



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT

Nr. 151321

**[C] (45) PATENT MEDDELT
20. MARS 1985**

(51) Int. cl.° C 07 D 401/12

(21) Patentsøknad nr. 791049

(22) Inngitt 29.03.79

(24) Løpedag 29.03.79

(41) Alment tilgjengelig fra 02.10.79
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 10.12.84
(30) Prioritet begjært 30.03.78, Japan, nr 37783/78

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive karbostyrilderivater.

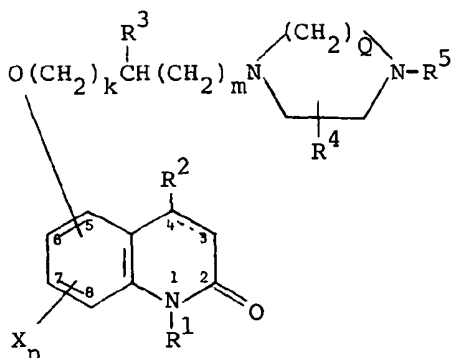
(71)(73) Søker/Patenthaver OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.,
2-9, Kanda-Tsukasacho,
Chiyoda-ku, Tokyo,
Japan.

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

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Denne oppfinnelse angår fremstilling av nye terapeutisk aktive karbostyrilderivater og syreaddisjonssalter derav med den generelle formel (1):

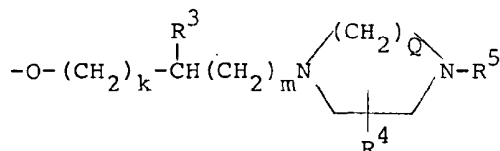


hvor

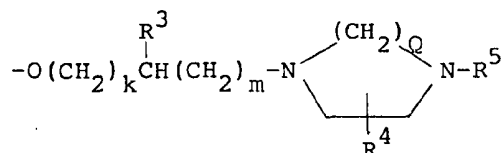
- R^1 er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en alkenylgruppe med 2 til 4 karbonatomer, en alkynylgruppe med 2 til 4 karbonatomer eller en fenylalkylgruppe inneholdende en alkylengruppe med 1 til 4 karbonatomer;
- R^2 er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer eller en fenylgruppe eller den nedenfor angitte sidekjede;
- R^3 er et hydrogenatom, en hydroksygruppe, en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, en alkanoyloksygruppe med 1 til 4 karbonatomer eller en 3,4,5-trimetoksybenzoyloksygruppe;
- R^4 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer;
- R^5 er en sykloalkylgruppe med 3 til 6 karbonatomer, en fenylgruppe (som kan inneholde 1 til 3 substituentgrupper valgt fra halogenatomer, alkylgrupper med 1 til 4 karbonatomer og alkoksygrupper med 1 til 4 karbonatomer), en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer (inneholdende en substituentgruppe så som en hydroksygruppe, en fenylgruppe eller en alkanoyloksygruppe med 1 til 4 karbonatomer), en alkanoylgruppe med 1 til 4 karbonatomer eller en benzoylgruppe;
- X er et halogenatom;
- n er 0 eller et av tallene 1 eller 2;
- Q er et av tallene 2 eller 3;
- k og m er hver 0 eller et helt tall fra 1 til 6, men summen av k og m skal ikke overstige 6;
- karbon-karbon-bindingen i 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen

151321

er en enkelt- eller dobbeltbinding; og sidekjernen med formelen



er i 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-stilling, og syreaddisjonssalter derav, forutsatt at når sidekjeden med formelen



er bundet til 4-stillingen i karbostyrilkjernen, er R^2 ikke en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer eller en fenylgruppe; og forutsatt at når R^2 er en fenylgruppe, er R^5 ikke en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer som har en fenylgruppe som substituent.

Forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen, har antihistaminvirkning og sentralnerve-regulerende virkning, og er nyttige som antihistaminmidler og sentralnerve-regulerende midler.

Som beskrevet i forskjellige artikler i medisinske og farmasøytiske publikasjoner, f.eks. Goodman, Gilman:

"Pharmacology" (første bind); "Yakubutsu Chiryō No Kiso To Rinsho" (Fundamental and Clinic of Pharmacotherapy), s. 781-835

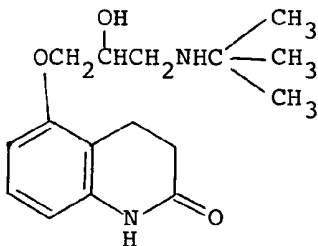
[publisert av Hirokawa Shoten Co. (1974)]; "Shin-Oyo Yakurigaku" (New applied pharmacology) av Hisashi Uno, s. 307 til 319

[publisert av Nagai Shoten Co., (1970)]; "Shin'Yaku To Rinsho" (Journal of New Remedies & Clinic), bind 20, nr. 11, s. 129-133

(1971); og "Kiso To Rinsho" (Laboratory and Clinic), bind 10, nr. 10, s. 17-27 (1976), hemmer generelt et antihistaminmiddel ikke isolering av en kombinert type histamin som dannes ved antigen-antistoff-reaksjonen ved allergi, men hemmer kombinasjonen (en konkurrerende antagonisme) av en aktiv type histamin med en histamin-akseptor for å gi antihistamin-virkning. Antihistaminmidlene som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse, er derfor effektive som behandlingsmidler og forebyggende midler for for-

forskjellige allergiske lidelser og symptomer forårsaket av kombinasjonen av histamin og histamin-akseptor, så som nysing, snufsing, stikking i øynene, nesen og halsen, allergiske symptomer i respirasjonskanalen, høyfeber, pollinose, akutt neslefeber (kløing, ødem, utslett o.l.), karødem, kløe, atopisk dermatitt, insektbitt, dermatitt av kontakttypen så som "urushi kabure", neslefeber ved serumsykdom, ødemforstyrrelser, allergisk rhinitt, allergisk conjunctivitt eller corneitt. Videre kan antihistaminmidler også anvendes som supplerende midler for helbredelse av generell anafylaksi hvor andre autacoider enn histamin kan spille en viktig rolle. Dessuten kan et antihistaminmiddel også anvendes som et diagnostisk reagens for måling av mavesurhet.

I noe av den aktuelle farmasøytiske litteratur er det beskrevet at 5-(3-tert.butylamino-2-hydroksy)propoksy-3,4-dihydrokarbostyryl-hydroklorid med formelen:



viser en viss grad av antihistaminvirkning ($pA_2 = 5,02$), [Oyo Yakuri (Applied Pharmacology), bind 11, nr. 4, s. 437-462 (1976)]. Videre beskriver tysk off.skrift 2.302.027 (svarende til US-patent 3.910.924) (2-hydroksy-3-amino)-propoksy-(3,4-dihydro)-karbostyryl-derivater med β -adrenerg blokkerende virkning.

Det har imidlertid ikke tidligere vært kjent at de nye forbindelser som fremstilles ifølge oppfinnelsen, har antihistaminvirkning og sentralnerveregulerende virkning.

Sentralnerveregulerende virkninger av de nye forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen kjennetegnes ved at de har en sterk kontrollerende virkning for bekjempelse av bevegelse hos mus som holdes enkeltvis isolert fra andre over lengere tid. Sammenlignet med diazepam, som er kjent som en forbindelse med sterke slike virkninger, har således forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen en meget god kontrollerende virkning som

kan anvendes til å redusere bevegelsen hos mus, og de nye forbindelser er derfor nyttige særlig som beroligende midler, angststillende midler og midler mot manisk depressiv psykose. Videre kan de nye forbindelser ha en sterk virkning til å øke bedøvelse og søvn når de anvendes sammen med bedøvelsesmidler og hypnotiske midler.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen er også nyttige for anvendelse før bedøvelse og som søvnfremkallende midler i tillegg til de ovennevnte sterke regulerende virkninger på bevegelse hos mus.

Når det gjelder de sentralnervesystem-regulerende virkninger, har de nye forbindelser forskjellige farmakologiske virkninger så som muskelavslappende virkning, apomorfinbrekningshemmende virkning, ptose-virkning, hypotermisk virkning, regulerende virkning på spontan bevegelse, hyperbevegelsesregulerende virkning, på rotter, anti-metamfetamin-virkning, nedsettende virkning på giftvirkninger fra metamfetamingruppen, smertestillende virkning og anti-noradrenalin-virkning, men de har bare svak anti-cholin-virkning, hertehekkende virkning og katalepsi-fremkallende virkning. Forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen er derfor nyttige som sentralnerveregulerende midler så som sentralmuskelavslappende midler, søvnfremkallende midler, midler for anvendelse før operasjon, anti-schizofrenimidler, beroligende midler, angst-nedsettende midler, midler mot manisk depressiv psykose, antipyretiske midler, smertestillende midler og depressorer, uten at de viser slike bivirkninger som tørst, forstoppelse, tachykardi, parkinsonisme og/eller forsinket dyscinesia som oppvises av vanlige sentralnerveregulerende midler.

Betegnelsen "en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer" skal her forstås å bety en alkylgruppe som er lineær eller forgrenet og inneholder 1 til 6 karbonatomer, f.eks. metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.butyl, sek.butylpentyl, heksyl og lignende.

Betegnelsen "en alkenylgruppe med 2 til 4 karbonatomer" betyr en lineær eller forgrenet alkenylgruppe inneholdende 2 til 4 karbonatomer, f.eks. vinyl, allyl, 2-butenyl, 1-metylallyl og lignende. Eksempler på "en alkynylgruppe med 2 til 4 karbonatomer" omfatter etynyl, 2-propynyl, 2-butynyl, 1-metyl-2-propynyl og lignende. Betegnelsen "en fenylalkylgruppe hvor alkylengruppen inneholder 1 til 4 karbonatomer" betyr en

fenylalkylgruppe sammensatt av en fenylgruppe og en lineær eller forgrenet alkylengruppe med 1 til 4 karbonatomer, f.eks. benzyl, 2-fenyletyl, 1-fenyletyl, 3-fenylpropyl, 4-fenylbutyl, 1,1-dimetyl-2-fenyletyl og lignende. Betegnelsen "en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer" betyr en lineær eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, f.eks. metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.butyl og lignende. Eksempler på "et halogenatom" omfatter fluor, klor, brom og jod. Betegnelsen "en alkanoyloksygruppe med 1 til 4 karbonatomer" betyr en lineær eller forgrenet alkanoyloksygruppe med 1 til 4 karbonatomer, f.eks. formyloksy, acetyloksy, propionyloksy, butyryloksy og lignende. Betegnelsen " C_{3-6} cykloalkylgruppe" betyr en cykloalkylgruppe med 3 til 6 karbonatomer, f.eks. syklopropyl, syklopentyl, sykloheksyl, og lignende. Betegnelsen " C_{1-4} alkoksygruppe" betyr en lineær eller forgrenet alkoksygruppe inneholdende 1 til 4 karbonatomer, f.eks. metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, butoksy, isobutoksy, tert.butoksy og lignende.

Eksempler på en fenylgruppe som kan ha 1 til 3 substituentgrupper valgt fra halogenatomer, C_{1-4} -alkylgrupper og C_{1-4} alkoksygrupper, er fenyl, 2-metoksyfenyl, 4-metoksyfenyl, 3-metoksyfenyl, 2-etoksyfenyl, 4-butoksyfenyl, 3,4-dimetoksyfenyl, 3,4,5-trimetoksyfenyl, 3-isopropoksyfenyl, 2-metylfenyl, 3-metylfenyl, 4-metylfenyl, 2-etylphenyl, 4-butylphenyl, 3,4-dietylphenyl, 3,4,5-trimetylfenyl, 2-klorfenyl, 3-bromfenyl, 4-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 4-klorfenyl, 2-fluorfenyl, 3,4-diklorfenyl, 3,4,5-triklorfenyl, 4-klor-3-metylfenyl, 2-metoksy-3-klorfenyl, 4-bromfenyl, 2-bromfenyl, 4-jodfenyl og lignende.

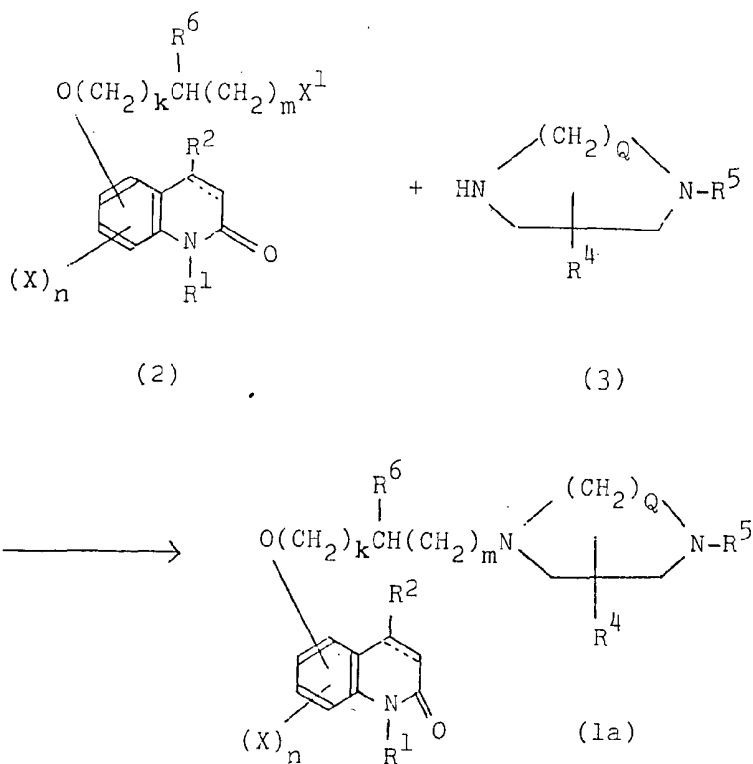
Betegnelsen " C_{1-4} alkanoylgruppe" betyr en lineær eller forgrenet alkanoylgruppe inneholdende 1 til 4 karbonatomer, f.eks. formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl og lignende.

Som eksempler på C_{1-4} alkylgrupper som kan inneholde en substituentgruppe så som hydroksy, fenyl eller C_{1-4} alkanoyloksy, kan nevnes hydroksymetyl, 2-hydroksyetyl, 3-hydroksypropyl, 4-hydroksybutyl, 2-hydroksypropyl, acetyloksymetyl, 2-acetyloksyetyl, 2-propionyloksyetyl, 3-acetyloksypropyl, 4-butylloksybutyl, 2-acetyloksypropyl, benzyl, 2-fenyletyl, 1-fenyletyl, 3-fenylpropyl, 4-fenylbutyl, 1,1-dimetyl-2-fenyletyl og lignende.

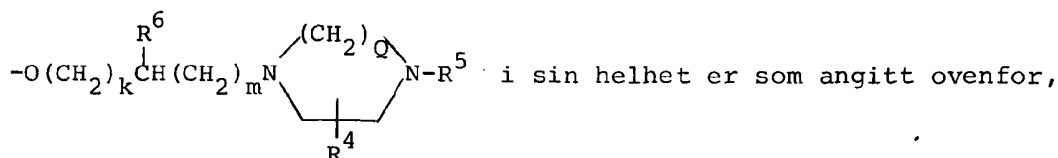
151321

De nye forbindelser fremstilles på forskjellige måter som angitt i det følgende under reaksjonsskjema 1 og reaksjonsskjema 2.

Reaksjonsskjema 1



hvor R¹, R², R⁴, R⁵, X, k, m, n, Q, karbon-karbon-bindingen i 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen og stillingen for substituentsidekjeden med formelen



R^6 er et hydrogenatom, en hydroksygruppe eller en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, stillingen for substituentsidekjeden

med formelen $-\text{O}(\text{CH}_2)_k \overset{\text{R}^6}{\underset{|}{\text{C}}\text{H}}(\text{CH}_2)_m \text{X}^1$ er 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-stilling i karbostyrilkjernen, X^1 er et halogenatom, en metyloksy- eller tøsyloksygruppe, og når m er 1, kan X^1 og R^6 danne en epoksygruppe.

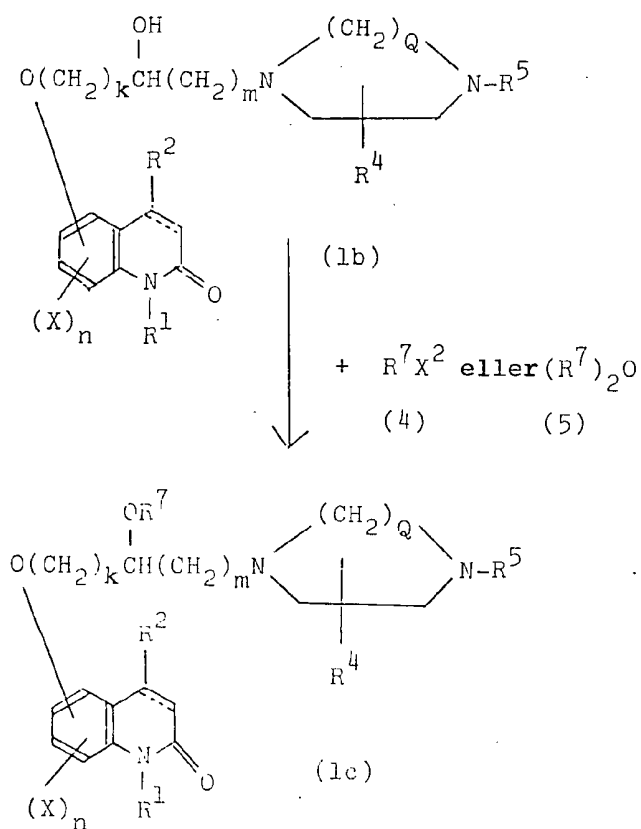
Som angitt i reaksjonsskjema 1, fremstilles forbindelsen med den generelle formel (1a) [hvor R^3 er som ovenfor angitt bortsett fra en alkanoyloksygruppe med 1 til 4 karbonatomer eller en 3,4,5-trimetoksybenzoyloksygruppe] ved å omsette et halogenalkoksykarbostyrilderivat med den generelle formel (2) med et aminderivat med den generelle formel (3), som lett kan fremstilles ved kjente metoder eller ved metoder som ligner på kjente metoder.

Omsetningen mellom en forbindelse med den generelle formel (2) og en forbindelse med den generelle formel (3) kan fullføres i fravær av eller i nærvær av et inert oppløsningsmiddel ved en temperatur fra romtemperatur opp til 200°C , fortrinnsvis ved en temperatur fra 60 - 120°C , i noen timer til 24 timer. Når det gjelder inerte oppløsningsmidler, kan man anvende en eter så som dioksan, tetrahydrofuran, etylenglykol, dimetyleter osv.; et aromatisk hydrokarbon så som benzen, toluen, xylen osv.; en lavere alkohol så som metanol, etanol, isopropanol osv.; og et aprotisk, polart oppløsningsmiddel, så som dimetylformamid, dimetylsulfoksyd osv. Omsetningen kan hensiktsmessig utføres ved å anvende en basisk forbindelse som dehydrohalogenerende middel. Den basiske forbindelse som anvendes ved omsetningen, kan velges fra en rekke forskjellige kjente basiske forbindelser innbefattet kaliumkarbonat, natriumkarbonat, natriumhydroksyd, natriumhydrogenkarbonat, natriumamid, natriumhydrid, et tertiært amin så som trietylamin, tripropylamin, pyridin eller kinolin. Omsetningen kan også foretas ved å anvende et alkalimetalljodid, f.eks. kaliumjodid eller natriumjodid, som reaksjonsakselerator. Forholdet mellom forbindelsen med den generelle formel (2) og forbindelsen med den generelle formel (3)

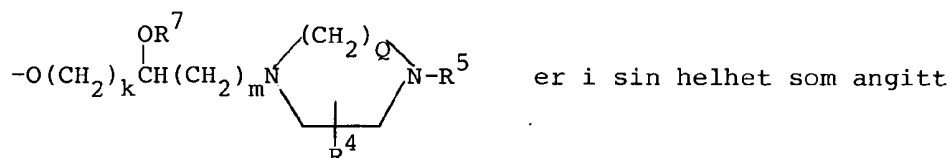
ved den ovenfor beskrevne omsetning er ikke gjenstand for noen spesielle begrensninger og kan hensiktsmessig velges over et vidt område, men vanligvis er det ønskelig at sistnevnte anvendes i en ekvimolar mengde eller i overskudd, fortrinnsvis i ekvimolar mengde til 5 ganger den molare mengde av førstnevnte, spesielt en ekvimolar mengde til 1,2 ganger den molare mengde av førstnevnte.

En forbindelse med den generelle formel (1c) [hvor R^3 er en alkanoyloksygruppe med 1 til 4 karbonatomer eller en 3,4,5-trimetoksybenzoyloksygruppe] fremstilles ved en fremgangsmåte som vist i det følgende reaksjonsskjema 2.

Reaksjonsskjema 2



hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , X , k , m , n , Q , karbon-karbon-bindingen i 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen og stillingen for substituent-sidekjeden med formelen



angitt ovenfor, X^2 er et halogenatom, og R^7 er en alkanoyloksygruppe med 1 til 4 karbonatomer eller en 3,4,5-trimetoksybenzoylgruppe.

En forbindelse med den generelle formel (1c) kan således erholdes ved at et hydroksyalkoksykarbostyrilderivat med den generelle formel (1b) omsettes med en syrehalogenid eller et syreanhydrid med den generelle formel (4) eller (5).

