

C 07 D 215

Ans.nr.: 0665/82

Indleveret: 16 feb 1982

Løbedag: 16 feb 1982

Alm. tilgængelig: 18 aug 1982

Prioritet: 17 feb 1981 JP 22437/81

15 apr 1981 JP 57732/81

12 aug 1981 JP 127145/81

\*OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.; To-  
kyo, JP.

Opfinder: Michiaki \*Tominaga; JP, Yung-hsi-  
ung \*Yang; JP, Hidenori \*Ogawa; JP, Kazuyuki  
\*Nakagawa; JP.

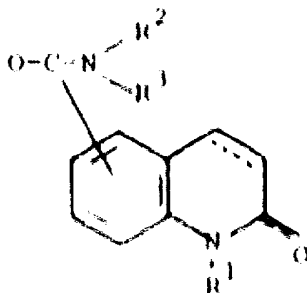
Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang &  
Boutard

Fremgangsmåde til fremstilling af carbostyrl-  
derivater

SAMMENDRAG.

665-82

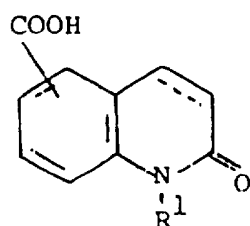
Carbostyrl-derivater og salte heraf med den almene for-  
mel 1:



1

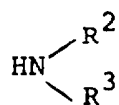
hvor  $R^1$  er H, en alkyl-, alkenyl-, alkynyl- eller phenyl-  
alkylgruppe;  $R^2$  og  $R^3$  er ens eller forskellige og er hver  
især eventuelt med OH- eller halogengrupper substitueret  
alkylgruppe, eller en phenylalkylgruppe, der kan have 1 til  
3 substituenten valgt blandt en alkoxygruppe og et halogen-  
atom på phenylringen, eller phenylalkylgruppen kan have en  
alkyldioxygruppe som substituenten på phenylringen; yder-  
ligere kan  $R^2$  og  $R^3$  sammen med det nabostillede nitrogen-

atom danne en eventuelt med alkyl- eller phenylalkylsubstitueret 5- eller 6-leddet mættet, heterocyclisk ring; hvis den heterocycliske ring er en piperazinylgruppe, kan piperazinylringen have en alkyl- eller phenylalkylgruppe som substituent i 4-stillingen, yderligere kan piperazinylgruppen som substituent i 4-stillingen have en alkenyl-, alkylnyl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, alkanoyl-, alkanoylalkyl-, alkoxy-carbonyl-, alkoxy-carbonylalkyl-, furoyl-, alkylsulfonyl-, substitueret alkyl-, phenoxyalkyl-, phenylalkyl-, benzoyl-, phenylsulfonyl-, benzoylalkyl-, phenylalkenyl-carbonyl- eller en phenylalkanoylgruppe; carbon-carbon-bindingen mellem carbostyryl-skelettet 3- og 4-stillinger er en enkelt- eller dobbeltbinding, fremstilles ved omsætning af en forbindelse med den almene formel 2:



2

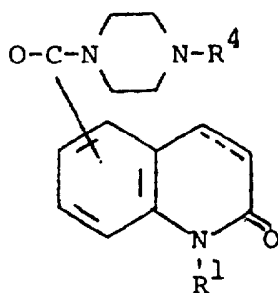
hvor  $R^1$  og carbon-carbon-bindingen er som ovenfor, med en forbindelse med den almene formel 3:



3

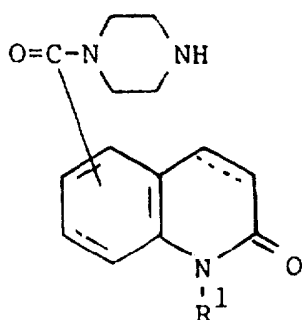
hvor  $R^2$  og  $R^3$  er som ovenfor defineret.

Forbindelserne 1-a



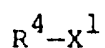
1-a

hvor  $R^1$  og carbon-carbon-bindingen er som ovenfor, og  $R^4$  er en alkanoyl-, alkoxy-carbonyl-, furoyl-, benzoyl- [der på phenylringen kan have 1 til 3 substituenter valgt blandt en alkyl-, alkoxy-, en halogen-, nitro- og cyanogruppe, eller benzoylgruppen kan på phenylringen have en alkylendioxygruppe], phenylalkanoyl- [der på phenylringen kan have 1 til 3 alkoxygrupper] eller en phenylalkanylcarbonylgruppe [der kan have 1 til 3 substituenter på phenylringen valgt blandt et halogenatom og en alkoxygruppe], fremstilles ved omsætning af en forbindelse med den almene formel 4



4

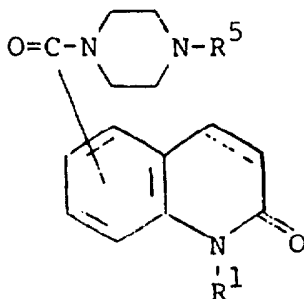
hvor  $R^1$  og carbon-carbon-bindingen er som ovenfor, med en forbindelse med den almene formel 5



5

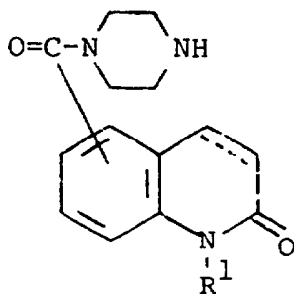
hvor  $R^4$  er som ovenfor, og  $X^1$  er en hydroxylgruppe.

