omkrystallisert fra konsentrert saltsyre-etanol-vann for å gi 2,6 g 6-(1-okso-3-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-

piperazinyllpropyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid som farveløse, nållignende krystaller.

Smeltepunkt: 273-274°C (spaltn.).

Elementæranalyse for $C_{24}H_{30}O_2N_3Cl$

Beregnet: C 67,35, H 7,07, N 9,82

Funnet: C 67,36, H 6,95, N 9,80.

Eksempel 12

Ved en metode lik den som er beskrevet i eksempel 11 fremstilles 6-(1-okso-4-[4-(3,5-diklorfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 194-195°C.

Eksempel 13

3,0 g 6-(1-okso-2-brometyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 5,5 g 4-(3-klorfenyl)piperazin ble dispergert i 50 ml dioksan og dispersjonen ble omrørt ved 50°C i 5 timer. Derefter ble reaksjonsblandingen avkjølt, det uopløselige materiale dannet i reaksjonsblandingen ble fjernet, og dioksanmoderluten ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. 80 ml eter ble satt til det tørrede materialet for å frembringe krystallisering. De således erholdte råkrystaller ble omkrystallisert fra dioksan-vann for å gi 3,1 g 6-(1-okso-2-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyll]-etyl)-3,4-dihydrokarbostyryl som lysegule, nållignende krystaller.

Smeltepunkt: 214-215°C.

Elementæranalyse for $C_{21}H_{22}O_2N_3Cl$

Beregnet: C 65,71, H 5,78, N 10,95%

Funnet: C 65,96, H 5,61, N 10,81%.

Ved en metode lik den som er beskrevet i eksempel 13 og ved å anvende det passende utgangsmateriale, fikk man forbindelsene i eksemplene 14-16 som følger:

Eksempel 14

6-(1-okso-2-[4-(2,3-dimetylphenyl)-1-piperazinyll]-etyl)-karbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol-kloroform).

Smeltepunkt: 199-200°C (spaltn.).

Eksempel 15

6-(1-okso-2-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-
karbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 209-210°C (spaltn.).

Eksempel 16

6-(1-okso-2-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]butyl)-3,4-dihydro-
karbostyryl-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 135-136°C.

Eksempel 17

5,0 g 6-(1-okso-4-klorbutyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og
7,5 g natriumjodid ble dispergert i 120 ml vannfritt dimetyl-
formamid, og blandingen ble omrørt ved 50-60°C i 2 timer.
Til denne reaksjonsblanding ble satt 10 g 4-(3-klorfenyl)-
piperazin og 5 ml trietylamin, og blandingen ble omrørt ved
50-60°C i 6 timer og derefter ved romtemperatur i 24 timer.
Reaksjonsblandingens ble konsentrert under redusert trykk for
å gi et residuum. Til det således erholdte residuum ble satt
80 ml 5%ig natriumhydrogenkarbonat-oppløsning, og det organiske
lag ble ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble vasket
med vann og tørret, og kloroform ble fjernet ved destillasjon.
Det således erholdte residuum ble krystallisert med eter for
å gi rå krystaller, og råkrystallene ble omkrystallisert fra
etanol for å gi 6,5 g 6-(1-okso-4-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-
butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl som farveløse, nållignende
krystaller.

Smeltepunkt: 158-159°C.

Elementæranalyse for $C_{23}H_{25}O_2N_3Cl$

Beregnet: C 67,06, H 6,36, N 10,20

Funnet: C 66,98, H 6,40, N 10,20

Ved en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i eksempel 17,
og ved å anvende det passende utgangsmateriale, fikk man
forbindelsene i eksemplene 18-26 som følger:

Eksempel 18

6-(1-okso-4-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Lysegule, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 200-201°C.

Eksempel 19

6-(1-okso-4-[4-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-1-piperazinyl]butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra metanol-vann).

Smeltepunkt: 261-263°C (spaltn.).

Eksempel 20

6-(1-okso-3-[4-(4-cyanofenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 206-207°C.

Eksempel 21

6-(1-okso-4-[4-acetylfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Gule, nållignende krystaller (fra dimetylformamid-vann).

Smeltepunkt: 218-219°C.

Eksempel 22

6-(1-okso-4-[4-metyltiofenyl)-1-piperazinyl]butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Lysegule, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 187-188°C.

Eksempel 23

6-(1-okso-3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Lysegule, nållignende krystaller (fra dioksan-vann).

Smeltepunkt: 212-212,5°C.

Eksempel 24

6-(1-okso-4-[4-(4-karboksyfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 264-265°C.

Eksempel 25

6-(1-okso-4-[4-hydroksyfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 192-194°C.

Eksempel 26

6-(1-okso-2-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Gule, pulverformige krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 239-242°C.

Ved en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i eksempel 17 fikk man de følgende forbindelser:

5-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-metanol).

Smeltepunkt: 180-182°C.

5-(1-okso-3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Hvite krystaller (fra metanol-vann)

Smeltepunkt: 223-235°C (spaltn.).

5-(1-okso-3-[4-(2-hydroksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Fargeløse, nålelignende krystaller (fra metanol-kloroform)

Smeltepunkt: 215-218°C.

5-(1-okso-3-[4-(4-n-butylfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 218-222°C.

5-(1-okso-3-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Fargeløse, pulveraktige krystaller (fra vann)

Smeltepunkt: 259-263°C

5-(1-okso-3-[4-(2,3-dimetyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Hvite krystaller (fra metanol-vann)

Smeltepunkt: 231-234°C.

6-[1-okso-3-(4-benzyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 177-178°C.

6-(1-okso-3-[4-(1-tetralinyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 187-188°C.

5-[1-okso-2-(4-fenyl-1-piperazinyl)etyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 195-198°C (spaltn.).

Eksempel 27

2,6 g 1-metyl-6-(1-okso-3-klorpropyl)-3,4-dihydrokarbostyryl, 1,2 g pyridin og 2,0 g 4-fenylpiperazin ble blandet i 30 ml dimetylformamid og blandingen ble omrørt ved 70-80°C i 7 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i 100 ml av en 5%ig natriumhydrogenkarbonatopp-løsning og ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble vasket med vann og tørret, og kloroform ble fjernet ved destillasjon. Det således erholdte residuum ble oppløst i aceton og pH i oppløsningen ble regulert til 4 ved tilsetning av 5% oksalsyre-aceton-oppløsning for å gi et krystallinsk bunnfall. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering og omkrystallisert fra etanol-vann for å gi 2,8 g 1-metyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat som farveløse, flaklignende krystaller.

Smeltepunkt: 164-165°C.

159531

84

Elementæranalyse for $C_{23}H_{27}O_2N_3(COOH)_2$

Beregnet: C 64,22, H 6,25, N 8,99%

Funnet: C 64,48, H 6,12, N 9,03%.

Ved en metode lik den som er beskrevet i eksempel 27, og ved å anvende det passende utgangsmateriale, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 28-30 som følger:

Eksempel 28

1-heksyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 142-144°C.

Eksempel 29

1-benzyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 171-172°C.

Eksempel 30

1-allyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 169-170°C.

Eksempel 31

2,7 g 6-(1-okso-4-klorbutyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 1,5 g natriumjodid ble blandet i 30 ml dimetylsulfoksyd og blandingen ble omrørt ved 50°C i 2 timer. Til reaksjonsblandingen ble derefter satt 2,0 g 4-(3,4-metylendioksyfenyl)-piperazin og 3 g DBU, og blandingen ble omrørt ved 70-80°C i 5 timer. Etter at omsetningen var fullført ble reaksjonsblandingen hullet i 10 ml 2%ig natriumhydrogenkarbonat, og det organiske lag ble ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble vasket med vann og tørret, og kloroform ble fjernet ved destillasjon. Til det således erholdte residuum ble satt 50 ml metanol og 5 ml konsentrert saltsyre, og blandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det således

erholdte residuum ble krystallisert ved tilsetning av etanol-aceton for å oppnå råkrystaller, og råkrystallene ble omkrystallisert fra etanol-vann. Man fikk 2,1 g 6-(1-okso-4-[4-(3,4-metylendioksy-fenyl)-1-piperazinyl]butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid som farveløse, pulverformige krystaller.

Smeltepunkt: 246-248°C (spaltn.).

Elementæranalyse for $C_{24}H_{27}O_4N_3 \cdot HCl$

Beregnet: C 62,95, H 6,16, N 9,18%

Funnet: C 63,12, H 6,01, N 9,25%.

Eksempel 32

1,8 g 6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl og 0,24 g natriumhydrid (50% i mineralolje) ble blandet i 50 ml dimetylformamid og omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Derefter ble 0,9 g p-toluensulfonsyremetylester tilsatt og omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble hullet i 150 ml av en mettett natriumklorid-oppløsning og ble ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble vasket med vann og tørret, og kloroform ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk. Det således erholdte residuum ble underkastet preparativ tynnskiktkromatografi for å rense og separere den ønskede forbindelsen. Den erholdte forbindelse ble oppløst i aceton og overført til oksalatet ved en metode lik den som er beskrevet i eksempel 27, og omkrystallisert fra etanol-vann for å gi 1,5 g 1-metyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat som farveløse, flaklignende krystaller.

Smeltepunkt: 164-165°C.

Elementæranalyse for $C_{23}H_{27}O_2N_3(COOH)_2$

Beregnet: C 64,22, H 6,25, N 8,99%

Funnet: C 64,02, H 6,41, N 9,08%.

Ved en metode lik den som er beskrevet i eksempel 32 og ved å anvende de passende utgangsmaterialer, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 33-36 som følger:

159531

86

Eksempel 33

1-benzyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 171-172°C.

Eksempel 34

1-allyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 169-170°C.

Eksempel 35

1-metyl-6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 155-156°C.

Eksempel 36

1-benzyl-6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 161-162°C.

Eksempel 37

2,8 g 6-(1-hydroksy-4-klorbutyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 1,8 g natriumjodid ble blandet i 60 ml dimetylformamid, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 7 timer. Til reaksjonsblandingen ble satt 2 g trietylamin og 2,5 g 4-fenylpiperazin, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble hullet i 200 ml 1% vandig natriumhydrogenkarbonat-oppløsning og ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble vasket med vann og tørret, og kloroform ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk. Det erholdte residuum ble omkrystallisert fra isopropanol for å gi 2,5 g 6-[1-hydroksy-4-(4-fenyl-1-piperazinyl)butyl]-3,4-dihydrokarbostyryl som farveløse, nållignende krystaller. Smeltepunkt: 167-168°C.

Elementæranalyse for $C_{23}H_{29}O_2N_3$

Beregnet: C 72,79, H 7,70, N 11,07%

Funnet: C 73,01, H 7,59, N 11,21%.

Ved en metode lik den som er beskrevet i eksempel 37 og ved å anvende et passende utgangsmateriale, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 38-48 som følger:

Eksempel 38

6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 147-148°C.

Eksempel 39

6-(1-hydroksy-4-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 163-164°C.

Eksempel 40

6-(1-hydroksy-3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 145-147°C.

Eksempel 41

6-(1-hydroksy-3-[4-(2,3-dimetylphenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 173-175°C (spaltn.).

Eksempel 42

6-(1-hydroksy-3-[4-(4-metylphenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 171-172°C.

Eksempel 43

6-(1-hydroksy-4-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra kloroform-eter).

Smeltepunkt: 156,5-157°C.

Eksempel 44

6-(1-hydroksy-2-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 215-216°C.

Eksempel 45

6-(1-hydroksy-2-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-karbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol-kloroform).

Smeltepunkt: 243-244°C (spaltn.).

Eksempel 46

6-(1-hydroksy-2-[4-(2,3-dimetylphenyl)-1-piperazinyl]etyl)-karbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol-kloroform).

Smeltepunkt: 245-246°C (spaltn.).

Eksempel 47

1-metyl-6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 155-156°C.

Eksempel 48

1-benzyl-6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 161-162°C.

5-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 158-160°C.

Eksempel 49

2,0 g 6-[1-okso-4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-butyl]-3,4-dihydrokarbostyryl og 0,5 g palladium-sort ble dispergert i 80 ml vann og omrørt ved romtemperatur under hydrogengass ved 2 atmosfærers trykk i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert for å fjerne palladium-sort, moderluten ble konsentrert under redusert trykk, og det således erholdte residuum ble krystallisert fra aceton og en liten mengde etanol.

De således erholdte råkrystaller ble oppsamlet ved filtrering og omkrystallisert fra isopropanol for å gi 1,5 g 6-[1-hydroksy-4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-butyl]-3,4-dihydrokarbostyryl som farveløse, nållignende krystaller.

Smeltepunkt: 167-168°C.

Elementæranalyse for $C_{23}H_{29}O_2N_3$

Beregnet: C 72,79, H 7,70, N 11,07%

Funnet: C 72,94, H 7,48, N 11,31

Ved en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i eksempel 49 og ved å anvende et passende utgangsmateriale, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 50-51 som følger:

Eksempel 50

6-(1-hydroksy-3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 145-147°C.

Eksempel 51

6-(1-hydroksy-3-[4-(2,3-dimetylphenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 173-175°C (spaltn.).

Eksempel 52

2,0 g 6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl og 0,6 g 5% palladium-kull ble dispergert i 80 ml etanol og omrørt ved romtemperatur under 2 atmosfærers hydrogengass-trykk i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert for å fjerne palladium-kull, moderlutten ble konsentrert under redusert trykk og det således erholdte residuum ble omkrystallisert fra isopropanol for å gi 1,4 g 6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl som farveløse, nållignende krystaller.

Smeltepunkt: 147-148°C.

Elementæranalyse for $C_{22}H_{29}O_2N_3$

Beregnet: C 72,30, H 7,45, N 11,50%

Beregnet: C 72,62, H 7,18, N 11,29%.

Ved en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i eksempel 52, og ved å anvende et passende utgangsmateriale, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 53-55 som følger:

Eksempel 53

6-(1-hydroksy-3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 145-147°C.

Eksempel 54

6-(1-hydroksy-3-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 171-172°C.

Eksempel 55

6-(1-hydroksy-2-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-etyl)-karbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol-kloroform).

Smeltepunkt: 245-246°C (spaltn.).

Eksempel 56

2,0 g 6-(1-okso-3-[4-metylfenyl]-1-piperazinyll)-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril og 1,0 g litiumaluminiumhydrid ble dispergert i 80 ml vannfritt tetrahydrofuran og omrørt ved romtemperatur i 8 timer, 10 ml aceton ble derefter gradvis tilsatt til reaksjonsblandingen og blandingen ble omrørt i 1 time. En mettet, vandig natriumsulfatoppløsning ble under omrøring langsomt satt til reaksjonsblandingen. Aluminiumhydroksyd og litiumhydroksyd ble utfelt, og tetrahydrofuranoppløsningen ble beholdt ved dekantering. Tetrahydrofuranet ble fjernet ved destillasjon, og det således beholdte residuum ble omkrystallisert fra isopropanol for å gi 0,9 g 6-(1-hydroksy-3-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyll]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril som farveløse, nållignende krystaller.

Smeltepunkt: 171-172°C.

Elementæranalyse for $C_{23}H_{29}O_2N_3$

Beregnet: C 72,79, H 7,70, N 11,07%

Funnet: C 73,01, H 7,58, N 11,31%.