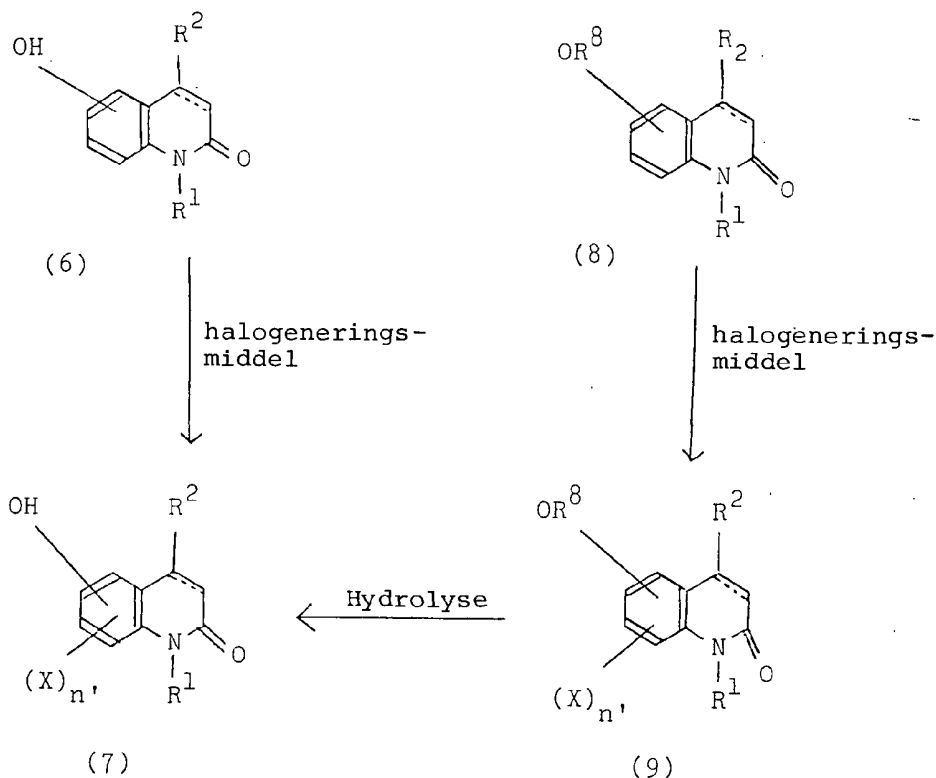
Omsetning av en forbindelse med den generelle formel (1b) med en forbindelse med den generelle formel (4) eller (5) kan utføres i fravær eller nærvær av et egnet oppløsningsmiddel og i fravær eller nærvær av en egnet basisk forbindelse. Omsetningen utføres fortrinnsvis i nærvær av den basiske forbindelse.

Som oppløsningsmiddel for omsetningen kan man anvende et aromatisk hydrokarbon så som benzen, toluen eller xylen; et halogenert hydrokarbon så som kloroform eller metylenklorid; aceton, pyridin, dimetylsulfoksyd, dimetylformamid eller lignende. Som basisk forbindelse kan man ved omsetningen anvende et tertiært amin så som trietylamin eller pyridin; natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd eller natriumhydrid eller lignende.

Forholdet mellom mengden av en forbindelse med den generelle formel (4) eller (5) og en forbindelse med den generelle formel (1b) kan være slik at førstnevnte anvendes i minst en ekvimolar mengde av sistnevnte, fortrinnsvis i en ekvimolar til 5 ganger den molare mengde av sistnevnte. Omsetningen kan utføres ved en temperatur mellom romtemperatur og 150°C , fortrinnsvis i området mellom romtemperatur og 100°C , i noen timer til 15 timer.

Utgangsmaterialet med formel (2) som anvendes i henhold til oppfinnelsen, omfatter kjente forbindelser (US-patent 4.072.683) eller nye forbindelser og kan lett fremstilles som illustrert i det følgende reaksjonsskjema 3.

Reaksjonsskjema 3



hvor R¹, R², X og karbon-karbon-bindingen i 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen alle er som angitt ovenfor, substituentstillingen for hydroksygruppen er 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-stilling i karbostyrilkjernen, n' er 1 eller 2, og R⁸ er en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer eller en alkanoylgruppe med 1 til 4 karbonatomer.

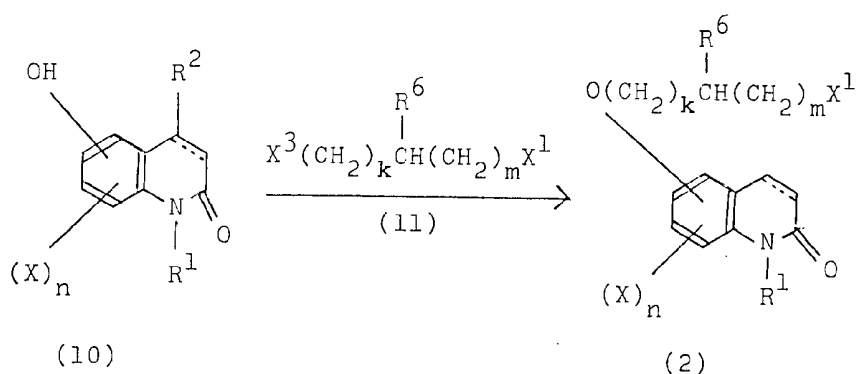
En forbindelse med den generelle formel (7) i reaksjonsskjema 3 kan erholdes ved at en hydroksykarbostyrilforbindelse med den generelle formel (6) omsettes med et halogeneringsmiddel, eller en forbindelse med den generelle formel (9) som fremstilles ved omsetning av en alkoksy- eller laknoyloksy-karbostyrilforbindelse med den generelle formel (8) med et halogeneringsmiddel, hydrolyseres. Den ovennevnte halogeneringsreaksjon kan foretas ved anvendelse av et kjent halogeneringsmiddel. Eksempler på slike halogeneringsmidler er fluor, klor, brom, jod, xenon-difluorid, sulfurylchlorid, natriumhypokloritt, underklorsyrling, underbromsyrling, blekepulver, jodklorid eller lignende. Mengden

av halogeneringsmidlet kan hensiktsmessig velges fra et bredt område i henhold til det antall halogenatomer som skal innføres i forbindelsen med formel (6) eller (8). For innføring av ett halogenatom, anvendes halogeneringsmidlet vanligvis i en ekvimolar mengde eller i overskudd, fortrinnsvis 1 til 1,5 ganger den molare mengde av utgangsforbindelsen. Når to halogenatomer skal innføres, anvendes nevnte halogeneringsmiddel i en mengde fra 2 ganger den molare mengde til et stort overskudd, fortrinnsvis 2 til 3 ganger molmengden av utgangsforbindelsen. En slik halogeneringsreaksjon foretas vanligvis i et egnet oppløsningsmiddel som f.eks. vann, metanol, etanol, kloroform, karbon-tetraklorid, eddiksyre eller en blanding derav. Reaksjonstemperaturen er ikke gjenstand for noen spesielle begrensninger, og kan hensiktsmessig velges over et vidt område, men vanligvis foretas omsetningen ved en temperatur fra -20 til 100°C , fortrinnsvis fra 0°C til romtemperatur. Omsetningen er fullstendig i løpet av en periode på ca. 30 minutter til 20 timer.

Hydrolysereaksjonen av en forbindelse med den generelle formel (9) varierer i henhold til arten av R^8 i formel (9). Når f.eks. R^8 er en alkanoylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, kan hydrolysereaksjonen utføres under betingelser som er vanlige for hydrolyse av en ester. Nærmere bestemt kan hydrolysen utføres i nærvær av en basisk forbindelse så som natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, bariumhydroksyd, natriumkarbonat eller kaliumhydrogenkarbonat; en mineralsyre så som svovelsyre eller saltsyre; en organisk syre så som eddiksyre eller en aromatisk sulfonsyre; i et oppløsningsmiddel så som vann, metanol, etanol, aceton, dioksan, tetrahydrofuran eller benzen. Reaksjonstemperaturen er vanligvis fra romtemperatur til 150°C , fortrinnsvis fra 50 til 100°C . Reaksjonen er fullstendig i løpet av 1 til 12 timer. Når R^8 alternativt er en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, kan hydrolyse-reaksjonen foretas under betingelser som er vanlige for hydrolyse av eter. Nærmere bestemt kan reaksjonen foretas under anvendelse av aluminiumklorid, bortrifluorid, borttribromid, bromhydrogensyre eller trimetylsilylchlorid som katalysator, og i et oppløsningsmiddel så som vann, metanol, etanol, benzen, metylchlorid eller kloroform, ved en temperatur i området fra 0 til 200°C , fortrinnsvis fra romtemperatur til 120°C , i noen til 12 timer.

Ved begge hydrolysereaksjoner er den anvendte mengde katalysator ikke gjenstand for noen spesiell begrensning og anvendes vanligvis i overskudd i forhold til mengden av forbindelsen med formel (9) som skal hydrolyseres.

Reaksjonsskjema 4



hvor R¹, R², R⁶, X, X¹, k, m, n, karbon-karbon-bindingen i 3- og 4-stillingene i karbostyrylkjernen, og substituentstillingen

for sidekjeden med formelen $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\overset{\text{R}^6}{\text{CH}}(\text{CH}_2)_m\text{X}^1$ er alle som angitt ovenfor, X³ er et halogenatom, og substituentstillingen for hydroksygruppen er 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-stilling i karbostyrylkjernen.

Ved reaksjonen ifølge reaksjonsskjema 4, kan omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (10) med en forbindelse med den generelle formel (11) fortrinnsvis utføres under anvendelse av en basisk forbindelse som et dehydrohalogeneringsmiddel, i et egnet oppløsningsmiddel, ved romtemperatur til 200°C, fortrinnsvis ved 50 til 150°C, i noen få til 15 timer.

Eksempler på egnede oppløsningsmidler er en lavere alkohol så som metanol, etanol eller isopropanol; et keton så som aceton eller metyletylketon; en eter så som dioksan, dietylenglykoldimetyleter; et aromatisk hydrokarbon så som toluen eller xylen; dimetylformamid, dimetylsulfoksyd og heksametylfosforyltriamid. Eksempler på den basiske forbindelse som kan anvendes som dehydrohalogeneringsmiddel er natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriummetoksyd, natriummetoksyd,

kaliumetoksyd, natriumhydrid, kaliummetall, natriumamid; et tertiært amin så som pyridin, kinolin, trietylamin eller tripropylamin. Ved omsetningen kan et alkalimetalljodid så som kaliumjodid eller natriumjodid, anvendes som reaksjonsakselerator. Forholdet mellom mengden av en forbindelse med den generelle formel (10) og en forbindelse med den generelle formel (11) som anvendes ved omsetningen, er ikke gjenstand for spesielle begrensninger, men det foretrekkes at sistnevnte anvendes i en ekvimolar mengde eller mer, vanligvis 1 til 1,5 ganger, fortrinnsvis 1 til 1,2 ganger den molare mengde av førstnevnte. Man kan således fremstille en forbindelse med den generelle formel (II) som anvendes som utgangsmateriale i henhold til oppfinnelsen.

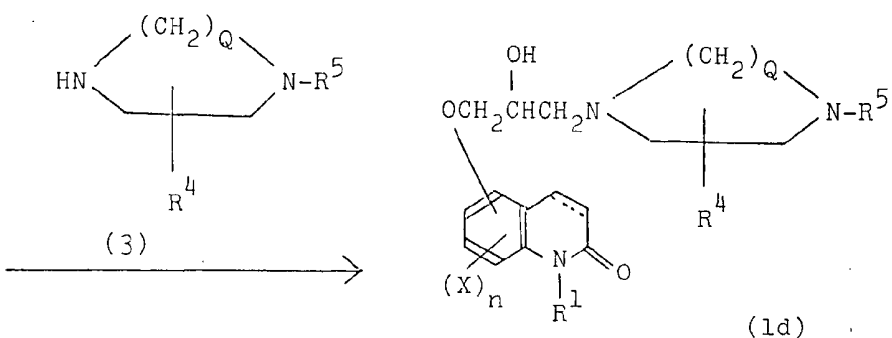
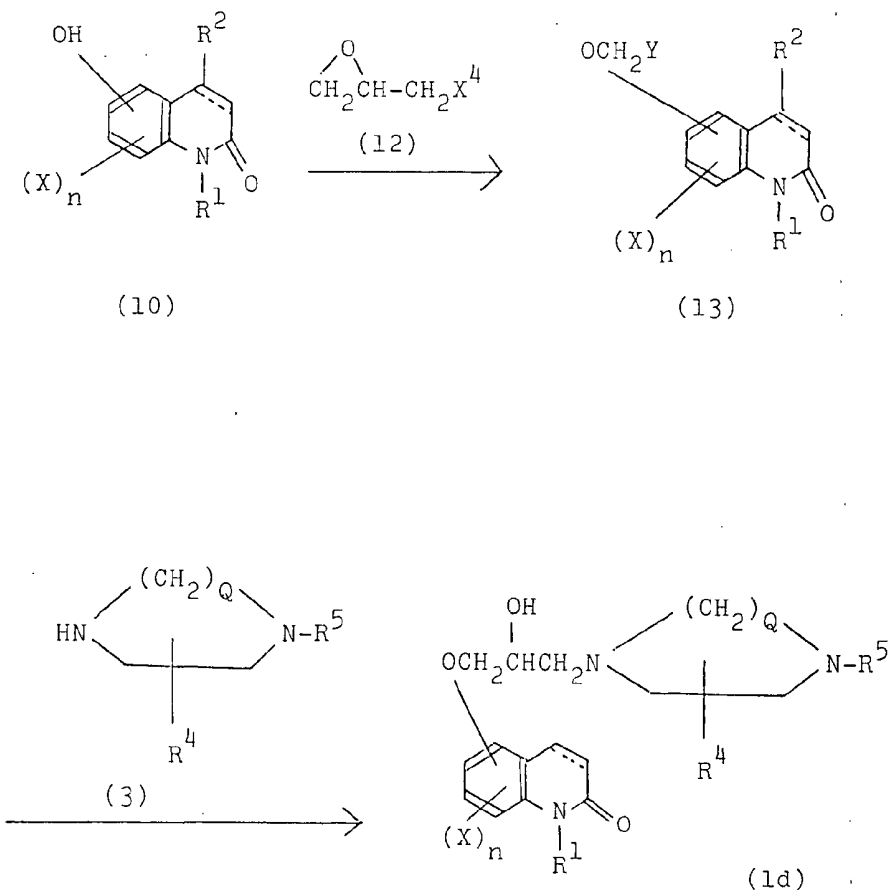
Blant forbindelsene med de generelle formler (6), (8) og (10), som anvendes som utgangsmaterialer ved omsetningene som illustrert i reaksjonsskjemaene 3 og 4, omfatter de som har substituentgrupper hvor R^1 er en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en alkenylgruppe med 2 til 4 karbonatomer, en alkynylgruppe med 2 til 4 karbonatomer, eller en fenylalkylgruppe hvor alkylgruppen har 1 til 4 karbonatomer, nye forbindelser. Forbindelsene kan lett fremstilles ved å anvende en kjent hydroksykarbostyrylforbindelse hvor R^1 er et hydrogenatom, som utgangsmateriale, og omsette denne med et alkylhalogenid, et alkenylhalogenid, et alkynylhalogenid eller et fenylalkylhalogenid i nærvær av en basisk forbindelse så som et alkali-metall, f.eks. natriummetall eller kaliummetall; et alkalimetallamid så som natriumamid eller kaliumamid, eller natriumhydrid, i et egnet oppløsningsmiddel så som benzen, tetrahydrofuran, dioksan, dimetylsulfoksyd, dimetylformamid eller heksametyl-fosforyltriamid, ved en temperatur fra 0 til 70°C, fortrinnsvis fra 0°C til romtemperatur, i 30 minutter til 12 timer, og derefter hydrolyseres den således dannede forbindelse under betingelser som svarer til hydrolysebetingelsene for en forbindelse med den generelle formel (9) med en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, som illustrert i reaksjonsskjema 3. Ved den ovenfor beskrevne omsetning kan forholdet mellom mengden av basisk forbindelse, alkylhalogenid, alkenylhalogenid, alkynylhalogenid eller fenylalkylhalogenid til utgangsmaterialet hensiktsmessig velges fra et vidt område, men anvendes vanligvis i en mengde fra 2 til 10 ganger molmengden, fortrinnsvis 2 til 4

ganger molmengden av utgangsmaterialet.

Den ønskede forbindelse med den generelle formel (1) kan således fremstilles.

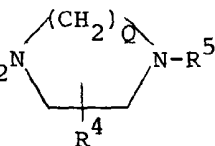
Blant de ønskede forbindelser med den generelle formel (1) kan en forbindelse med den generelle formel (1d) hvor k og m hver er 1 og R³ er en hydroksygruppe, fremstilles ved den følgende reaksjon illustrert på reaksjonsskjema 5.

Reaksjonsskjema 5



hvor R¹, R², R⁴, R⁵, X, n, Q, karbon-karbon-bindingen i 3- og 4-stilling i karbostyrilkjernen og substituentstillingen for hydroksygruppen, er alle som angitt ovenfor, X⁴ er et halogenatom,

Y er $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---CH---CH}_2 \end{array}$ eller $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{---CHCH}_2\text{X}^4 \end{array}$, og substituentstillingen for

sidekjedene $\text{---OCH}_2\text{Y}$ og $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{---OCH}_2\text{CHCH}_2\text{N} \end{array}$  N-R^5

er hvilken som helst av 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-stillingene i karbostyrilkjernen.

Ved omsetningen ifølge reaksjonsskjema 5 kan et hydroksykarbostyrilderivat med den generelle formel (10) omsettes med et epihalogenhydrin med den generelle formel (12) i nærvær av en egnet basisk forbindelse, f.eks. en uorganisk basisk forbindelse så som natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriummetoksyd, natriumetoksyd, natriumhydrid, natriummetall, kaliummetall, natriumamid, eller en organisk basisk forbindelse så som piperidin, pyridin, eller trietylamin, i fravær eller i nærvær av et oppløsningsmiddel, f.eks. en lavere alkohol så som metanol, etanol eller isopropanol; et keton så som aceton eller metyletylketon; en eter så som eter, dioksan eller dietylenglykol-dimetyleter; et aromatisk hydrokarbon så som benzen, toluen eller xylen; eller vann. Ved denne omsetning kan mengden av en forbindelse med den generelle formel (12) som anvendes, hensiktsmessig velges fra et bredt område, men anvendes vanligvis i en ekvimolar mengde eller mer, fortrinnsvis 5 til 10 ganger den molare mengde av forbindelsen med den generelle formel (10). Omsetningen kan foretas ved en temperatur mellom 0 og 150°C, fortrinnsvis mellom 50 og 100°C. Ved omsetningen reagerer et epihalogenhydrin med den generelle formel (12) med en hydroksygruppe i forbindelsen med den generelle formel (10) for å danne forbindelser inneholdende en (2,3-epoksy)propoksygruppe eller 3-halogen-2-hydroksypropoksygruppe. Generelt kan reaksjonsproduktet oppnås som en blanding av disse forbindelser.

Det således erholdte reaksjonsprodukt kan omsettes direkte med et amin med formel (3) uten å foreta noen adskillelses- eller rensningsoperasjon. Videre kan reaksjonsproduktet omsettes med et amin med den generelle formel (3) etter at produktet er rensset ved å anvende vanlig separering, omkrystallisering eller

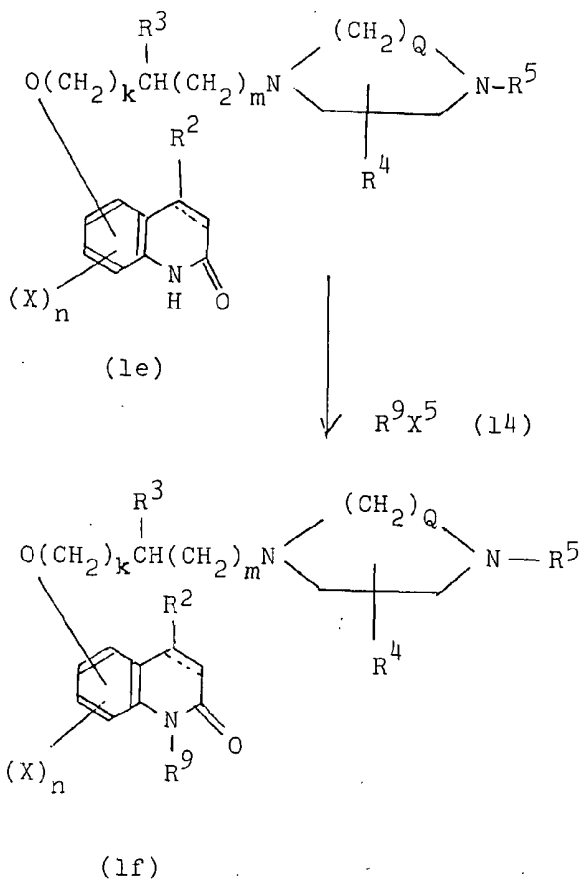
kolonnekromatografi for å oppnå en rensset forbindelse som har henholdsvis en 2,3-epoksypropoksygruppe eller en 3-halogen-2-hydroksoypropoksygruppe.

Omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (13) med en forbindelse med den generelle formel (3) kan utføres i fravær eller i nærvær av et inert oppløsningsmiddel som vanligvis anvendes, ved en temperatur fra romtemperatur opp til 200°C, fortrinnsvis ved 60-120°C, og omsetningen er fullstendig i løpet av en periode på noen timer til 24 timer. Ved den ovenfor beskrevne omsetning omfatter eksempler på inerte oppløsningsmidler slike etere som dioksan, tetrahydrofuran, etylenglykol og dimetyleter; aromatiske hydrokarboner så som benzen, toluen og xylen; lavere alkoholer så som metanol, etanol og isopropanol; og polare oppløsningsmidler så som dimetylformamid og dimetylsulfoksyd.