Forbindelser med formelen 1-b



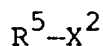
1-b

hvori  $R^1$  og carbon-carbon-bindingen er som ovenfor;  $R^5$  er en alkyl-, alkoxy-carbonylalkyl-, alkenyl-, alkynyl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, alkylsulfonyl-, phenoxy-alkyl- [der på phenylringen kan have 1 til 3 substituentter valgt blandt et halogenatom, en alkoxy- og alkylgruppe, eller phenoxyalkylgruppen kan have en alkylendioxygruppe som substituent på phenylringen], en substitueret alkylgruppe [med ensubstituent valgt blandt en cyano-, benzoyloxygruppe (med 1 til 3 alkoxygrupper på phenylringen), en hydroxy-, alkanoyloxy-, halogen- og carbamoylgruppe], en alkanoylalkyl-, phenylalkyl- [der på phenylringen kan have 1 til 3 substituentter valgt blandt en alkyl-, alkoxy-, halogen-, nitro-, amino-, alkanoylamino- og en alkylthiogruppe, eller phenylalkylgruppen kan på phenylringen have en alkylendioxygruppe som substituent], phenylsulfonyl- [der på phenylringen kan have 1 til 3 alkylgrupper som substituentter] eller en benzoylalkylgruppe [der på phenylringen kan have 1 til 3 substituentter valgt blandt et halogenatom, en hydroxy-, alkyl-, alkoxy- og alkanoylamino-gruppe] fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen 4:



4

hvori  $R^1$  og carbon-carbon-bindingen er som ovenfor, med en forbindelse med formlen 6:

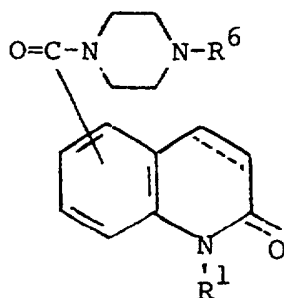


6

hvor  $R^5$  er som ovenfor;  $X^2$  er et halogenatom, en alkanosulfonyloxy-, arylsulfonyloxy- eller aralkylsulfonyloxy-gruppe.

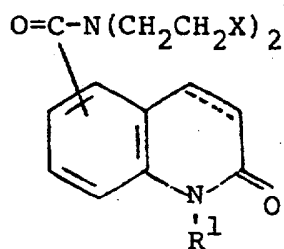
fortsættes

Forbindelserne med formlen 1-c



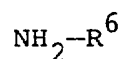
1-c

hvor  $R^1$  og carbon-carbon-bindingen er som ovenfor;  $R^6$  er en alkyl-, alkoxy-carbonylalkyl-, alkenyl-, alkynyl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, phenoxyalkyl- [der på phenylringen kan have 1 til 3 substituer valgt blandt et halogenatom, en alkoxy- og alkylgruppe, eller phenoxyalkylgruppen kan på phenylringen have en alkyl-dioxygruppe], substitueret alkyl- [der kan have en substituent valgt blandt en cyano-, benzoyloxy- (med 1 til 3 alkoxygrupper på phenylringen), hydroxy-, alkanoyloxy-, halogen- og en carbamoylgruppe], alkanoylalkyl-, phenylalkyl- [der på phenylringen kan have 1 til 3 substituer valgt blandt en alkyl-, alkoxy-, halogen-, nitro-, amino-, alkanoyl-amino- og alkylthiogruppe, eller phenylalkylgruppen kan på phenylringen have en alkyl-dioxygruppe] eller en benzoylalkylgruppe [der på phenylringen kan have 1 til 3 substituer valgt blandt en halogen-, hydroxy-, alkyl-, alkoxy- og en alkanoylaminogruppe] fremstilles enten ved at omsætte en forbindelse med formlen 8:

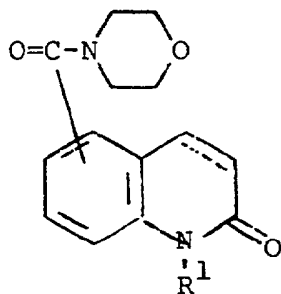


8

hvor  $R^1$  og carbon-carbon-bindingen er som ovenfor, X er en hydroxygruppe, et halogenatom, en alkansulfonyloxy-, arylsulfonyloxy- eller aralkylsulfonyloxygruppe, med en forbindelse med formel 9:

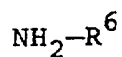


hvor  $R^6$  er som ovenfor, eller ved omsætning af en forbindelse med formel 11:



11

hvor  $R^1$  og carbon-carbon-bindingen er som ovenfor, med en forbindelse med formel 9:



9

hvor  $R^6$  er som ovenfor.

Carbostyryl-derivaterne er lægemidler med myocardial kontraktionsforøgende virkning, coronar-blodstrømsforøgende virkning og hypotensiv virkning.