Eksempel 57

3,0 g 6-(1-okso-4-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril ble satt til 100 ml metanol og under omrøring ble 1,2 g natriumborhydrid satt gradvis til oppløsningen og omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Derefter ble 5 ml konsentrert saltsyre satt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Til dette tørrede materiale ble derefter satt 50 ml av en 2%ig vandig natriumhydroksyduppløsning, og det organiske lag ble ekstrahert med diklormetan. Diklormetanlaget ble vasket med vann og tørret, og diklormetan ble fjernet ved destillasjon. Det således beholdte residuum ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi og omkrystallisert fra isopropanol for å gi 2,2 g 6-(1-hydroksy-4-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril som farveløse, nållignende krystaller. Smeltepunkt: 156,5-157°C.

Elementæranalyse for $C_{23}H_{28}O_2N_3Cl$

Beregnet: C 66,73, N 6,82, H 10,15%

Funnet: C 66,42, N 6,74, H 10,06%.

159531

92

Ved en metode lik den som er beskrevet i eksempel 57, og ved å anvende et passende utgangsmateriale, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 58-70 som følger:

Eksempel 58

6-[1-hydroksy-4-(4-fenyl-1-piperazinyl)butyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nålignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 167-168°C.

Eksempel 59

6-(1-hydroksy-2-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 215-216°C.

Eksempel 60

6-(1-hydroksy-2-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-karbostyryl.

Farveløse, nålignende krystaller (fra isopropanol-kloroform).

Smeltepunkt: 243-244°C (spaltn.).

Eksempel 61

6-(1-hydroksy-2-[4-(2,3-dimetylphenyl)-1-piperazinyl]-etyl)-karbostyryl.

Farveløse, nålignende krystaller (fra isopropanol-kloroform).

Smeltepunkt: 245-246°C (spaltn.).

Eksempel 62

6-(1-hydroksy-2-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Gule, pulverformige krystaller.

Smeltepunkt: 249-251°C.

Eksempel 63

6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nålignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 147-148°C.

Eksempel 64

6-(1-hydroksy-4-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 163-164°C.

Eksempel 65

6-(1-hydroksy-3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 145-147°C.

Eksempel 66

6-(1-hydroksy-3-[4-(2,3-dimetylphenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 173-175°C (spaltn.).

Eksempel 67

6-(1-hydroksy-3-[4-(4-metylphenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 171-172°C.

Eksempel 68

1-metyl-6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 155-156°C.

Eksempel 69

1-benzyl-6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 161-162°C.

159531

94

Eksempel 70

6-(1-hydroksy-4-[4-(4-aminofenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Brunaktige, pulverformige krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 243-245°C.

5-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nålignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 158-160°C.

Eksempel 71

(a) 2,0 g 6-(1-okso-2-brombutyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 3 g piperazin ble blandet i 80 ml dioksan og omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og til det således beholdte residuum ble satt 60 ml 5%ig vandig natriumhydrogenkarbonat-oppløsning og ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble vasket med vann og tørret, og derefter ble kloroformen fjernet ved destillasjon for å gi 1,8 g råprodukt av 6-(1-okso-2-piperazinylbutyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

(b) 1,8 g 6-(1-okso-2-piperazinylbutyl)-3,4-dihydrokarbostyryl, 2,0 g p-brom-nitrobenzen, 1,2 g kaliumkarbonat og 0,1 g kobberpulver ble dispergert i 80 ml etyl-cellosolve og omrørt ved 120-150°C ved oppvarming i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og det således beholdte residuum ble tilsatt vann og ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble vasket med vann og tørret, og kloroformen ble fjernet ved destillasjon. Det således beholdte residuum ble separert og rensert ved preparativ tynnskiktkromatografi og omkrystallisert fra etanol for å gi 0,2 g 6-(1-okso-2-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl som gule, pulverformige krystaller.

Smeltepunkt: 239-242°C.

Elementæranalyse for $C_{23}H_{26}O_4N_4$

Beregnet: C 65,38, H 6,20, N 13,26%

Funnet: C 65,02, H 6,51, N 13,59%.

Ved en metode lik den som er beskrevet i eksempel 71, og ved å anvende et passende utgangsmateriale, fikk man

forbindelsene angitt i eksemplene 72-74 som følger:

Eksempel 72

6-(1-okso-4-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Gule, nållignende krystaller (fra dimetylformamid-vann).

Smeltepunkt: 255-256°C (spaltn.).

Eksempel 73

6-(1-okso-3-[4-(4-cyanofenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 206-207°C.

Eksempel 74

6-(1-okso-4-[4-(4-acetylphenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Gule, nållignende krystaller (fra dimetylformamid-vann).

Smeltepunkt: 218-219°C.

6-[1-okso-3-(4-benzyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 177-178°C.

6-(1-okso-3-[4-(1-tetralinyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-vann)

Smeltepunkt: 187-188°C.

Eksempel 75

(a) 2,5 g 6-(1-okso-2-piperazinyl-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl ble blandet i 80 ml metanol og 1,6 g natriumborhydrid ble gradvis tilsatt under omrøring ved romtemperatur i 15 minutter, og blandingen ble videre omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Til reaksjonsblandingen ble satt 5 ml konsentrert saltsyre, og reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk til tørrhet. Det således erholdte residuum ble oppløst ved tilsetning av 10 ml vann, og pH i oppløsningen ble regulert til 6-7 ved tilsetning av vandig 2N natriumhydroksyd-oppløsning

159531

96

ved romtemperatur og oppløsningen ble omrørt for å felle ut krystaller. Krystallene ble oppsamlet ved filtrering og vasket med vann og tørret for å gi 1,2 g 6-(1-hydroksy-2-piperazinylbutyl)-3,4-dihydrokarbostyril som et farveløst pulver.

(b) 5,0 g 6-(1-hydroksy-2-piperazinylbutyl)-3,4-dihydrokarbostyril, 3,5 g p-bromnitroanilin, 1,8 g kaliumkarbonat og 0,2 g kobberpulver ble blandet i 60 ml 3-metoksybutanol og oppvarmet under tilbakeløp i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og moderlutten ble konsentrert ved destillasjon under redusert trykk til tørrhet. Det således erholdte residuum ble ekstrahert med metanol-kloroform og oppløsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon for å gi et residuum. Residuet ble rensert og separert ved preparativ silikagel tynnskikt-kromatografi for å gi 0,21 g 6-(1-hydroksy-2-[4-nitrofenyl]-1-piperazinyl]butyl)-3,4-dihydrokarbostyril som gule, pulverformige krystaller.
Smeltepunkt: 249-251°C.

Eksempel 76

(a) 2,8 g 6-(1-okso-4-klorbutyl)-3,4-dihydrokarbostyril og 2,0 g natriumjodid ble blandet i 50 ml dimetylformamid og omrørt ved 50°C i 2 timer. Derefter ble 5,0 g dietanolamin satt til reaksjonsblandingen, og den ble omrørt ved 70-80°C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og til det således erholdte residuum ble satt 50 ml 5%ig vandig natriumhydrogenkarbonat-oppløsning og det ble omrørt. Det organiske lag ble ekstrahert med kloroform, kloroformlaget ble vasket med vann og tørret, og kloroform ble så fjernet ved destillasjon for å gi 2,5 g rått 6-(1-okso-4-dietanolaminobutyl)-3,4-dihydrokarbostyril i pastaform.

(b) Til 2,5 g 6-(1-okso-4-dietanolaminobutyl)-3,4-dihydrokarbostyril ble satt 30 ml tionylklorid, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Derefter ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk og 50 ml benzen ble satt til residuet. Prosedyren med konsentrering under redusert trykk ble gjentatt tre ganger for å oppnå 6-(1-okso-4-[di-(2-kloretyl)-amino]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril. Til denne forbindelse

ble satt 1,5 g anilin, 2,2 g kaliumkarbonat og 150 ml etanol, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og det således erholdte residuum ble ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble vasket med vann og tørret, og kloroform ble fjernet ved destillasjon. Det således oppnådde residuum ble separert og rensert ved preparativ tynnshiktkromatografi, konsentrert saltsyre ble derefter tilsatt og det ble konsentrert til tørrhet. Residuet ble omkrystallisert fra etanol-vann for å gi 2,0 g 6-[1-okso-4-(4-fenyl-1-piperazinyl)butyl]-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid som gule, pulverformige krystaller.

Smeltepunkt: 195-196°C.

Ved en metode lik den som er beskrevet i eksempel 76, og ved å anvende det passende utgangsmateriale, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 77-104, som følger:

Eksempel 77

6-(1-okso-3-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid.

Farveløse, nålignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 233-234°C (spaltn.).

Eksempel 78

6-(1-okso-4-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid-monohydrat.

Farveløse, nålignende krystaller (fra vann).

Smeltepunkt: 266-268°C (spaltn.).

Eksempel 79

6-(1-okso-4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid.

Farveløse, nålignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 240-241°C (spaltn.).

159531

98

Eksempel 80

6-(1-okso-3-[4-(4-metylphenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid.

Lysegule, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 224-226°C (spaltn.).

Eksempel 81

6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 196-197°C.

Eksempel 82

6-(1-okso-3-[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra dimetylformamid-vann).

Smeltepunkt: 200-201°C.

Eksempel 83

6-(1-okso-4-[4-(4-bromfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 184-185°C.

Eksempel 84

6-(1-okso-4-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Gule, nållignende krystaller (fra dimetylformamid-vann).

Smeltepunkt: 255-256°C (spaltn.).

Eksempel 85

6-(1-okso-4-[4-(4-etoksykarbonylphenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 191-192°C.

Eksempel 86

6-(1-okso-3-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra konsentrert saltsyre-etanol-vann).

Smeltepunkt: 273-274°C (spaltn.).

Eksempel 87

6-(1-okso-4-[4-(3,5-diklorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 194-195°C.

Eksempel 88

6-(1-okso-2-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-etyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Lysegule, nållignende krystaller (fra dioksan-vann).

Smeltepunkt: 214-215°C.

Eksempel 89

6-(1-okso-2-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-etyl)-karbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol-kloroform).

Smeltepunkt: 199-200°C (spaltn.).

Eksempel 90

6-(1-okso-2-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-karbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 209-210°C (spaltn.).

Eksempel 91

6-(1-okso-2-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 135-136°C.

159531

100

Eksempel 92

6-(1-okso-4-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 158-159°C.

Eksempel 93

6-(1-okso-4-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Lysegule, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 200-201°C.

Eksempel 94

6-(1-okso-4-[4-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra metanol-vann).

Smeltepunkt: 261-263°C (spaltn.).

Eksempel 95

6-(1-okso-3-[4-(4-cyanofenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 206-207°C.

Eksempel 96

6-(1-okso-4-[4-(4-acetylfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Gule, nållignende krystaller (fra dimetylformamid-vann).

Smeltepunkt: 218-219°C.

Eksempel 97

6-(1-okso-4-[4-(4-metyltiofenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Lysegule, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 187-188°C.

Eksempel 98

6-(1-okso-3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyll]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Lysegule, nållignende krystaller (fra dioksan-vann).

Smeltepunkt: 212,5-213°C.

Eksempel 99

6-(1-okso-4-[4-(4-karboksyfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 264-265°C.

Eksempel 100

6-(1-okso-4-[4-(4-hydroksyfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 192-194°C.

Eksempel 101

1-metyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyll)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, flak-lignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 164-165°C.

Eksempel 102

6-(1-okso-4-[4-(3,4-metylendioksyfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 246-248°C (spaltn.).

Eksempel 103

1-allyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyll)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 169-170°C.

159531

102

Eksempel 104

1-benzyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 171-172°C.

6-[1-okso-3-(4-benzyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 177-178°C.

6-(1-okso-3-[4-(1-tetralinyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 187-188°C.

5-[1-okso-2-(4-fenyl-1-piperazinyl)etyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 195-198°C (spaltn.).

5-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-metanol).

Smeltepunkt: 180-182°C.

5-(1-okso-3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Hvite krystaller (fra metanol-vann).

Smeltepunkt: 223-235°C (spaltn.).

5-(1-okso-3-[4-(2-hydroksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

5-(1-okso-3-[4-(4-n-butylfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroksyd

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 218-222°C. (spaltn.).

5-(1-okso-3-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl

5-(1-okso-3-[4-(2,3-dimetyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Hvite krystaller (fra metanol-vann).

Smeltepunkt: 231-234°C.

Eksempel 105

(a) 2,5 g 6-(1-okso-4-[di-(2-kloretyl)-amino]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl ble oppløst i 80 ml metanol under omrøring ved romtemperatur. 1,6 g natriumborhydrid ble satt gradvis til blandingen i løpet av 15 minutter og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i ytterligere 2 timer. Til reaksjonsblanding ble satt 5 ml konsentrert saltsyre, og reaksjonsblanding ble konsentrert under redusert trykk til tørrhet. Det således erholdte residuum ble oppløst i 10 ml vann, pH i oppløsningen ble regulert til 6-7 ved tilsetning av vandig 2N natriumhydroksydoppløsning, og oppløsningen ble omrørt for å felle ut krystaller. Krystallene ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørret for å gi 1,4 g 6-(1-hydroksy-4-[bis(2-kloretyl)amino]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl som et farveløst, pulverformig produkt.

(b) 2,5 g 6-(1-hydroksy-4-[bis-kloretylamino]butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl, 1,5 g anilin og 2,2 g kaliumkarbonat ble blandet i 150 ml etanol og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 24 timer. Reaksjonsblanding ble konsentrert under redusert trykk, og det således erholdte residuum ble ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble vasket med vann og tørret, og kloroform ble fjernet ved destillasjon. Det således erholdte residuum ble separert og rensert ved preparativ tynnskiktkromatografi og omkrystallisert fra isopropanol for å gi 0,2 g 6-[1-hydroksy-4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-butyl]-3,4-dihydrokarbostyryl som farveløse, nållignende krystaller.

Smeltepunkt: 167-168°C.

Ved en metode lik den som er beskrevet i eksempel 105, og ved å anvende det passende utgangsmateriale, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 106-116, som følger:

159531

104

Eksempel 106

6-(1-hydroksy-4-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra kloroform-eter).

Smeltepunkt: 156,5-157°C.

Eksempel 107

6-(1-hydroksy-2-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 215-216°C.

Eksempel 108

6-(1-hydroksy-2-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-karbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol-kloroform).

Smeltepunkt: 243-244°C (spaltn.).

Eksempel 109

6-(1-hydroksy-2-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-etyl)-karbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol-kloroform).

Smeltepunkt: 245-246°C (spaltn.).

Eksempel 110

6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 147-148°C.

Eksempel 111

6-(1-hydroksy-4-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 163-164°C.

Eksempel 112

6-(1-hydroksy-3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-
3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 145-147°C

Eksempel 113

6-(1-hydroksy-3-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-
3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 173-175°C (spaltn.).

Eksempel 114

6-(1-hydroksy-3-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-
3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 171-172°C.

Eksempel 115

1-metyl-6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-
dihydrokarbostyril-monooksalat.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 155-156°C.

Eksempel 116

1-benzyl-6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-
dihydrokarbostyril-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 161-162°C.

5-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydro-
karbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 158-160°C.