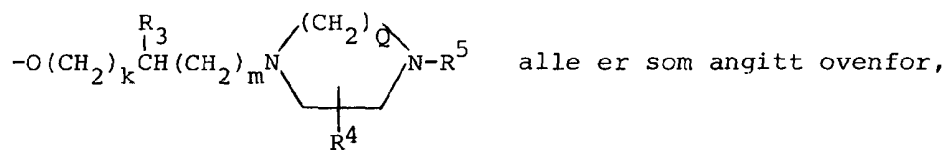
Ved den ovenfor beskrevne reaksjon kan vanligvis en basisk forbindelse tilsettes. Eksempler på slike basiske forbindelser omfatter uorganiske basiske forbindelser så som kaliumkarbonat, natriumkarbonat, natriumhydroksyd, natriumhydrogenkarbonat og natriumamid; og tertiære aminer så som trietylamin, tripropylamin, pyridin og kinolin. Forholdet mellom mengden av de respektive forbindelser som omsettes, kan hensiktsmessig velges fra et bredt område, men vanligvis er det ønskelig at forbindelsen med den generelle formel (3) anvendes i en ekvimolar mengde eller i et overskudd, fortrinnsvis en ekvimolar mengde til 5 ganger den molare mengde, eller særlig foretrukket 1 til 1,2 ganger den molare mengde av forbindelsen med den generelle formel (13).

Blant de ønskede forbindelser med den generelle formel (1) kan en forbindelse med den generelle formel (1f) hvor R^1 er en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en alkenylgruppe med 2 til 4 karbonatomer eller en fenyalkylgruppe hvor alkylendelen inneholder 1 til 4 karbonatomer, fremstilles ved at en forbindelse med formel (1) hvor R^1 er et hydrogenatom, omsettes med en halogenforbindelse med den generelle formel (14) som illustrert i det følgende reaksjonsskjema 6.

Reaksjonsskjema 6



hvor R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X , k , m , n , Q , karbon-karbon-bindingen i 3- og 4-stilling i karbostyrilkjernen og substituentstillingen for sidekjeden med formelen



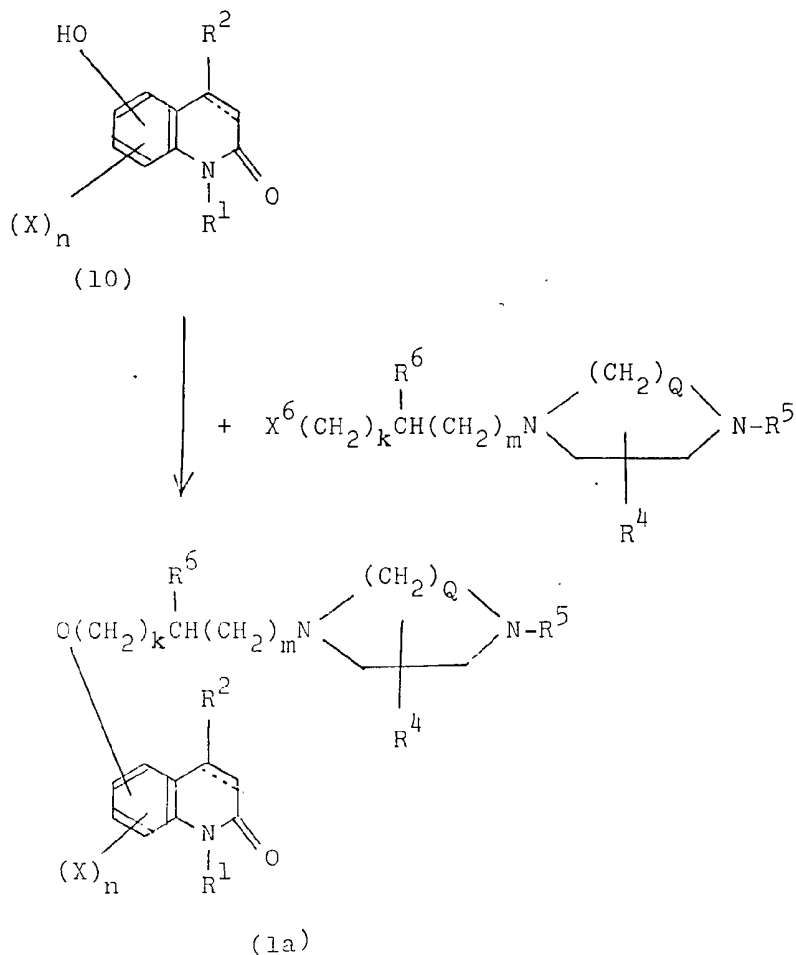
R^9 er en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en alkenylgruppe med 2 til 4 karbonatomer, en alkynylgruppe med 2 til 4 karbonatomer, eller en fenylalkylgruppe hvor alkylendelen har 1 til 4

karbonatomer, og X er et halogenatom.

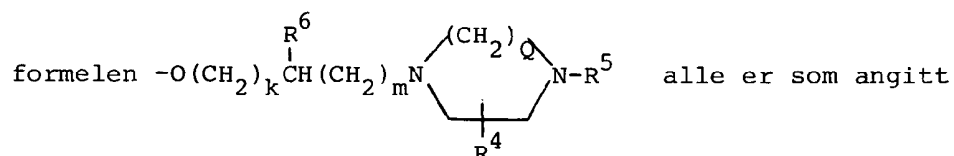
Ved omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (1e) med en forbindelse med den generelle formel (14) anvendes sistnevnte i en mengde fra ekvimolar til 3 ganger den molare mengde av førstnevnte, fortrinnsvis en ekvimolar mengde av førstnevnte. De samme betingelser for omsetning av en forbindelse [hvor R^1 , som angitt under de generelle formler (6), (8) eller (10) er et hydrogenatom], med et alkylhalogenid, et alkenylhalogenid, et alkynylhalogenid eller et fenylalkylhalogenid, kan også anvendes.

En ønsket forbindelse med den generelle formel (1) kan også fremstilles ved omsetningen illustrert i reaksjonsskjema 7. En forbindelse med den generelle formel (1) kan således fremstilles ved at en forbindelse med den generelle formel (10) omsettes med en forbindelse med den generelle formel (15).

Reaksjonsskjema 7



hvor R^1 , R^2 , R^6 , R^4 , R^5 , X , k , m , n , Q , karbon-karbon-bindingen i 3- og 4-stilling i karbostyrilkjernen, substituentstillingen for hydroksygruppen og substituentstillingen for sidekjeden med



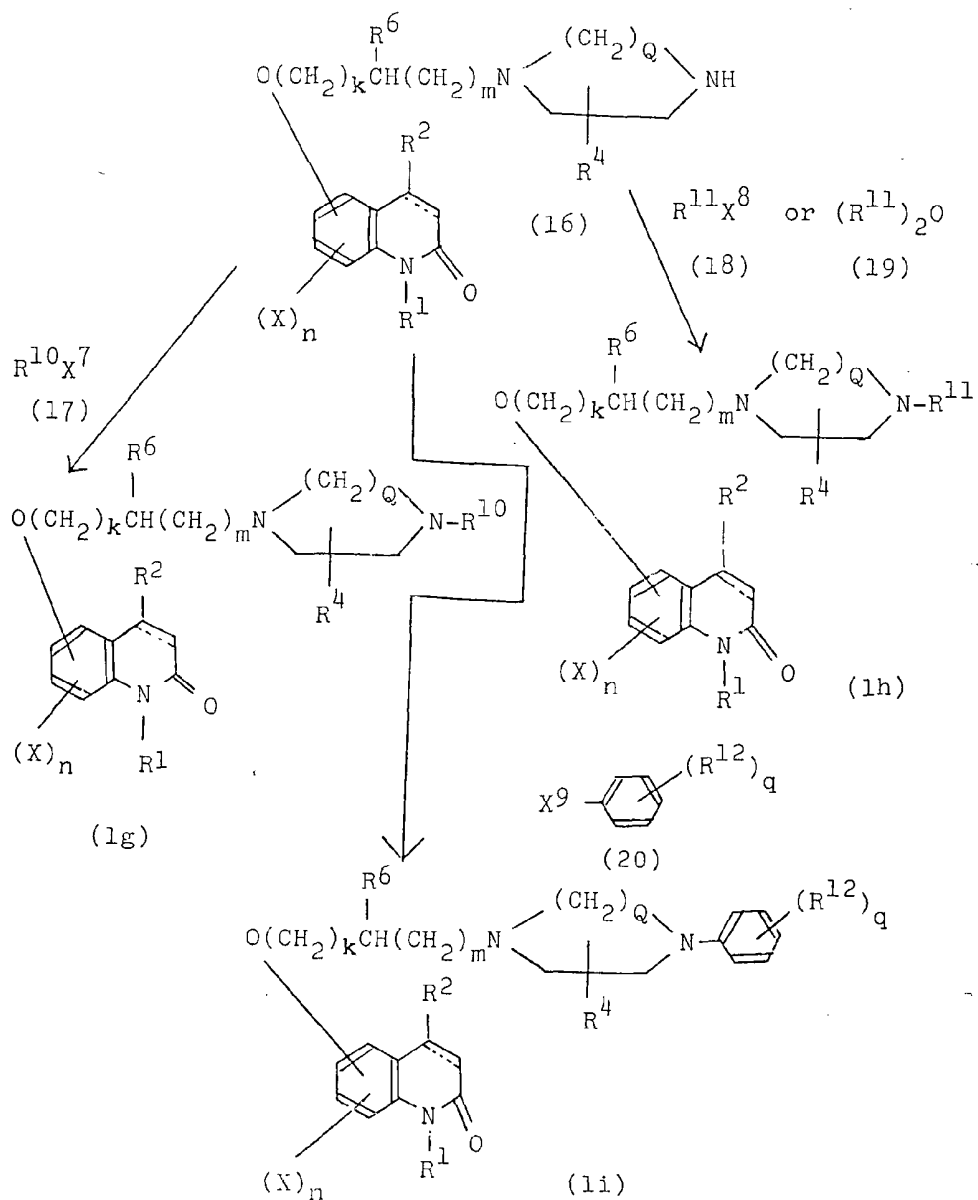
ovenfor,

X^6 er et halogenatom,

en mesityloksy- eller tosyloksygruppe. Når k er 1, kan

X^6 og R^6 danne en epoksyring gjennom oksygenatomet.

Ved omsetningen ifølge reaksjonsskjema 7 kan en forbindelse med den generelle formel (1) fremstilles ved at en forbindelse med den generelle formel (10) omsettes med en forbindelse med den generelle formel (15), som lett kan fremstilles ved kjente metoder eller ved metoder som er analoge med kjente metoder. Ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel (10) med en forbindelse med den generelle formel (15) kan reaksjonsbetingelsene for omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (10) og en forbindelse med den generelle formel (11), som vist i reaksjonsskjema 4, anvendes. Ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel (15) hvor X^6 og R^3 danner en epoksyring gjennom oksygenatomet, med en forbindelse med den generelle formel (10), kan dessuten reaksjonsbetingelsene ved omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (10) med en forbindelse med den generelle formel (12) som vist i reaksjonsskjema 5, også anvendes. I disse tilfeller anvendes en forbindelse med den generelle formel (15) i minst en ekvimolar mengde i forhold til mengden av en forbindelse med den generelle formel (10), fortrinnsvis i ekvimolar til 3 ganger den molare mengde av sistnevnte.

Reaksjonsskjema 8

hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , X , k , m , n , Q , karbon-karbon-bindingen i 3- og 4-stilling i karbostyrilkjernen og substituentstillingen for sidekjeden er som angitt ovenfor; X^7 , X^8 og X^9 er hver et halogenatom, R^{10} er en C_{1-4} -alkylgruppe som inneholder en substituentgruppe så som en fenylgruppe, eller en C_{1-4} -alkanoyloksygruppe, R^{11} er en C_{1-4} -alkanoylgruppe eller en benzoylgruppe, R^{12} er et

halogenatom, en C_{1-4} -alkylgruppe eller en C_{1-4} alkoksygruppe, og q er 0 eller et av tallene 1 eller 2.

Ved omsetningen illustrert i reaksjonsskjema 8 kan utgangsmaterialet med den generelle formel (16) lett erholdes ved at en forbindelse med den generelle formel (3) hvor R^5 er et hydrogenatom, omsettes med en forbindelse med den generelle formel (2) som vist i reaksjonsskjema 1. Videre kan en forbindelse med den generelle formel (16) også fremstilles ved katalytisk reduksjon for å oppnå debenzylering av en forbindelse med den generelle formel (1) hvor R^5 er en benzylgruppe.

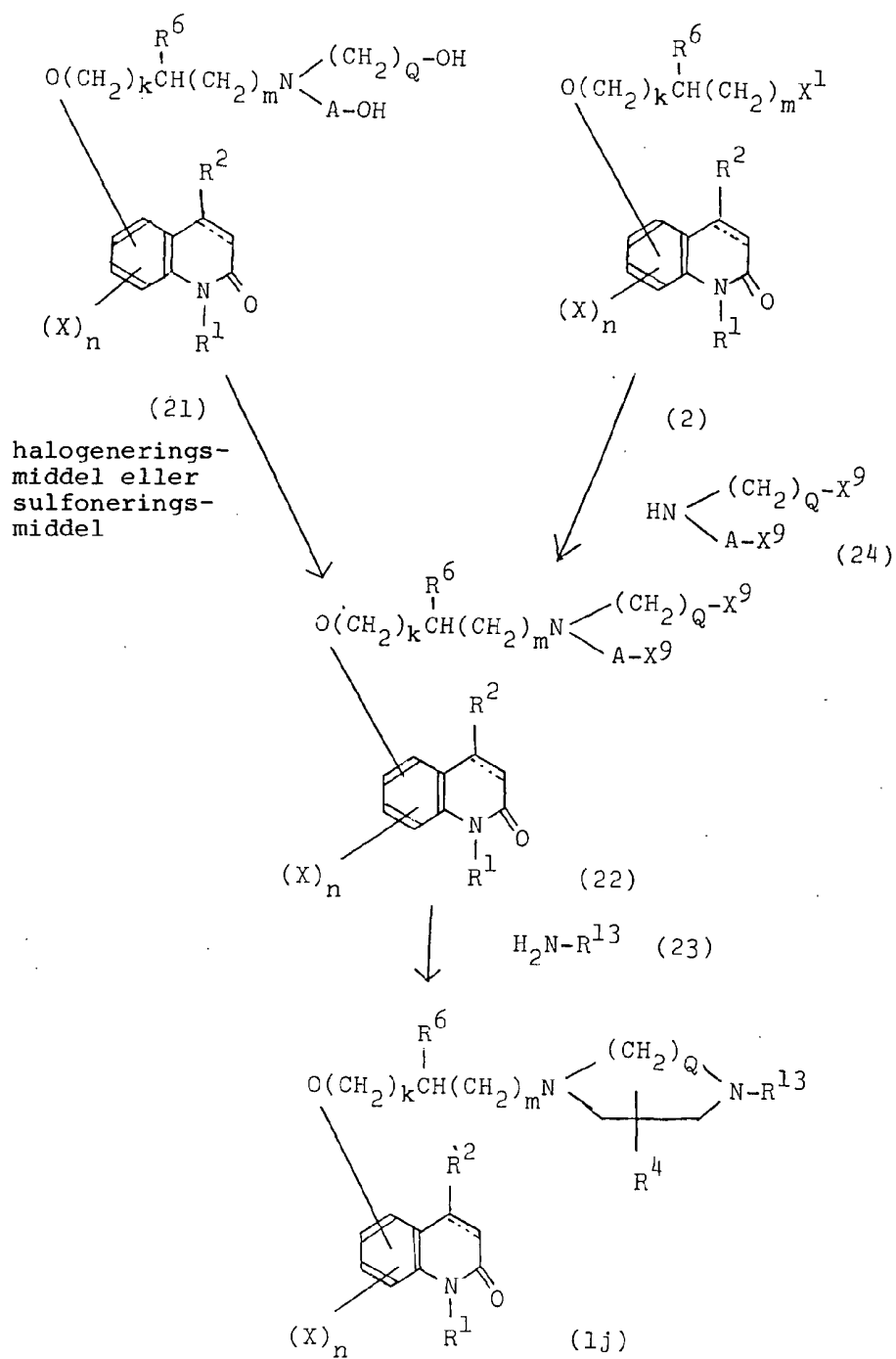
Debenzyleringsreaksjonen kan utføres under betingelser som svarer til de som anvendes ved vanlig katalytisk reduksjon. Omsetningen kan således utføres i et inert oppløsningsmiddel. Eksempler på slike oppløsningsmidler omfatter vann, en lavere alkohol så som metanol, etanol eller isopropanol, etylacetat, eddiksyre, toluen, xylen eller lignende. Eksempler på katalysatorer som anvendes ved omsetningen, omfatter palladium-på-trekull, palladiumsort, platina, Raney-nikkel og lignende. Debenzyleringsreaksjonen utføres under et trykk på 1 til 30 atm., fortrinnsvis 1 til 3 atm. ved romtemperatur til 100°C , fortrinnsvis ved romtemperatur til 60°C i 30 minutter til 6 timer. Ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel (16) med en kjent forbindelse med den generelle formel (17), kan man anvende de samme reaksjonsbetingelser som ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel (2) med en forbindelse med den generelle formel (3). Ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel (16) med en kjent forbindelse med den generelle formel (18) kan man anvende de samme reaksjonsbetingelser som ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel (1b) med en forbindelse med den generelle formel (4) eller (5) som vist i reaksjonsskjema 2.

Omsetning av en forbindelse med den generelle formel (16) med en forbindelse med den generelle formel (20) utføres i fravær eller nærvær av et basisk kondenseringsmiddel i et egnet inert oppløsningsmiddel. Eksempler på slike inerte oppløsningsmidler omfatter et aromatisk hydrokarbon så som benzen, toluen eller xylen eller lignende; en lavere alkohol så som metanol, etanol, propanol, butanol eller lignende; pyridin, aceton, dimetyl-sulfoksyd, dimetylformamid eller heksametylfosforyltriamid eller lignende. Eksempler på basiske kondenseringsmidler omfatter

natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat, natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, natriumhydrid, kaliumhydrid, trietylamin eller lignende.

Mengden av en forbindelse med den generelle formel (20) anvendes i minst en ekvimolar mengde i forhold til en forbindelse med den generelle formel (16), fortrinnsvis i ekvimolar til 3 ganger den molare mengde av sistnevnte. Omsetningen kan utføres ved romtemperatur til 180°C, fortrinnsvis ved 100-150°C i 3 til 30 timer.

Reaksjonsskjema 9



hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , X , k , m , n , Q , karbon-karbon-bindingen i 3- og 4-stilling i karbostyrilkjernen og substituentstillingen for sidekjeden er alle som angitt ovenfor, A er en etylengruppe som kan inneholde en C_{1-4} alkylgruppe som substituentgruppe; X^9 er et halogenatom eller en gruppe så som mesityl eller tosyl som kan delta i en substitusjonsreaksjon på samme måte som et halogenatom; R^{13} er en C_{3-6} cykloalkylgruppe, en fenylgruppe som kan inneholde 1-3 substituentgrupper valgt fra halogenatom, C_{1-4} -alkylgruppe og C_{1-4} -alkoksygruppe, eller en C_{1-4} -alkylgruppe med én C_{1-4} -alkanoyloksygruppe, hydrokso- eller fenylgruppe.

Som vist i reaksjonsskjema 9 fremstilles en forbindelse med den generelle formel (22) ved at en forbindelse med den generelle formel (21) omsettes med et halogeneringsmiddel eller et sulfoneringsmiddel, og ved at en forbindelse med den generelle formel (2) omsettes med en forbindelse med den generelle formel (24). En forbindelse med den generelle formel (21) fremstilles ved at en forbindelse med den generelle formel (2) omsettes med en forbindelse med den generelle formel



[hvor Q og A er som angitt ovenfor].

Omsetning av en forbindelse med den generelle formel (2) med en forbindelse med den generelle formel (24) eller (25), som fremstilles ved en kjent eller analog metode, kan utføres under de samme reaksjonsbetingelser som for omsetning av en forbindelse med den generelle formel (2) med en forbindelse med den generelle formel (3).

Omsetning av en forbindelse med den generelle formel (21) med et halogeneringsmiddel utføres i et passende inert oppløsningsmiddel. Eksempler på slike oppløsningsmidler omfatter en eter så som dioksan eller tetrahydrofuran; eller et halogenert hydrokarbon så som kloroform eller metylenklorid. Eksempler på egnede halogeneringsmidler er N,N -dietyl-1,2,2-triklorvinylamid, fosforpentaklorid, fosforpentabromid, fosforoksyklorid og lignende.

Den anvendte mengde halogeneringsmiddel er minst 2 ganger den molare mengde av en forbindelse med den generelle

formel (21), og vanligvis anvendes et overskudd. Omsetningen utføres ved romtemperatur til 100°C, fortrinnsvis ved 40-70°C i 1 til 6 timer.

Omsetning av en forbindelse med den generelle formel (21) med et sulfonert forestringsmiddel utføres i nærvær av et basisk kondenseringsmiddel i et egnet inert oppløsningsmiddel. Eksempler på slike inerte oppløsningsmidler omfatter aromatiske hydrokarboner så som benzen, toluen eller lignende, en eter så som dioksan, tetrahydrofuran eller lignende, pyridin, dimetylsulfoksyd, dimetylformamid og heksametylfosforyltriamid. Eksempler på slike sulfonerte forestringsmidler omfatter et alkansulfonylhalogenid så som mesitylklorid, mesitylbromid, tosylklorid eller lignende, eller alkylsulfonylhalogenid.

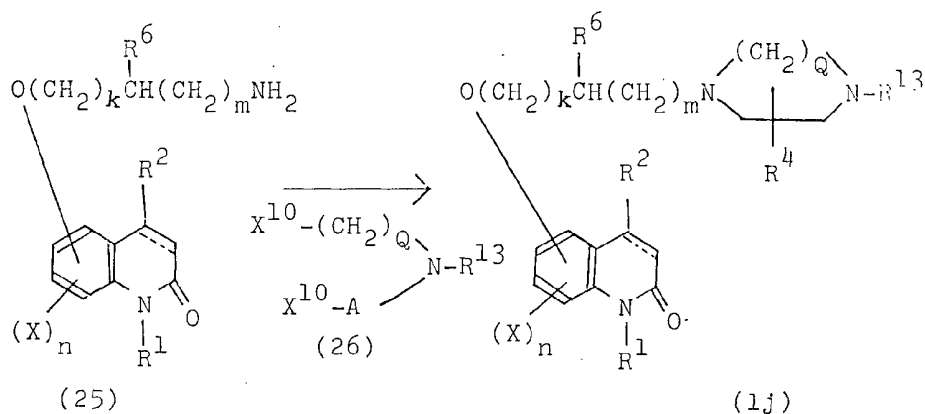
Eksempler på kondenseringsmidler omfatter et tertiært amin så som trietylamin, pyridin eller N,N-dimetylanilin, natriumhydrogenkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat og kaliumkarbonat.

Mengden av anvendt sulfonert forestringsmiddel er minst 2 ganger den molare mengde av en forbindelse med den generelle formel (21), fortrinnsvis 2 til 4 ganger den molare mengde. Omsetningen utføres ved -30 til 100°C, fortrinnsvis ved 0 til 50°C, i 1 til 15 timer.

Omsetning av en forbindelse med den generelle formel (22) med en forbindelse med den generelle formel (23) utføres i nærvær eller fravær av et basisk kondenseringsmiddel i et egnet inert oppløsningsmiddel. Eksempler på slike inerte oppløsningsmidler omfatter en lavere alkohol, så som metanol, etanol, isopropanol, butanol eller lignende, et aromatisk hydrokarbon som f.eks. benzen, toluen, xylen eller lignende, eddiksyre, etylacetat, dimetylsulfoksyd, dimetylformamid, heksametylfosforyltriamid eller lignende. Eksempler på basiske kondenseringsmidler omfatter natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, natriummetylat, natriumetylal, pyridin, trietylamin eller lignende.

Den anvendte mengde av en forbindelse med den generelle formel (23) er minst ekvimolar i forhold til en forbindelse med den generelle formel (22), fortrinnsvis ekvimolar til 5 ganger den molare mengde av sistnevnte.

Omsetningen utføres ved 40-120°C, fortrinnsvis ved 70-100°C, i 1 til 15 timer.

Reaksjonsskjema 10

hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , X , k , m , n , Q , A , karbon-karbon-bindingen i 3- og 4-stilling i karbostyrilkjernen og substituentstillingen for sidekjeden er alle som angitt ovenfor, X^{10} er et halogenatom, en mesityloksy- eller tosyloksygruppe.

Utgangsmaterialene med de generelle formler (25) og (26) kan fremstilles ved kjente metoder eller ved metoder analoge til disse.

Ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel (25) med en forbindelse med den generelle formel (26) kan man anvende reaksjonsbetingelser som er de samme som ved omsetningen av en forbindelse med den generelle formel (22) med en forbindelse med den generelle formel (23) som vist i reaksjonsskjema 9.

Forbindelser med de generelle formler (1a), (1g), (1h), (1i) og (1j) som fremstilles som vist i reaksjonsskjemaene 7-10, kan eventuelt omdannes til de tilsvarende esterformer ved alkanoylering eller 3,4,5-trimetoksybenzoylering av en forbindelse som svarer til disse, hvor R^6 er en hydroksygruppe, ved en fremgangsmåte som angitt under reaksjonsskjema 2.

De karbostyrilforbindelser med den generelle formel (1) hvor karbon-karbon-bindingen i 3- og 4-stilling i karbostyrilkjernen er en enkeltbinding, kan omdannes til en forbindelse hvor karbon-karbon-bindingen i 3- og 4-stilling er en dobbeltbinding, ved dehydrogenering av førstnevnte.

En karbostyrylforbindelse med den generelle formel (1) hvor karbon-karbon-bindingen i 3- og 4-stilling i karbostyryl-kjernen er en dobbeltbinding, kan alternativt omdannes til en forbindelse hvor karbon-karbon-bindingen i 3- og 4-stilling er en enkeltbinding og som ikke inneholder halogenatomer, alkenyl-grupper eller alkynylgrupper, ved katalytisk reduksjon av førstnevnte.

Forbindelsene med den generelle formel (1) kan lett omdannes til sine syreaddisjonssalter ved omsetning med farmasøytisk godtagbare syrer. Eksempler på slike syrer omfatter uorganiske syrer så som saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, bromhydrogensyre og lignende; organiske syrer så som oksalsyre, maleinsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, benzoesyre og lignende. De ønskede forbindelser som fremstilles som beskrevet ovenfor, kan lett isoleres og renses ved vanlige separeringsmetoder så som oppløsningsmiddelekstraksjon, fortykning, omkrystallisering, kolonnekromatografi og preparativ tynnskiktkromatografi.

Man kan også fremstille de optiske isomerer av de nye forbindelser.

Som antihistaminmidler og sentralnerveregulerende midler kan forbindelsene med den generelle formel (1) anvendes i form av farmasøytiske preparater sammen med de vanlige farmasøytisk godtagbare bæremidler.

151321

Resultatene av de farmakologiske undersøkelser av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, er vist i det følgende.

(I) Antihistaminaktivitetsprøve.

Som prøvemethode for å bestemme antihistaminaktiviteten av en forbindelse in vitro, godtas generelt en metode hvor man anvender en uttatt ileum fra marsvin.

Et hannmarsvin med en kroppsvekt på 300 til 500 g avlives ved blodtapping. En ileum med en lengde på 15 cm ble tatt ut og dyppet i Tyrodes oppløsning (som fremstilles fra 0,8 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 vann tilsettes for å gi totalt 1000 ml). Ileum-vevet skjæres derefter i en lengde på 2,5 til 3,0 cm og henges opp i et organbad fylt med 30 ml Tyrodes oppløsning. Organbadet holdes ved en temperatur på 36°C, og en blandet gass bestående av 5% CO₂ og 95% O₂ blåses inn i badet. 10 minutter etter blåsingens settes 10⁻⁶M histamin til badet for å undersøke vevets følsomhet, og en reaksjonskurve (kontroll) med hensyn til histamindosen oppnås. Etter at histamin-reaksjonskurven (kontroll) er blitt konstant, settes 10⁻⁶ g/ml av en prøveforbindelse til badet, og ytterligere histamin tilsettes 5 minutter senere for å oppnå en dose-reaksjonskurve. Sammentrekning av ileum nedtegnes på en skriver gjennom en isoton transducer [TD-112S fremstilt av Nihon Koden]. Antihistaminaktivitet for prøveforbindelsen bestemmes som pA₂-verdi ved Van Rossams metode [J. M. Van Rossam: Arch. Inst. Pharmacodyn., 143, 299 (1963)], uttrykt ved at maksimum sammenrekning av ileum forårsaket av histamin vist på kontrollkurven er 100%. Resultatene er vist i tabell 1.

Undersøkte forbindelser.

<u>Forbindelse nr.</u>	<u>Navn på forbindelsen</u>
1	5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid
2	7-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid
3	8-klor-5-(2-hydroksy-3-[4-(4-klorfenyl)piperazinyl]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid
4	6,8-diklor-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid
5	5-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid
6	7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid
7	1-metyl-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid
8	1-benzyl-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid
9	1-metyl-5-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid
10	5-(4-[4-(4-metylfenyl)piperazinyl]butoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl
11	1-allyl-5-(2-hydroksy-3-[4-(4-metylfenyl)piperazinyl]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl
12	1-benzyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl
13	4-metyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-karbostyryl
14	7-[3-(4-benzylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl
15	7-(3-[4-(4-metylfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl

<u>Forbindelse nr.</u>	<u>Navn på forbindelsen</u>
16	7-(3-[4-(4-klorfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl
17	7-(3-[4-(2-metoksyfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl
18	7-(3-[3-metyl-4-(4-klorfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid
19	8-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl
20	5-[2-acetyloksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl
21	5-[2-(3,4,5-trimetoksybenzoyloksy)-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl
22	7-(3-[4-(2-metoksyfenyl)piperazinyl]propoksy)-karbostyryl-dihydroklorid
23	1-(2-propyl)-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid
24	7-(3-[4-(3-fluorfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl
25	7-[2-metyl-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl
26	4-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]karbostyryl
27	4-fenyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-karbostyryl
28	6-klor-8-brom-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid
29	7-(3-[4-(3,4,5-trimetoksyfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid
30	5-[3-(4-cykloheksylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl
31	5-[3-(4-fenylhomopiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl
32	7-(3-[4-(2-acetyloksyetyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl

<u>Forbindelse nr.</u>	<u>Navn på forbindelsen</u>
33	7-(3-[4-(2-hydroksyetyl)piperazinyl]propoksy)- 3,4-dihydrokarbostyiril
34	7-[3-(4-acetylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydro- karbostyiril
35	7-[3-(4-benzoylpiperazinyl)propoksy]-3,4- dihydrokarbostyiril
36	6-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]karbostyiril
37	7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]karbostyiril
38	1-heksyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]- 3,4-dihydrokarbostyiril-dihydroklorid
39	7-(3-[4-(3-klorfenyl)piperazinyl]propoksy)- 3,4-dihydrokarbostyiril

151321

32

Tabell 1

<u>Prøve- forbindelse</u>	<u>pA₂</u>	<u>Prøve- forbindelse</u>	<u>pA₂</u>
1	8,08	21	9,04
2	7,75	22	7,93
3	8,31	23	9,23
4	8,95	24	9,59
5	8,87	25	9,21
6	9,34	26	8,66
7	9,88	27	9,01
8	10,80	28	9,64
9	10,58	29	8,57
10	8,90	30	7,35
11	9,21	31	9,58
12	8,21	32	7,52
13	9,39	33	7,02
14	9,10	34	7,24
15	9,48	35	8,58
16	9,63	36	7,99
17	9,06	37	9,53
18	8,66	38	8,93
19	7,99	39	9,74
20	8,91		

(II) Bedøvelse- og søvnøkende virkning

(A) Halotan-bedøvelsesøkende virkning

Hannmus av ddy-stammen med en kroppsvekt på ca. 20 g anvendes. En prøvegruppe består av 10 mus. En vandig gummi arabicum-suspensjon av prøveforbindelsen (80 mg av prøveforbindelsen og 1 g gummi arabicum/100 ml fysiologisk NaCl-oppløsning) administreres oralt til hver mus i en dose på 8 mg prøveforbindelse pr. kg kroppsvekt. 1 time etter administreringen anbringes hver mus i et gassrespirasjonskammer (13 x 13 x 24 cm) og oksyngengass inneholdende 4% halotan [2-brom-2-klor-1,1,1-trifluoretan] føres inn i kammeret med en hastighet på 2 liter/min. i 3 minutter. En bedøvet mus tas ut fra kammeret, og tiden mellom bedøvelse ble igangsatt og musen våknet måles med opprettingsrefleks som indeks. Til mus i kontrollgruppen administreres oralt 1% gummi arabicum i vandig fysiologisk oppløsning i en dose på 0,1 ml/10 g kroppsvekt. [Referanse: M.J. Turnbull og J.W. Watkins: Br. J. Pharmac., 58, 27-35 (1976)].

Resultatene er vist i tabell 2.

Tabell 2

(Dose: 8 mg/kg)

<u>Prøve- forbindelse</u>	<u>Tid (minutter)</u>	<u>Prøve- forbindelse</u>	<u>Tid (minutter)</u>
1	9,3 ± 4,9	21	8,1 ± 3,9
2	11,7 ± 5,6	22	10,4 ± 4,1
3	7,9 ± 3,4	23	7,6 ± 4,2
4	7,4 ± 2,7	24	11,6 ± 6,7
5	16,9 ± 7,9	25	7,8 ± 3,3
6	16,8 ± 6,2	26	8,5 ± 3,7
7	8,9 ± 2,4	27	7,8 ± 3,2
8	7,5 ± 3,3	28	10,2 ± 5,8
9	9,5 ± 3,2	29	9,3 ± 4,4
10	7,9 ± 3,7	30	7,9 ± 3,7
11	6,8 ± 2,2	31	8,2 ± 3,9
12	7,5 ± 3,5	32	7,9 ± 3,1
13	8,1 ± 2,7	33	7,4 ± 2,6
14	7,5 ± 4,3	34	7,8 ± 3,4
15	12,7 ± 3,5	35	8,2 ± 3,7
16	11,4 ± 5,6	36	15,3 ± 3,1
17	13,6 ± 5,2	37	13,1 ± 6,0
18	8,4 ± 2,5	39	5,0 ± 2,9
19	9,3 ± 3,5		
20	9,8 ± 3,7		

(B) Halotanbedøvelsesøkende aktivitet.

Samme metode som angitt i (II)-(A) anvendes, bortsett fra at mengden av prøveforbindelse som administreres oralt, endres i 4 trinn med doser på henholdsvis 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg og 4 mg/kg for å måle forholdet mellom dose og styrkegrad på bedøvelsesøkende virkning.

Resultatene er vist i tabell 3.

Tabell 3

Prøveforbindelse	Bedøvelsesøkende virkning (minutter)				
	0 mg/kg	0,5 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg
[Referanseforbindelse]					
Haloperidol	5,6 ± 3,1	5,3 ± 2,9	5,1 ± 2,5	9,3 ± 3,1	10,2 ± 3,7
Pentobarbital	5,1 ± 3,5	5,3 ± 2,6	4,9 ± 3,5	6,3 ± 2,3	8,1 ± 3,1
[Forbindelse fremstilt ifølge oppfinnelsen]					
Forbindelse 5	4,9 ± 2,5	5,2 ± 2,1	8,5 ± 3,5	9,6 ± 4,1	12,7 ± 3,9
6	5,5 ± 2,1	8,2 ± 2,6	10,3 ± 3,3	12,1 ± 4,2	16,6 ± 5,1
7	4,8 ± 3,1	5,3 ± 2,5	7,4 ± 3,1	9,5 ± 3,8	13,7 ± 4,7
29	5,1 ± 2,6	5,6 ± 2,8	6,6 ± 3,1	8,3 ± 3,7	13,6 ± 4,9

(C) Heksobarbitalsøvnøkende virkning

Hannmus av ddy-stammen med kroppsvekt 20-25 g sultes i 24 timer. En prøvegruppe består av 10 mus. En vandig gummi arabicum suspensjon av prøveforbindelsen (0,05 g prøveforbindelse og 1 g gummi arabicum/100 ml fysiologisk NaCl-oppløsning) administreres oralt i dosene angitt i tabell 4. 1 time etter administreringen administreres 0,7% heksobarbital-Na-salt intraperitonealt i en dose på 70 mg/kg kroppsvekt. Tiden mellom begynnende søvn til våkning måles med opprettingsrefleksen som indeks [referanse: A.M. Hjort, De E.J. Beer og D.W. Fassett; J. Pharmac. Exptl. Ther., 63, 421 (1963)].

Tabell 4

<u>Prøveforbindelse</u>	<u>Dose (mg/kg)</u>	<u>Søvntid (min.) (middelverdi ± SD)</u>
Fysiologisk salt-oppløsning	--	36,52 ± 10,15
Forbindelse nr. 6	0,5	43,76 ± 6,09
"	1,0	51,24 ± 11,75
"	2,0	54,11 ± 7,80
"	4,0	65,13 ± 11,59
"	8,0	85,83 ± 12,24

Fysiologisk salt-oppløsning	--	32,14 ± 6,25
Forbindelse nr. 17	0,125	39,51 ± 8,45
"	0,25	45,57 ± 10,05
"	0,5	51,77 ± 6,60
"	1,0	56,92 ± 6,13

Kjent referanseforbindelse		
Fysiologisk salt-oppløsning	--	35,07 ± 4,98
Haloperidol	4	43,01 ± 19,22
"	8	46,83 ± 13,94
"	16	66,81 ± 14,32

(III) Aktivitet til å hemme kampoppførsel hos mus isolert hver for seg i lengere tid.

Hannmus av ddy-stammen med kroppsvekt på 15-20 g holdes hver for seg i enkeltbur i 1 måned. En prøvegruppe består av 10 par mus. Hvert par mus velges slik at når en mus kommer inn i buret tilhørende en annen, slåss de to kontinuerlig i over 30 sekunder. ED₅₀-verdiene beregnes ved å administrere de respektive prøveforbindelser til hver prøvegruppe av mus. Prøveforbindelsens virkning til å hemme kampoppførsel ansees som positiv når mus som har fått prøveforbindelsen administrert, bare fortsetter å kjempe i 5 sekunder i løpet av 1 minutt. Når musene fortsetter å kjempe i over 5 sekunder, tvinges de fra hverandre for å redusere antall skadede mus [Referanse: C.Y. Yen, R.L. Stanger og N. Millman: Arch. Int. Pharmacodyn., 123, 179 (1959)].

Resultatene er vist i tabell 5.

Tabell 5

<u>Prøveforbindelse</u>	<u>ED₅₀ (mg/kg)</u>
Nye forbindelser	
Forbindelse nr. 5	1,28 (0,63-2,72)
" 6	0,70 (0,51-1,12)
" 9	1,52 (0,78-3,53)
" 37	0,78 (0,22-1,38)
" 39	0,96 (0,52-2,31)
" 17	0,92 (0,38-1,59)
Referanseforbindelse:	
Diazepam	7,29 (4,04-18,6)

(IV) Smertestillende virkning.

Hannmus av ddy-stammen med kroppsvekt 15-23 g anvendes. En prøvegruppe består av 10 mus. Prøveforbindelsen administreres oralt ved metoder lik den metode som er nevnt under (II). 50 minutter etter administreringen injiseres intraperitonealt 0,1 ml 0,6%ig vandig eddiksyreoppløsning/10 g kroppsvekt. Når det gjelder mus administrert oralt med referanseforbindelsen (haloperidol) foretas injeksjonen 110 minutter etter administreringen.

Antall vridninger etter 10 minutter telles i 10 minutter, og ED₅₀-verdien for de respektive forbindelser beregnes sammenlignet med antall vridninger hos kontrollgruppen [referanse: R. Koster, M. Anderson og E. I. Debeer: Fed. Proc., 18, 412 (1959)].

Resultatene er vist i tabell 6.

Tabell 6

<u>Prøveforbindelse</u>	<u>ED₅₀ (mg/kg)</u>
Ny forbindelse	
Forbindelse nr. 6	2,31 (1,53-3,46)
" 37	1,52 (0,71-3,15)
" 31	1,92 (1,28-4,31)
Kjent referanseforbindelse	
Haloperidol	2,31 (1,26-5,31)

(V) Prøve på akutt toksisitet (LD₅₀)

Mus av ddy-stammen med kroppsvekt 20-22 g anvendes.

En prøvegruppe består av 10 mus.

Oral administrering:

Prøveforbindelsen suspenderes i 1% gummi arabicum i vandig fysiologisk NaCl-oppløsning.

Intravenøs administrering:

Prøveforbindelsen oppløses i 50% vandig propylenglykol-oppløsning.

Resultatene er vist i tabell 7.

Tabell 7 (LD₅₀)

Prøveforbindelse	Hannmus		Hunnmus	
	Oral (mg/kg)	Intravenøs (mg/kg)	Oral (mg/kg)	Intravenøs (mg/kg)
Ny forbindelse:				
Forbindelse nr. 6	920	240	890	250
7	1600	424	1650	432
39	1206	310	1100	293
17	898	218	860	216
31	870	256	923	248
Kjent forbindelse:				
Diazepam	-	59	-	58

LD₅₀-verdi (oral administrering) for de nye forbindelser bortsett fra forbindelsene nr. 6, 7, 17, 31 og 39 er funnet å være over 800 mg/kg ved anvendelse av hannmus av ddy-stammen.

I det følgende er vist noen utgangseksempler for fremstilling av forbindelsene som anvendes som utgangsmateriale ved fremstilling av de nye forbindelser.

Utgangseksempel 1

20,5 g 5-acetyloksy-3,4-dihydrokarbostyril oppløses i 200 ml eddiksyre. Denne oppløsning omrøres under avkjøling med vann, og 60 ml eddiksyreoppløsning inneholdende 16 g brom tilsettes dråpevis etter 30 minutter, og omsetningen foretas i 2 timer ved samme temperatur. Reaksjonsblandingen helles i 300 ml vann og får stå i 3 timer, og de således utfelte krystaller fraskilles ved filtrering og omkrystalliseres fra metanol for å gi 21 g 8-brom-5-acetyloksy-3,4-dihydrokarbostyril i form av farveløse, nållignende krystaller med sm.p. 237-239°C.

De således erholdte 21 g 8-brom-5-acetyloksy-3,4-dihydrokarbostyril dispergeres i 150 ml 8N saltsyre. Dispersjonen oppvarmes under tilbaketilbakekjøling i 3 timer og avkjøles derefter. Uoppløselig materiale som således dannes, fraskilles ved filtrering, vaskes med vann og tørres, og omkrystalliseres fra metanol-vann for å gi 14 g 8-brom-5-hydroksy-3,4-dihydrokarbostyril i form av farveløse, nållignende krystaller med sm.p. 212-213°C.

Utgangseksempel 2

16,4 g 5-hydroksy-3,4-dihydrokarbostyril oppløses i 300 ml eddiksyre. Denne oppløsning omrøres ved romtemperatur, og 50 ml eddiksyreoppløsning inneholdende 7 g klor tilsettes dråpevis, og omsetningen fortsettes i 3 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen helles i 500 ml vann og får stå i 1 time, og det således dannede bunnfall fraskilles ved filtrering, vaskes med vann og tørres derefter. Omkrystallisering fra etanol-vann gir 13,5 g 6-klor-5-hydroksy-3,4-dihydrokarbostyril i form av farveløse, nål-lignende krystaller med sm.p. 209-210°C.

Utgangseksempel 3

16,4 g 5-hydroksy-3,4-dihydrokarbostyril oppløses i 300 ml eddiksyre. Denne oppløsning omrøres ved romtemperatur, og 80 ml eddiksyreoppløsning inneholdende 16,4 g klor tilsettes dråpevis, og omsetningen fortsettes i 3 timer under omrøring. På samme måte som beskrevet i utgangseksempel 2, omkrystalliseres

de urensede krystaller fra metanol for å gi 16 g 6,8-diklor-5-hydroksey-3,4-dihydrokarbostyril i form av farveløse, nål-lignende krystaller med sm.p. 259-260°C.