Eksempel 117

(a) 5,0 g 6-(1-okso-2-kloretyl)-3,4-dihydrokarbostyril og
6,0 g morfolin ble dispergert i 120 ml dioksan og omrørt ved
60 til 70°C i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert

159531

106

under redusert trykk. Det således erholdte residuum ble omrørt med eter, og det uoppløselige materiale ble oppsamlet ved filtrering og vasket med vann. Derefter ble det uoppløselige materiale oppløst i 80 ml metanol og 10 ml konsentrert saltsyre under oppvarming, og oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk til tørrhet. Det således erholdte residuum ble omkrystallisert fra metanol-eter to ganger for å gi 5,9 g 6-(1-okso-2-morfolinoetyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid som et farveløst, pulverformig produkt. Smeltepunkt: 290°C (spaltn.).

(b) 5,0 g 6-(1-okso-2-morfolinoetyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid og 5,0 g m-kloranilin ble blandet i 30 ml konsentrert saltsyre og blandingen ble oppvarmet ved 200-220°C med fjernelse av vann i 6 timer. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen ble 100 ml 5N saltsyre tilsatt og oppløst under oppvarming under tilbakeløp i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble derefter avkjølt og hellet i 100 ml vandig 8N natriumhydroksyd-oppløsning, og det organiske lag ble ekstrahert med kloroform. Kloroformen ble fjernet ved destillasjon, og det således erholdte residuum ble separert og rensert ved preparativ silikagel-tynnskiktkromatografi, og derefter omkrystallisert fra dioksan-vann for å gi 0,16 g 6-(1-okso-2-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-etyl)-3,4-dihydrokarbostyril som lysegule, nållignende krystaller. Smeltepunkt: 214-215°C.

Elementæranalyse for $C_{21}H_{22}O_2N_3Cl$

Beregnet: C 65,71, H 5,78, N 10,95%

Funnet: C 65,98, H 5,62, N 10,78%

Ved en metode lik den som er beskrevet i eksempel 117, og ved å anvende det passende utgangsmateriale, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 118-140 som følger:

Eksempel 118

6-(1-okso-3-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 233-234°C (spaltn.).

Eksempel 119

6-(1-okso-4-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid-monohydrat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra vann).

Smeltepunkt: 266-268°C (spaltn.).

Eksempel 120

6-[1-okso-4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-butyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Gule, pulverformige krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 195-196°C (spaltn.).

Eksempel 121

6-(1-okso-3-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Lys gulaktige, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 224-226°C (spaltn.).

Eksempel 122

6-[1-okso-3-[4-fenyl-1-piperazinyl]propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, flaklignende krystaller (etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 196-197°C.

Eksempel 123

6-(1-okso-3-[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra dimetylformamid-vann).

Smeltepunkt: 200-201°C.

Eksempel 124

6-(1-okso-4-[4-(4-bromfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 184-185°C.

159531

108

Eksempel 125

6-(1-okso-4-[4-nitrofenyl]-1-piperazinyl)-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Gule, nållignende krystaller (fra dimetylformamid-vann).

Smeltepunkt: 255-256^oC (spaltn.).

Eksempel 126

6-(1-okso-3-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra konsentrert saltsyre-etanol-vann).

Smeltepunkt: 273-274^oC (spaltn.).

Eksempel 127

6-(1-okso-4-[4-(3,5-diklorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 194-195^oC.

Eksempel 128

6-[1-okso-4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-butyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Gulaktige, pulverformige krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 195-196^oC (spaltn.).

Eksempel 129

6-(1-okso-2-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-etyl)-karbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol-kloroform).

Smeltepunkt: 199-200^oC (spaltn.).

Eksempel 130

6-(1-okso-2-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-karbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 209-210^oC (spaltn.).

Eksempel 131

6-(1-okso-2-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 135-136°C.

Eksempel 132

6-(1-okso-4-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 158-159°C.

Eksempel 133

6-(1-okso-4-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Lysegule, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 200-201°C.

Eksempel 134

6-(1-okso-4-[4-(4-acetylfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Gule, nållignende krystaller (fra dimetylformamid-vann).

Smeltepunkt: 218-219°C.

Eksempel 135

6-(1-okso-4-[4-(4-karboksyfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 264-265°C.

Eksempel 136

6-(1-okso-4-[4-(4-hydroksyfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 192-194°C.

159531

110

Eksempel 137

1-metyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 164-165°C.

Eksempel 138

1-heksyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 142-144°C.

Eksempel 139

1-benzyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (etanol-vann).

Smeltepunkt: 171-172°C.

Eksempel 140

1-allyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 169-170°C.

5-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-metanol).

Smeltepunkt: 180-182°C.

5-(1-okso-3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Hvite krystaller (fra metanol-vann).

Smeltepunkt: 223-235°C.

5-(1-okso-3-[4-(2-hydroksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

5-(1-okso-3-[4-(4-n-butylfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 218-222°C.

5-(1-okso-3-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

5-(1-okso-3-[4-(2,3-dimetylphenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid.

Hvite krystaller (fra metanol-vann).

Smeltepunkt: 231-234°C.

6-[1-okso-3-(4-benzyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostryil.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 177-178°C.

6-(1-okso-3-[4-(1-tetralinyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 187-188°C.

5-[1-okso-2-(4-fenyl-1-piperazinyl)-etyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol).

smeltepunkt: 195-198°C (spaltn.).

Eksempel 141

1,5 g 6-(1-okso-4-[4-(4-nitrofenyl)-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril og 0,3 g 5% palladium-kull ble dispergert i 150 ml etanol og katalytisk redusert under 2 kg/cm² hydrogen-gass i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og moderluten ble konsentrert under redusert trykk. Det således erholdte residuum ble omkrystallisert fra metanol for å gi 0,7 g 6-(1-hydroksy-4-[4-(4-aminofenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril som brune, pulverformige krystaller.

Smeltepunkt: 243-245°C.

Elementæranalyse for C₂₃H₃₀O₂N₄

Beregnet: C 70,02, H 7,67, N 14,20%

Funnet: C 70,38, H 7,41, N 14,02%.

159531

112

Eksempel 142

2,0 g 6-(1-okso-4-[4-(4-etoksykarbonylfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril og 0,6 g natriumhydroksyd ble blandet i 70 ml metanol og oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 2 timer. Til reaksjonsblandingen ble satt 5 ml konsentrert saltsyre, og blandingen ble konsentrert under redusert trykk til tørrhet. Residuet ble omkrystallisert fra etanol-vann for å gi 0,6 g 6-(1-okso-4-[4-(4-karboksyfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril-mono-hydroklorid som farveløse, nålignende krystaller.

Smeltepunkt: 267-268°C (spaltn.).

Elementæranalyse for $C_{24}H_{27}O_4N_3 \cdot HCl$

Beregnet: C 62,95, H 6,16, N 9,18%

Funnet: C 62,58, H 6,32, N 9,41%.

Eksempel 143

2,8 g 6-(1-hydroksy-3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril ble oppløst i 100 ml dioksan og tilsatt 5 ml konsentrert saltsyre, hvorefter blandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk til tørrhet for å gi et residuum. Til residuet ble satt 10N NaOH og videre omrørt ved romtemperatur i 30 minutter for at krystaller skulle utfelles. Krystallene ble oppsamlet ved filtrering, vasket med eter og derefter omkrystallisert fra etanol-kloroform-aceton for å gi 6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyril som farveløse, nålignende krystaller. Utbytte: 2,3 g. Smeltepunkt: 174-175°C.

Eksempel 144

2,8 g 6-(1-hydroksy-4-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril og 0,5 g p-toluen-sulfonsyre ble oppløst i 100 ml dikloretan og blandingen ble derefter tilbakeløpsbehandlet i 20 minutter. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk til tørrhet, hvorefter det til det således erholdte residuum ble satt 10N NaOH og dietyleter og omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. De således utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering og

separert ved silikagel-kromatografi. Omkrystallisering fra etanol-aceton-kloroform ga 6-(4-[4-(2,3-dimetylfenyl)-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyril som farveløse, prismelignende krystaller. Utbytte: 1,9 g. Smeltepunkt: 175-176°C.

Eksempel 145

1,9 g 6-(1-hydroksy-4-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril ble oppløst i 50 ml eddiksyre og 2 ml konsentrert saltsyre ble videre satt til oppløsningen. Oppløsningen ble omrørt ved 80°C i 30 minutter, og reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk til tørrhet for å gi et residuum. Til residuet ble satt 10N NaOH og eter, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. De således utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering og separert ved silikagel-kromatografi. Omkrystallisering fra etanol-kloroform ga 6-(4-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyril som farveløse, prismelignende krystaller. Utbytte: 1,6 g. Smeltepunkt: 175-176°C.

Ved en metode lik den som er beskrevet i eksempel 145 fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 146-171 som følger:

Eksempel 146

6-[3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 186-187°C.

Eksempel 147

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-butenyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 187-188°C.

Eksempel 148

6-(3-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

159531

114

Eksempel 149

6-(3-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform)

Smeltepunkt: 163-164°C.

Eksempel 150

6-(3-[4-(4-klorfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 224,5 - 225,5°C.

Eksempel 151

6-(3-[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 188,5-190°C.

Eksempel 152

6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol-kloroform).

Smeltepunkt: 203-204°C.

Eksempel 153

6-(4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 205-206°C.

Eksempel 154

6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 167-168°C.

Eksempel 155

6-(-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 171,5-172,5°C.

Eksempel 156

6-(4-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 202-203°C.

Eksempel 157

6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-aceton-kloroform).

Smeltepunkt: 174-175°C.

Eksempel 158

6-(4-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-aceton-kloroform).

Smeltepunkt: 175-176°C.

Eksempel 159

6-(4-[4-(2-klor-6-metylfenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-aceton-kloroform).

Smeltepunkt: 179-180°C.

Eksempel 160

6-(3-[4-(4-etoksykarbonylfenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 190-192°C.

159531

116

Eksempel 161

6-(4-[4-(4-metyltiofenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 175,5-177°C.

Eksempel 162

6-(4-[4-(4-acetylphenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 213-215°C.

Eksempel 163

6-(3-[4-(4-cyanofenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 196-198°C.

Eksempel 164

6-(3-[4-(2-hydroksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 192-194°C.

Eksempel 165

1-metyl-6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monooksalat.

Lys gulaktige nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 178-179°C.

Eksempel 166

1-benzyl-6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 176-179°C.

Eksempel 167

1-allyl-6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 167-168°C.

Eksempel 168

1-(2-propynyl)-6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 158-160°C.

Eksempel 169

6-(3-[4-(3-karboksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 264-266°C.

Eksempel 170

6-(4-[4-(3,4-metylendioksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 226-228°C.

Eksempel 171

6-[3-metyl-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 172-173°C.

5-[3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyryl

Farveløse, prismelignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 177-180°C.

Eksempel 172

2,8 g 6-(4-klor-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 2,1 g natriumjodid ble oppløst i 40 ml dimetylformamid og omrørt ved 50°C i 1 time. Til denne oppløsningen ble satt 2,7 g 4-(2-klor-6-metylfenyl)-piperazin og 1,5 g trietylamin,

159531

118

og blandingen ble omrørt ved 50°C i ytterligere 5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk til tørrhet for å oppnå et residuum. Til residuet ble satt 10 N NaOH og eter, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter for at krystaller skulle utfelles. Krystallene ble separert ved silikagel-kromatografi og omkrystallisert fra etanol-aceton-kloroform for å gi 6-(4-[4-(2-klor-6-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl som farveløse, prismelignende krystaller. Utbytte: 2,7 g. Smeltepunkt: 179-180°C.

Ved en metode lik den som er beskrevet i eksempel 172 fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 173-195 som følger:

Eksempel 173

6-[3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 186-187°C.

Eksempel 174

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-butenyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 187-188°C.

Eksempel 175

6-(4-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller.

Smeltepunkt: 175-176°C.

Eksempel 176

6-(3-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 151,5 - 152,5°C.

Eksempel 177

6-(3-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 163-164°C.

Eksempel 178

6-(3-[4-(4-klorfenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 224,5-225,5°C.

Eksempel 179

6-(3-[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 188,5-190°C.

Eksempel 180

6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol-kloroform).

Smeltepunkt: 203-204°C.

Eksempel 181

6-(4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 205-206°C.

Eksempel 182

6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 167-168°C.

159531

120

Eksempel 183

6-(4-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 171,5 - 172,5°C.

Eksempel 184

6-(4-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 202-203°C.

Eksempel 185

6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-aceton-kloroform).

Smeltepunkt: 174-175°C.

Eksempel 186

6-(4-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-aceton-kloroform).

Smeltepunkt: 175-176°C.

Eksempel 187

6-(3-[4-(4-etoksykarbonylfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 190-192°C.

Eksempel 188

6-(4-[4-(4-metyltiofenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 175,5-177°C.

Eksempel 189

6-(4-[4-(4-acetylphenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 213-215°C.

Eksempel 190

6-(3-[4-(4-cyanofenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 196-198°C.

Eksempel 191

6-(3-[4-(2-hydroksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 192-194°C.

Eksempel 192

1-metyl-6-(3-[4-(3-metylphenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Lys gulaktige, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 178-179°C.

Eksempel 193

1-benzyl-6-(3-[4-(3-metylphenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 176-179°C.

Eksempel 194

1-allyl-6-(3-[4-(3-metylphenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 167-168°C.

159531

122

Eksempel 195

1-(2-propinyl)-6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 158-160°C.

5-[3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 177-180°C.

Eksempel 196

5,0 g 6-(1-okso-3-[4-(3-tolyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl ble suspendert i 250 ml metanol, 2,5 g natriumborhydrid ble satt langsomt til denne oppløsningen under isavkjøling og blandingen ble omrørt i 30 minutter. Derefter ble 10 ml aceton satt til blandingen, og reaksjonsblandingens ble konsentrert under redusert trykk til tørrhet. Til det således erholdte residuum ble satt 10N NaOH og eter, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. De således dannede krystaller ble oppsamlet ved filtrering, suspendert i 250 ml dioksan og derefter tilsatt 10 ml konsentrert saltsyre. Blandingens ble tilbakeløpsbehandlet i 15 minutter og derefter konsentrert under redusert trykk til tørrhet. Det således erholdte residuum ble separert ved silikagel-kromatografi og omkrystallisert fra etanol for å gi 6-(3-[4-(3-tolyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl som farveløse, prismelignende krystaller. Utbytte: 2,9 g. Smeltepunkt: 167-168°C.

Ved en metode lik den som er beskrevet i eksempel 196, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 197-221 som følger:

Eksempel 197

6-[3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 186-187°C.

Eksempel 198

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-butenyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.
Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).
Smeltepunkt: 187-188°C.

Eksempel 199

6-(4-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.
Farveløse, prismelignende krystaller (fra
Smeltepunkt: 175-176°C.

Eksempel 200

6-(4-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-karbostyryl-monohydroklorid.
Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol).
Smeltepunkt: 233-235°C.

Eksempel 201

6-(4-[4-(2-klor-6-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.
Farveløse, prismelignende krystaller.
Smeltepunkt: 179-180°C.

Eksempel 202

6-(4-[4-(4-acetylfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.
Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).
Smeltepunkt: 213-215°C.

Eksempel 203

6-(3-[4-(4-cyanofenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.
Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).
Smeltepunkt: 196-198°C.