Utgangseksempel 4

35,4 g 7-metoksey-3,4-dihydrokarbostyril oppløses i 300 ml eddiksyre. Denne oppløsning omrøres under isavkjøling, og 100 ml eddiksyreoppløsning inneholdende 27 g sulfurylklorid tilsettes dråpevis og får stå natten over. Reaksjonsblandingen helles i 1 liter isvann, og det således dannede bunnfall fraskilles ved filtrering, vaskes med vann og tørres. Omkrystallisering fra metanol gir 30 g 6-klor-7-metoksey-3,4-dihydrokarbostyril i form av farveløse, nål-lignende krystaller med sm.p. 212°C.

De således fremstilte 30 g 6-klor-7-metoksey-3,4-dihydrokarbostyril dispergeres i 300 ml 47%ig vandig bromhydrogensyre og oppvarmes i 4 timer under tilbakeløpsbetingelser. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen fraskilles uoppløselig materiale ved filtrering, vaskes med vann og tørres. Omkrystallisering fra metanol-kloroform gir 25 g 6-klor-7-hydroksey-3,4-dihydrokarbostyril i form av farveløse, nål-lignende krystaller med sm.p. 264-266°C.

Utgangseksempel 5

35 g 8-metoksey-3,4-dihydrokarbostyril oppløses i 200 ml eddiksyre. Denne oppløsning omrøres under avkjøling, og 100 ml eddiksyreoppløsning inneholdende 16 g klor tilsettes og får stå natten over. Reaksjonsblandingen helles i 1 liter vann, og det således dannede bunnfall fraskilles ved filtrering, vaskes med vann og tørres. Omkrystallisering fra kloroform gir 42 g 5,6-diklor-8-metoksey-3,4-dihydrokarbostyril i form av blekrøde, nål-lignende krystaller med sm.p. 201-202°C.

De således fremstilte 42 g 5,6-diklor-8-metoksey-3,4-dihydrokarbostyril dispergeres i 500 ml 47%ig vandig bromhydrogensyre og oppvarmes i 4 timer under tilbakeløpsbetingelser. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen fraskilles det uoppløselige materiale ved filtrering, vaskes med vann og tørres. De således erholdte urensede krystaller omkrystalliseres fra metanol for å gi 29 g 5,6-diklor-8-hydroksey-3,4-dihydrokarbostyril i form av farveløse, nål-lignende krystaller med sm.p. 233-235°C.

Utgangseksempel 6

Ved en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i utgangseksempel 5, fremstilles 8-brom-5-hydroksykarbostyryl i form av farveløse, nål-lignende krystaller (omkrystalliseringsmiddel metanol) med sm.p. 266-267°C (spaltn.).

Utgangseksempel 7

22,7 g 8-brom-5-metoksy-3,4-dihydrokarbostyryl og 25 g kopper(I)klorid blandes med 100 ml dimetylsulfoksyd og oppvarmes ved 135-140°C i 4 timer under omrøring. Etter fullført omsetning blandes reaksjonsblandingen med 200 g is og 50 ml konsentrert saltsyre og omrøres ved romtemperatur i 1 time. De således utfelte krystaller fraskilles ved filtrering, vaskes først med fortynnet saltsyre og derefter med vann og tørres. De således erholdte råkrystaller omkrystalliseres fra ligroinbenzen for å gi 13 g 8-klor-5-metoksy-3,4-dihydrokarbostyryl i form av blekoransje, nål-lignende krystaller med sm.p. 165°C.

De således fremstilte 13 g 8-klor-5-metoksy-3,4-dihydrokarbostyryl og 35 g aluminiumklorid dispergeres i 30 ml benzen og oppvarmes i 2 timer under tilbakeløpsbetingelser. Reaksjonsblandingen helles i isvann, og det således dannede bunnfall fraskilles ved filtrering, vaskes med vann og tørres. Omkrystallisering fra isopropanol gir 8 g 8-klor-5-hydroksy-3,4-dihydrokarbostyryl i form av farveløse, nål-lignende krystaller med sm.p. 206-207°C.

Utgangseksempel 8

20,0 g 8-klor-5-hydroksy-3,4-dihydrokarbostyryl og 18 g kaliumkarbonat suspenderes i 160 ml isopropylalkohol, derefter tilsettes 40 ml epiklorhydrin, og omsetningen foretas ved 70-80°C i 6 timer. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk, og det således erholdte residuum omrøres med 100 ml 2N natriumhydroksyd under avkjøling. Det uoppløselige materiale fraskilles ved filtrering, vaskes med vann og tørres. Råkrystallene omkrystalliseres fra isopropanol for å gi 18,5 g 8-klor-5-(2,3-epoksypropoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl i form av farveløse, nål-lignende krystaller med sm.p. 161-165°C.

Utgangseksempel 9

20,0 g 6-klor-7-hydroksy-3,4-dihydrokarbostyril og 3,7 g natriumhydroksyd blandes med 100 ml metanol og omrøres i 3 timer, derefter tilsettes 150 ml epiklorhydrin, og reaksjonsblandingen oppvarmes i 5 timer under tilbakeløpskjøling. Etter at omsetningen er fullstendig konsentreres reaksjonsblandingen til tørrhet under redusert trykk. Det således erholdte residuum blandes med 100 ml 2N natriumhydroksyd og omrøres godt. Det uoppløselige materiale fraskilles ved filtrering, vaskes med vann og tørres. De således erholdte råkrystaller omkrystalliseres fra metanol-etanol for å gi 19,7 g 6-klor-7-(2,3-epoksypropoksy)-3,4-dihydrokarbostyril i form av farveløse krystaller med sm.p. 190-192°C.

Utgangseksempler 10-13

Ved fremgangsmåtene beskrevet i utgangseksemplene 8 og 9 fremstilles de følgende forbindelser:

Utg. eks. nr.	Forbindelse	Krystallform (Omkrystalliseringsmiddel)	Sm.p. (°C)
10	6-klor-5-(2,3-epoksypropoksy)-3,4-dihydrokarbostyril	Farveløse krystaller (isopropanol)	218-221
11	6,8-diklor-5-(2,3-epoksypropoksy)-3,4-dihydrokarbostyril	Farveløse krystaller (metanol)	177-178
12	8-brom-5-(2,3-epoksypropoksy)-3,4-dihydrokarbostyril	Farveløse, nållignende krystaller (metanol)	220-222
13	5,6-diklor-8-(2,3-epoksypropoksy)-3,4-dihydrokarbostyril	Farveløse krystaller (metanol)	183-184

Utgangseksempel 14

24,3 g 8-brom-5-hydroksy-3,4-dihydrokarbostyril og 9 g kaliumhydroksyd blandes med 150 ml isopropanol og omrøres ved 70-80°C i 30 minutter. Derefter tilsettes 25 g 1,3-bromklorpropan, og reaksjonsblandingen oppvarmes i 6 timer under tilbakeløpskjøling. Etter at omsetningen er fullstendig, helles reaksjonsblandingen i 200 ml vandig 2N natriumhydroksydoopløsning,

det således dannede uopløselige materiale fraskilles ved filtrering, vaskes med vann og tørres. De således erholdte råkrystaller omkrystalliseres med etanol for å gi 21,5 g 8-brom-5-(3-klorpropoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl i form av farveløse, nållignende krystaller med sm.p. 184-185°C.

Utgangseksempel 15

5 g 6-klor-8-brom-7-hydroksy-3,4-dihydrokarbostyryl og 3 g natriumhydroksyd blandes med 120 ml isopropanol og omrøres ved 50-60°C i 1 time. Derefter tilsettes 10 ml 3-brom-1-klorpropan, og reaksjonsblandingen omrøres ved 70-80°C i 6 timer. Reaksjonsblandingen konsentreres til tørrhet under redusert trykk, og det således erholdte residuum ekstraheres med kloroform. Kloroformlaget vaskes med vann og tørres. Derefter fjernes kloroform ved destillasjon, og det således dannede residuum omkrystalliseres fra etanol for å gi 6,2 g 6-klor-8-brom-7-(3-klorpropoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl i form av farveløse, nållignende krystaller med sm.p. 87-88°C.

Utgangseksempler 16-19

Ved en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i utgangseksempel 15, fremstilles de følgende forbindelser:

Utg. eks. nr.	Forbindelse	Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)	Sm.p. (°C)
16	4-metyl-6-(3-klorpropoksy)karbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	183
17	4-metyl-7-(3-klorpropoksy)karbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	169-170
18	5-(2-metyl-3-klorpropoksy)-3,4-dihydroksykarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	139-140
19	7-(2-metyl-3-klorpropoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol-vann)	75-76

Utgangseksempel 20

18,3 g 3,4,5-trimetoksyanilin og 31,2 g bis(β -brometyl)-amin-monohydrobromid blandes med 170 ml metanol og tilbakesløpsbehandles ved oppvarmning under en strøm av nitrogengass i 10 timer. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen settes 5,3 g vannfritt natriumkarbonat til blandingen som tilbakesløpsbehandles ved oppvarmning i ytterligere 10 timer. Under redusert trykk fjernes ca. 70 ml metanol ved destillasjon, og blandingen får stå for avkjøling ved romtemperatur. De således utfelte krystaller oppsamles ved filtrering og vaskes med en liten mengde etanol. Omkrystallisering fra etanol gir 38 g 4-(3,4,5-trimetoksyfenyl)piperazin-monohydrobromid i form av farveløse, platelignende krystaller med sm.p. 227-228°C.

Derefter oppløses denne forbindelse i 20%ig vandig natriumhydroksydoppløsning og ekstraheres med kloroform. Kloroformlaget vaskes med en mettet vandig natriumkloridoppløsning tre ganger og tørres derefter, og kloroformen fjernes ved destillasjon. 4-(3,4,5-trimetoksyfenyl)piperazin i fri form erholdes som eneste produkt i form av et farveløst, viskøst, oljeaktig materiale. Den kjemiske struktur for denne forbindelse identifiseres ved hjelp av NMR og IR.

Eksempel 1

4,4 g 5-(2,3-epoksypropoksy)-3,4-dihydrokarbostyril og 3,4 g 4-fenylpiperazin dispergeres i 60 ml metanol og omsettes ved 50-60°C i 3 timer. Etter at omsetningen er fullstendig konsentreres reaksjonsblandingen under redusert trykk. Til det således erholdte residuum settes 5 ml konsentrert saltsyre og 30 ml etanol for å oppløse residuet jevnt, og ytterligere 200 ml aceton tilsettes. De utfelte krystaller oppsamles ved filtrering og tørres. Omkrystallisering fra vann gir 6,5 g 5-[2-hydroksey-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid i form av farveløse, nållignende krystaller med smeltepunkt 239-241°C.

Eksempel 2

4,4 g 6-(2,3-epoksypropoksy)-3,4-dihydrokarbostyril og 3,4 g 4-fenylpiperazin dispergeres i 80 ml isopropanol og omsettes ved 50-60°C i 3 timer under omrøring, derefter tilsettes 5 ml konsentrert saltsyre, og reaksjonsblandingen konsentreres til tørrhet under redusert trykk. Det således erholdte residuum omkrystalliseres fra varmt vann for å gi 6,1 g 6-[2-hydroksey-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid·1/2 hydrat i form av farveløse, nållignende krystaller med sm.p. 223-224°C.

Eksempel 3

2,9 g 1-(3-metylbutyl)-5-(2,3-epoksypropoksy)-3,4-dihydrokarbostyril og 1,7 g 4-fenylpiperazin blandes med 50 ml metanol og omsettes ved 50-60°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk, og det således erholdte residuum oppløses i 50 ml aceton. Til denne oppløsning settes 20 ml av en acetonoppløsning inneholdende 1,1 g oksalsyre, det således dannede bunnfall oppsamles ved filtrering, vaskes med aceton og tørres. Omkrystallisering fra etanol-eter gir 2,1 g 1-(3-metylbutyl)-5-[2-hydroksey-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyril-monooksalat i form av farveløse krystaller. Dette produkt blir funnet å være en enkelt forbindelse ved silikagel-tynnskikt-kromatografi (utviklingsmiddel: kloroform-metanol = 9:1).

Elementæranalyse: $C_{29}H_{39}O_7N_3$

Beregnet (%): C 64,30, H 7,26, N 7,76

Funnet (%): C 64,52, H 7,10, N 7,48.

IR (infrarødt absorpsjonsspektrum):

3400 cm^{-1} (OH), 1680 cm^{-1} (-CO-)

NMR*: $\delta = 6,8-7,3$ ppm (aromatisk proton, 8H),
0,92 ppm (metylproton, 6H)

* (NMR-målingene utføres med d^6 -DMSO)

Den således erholdte forbindelse nøytraliseres på vanlig måte, og råkrystallene omkrystalliseres fra etanol for å gi 1-(3-metylbutyl)-5-[2-hydroksey-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyril i form av farveløse, prismelignende krystaller med sm.p. 156-157°C.

Eksempel 4

3,4 g 1-(3-fenylpropyl)-5-(2,3-epoksypropoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl og 2,0 g 4-(4-metylfenyl)piperazin blandes med 50 ml metanol og omsettes ved en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i eksempel 3. De således erholdte råkrystaller omkrystalliseres fra metanol-eter for å gi 4,2 g 1-(3-fenylpropyl)-5-(2-hydroksy-3-[4-(4-metylfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat i form av farveløse krystaller.

Elementæranalyse: $C_{34}H_{41}O_7N_3$

Beregnet (%): C 67,64, H 6,85, N 6,96

Funnet (%): C 67,85, H 6,52, N 6,81

IR (infrarødt absorpsjonsspektrum):

3480 cm^{-1} (OH), 1675 cm^{-1} (C=O)

NMR^{**}: δ = 6,6-7,4 ppm (aromatisk proton, 12H)

2,30 ppm (metylproton, 3H)

^{**}(NMR-målingene utføres med d^6 -DMSO).

Eksempler 5-23

Ved fremgangsmåter svarende til de som er beskrevet i eksemplene 1-4, fremstilles følgende forbindelser:

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
5	8-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse krystaller (metanol-eter)	263
6	6-(2-hydroksy-3-[4-(4-klorfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid·1/2 hydrat	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	212-214
7	7-(2-hydroksy-3-[4-(4-klorfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid·monohydrat	Farveløse, nållignende krystaller (isopropanol)	66-70
8	8-brom-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse krystaller (metanol)	174-176

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
9	8-klor-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid·3/2 hydrat	Farveløse krystaller (metanol-eter)	226-228
10	8-klor-5-(2-hydroksy-3-[3-(4-klorfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-eter)	228-230
11	6-klor-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid·monohydrat	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-eter)	218-225
12	6,8-diklor-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse krystaller (vann)	251-253
13	8-klor-5-(2-hydroksy)-3-[4-(2-klorfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse krystaller (etanol)	156-158
14	8-brom-5-(2-hydroksy-3-[4-(2-metoksyfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (metanol-eter)	226-228
15	6-klor-7-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-vann)	171-173
16	6-klor-7-(2-hydroksy-3-[4-(2-metoksyfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse krystaller (etanol)	183-184
17	1-metyl-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (n-heksan-benzen)	143-145
18	1-etyl-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl·monooksalat	Farveløse krystaller (etanol-eter)	201-203 (spaltn.)

Eks. nr.	Forbindelse	Krystallform (omkrystalliserings- middel)	Sm.p. (°C)
19	1-allyl-5-(2-hydroksy-3-[4-(4-metylphenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (ligroin-benzen)	123-124
20	1-benzyl-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (bensin-eter)	148-150
21	6-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-karbostyryl·1/2 hydrat	Farveløse krystaller (metanol)	218-219
22	8-brom-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]karbostyryl	Farveløse, plate- lignende krystaller (metanol)	179-182
23	6,8-diklor-5-(2-hydroksy-3-[4-(4-klorfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid·1/2 hydrat	Farveløse, pulver- lignende krystaller (metanol).	158-161

Eksempel 24

2,4 g 4-metyl-7-(2,3-epoksypropoksy)karbostyryl og 1,8 g 4-fenylpiperazin blandes med 30 ml etanol og oppvarmes i 3 timer under tilbakeløpskjøling. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen oppsamles de dannede krystaller ved filtrering og vaskes med eter. De således erholdte råkrystaller oppløses i 50 ml metanol og 3 ml konsentrert saltsyre, og blandingen konsentreres til tørrhet under redusert trykk. Det således erholdte residuum omkrystalliseres fra etanol-eter for å gi 2,7 g (utbytte: 63%) 4-metyl-7-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-karbostyryl-monohydroklorid i form av farveløse krystaller med sm.p. 190-191°C.

Eksempel 25

Ved en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i eksempel 24, fremstilles 4-metyl-6-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]karbostyryl-1/2 hydrat i form av farveløse krystaller (omkrystallisert fra etanol) med sm.p. 212-213°C.

Eksempel 26

4,8 g 5-(3-klorpropoksy)-3,4-dihydrokarbostyril og 4 g fenylpiperazin blandes med 40 ml toluen og oppvarmes i 24 timer under tilbakeløpskjøling. Derefter konsentreres reaksjonsblandingen til tørrhet under redusert trykk. Det således erholdte residuum oppløses i 80 ml kloroform, og kloroformlaget vaskes to ganger med en vandig 5,0%ig natriumhydrogenkarbonatoppløsning, vaskes videre to ganger med vann, tørres med vannfritt natriumsulfat, og kloroform fjernes ved destillasjon. Til det således erholdte residuum settes heksan, og det uoppløselige materiale oppsamles ved filtrering og oppløses derefter i 30 ml 5% HCl-metanoloppløsning og konsentreres til tørrhet under redusert trykk. Det således erholdte residuum omkrystalliseres fra metanol-eter for å gi 3,2 g 5-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid i form av farveløse krystaller med sm.p. 262°C (spaltn.).

Eksempel 27

4,5 g 6-(2-kloretoksy)-3,4-dihydrokarbostyril og 3,3 g natriumjodid blandes med 50 ml aceton og oppvarmes i 5 timer under tilbakeløpskjøling. Derefter settes 40 ml dimetylformamid til reaksjonsblandingen, og aceton fjernes ved destillasjon ved 40-45°C under redusert trykk. Derefter settes 3,8 g fenylpiperazin til reaksjonsblandingen, og omsetningen foretas ved 60-70°C i 7 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen konsentreres til tørrhet under redusert trykk, og det således erholdte residuum oppløses i 80 ml kloroform. Kloroformlaget vaskes to ganger med en vandig 5%ig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og vaskes to ganger med vann. Etter tørring av kloroformlaget fjernes kloroform ved destillasjon. Det således erholdte residuum renses ved kolonnekromatografi på silikagel (silikagel: "Wakol" gel C 200, fremstilt og solgt av Wako Chemical Co., Ltd; elueringsmiddel: kloroform-metanol = 20:1), derefter omdannes den ønskede forbindelse til hydrokloridet ved å anvende etanol mettet med hydrogenklorid, og etanol fjernes ved destillasjon under redusert trykk. Det således erholdte residuum omkrystalliseres fra metanol-eter for å gi 3,8 g 6-[2-(4-fenylpiperazinyl)etoksy]-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid-monohydrat i form av farveløse krystaller med sm.p. 196-198°C.

Eksempler 28-72

På samme måte som beskrevet i eksemplene 26 og 27, fremstilles de følgende forbindelser:

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
28	5-[2-(4-fenylpiperazinyl)-etoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse, flaklignende krystaller (metanol-eter)	270 (spaltn.)
29	6-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-piperazinyl]propoksy)-karbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (metanol)	241-242 (spaltn.)
30	7-[2-(4-fenylpiperazinyl)-etoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	171-175
31	7-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid-3/4 hydrat	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-eter)	213-215
32	8-[2-(4-fenylpiperazinyl)-etoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid-1/4 hydrat	Farveløse krystaller (metanol-eter)	255 (spaltn.)
33	1-metyl-5-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid-1/2 hydrat	Farveløse krystaller (etanol-eter)	226-228
34	8-brom-5-(3-[4-(4-metylfenyl)piperazinyl]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Blekgule, nållignende krystaller (ligroin-benzen)	181-182
35	5-(4-[4-(4-metylfenyl)-piperazinyl]butoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, plate-lignende krystaller (metanol)	170-172
36	5-(5-[4-(2-metoksyfenyl)-piperazinyl]pentyl-oksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	154-156
37	5-(2-[4-(4-metylfenyl)-piperazinyl]etoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, plate-lignende krystaller (etanol)	179-182
38	6-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]karbostyryl	Farveløse, flakkrystaller (metanol)	226-227

Eks. nr.	Forbindelse	Krystallform (omkrystalliserings- middel)	Sm.p. (°C)
39	8-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-piperazinyl]propoksy)-karbostyryl-dihydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-eter)	242-245 (spaltn.)
40	7-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]karbostyryl	Gulaktige, nållignende krystaller (metanol)	237-238
41	8-brom-5-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-karbostyryl-dihydroklorid-monohydrat	Farveløse, nållignende krystaller (metanol)	206
42	7-(3-[4-(4-metylfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Gulaktige, nållignende krystaller (etanol)	149-150
43	5-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	155-156
44	7-(3-[4-(2-etoksyfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	140-142
45	6-klor-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid-monohydrat	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-eter)	280 (spaltn.)
46	6-brom-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-eter)	255-258
47	7-(3-[4-(2-klorfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Blekgule, prisme-lignende krystaller (etanol)	146-147
48	7-(3-[4-(3-klorfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	156-158
49	7-(3-[4-(4-klorfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Blekgule, prisme-lignende krystaller (etanol)	200-202
50	7-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, pulverformige krystaller (etanol)	134-137
51	7-(3-[4-(4-metoksyfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	146-149

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
52	6-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, plate-lignende krystaller (etanol)	184-185
53	8-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, plate-lignende krystaller (etanol)	112-114
54	7-[4-(4-fenylpiperazinyl)-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (isopropanol)	123-124
55	5-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, prisme-lignende krystaller (metanol)	194-196
56	7-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-piperazinyl]propoksy)-karbostyryl	Farveløse, pulverformige krystaller (etanol)	229-232
57	1-benzyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Blekgule, nållignende krystaller (etanol)	125-127
58	1-allyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (etanol)	189-192
59	1-propargyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Blekbrune, nållignende krystaller (metanol)	215-216
60	1-heksyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (etanol-aceton-eter)	176-181
61	1-(3-fenylpropyl)-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse, flaklignende krystaller (etanol)	201-202
62	1-benzyl-5-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Blekgule, nållignende krystaller (ligroin)	113
63	1-etyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (etanol)	222-224

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
64	1-metyl-7-[3-(4-fenyl-piperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (etanol)	204-207
65	4-metyl-7-[3-(4-fenyl-piperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid-dihydrat	Farveløse krystaller (metanol-eter)	260-265
66	5-[3-(4-acetylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	143-145
67	5-[3-(4-benzoyl-piperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-hydroklorid	Farveløse, plate-lignende krystaller (metanol-eter)	240 (spaltn.)
68	5-(3-[4-(2-acetyloksyetyl)piperazinyl]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (isopropanol)	131-132
69	5-(3-[4-(2-hydroksyetyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, flak-lignende krystaller (vann)	158-159
70	4-fenyl-7-[3-(4-fenyl-piperazinyl)propoksy]-karbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (metanol)	198-199
71	4-fenyl-7-[3-(4-fenyl-piperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (eter-heksan)	138-140
72	4-fenyl-7-(3-[4-(2-metoksyfenyl)piperazinyl]-propoksy)karbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (isopropanol-vann)	161-162

Eksempel 73

4,8 g 7-(3-klorpropoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl og 3,5 g natriumjodid blandes med 50 ml aceton og oppvarmes i 3 timer under tilbakeløpskjøling. Derefter tilsettes 40 ml dimetylformamid, og aceton fjernes ved destillasjon ved 40-45°C under redusert trykk. 4,0 g 4-(3-fluorfenyl)-piperazin og 3,0 g trietylamin tilsettes, og omsetningen foretas ved 70-80°C i 27 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen konsentreres til tørrhet under redusert trykk. Til det således erholdte

residuum settes 60 ml av en vandig oppløsning av 5% natriumhydrogenkarbonat, og oppløsningen ekstraheres med kloroform. Kloroformlaget ekstraheres to ganger med vann og tørres, og derefter fjernes kloroform ved destillasjon. Til det således erholdte residuum settes eter, og det uoppløselige materiale oppsamles ved filtrering og tørres. Omkrystallisering fra metanol gir 6,2 g 7-(3-[4-(3-fluorfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyril i form av blekgule, nållignende krystaller med sm.p. 174-176°C.

Eksempel 74

12,4 g 7-(3-klorpropoksy)-3,4-dihydrokarbostyril, 1 g pyridin og 2,6 g 4-(3,4,5-trimetoksyfenyl)piperazin blandes i 20 ml dimetylsulfoksyd, og blandingen omrøres ved 80-90°C i 5 timer. Reaksjonsblandingen helles i 80 ml 2% vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat, og det organiske lag ekstraheres med kloroform. Kloroformlaget vaskes med vann, tørres, og kloroform fjernes ved destillasjon. Det således erholdte residuum oppløses i 30 ml etanol, og tørret hydrogenkloridgass blåses inn i etanoloppløsningen. De således utfelte krystaller oppsamles ved filtrering og omkrystalliseres fra metanol-etanol for å gi 3,2 g (utbytte: 61%) 7-(3-[4-(3,4,5-trimetoksyfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyril-dihydroklorid i form av farveløse, nållignende krystaller med sm.p. 225-227°C.

Eksempler 75-80

På samme måte som beskrevet i eksempel 74, fremstilles de følgende forbindelser:

Eks. nr.	Forbindelse	Krystallform (omkrystalliserings- middel)	Sm.p. (°C)
75	5-(3-[4-(2-fluorfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyril	Farveløse, nållignende krystaller (metanol)	175-178
76	7-(3-[4-(2-fluorfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyril	Farveløse, nållignende krystaller (metanol)	154-156
77	5-(3-[4-(3-fluorfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyril	Farveløse, nållignende krystaller (metanol)	178-180

Eks. nr.	Forbindelse	Krystallform (omkrystalliserings- middel)	Sm.p. (°C)
78	5-(3-[4-(3,4,5-trimetoksy-fenyl)piperazinyl]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (metanol-eter)	205-208 (spaltn.)
79	5-(3-[4-(3,4-dimetoksy-fenyl)piperazinyl]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Blekgule, nållignende krystaller (etanol)	190-192
80	7-(3-[4-(3,4-dimetoksy-fenyl)piperazinyl]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Blekbrune, nållignende krystaller	146-147

Eksempel 81

2,5 g 7-(3-klor-2-metylpropoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl og 1,8 g natriumjodid blandes med 30 ml aceton og omrøres ved romtemperatur natten over. Derefter tilsettes 20 ml dimetylformamid, og aceton fjernes ved destillasjon under redusert trykk. Videre tilsettes 1,5 g trietylamin og 1,8 g fenylpiperazin, og omsetningen foretas ved 70-80°C i 6 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen helles derefter i 70 ml 2%ig vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat, og det organiske lag ekstraheres med kloroform. Kloroformlaget vaskes med vann og tørres. Kloroformen fjernes derefter ved destillasjon, og det således erholdte residuum vaskes med petroleter. Omkrystallisering fra metanol-vann gir 2,8 g (utbytte: 74%) 7-[2-metyl-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl i form av farveløse, flaklignende krystaller med sm.p. 146-147°C.

Eksempel 82

På samme måte som beskrevet i eksempel 81 fremstilles 5-[2-metyl-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl i form av farveløse, nållignende krystaller (omkrystalliseringsmiddel: etanol) med sm.p. 167-169°C.

Eksempel 83

2,7 g 4-metyl-7-(3-klorpropoksy)karbostyryl og 1,8 g natriumjodid blandes med 50 ml aceton og oppvarmes i 3 timer under tilbakeløpskjøling. Derefter tilsettes 50 ml dimetylformamid, og aceton fjernes ved destillasjon under redusert

trykk. Derefter tilsettes 1,5 g trietylamin og 1,8 g 4-fenylpiperazin, og reaksjonsblandingen omrøres i 3 timer ved 80-90°C, og dimetylformamid fjernes ved destillasjon under redusert trykk. Til det således erholdte residuum settes en vandig 5%ig natriumhydrogenkarbonatopløsning for å frembringe krystallisasjon av produktet, og det dannede bunnfall oppsamles ved filtrering, vaskes med vann, vaskes med isopropanol, vaskes med eter og tørres. De således erholdte råkrystaller dispergeres i 80 ml metanol og oppløses ved å tilsette 5 ml konsentrert saltsyre, og reaksjonsblandingen konsentreres til tørrhet under redusert trykk. Det således erholdte residuum omkrystalliseres fra metanol-eter for å gi 3,6 g (utbytte: 80%) 4-metyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]karbostyryl-dihydroklorid i form av farveløse krystaller med sm.p. 253-254°C (spaltn.).

Eksempel 84

På samme måte som beskrevet i eksempel 83 fremstilles 4-metyl-6-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]karbostyryl-dihydroklorid-trihydrat i form av blekbrune krystaller (fra etanol) med sm.p. 285-290°C (spaltn.).

Eksempel 85

2,4 g 5-(3-klorpropoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl og 1,7 g natriumjodid blandes med 30 ml aceton og oppvarmes i 3 timer under tilbakeløpskjøling. Derefter settes 30 ml dimetylformamid til reaksjonsblandingen, og aceton fjernes ved destillasjon under redusert trykk. Derefter tilsettes 1,5 g trietylamin og 1,8 g 4-fenylhomopiperazin, og reaksjonsblandingen oppvarmes ved 60-70°C i 5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen helles i 80 ml vandig 3%ig natriumhydrogenkarbonatopløsning, og det organiske lag ekstraheres med kloroform. Kloroformlaget vaskes med vann, tørres, og kloroform fjernes ved destillasjon. Det således erholdte residuum omkrystalliseres fra ligroin-benzen for å gi 3,2 g (utbytte: 83%) 5-[3-(4-fenylhomopiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl i form av farveløse flaklignende krystaller med sm.p. 122-125°C.

Eksempler 86-88

På samme måte som beskrevet i eksempel 85, fremstilles de følgende forbindelser:

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
86	7-[3-(4-fenylhomo-piperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Blekgule, flaklignende krystaller (bensin)	72-74
87	5-[3-(4-cykloheksyl-piperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	173-176
88	7-[3-(4-cykloheksyl-piperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (ligroin-benzen)	115-125

Eksempel 89

24 g 5-(3-klorpropoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl og 17 g natriumjodid blandes med 300 ml aceton og oppvarmes i 3 timer under tilbakeløpskjøling. Derefter tilsettes 300 ml dimetylformamid, 12 g trietylamin og 18 g 4-benzylpiperazin, og omsetningen foretas ved 60-70°C i 7 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk for å gi en viskøs væske, og derefter tilsettes 300 ml vandig 3%ig natriumhydrogenkarbonatopløsning. Det organiske lag ekstraheres med kloroform og vaskes med vann. Etter tørring av kloroformlaget fjernes kloroformen ved destillasjon. Det således erholdte residuum vaskes med eter og omkrystalliseres fra metanol for å gi 32 g (utbytte: 84%) 5-[3-(4-benzylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl i form av farveløse, nållignende krystaller med sm.p. 157-159°C.

Eksempler 90 og 91

På samme måte som beskrevet i eksempel 89, fremstilles følgende forbindelser:

151321

60

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
90	6-[3-(4-benzylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (isopropanol)	114-116
91	7-[3-(4-benzylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etylacetat-eter)	126-127

Eksempel 92

2,4 g 7-(3-klorpropoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl og 1,8 g natriumjodid blandes med 30 ml aceton og omrøres ved 50-60°C i 3 timer, og derefter tilsettes 30 ml dimetylformamid. Etter fjernelse av aceton ved destillasjon under redusert trykk tilsettes 1,5 g trietylamin og 2,3 g 4-(4-klorfenyl)-3-metyl-piperazin, og blandingen omrøres ved 70-80°C i 7 timer. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk, og 50 ml vandig 3%ig natriumhydrogenkarbonatopløsning settes til den således erholdte viskøse rest, og det organiske lag ekstraheres med kloroform. Kloroformlaget vaskes med vann, tørres, og kloroformen fjernes ved destillasjon. Til det således erholdte residuum settes 50 ml metanol og 5 ml konsentrert saltsyre, og blandingen konsentreres til tørrhet under redusert trykk. Residuet omkrystalliseres fra etanol for å gi 3,1 g (utbytte: 75%) 7-(3-[3-metyl-4-(4-klorfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid i form av farveløse krystaller med sm.p. 235-242°C.

Eksempler 93 og 94

På samme måte som beskrevet i eksempel 92 fremstilles følgende forbindelser:

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
93	8-brom-6-klor-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid [3,7 g (utbytte: 67%)]	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	229-232 (spaltn.)
94	4-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]karbostyryl	Farveløse, flaklignende krystaller (etanol)	206-208

Eksempel 95

5,1 g 7-(3-klor-2-hydroksypropoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl og 8 g 4-fenylpiperazin blandes med 50 ml dimetylformamid og omsettes ved 50-60°C i 5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen konsentreres til tørrhet under redusert trykk, og det således erholdte residuum oppløses i 80 ml kloroform, og kloroformlaget vaskes 3 ganger med 5%ig vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og 3 ganger med vann og tørres med vannfritt natriumsulfat. Kloroform fjernes ved destillasjon under redusert trykk, og det således erholdte residuum renses ved silikagel-kromatografi [silikagel: "Wako" C-200, ekstraksjonsmiddel: kloroform-metanol = 30:1 (volum/volum)]. Det ekstraherte produkt omdannes til sitt hydroklorid ved anvendelse av etanol inneholdende hydrogenklorid, og etanol fjernes ved destillasjon under redusert trykk. Det således erholdte residuum omkrystalliseres fra vann for å gi 5,6 g 7-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid-1/2 hydrat i form av farveløse krystaller med sm.p. 122°C (spaltn.).

Eksempler 96-115

På samme måte som beskrevet i eksempel 95 fremstilles følgende forbindelser:

Eks. nr.	Forbindelse	Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)	Sm.p. (°C)
96	5-[2-hydroksy-3-(4-fenyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (vann)	239-241
97	6-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid-1/2 hydrat	Farveløse, nållignende krystaller (vann)	223-224
98	8-klor-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid-3/2 hydrat	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-eter)	226-228
99	8-klor-5-(2-hydroksy-3-[4-(4-klorfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-eter)	228-230

151321

62

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
100	6-klor-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid-monohydrat	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-eter)	218-225
101	6,8-diklor-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse krystaller (vann)	251-253
102	8-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse krystaller (metanol-eter)	263
103	6-(2-hydroksy-3-[4-(4-klorfenyl)piperazinyl]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid·1/2 hydrat	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	212-214
104	7-(2-hydroksy-3-[4-(4-klorfenyl)piperazinyl]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (isopropanol)	66-70
105	8-brom-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse krystaller (metanol)	174-176
106	8-brom-5-(2-hydroksy-3-[4-(2-metoksyfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (metanol-eter)	226-228
107	6-klor-7-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-vann)	171-173
108	6-klor-7-(2-hydroksy-3-[4-(2-metoksyfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse krystaller (etanol)	183-184
109	1-metyl-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (n-heksan-benzen)	143-145

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
110	1-etyl-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monooksalat	Farveløse krystaller (etanol-eter)	201-203 (spaltn.)
111	8-klor-5-(2-hydroksy-3-[4-(2-klorfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse krystaller (etanol)	156-158
112	1-allyl-5-(2-hydroksy-3-[4-(4-metylfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (ligroin-benzen)	123-124
113	1-benzyl-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (bensin-eter)	148-150
114	6-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-1/2 hydrat	Farveløse, nållignende krystaller (metanol)	218-219
115	8-brom-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]karbostyryl	Farveløse, plate-lignende krystaller (metanol)	179-182

Eksempel 116

0,55 g natriumhydrid (ca. 50% i olje) vaskes med petroleter, derefter tilsettes 30 ml dimetylformamid og 36 g 7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl, og reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 1 time. Til reaksjonsblandingen settes 1,2 g etylbromid, og den omrøres ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen helles i 150 ml vann, og det organiske lag ekstraheres med kloroform. Kloroformlaget vaskes to ganger med vann, tørres med vannfritt natriumsulfat, og kloroformen fjernes ved destillasjon. Til det således erholdte residuum settes en liten mengde etanol for å utfelle krystaller. Krystallene oppsamles ved filtrering og oppløses i 70 ml metanol og 3 ml konsentrert saltsyre, og konsentreres derefter til tørrhet under redusert trykk. Residuet krystalliseres fra etanol for å gi 4,1 g (utbytte: 88%) 1-etyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid i form av farveløse krystaller med sm.p. 222-224°C.

Eksempel 117

0,3 g natriummetall oppløses i 80 ml etanol, og til denne oppløsning settes 3,6 g 5-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl, derefter tilsettes 1,5 g benzylklorid, og reaksjonsblandingen oppvarmes i 5 timer under tilbakeløpskjøling. Reaksjonsblandingen konsentreres til tørrhet under redusert trykk. Til det således erholdte residuum settes vann, og det uopløselige materiale oppsamles ved filtrering, vaskes med vann og tørres. Råkrystallene omkrystalliseres fra ligroin for å gi 3,9 g (utbytte: 86%) 1-benzyl-5-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl i form av blekgule nållignende krystaller med sm.p. 113°C.

Eksempler 118-123

På samme måte som beskrevet i eksempel 117, fremstilles de følgende forbindelser:

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
118	1-benzyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Blekgule, nållignende krystaller (etanol)	125-127
119	1-metyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse krystaller (etanol)	204-207
120	1-allyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (etanol)	189-192
121	1-propargyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Blekgule, nållignende krystaller (metanol)	215-216
122	1-heksyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (etanol-aceton-eter)	176-181
123	1-(3-fenylpropyl)-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse, flaklignende krystaller (etanol)	201-202

Eksempel 124

1,0 g 4-metyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-karbostyril-dihydroklorid og 0,3 g palladiumsort dispergeres i 200 ml etanol og holdes under et hydrogentrykk på 2 atmosfærer ved romtemperatur, og en katalytisk reduksjon foretas ved 70-80°C i 8 timer. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen fjernes palladiumsort ved filtrering, og moderluten konsentreres til tørrhet. Residuet omkrystalliseres fra en blanding av metanol-eter for å gi 0,6 g (utbytte: 60%) 4-metyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyril-dihydroklorid-dihydrat i form av farveløse krystaller med sm.p. 260-265°C.

Eksempel 125

2 g 5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyril blandes med 30 ml aceton, og derefter tilsettes 12 ml acetylchlorid, og reaksjonsblandingen oppvarmes i 10 timer under tilbakeløpskjøling. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen oppsamles det utfelte produkt ved filtrering og vaskes med aceton. De således erholdte råkrystaller oppløses i 80 ml vann og gjøres basiske med ammoniakkvann, ekstraheres derefter med kloroform, tørres, og kloroformen fjernes ved destillasjon. Residuet renses ved silikagel-kromatografi for å gi 0,5 g 5-[2-acetyloksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyril i form av farveløse krystaller med sm.p. 159-161°C.

Eksempel 126

På samme måte som beskrevet i eksempel 125 fremstilles 7-[2-acetyloksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyril i form av farveløse krystaller med sm.p. 130-132°C.

Eksempel 127

1,9 g 5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyril og 0,24 g natriumhydrid dispergeres i 40 ml xylen og oppvarmes i 1 time under tilbakeløpskjøling. Derefter senkes badtemperaturen til 130°C, og 1,40 g 3,4,5-trimetoksybenzoylchlorid tilsettes gradvis, og blandingen oppvarmes i 8 timer under tilbakeløpskjøling. Xylen fjernes fra reaksjonsblandingen ved destillasjon, og derefter helles residuet i

80 ml vann og ekstraheres med kloroform. Kloroformlaget vaskes med vann, tørres, og kloroformen fjernes ved destillasjon. Residuet omkrystalliseres fra etanol for å gi 1,5 g 5-[2-(3,4,5-trimetoksybenzoyloksy)-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyril i form av farveløse krystaller med sm.p. 125-127°C.

Eksempel 128

20 g 5-(3-piperazinylpropoksy)-3,4-dihydrokarbostyril blandes med 15 ml eddiksyreanhydrid og 10 ml eddiksyre og oppvarmes i 5 timer under tilbakeløpskjøling. Reaksjonsblandingen konsentreres til tørrhet under redusert trykk. Residuet omkrystalliseres fra etanol for å gi 5-[3-(4-acetylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydroksykarbostyril i form av farveløse, nållignende krystaller med sm.p. 143-145°C.

Eksempel 129

2,0 g 5-(3-piperazinylpropoksy)-3,4-dihydrokarbostyril og 1,5 g benzoylchlorid blandes med 20 ml pyridin og omrøres ved 50-60°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen konsentreres til tørrhet under redusert trykk. Residuet omdannes til et hydrokloridsalt derav, og omkrystalliseres derefter fra metanol for å gi 5-[3-(4-benzoylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyrilhydroklorid i form av farveløse, platelignende krystaller med sm.p. 240°C (spaltn.).

Eksempel 130

20 g 5-(3-piperazinylpropoksy)-3,4-dihydrokarbostyril og 3 ml etyl-2-bromacetat og 1,5 ml trietylamin blandes med 20 ml dimetylformamid ved 50-60°C i 8 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk, og til det således erholdte viskøse residuum settes 30 ml vandig 2%ig natriumhydrogenkarbonatopløsning, og blandingen ekstraheres med kloroform. Kloroformlaget vaskes med vann, tørres, og kloroformen fjernes ved destillasjon. Residuet renses ved silikagelkromatografi og omkrystalliseres fra isopropanol for å gi 5-(3-[4-(2-acetyloksyetyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyril i form av farveløse, nållignende krystaller med sm.p. 131-132°C.

Eksempel 131

2,0 g 5-(3-[4-(2-acetyloksyetyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyril blandes med 30 ml metanol og 5 ml konsentrert saltsyre og oppvarmes i 2 timer under tilbakeløpskjøling. Reaksjonsblandingen konsentreres til tørrhet under redusert trykk. Residuet omkrystalliseres fra vann for å gi 5-(3-[4-(2-hydroksyetyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyril i form av farveløse, flaklignende krystaller med sm.p. 158-159°C.

Eksempel 132

2,5 g l-benzyl-5-hydroksy-3,4-dihydrokarbostyril og 0,48 g 50%ig NaH i olje blandes med 30 ml dimetylformamid og omrøres, og derefter tilsettes 4 g l-klor-3-(4-fenylpiperazinyl)-propan, og reaksjonsblandingen oppvarmes til 50-60°C i 2,5 timer. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk, og det således erholdte residuum ekstraheres med kloroform. Etter fjernelse av kloroformen ved destillasjon omkrystalliseres det således erholdte residuum fra ligroin for å gi 2,1 g l-benzyl-5-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyril i form av blekgule, nållignende krystaller med sm.p. 113°C.

Eksempler 133-163

På samme måte som beskrevet i eksempel 132 fremstilles de følgende forbindelser:

Eks. nr.	Forbindelse	Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)	Sm.p. (°C)
133	5-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid	Farveløse krystaller (metanol-eter)	262 (spaltn.)
134	6-[2-(4-fenylpiperazinyl)-etoksy]-3,4-dihydrokarbostyril-monohydroklorid-monohydrat	Farveløse krystaller (metanol-eter)	196-198
135	7-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyril-dihydroklorid-3/4 hydrat	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-eter)	213-215

151321

68

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
136	8-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse plate-lignende krystaller (etanol)	112-114
137	7-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]karbostyryl	Gulaktige, nållignende krystaller (metanol)	237-238
138	7-(3-[4-(4-metylfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Gulaktige, nållignende krystaller (etanol)	149-150
139	6-brom-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-eter)	225-258
140	7-(3-[4-(3-klorfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	156-158
141	7-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, pulverformige krystaller (etanol)	134-137
142	7-[4-(4-fenylpiperazinyl)-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (isopropanol)	123-124
143	1-metyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (etanol)	204-207
144	1-benzyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Blekgule, nållignende krystaller (etanol)	125-127
145	1-allyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (etanol)	189-192
146	1-propargyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Blekgule, nållignende krystaller (metanol)	215-216
147	4-metyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid-dihydrat	Farveløse krystaller (metanol-eter)	260-265
148	7-(3-[4-(3,4,5-trimetoksyfenyl)piperazinyl]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-etanol)	225-227 (spaltn.)