159531

124

Eksempel 204

6-(3-[4-(2-hydroksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 192-194°C.

Eksempel 205

1-metyl-6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Lysegule, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 178-179°C.

Eksempel 206

1-benzyl-6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 176-179°C.

Eksempel 207

1-allyl-6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse; nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 167-168°C.

Eksempel 208

1-(2-propinyl)-6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 158-160°C.

Eksempel 209

6-(4-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 171,5-172,5°C.

Eksempel 210

6-(4-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 202-203°C.

Eksempel 211

6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-aceton-kloroform).

Smeltepunkt: 174-175°C.

Eksempel 212

6-(4-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-aceton-kloroform).

Smeltepunkt: 175-176°C.

Eksempel 213

6-(4-[4-(2-klor-6-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-aceton-kloroform).

Smeltepunkt: 179-180°C.

Eksempel 214

6-(3-[4-(4-etoksykarbonylfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 190-192°C.

Eksempel 215

6-(4-[4-(4-metyltiofenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 175,5-177°C.

159531

126

Eksempel 216

6-(3-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).
Smeltepunkt: 151,5-152,5°C.

Eksempel 217

6-(3-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).
Smeltepunkt: 163-164°C.

Eksempel 218

6-(3-[4-(4-klorfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).
Smeltepunkt: 224,5-225,5°C.

Eksempel 219

6-(3-[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).
Smeltepunkt: 188,5-190°C.

Eksempel 220

6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol-kloroform).
Smeltepunkt: 203-204°C.

Eksempel 221

6-(4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-kloroform).
Smeltepunkt: 205-206°C.

5-[3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra metanol).
Smeltepunkt: 177-180°C.

Eksempel 222

1,57 g 6-[1-hydroksy-4-(4-fenyl-1-piperazinyl-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 1,2 g palladium-sort ble suspendert i 100 ml dioksan, 10 ml konsentrert saltsyre ble derefter tilsatt, og blandingen ble katalytisk hydrogenert under 1,5 - 3,0 kg/cm² hydrogengass ved 80-90°C. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble tørret under redusert trykk. Til det således erholdte resium ble satt 10 NaOH og eter, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. De dannede krystallene ble oppsamlet ved filtrering, separert ved silikagel-kromatografi og derefter omkrystallisert fra isopropanol-diisopropyleter for å gi 6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)butyl]-3,4-dihydrokarbostyryl. Utbytte: 0,60 g (40%). Farveløse, prismelignende krystaller. Smeltepunkt: 151-152°C.

Ved en metode svarende til den som er beskrevet i eksempel 222, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 223-239, som følger:

Eksempel 223

6-(4-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl. Farveløse, flaklignende krystaller (isopropylalkohol-diisopropyleter). Smeltepunkt: 138,5-139,5°C.

Eksempel 224

6-(4-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid. Farveløse, platelignende krystaller (fra metanol). Smeltepunkt: 234-235°C.

Eksempel 225

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)butyl]-3,4-dihydrokarbostyryl. Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropylalkohol-diisopropyleter). Smeltepunkt: 150,5-151,5°C.

159531

128

Eksempel 226

6-(4-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropylalkohol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 128,5-129,5°C.

Eksempel 227

6-(4-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, platelignende krystaller (fra isopropylalkohol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 149-150°C.

Eksempel 228

6-(3-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, platelignende krystaller (fra isopropylalkohol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 141,5-142,5°C.

Eksempel 229

6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra dietyleter).

Smeltepunkt: 122-123°C.

Eksempel 230

6-(4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropylalkohol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 131,5-132,5°C.

Eksempel 231

6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller.

Smeltepunkt: 116-117°C.

Eksempel 232

6-(4-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropylalkohol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 160-161°C.

Eksempel 233

6-(3-[4-2-metoksyfenyl]-1-piperazinyl)-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropylalkohol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 145-146°C.

Eksempel 234

1-(3-fenylpropyl)-6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, plattelignende krystaller (fra aceton-vann).

Smeltepunkt: 117-118°C.

Eksempel 235

1-isopentyl-6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, plattelignende krystaller (aceton-vann).

Smeltepunkt: 150-151°C.

Eksempel 236

6-(4-[4-(2-hydroksyfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 167-169°C.

Eksempel 237

6-[3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, plattelignende krystaller (fra isopropylalkohol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 136,5-137,5°C.

159531

130

Eksempel 238

6-(3-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Gulaktige, nållignende krystaller (fra isopropylalkohol).

Smeltepunkt: 189-192°C.

Eksempel 239

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-butyl]-karbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 233-235°C.

5-[3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 230-233°C.

Eksempel 240

2,5 g 6-(4-klorbutyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 1,8 g natriumjodid ble blandet i 80 ml aceton og omrørt ved 50°C i 2 timer. Til reaksjonsblandingen ble derefter satt 80 ml dimetylformamid, aceton ble fjernet ved destillasjon og 2,0 g 4-(4-tolyl)piperazin og 2,0 g trietylamin ble satt til reaksjonsblandingen og omrørt ved 70-80°C i 5 timer.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et residuum. Til residuet ble satt 50 ml 5%ig vandig natriumhydrogenkarbonat og omrørt. Det således dannede bunnfall ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørret.

OmkrySTALLISERING fra isopropanol-diisopropyleter ga 3,1 g 6-(4-[4-(4-tolyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl som farveløse, prismelignende krystaller med smeltepunkt 160-161°C.

Ved en metode svarende til den som er beskrevet i eksempeL 240, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 241-257 som følger:

Eksempel 241

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)butyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismeligende krystaller (fra isopropylalkohol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 151-152°C.

Eksempel 242

6-(4-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra isopropylalkohol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 138,5-139,5°C.

Eksempel 243

6-(4-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid.

Farveløse, platelignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 234-235°C.

Eksempel 244

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)butyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropylalkohol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 150,5-151,5°C.

Eksempel 245

6-(4-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropylalkohol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 128,5-129,5°C.

Eksempel 246

6-(4-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, platelignende krystaller (fra isopropylalkohol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 149-150°C.

Eksempel 247

6-(3-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, platelignende krystaller (fra isopropylalkohol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 141,5-142,5°C.

159531

132

Eksempel 248

6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra dietyleter).

Smeltepunkt: 122-123°C.

Eksempel 249

6-(4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropylalkohol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 131,5-132,5°C.

Eksempel 250

6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller.

Smeltepunkt: 116-117°C.

Eksempel 251

6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 145-146°C.

Eksempel 252

1-(3-fenylpropyl)-6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monooksalat.

Farveløse, platelignende krystaller (fra aceton-vann).

Smeltepunkt: 117-118°C.

Eksempel 253

1-isopentyl-6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monooksalat.

Farveløse, platelignende krystaller (fra aceton-vann).

Smeltepunkt: 150-151°C.

Eksempel 254

6-(4-[4-(2-hydroksyfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 167-169°C.

Eksempel 255

6-[3-(4-fenyl-1-piperazinyll)propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, platelignende krystaller (isopropylalkohol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 136,5-137,5°C.

Eksempel 256

6-(3-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperazinyll]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Gulaktige, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 189-192°C.

Eksempel 257

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyll)-butyl]-karbostyril-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 233-235°C.

5-[3-(4-fenyl-1-piperazinyll)propyl]-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 230-233°C.

Eksempel 258

1,0 g 6-(4-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyril og 0,2 g palladium-sort ble suspendert i 100 ml dioksan og blandingen ble katalytisk hydrogenert under normalt trykk ved vanlig temperatur. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering og filtratet ble tørret under redusert trykk. Residuet ble omkrystallisert fra isopropanol-diisopropyleter for å gi 6-(4-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril som farveløse, prismelignende krystaller.

Utbytte: 0,7 g. Smeltepunkt: 160-161°C.

159531

134

Eksempel 259

2,3 g 6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyril og 0,2 g platina-sort ble suspendert i 100 ml metanol og suspensjonen ble katalytisk hydrogenert under 2 til 4 atmosfærer hydrogengass ved normal temperatur. Etter at katalysatoren var fjernet ved filtrering ble filtratet tørret under redusert trykk. Residuet ble omkrystallisert fra isopropanol-diisopropyleter for å gi 6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril som farveløse, prismelignende krystaller. Utbytte: 1,3 g. Smeltepunkt: 145-146°C.

Eksempel 260

0,37 g 6-(4-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyril og 0,1 g 10% palladium-kull ble suspendert i 40 ml vann, 0,2 ml konsentrert saltsyre ble derefter satt til suspensjonen og blandingen ble katalytisk hydrogenert under 5 atmosfærer hydrogengass ved normal temperatur. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, 10N NaOH og eter ble satt til filtratet og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Det således utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering og omkrystallisert fra isopropanol for å gi 6-(4-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril som farveløse, nållignende krystaller. Utbytte: 0,27 g. Smeltepunkt: 129-130°C.

Ved en metode svarende til den som er beskrevet i eksempel 260, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 261-277, som følger:

Eksempel 261

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)butyl]-3,4-dihydrokarbostyril. Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter). Smeltepunkt: 151-152°C.

Eksempel 262

6-(4-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, flak-lignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 138,5-139,5°C.

Eksempel 263

6-(3-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid.

Farveløse, platelignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 234-235°C.

Eksempel 264

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-butyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 150,5-151,5°C.

Eksempel 265

6-(4-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, platelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 149-150°C.

Eksempel 266

6-(3-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, platelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 141,5-142,5°C.

Eksempel 267

6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra dietyleter).

Smeltepunkt: 122-123°C.

159531

136

Eksempel 268

6-(4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 131,5-132,5°C.

Eksempel 269

6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller.

Smeltepunkt: 116-117°C.

Eksempel 270

6-(4-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 160-161°C.

Eksempel 271

6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 145-146°C.

Eksempel 272

1-(3-fenylpropyl)-6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monooksalat.

Farveløse, plateformige krystaller (fra aceton-vann).

Smeltepunkt: 117-118°C.

Eksempel 273

1-isopentyl-6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monooksalat.

Farveløse, plateformige krystaller (fra aceton-vann).

Smeltepunkt: 150-151°C.

Eksempel 274

6-(4-[4-(2-hydroksyfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 167-169°C.

Eksempel 275

6-[3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, platelignende krystaller (isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 136,5-137,5°C.

Eksempel 276

6-(3-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Gule, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 189-192°C.

Eksempel 277

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)butyl]-karbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 233-235°C.

5-[3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 230-233°C.

Eksempel 278

2,0 g 6-(1-okso-3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid og 0,4 g palladium-sort ble suspendert i 100 ml vann og suspensjonen ble katalytisk hydrogenert under hydrogengass ved 3 atmosfærer ved 80°C. Deretter ble 5 ml konsentrert saltsyre satt til reaksjonsblandingen og den katalytiske hydrogenering fortsatt. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, og det således erholdte filtrat ble nøytralisert ved tilsetning av vandig 10N NaOH-oppløsning og ekstrahert med kloroform. Kloroformen ble fjernet ved destillasjon, og det således erholdte residuum ble rensert ved kolonnekromatografi. Omkrystallisering fra

159531

138

eter ga 6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyll]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril som farveløse, prismelignende krystaller. Utbytte: 0,8 g. Smeltepunkt: 122-123°C.

Ved en metode svarende til den som er beskrevet i eksempel 278, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 279-294, som følger:

Eksempel 279

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyll)-butyl]-3,4-dihydrokarbostyril. Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter). Smeltepunkt: 151-152°C

Eksempel 280

6-(4-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril. Farveløse, flaklignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter). Smeltepunkt: 138,5-139,5°C.

Eksempel 281

6-(4-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid. Farveløse, platelignende krystaller (fra metanol). Smeltepunkt: 234-235°C.

Eksempel 282

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyll)butyl]-3,4-dihydrokarbostyril. Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter). Smeltepunkt: 150,5-151,5°C.

Eksempel 283

6-(4-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril. Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter). Smeltepunkt: 128,5-129,5°C.

Eksempel 284

6-(4-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, platelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 149-150°C.

Eksempel 285

6-(3-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, platelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 141,5-142,5°C.

Eksempel 286

6-(4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 131,5-132,5°C.

Eksempel 287

6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller.

Smeltepunkt: 116-117°C.

Eksempel 288

6-(4-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 160-161°C.

Eksempel 289

6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 145-146°C.

159531

140

Eksempel 290

1-(3-fenylpropyl)-6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, platelignende krystaller (fra aceton-vann).

Smeltepunkt: 117-118°C.

Eksempel 291

1-isopentyl-6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, platelignende krystaller.

Smeltepunkt: 150-151°C.

Eksempel 292

6-(4-[4-(2-hydroksyfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 167-169°C.

Eksempel 293

6-[3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, platelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 136,5-137,5°C.

Eksempel 294

6-(3-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Gulaktige, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 189-192°C.

5-[3-(4-fenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 230-233°C.

Eksempel 295

2,88 g 6-(4-morfolinobutyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 10 ml anilin ble innelukket i et forseglet rør og oppvarmet ved 170-200°C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk ved fjernelse av anilin, og det således beholdte

residuum ble separert og rensert ved silikagelkromatografi. Omkrystallisering fra isopropanol-diisopropyleter ga 0,36 g 6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-butyl]-3,4-dihydrokarbostyril som farveløse, prismelignende krystaller med smeltepunkt 151-152°C.

Ved en fremgangsmåte svarende til den som er beskrevet i eksempel 295, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 296-342, som følger:

Eksempel 296

6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyril.
Farveløse, nållignende krystaller.
Smeltepunkt: 174-175°C.

Eksempel 297

6-(4-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyril.
Farveløse, prismelignende krystaller.
Smeltepunkt: 175-176°C.

Eksempel 298

6-[3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyril
Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol).
Smeltepunkt: 186-187°C.

Eksempel 299

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-butenyl]-3,4-dihydrokarbostyril.
Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).
Smeltepunkt: 187-188°C.

Eksempel 300

6-(3-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyril.
Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).
Smeltepunkt: 151,5-152,5°C.

159531

142

Eksempel 301

6-(3-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 163-164°C.

Eksempel 302

6-(3-[4-(4-klorfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 224,5-225,5°C.

Eksempel 303

6-(3-[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 188,5-190°C.

Eksempel 304

6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol-kloroform).

Smeltepunkt: 203-204°C.

Eksempel 305

6-(4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 205-206°C.

Eksempel 306

6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 167-168°C.

Eksempel 307

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)butyl]-karbostyril-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 233-235°C.

Eksempel 308

6-(4-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 171,5-172,5°C.

Eksempel 309

6-(4-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 202-203°C.

Eksempel 310

6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-aceton-kloroform).

Smeltepunkt: 174-175°C.

Eksempel 311

6-(4-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-aceton-kloroform).

Smeltepunkt: 175-176°C.

Eksempel 312

6-(4-[4-(2-klor-6-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-aceton-kloroform).

Smeltepunkt: 179-180°C.

Eksempel 313

6-(3-[4-(4-etoksykarbonylfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 190-192°C.

159531

144

Eksempel 314

6-(4-[4-(4-metyltiofenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 175,5-177°C.

Eksempel 315

6-(4-[4-(4-acetylphenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 213-215°C.

Eksempel 316

6-(3-[4-(4-cyanofenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 196-198°C.

Eksempel 317

6-(3-[4-(2-hydroksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 192-194°C.