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
149	7-(3-[4-(3,4-dimetoksyfenyl)piperazinyl]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Brune, nållignende krystaller (etanol)	146-147
150	7-[2-metyl-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, flaklignende krystaller (metanol-vann)	146-147
151	8-brom-6-klor-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	229-232 (spaltn.)
152	5-[3-(4-fenylhomo-piperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, flaklignende krystaller (ligroin-benzen)	122-125
153	4-metyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-karbostyryl	Farveløse krystaller (metanol-eter)	253-254 (spaltn.)
154	5-[3-(4-cykloheksylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	173-176
155	7-[3-(4-benzylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etylacetat-eter)	126-127
156	5-[3-(4-acetyl-piperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	143-145
157	5-[3-(4-benzoylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse, plate-lignende krystaller (metanol-eter)	240 (spaltn.)
158	5-(3-[4-(2-acetyloxyetyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (isopropanol)	131-132
159	5-(3-[4-(2-hydroksyetyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, flaklignende krystaller (vann)	158-159
160	7-[2-acetyloksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse krystaller	130-132
161	5-[2-(3,4,5-trimetoksybenzoyloksy)-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse krystaller (etanol)	125-127

151321

70

Eks. nr.	Forbindelse	Krystallform (omkrystalliserings- middel)	Sm.p. (°C)
162	7-(3-[3-metyl-4-(4-klor-fenyl)piperazinyl]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (etanol)	235-242
163	4-fenyl-7-[3-(4-fenyl-piperazinyl)propoksy]-karbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (metanol)	198-199

Eksempel 164

1,8 g 1-metyl-5-hydroksy-3,4-dihydrokarbostyryl og 1 g NaH (50% i olje) blandes med 30 ml dimetylformamid. Derefter tilsettes 2,6 g 1-klor-2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propan ved romtemperatur, og reaksjonsblandingen omrøres ved 70-80°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen helles i vann, og det organiske lag ekstraheres med kloroform. Etter fjernelse av kloroformen ved destillasjon oppløses det således erholdte residuum i aceton, og oppløsningens pH reguleres ved tilsetning av en aceton-oppløsning av oksalsyre. De utfelte krystaller oppsamles ved filtrering og omkrystalliseres fra metanol-aceton for å gi 2,8 g 1-metyl-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-oksalat i form av farveløse krystaller med sm.p. 220-221°C (spaltn.).

Eksempler 165-174

På samme måte som beskrevet i eksempel 164 fremstilles de følgende forbindelser:

Eks. nr.	Forbindelse	Krystallform (omkrystalliserings- middel)	Sm.p. (°C)
165	6,8-diklor-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse krystaller (vann)	251-253
166	6-klor-7-(2-hydroksy-3-[4-(2-metoksyfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse krystaller (etanol)	183-184
167	1-benzyl-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (bensin-eter)	148-150

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
168	5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse, nålignende krystaller (vann)	239-241
169	6-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid-1/2 hydrat	Farveløse, nålignende krystaller (vann)	223-224
170	7-(2-hydroksy-3-[4-(4-klorfenyl)piperazinyl]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid-monohydrat	Farveløse, nålignende krystaller (isopropanol)	66-70
171	8-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse krystaller (metanol-eter)	263
172	1-allyl-5-(2-hydroksy-3-[4-(4-metylfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nålignende krystaller (ligroin-benzen)	123-124
173	6-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-karbostyryl-1/2 hydrat	Farveløse krystaller (metanol)	218-219
174	4-metyl-7-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]karbostyryl-monohydroklorid	Farveløse krystaller (etanol-eter)	190-191

Eksempel 175

1,9 g 1-etyl-5-hydroksy-3,4-karbostyryl og 2,2 g 3-(4-fenylpiperazinyl)-1,2-epoksypropan oppvarmes i 30 ml etanol i 3 timer under tilbakeløpskjøling. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk, og residuet oppløses i 30 ml acetonoppløsning av oksalsyre. Det således dannede bunnfall oppsamles ved filtrering og omkrystalliseres fra etanol for å gi 3,2 g 1-etyl-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl i form av farveløse krystaller med sm.p. 201-203°C.

Eksempler 176-186

På samme måte som beskrevet i eksempel 175, fremstilles de følgende forbindelser:

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
176	5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylmonohydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (vann)	239-241
177	6-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylmonohydroklorid-1/2 hydrat	Farveløse, nållignende krystaller (vann)	223-224
178	7-(2-hydroksy-3-[4-(4-klorfenyl)piperazinyl]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyrylmonohydroklorid-monohydrat	Farveløse, nållignende krystaller (isopropanol)	66-70
179	8-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylmonohydroklorid	Farveløse krystaller (metanol-eter)	263
180	6,8-diklor-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylmonohydroklorid	Farveløse krystaller (vann)	251-253
181	6-klor-7-(2-hydroksy-3-[4-(2-metoksyfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse krystaller (etanol)	183-184
182	1-metyl-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (heksan-benzen)	143-145
183	1-benzyl-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (bensin-eter)	148-150
184	1-allyl-5-(2-hydroksy-3-[4-(4-metylfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (ligroin-benzen)	123-124

Eks. nr.	Forbindelse	Krystallform (omkrystalliserings- middel)	Sm.p. (°C)
185	6-[2-hydroksy-3-(4-fenyl-piperazinyl)-propoksy]-karbostyryl-1/2 hydrat	Farveløse krystaller (metanol)	218-219
186	4-metyl-7-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-karbostyryl-monohydroklorid	Farveløse krystaller (etanol-eter)	190-191

Eksempel 187

(a) Fremstilling av 8-brom-5-(2-hydroksy-3-piperazinyl-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl

15 g piperazin oppløses i 50 ml metanol, og til denne oppløsning settes dråpevis 70 ml metanoloppløsning inneholdende 4,4 g 5-(2,3-epoksypropoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl over en periode på 30 minutter under oppvarmning og tilbakeløpskjøling. Etter at tilsetningen er fullført, oppvarmes reaksjonsblandingen videre i 2 timer under tilbakeløpsbetingelser, og derefter konsentreres reaksjonsblandingen under redusert trykk. Det således erholdte residuum oppløses i kloroform, og uomsatt piperazin (som anvendes i overskudd) i reaksjonsblandingen fjernes ved anvendelse av en silikagelkolonne, og det uttatte materiale omkrystalliseres fra etanol for å gi 2,4 g av ovennevnte forbindelse i form av farveløse krystaller med sm.p. 195-196°C.

(b) Fremstilling av 8-brom-5-(2-hydroksy-3-[4-(2-metoksyfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl

2,5 g 8-brom-5-(2-hydroksy-3-piperazinylpropoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl, 2,0 g o-bromanisol og 2,0 g trietylamin blandes med 30 ml dimetylformamid. Den således erholdte reaksjonsblanding oppvarmes under en strøm av argongass ved 120 til 130°C i 5 timer. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk, og til det således erholdte residuum settes 30 ml vandig 5%ig NaHCO₃-oppløsning, og det organiske lag ekstraheres med kloroform. Kloroformen fjernes ved destillasjon og til det således erholdte residuum settes 3 ml konsentrert saltsyre og derefter 20 ml etanol, og blandingen omrøres. De utfelte krystaller oppsamles ved filtrering for å gi 2,1 g 8-brom-5-(2-hydroksy-3-[4-(2-metoksyfenyl)piperazinyl]propoksy)-

3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid i form av farveløse krystaller med sm.p. 226-228°C.

Eksempler 188-198

På samme måte som beskrevet i eksempel 187, fremstilles de følgende forbindelser:

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
188	5-[2-hydroksy-3-(4-fenyl-piperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (vann)	239-241
189	6-[2-hydroksy-3-(4-fenyl-piperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid-1/2 hydrat	Farveløse, nållignende krystaller (vann)	223-224
190	7-(2-hydroksy-3-[4-(4-klor-fenyl)piperazinyl]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid-monohydrat	Farveløse, nållignende krystaller (isopropanol)	66-70
191	8-[2-hydroksy-3-(4-fenyl-piperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse krystaller (metanol-eter)	263
192	6,8-diklor-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse krystaller (vann)	251-253
193	6-klor-7-(2-hydroksy-3-[4-(2-metoksyfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse krystaller (etanol)	183-184
194	1-metyl-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (heksan-benzen)	143-145
195	1-benzyl-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (bensin-eter)	148-150
196	1-allyl-5-(2-hydroksy-3-[4-(4-metylfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (ligroin-benzen)	123-124

Eks. nr.	Forbindelse	Krystallform (omkrystalliserings- middel)	Sm.p. (°C)
197	6-[2-hydroksey-3-(4-fenylpiperazinyll)-propoksy]karbostyryll-1/2 hydrat	Farveløse krystaller (metanol)	218-219
198	4-metyl-7-[2-hydroksey-3-(4-fenylpiperazinyll)-propoksy]karbostyryll-monohydroklorid	Farveløse krystaller (etanol-eter)	190-191

Eksempel 199

(a)-1 3,0 g 5-(3-klorpropoksey)-3,4-dihydrokarbostyryll og 10 g piperazin blandes med 20 ml heksametylfosforyltriamid og oppvarmes ved 80-90°C i 5 timer. Reaksjonsblandingen destilleres under redusert trykk for å fjerne heksametylfosforyltriamid og uomsatt piperazin. Til det således erholdte residuum settes 30 ml vandig 5%ig NaHCO₃-oppløsning, og blandingen ekstraheres med kloroform. Kloroformlaget vaskes med vann, og kloroformen fjernes ved destillasjon. Det således erholdte residuum renses ved silikagel-kromatografi for å gi 1,8 g 5-(3-piperazinyll-propoksey)-3,4-dihydrokarbostyryll med sm.p. 192-195°C.

(a)-2 5 g 5-[3-(4-benzylpiperazinyll)propoksey]-3,4-dihydrokarbostyryll og 0,8 g 5% Pd på trekull settes til 150 ml isopropanol og reduseres katalytisk ved 60°C i 5 timer under et hydrogengasstrykk på 3 atm. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og den således erholdte moderlut konsentreres under redusert trykk. Residuet omkrystalliseres fra ligroin-benzen for å gi 4,1 g 5-(3-piperazinyllpropoksey)-3,4-dihydrokarbostyryll i form av farveløse, prismelignende krystaller med sm.p. 195-196°C.

(b) 2,9 g 5-(3-piperazinyllpropoksey)-3,4-dihydrokarbostyryll, 2,5 g o-brometokseybenzen og 1,5 g natriumkarbonat blandes med 80 ml n-butanol og tilbakeløpsbehandles i 20 timer. Etter avkjøling konsentreres reaksjonsblandingen under redusert trykk, og residuet ekstraheres med kloroform. Kloroformen fjernes ved destillasjon, og det således erholdte residuum omkrystalliseres fra etanol for å gi 2,2 g 5-(3-[4-(2-etokseyfenyll)piperazinyll]-propoksey)-3,4-dihydrokarbostyryll i form av farveløse, nållignende krystaller med sm.p. 155-156°C.

Eksempler 200-222

På samme måde som beskrevet i eksempel 199, fremstilles de følgende forbindelser:

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystalform (omkrystalliseringsmiddel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
200	7-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]karbostyryl	Gulaktige, nållignende krystaller (metanol)	237-238
201	7-(3-[4-(4-metylfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Gulaktige, nållignende krystaller (etanol)	149-150
202	6-brom-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-eter)	225-258
203	7-(3-[4-(3-klorfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	156-158
204	7-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, pulverformige krystaller (etanol)	134-137
205	7-[4-(4-fenylpiperazinyl)-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (isopropanol)	123-124
206	1-metyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (etanol)	204-207
207	1-benzyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Blekgule, nållignende krystaller (etanol)	125-127
208	1-allyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (etanol)	189-192
209	1-propargyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Blekgule, nållignende krystaller (metanol)	215-216
210	4-metyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid-dihydrat	Farveløse krystaller (metanol-eter)	260-265

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
211	7-(3-[4-(3,4,5-tri-metoksyfenyl)piperazinyll]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-etanol)	225-227 (spaltn.)
212	7-(3-[4-(3,4-dimetoksyfenyl)piperazinyll]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Brune, nållignende krystaller (etanol)	146-147
213	7-[3-metyl-3-(4-fenylpiperazinyll)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, flaklignende krystaller (metanol-vann)	146-147
214	8-brom-6-klor-7-[3-(4-fenylpiperazinyll)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	229-232 (spaltn.)
215	5-[3-(4-fenyl-homopiperazinyll)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, flaklignende krystaller (ligroin-benzen)	122-125
216	4-metyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyll)propoksy]-karbostyryl	Farveløse krystaller (metanol-eter)	253-254 (spaltn.)
217	7-(3-[3-metyl-4-(4-klorfenyl)piperazinyll]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (etanol)	235-242
218	4-fenyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyll)propoksy]-karbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (metanol)	198-199
219	5-[3-(4-fenylpiperazinyll)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse krystaller (metanol-eter)	262 (spaltn.)
220	6-[2-(4-fenylpiperazinyll)-etoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid-monohydrat	Farveløse krystaller (metanol-eter)	196-198
221	7-[3-(4-fenylpiperazinyll)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid-3/4 hydrat	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-eter)	213-215
222	8-[3-(4-fenylpiperazinyll)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, plate-lignende krystaller (etanol)	112-114

Eksempel 223

(a) 2,5 g 1-metyl-7-[3-(N,N-dietanolamino)propyl]-3,4-dihydrokarbostyryl og 4,5 g N,N-dietyl-1,2,2-triklorvinylamid dispergeres i 80 ml tetrahydrofuran og oppvarmes i 3 timer under tilbakeløpskjøling. Reaksjonsblandingen konsentreres og renses derefter ved silikagel-kromatografi for å gi 1,5 g 1-metyl-7-(3-[bis(β-kloretyl) amino]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl i form av et gulaktig, oljeaktig stoff.

(b) 1,5 g 1-metyl-7-(3-[bis(β-kloretyl) amino]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl oppløses i 30 ml dimetylformamid, og 1,2 g anilin og 1,5 g trietylamin settes til oppløsningen som oppvarmes til 80-90°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk, og til det således erholdte residuum settes 50 ml vandig 5%ig NaHCO₃-oppløsning og 50 ml kloroform. Etter risting av blandingen oppsamles kloroformlaget. Kloroform fjernes ved destillasjon, og det således erholdte residuum renses ved silikagel-kromatografi. Den erholdte forbindelse omdannes til hydrokloridet ved tilsetning av saltsyre. Man får 0,7 g 1-metyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid i form av fraveløse krystaller med sm.p. 204-207°C.

Eksempler 224-247

På samme måte som beskrevet i eksempel 223, fremstilles de følgende forbindelser:

Eks. nr.	Forbindelse	Krystallform (omkrystalliserings- middel)	Sm.p. (°C)
224	5-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse krystaller (metanol-eter)	262 (spaltn.)
225	6-[2-(4-fenylpiperazinyl)-etoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid-monohydrat	Farveløse krystaller (metanol-eter)	196-198
226	7-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid-3/4 hydrat	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-eter)	213-215

Eks. nr.	Forbindelse	Krystallform (omkrystalliserings- middel)	Sm.p. (°C)
227	8-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, plate- lignende krystaller (etanol)	112-114
228	7-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]karbostyryl	Gulaktige, nål- lignende krystaller (metanol)	237-238
229	7-(3-[4-(4-metylfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Gulaktige nål- lignende krystaller (etanol)	149-150
230	6-brom-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-eter)	255-258
231	7-(3-[4-(3-klorfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	156-158
232	7-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, pulver- formige krystaller (etanol)	134-137
233	7-[4-(4-fenylpiperazinyl)-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (isopropanol)	123-124
234	1-benzyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Blekgule, nål- lignende krystaller (etanol)	125-127
235	1-allyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (etanol)	189-192
236	1-propargyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Blekgule, nållignende krystaller (metanol)	215-216
237	4-metyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid-dihydrat	Farveløse krystaller (metanol-eter)	260-265
238	7-(3-[4-(3,4,5-trimetoksyfenyl)piperazinyl]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-etanol)	225-227
239	7-(3-[4-(3,4-dimetoksyfenyl)piperazinyl]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Brune, nållignende krystaller (etanol)	146-147

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
240	7-[2-metyl-3-(4-fenyl-piperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, flaklignende krystaller (metanol-vann)	146-147
241	8-brom-6-klor-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	229-232 (spaltn.)
242	5-[3-(4-fenyl-homopiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, flaklignende krystaller (ligroin-benzen)	122-125
243	4-metyl-7-[3-(4-fenyl-piperazinyl)propoksy]-karbostyryl	Farveløse krystaller (metanol-eter)	253-254
244	5-[3-(4-cykloheksyl-piperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	173-176
245	7-[3-(4-benzylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etylacetat-eter)	126-127
246	7-(3-[3-metyl-4-(4-klor-fenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (etanol)	235-242
247	4-fenyl-7-[3-(4-fenyl-piperazinyl)propoksy]-karbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (metanol)	198-199

Eksempel 248

2,3 g 7-[3-(N,N-dietanolamino)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl oppløses i 30 ml pyridin, og derefter tilsettes 4,0 g p-tosylklorid langsomt under isavkjøling, og blandingen omrøres i 2 timer. Reaksjonsblandingen helles i isvann, og det organiske lag ekstraheres med kloroform. Kloroformen fjernes ved destillasjon, og det således erholdte residuum destilleres under redusert trykk for å fjerne pyridin som er tilbake i reaksjonsblandingen. Det således erholdte residuum oppløses i 50 ml etanol, og til denne oppløsning settes 1,5 g m-fluoranilin, og oppløsningen oppvarmes i 10 timer under tilbakeløpskjøling. Derefter tilsettes 0,3 g Na₂CO₃, og oppvarming fortsettes i ytterligere 10 timer under tilbakeløpskjøling. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk, og det erholdte

residuum ristes med vandig 5%ig NaHCO_3 -oppløsning og kloroform, og kloroformlaget oppsamles ved separering. Kloroformen fjernes ved destillasjon, og residuet omkrystalliseres fra metanol for å gi 1,2 g 7-(3-[4-(3-fluorfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl i form av gulaktige, nållignende krystaller med sm.p. 174-176°C.

Eksempler 249-273

På samme måte som beksrevet i eksempel 248, fremstilles de følgende forbindelser:

Eks. nr.	Forbindelse	Krystallform (omkrystalliserings- middel)	Sm.p. (°C)
249	5-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse krystaller (metanol-eter)	262 (spaltn.)
250	6-[2-(4-fenylpiperazinyl)-etoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid-monohydrat	Farveløse krystaller (metanol-eter)	196-198
251	7-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid-3/4 hydrat	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-eter)	213-215
252	8-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, plate-lignende krystaller (etanol)	112-114
253	7-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]karbostyryl	Gulaktige, nållignende krystaller (metanol)	237-238
254	7-(3-[4-(4-metylphenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Gulaktige, nållignende krystaller (etanol)	149-150
255	6-brom-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-eter)	255-258
256	7-(3-[4-(3-klorfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	156-158
257	7-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, pulverformige krystaller (etanol)	134-137

Eks. nr.	Forbindelse	Krystallform (omkrystalliserings- middel)	Sm.p. (°C)
258	7-[4-(4-fenylpiperazinyl)- butoksy]-3,4-dihydro- karbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (isopropanol)	123-124
259	1-metyl-7-[3-(4-fenyl- piperazinyl)propoksy]- 3,4-dihydrokarbostyryl- dihydroklorid	Farveløse krystaller (etanol)	204-207
260	1-benzyl-7-[3-(4-fenyl- piperazinyl)propoksy]- 3,4-dihydrokarbostyryl	Blekgule, nållignende krystaller (etanol)	125-127
261	1-allyl-7-[3-(4-fenyl- piperazinyl)propoksy]- 3,4-dihydrokarbostyryl- dihydroklorid	Farveløse krystaller (etanol)	189-192
262	1-propargyl-7-[3-(4-fenyl- piperazinyl)propoksy]- 3,4-dihydrokarbostyryl- dihydroklorid	Blekgule, nållignende krystaller (metanol)	215-216
263	4-metyl-7-[3-(4-fenyl- piperazinyl)propoksy]- 3,4-dihydrokarbostyryl- dihydroklorid-dihydrat	Farveløse krystaller (metanol-eter)	260-265
264	7-(3-[4-(3,4,5-trimetoksy- fenyl)piperazinyl]- propoksy)-3,4-dihydro- karbostyryl-dihydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-etanol)	225-227 (spaltn.)
265	7-(3-[4-(3,4-dimetoksy- fenyl)piperazinyl]- propoksy)-3,4-dihydro- karbostyryl	Brune, nållignende krystaller (etanol)	146-147
266	7-[2-metyl-3-(4-fenyl- piperazinyl)propoksy]- 3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, flak- lignende krystaller (metanol-vann)	146-147
267	8-brom-6-klor-7-[3- (4-fenylpiperazinyl)- propoksy]-3,4-dihydro- karbostyryl-dihydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	229-232 (spaltn.)
268	5-[3-(4-fenylhomo- piperazinyl)propoksy]- 3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse flak- lignende krystaller (ligroin-benzen)	122-125
269	4-metyl-7-[3-(4-fenyl- piperazinyl)propoksy]- karbostyryl	Farveløse krystaller (metanol-eter)	253-254 (spaltn.)
270	5-[3-(4-cykloheksyl- piperazinyl)propoksy]- 3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	173-176

Eks. nr.	Forbindelse	Krystallform (omkrystalliserings- middel)	Sm.p. (°C)
271	7-[3-(4-benzylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etylacetat-eter)	126-127
272	7-(3-[3-metyl-4-(4-klor-fenyl)piperazinyl]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (etanol)	235-242
273	4-fenyl-7-[3-(4-fenyl-piperazinyl)propoksy]-karbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (metanol)	198-199

Eksempel 274

1,6 g 5-[2-hydroksy-3-aminopropoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl, 1,2 g bis-N,N-(2-brometyl)anilin og 0,56 g kaliumhydroksyd settes til 50 ml butanol, og 3 dråper vann tilsettes, og blandingen oppvarmes i 19 timer under tilbakeløpskjøling. Etter fullstendig omsetning fjernes oppløsningsmidlet ved destillasjon under redusert trykk til tørrhet. Det således erholdte residuum oppløses i kloroform, og kloroformoppløsningen vaskes med vann, og derefter fjernes oppløsningsmidlet ved destillasjon. Det således erholdte residuum renses ved silikagel-kromatografi (elueringsmiddel: kloroform), og den ønskede forbindelse omannes derefter til hydrokloridet derav og omkrystalliseres fra vann for å gi 5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl i form av farveløse, nållignende krystaller med sm.p. 239-241°C.