Eksempel 318

1-metyl-6-(3-[4-(3-metylphenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Lys gulaktige, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 178-179°C.

Eksempel 319

1-benzyl-6-(3-[4-(3-metylphenyl)-1-piperazinyl]-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 176-179°C.

Eksempel 320

1-allyl-6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 167-168°C.

Eksempel 321

1-(2-propynyl)-6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 158-160°C.

Eksempel 322

6-(3-[4-(3-karboksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 264-266°C.

Eksempel 323

6-(4-[4-(3,4-metylendioksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 226-228°C.

Eksempel 324

6-[3-metyl-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 172-173°C.

Eksempel 325

6-(4-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 138,5-139,5°C.

159531

146

Eksempel 326

6-(4-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, plattelignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 234-235°C.

Eksempel 327

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-butyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 150,5-151,5°C.

Eksempel 328

6-(4-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 128,5-129,5°C.

Eksempel 329

6-(4-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, plattelignende krystaller (isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 149-150°C.

Eksempel 330

6-(3-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, plattelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 141,5-142,5°C.

Eksempel 331

6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra dietyleter).

Smeltepunkt: 122-123°C.

Eksempel 332

6-(4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 131,5-132,5°C.

Eksempel 333

6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller.

Smeltepunkt: 116-117°C.

Eksempel 334

6-(4-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 160-161°C.

Eksempel 335

6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 145-146°C.

Eksempel 336

1-(3-fenylpropyl)-6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monooksalat.

Farveløse, platelignende krystaller (fra aceton-vann).

Smeltepunkt: 117-118°C.

Eksempel 337

1-isopentyl-6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monooksalat.

Farveløse, platelignende krystaller (fra aceton-vann).

Smeltepunkt: 150-151°C.

159531

148

Eksempel 338

6-(4-[4-(2-hydroksyfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 167-169°C.

Eksempel 339

6-[3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, platelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 136,5-137,5°C.

Eksempel 340

6-(3-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Gulaktige, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 189-192°C.

Eksempel 341

6-(4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-karbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 225-228°C.

Eksempel 342

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-butenyl]-karbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 233-235°C.

5-[3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 177-180°C.

5-[3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 230-233°C.

Eksempel 343

2,87 g 6-(3-piperazinylpropyl)-3,4-dihydrokarbostyril, 2,0 g p-bromnitrobenzen, 0,8 g kaliumkarbonat og 0,2 g kobberpulver ble blandet i 80 ml 3-metoksybutanol og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 5 timer. Derefter ble 3 g aktivt kull satt til reaksjonsblandingen og den ble filtrert med Celite, hvorefter moderlutten ble konsentrert under redusert trykk for å gi et residuum. Residuet ble rensset ved silikagelkromatografi og omkrystallisert fra isopropanol for å gi 0,55 g 6-(3-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril som gulaktige, nållignende krystaller med smeltepunkt 189-192°C.

Ved en metode svarende til den som er beskrevet i eksempel 343, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 344-389 som følger:

Eksempel 344

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)butyl]-3,4-dihydrokarbostyril. Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter). Smeltepunkt: 151-152°C.

Eksempel 345

6-(4-[4-(3-metylphenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril. Farveløse, flaklignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter). Smeltepunkt: 138,5-139,5°C.

Eksempel 346

6-(4-[4-(2,3-dimetylphenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid. Farveløse, platelignende krystaller (fra metanol). Smeltepunkt: 234-235°C.

159531

150

Eksempel 347

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyll)-butyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 150,5-151,5°C.

Eksempel 348

6-(4-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krytsaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 128,5-129,5°C

Eksempel 349

6-(4-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, platelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 149-150°C.

Eksempel 350

6-(3-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyll]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, platelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 141,5-142,5°C.

Eksempel 351

6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyll]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra dietyleter).

Smeltepunkt: 122-123°C.

Eksempel 352

6-(4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 131,5-132,5°C.

Eksempel 353

6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyriil.

Farveløse, nållignende krystaller

Smeltepunkt: 116-117°C.

Eksempel 354

6-(4-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyriil.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 160-161°C.

Eksempel 355

6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyriil.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 145-146°C.

Eksempel 356

1-(3-fenylpropyl)-6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyriil-monooksalat.

Farveløse, platelignende krystaller (fra aceton-vann).

Smeltepunkt: 117-118°C.

Eksempel 357

1-isopentyl-6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyriil-monooksalat.

Farveløse, platelignende krystaller (fra aceton-vann).

Smeltepunkt: 150-151°C.

Eksempel 358

6-(4-[4-(2-hydroksyfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyriil.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 167-169°C.

159531

152

Eksempel 359

6-[3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, platelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 136,5-137,5°C.

Eksempel 360

6-(4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-karbostryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 225-228°C.

Eksempel 361

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-butenyl]-karbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 233-235°C.

Eksempel 362

6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller.

Smeltepunkt: 174-175°C.

Eksempel 363

6-(4-[4-(2,3-dimetylphenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller.

Smeltepunkt: 175-176°C.

Eksempel 364

6-[3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 186-187°C.

Eksempel 365

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-butenyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 187-188°C.

Eksempel 366

6-(3-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 151,5-152,5°C.

Eksempel 367

6-(3-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 163-164°C.

Eksempel 368

6-(3-[4-(4-klorfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 224,5-225,5°C.

Eksempel 369

6-(3-[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 188,5-190°C.

Eksempel 370

6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol-kloroform).

Smeltepunkt: 203-204°C.

Eksempel 371

6-(4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-kloroform).

159531

154

Eksempel 372

6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 167-168°C.

Eksempel 373

6-(4-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 171,5-172,5°C.

Eksempel 374

6-(4-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 202-203°C.

Eksempel 375

6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-aceton-kloroform).

Smeltepunkt: 174-175°C.

Eksempel 376

6-(4-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-aceton-kloroform).

Smeltepunkt: 175-176°C.

Eksempel 377

6-(4-[4-(2-klor-6-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-aceton-kloroform).

Smeltepunkt: 179-180°C.

Eksempel 378

6-(3-[4-(4-etoksykarbonylfenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 190-192°C.

Eksempel 379

6-(4-[4-(4-metyltiofenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 175,5-177°C.

Eksempel 380

6-(4-[4-(4-acetylfenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 213-215°C.

Eksempel 381

6-(3-[4-(4-cyanofenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 196-198°C.

Eksempel 382

6-(3-[4-(2-hydroksyfenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 192-194°C.

Eksempel 383

1-metyl-6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Gulaktige, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 178-179°C.

Eksempel 384

1-benayl-6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarobstyryl-monooksalat.

159531

156

Farveløse, nålignende krystaller (fra etanol).
Smeltepunkt: 176-179°C.

Eksempel 385

1-allyl-6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, nålignende krystaller (fra etanol).
Smeltepunkt: 167-168°C.

Eksempel 386

1-(2-propynyl)-6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra etanol).
Smeltepunkt: 158-160°C.

Eksempel 387

6-(3-[4-(3-karboksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nålignende krystaller (fra etanol-vann).
Smeltepunkt: 264-266°C.

Eksempel 388

6-(4-[4-(3,4-metylendioksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nålignende krystaller (fra metanol).
Smeltepunkt: 226-228°C.

Eksempel 389

6-[3-metyl-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-kloroform).
Smeltepunkt: 172-173°C.

Eksempel 390

1,8 g 6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-2-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 0,25 g natriumhydrid (50% i mineralolje) ble blandet i 60 ml dimetylformamid, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, hvorefter 0,7 g benzylklorid ble satt til reaksjonsblandingen og denne ble omrørt ved

romtemperatur i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i 150 ml mettet vandig natriumkloridoppløsning og ekstrahert med kloroform, kloroformlaget ble vasket med vann og tørret, og kloroform ble fjernet ved destillasjon. Det således erholdte residuum ble rensert ved silikagel-kolonnekromatografi og det således erholdte oljeaktige stoff ble oppløst i 20 ml aceton, hvorefter, under omrøring, pH i oppløsningen ble regulert til 3-4 ved tilsetning av 5% oksalsyre-aceton-oppløsning for å oppnå et bunnfall. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med aceton og derefter omkrystallisert fra etanol for å gi 2,2 g 1-benzyl-6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-2-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat som farveløse, nållignende krystaller med smeltepunkt 176-178°C.

Ved en metode svarende til den som er beskrevet i eksempel 390 fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 391-393 som følger:

Eksempel 391

1-metyl-6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-2-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Lyserøde, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 178-179°C.

Eksempel 392

1-allyl-6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-2-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 167-168°C.

Eksempel 393

1-(2-propenyl)-6-(3-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-2-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 158-160°C.

Eksempel 394

0,94 g 6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 0,12 g natriumhydrid (50% i mineralolje) ble suspendert i 40 ml dimetylformamid og omrørt ved rom-

159531

158

temperatur i 2 timer. Derefter ble 0,37 g isoamylbromid til-
satt til reaksjonsblandingen, og den ble omrørt ved rom-
temperatur i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble hullet i mettet,
vandig natriumkloridopløsning og ekstrahert med kloroform.
Kloroformekstrakten ble tørret under redusert trykk og det
således erholdte residuum ble separert og rensed ved silikagel-
kromatografi. Det rensede produkt ble overført til oksalatet
og omkrystallisert fra aceton-vann for å gi 1-isopentyl-6-
(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydro-
karbostyryl-monooksalat som farveløse, platelignende krystaller.
Utbytte: 0,51 g.
Smeltepunkt: 150-151°C.

Ved en metode svarende til den som er beskrevet i
eksempel 394, fikk man forbindelsen angitt i eksempel 395 som
følger:

Eksempel 395

1-(3-fenylpropyl)-6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-
propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.
Farveløse, platelignende krystaller (fra aceton-vann).
Smeltepunkt: 117-118°C.

Eksempel 396

2,45 g 6-(4-klor-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og
1,6 g natriumjodid ble dispergert i 60 ml aceton og oppvarmet
under tilbakeløp i 2 timer. Derefter ble 80 ml dimetylformamid
satt til reaksjonsblandingen og aceton ble fjernet under
redusert trykk. Til denne reaksjonsblandingen ble satt 2,2 g
4-(2-etoksyfenyl)-piperazin og 2 ml trietylamin og omrørt ved
70-80°C i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under
redusert trykk, og til det således erholdte residuum ble
satt 80 ml 5%ig vandig natriumhydrogenkarbonatopløsning og
omrørt, det organiske lag ble derefter ekstrahert med kloroform
og kloroformlaget vasket med vann, tørret og kloroform fjernet
ved destillasjon. Det således erholdte residuum ble omkrystal-
lisert fra metanol for å gi 3,1 g 6-(4-(2-etoksyfenyl)-1-
piperazinyl)-1-butenyl)-karbostyryl som farveløse, nållignende
krystaller. Smeltepunkt: 225-228°C.

Ved en metode svarende til den som er beskrevet i

eksempel 396 fikk man forbindelsen angitt i eksempel 397 som følger:

Eksempel 397

6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-butenyl]-karbostyril-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 233-235°C.

Eksempel 398

1,5 g 6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-1-butenyl]-karbostyril og 0,3 g 10% palladium-kull ble dispergert i 120 ml etanol og blandingen ble katalytisk redusert i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og moderluten ble konsentrert under redusert trykk, og det således erholdte residuum ble omkrystallisert fra etanol og 0,8 g 6-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-butyl]-karbostyril ble erholdt som farveløse, nållignende krystaller. Smeltepunkt: 159-162°C.

Eksempel 399

2,0 g 6-(4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-3,4-dihydrokarbostyril og 3,5 g DDQ ble blandet i 20 ml benzen, og blandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble derefter konsentrert under redusert trykk og det således erholdte residuum ble ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble vasket med vandig 5%ig NaHCO₂-oppløsning tre ganger og derefter med vann to ganger og tørret. Kloroform ble fjernet ved destillasjon, og det erholdte residuum ble rensert ved silikagel-kolonnekromatografi og omkrystallisert fra metanol for å gi 0,12 g 6-(4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl)-karbostyril som farveløse, nållignende krystaller. Smeltepunkt: 225-228°C.

Eksempel 400

2,4 g 6-(1-okso-3-klorpropyl)-3,4-dihydrokarbostyril og 1,6 g natriumjodid ble blandet i 60 ml isopropanol og omrørt ved 40-50°C i 2 timer. Derefter ble 2,2 g 4-benzylpiperidin og 3,0 g DBU satt til reaksjonsblandingen og denne ble oppvarmet under tilbakesløp i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble hullet i

159531

160

100 ml vandig 5%ig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og omrørt ved romtemperatur i 1 time. Det uoppløselige stoff som ble dannet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørret, og derefter omkrystallisert fra etanol for å gi 1,8 g 6-[1-okso-3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyril som lysegule, platelignende krystaller. Smeltepunkt: 170-171°C.

Eksempel 401

2,4 g 6-(1-okso-3-klorpropyl)-3,4-dihydrokarbostyril og 3,6 g 4-fenyl-4-hydroksypiperidin ble blandet i 80 ml xylen og oppvarmet under tilbakeløp i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk til tørrhet, og det således erholdte residuum ble oppløst i 100 ml kloroform. Kloroformlaget ble vasket med vandig 5%ig natriumhydrogenkarbonatoppløsning to ganger og med vann to ganger, og derefter tørret med vannfritt natriumsulfat, og kloroform ble fjernet ved destillasjon. Til det således erholdte residuum ble satt eter-heksan, og uoppløselig stoff ble oppsamlet ved filtrering og derefter omkrystallisert fra etanol-kloroform for å gi 1,7 g 6-[1-okso-4-(4-fenyl-4-hydroksy-1-piperidyl)butyl]-3,4-dihydrokarbostyril som farveløse, flaklignende krystaller. Smeltepunkt: 196-197°C.

Eksempel 402

2,6 g 6-(1-okso-4-klorbutyl)-3,4-dihydrokarbostyril, 1,2 g pyridin og 2,7 g 4-fenyl-4-acetyl-piperidin ble blandet i 30 ml dimetylformamid og omrørt ved 70-80°C i 7 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i 100 ml vandig 5%ig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og det organiske lag ble ekstrahert med kloroform, hvorefter kloroformlaget ble vasket med vann og tørret, og kloroform ble fjernet ved destillasjon. Det således erholdte residuum ble omkrystallisert fra etanol for å gi 6-[1-okso-4-(4-fenyl-4-acetyl-1-piperidyl)butyl]-3,4-dihydrokarbostyril som lysegule, platelignende krystaller. Utbytte: 2,1 g. Smeltepunkt: 166-167°C.

Eksempel 403

5,0 g 6-(1-okso-3-klorpropyl)-3,4-dihydrokarbostyril og 7,5 g natriumjodid ble dispergert i 120 ml vannfritt dimetyl-

formamid, og blandingen ble omrørt ved 50-60°C i 2 timer. Derefter ble 8,1 g 4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin og 5 ml trietylamin satt til reaksjonsblandingen, og den ble omrørt ved 50-60°C i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble derefter omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et residuum. 80 ml vandig 5%ig natriumhydrogenkarbonatoppløsning ble derefter satt til residuet, det ble ekstrahert med kloroform og kloroformlaget ble vasket med vann og tørret og kloroform ble derefter fjernet ved destillasjon. Omkrystallisering fra etanol ga 6,0 g 6-[1-okso-3-(4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl som lysegule, plate-lignende krystaller. Smeltepunkt: 167-168°C.

Eksempel 404

5,0 g 6-(1-okso-4-klorbutyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 3,5 g natriumjodid ble blandet i 100 ml aceton, og blandingen ble omrørt ved 40-50°C i 5 timer. Til denne reaksjonsblanding ble derefter satt 80 ml dimetylformamid og aceton ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk. Til reaksjonsblandingen ble derefter satt 5,0 g 4-fenylpiperidin og 5 g trietylamin, og blandingen ble omrørt ved 70-80°C i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og 50 ml vandig 5%ig natriumhydrogenkarbonatoppløsning ble satt til residuet for å oppnå rå krystaller. Rå-krystallene ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørret, derefter dispergert i 80 ml kloroform og omrørt ved romtemperatur i 1,0 timer. Det uoppløselige materiale i kloroformoppløsningen ble fjernet, og kloroformen ble fjernet ved destillasjon. Det således erholdte residuum ble omkrystallisert fra etanol for å gi 5,6 g 5-[1-okso-4-(4-fenyl-1-piperidyl)butyl]-3,4-dihydrokarbostyryl som lysegule, platelignende krystaller. Smeltepunkt: 167-168°C.

Ved en metode svarende til den som er beskrevet i eksempel 404 og ved å anvende det passende utgangsmateriale, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 405-427, som følger:

159531

162

Eksempel 405

6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 183-184°C.

Eksempel 406

6-[1-okso-4-(4-benzyl-1-piperidyl)butyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Lysegule, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 120-121°C.

Eksempel 407

6-[1-okso-3-(4-benzyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Lysegule, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 170-171°C.

Eksempel 408

6-[1-okso-4-(4-fenyl-4-hydroksy-1-piperidyl)-butyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 196-197°C.

Eksempel 409

6-[1-okso-3-(4-fenyl-4-hydroksy-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-etylacetat).

Smeltepunkt: 205-206°C.

Eksempel 410

6-(1-okso-4-[4-(4-klorfenyl)-4-hydroksy-1-piperidyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Lysegule, flaklignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 210-211°C.

Eksempel 411

6-[1-okso-4-(4-fenyl-4-acetyl-1-piperidyl)-butyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Lysegule, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 166-167°C.

Eksempel 412

6-(1-okso-4-[4-(2-benzimidazolinon-1-yl)-1-piperidyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 247-248°C.

Eksempel 413

6-(1-okso-3-[4-(2-benzimidazolinon-1-yl)-1-piperidyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, platelignende krystaller (fra metanol-kloroform).

Smeltepunkt: 242-243°C (spaltn.).

Eksempel 414

6-[1-okso-4-(4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)butyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Lysegule, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 170-171°C.

Eksempel 415

6-[1-okso-3-(4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Lysegule, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 167-168°C.

Eksempel 416

6-(1-okso-4-[4-(4-klorfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 188-189°C.

159531

164

Eksempel 417

1-isopentyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid.

Farveløse, glimmer-lignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 205-206°C (spaltn.).

Eksempel 418

1-allyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 198-199°C (spaltn.).

Eksempel 419

1-(2-propynyl)-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 203-204°C (spaltn.).

Eksempel 420

1-(3-fenylpropyl)-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 164-165°C.

Eksempel 421

1-metyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid.

Lysegule, platelignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 213-214°C (spaltn.).

Eksempel 422

6-(1-okso-3-[4-(4-klorfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril·1/4 hydrat.

Lysegule, flaklignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 170-171°C.

Eksempel 423

6-(1-okso-4-[4-(4-klorfenyl-4-hydroksy-1-piperidyl)]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Lysegule, flaklignende krystaller (fra etanol-kloroform).

Smeltepunkt: 210-211°C.

Eksempel 424

6-(1-okso-4-[4-(3,5-dimetylfenyl)-1-piperidyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Lysegule, pulverformige krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 171-172°C.

6-(1-okso-3-[4-(4-metylfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Lysegule, glimmer-lignende krystaller (metanol-vann).

Smeltepunkt: 189-190°C.

6-(1-okso-3-[4-(4-fluorfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Lysegule, platelignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 181-182°C.

6-(1-okso-3-[4-(3-metylfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Lysegule, platelignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 152-153°C.

6-(1-okso-3-[4-(3,5-dimetoksyfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

6-(1-okso-3-[4-(2-metoksyfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Lysegule, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 155-156°C.

7-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol)

Smeltepunkt: 171-173°C.

7-(1-okso-3-[4-(4-metylfenyl)-1-piperidyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid.

159531

166

Hvite krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 212-216°C (spaltn.).

7-(1-okso-3-[4-(4-fluorfenyl)-1-piperidyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

7-(1-okso-3-[4-(2,4-dimetylfenyl)-1-piperidyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Hvite krystaller (fra metanol-vann).

Smeltepunkt: 226-229°C.

Eksempel 425

6-[1-okso-2-(4-fenyl-1-piperidyl)-butyl]-karbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, platelignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 189-190°C.

Eksempel 426

6-[1-okso-2-(4-benzyl-1-piperidyl)-butyl]-karbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 178-179°C.

Eksempel 427

6-[1-okso-2-(4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-butyl]-karbostyryl-monohydroklorid.

Lysegule, platelignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 190-191°C.

Eksempel 428

1,8 g 6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl og 0,24 g natriumhydrid (50% i mineralolje) ble blandet i 50 ml dimetylformamid og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Derefter ble 0,8 g metyljodid tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble hullet i 150 ml mettet, vandig natriumklorid, oppløsning, og det organiske lag ble ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble vasket med vann og tørret, og

kloroform ble fjernet ved destillasjon. Det således erholdte residuum ble isolert og rensert ved preparativ tynnskikt-kromatografi, og det ønskede produkt ble overført til hydrokloridet og derefter omkrystallisert fra etanol-vann for å gi 1,5 g 1-metyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid som lysegule, platelignende krystaller. Smeltepunkt: 213-214°C (spaltn.).

Ved en metode lik den som er beskrevet i eksempel 428 og ved å anvende et passende utgangsmateriale, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 429-432 som følger:

Eksempel 429

1-isopentyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, glimmerlignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 205-206°C (spaltn.).

Eksempel 430

1-allyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 198-199°C (spaltn.).

Eksempel 431

1-(2-propynyl)-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 203-204°C (spaltn.).

Eksempel 432

1-(3-fenylpropyl)-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 164-165°C.

Eksempel 433

2,6 g 6-(1-hydroksy-3-klorpropyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 1,8 g natriumjodid ble blandet i 60 ml dimetylformamid, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 7 timer. Derefter

159531

168

ble 2,0 g trietylamin og 2,5 g 4-fenylpiperidin satt til blandingen, og det ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet i 200 ml vandig 1%ig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble vasket med vann og tørret, og kloroform ble fjernet ved destillasjon. Det således erholdte residuum ble omkrystallisert fra etanol for å gi 2,5 g 6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyril som farveløse, platelignende krystaller. Smeltepunkt: 155,5-156,5°C.

Ved en metode svarende til den som er beskrevet i eksempel 433, og ved å anvende det passende utgangsmateriale, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 434-437 som følger:

Eksempel 434

6-[1-hydroksy-3-(4-benzyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.
Farveløse, platelignende krystaller (fra metanol).
Smeltepunkt: 168-169°C.

Eksempel 435

6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-4-hydroksy-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.
Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).
smeltepunkt: 102-103°C.

Eksempel 436

6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.
Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).
Smeltepunkt: 144-145°C.

Eksempel 437

6-(1-hydroksy-3-[4-(4-klorfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.
Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).
smeltepunkt: 169-170°C.

6-(1-hydroksy-3-[4-(4-klorfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 169-170°C.

6-(1-hydroksy-3-[4-(3-metylfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

smeltepunkt: 142-143°C.

6-(1-hydroksy-3-[4-(4-metylfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, glimmerlignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 159-160°C.

7-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 146-149°C.

Eksempel 438

1,9 g 6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril og 0,5 g palladium-sort ble dispergert i 80 ml vann, og dispersjonen ble omrørt under hydrogengass ved 2 atmosfærers trykk ved romtemperatur i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert for å fjerne palladium-sort, og moderluten ble konsentrert under redusert trykk, hvorefter det således beholdte residuum ble krystallisert ved tilsetning av en liten mengde etanol. De således beholdte råkrystaller ble oppsamlet ved filtrering og omkrystallisert fra etanol for å gi 1,4 g 6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril som farveløse, platelignende krystaller. Smeltepunkt: 155,5-156°C.

Ved en metode svarende til den som er beskrevet i eksempel 438, og ved å anvende et egnet utgangsmateriale, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 439-441 som følger:

Eksempel 439

6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-4-hydroksy-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 102-103°C.

159531

170

Eksempel 440

6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 144-145°C.

Eksempel 441

6-(1-hydroksy-3-[4-(4-klorfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 169-170°C.

Eksempel 442

2,2 g 6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril og 0,6 g 5% palladium-kull ble dispergert i 80 ml etanol og omrørt under hydrogengass ved 2 atmosfærer ved romtemperatur i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert for å fjerne palladium-sort, og moderluten ble konsentrert under redusert trykk. Det således erholdte residuum ble omkrystallisert fra etanol for å gi 1,5 g 6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyril som farveløse, platelignende krystaller. Smeltepunkt: 155,5-156°C.

Ved en metode svarende til den som er beskrevet i eksempel 442 fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 443-445 som følger:

Eksempel 443

6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-4-hydroksy-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 102-103°C.

Eksempel 444

6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 144-145°C.

Eksempel 445

6-(1-hydroksy-3-[4-(4-klorfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 169-170°C.

Eksempel 446

1,9 g 6-[1-okso-3-(4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-3,4-dihydrokarbostyryl og 1,0 g litiumaluminiumhydrid ble dispergert i 80 ml vannfritt tetrahydrofuran og omrørt ved romtemperatur i 8 timer. Derefter ble mettet, vandig natriumklorid-oppløsning satt gradvis til reaksjonsblandingen. Tetrahydrofuran-oppløsningen ble derefter oppsamlet ved dekantering. Tetrahydrofuranet ble fjernet ved destillasjon, og det således erholdte residuum ble omkrystallisert fra etanol for å gi 0,8 g 6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl som farveløse, platelignende krystaller. Smeltepunkt: 144-145°C.

Ved en metode svarende til den som er beskrevet i eksempel 446, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 447-450, som følger:

Eksempel 447

6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 155,5-156,5°C.

Eksempel 448

6-[1-hydroksy-3-(4-benzyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, platelignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 168-169°C.

Eksempel 449

6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-4-hydroksy-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 102-103°C.

159531

172

Eksempel 450

6-(1-hydroksy-3-[4-(4-klorfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 169-170°C.

Eksempel 451

Til 2,9 g 6-(1-okso-3-[4-(4-klorfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril ble satt 100 ml metanol, og 1,2 g natriumhydrid ble satt gradvis til blandingen under omrøring, hvorefter omrøring ble fortsatt ved romtemperatur i 5 timer. Derefter ble 5 ml konsentrert saltsyre satt til reaksjonsblandingen og den ble konsentrert under redusert trykk til tørrhet. Til det således erholdte residuum ble satt 50 ml vandig 2%ig natriumhydroksyd-oppløsning, og det ble ekstrahert med diklormetan. Diklormetanlaget ble vasket med vann og tørret, og derefter ble diklormetan fjernet ved destillasjon. Det således erholdte residuum ble renset ved silikagel-kolonnekromatografi og omkrystallisert fra etanol for å gi 6-(1-hydroksy-3-[4-(4-klorfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril som farveløse, platelignende krystaller. Smeltepunkt: 169-170°C.

Ved en metode svarende til den som er beskrevet i eksempel 451 fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 452-455, som følger:

Eksempel 452

6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 155,5-156°C.

Eksempel 453

6-[1-hydroksy-3-(4-benzyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, platelignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 168-169°C.

Eksempel 454

6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-4-hydroksy-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 102-103°C.

Eksempel 455

6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 144-145°C.

6-[1-hydroksy-3-[4-(4-klorfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 169-170°C.

6-[1-hydroksy-3-[4-(3-metylphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 142-143°C.

6-(1-hydroksy-3-[4-(4-metylphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, glimmerlignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 159-160°C.

7-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 146-149°C.

Eksempel 456

2,5 g 6-[1-hydroksy-3-klorpropyl]-3,4-dihydrokarbostyril og 3,0 g 4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin ble blandet i 50 ml toluen og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 5 timer, hvorefter toluen ble fjernet ved destillasjon. Til det således erholdte residuum ble satt 50 ml vandig 5%ig natriumhydrogenkarbonat-oppløsning og det ble ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble vasket med vann og tørret, og kloroform ble derefter fjernet ved destillasjon. Det således erholdte

159531

174

residuum ble omkrystallisert fra etanol for å gi 2,1 g
6-[3-(4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridyl)-1-propenyl]-3,4-
dihydrokarbostyryl som lysegule, platelignende krystaller.
Smeltepunkt: 182-183^oC (spaltn.).

Ved en metode svarende til den som er beskrevet i
eksempel 456, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 457-463,
som følger:

Eksempel 457

6-[3-(4-fenyl-1-piperidyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.
Farveløse, platelignende krystaller (fra metanol).
Smeltepunkt: 163-164^oC.

Eksempel 458

6-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.
Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).
Smeltepunkt: 160-161^oC.

Eksempel 459

6-[4-(4-fenyl-4-acetyl-1-piperidyl)-1-butenyl]-3,4-dihydro-
karbostyryl.
Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).
Smeltepunkt: 169-170^oC.

Eksempel 460

6-(3-[4-(4-metylfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-1-
propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.
Lysegule, platelignende krystaller (fra etanol).
Smeltepunkt: 214-215^oC.

Eksempel 461

6-[3-(4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-1-propenyl]-3,4-
dihydrokarbostyryl.
Lysegule, platelignende krystaller (fra etanol).
Smeltepunkt: 182-183^oC.

Eksempel 462

7-[3-(4-fenyl-1-piperidyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyril.
Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol).
Smeltepunkt: 165-168°C.

Eksempel 463

6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridyl]-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monooksalat.
Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-vann).
Smeltepunkt: 201-205°C.

Eksempel 464

1,0 g 6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril ble oppløst i 30 ml metanol, derefter ble 2 ml konsentrert saltsyre satt til oppløsningen, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, det således erholdte residuum ble derefter behandlet med 50 ml 0,5% natriumhydroksyd, og blandingen ble ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble vasket med vann og tørret, kloroform ble fjernet ved destillasjon ved romtemperatur og det således erholdte residuum ble derefter omkrystallisert fra etanol for å gi 0,6 g 6-[3-(4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyril som lysegule, platelignende krystaller. Smeltepunkt: 182-183°C (spaltn.).

Ved en metode svarende til den som er beskrevet i eksempel 464, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 465-470, som følger:

Eksempel 465

6-[3-(4-fenyl-1-piperidyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyril.
Farveløse, platelignende krystaller (fra metanol).
Smeltepunkt: 163-164°C.

Eksempel 466

6-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyril.
Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).
Smeltepunkt: 160-161°C.