Eksempler 275-284

På samme måte som beskrevet i eksempel 274, fremstilles de følgende forbindelser:

Eks. nr.	Forbindelse	Krystallform (omkrystalliserings- middel)	Sm.p. (°C)
275	6-[2-hydroksy-3-(4-fenyl-piperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid-1/2 hydrat	Farveløse, nållignende krystaller (vann)	223-224
276	7-(2-hydroksy-3-[4-(4-klor-fenyl)piperazinyl]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid-monohydrat	Farveløse, nållignende krystaller (isopropanol)	66-70

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliseringsmiddel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
277	8-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse krystaller (metanol-eter)	263
278	6,8-diklor-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse krystaller (vann)	251-253
279	6-klor-7-(2-hydroksy-3-[4-(2-metoksyfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse krystaller (etanol)	183-184
280	1-metyl-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarobstyryl	Farveløse, nållignende krystaller (heksan-benzen)	143-145
281	1-benzyl-5-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (bensin-eter)	148-150
282	1-allyl-5-(2-hydroksy-3-[4-(4-metylfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (ligroin-benzen)	123-124
283	6-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-karbostyryl-1/2 hydrat	Farveløse krystaller (metanol)	218-219
284	4-metyl-7-[2-hydroksy-3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-karbostyryl-monohydroklorid	Farveløse krystaller (etanol-eter)	190-191

Eksempel 285

1,5 g 7-[3-aminopropoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl, 1,2 g bis-N,N-(2-brometyl)anilin og 0,56 g kaliumhydroksyd settes til 50 ml butanol, og videre tilsettes 3 dråper vann, og blandingen oppvarmes i 20 timer under tilbakeløpskjøling. Etter at omsetningen er fullstendig, fjernes oppløsningsmidlet ved destillasjon under redusert trykk. Det således erholdte residuum oppløses i kloroform, og kloroformekstrakten vaskes med vann, hvorefter kloroformen fjernes ved destillasjon. Det således erholdte residuum renses ved silikagel-kolonnekromatografi

(elueringsmiddel: kloroform), og den ønskede forbindelse omdannes til sitt hydroklorid og omkrystalliseres fra metanol-eter for å gi 7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid-3/4 hydrat i form av farveløse, nållignende krystaller med sm.p. 213-215°C.

Eksempler 286-309

På samme måte som beskrevet i eksempel 285, fremstilles de følgende forbindelser:

Eks. nr.	Forbindelse	Krystallform (omkrystalliserings- middel)	Sm.p. (°C)
286	5-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid	Farveløse krystaller (metanol-eter)	262
287	6-[2-(4-fenylpiperazinyl)-etoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-monohydroklorid-monohydrat	Farveløse krystaller (metanol-eter)	196-198
288	8-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, plate- lignende krystaller (etanol)	112-114
289	7-[3-(4-fenylpiperazinyl)-propoksy]-karbostyryl	Gulaktige, nållignende krystaller (metanol)	237-238
290	7-(3-[4-(4-metylfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Gulaktige, nållignende krystaller (etanol)	149-150
291	6-brom-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl dihydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-eter)	255-258
292	7-(3-[4-(3-klorfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	156-158
293	7-(3-[4-(2-metoksyfenyl)-piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, pulver- formige krystaller (etanol)	134-137
294	7-[4-(4-fenylpiperazinyl)-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (isopropanol)	123-124
295	1-metyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (etanol)	204-207

151321

86

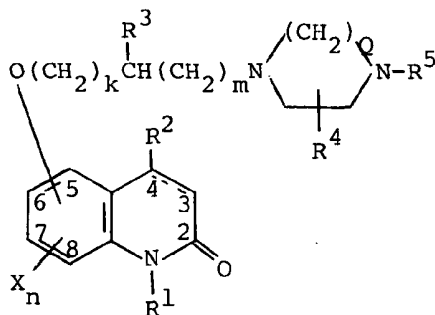
<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliserings- middel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
296	1-benzyl-7-[3-(4-fenyl- piperazinyl)propoksy]- 3,4-dihydrokarbostyryl	Blekgule, nållignende krystaller (etanol)	125-127
297	1-allyl-7-[3-(4-fenyl- piperazinyl)propoksy]- 3,4-dihydrokarbostyryl- dihydroklorid	Farveløse krystaller (etanol)	189-192
298	1-propargyl-7-[3-(4-fenyl- piperazinyl)propoksy]- 3,4-dihydrokarbostyryl- dihydroklorid	Blekgule, nållignende krystaller (metanol)	215-216
299	4-metyl-7-[3-(4-fenyl- piperazinyl)propoksy]- 3,4-dihydrokarbostyryl- dihydroklorid-dihydrat	Farveløse krystaller (metanol-eter)	260-265
300	7-(3-[4-(3,4,5-trimetoksy- fenyl)piperazinyl]- propoksy)-3,4-dihydro- karbostyryl-dihydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (metanol-etanol)	225-227 (spaltn.)
301	7-(3-[4-(3,4-dimetoksy- fenyl)piperazinyl]- propoksy)-3,4-dihydro- karbostyryl	Brune, nållignende krystaller (etanol)	146-147
302	7-[2-metyl-3-(4-fenyl- piperazinyl)propoksy]- 3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, flak- lignende krystaller (metanol-vann)	146-147
303	8-brom-6-klor-7-[3-(4- fenylpiperazinyl)propoksy]- 3,4-dihydrokarbostyryl- dihydroklorid	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	229-232 (spaltn.)
304	5-[3-(4-fenylhomo- piperazinyl)propoksy]- 3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, flak- lignende krystaller (ligroin-benzen)	122-125
305	4-metyl-7-[3-(4-fenyl- piperazinyl)propoksy]- karbostyryl	Farveløse krystaller (metanol-eter)	253-254 (spaltn.)
306	5-[3-(4-cykloheksyl- piperazinyl)propoksy]- 3,4-dihydrokarbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (etanol)	173-176
307	7-[3-(4-benzylpiperazinyl)- propoksy]-3,4-dihydro- karbostyryl	Farveløse, nålligende krystaller (etylacetat-eter)	126-127

<u>Eks. nr.</u>	<u>Forbindelse</u>	<u>Krystallform (omkrystalliserings- middel)</u>	<u>Sm.p. (°C)</u>
308	7-(3-[3-metyl-4-(4-klorfenyl)piperazinyl]-propoksy)-3,4-dihydrokarbostyryl-dihydroklorid	Farveløse krystaller (etanol)	235-242
309	4-fenyl-7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-karbostyryl	Farveløse, nållignende krystaller (metanol)	198-199

151321

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av et terapeutisk aktivt karbostyridderivat med den generelle formel



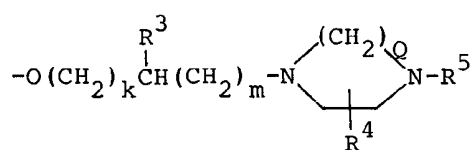
(1)

hvor

- R^1 er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, en alkenylgruppe med 2 til 4 karbonatomer, en alkynylgruppe med 2 til 4 karbonatomer eller en fenylalkylgruppe med en alkylengruppe inneholdende 1 til 4 karbonatomer;
- R^2 er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer eller en fenylgruppe eller den nedenfor angitte sidekjede;
- R^3 er et hydrogenatom, en hydroksygruppe, en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, en alkanoyloksygruppe med 1 til 4 karbonatomer eller en 3,4,5-trimetoksybenzoyloksygruppe;
- R^4 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer;
- R^5 er en cykloalkylgruppe med 3 til 6 karbonatomer, en fenylgruppe som kan ha 1 til 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av halogenatom, alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer og alkoksygruppe med 1 til 4 karbonatomer, en substituert alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer som har en hydroksygruppe, fenylgruppe eller alkanoyloksygruppe med 1 til 4 karbonatomer som substituent, en alkanoylgruppe med 1 til 4 karbonatomer eller en benzoylgruppe;
- X er et halogenatom;
- n er 0 eller et av tallene 1 eller 2;
- Q er et av tallene 2 eller 3;
- k og m er hver 0 eller et helt tall fra 1 til 6, men summen av k og m må ikke overstige 6;
- karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyridkjernen er en enkelt- eller dobbeltbinding; og

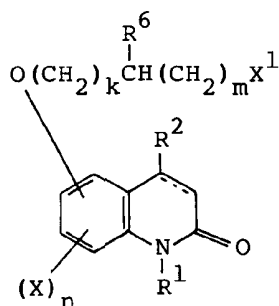
sidekjeden $-O-(CH_2)_k-\overset{R^3}{\underset{|}{CH}}(CH_2)_m-N\begin{matrix} \diagup (CH_2)_Q \\ \diagdown \end{matrix}N-R^5$ er i 4-, 5-, 6-,

7- eller 8-stilling;
og syreaddisjonssalter derav,
forutsatt at når sidekjeden med formelen



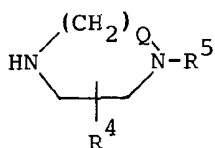
er bundet til 4-stillingen i karbostyrilkjernen, er R^2 ikke en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer eller en fenylgruppe; og forutsatt at når R^2 er en fenylgruppe, er R^5 ikke en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer som har en fenylgruppe som substituent, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

a) en forbindelse med den generelle formel



(2)

hvor R^1 , R^2 , X , k , m , n og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stilling i karbostyrilkjernen er som ovenfor angitt;
 R^6 er et hydrogenatom, en hydroksygruppe eller en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer; og X^1 er et halogenatom, en mesityloksygruppe eller en tosyloksygruppe, og når m er 1, kan X^1 og R^6 danne en epoksygruppe, omsettes med en forbindelse med den generelle formel

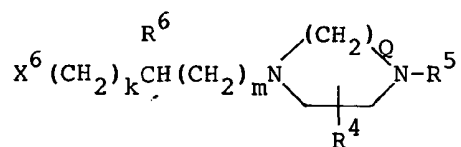


hvor R^4 , R^5 og Q er som ovenfor angitt, eller

b) en forbindelse med den generelle formel

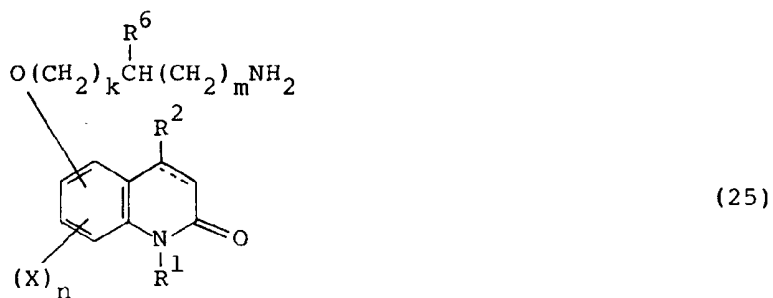


hvor R^1 , R^2 , X og n er som ovenfor angitt, omsettes med en forbindelse med den generelle formel



hvor R^4 , R^5 , R^6 , k , m og Q er som ovenfor angitt; og X^6 er et halogenatom, en mesityloksygruppe eller en tosyloksygruppe, og når k er 1, da kan X^6 og R^6 danne en epoksygruppe, eller

c) en forbindelse med den generelle formel



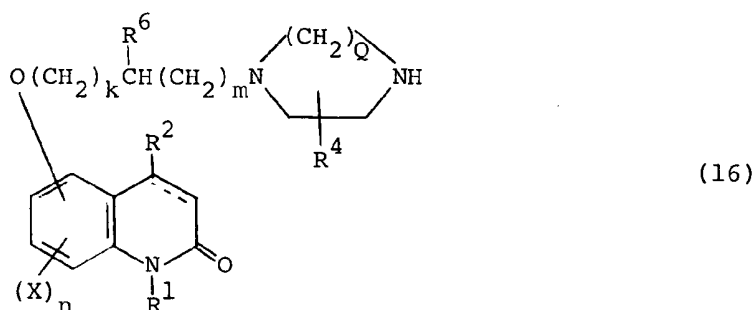
hvor R^1 , R^2 , R^6 , X , k , m og n er som ovenfor angitt, omsettes med en forbindelse med den generelle formel



hvor Q er som ovenfor angitt, R^{13} er en C_{3-6} cykloalkylgruppe, en fenyylgruppe som kan inneholde 1 til 3 halogenatomer, C_{1-4} alkylgrupper og C_{1-4} alkoksygrupper som substituentgrupper, eller en

C_{1-4} alkylgruppe som kan inneholde en hydroksygruppe, fenylgruppe eller C_{1-4} alkanoyloksygruppe som substituentgruppe, A er en etylengruppe som kan inneholde en C_{1-4} alkylgruppe som substituentgruppe, og X^{10} er et halogenatom, en mesityloksygruppe eller en tosyloksygruppe, eller

d) en forbindelse med den generelle formel

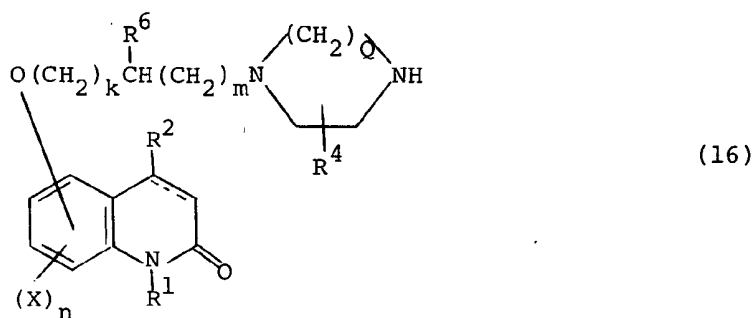


hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , X, k, m, n, Q og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stillingene i karbostyrilkjernen er som ovenfor angitt, omsettes med en forbindelse med den generelle formel



hvor R^{10} er en C_{1-4} alkylgruppe som kan inneholde en fenylgruppe eller C_{1-4} alkanoyloksygruppe som substituentgruppe, og X^7 er et halogenatom, eller

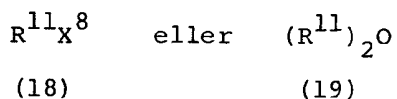
e) en forbindelse med den generelle formel



hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , X, k, m, n, Q og karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stilling i karbostyrilkjernen er som ovenfor angitt, omsettes med en forbindelse med formelen

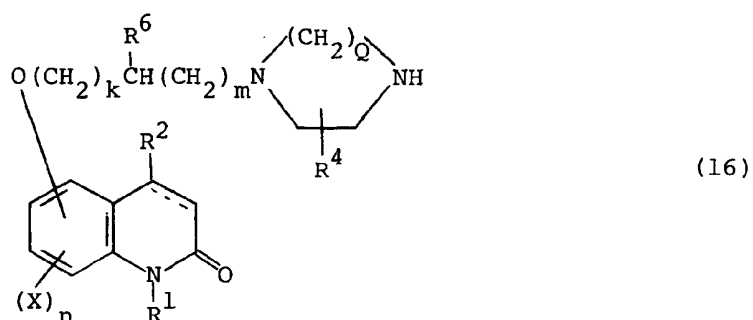
151321

92



hvor R^{11} er en C_{1-4} -alkanoylgruppe eller en benzoylgruppe, og X^8 er et halogenatom, eller

f) en forbindelse med den generelle formel

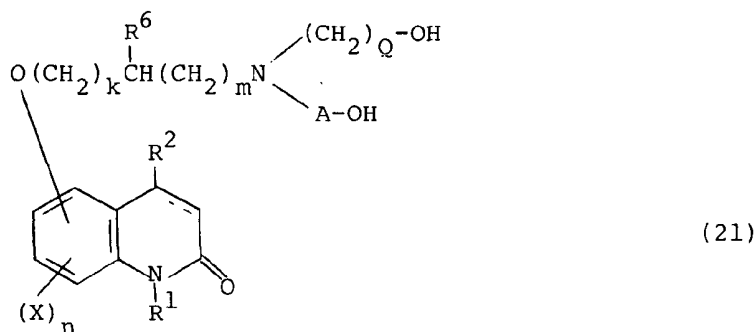


hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , X , k , m , n og Q er som ovenfor angitt, omsettes med en forbindelse med den generelle formel



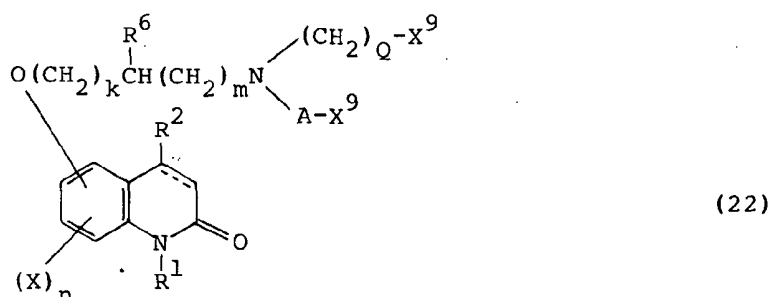
hvor R^{12} er et halogenatom, en C_{1-4} alkylgruppe eller C_{1-4} alkoksygruppe, q er 0 eller et av de hele tall 1 eller 2, og X^9 er et halogenatom, eller

g) en forbindelse med den generelle formel

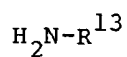


hvor R^1 , R^2 , R^6 , X , k , m , n , Q , A , karbon-karbon-bindingen mellom 3- og 4-stilling i karbostyrilkjernen og stillingen for

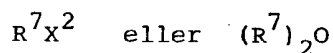
substituent-sidekjeden er som ovenfor angitt, omsettes med et halogeneringsmiddel eller sulfoneringsmiddel for å danne en forbindelse med den generelle formel



hvor R^1 , R^2 , R^6 , X , k , m , n , Q og A er som ovenfor angitt, X^9 er et halogenatom, en mesityloksygruppe eller en tosyloksygruppe, og derefter omsettes den således dannede forbindelse med den generelle formel (22) med en forbindelse med den generelle foremel



hvor R^{13} er som ovenfor angitt, og eventuelt acyleres en forbindelse med den generelle formel (1) hvor R^3 er OH med en forbindelse med den generelle formel



(4)

(5)

hvor R^7 er en alkanoyloksygruppe med 1 til 4 karbonatomer eller en 3,4,5-trimetoksybenzoylgruppe, og X^2 er et halogenatom, og når R^1 er hydrogen, kan en alkylgruppe innføres ved alkylering; når R^3 er OH, kan den acyleres; når R^3 er en acyloksygruppe, kan den deacyleres til hydroksy; og når karbostyrilderivatet har en dobbeltbinding i 3,4-stilling, kan denne hydrogeneres til en enkeltbinding, og/eller eventuelt dannes syreaddisjonssaltene derav.

151321

2. Fremgangsmåte som angitt i krav l a)-c) eller f)-g) for fremstilling av 7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]-3,4-dihydrokarbostyril, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes utgangsmaterialer hvor R^1 , R^2 , R^6 og R^4 er hydrogen, n er 0, Q er 2, k og m er tilsammen 2, --- er en enkeltbinding, substituent-sidekjeden eller forløperen for denne er i 7-stilling, og R^5 resp. R^{13} er fenyl resp. $(R^{12})_q$ er hydrogen.
3. Fremgangsmåte som angitt i krav la)-c) eller f)-g) for fremstilling av 7-(3-[4-(2-metoksyfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyril, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes utgangsmaterialer hvor R^1 , R^2 , R^6 og R^4 er hydrogen, n er 0, Q er 2, k og m er tilsammen 2, --- er en enkeltbinding, substituent-sidekjeden eller forløperen for denne er i 7-stilling, og R^5 resp. R^{13} er 2-metoksyfenyl resp. $(R^{12})_q$ er 2-metoksy.
4. Fremgangsmåte som angitt i krav l a)-c) eller f)-g) for fremstilling av 7-(3-[4-(3-klorfenyl)piperazinyl]propoksy)-3,4-dihydrokarbostyril, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes utgangsmaterialer hvor R^1 , R^2 , R^6 og R^4 er hydrogen, n er 0, Q er 2, k og m er tilsammen 2, --- er en enkeltbinding, substituent-sidekjeden eller forløperen for denne er i 7-stilling, og R^5 resp. R^{13} er 3-klorfenyl resp. $(R^{12})_q$ er 3-klor.
5. Fremgangsmåte som angitt i krav l a)-c) eller f)-g) for fremstilling av 7-[3-(4-fenylpiperazinyl)propoksy]karbostyril, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes utgangsmaterialer hvor R^1 , R^2 , R^6 og R^4 er hydrogen, n er 0, Q er 2, k og m er tilsammen 2, == er en dobbeltbinding, substituent-sidekjeden eller forløperen for denne er i 7-stilling, og R^5 resp. R^{13} er fenyl resp. $(R^{12})_q$ er hydrogen.