159531

176

Eksempel 467

6-[4-(4-fenyl-4-acetyl-1-piperidyl)-1-butenyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 169-170°C.

Eksempel 468

6-(3-[4-(4-metylfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Eksempel 469

6-[3-(4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Lysegule, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 182-183°C (spaltn.).

Eksempel 470

7-[3-(4-fenyl-1-piperidyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 165-168°C.

Eksempel 471

6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridyl]-1-propenyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 201-205°C.

Eksempel 472

2,0 g 6-[3-(4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrokarbostyryl og 0,2 g palladium-sort ble dispergert i 50 ml dioksan og dispersjonen ble omrørt under hydrogengass ved 2 atmosfærers trykk i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og til moderluten ble satt 3 ml konsentrert saltsyre, hvorefter den ble konsentrert under redusert trykk til tørrhet. Det således erholdte residuum ble omkrystallisert fra en liten mengde etanol og aceton, og de dannede råkrystaller ble oppsamlet ved filtrering og omkrystallisert fra metanol for å gi

1,6 g 6-[3-(4-fenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid som farveløse, platelignende krystaller. Smeltepunkt: 232-233°C (spaltn.).

Ved en metode svarende til den som er beskrevet i eksempel 472 fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 473-476 som følger:

Eksempel 473

6-[3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, platelignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 232-233°C.

Eksempel 474

6-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 99-100°C.

Eksempel 475

6-(3-[4-(4-metylfenyl)-1-piperidyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, platelignende krystaller (fra isopropanol-n-heksan).

Smeltepunkt: 125-126°C.

Eksempel 476

7-[3-(4-fenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 114-118°C.

Eksempel 477

5-[3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Eksempel 478

6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperidyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 178-181°C

159531

178

Eksempel 479

45,8 g 8-metylsulfonyloksy-5-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl og 5,9 g kaliumhydroksyd ble oppløst i etanol. Til denne oppløsning ble satt 1,0 g 5% palladium-kull og blandingen ble katalytisk hydrogenert ved normalt trykk og normal temperatur i 8 timer. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, og moderluten ble konsentrert under redusert trykk til tørrhet. Det således erholdte residuum ble vasket med vann og omkrystallisert fra etanol-kloroform for å gi 5-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl. Utbytte: 26,4 g.

Elementæranalyse for $C_{22}H_{25}O_2N_3$.

Beregnet: C 72,70, H 6,93, N 11,56%

Funnet: C 72,62, H 6,95, N 11,56%.

Eksempel 480

2,0 g 6-metylsulfonyloksy-7-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl og 0,5 g palladium-sort ble dispergert i 50 ml etanol og blandingen ble katalytisk redusert under hydrogengass ved 3 atmosfærer i 5 timer.

Reaksjonsblandingen ble filtrert og moderluten konsentrert under redusert trykk for å få et residuum. Residuet ble derefter omkrystallisert fra etanol for å gi 1,1 g 7-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl som farveløse, nålignende krystaller. Smeltepunkt: 171-173°C.

Elementæranalyse for $C_{23}H_{26}O_2N_2$ (M.v. 362,45)

Beregnet: C 76,21, H 7,23, N 7,73%

Funnet: C 76,01, H 7,28, N 7,92%.

Ved en metode svarende til den som er beskrevet i eksempel 480, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 481-524, som følger:

Eksempel 481

5-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nålignende krystaller (fra etanol-metanol).

Smeltepunkt: 180-182°C.

Eksempel 482

5-(1-okso-3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Hvite krystaller (fra metanol-vann).

Smeltepunkt: 223-235°C (spaltn.).

Eksempel 483

5-(1-okso-3-[4-(2-hydroksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Eksempel 484

5-(1-okso-3-[4-(4-n-butylyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nålignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 218-222°C (spaltn.).

Eksempel 485

5-(1-okso-3-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Eksempel 486

5-(1-okso-3-[4-(2,3-dimetyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Hvite krystaller (fra metanol-vann).

Smeltepunkt: 231-234°C.

Eksempel 487

7-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nålignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 171-173°C.

Eksempel 488

7-(1-okso-3-[4-(4-metylyfenyl)-1-piperidyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

159531

180

Hvite krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 212-216°C (spaltn.).

Eksempel 489

7-(1-okso-3-[4-(4-fluorfenyl)-1-piperidyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Fargeløse, nålelignende krystaller (fra metanol-vann)

Smeltepunkt: 231-235°C.

Eksempel 490

7-(1-okso-3-[4-(2,4-dimetylfenyl)-1-piperidyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Hvite krystaller (fra metanol-vann).

Smeltepunkt: 226-229°C.

5-[1-okso-2-(4-fenyl-1-piperazinyl)-etyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 195-198°C (spaltn.).

Eksempel 491

5-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 158-160°C.

Eksempel 492

7-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 146-149°C.

Eksempel 493

5-[3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 230-232°C.

Eksempel 494

7-[3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.
Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).
Smeltepunkt: 114-118°C.

Eksempel 495

6-(1-okso-4-[4-(4-acetylphenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.
Gule, nållignende krystaller (fra dimetylformamid-vann).
Smeltepunkt: 218-219°C.

Eksempel 496

6-(1-okso-4-[4-(4-metylphenyl)-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.
Lysegule, nållignende krystaller (fra etanol).
Smeltepunkt: 187-188°C.

Eksempel 497

6-(1-okso-4-[4-(4-karboksyfenyl)-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.
Farveløse, pulverformige krystaller (fra etanol).
Smeltepunkt: 264-265°C.

Eksempel 498

6-(1-okso-4-[4-(4-hydroksyfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.
Farveløse, pulverformige krystaller (fra etanol).
Smeltepunkt: 192-194°C.

Eksempel 499

6-(1-okso-2-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.
Gule, pulverformige krystaller (fra etanol).
Smeltepunkt: 239-241°C.

Eksempel 500

1-benzyl-6-[1-hydroksy-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.
Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).
Smeltepunkt: 161-162°C.

159531

182

Eksempel 501

6-[1-okso-4-(4-fenyl-1-piperazinyl)-butyl]-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid.

Gule, pulverformige krystaller.

Smeltepunkt: 195-196°C.

Eksempel 502

6-(1-hydroksy-3-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 173-175°C (spaltn.)

Eksempel 503

6-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra dietyleter)

Smeltepunkt: 122-123°C.

Eksempel 504

6-(4-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 131,5-132,5°C.

Eksempel 505

6-(1-okso-4-[4-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril-dihydroklorid.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra metanol-vann).

Smeltepunkt: 261-263°C (spaltn.).

Eksempel 506

6-(1-okso-3-[4-(4-cyanofenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 206-207°C.

Eksempel 507

6-[1-okso-3-(4-benzyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 177-178°C.

Eksempel 508

6-(1-okso-3-[4-(1-tetralinyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 187-188°C.

Eksempel 509

6-(1-hydroksy-3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 145-147°C.

Eksempel 510

6-(1-hydroksy-4-[4-(4-aminofenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Brune, pulverformige krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 243-245°C.

Eksempel 511

1-metyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 164-165°C.

Eksempel 512

1-allyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 169-170°C.

159531

184

Eksempel 513

6-(4-[4-(3-metylfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, flaklignende ktystaller (fra isopropanol-diisopropyleter).

Smeltepunkt: 138,5-139,5°C.

Eksempel 514

6-(1-okso-4-[4-(3,4-metylendioksyfenyl)-1-piperazinyl]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 246-248°C (spaltn.).

Eksempel 515

1-(2-propynyl)-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 203-204°C (spaltn.).

Eksempel 516

6-[1-okso-3-(4-benzyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Lysegule, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 170-171°C.

Eksempel 517

6-[1-okso-(4-fenyl-4-acetyl-1-piperidyl)-butyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Lysegule, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 166-167°C.

Eksempel 518

6-(1-okso-3-[4-(2-benzimidazolinon-1-yl)-1-piperidyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid.

Farveløse, platelignende krystaller (fra metanol-kloroform).

Smeltepunkt: 242-243°C (spaltn.).

Eksempel 519

6-(1-hydroksy-3-[4-(4-fenyl-4-hydroksy)-1-piperidyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 102-103°C.

Eksempel 520

6-[3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid.

Farveløse, platelignende krystaller (fra metanol).

Smeltepunkt: 232-233°C.

Eksempel 521

6-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 99-100°C.

Eksempel 522

6-(3-[4-(4-metylfenyl)-1-piperidyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, platelignende krystaller (fra isopropanol-n-heksan).

Smeltepunkt: 125-126°C.

Eksempel 523

6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperidyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyril-monooksalat.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 178-181°C.

Eksempel 524

4-(2,3-dimetylfenyl)-piperazin-hydroklorid (0,2 mol) og vandig 37%ig formalin-oppløsning (0,2 mol) ble blandet og til denne blanding ble satt eddiksyreanhydrid (10 ganger mengden basert på vekt) ved 80-90°C. Reaksjonsblandingen ble

holdt ved 50-90°C i 1 time og derefter ble 5-acetyl-3,4-dihydrokarbostyryl (0,1 mol) satt til blandingen og den ble omrørt ved 80-90°C i 1 time. Etter at omsetningen var fullført ble en overskuddsmengde aceton satt til reaksjonsblandingen, og utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering. Krystallene ble oppløst i metanol og oppløsningen ble derefter nøytralisert ved tilsetning av vandig 1N NaOH-oppløsning og fikk stå. De utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering, behandlet med konsentrert saltsyre og metanol for å gi monohydrokloridet, og omkrystallisert fra etanol-vann for å gi 5-(1-okso-3-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid. Utbytte: 35%. Hvite krystaller, sm.p. 231-234°C.

Eksempel 525

Ved en fremgangsmåte svarende til den som er anvendt i eksempel 524, men ved å anvende paraformaldehyd (0,2 mol) istedenfor vandig 37%ig formalin-oppløsning, fikk man 5-(1-okso-3-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid. Utbytte: 34%. Hvite krystaller, sm.p.: 231-234°C.

Eksempel 526

Ved en fremgangsmåte svarende til den som er anvendt i eksempel 524, men ved å anvende trioksan (0,2 mol) istedenfor vandig 37%ig formalin-oppløsning, fikk man 5-(1-okso-3-[4-(2,3-dimetylfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid. Utbytte: 39%. Hvite krystaller. Sm.p.: 231-234°C.

Ved en fremgangsmåte svarende til den som er anvendt i eksempel 525, fikk man forbindelsene angitt i eksemplene 527-563 som følger:

Eksempel 527

5-(1-okso-3-[4-(2-etoksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.
Hvite krystaller (fra metanol-vann).
Smeltepunkt: 223-235°C (spaltn.).

Eksempel 528

5-(1-okso-3-[4-(2-klorfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Eksempel 529

5-(1-okso-3-[4-(2-hydroksyfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Eksempel 530

7-(1-okso-3-[4-(4-metylfenyl)-1-piperidyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid

Hvite krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 212-216°C (spaltn.).

Eksempel 531

7-(1-okso-3-[4-(4-fluorfenyl)-1-piperidyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Eksempel 532

7-(1-okso-3-[4-(2,4-dimetylfenyl)-1-piperidyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Hvite krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 226-229°C.

Eksempel 533

6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, flaklignende krystaller.

Smeltepunkt: 196-197°C.

159531

188

Eksempel 534

6-(1-okso-3-[4-(2,3-dimetylphenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller.

Smeltepunkt: 273-274°C (spaltn.).

Eksempel 535

5-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-metanol).

Smeltepunkt: 180-182°C.

Eksempel 536

6-[1-okso-3-(4-benzyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 177-178°C.

Eksempel 537

6-(1-okso-3-[4-(1-tetralinyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 187-188°C.

Eksempel 538

1-metyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 164-165°C.

Eksempel 539

6-(1-okso-3-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid-monohydrat

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 233-234°C (spaltn.).

Eksempel 540

6-(1-okso-3-[4-(4-metylfenyl)-1-piperazinyll]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Lysegule, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 224-226°C.

Eksempel 541

6-(1-okso-3-[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyll]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra dimetylformamid-vann).

Smeltepunkt: 200-201°C.

Eksempel 542

6-(1-okso-2-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-karbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 209-210°C (spaltn.).

Eksempel 543

6-(1-okso-2-[4-(3-klorfenyl)-1-piperazinyll]-butyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 135-136°C.

Eksempel 544

6-(1-okso-3-[4-(4-cyanofenyl)-1-piperazinyll]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 206-207°C.

Eksempel 545

6-(1-okso-3-[4-(2-metoksyfenyl)-piperazinyll]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Lysegule, nållignende krystaller (fra dioksan-vann).

Smeltepunkt: 212,5-213°C.

159531

190

Eksempel 546

1-allyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril-monooksalat.

Farveløse, flaklignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 169-170°C.

Eksempel 547

1-benzyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril-monooksalat.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 171-172°C.

Eksempel 548

6-[1-okso-3-(4-benzyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Lysegule, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 170-171°C.

Eksempel 549

6-[1-okso-3-(4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Lysegule, platelignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 167-168°C.

Eksempel 550

6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 183-184°C.

Eksempel 551

6-[1-okso-3-(4-fenyl-4-hydroksy-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Farveløse, nållignende krystaller (fra etanol-etylacetat).

Smeltepunkt: 205-206°C.

Eksempel 552

6-(1-okso-3-[4-(2-benzimidazolinon-1-yl)-1-piperidyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, platelignende krystaller (fra metanol-kloroform).

Smeltepunkt: 242-243°C (spaltn.).

Eksempel 553

1-isopentyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, glimmerlignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 205-206°C (spaltn.).

Eksempel 554

1-allyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 198-199°C (spaltn.)

Eksempel 555

1-(2-propynyl)-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, platelignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 203-204°C (spaltn.).

Eksempel 556

1-(3-fenylpropyl)-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Farveløse, pulverformige krystaller (fra isopropanol).

Smeltepunkt: 164-165°C.

Eksempel 557

1-metyl-6-[1-okso-3-(4-fenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid.

Lysegule, platelignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 213-214°C (spaltn.)

159531

192

Eksempel 558

6-(1-okso-3-[4-(4-klorfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl·1/4 hydrat

Lysegule, flaklignende krystaller (fra etanol).

Smeltepunkt: 170-171°C.

Eksempel 559

6-(1-okso-3-[4-(4-metylfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Lysegule, glimmerlignende krystaller (fra metanol-vann).

Smeltepunkt: 189-190°C.

Eksempel 560

6-(1-okso-3-[4-(4-fluorfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Lysegule, platelignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 181-182°C.

Eksempel 561

6-(1-okso-3-[4-(3-metylfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Lysegule, platelignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 152-153°C.

Eksempel 562

6-(1-okso-3-[4-(3,5-dimetoksyfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Nålelignende krystaller (fra metanol-vann)

Smeltepunkt: 173-175°C.

Eksempel 563

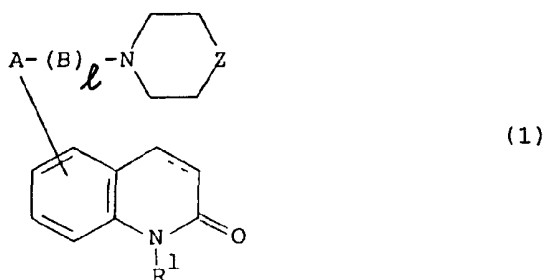
6-(1-okso-3-[4-(3-metoksyfenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

Lysegule, nållignende krystaller (fra etanol-vann).

Smeltepunkt: 155-156°C.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive karbostyrilderivater med den generelle formel (1)



hvor

R^1 er et hydrogenatom, en lavere-alkylgruppe, en fenyl-lavere-alkylgruppe, en lavere-alkenylgruppe eller en lavere-alkynylgruppe;

A er en gruppe med formelen $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$ eller $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ OH \end{array}$ eller en gruppe

med formelen $\begin{array}{c} -CH=C- \\ | \\ R^2 \end{array}$ eller $\begin{array}{c} -CH_2CH- \\ | \\ R^2 \end{array}$

(hvor R^2 er et hydrogenatom eller en lavere-alkylgruppe);

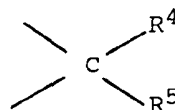
B er en lavere-alkylengruppe;

l er 1 når A er en gruppe med formelen $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$ eller $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ OH \end{array}$, eller

l er 0 eller 1 når A er en gruppe med formelen $\begin{array}{c} -CH=C- \\ | \\ R^2 \end{array}$ eller

$\begin{array}{c} CH_2CH- \\ | \\ R^2 \end{array}$;

Z er en gruppe med formelen $\begin{array}{c} \diagup \\ N-R^3 \\ \diagdown \end{array}$ eller



hvor R^3 er en usubstituert fenylgruppe eller en substituert fenylgruppe med 1 til 3 substituentter på fenylringen, valgt fra et halogenatom, en lavere-alkylgruppe, en lavere-alkoksygruppe, en fenyl-lavere-alkylgruppe, R^4 er en usubstituert fenylgruppe eller en substituert fenylgruppe med 1 til 3 substituentter på fenylringen valgt

fra et halogenatom, en lavere-alkylgruppe og en lavere-alkoksygruppe; eller en fenyl-lavere-alkylgruppe, R^5 er et hydrogenatom eller en hydroksylgruppe eller, når R^5 er et hydrogenatom, kan karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i piperidinringen være en dobbeltbinding svarende til dehydrogenering av hydrogenatomene bundet i 3- og 4-stillingene i piperidinringen; og

karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrikkjernen er en enkelt- eller dobbeltbinding;

forutsatt at når R^1 er et hydrogenatom, substituentstillingen til en gruppe med formelen $-A-(B) \ell -N \text{---} Z'-R'$

[hvor A er en gruppe med formelen $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$ eller $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ OH \end{array}$; B er en

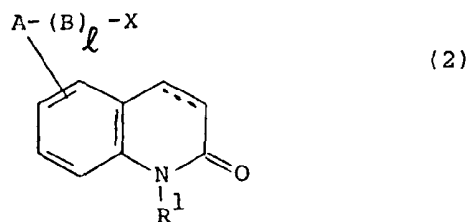
gruppe med formel $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ R \end{array}$ (hvor R er et hydrogenatom eller

en lavere alkylgruppe); ℓ er 1; R' er en substituert fenyl-gruppe eller en fenyl-lavere-alkylgruppe; Z' er en metingruppe eller et nitrogenatom,]

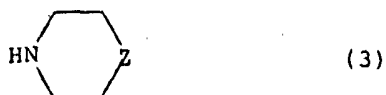
er 6-stillingen i karbostyrikkjernen, skal karbon-karbonbindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbonkjernen ikke være en enkelt-binding, samt farmasøytisk akseptable salter derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

(a) en forbindelse med den generelle formel (2)

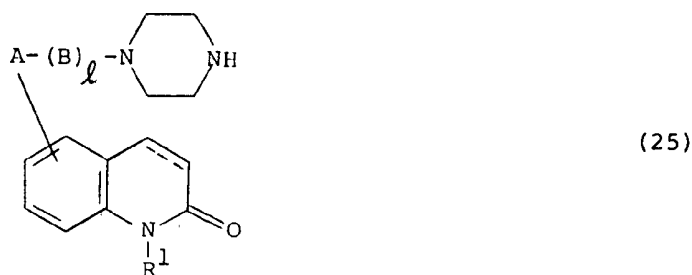


hvor R^1 , A, B, ℓ og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrikkjernen er som angitt ovenfor, og X er et halogenatom, en lavere-alkansulfonyloksygruppe, en arylsulfonyloksygruppe eller en aralkylsulfonyloksygruppe, omsettes med en forbindelse med den generelle formel (3)



hvor Z har den ovenfor angitte betydning, eller

(b) for fremstilling av et karbostyrilderivat med den generelle formel (1) hvor Z er $N-R^3$, omsettes en forbindelse med den generelle formel (25)

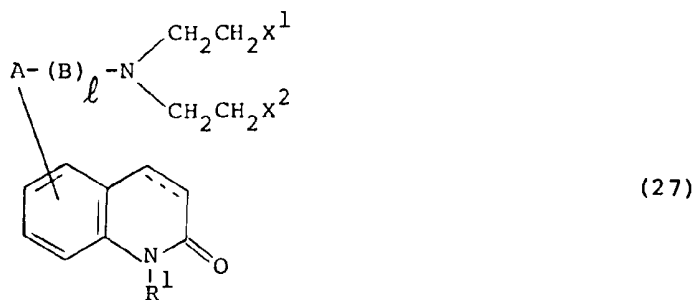


hvor R^1 , A, B, l og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor, med en forbindelse med den generelle formel (26)



hvor R^3 og X er som angitt ovenfor, eller

(c) for fremstilling av et karbostyrilderivat med den generelle formel (1) hvor Z er $N-R^3$, omsettes en forbindelse med den generelle formel (27)

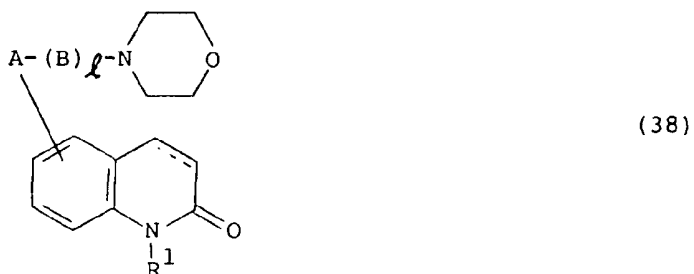


hvor R^1 , A, B, l og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor, X^1 og X^2 er hver et halogenatom, en lavere alkansulfonyloksygruppe, en arylsulfonyloksygruppe, en aralkylsulfonyloksygruppe eller en hydroksylgruppe, med en forbindelse med den generelle formel (28)



hvor R^3 er som ovenfor angitt, eller

(d) for fremstilling av et karbostyrilderivat med den generelle formel (1) hvor Z er N-R^3 , omsettes en forbindelse med den generelle formel (38)

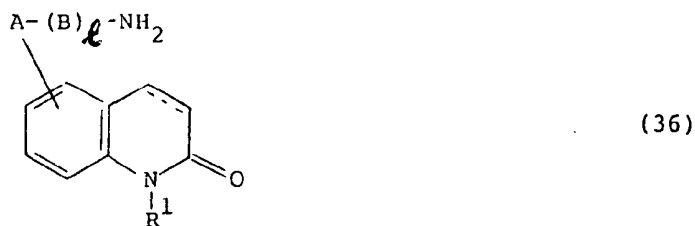


hvor R^1 , A, B, ℓ og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor, med en forbindelse med den generelle formel (28)



hvor R^3 er som ovenfor angitt, eller

(e) for fremstilling av et karbostyrilderivat med den generelle formel (1) hvor Z er N-R^3 , omsettes en forbindelse med formel (36)



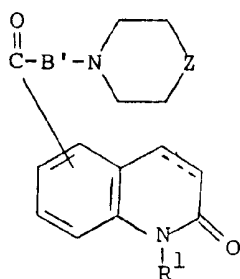
hvor R^1 , A, B, ℓ og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor, med en forbindelse med den generelle formel (37)



hvor R^3 , X^1 og X^2 er som angitt ovenfor, eller

(f) for fremstilling av et karbostyrilderivat med den generelle formel (1) hvor A-(B) er $\text{CH}-\text{B}'$, hvor B' er $\begin{array}{c} \text{-CH-(B)} \\ | \\ \text{R}^2 \end{array}$

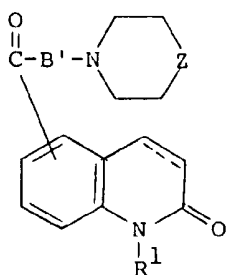
og B og R^2 er som angitt ovenfor, og p er 0 eller 1, reduseres en forbindelse med den generelle formel (1a)



(1a)

hvor R^1 , B', Z og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyril-kjernen er som angitt ovenfor, eller

(g) for fremstilling av et karbostyrilderivat med den generelle formel (1) hvor A er $\text{-CH}_2-\text{CH}$, reduseres en forbindelse med den generelle formel (1a)

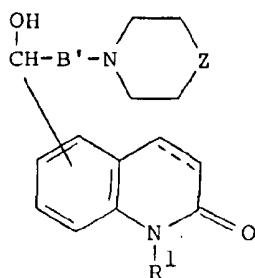


(1a)

hvor R^1 , B', Z og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor, eller

(h) for fremstilling av et karbostyrilderivat med den generelle formel (1) hvor A er $\text{CH}_2-\underset{\text{R}^2}{\overset{|}{\text{CH}}}$, reduseres en forbindelse

med den generelle formel (1b)

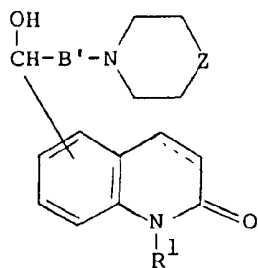


(1b)

hvor R^1 , B' , Z og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor, eller

(i) for fremstilling av et karbostyrilderivat med den generelle formel (1) hvor A er $\text{CH}=\underset{\text{R}^2}{\overset{|}{\text{C}}}$, dehydratiseres en forbindelse

med den generelle formel (1b)

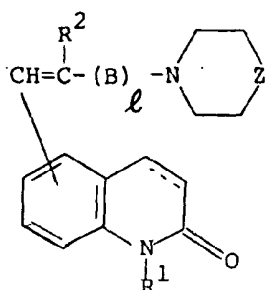


(1b)

hvor R^1 , B' , Z og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor, eller

(j) for fremstilling av et karbostyrilderivat med den generelle formel (1) hvor A er $\text{CH}_2-\underset{\text{R}^2}{\overset{|}{\text{CH}}}$, reduseres en forbindelse

med den generelle formel (1d)



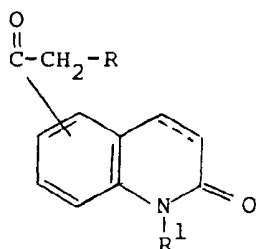
(1d)

hvor R^1 , R^2 , B, l , Z og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor, eller

(k) for fremstilling av et karbostyrilderivat med den generelle formel (1) hvor A-(B) l er $\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2$ hvor R er et

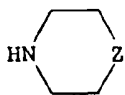


hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, omsettes en forbindelse med den generelle formel (51)



(51)

hvor R, R^1 og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som angitt ovenfor, med formaldehyd og en forbindelse med den generelle formel (3)



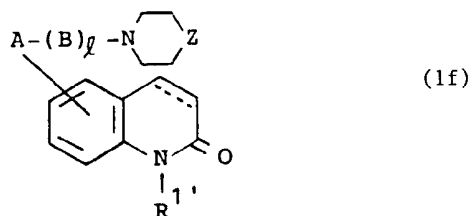
(3)

hvor Z er som angitt ovenfor,

(l) for fremstilling av et karbostyrilderivat med den generelle (1), hvor R^1 , A , B , L og karbon-karbonbindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som forut definert; og R^3 er en fenylgruppe med 1 til 3 aminogrupeer som substituent, reduserer et karbostyrilderivat med den generelle formel (1), hvori R^3 er en fenylgruppe med 1 til 3 nitrogrupper som substituent,

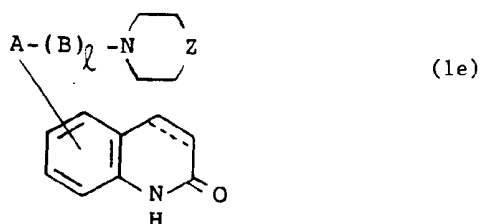
(m) for fremstilling av et karbostyrilderivat med den generelle formel (1), hvori R^1 , A , B , L og karbon-karbonbindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er den samme som forut definert; og R^3 er en fenylgruppe med 1 til 3 karboksylgrupper som substituent, hydrolyserer et karbostyrilderivat med den generelle formel (I), hvori R^3 er en fenylgruppe med 1 - 3 lavere-alkoksykarbonylgrupper som substituent,

(n) for fremstilling av et karbostyrilderivat med den generelle formel (1f)



hvor A , B , L , Z og karbon-karbonbindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er den samme som forut definert; og $R^{1'}$ er en lavere-alkylgruppe, en fenyl lavere-alkylgruppe, en lavere-alkenylgruppe eller en lavere-alkynylgruppe,

omsettes et karbostyrilderivat med den generelle formel (1e)

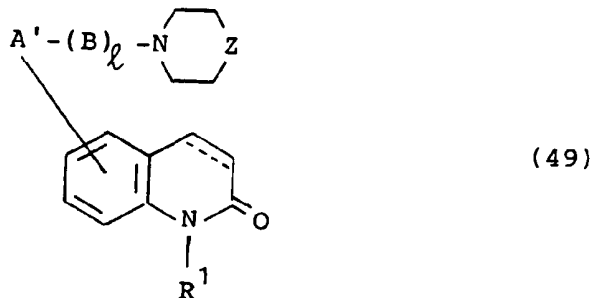


hvor A , B , ℓ , Z og karbon-karbonbindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er de samme som ovenfor definert, med en forbindelse med den generelle formel (19)



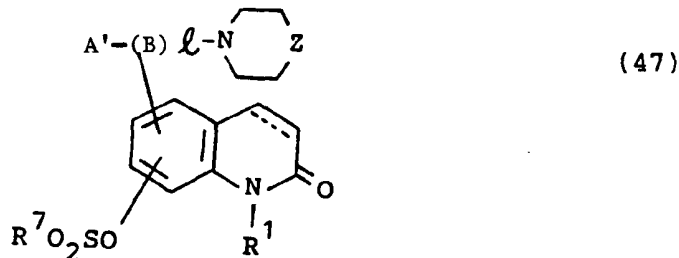
hvor $R^{1'}$ er som forut definert; og X er et halogenatom, en lavere-alkansulfonyloksygruppe, en arylsulfonyloksygruppe eller en aralkylsulfonyloksygruppe,

(o) for fremstilling av et karbostyrilderivat med den generelle formel (49)



hvor R^1 , B , ℓ , Z og karbon-karbonbindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som forut angitt, og A' er

$\begin{matrix} R^2 \\ | \\ \text{CO, CH-OH eller OH}_2\text{CH} \end{matrix}$, hydrogeneres et karbostyrilderivat med den generelle formel (47)



hvor R^1 , R^2 , R^7 , A' , B , ℓ , Z og karbon-karbonbindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som forut angitt, og om ønsket overføres de erholdte forbindelser med formel (1) på i og for seg kjent måte i sine farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter.