

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 159436 B



(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 295/192

(21) Patentansøgning nr.: 5619/84

(22) Indleveringsdag: 27 nov 1984

(24) Løbedag: 30 okt 1981

(41) Alm. tilgængelig: 27 nov 1984

(44) Fremlagt: 15 okt 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 4803/81

(30) Prioritet: 31 okt 1980 JP 154071/80

(71) Ansøger: *OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.; 9, Kandatsukasa-cho 2-chome; Chiyoda-ku; Tokyo, JP,

(72) Opfinder: Michiaki *Tominaga; JP, Yung-Hsiung *Yang; JP, Hidenori *Ogawa; JP, Kazuyuki *Nakagawa; JP

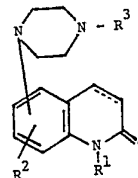
(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Substituerede piperazino-substituerede phenylcarboxylsyreforbindelser

(56) Fremdragne publikationer

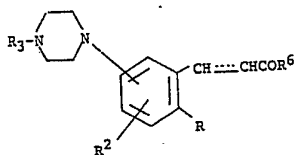
(57) Sammendrag:

alkylthio og alkanoyloxy, eller med alkylendioxy i benzenringen deraf, R^6 er hydroxy eller alkoxy, R er nitro eller en gruppe $-NHR^{7'}$, hvor $R^{7'}$ er hydrogen eller alkanoyl, og carbon-carbon-bindingen $----$ betegner en enkeltbinding eller en dobbeltbinding, og salte heraf, med det forbehold at når R er nitro, er carbon-carbon-bindingen $----$ en dobbeltbinding, fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder. Forbindelserne er nyttige som mellemprodukter til fremstilling af kardiotonisk virksomme carbostyrylforbindelser med formelen



5619-84

Carboxylsyreforbindelser med formelen



hvor R^2 er hydrogen eller alkoxy, R^3 er hydrogen, alkanoyl, furoyl, pyridylcarbonyl, alkansulfonyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, phenylsulfonyl, der kan være alkylsubstitueret i benzenringen deraf, alkyl, alkenyl, alkynyl, phenylcarbonyl, phenylalkyl eller phenylalkanoyl, hvor hver af nævnte phenylcarbonyl, phenylalkyl og phenylalkanoyl kan være substitueret med 1-3 substituenten valgt blandt alkoxy, halogen, alkyl, cyano, nitro, amino, hydroxy, alkanoylamino,

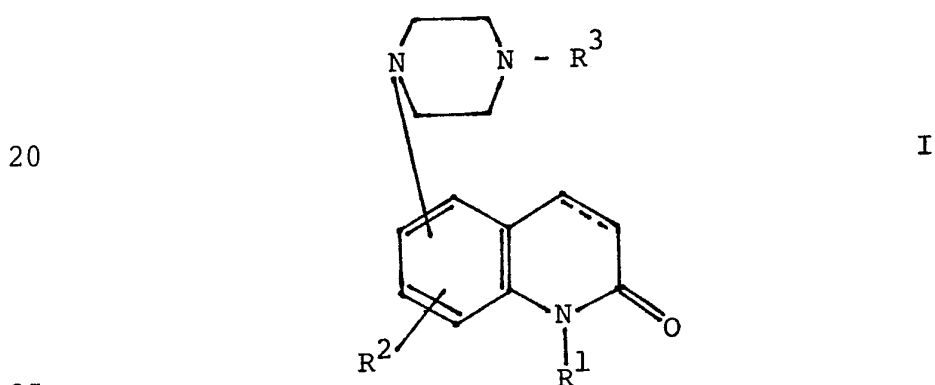
hvor R^1 er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl eller phenylalkyl.

DK 159436 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte substituerede piperazino-substituerede phenylcarboxylsyreforbindelser, der er ejendommelige ved, at de har den i krav 1 anførte formel XXIII, hvori de forskellige symboler har de i krav 1 anførte betydninger, eller er salte heraf med en saltdannende kation.

Carboxylsyreforbindelserne ifølge opfindelsen kan anvendes som mellemprodukter til fremstilling af carbostyirilforbindelser med nedenstående formel I og farmaceutisk acceptable salte heraf, der er nyttige som kardiotoniske midler.

Som resultat af omfattende forskningsarbejde har man bl.a. ud fra de her omhandlede carboxylsyreforbindelser, og desuden ud fra forskellige andre udgangsforbindelser som nærmere beskrevet i beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 4803/81, tilvejebragt carbostyirilforbindelser med formlen I



hvor R^1 betegner et hydrogenatom, en C_1 - C_6 -alkylgruppe, en C_2 - C_6 -alkenylgruppe, en C_2 - C_6 -alkynylgruppe eller en phenyl- C_1 - C_6 -alkylgruppe, R^2 betegner et hydrogenatom eller en C_1 - C_6 -alkoxygruppe, R^3 betegner et hydrogenatom, en C_1 - C_6 -alkanoylgruppe, en furoylgruppe, en pyridylcarbonylgruppe, en C_1 - C_6 -alkansulfonylgruppe, en C_1 - C_6 -alkoxycarbonylgruppe, en C_1 - C_6 -alkoxycarbonyl- C_1 - C_6 -alkylgruppe, en phenylsulfonylgruppe, der kan være substitueret 1-3 gange med en C_1 - C_6 -alkylgruppe i phenylringen, en C_1 - C_6 -alkylgruppe, en C_2 - C_6 -alkenylgruppe, en C_2 - C_6 -alkynylgruppe, en phenylcarbonylgruppe, en phenyl- C_1 - C_6 -alkylgruppe eller en

phenyl- C_1-C_6 -alkanoylgruppe, hvor hver af nævnte phenylcarbonylgruppe, phenyl- C_1-C_6 -alkylgruppe og phenyl- C_1-C_6 -alkanoylgruppe kan være substitueret i phenylringen med 1-3 substituenten valgt blandt en C_1-C_6 -alkoxygruppe, et halogenatom, en C_1-C_6 -alkylgruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe, en hydroxygruppe, en C_1-C_6 -alkanoylaminogruppe, en C_1-C_6 -alkylthiogruppe, og en C_1-C_6 -alkanoyloxygruppe, eller med en C_1-C_4 -alkylendioxygruppe, og bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrilkernen er en enkeltbinding eller en dobbeltbinding, og farmaceutisk acceptable salte heraf.

Forbindelserne med ovenstående formel I og farmaceutisk acceptable salte heraf har hjertemuskelkontraktionsstimulerende virkning eller positiv inotrop virkning og koronarblodstrømsforøgende virkning og er nyttige som kardiotoniske midler til behandling af hjertesygdomme, såsom kongestive hjertesvigt og lignende. De er fordelagtige derved, at de ikke eller kun i ringe grad, om nogen, forøger hjerteslagene.

I beskrivelserne til de almindeligt tilgængelige japanske patentansøgninger nr. 135785/79, 141785/79, 53283/80, 53284/80, 76872/80, 83781/80 og 49319/80 er der beskrevet forbindelser, hvori en umættet heterocyclisk gruppe af forskellige pyridazin-, imidazolidinon- eller triazopyridazinderivater er substitueret direkte i carbostyrilkernen i stedet for den mættede heterocycliske gruppe fra piperazinderivater som i carbostyrilforbindelserne med den ovenstående formel I. I de nævnte patentansøgningers beskrivelser er det anført, at de deri omhandlede forbindelser er nyttige som antihypertensive midler, antithrombosemidler og antiallergiske midler. Det er derfor uventet og overraskende, at man kan opnå en kardiotonisk virkning, som er radikalt forskellig fra de nævnte kendte forbindelsers virkning, ved at erstatte den umættede heterocycliske gruppe med en mættet heterocyclisk gruppe, nemlig en piperazingruppe som i carbo-

styrilforbindelserne med den ovenstående formel I.

I beskrivelserne til de almindeligt tilgængelige japanske patentansøgninger nr. 130589/79 og 138585/79 er der beskrevet forbindelser, hvori en umættet hetero-
5 cyclisk gruppe fra pyridazinderivater er substitueret direkte i carbostyrilkernen, og forbindelserne beskrives som havende antihypertensiv, vasodilatorisk, hjerne-
blodstrømsforøgende, blodpladeaggregationshæmmende, blodpladeadhæsionshæmmende og membranstabiliserende
10 virkninger. Det er derfor uventet og overraskende, at man kan opnå en kardiotonisk virkning, som er radikalt forskellige fra de nævnte kendte forbindelsers virkninger, ved at erstatte den umættede heterocycliske gruppe med en mættet heterocyclisk gruppe, nemlig en pi-
15 perazingruppe som i carbostyrilforbindelserne med den ovenstående formel I.

I EP-A1-7525 og EP-A1-8014 er der beskrevet forbindelser, hvori et piperidinderivat er substitueret direkte i 1-stillingen i 3,4-dihydroisoquinolinkernen eller i 2-stillingen i 3,4-dihydroquinolinkernen, medens,
20 i carbostyrilforbindelserne med den ovennævnte formel I, et piperazinderivat er substitueret i en af 5-, 6-, 7- eller 8-stillingen i carbostyrilkernen. Det er derfor uventet og overraskende, at man kan opnå forbindelser
25 med kardiotonisk virkning ved at erstatte isoquinolin- eller quinolinkernen med en carbostyrilkerne og desuden erstatte piperidiny-substituenten med en piperaziny-substituent.

Udtrykket " C_1-C_6 -alkyl" som anvendt heri refererer til en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med
30 1-6 carbonatomer, såsom en methylgruppe, en ethylgruppe, en propylgruppe, en isopropylgruppe, en butyl-

gruppe, en tert-butylgruppe, en pentylgruppe, en hexylgruppe og lignende.

Udtrykket " C_2-C_6 -alkenyl" som anvendt heri refererer til en ligekædet eller forgrenet alkenylgruppe med 2-6 carbonatomer, såsom en vinylgruppe, en allylgruppe, en 2-butenylgruppe, en 3-butenylgruppe, en 1-methylallylgruppe, en 2-pentenylgruppe, en 2-hexenylgruppe og lignende.

Udtrykket " C_2-C_6 -alkynyl" som anvendt heri refererer til en ligekædet eller forgrenet alkynylgruppe med 2-6 carbonatomer, såsom en ethynylgruppe, en 2-propynylgruppe, en 2-butynylgruppe, en 3-butynylgruppe, en 1-methyl-2-propynylgruppe, en 2-pentynylgruppe, en 2-hexynylgruppe og lignende.

Udtrykket "phenyl- C_1-C_6 -alkyl" som anvendt heri refererer til en phenylalkylgruppe med en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-6 carbonatomer i alkyl delen, såsom en benzylgruppe, en 2-phenylethylgruppe, en 1-phenylethylgruppe, en 3-phenylpropylgruppe, en 4-phenylbutylgruppe, en 1,1-dimethyl-2-phenylethylgruppe, en 5-phenylpentylgruppe, en 6-phenylhexylgruppe, en 2-methyl-3-phenylpropylgruppe og lignende.

Udtrykket " C_1-C_6 -alkoxy" som anvendt heri refererer til en ligekædet eller forgrenet alkoxygruppe med 1-6 carbonatomer, såsom en methoxygruppe, en ethoxygruppe, en propoxygruppe, en isopropoxygruppe, en butoxygruppe, en tert-butoxygruppe, en pentyloxygruppe, en hexyloxygruppe og lignende.

Udtrykket " C_1-C_6 -alkanoyl" som anvendt heri refererer til en ligekædet eller forgrenet alkanoylgruppe med 1-6 carbonatomer, såsom en formylgruppe, en acetylgruppe, en propionylgruppe, en butyrylgruppe, en isobutyrylgruppe, en pentanoylgruppe, en tert-butylcarboxylgruppe, en hexanoylgruppe og lignende.

Udtrykket "halogen" som anvendt heri refererer til fluor, chlor, brom og iod.

Udtrykket " C_1 - C_4 -alkylendioxy" som anvendt heri refererer til en ligekædet eller forgrenet alkylendioxygruppe med 1-4 carbonatomer, såsom en methylenedioxygruppe, en ethylendioxygruppe, en trimethylenedioxygruppe og lignende.

Udtrykket " C_1 - C_6 -alkansulfonyl" som anvendt heri refererer til en ligekædet eller forgrenet alkansulfonylgruppe med 1-6 carbonatomer, såsom en methansulfonylgruppen, en ethansulfonylgruppe, en propan-
10 sulfonylgruppe, en isopropansulfonylgruppe, en butansulfonylgruppe, en tert-butansulfonylgruppe, en pentansulfonylgruppe, en hexansulfonylgruppe og lignende.

Udtrykket " C_1 - C_6 -alkoxycarbonyl" som anvendt heri refererer til en ligekædet eller forgrenet alkoxy-
15 carbonylgruppe med 1-6 carbonatomer i alkoxydelen, såsom en methoxycarbonylgruppe, en ethoxycarbonylgruppe, en propoxycarbonylgruppe, en isopropoxycarbonylgruppe, en butoxycarbonylgruppe, en tert-butoxycarbonylgruppe, en pentyloxycarbonylgruppe, en hexyloxycarbonylgruppe
20 og lignende.

Udtrykket " C_1 - C_6 -alkoxycarbonyl- C_1 - C_6 -alkyl" som anvendt heri refererer til en ligekædet eller forgrenet alkoxy-carbonylalkylgruppe med
25 1-6 carbonatomer i alkoxydelen og 1-6 carbonatomer i alkylgruppen, såsom en methoxycarbonylmethylgruppe, en 3-methoxycarbonylpropylgruppe, en 4-ethoxycarbonylbutilgruppe, en 6-propoxycarbonylhexylgruppe, en 5-isopropoxycarbonylpentylgruppe, en 1,1-dimethyl-2-butoxycarbonylethylgruppe, en 2-methyl-3-tert-butoxycarbonylpropylgruppe, en 2-pentyloxycarbonylethylgruppe, en hexyloxycarbonylmethylgruppe og lignende.

Udtrykket "phenylsulfonylgruppe, der kan være substitueret med en C_1 - C_6 -alkylgruppe i benzenringen" som anvendt heri refererer til en phenylsulfonylgruppe, der kan være substitueret med en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-6 carbonatomer i benzenringen, såsom en phenylsulfonylgruppe, en p-toluensulfonylgruppe

pe, en 2-methylphenylsulfonylgruppe, en 3-ethylphenylsulfonylgruppe, en 4-propylphenylsulfonylgruppe, en 2-butylphenylsulfonylgruppe, en 3-tert-butylphenylsulfonylgruppe, en 4-pentylphenylsulfonylgruppe, en 2-hexylphenylsulfonylgruppe og lignende.

Udtrykket "phenylcarbonylgruppe substitueret med 1-3 substituenten valgt blandt en C_1 - C_6 -alkoxygruppe, et halogenatom, en C_1 - C_6 -alkylgruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe, en hydroxygruppe, en C_1 - C_6 -alkanoylaminogruppe, en C_1 - C_6 -alkylthiogruppe og en C_1 - C_6 -alkanoyloxygruppe eller med en C_1 - C_4 -alkylendioxygruppe" refererer til en phenylcarbonylgruppe substitueret med 1-3 substituenten valgt blandt en ligekædet eller forgrenet alkoxygruppe med 1-6 carbonatomer, et halogenatom, en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe, en hydroxygruppe, en ligekædet eller forgrenet alkanoylaminogruppe med 1-6 carbonatomer, en ligekædet eller forgrenet alkylthiogruppe med 1-6 carbonatomer og en ligekædet eller forgrenet alkanoyloxygruppe med 1-6 carbonatomer, eller med en alkylendioxygruppe med 1-4 carbonatomer, såsom en 2-chlorbenzoylgruppe, en 3-chlorbenzoylgruppe, en 4-

chlorbenzoylgruppe, en 2-fluorbenzoylgruppe, en 3-fluorbenzoylgruppe, en 4-fluorbenzoylgruppe, en 2-brombenzoylgruppe, en 3-brombenzoylgruppe, en 4-brombenzoylgruppe, en 2-iodbenzoylgruppe, en 4-iodbenzoylgruppe, en 3,5-dichlorbenzoylgruppe, en 2,6-dichlorbenzoylgruppe, en 3,4-dichlorbenzoylgruppe, en 3,4-difluorbenzoylgruppe, en 3,5-dibrombenzoylgruppe, en 3,4,5-trichlorbenzoylgruppe, en 2-methylbenzoylgruppe, en 3-methylbenzoylgruppe, en 4-methylbenzoylgruppe, en 2-ethylbenzoylgruppe, en 3-ethylbenzoylgruppe, en 4-ethylbenzoylgruppe, en 3-isopropylbenzoylgruppe, en 4-hexylbenzoylgruppe, en 3,4-dimethylbenzoylgruppe, en 2,5-dimethylbenzoylgruppe, en 3,4,5-trimethylbenzoylgruppe, en 2-methoxybenzoylgruppe, en 3-methoxybenzoylgruppe, en 4-methoxybenzoylgruppe, en 2-ethoxybenzoylgruppe, en 3-ethoxybenzoylgruppe, en 4-ethoxybenzoylgruppe, en 4-isopropoxybenzoylgruppe, en 4-hexyloxybenzoylgruppe, en 3,4-dimethoxybenzoylgruppe, en 3,4-diethoxybenzoylgruppe, en 3,4,5-trimethoxybenzoylgruppe, en 2,5-dimethoxybenzoylgruppe, en 2-nitrobenzoylgruppe, en 3-nitrobenzoylgruppe, en 4-nitrobenzoylgruppe, en 2,4-dinitrobenzoylgruppe, en 2-aminobenzoylgruppe, en 3-aminobenzoylgruppe, en 4-aminobenzoylgruppe, en 2,4-diaminobenzoylgruppe, en 2-cyanobenzoylgruppe, en 3-cyanobenzoylgruppe, en 4-cyanobenzoylgruppe, en 2,4-dicyanobenzoylgruppe, en 3,4-methylendioxybenzoylgruppe, en 3,4-ethylendioxybenzoylgruppe, en 2,3-methylendioxybenzoylgruppe, en 3-methyl-4-chlorbenzoylgruppe, en 2-chlor-6-methylbenzoylgruppe, en 2-methoxy-3-chlorbenzoylgruppe, en 2-hydroxybenzoylgruppe, en 3-hydroxybenzoylgruppe, en 4-hydroxybenzoylgruppe, en 3,4-dihydroxybenzoylgruppe, en 3,4,5-trihydroxybenzoylgruppe, en 2-formylaminobenzoylgruppe, en 3-acetylaminobenzoylgruppe, en 4-acetylaminobenzoylgruppe, en 2-acetylaminobenzoylgruppe, en 3-propionylaminobenzoylgruppe, en 4-butyrylaminobenzoylgruppe, en 2-isobutyrylaminobenzoylgruppe, en 3-pentanoylaminobenzoylgruppe, en 3-tert-butylcarbo-nylaminogruppe, en 4-hexanoylaminobenzoylgruppe, en

- 2,6-diacetylaminobenzoylgruppe, en 2-methylthiobenzoylgruppe, en 3-methylthiobenzoylgruppe, en 4-methylthiobenzoylgruppe, en 2-ethylthiobenzoylgruppe, en 3-ethylthiobenzoylgruppe, en 3-isopropylthiobenzoylgruppe, en 4-hexylthiobenzoylgruppe, en 3,4-dimethylthiobenzoylgruppe, en 2,5-dimethylthiobenzoylgruppe, en 3,4,5-trimethylthiobenzoylgruppe, en 2-formyloxybenzoylgruppe, en 3-acetyloxybenzoylgruppe, en 4-acetyloxybenzoylgruppe, en 2-acetyloxybenzoylgruppe, en 3-propionyloxybenzoylgruppe, en 4-butyryloxybenzoylgruppe, en 2-isobutyryloxybenzoylgruppe, en 3-pentanoyloxybenzoylgruppe, en 3-tert-butyryloxybenzoylgruppe, en 4-hexanoyloxybenzoylgruppe, en 3,4-diacetyloxybenzoylgruppe, en 3,4,5-triacetyloxybenzoylgruppe og lignende.
- Udtrykket "phenyl- C_1 - C_6 -alkylgruppe substitueret med 1 til 3 substituenten valgt blandt en C_1 - C_6 -alkoxygruppe, et halogenatom, en C_1 - C_6 -alkylgruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe, en hydroxygruppe, en C_1 - C_6 -alkanoylaminogruppe, en C_1 - C_6 -alkylthiogruppe og en C_1 - C_6 -alkanoyloxygruppe eller med en C_1 - C_4 -alkylendioxygruppe" refererer til en phenylalkylgruppe substitueret med 1 til 3 substituenten valgt blandt en ligekædet eller forgrenet alkoxygruppe med 1-6 carbonatomer, et halogenatom, en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe, en hydroxygruppe, en ligekædet eller forgrenet alkanoylaminogruppe med 1-6 carbonatomer, en ligekædet eller forgrenet alkylthiogruppe med 1-6 carbonatomer og en ligekædet eller forgrenet alkanoyloxygruppe med 1-6 carbonatomer, eller med en alkylendioxygruppe med 1-4 carbonatomer, såsom en 2-chlorbenzylgruppe, en 2-(3-chlorphenyl)ethylgruppe, en 1-(4-chlorphenyl)ethylgruppe, en 3-(2-fluorphenyl)propylgruppe, en 4-(3-fluorphenyl)butylgruppe, en 1,1-dimethyl-2-(4-fluorphenyl)ethylgruppe, en 5-(2-bromphenyl)pentylgruppe, en 6-(3-bromphenyl)hexylgruppe, en 2-methyl-3-(4-bromphenyl)propylgruppe, en 3-iodbenzylgruppe, en 2-(4-iodphenyl)-

ethylgruppe, en 1-(3,5-dichlorphenyl)ethylgruppe, en
2-(3,4-dichlorphenyl)ethylgruppe, en 3-(2,6-dichlor-
phenyl)propylgruppe, en 4-(3,4-dichlorphenyl)butyl-
gruppe, en 1,1-dimethyl-2-(3,4-difluorphenyl)ethylgrup-
5 pe, en 5-(3,5-dibromphenyl)pentylgruppe, en 6-(3,4,5-
trichlorphenyl)hexylgruppe, en 4-methylbenzylgruppe,
en 2-(2-methylphenyl)ethylgruppe, en 1-(3-methylphenyl)-
ethylgruppe, en 3-(3-ethylphenyl)propylgruppe, en 4-
(2-ethylphenyl)butylgruppe, en 5-(4-ethylphenyl)pentyl-
10 gruppe, en 6-(3-isopropylphenyl)hexylgruppe, en 2-
methyl-3-(4-hexylphenyl)propylgruppe, en 2-(3,4-
dimethylphenyl)ethylgruppe, en 2-(2,5-dimethylphenyl)-
ethylgruppe, en 2-(3,4,5-trimethylphenyl)ethylgruppe,
en 4-methoxybenzylgruppe, en 3,4-dimethoxybenzylgruppe,
15 en 3,4,5-trimethoxybenzylgruppe, en 1-(3-methoxyphenyl)-
ethylgruppe, en 2-(2-methoxyphenyl)ethylgruppe, en 3-
(2-ethoxyphenyl)propylgruppe, en 4-(4-ethoxyphenyl)-
butylgruppe, en 5-(3-ethoxyphenyl)pentylgruppe, en 6-
(4-isopropoxyphenyl)hexylgruppe, en 1,1-dimethyl-2-(4-
20 hexyloxyphenyl)ethylgruppe, en 2-methyl-3-(3,4-dimethoxy-
phenyl)propylgruppe, en 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl-
gruppe, en 2-(3,4-diethoxyphenyl)ethylgruppe, en 2-
3,4,5-trimethoxyphenyl)ethylgruppe, en 1-(2,5-dimethoxy-
phenyl)ethylgruppe, en 3-nitrobenzylgruppe, en 1-(2-
25 nitrophenyl)ethylgruppe, en 2-(4-nitrophenyl)ethyl-
gruppe, en 3-(2,4-dinitrophenyl)propylgruppe, en 4-(2-
aminophenyl)butylgruppe, en 5-(3-aminophenyl)pentyl-
gruppe, en 6-(4-aminophenyl)hexylgruppe, en 2,4-diami-
nobenzylgruppe, en 2-cyanobenzylgruppe, en 1,1-dimethyl-
30 2-(3-cyanophenyl)ethylgruppe, en 2-methyl-3-(4-cyano-
phenyl)propylgruppe, en 2,4-dicyanobenzylgruppe, en 3,4-
methylendioxybenzylgruppe, en 3,4-ethylendioxybenzyl-
gruppe, en 2,3-methylendioxybenzylgruppe, en 2-(3,4-
methylendioxyphenyl)ethylgruppe, en 1-(3,4-ethylen-
35 dioxyphenyl)ethylgruppe, en 3-methyl-4-chlorbenzyl-
gruppe, en 2-chlor-6-methylbenzylgruppe, en 2-methoxy-
3-chlorbenzylgruppe, en 2-hydroxybenzylgruppe, en 2-
(3,4-dihydroxyphenyl)ethylgruppe, en 1-(3,4-dihydroxy-

phenyl)ethylgruppe, en 2-(3-hydroxyphenyl)ethylgruppe,
 en 3-(4-hydroxyphenyl)propylgruppe, en 6-(3,4-dihydroxy-
 phenyl)hexylgruppe, en 3,4-dihydroxybenzylgruppe, en
 3,4,5-trihydroxybenzylgruppe, en 2-formylaminobenzyl-
 5 gruppe, en 3-acetylaminobenzylgruppe, en 3-(2-acetyl-
 aminophenyl)propylgruppe, en 4-(4-acetylaminophenyl)-
 butylgruppe, en 2-propionylaminobenzylgruppe, en 3-(3-
 butyrylaminophenyl)propylgruppe, en 4-(4-isobutyryl-
 aminophenyl)butylgruppe, en 5-(2-tert-butylcarbonylami-
 10 nophenyl)pentylgruppe, en 6-(3-pentanoylaminophenyl)-
 hexylgruppe, en (2,4-diacetyl-amino)benzylgruppe, en
 4-methylthiobenzylgruppe, en 2-(2-methylthiophenyl)-
 ethylgruppe, en 1-(3-methylthiophenyl)ethylgruppe, en
 3-(3-ethylthiophenyl)propylgruppe, en 4-(2-ethylthio-
 15 phenyl)butylgruppe, en 5-(4-ethylthiophenyl)pentyl-
 gruppe, en 6-(3-isopropylthiophenyl)hexylgruppe, en 2-
 methyl-3-(4-hexylthiophenyl)propylgruppe, en 2-(3,4-
 dimethylthiophenyl)ethylgruppe, en 2-(2,5-dimethylthio-
 phenyl)ethylgruppe, en 2-(3,4,5-trimethylthiophenyl)-
 20 ethylgruppe, en 4-acetyloxybenzylgruppe, en 3,4-
 acetyloxybenzylgruppe, en 3,4,5-triacetyloxybenzyl-
 gruppe, en 1-(3-acetyloxyphenyl)ethylgruppe, en 2-(2-
 acetyloxyphenyl)ethylgruppe, en 3-(2-propionyloxyphenyl)-
 propylgruppe, en 4-(4-pentanoyloxyphenyl)butylgruppe, en
 25 5-(3-propionyloxyphenyl)pentylgruppe, en 6-(4-isobuty-
 ryloxyphenyl)hexylgruppe, en 1,1-dimethyl-2-(4-hexanoyl-
 oxyphenyl)ethylgruppe, en 4-butyryloxybenzylgruppe og
 lignende.

Udtrykket " C_1-C_6 -alkanoylamino" som anvendt heri
 30 refererer til en ligekædet eller forgrenet alkanoyl-
 aminogruppe med 1-6 carbonatomer, såsom en formylamino-
 gruppe, en acetylaminogruppe, en propionylaminogruppe,
 en butyrylaminogruppe, en isobutyrylaminogruppe, en
 pentanoylaminogruppe, en tert-butylcarbonylaminogruppe,
 35 en hexanoylaminogruppe og lignende.

Udtrykket " C_1-C_6 -alkylthio" som anvendt heri
 refererer til en ligekædet eller forgrenet alkylthio-
 gruppe med 1-6 carbonatomer, såsom en methylthiogruppe,

en ethylthiogruppe, en propylthiogruppe, en isopropylthiogruppe, en butylthiogruppe, en tert-butylthiogruppe, en pentylthiogruppe, en hexylthiogruppe og lignende.

Udtrykket "C₁-C₆-alkanoyloxy" som anvendt heri refererer til en ligekædet eller forgrenet alkanoyloxygruppe med 1-6 carbonatomer, såsom en formyloxygruppe, en acetyloxygruppe, en propionyloxygruppe, en butyryloxygruppe, en isobutyryloxygruppe, en pentanoyloxygruppe, en tert-butylcarbonyloxygruppe, en hexanoyloxygruppe og lignende.

Udtrykket "phenyl-C₁-C₆-alkanoyl" som anvendt heri refererer til en phenylalkanoylgruppe med en ligekædet eller forgrenet alkanoylgruppe med 1-6 carbonatomer i alkanoyldelen, såsom en 2-phenylacetylgruppe, en 3-phenylpropionylgruppe, en 4-phenylbutyrylgruppe, en 2-phenylbutyrylgruppe, en 6-phenylhexanoylgruppe, en 2-phenylpropionylgruppe, en 3-phenylbutyrylgruppe, en 4-phenyl-3-methylbutyrylgruppe, en 5-phenylpentanoylgruppe, en 2-methyl-3-phenylpropionylgruppe og lignende.

Udtrykket "phenyl-C₁-C₆-alkanoylgruppe substitueret med 1 til 3 substituenten valgt blandt en C₁-C₆-alkoxygruppe, et halogenatom, en C₁-C₆-alkylgruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe, en hydroxygruppe, en C₁-C₆-alkanoylaminogruppe, en C₁-C₆-alkylthiogruppe og en C₁-C₆-alkanoyloxygruppe eller med en C₁-C₄-alkylendioxygruppe" refererer til en phenylalkanoylgruppe substitueret med 1 til 3 substituenten valgt blandt en ligekædet eller forgrenet alkoxygruppe med 1-6 carbonatomer, et halogenatom, en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe, en hydroxygruppe, en ligekædet eller forgrenet alkanoylaminogruppe med 1-6 carbonatomer, en ligekædet eller forgrenet alkylthiogruppe med 1-6 carbonatomer og en ligekædet eller forgrenet alkanoyloxygruppe med 1-6 carbonatomer, eller med en ligekædet eller forgrenet alkylendioxygruppe med 1-4 carbonatomer, såsom en 2-(2-chlorphenyl)acetylgruppe, en 2-(3-chlorphenyl)-

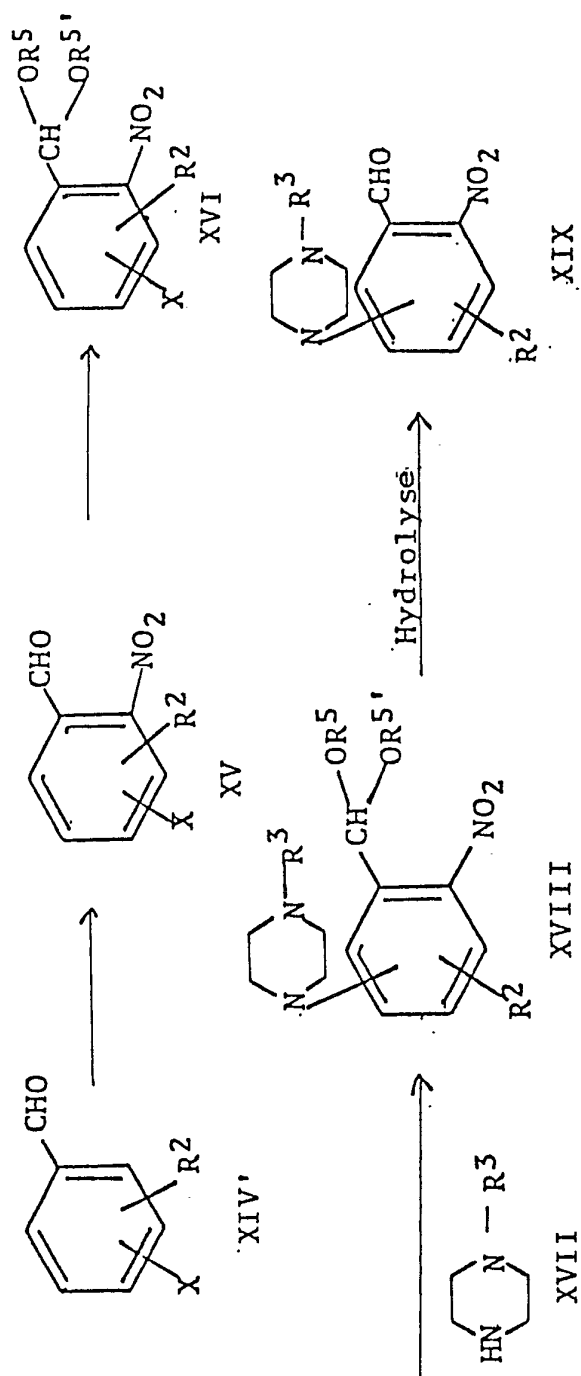
- acetylgruppe, en 2-(4-chlorphenyl)acetylgruppe, en 3-(2-fluorphenyl)propionylgruppe, en 4-(3-fluorphenyl)-butyrylgruppe, en 2-(4-fluorphenyl)acetylgruppe, en 5-(2-bromphenyl)pentanoylgruppe, en 6-(3-bromphenyl)hexanoylgruppe, en 2-methyl-3-(4-bromphenyl)propionylgruppe, en 2-(3-iodphenyl)acetylgruppe, en 2-(4-iodphenyl)-acetylgruppe, en 2-(3,5-dichlorphenyl)acetylgruppe, en 2-(3,4-dichlorphenyl)acetylgruppe, en 3-(2,6-dichlorphenyl)propionylgruppe, en 4-(3,4-dichlorphenyl)butyrylgruppe, en 2-(3,4-difluorphenyl)acetylgruppe, en 5-(3,5-dibromphenyl)pentanoylgruppe, en 6-(3,4,5-trichlorphenyl)hexanoylgruppe, en 2-(4-methylphenyl)acetylgruppe, en 2-(2-methylphenyl)acetylgruppe, en 2-(3-methylphenyl)acetylgruppe, en 3-(3-ethylphenyl)propionylgruppe, en 4-(2-ethylphenyl)butyrylgruppe, en 5-(4-ethylphenyl)pentanoylgruppe, en 6-(3-isopropylphenyl)hexanoylgruppe, en 2-methyl-3-(4-hexylphenyl)propionylgruppe, en 2-(3,4-dimethylphenyl)acetylgruppe, en 2-(2,5-dimethylphenyl)acetylgruppe, en 2-(3,4,5-trimethylphenyl)acetylgruppe, en 2-(4-methoxyphenyl)acetylgruppe, en 2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetylgruppe, en 2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)acetylgruppe, en 2-(3-methoxyphenyl)-acetylgruppe, en 2-(2-methoxyphenyl)acetylgruppe, en 3-(2-ethoxyphenyl)propionylgruppe, en 4-(4-ethoxyphenyl)-butyrylgruppe, en 5-(3-ethoxyphenyl)pentanoylgruppe, en 6-(4-isopropoxyphenyl)hexanoylgruppe, en 2-(4-hexyloxyphenyl)acetylgruppe, en 2-methyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionylgruppe, en 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-acetylgruppe, en 2-(3,4-diethoxyphenyl)acetylgruppe, en 2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)acetylgruppe, en 2-(2,5-dimethoxyphenyl)acetylgruppe, en 2-(3-nitrophenyl)-acetylgruppe, en 2-(2-nitrophenyl)acetylgruppe, en 2-(4-nitrophenyl)acetylgruppe, en 3-(2,4-dinitrophenyl)-propionylgruppe, en 4-(2-aminophenyl)butyrylgruppe, en 5-(3-aminophenyl)pentanoylgruppe, en 6-(4-aminophenyl)-hexanoylgruppe, en 2-(2,4-diaminophenyl)acetylgruppe, en 2-(2-cyanophenyl)acetylgruppe, en 2-(3-cyanophenyl)-acetylgruppe, en 2-methyl-3-(4-cyanophenyl)propionyl-

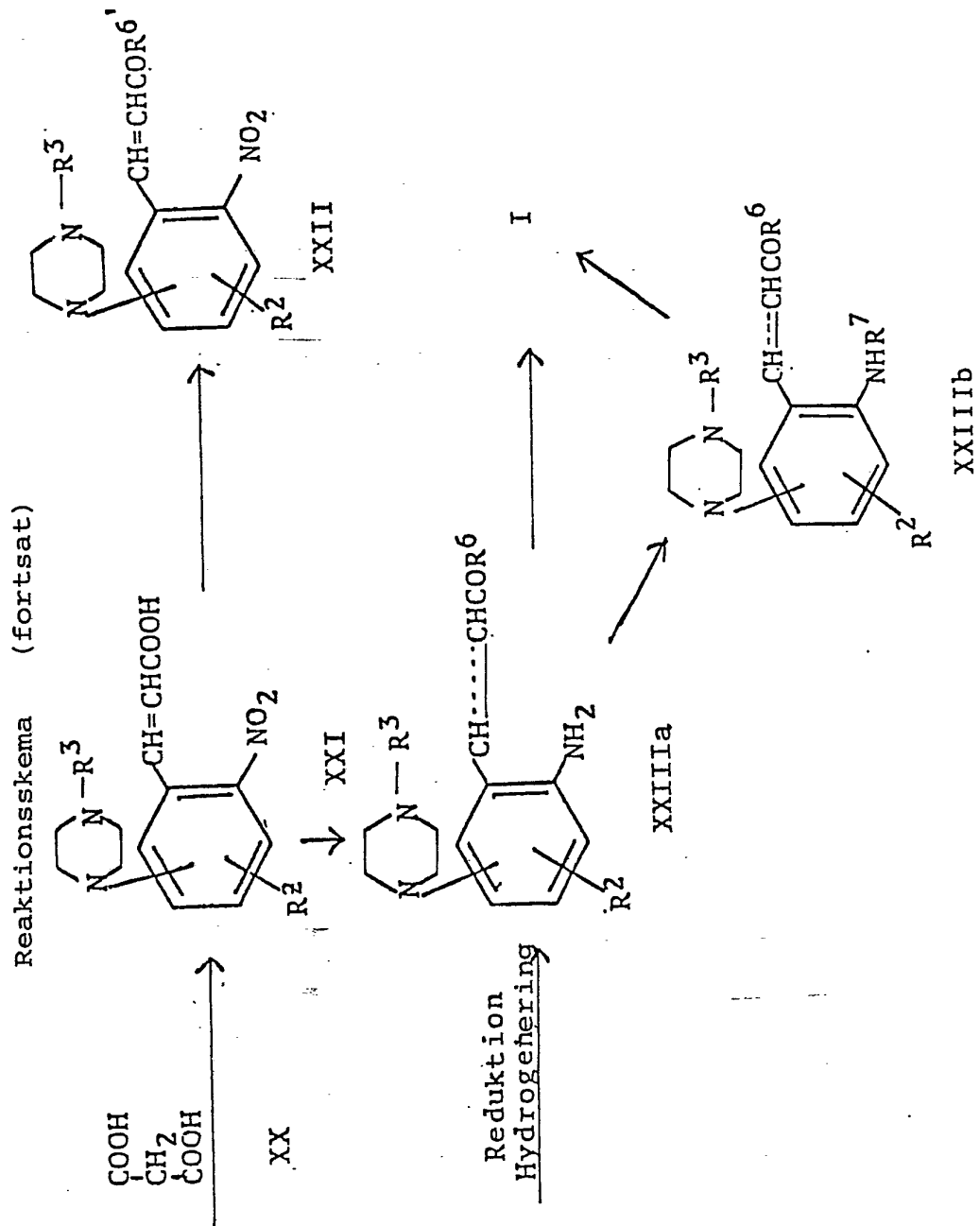
gruppe, en 2-(2,4-dicyanophenyl)acetylgruppe, en 2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetylgruppe, en 2-(3,4-ethylendioxyphenyl)acetylgruppe, en 2-(2,3-methylendioxyphenyl)-
 acetylgruppe, en 2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetylgrup-
 5 pe, en 2-(3,4-ethylendioxyphenyl)acetylgruppe, en 2-(3-methyl-4-chlorphenyl)acetylgruppe, en 2-(2-chlor-6-methylphenyl)acetylgruppe, en 2-(2-methoxy-3-chlorphenyl)acetylgruppe, en 2-(2-hydroxyphenyl)acetylgruppe, en 2-(2,4-dihydroxyphenyl)acetylgruppe, en 2-(3-hydroxy-
 10 phenyl)acetylgruppe, en 3-(4-hydroxyphenyl)propionylgruppe, en 6-(3,4-dihydroxyphenyl)hexanoylgruppe, en 2-(3,4-dihydroxyphenyl)acetylgruppe, en 2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)acetylgruppe, en 2-(2-formylaminophenyl)-acetylgruppe, en 2-(3-acetylaminophenyl)acetylgruppe, en
 15 3-(2-acetylaminophenyl)propionylgruppe, en 4-(4-acetylaminophenyl)butyrylgruppe, en 2-(2-propionylaminophenyl)-acetylgruppe, en 3-(3-butyrylaminophenyl)propionylgruppe, en 4-(4-isobutyrylaminophenyl)butyrylgruppe, en 5-(2-tert-butylcarbonylaminophenyl)pentanoylgruppe, en 6-
 20 (3-pentanoylaminophenyl)hexanoylgruppe, en 2-(2,4-diacetylaminophenyl)acetylgruppe, en 2-(4-methylthiophenyl)acetylgruppe, en 2-(2-methylthiophenyl)acetylgruppe, en 2-(3-methylthiophenyl)acetylgruppe, en 3-(3-ethylthiophenyl)propionylgruppe, en 4-(2-ethylthiophe-
 25 nyl)butyrylgruppe, en 5-(4-ethylthiophenyl)pentanoylgruppe, en 6-(3-isopropylthiophenyl)hexanoylgruppe, en 2-methyl-3-(4-hexylthiophenyl)propionylgruppe, en 2-(3,4-dimethylthiophenyl)acetylgruppe, en 2-(2,5-dimethylthiophenyl)acetylgruppe, en 2-(3,4,5-trimethoxyphe-
 30 nyl)acetylgruppe, en 2-(4-acetyloxyphenyl)acetylgruppe, en 2-(3,4-acetyloxyphenyl)acetylgruppe, en 2-(3,4,5-triacetyloxyphenyl)acetylgruppe, en 2-(3-acetyloxyphenyl)acetylgruppe, en 2-(2-acetyloxyphenyl)acetylgruppe, en 3-(2-propionyloxyphenyl)propionylgruppe, en 4-(4-pentanoyloxyphenyl)butyrylgruppe, en 5-(3-propionyloxyphenyl)pentanoylgruppe, en 6-(4-isobutyryloxyphenyl)-
 35 hexanoylgruppe, en 2-(4-hexanoyloxyphenyl)acetylgruppe, en 2-(4-butyryloxyphenyl)acetylgruppe og lignende.

Fordelagtige carboxylsyreforbindelser ifølge opfindelsen er angivet i krav 2-7.

Fremstillingen af de omhandlede carboxylsyreforbindelser med formlen XXIII og deres omdannelse ved en
5 cycliseringsreaktion til slutforbindelserne med formlen I belyses nærmere ved hjælp af det nedenstående reaktionsskema med tilhørende forklaring.

Reaktionsskema





I de ovenstående formler har R^2 og R^3 de ovennævnte betydninger, R^5 og $R^{5'}$ betegner hver en lavere alkylgruppe, eller R^5 og $R^{5'}$ kan sammen med det oxygenatom, hvortil de er knyttet, danne en lavere alkylendioxygruppe, X betegner et halogenatom, R^6 betegner en hydroxygruppe eller en lavere alkoxygruppe, $R^{6'}$ betegner en lavere alkoxygruppe, og R^7 betegner en C_1 - C_6 -alkanoylgruppe.

Som eksempler på det af X repræsenterede halogenatom kan der nævnes fluor, chlor, brom og iod.

Som eksempler på den lavere alkylendioxygruppe kan der nævnes en methylendioxygruppe, en ethylendioxygruppe, en trimethylendioxygruppe osv.

Af forbindelserne med formlen XV er nogle hidtil ukendte forbindelser, og andre er kendte forbindelser og kan f.eks. fremstilles ved nitrering af forbindelserne med formlen XIV'.

Nitreringsreaktionen for forbindelsen med formlen XIV' kan udføres under lignende betingelser som dem, der anvendes ved konventionelle nitreringsreaktioner for aromatiske forbindelser, f.eks. under anvendelse af et nitreringsmiddel i fraværelse af opløsningsmidler eller i nærværelse af et passende indifferent opløsningsmiddel.

Som eksempler på indifferente opløsningsmidler kan der nævnes acetanhydrid, koncentreret svovlsyre osv., og som eksempler på nitreringsmidlet kan der nævnes sådanne syrer som rygende salpetersyre, koncentreret salpetersyre, blandet syre (en blanding af salpetersyre med svovlsyre, rygende svovlsyre, phosphorsyre eller acetanhydrid), en kombination af svovlsyre og alkalimetallnitrater, såsom kaliumnitrat, natriumnitrat osv. Den anvendte mængde nitreringsmiddel er sædvanligvis mindst den ækvimolære mængde, fortrinsvis en overskudsmængde i forhold til udgangsforbindelsen, og reaktionen kan fordelagtigt udføres ved fra ca. 0°C til stuetemperatur i 1 til 4 timer.

Acetaliseringsreaktionen for formylgruppen i forbindelsen med formlen XV kan udføres i et passende opløsningsmiddel i nærværelse af et acetaliseringsmiddel og en syre. Ved reaktionen kan der anvendes vil-
5 kårilige opløsningsmidler, som ikke påvirker reaktionen i ugunstig retning. Der kan f.eks. anvendes aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen, xylen osv., alkoholer, såsom methanol, ethanol osv., dimethylformamid, dimethylsulfoxid osv.

10 Som eksempler på acetaliseringsmidler kan der nævnes alkoholer, såsom methanol, ethanol, isopropanol, ethylenglycol osv., orthocarboxylsyreestere, såsom ethylorthoformiat, osv. Hvad angår syren, kan der som eksempler nævnes mineralsyrer, såsom saltsyre, svovl-
15 syre osv., organiske syrer, såsom p-toluensulfonsyre, osv.

Den mængde acetaliseringsmiddel, der skal anvendes, er mindst 1 mol, fortrinsvis 1 til 1,5 mol, af acetaliseringsmidlet pr. mol af forbindelsen med
20 formlen XV, når der anvendes orthocarboxylsyreestere. Når der på den anden side anvendes alkoholer, anvendes der mindst 2 mol, og sædvanligvis store overskudsmængder, af acetaliseringsmidlet pr. mol af forbindelsen med formlen XV.

25 Reaktionen kan udføres ved en temperatur på sædvanligvis fra 0 til 50°C, fortrinsvis ved ca. stuetemperatur, og er afsluttet på ca. 30 minutter til 5 timer.

Reaktionen mellem forbindelsen med formlen XVI
30 og forbindelsen med formlen XVII kan udføres i nærværelse af et opløsningsmiddel. Som eksempler på opløsningsmidler kan der nævnes aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen, xylen osv., lavere alkoholer, såsom methanol, ethanol, isopropanol osv., ethere, såsom
35 dioxan, tetrahydrofuran, ethylenglycoldimethylether, diethylether osv., polære opløsningsmidler, såsom N-methylpyrrolidon, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, hexamethylphosphortriamid osv.

Mere fordelagtigt kan reaktionen udføres under anvendelse af en basisk forbindelse som syreacceptor. Som eksempler på basiske forbindelser kan der nævnes kaliumcarbonat, natriumcarbonat, natriumhydroxid, natriumhydrogencarbonat, natriumamid, natriumhydrid, tertiære aminer, såsom triethylamin, tripropylamin osv., pyridin, quinolin og lignende.

Ved den ovennævnte reaktion er en passende mængde af det piperazinderivat med formlen XVII, der skal anvendes, sædvanligvis 1 til 10 mol, fortrinsvis 3 til 7 mol, af forbindelsen med formlen XVII pr. mol af forbindelsen med formlen XVI.

Reaktionen kan sædvanligvis forløbe ved 50 til 150°C, fortrinsvis 50 til 100°C, og er almindeligvis afsluttet på ca. 1,5 til 10 timer.

Hydrolysureaktionen for forbindelsen med formlen XVIII kan udføres i en alkohol, såsom methanol, ethanol, isopropanol osv., under anvendelse af en mineralsyre, såsom saltsyre, svovlsyre osv., ved en reaktionstemperatur på fra stuetemperatur til det anvendte opløsningsmiddels kogepunkt i 30 minutter til 3 timer.

Reaktionen mellem forbindelsen med formel XIX og malonsyren med formlen XX kan udføres i et passende opløsningsmiddel i nærværelse af en basisk forbindelse. Som opløsningsmiddel kan der anvendes et vilkårligt opløsningsmiddel, som kan anvendes ved reaktionen mellem forbindelsen med formlen XVI og forbindelsen med formlen XVII. Desuden kan der også anvendes polære opløsningsmidler, såsom pyridin.

Som eksempler på passende basiske forbindelser kan der nævnte kaliumcarbonat, natriumcarbonat, natriumhydroxid, natriumhydrogencarbonat, natriumamid, natriumhydrid, tertiære aminer, såsom triethylamin, tripropylamin, piperidin osv., pyridin, quinolin og lignende.

Ved den ovennævnte reaktion er en passende mængde af malonsyre med formlen XX mindst en ækvimolær mængde, fortrinsvis 2 til 7 mol, af forbindelsen med form-

len XX pr. mol af forbindelsen med formlen XIX.

Reaktionen kan sædvanligvis forløbe ved ca. 0 til 200°C, fortrinsvis 70 til 150°C, og kan almindeligvis afsluttes på ca. 1 til 10 timer.

5 Esterificeringsreaktionen for forbindelsen med formlen XXI kan udføres i en alkohol, såsom methylalkohol, ethylalkohol, isopropylalkohol osv., i nærværelse af en syre, såsom saltsyre, svovlsyre osv., eller et halogeneringsmiddel, såsom thionylchlorid, phosphor-
10 oxychlorid, phosphorpentachlorid, phosphortrichlorid osv., ved en reaktionstemperatur på fra ca. 0 til 150°C, fortrinsvis fra 50 til 100°C, i ca. 1 til 10 timer.

Ved den ovennævnte reaktion er en passende mængde af den syre, der skal anvendes, sædvanligvis
15 1 til 1,2 mol i forhold til forbindelsen med formlen XXI, og den mængde af halogeneringsmidlet, der skal anvendes, er mindst den ækvimolære mængde, fortrinsvis 1 til 5 mol, af halogeneringsmidlet pr. mol af forbindelsen med formlen XXI.

20 Reduktionsreaktionen for forbindelserne med formlen XXI og med formlen XXII kan udføres enten (1) ved at gennemføre reduktionen i et passende opløsningsmiddel under anvendelse af en katalysator til katalytisk reduktion, eller (2) ved at gennemføre reduk-
25 tionen under anvendelse af et reduktionsmiddel, såsom en blanding af et metal eller metalsalt og en syre, en blanding af en metal eller metalsalt og et alkalimetallhydroxid, sulfat eller ammoniumsalt og lignende.

Når der anvendes katalytisk reduktion (1), kan
30 der som eksempler på det opløsningsmiddel, der kan anvendes, nævnes vand, eddikesyre, alkoholer, såsom methanol, ethanol, isopropanol osv., carbonhydrider, såsom hexan, cyclohexan osv., ethere, såsom diethylenglycol-dimethylether, dioxan, tetrahydrofuran, diethylether
35 osv., estere, såsom ethylacetat, methylacetat osv., aprotiske polære opløsningsmidler, såsom N,N-dimethylformamid, osv. Hvad angår katalysatoren, kan der anvendes palladium, palladiumsort, palladium-carbon, platin,

platinoxid, kobberchromit, Raney-nikkel osv. En passende mængde af den katalysator, der skal anvendes, er 0,02 til 1,00 vægt del pr. vægt del af forbindelsen med formlen XXI eller XXII. Reaktionen kan udføres ved fra ca. -20°C til stuetemperatur, fortrinsvis fra 0°C til stuetemperatur, ved et hydrogengasttryk på fra 1 til 10 atm. i ca. 0,5 til 10 timer.

Når man på den anden side anvender den ovennævnte reaktion (2), kan der som reduktionsmiddel anvendes en blanding af jern, zink, tin eller stannochlorid og en mineralsyre, såsom saltsyre, svovlsyre osv., eller en blanding af jern, ferrosulfat, zink eller tin og et alkalimetallhydroxid, såsom natriumhydroxid osv., sulfater, såsom ammoniumsulfat osv., ammoniakvand eller et ammoniumsalt, såsom ammoniumchlorid osv.

Som eksempler på passende, indifferente opløsningsmidler, der kan anvendes, kan der nævnes vand, eddikesyre, methanol, ethanol, dioxan osv.

Betingelserne for den ovennævnte reduktionsreaktion kan vælges på passende måde afhængigt af det reduktionsmiddel, der skal anvendes. Når der f.eks. anvendes en blanding af stannochlorid og saltsyre som reduktionsmiddel, kan reduktionen forløbe fordelagtigt ved fra ca. 0°C til stuetemperatur i ca. 0,5 til 10 timer. En passende mængde af reduktionsmidlet er mindst den ækvimolære mængde, fortrinsvis 1 til 5 mol, af reduktionsmidlet pr. mol af udgangsforbindelsen.

Når den ovennævnte reaktion (1) udføres ved fortrinsvis 50 til 150°C , kan forbindelsen med formlen I desuden opnås ved direkte cyclisering uden isolering af forbindelsen med formlen XXIIIa eller XXIIIb.

Acyleringsreaktionen for forbindelsen med formlen XXIIIa kan udføres under analoge betingelser som dem, hvorunder de forbindelser med formlen I, hvori R^3 betegner en C_1 - C_6 -alkanoylaminobenzoylgruppe, kan fremstilles som beskrevet nedenfor.

Cycliseringsreaktionen for forbindelsen med formlen XXIIIa eller XXIIIb til dannelsen af forbindelsen

med formelen I kan forløbe i et passende opløsningsmiddel i fraværelse eller i nærværelse af en basisk forbindelse eller en syre, fortrinsvis i nærværelse af en syre.

Som eksempler på passende basiske forbindelser kan der nævnes organiske baser, såsom triethylamin, trimethylamin, pyridin, dimethylanilin, N-methylmorpholin, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]nonen-5 (DBN), 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undecen-5 (DBU), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]-octan (DABCO) osv., uorganiske baser, såsom kaliumcarbonat, natriumcarbonat, natriumhydroxid, kaliumhydroxid, natriumhydrid, kaliumhydrid, kaliumhydrogencarbonat, natriumhydrogencarbonat osv.

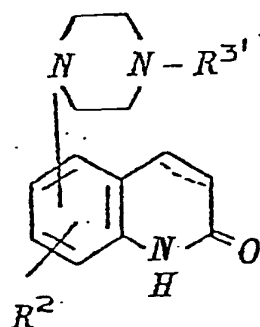
Som eksempler på passende syrer kan der nævnes saltsyre, svovlsyre, polyphosphorsyre osv.

Hvad angår opløsningsmidlet, kan der anvendes vilkårlige opløsningsmidler, som ikke påvirker reaktionen i ugunstig retning. Som eksempler på passende opløsningsmidler kan der nævnes alkoholer, såsom methanol, ethanol, propanol, butanol, 3-methoxy-1-butanol, ethylcellosolve, methylcellosolve osv., pyridin, acetone, halogenerede carbonhydrider, såsom methylenchlorid, chloroform, dichlorethan osv., aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen, xylen osv., ethere, såsom diethylether, tetrahydrofuran, dimethoxyethan osv., estere, såsom methylacetat, ethylacetat osv., og aprotiske polære opløsningsmidler, såsom N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid, hexamethylphosphortriamid osv., og en blanding heraf.

Reaktionen kan sædvanligvis forløbe ved fra -20 til 150°C, fortrinsvis fra 0 til 150°C, og er almindeligvis afsluttet på 5 minutter til 30 timer.

Blandt slutforbindelserne med formelen I kan sådanne med formelen If

5



If

- 10 hvori R^2 har ovennævnte betydning, og R^3 betegner en phenylcarbonylgruppe, en phenyl- C_1 - C_6 -alkylgruppe eller en phenyl- C_1 - C_6 -alkanoylgruppe, som hver har 1 til 3 aminogrupper i phenylringen, let fremstilles ved reduktion af en tilsvarende forbindelse, hvori R^3 betegner
- 15 en phenylcarbonylgruppe, en phenyl- C_1 - C_6 -alkylgruppe eller en phenyl- C_1 - C_6 -alkanoylgruppe, som hver har 1 til 3 nitrogrupper i phenylringen. Denne reduktionsreaktion kan udføres på analog måde som ved konventionelle reaktioner, ved hvilke en aromatisk nitroforbindelse reduceres til den tilsvarende aromatiske aminoforbindelse.
- 20 Nærmere angivet kan der anvendes en fremgangsmåde, ved hvilken der benyttes en reduktionsmiddel, såsom natriumnitrit, svovlsyrlinggas osv., en katalytisk reduktionsproces, ved hvilken der benyttes en reduktionskatalysator, såsom palladium-carbon osv., og lignende.

Af forbindelserne med formlen I kan de, hvori R^2 betegner et hydrogenatom, også fremstilles ved, at man underkaster en tilsvarende forbindelse med formlen I, hvori R^2 betegner en C_1 - C_6 -alkoxygruppe, etherdekomponering. Etherdekomponeringen kan udføres i nærværelse af en Lewis-syre, f.eks. borttribromid, bortrifluorid, aluminiumchlorid osv., sædvanligvis i en overskudmængde i forhold til udgangsforbindelsen ved en temperatur på sædvanligvis fra ca. -30°C til stuetemperatur.

35

Af forbindelserne med formlen I kan de, hvori R^3 betegner en phenylcarbonylgruppe, en phenyl- C_1-C_6 -alkylgruppe eller en phenyl- C_1-C_6 -alkanoylgruppe, der hver
5 er substitueret i phenylringen med 1 til 3 substituent-
er valgt blandt en C_1-C_6 -alkanoylaminogruppe og en C_1-C_6 -
alkanoyloxygruppe, fremstilles ved acylering af en til-
svarende forbindelse med formlen I, hvori R^3 betegner
en phenylcarbonylgruppe, en phenyl- C_1-C_6 -alkylgruppe el-
10 ler en phenyl- C_1-C_6 -alkanoylgruppe, der hver er substitu-
eret i phenylringen med 1 til 3 substituent-
er valgt blandt en aminogruppe og en hydroxygruppe.

Hvad angår acyleringsmidlet, kan der som eksemp-
ler nævnes C_1-C_6 -alkansyrer, såsom eddikesyre osv.,
15 C_1-C_6 -alkansyreanhydrider, såsom acetanhydrid osv.,
 C_1-C_6 -alkansyrechlorider, såsom acetylchlorid osv.

Når der som acyleringsmiddel anvendes et C_1-C_6 -
alkansyreanhydrid eller et C_1-C_6 -alkansyrehalogenid,
kan acyleringsreaktionen anvendes i nærværelse af en
20 basisk forbindelse. Hvad angår den basiske forbindelse,
kan der som eksempler nævnes alkalimetaller, såsom
natriummetal, kaliummetal osv., hydroxider, carbonater
og hydrogencarbonater heraf, og aromatiske aminer,
såsom pyridin, piperidin osv.

25 Reaktionen kan forløbe enten i fraværelse af
opløsningsmidler eller i nærværelse af et opløsnings-
middel. Den kan sædvanligvis udføres i et passende
opløsningsmiddel. Hvad angår opløsningsmidlet, kan der
som eksempler nævnes ketoner, såsom acetone, methyl-
30 ethylketon osv., ether, såsom diethylether, dioxan
osv., aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen,
xylen osv., vand og lignende.

En passende mængde af acyleringsmidlet, der
skal anvendes, er fra en ækvimolær mængde til en stor
35 overskudsmængde, fortrinsvis 5 til 10 mol, af acylerings-
midlet pr. mol af udgangsforbindelsen.

Reaktionen kan forløbe ved 0 til 150°C, fortrinsvis 0 til 80°C.

Når der som acyleringsmiddel anvendes en C₁-C₆-alkansyre, kan reaktionen fordelagtigt forløbe i nærværelse af et dehydratiserende middel, f.eks. mineralsyrer, såsom svovlsyre, saltsyre osv., sulfonsyrer, såsom p-toluensulfonsyre, benzensulfonsyre, ethansulfonsyre osv., idet reaktionstemperaturen fortrinsvis holdes ved 50 til 120°C.

10 Af forbindelserne med formlen I kan de, hvori R³ betegner en phenylcarbonylgruppe, en phenyl-C₁-C₆-alkylgruppe eller en phenyl-C₁-C₆-alkanoylgruppe, der hver er substitueret i phenylringen med 1 til 3 substituenten valgt blandt en hydroxygruppe og en aminogruppe, fremstilles ved hydrolyse af en tilsvarende forbindelse med
15 formlen I, hvori R₃ betegner en phenylcarbonylgruppe, en phenyl-C₁-C₆-alkylgruppe eller en phenyl-C₁-C₆-alkanoylgruppe, der hver er substitueret i phenylringen med 1 til 3 substituenten valgt blandt en C₁-C₆-alkanoylamino-
20 gruppe og en C₁-C₆-alkanoyloxygruppe.

Hydrolysereaktionen kan udføres i et passende opløsningsmiddel i nærværelse af en syre eller en basisk forbindelse. Hvad angår opløsningsmidlet, kan der som eksempler nævnes vand, lavere alkoholer, såsom methanol,
25 nol, ethanol, isopropanol osv., ethere, såsom dioxan, tetrahydrofuran osv., og en blanding heraf. Som eksempler på passende syrer kan der nævnes mineralsyrer, såsom saltsyre, svovlsyre, hydrogenbromidsyre osv., og som eksempler på passende basiske forbindelser kan
30 der nævnes metalhydroxider, såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid, calciumhydroxid osv.

Reaktionen kan fordelagtigt forløbe ved fra stuetemperatur til 150°C, fortrinsvis fra 80 til 120°C,
35 og kan almindeligvis afsluttes på ca. 1 til 15 timer.

De anførte slutforbindelser med formlen I, fremstillet som beskrevet ovenfor, kan danne farmaceutisk acceptable salte med syrer.

De farmaceutisk acceptable syrer, der kan anvendes til saltdannelsen, kan være forskellige uorganiske syrer, f.eks. saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre og hydrogenbromidsyre, og organiske syrer, såsom oxalsyre, maleinsyre, fumarsyre, æblesyre, vinsyre, citronsyre, benzoesyre og lignende.

10 Forbindelserne med formlen I kan, når de indeholder en syregruppe, omdannes til et tilsvarende salt ved omsætning af syregruppen med en farmaceutisk acceptabel basisk forbindelse. Som eksempler på basiske forbindelser kan der nævnes uorganiske basiske forbindelser, såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid, calciumhydroxid, 15 natriumcarbonat, kaliumhydrogencarbonat og lignende.

Forbindelserne med formlen I og saltene deraf, opnået som beskrevet ovenfor, kan efter endt reaktion isoleres fra de respektive reaktionsblandinger og renses 20 ved konventionelle fremgangsmåder, f.eks. opløsningsmiddelekstraktion, fortyndingsmetoden, udfældning, omkrystallisation, kolonnechromatografi, præparativ tyndtlagschromatografi og lignende.

Som det vil være klart for fagmanden, kan forbindelserne med formlen I forekomme i optisk aktive former, 25 og den foreliggende opfindelse indbefatter sådanne optiske isomere inden for dens rammer.

Ved anvendelse af de anførte slutforbindelser med formlen I og saltene heraf som terapeutiske midler, kan 30 disse forbindelser formuleres til farmaceutiske præparater sammen med sædvanlige farmaceutisk acceptable bærere. Egnede bærere, der kan anvendes, er f.eks. opløsningsmidler eller hjælpestoffer, såsom fyldstoffer, strækmidler, bindemidler, befugtningsmidler, desintegreringsmidler, 35 overfladeaktive midler og smøremidler, der sædvanligvis anvendes til fremstilling af sådanne medikamenter afhængig af doseringsformtypen.

Forskellige doseringsformer for de terapeutiske midler som kardiotonisk middel kan vælges alt efter formålet med terapien. Typiske doseringsformer, der kan anvendes, er tabletter, piller, pulvere, flydende præparater, suspensioner, emulsioner, granulater, kapsler, suppositorier og injektionspræparater (opløsninger, suspensioner osv.).

Ved formning af farmaceutiske præparater, der indeholder forbindelser med formlen I eller farmaceutisk acceptable salte heraf som aktiv bestanddel, til tabletform, kan der anvendes en lang række kendte bærere. Som eksempler på passende bærere kan der nævnes hjælpestoffer, såsom lactose, hvidt sukker, natriumchlorid, glucoseopløsning, urinstof, stivelse, calciumcarbonat, kaolin, krystallinsk cellulose og kiselsyre, bindemidler, såsom vand, ethanol, propanol, simpel sirup, glucose, stivelsesopløsning, gelatineopløsning, carboxymethylcellulose, shellak, methylcellulose, kaliumphosphat og polyvinylpyrrolidon, desintegreringsmidler, såsom tørret stivelse, natriumalginat, agarpulver, bladtangpulver, natriumhydrogencarbonat, calciumcarbonat, "Tween", natriumlaurylsulfat, stearinsyremonoglycerid, stivelse og lactose, desintegrationsinhibitorer, såsom hvidt sukker, stearinsyreglycerylester, kakaosmør og hydrogenerede olier, absorptionspromotorer, såsom kvaternære ammoniumbaser og natriumlaurylsulfat, fugtighedsbindende midler, såsom glycerol og stivelse, adsorbenser, såsom stivelse, lactose, kaolin, bentonit og kolloid kiselsyre, og smøremidler, såsom rensed talkum, stearinsyresalte, borsyrepulver, "Macrogol" (handelsbetegnelse for en polyethylenglycol fremstillet af Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.) og fast polyethylenglycol.

Tabletterne kan om ønsket overtrækkes og forfærdiges til sukkerovertrukne tabletter, gelatineovertrukne tabletter, enterisk overtrukne tabletter, filmovertrukne tabletter eller tabletter omfattende to eller flere lag.

Ved formning af det farmaceutiske præparat til piller kan der anvendes mange forskellige konventionelle bærere. Eksempler på passende bærere er hjælpestoffer, såsom glucose, lactose, stivelse, kakaosmør, hærde-

5 vegetabiliske olier, kaolin og talkum, bindemidler, såsom gummi arabicumpulver, tragacanthpulver, gelatine og ethanol, og desintegreringsmidler, såsom bladtang og agar.

Ved formning af det farmaceutiske præparat til suppositorieform kan der anvendes mange forskellige kendte

10 bærere. Som eksempler på passende bærere kan der nævnes polyethylenglycol, kakaosmør, højere alkoholer, estere af højere alkoholer, gelatine og semisyntetiske glycerider.

Når det farmaceutiske præparat formuleres til et

15 injektionspræparat, bliver den opnåede opløsning og suspension fortrinsvis steriliseret, og den er isotonisk med hensyn til blodet. Ved formulering af det farmaceutiske præparat i form af en opløsning eller suspension kan der anvendes alle sædvanligvis på området benyttede fortyndingsmidler. Eksempler på passende fortyndingsmidler er

20 vand, ethylalkohol, propylenglycol, ethoxyleret isostearylalkohol, polyoxyethylensorbitol og sorbitanestere. Natriumchlorid, glucose eller glycerol kan inkorporeres i et terapeutisk middel, f.eks. som et nephritisbehand-

25 lingsmiddel, i en tilstrækkelig mængde til fremstilling af isotoniske opløsninger. Det terapeutiske middel kan yderligere indeholde sædvanlige opløsningshjælpemidler, puffere, smertelindrende midler og konserveringsmidler, og eventuelt farvestoffer, parfumer, smagsstoffer, søde-

30 stoffer og andre medikamenter.

Mængden af den anførte slutforbindelse med formlen I eller det farmaceutisk acceptable salt heraf, der som aktiv bestanddel skal inkorporeres i et farmaceutisk

præparat, der er nyttigt som hjertestimulerende middel,

25 er ikke specielt begrænset og kan variere over et bredt område. En passende terapeutisk effektiv mængde af den

- omhandlede forbindelse med den almene formel I og farmaceutisk acceptable salte heraf ligger sædvanligvis fra ca. 1 til ca. 70 vægt%, fortrinsvis fra 1 til 30 vægt%, beregnet på hele præparatet. Der er ikke nogen speciel
- 5 begrænsning med hensyn til måden, hvorpå man anvender det kardiotoniske middel, og det kan administreres ad passende veje for de særlige former deraf. F.eks. administreres tabletter, piller, flydende præparater, suspensioner, emulsioner, granulater og kapsler ad oral vej.
- 10 Injektionspræparater administreres intravenøst enten alene eller sammen med sædvanlige hjælpemidler, såsom glucose og aminosyrer. Endvidere kan det kardiotoniske middel efter behov administreres enkeltvis ad intramuskulær, intracutan, subcutan eller intraperitoneal vej.
- 15 Suppositoriet administreres intrarektalt, og salven påføres på huden.

Doseringen af det kardiotoniske middel vælges passende alt efter anvendelsesformålet, symptomerne osv. En foretrukken dosis af den omhandlede forbindelse ligger

20 sædvanligvis fra ca. 0,1 til 10 mg/kg legemsvægt pr. dag. Det er fordelagtigt, at den aktive bestanddel er indeholdt i en enkelt enhedsdosisform i en mængde på fra 2 til 200 mg.

- 25 Ud over hvad der er beskrevet nedenfor er der i beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 4803/81 beskrevet en række yderligere under formlen I faldende specielle forbindelser, der kan fremstilles ud fra de her omhandlede carboxylsyreforbindelser med formlen
- 30 XXIII, samt farmakologiske data for disse specielle forbindelser.

- Opfindelsen beskrives nærmere ved hjælp af de efterfølgende referenceeksempler, eksempler og farmakologiske forsøg. Eksempel 1-7 belyser fremstillingen af de
- 35 omhandlede carboxylsyreforbindelser, og eksempel 8-12 belyser fremstillingen af carbostyryl-slutforbindelserne I ud fra de omhandlede carboxylsyreforbindelser.

Referenceeksempel 1

Koncentreret salpetersyre (29,3 ml) sættes dråbevis til 500 ml koncentreret svovlsyre med udvendig iskøling og under omrøring. Desuden sættes der dråbevis 50 g m-chlorbenzaldehyd til den opnåede blanding ved 5°C eller mindre. Efter fortsat omrøring ved stuetemperatur i 1 time hældtes reaktionsblandingen ud på is til udfældning af fast stof, som opsamledes ved filtrering. Efter vaskning med vand opløstes det således opnåede faste stof i methylenchlorid, og methylenchloridlaget vaskedes med fortyndet vandig natriumhydroxidopløsning, vaskedes med vand og tørredes over natriumsulfat. Ved fjernelse af opløsningsmidlet ved destillation opnåedes 62,3 g 2-nitro-5-chlorbenzaldehyd, smp. 65-69°C.

15

Referenceeksempel 2

2-Nitro-5-chlorbenzaldehyd (100 g) opløstes i 1000 ml toluen, hvorefter der til den opnåede opløsning sættes 10 g p-toluensulfonsyre og 87,8 g ethylorthoformiat. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 1 time, og reaktionsblandingen neutraliseredes med en fortyndet vandig natriumhydroxidopløsning. Efter vaskning med vand tørredes toluenlaget over vandfrit natriumsulfat og koncentreredes til opnåelse af 138 g af et olieagtigt produkt af 2-nitro-5-chlorbenzaldehyd-diethylacetal.

25

Referenceeksempel 3

2-Nitro-5-chlorbenzaldehyd-diethylacetal (138 g) opløstes i 750 ml dimethylformamid (DMF), og til opløsningen sættes 250 g vandfrit piperazin, og der omrørtes ved 80°C i 4 timer. Efter fjernelse af overskud af piperazin og DMF ved afdampning under formindsket tryk sættes der en fortyndet vandig natriumhydroxidopløsning til remanensen til opløsning af denne. Derefter ekstraheredes opløsningen med methylenchlorid. Methylenchloridlaget vaskedes med vand og tørredes over natriumsulfat, hvor-

35

efter man fjernede opløsningsmidlet ved destillation. Til remanensen sattes 850 ml isopropylalkohol til opløsningen deraf, og til opløsningen sattes 65 ml koncentreret saltsyre, og der opvarmedes under tilbagesvaling i 5 l time. Efter afkøling opsamledes de udfældede krystaller ved filtrering til opnåelse af 93 g 2-nitro-5-piperazinylnbenzaldehyd-hydrochlorid, smp. 195-201°C.

Referenceeksempel 4

10 2-Nitro-5-piperazinylnbenzaldehyd-hydrochlorid (47 g) opløstes i 500 ml pyridin, og til opløsningen sattes 5 g piperidin og 100 g malonsyre, hvorefter man opvarmede under tilbagesvaling i 5 timer. Efter afkøling opsamledes de dannede krystaller ved filtrering til opnåelse 15 af 42 g 2-nitro-5-piperazinylnkaneltsyre, smp. 229-237°C.

Referenceeksempel 5

2-Nitro-5-piperazinylnkaneltsyre (10 g) suspenderedes i 100 ml ethylalkohol, og til suspensionen sattes 20 dråbevis 3 ml thionylchlorid med udvendig iskøling og under omrøring. Efter endt tilsætning opvarmedes blandingen under tilbagesvaling i 3 timer, og ethylalkohol og thionylchlorid fjernedes ved destillation. Til remanensen sattes isopropylalkohol, og der opvarmedes til 25 opløsning. Efter afkøling opsamledes de udfældede gule krystaller ved filtrering til opnåelse af 4,3 g 2-nitro-5-piperazinylnkanelsyreethylester-hydrochlorid, smp. 210-220°C.

30

Referenceeksempel 6

2-Nitro-5-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyln]benzaldehyd (4 g) opløstes i 20 ml pyridin, hvorefter man tilsatte 2,1 g malonsyre og 0,4 ml piperidin, og blandingen omrørtes ved 80°C i 4 timer. Efter afdampning 35 af pyridin og piperidin hældtes reaktionsblandingen ud i en fortyndet vandig saltsyreopløsning og ekstraheredes med methylenchlorid. Efter vaskning af methylenchloridlaget med vand afdestilleredes opløsningsmidlet, og der

sattes methanol til remanensen. Efter afkøling opsamledes de dannede krystaller ved filtrering til opnåelse af 3,7 g 2-nitro-5-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyll]kaneltsyre, smp. 197-202°C.

5 Udgangsforbindelsen i dette eksempel fremstilledes som følger.

2-Nitro-5-piperazinyllbenzaldehyd (5 g) suspenderedes i 50 ml DMF, og til suspensionen sattes 6 ml triethylamin. En opløsning af 4,4 g 3,4-dimethoxybenzoyl-
10 chlorid i 20 ml DMF sattes dråbevis dertil med udvendig iskøling og under omrøring, og blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 2 timer og hældtes ud i mættet saltopløsning og ekstraheredes med methylenchlorid. Efter vaskning med vand tørredes methylenchloridlaget over
15 vandfrit natriumsulfat. Derefter fjernedes opløsningsmidlet ved destillation, og til remanensen sattes methylalkohol, og blandingen opvarmedes og afkøledes, og de dannede krystaller omkrystalliseredes af DMF til opnåelse af 4,5 g 2-nitro-5-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyll]benzaldehyd, smp. 196-198°C, gule krystaller.
20

Eksempel 1

2-Nitro-5-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyll]kaneltsyre (12 g) opløstes i 60 ml koncentreret saltsyre, og til den opnåede opløsning sattes dråbevis en opløsning af 20 g stannochlorid i 40 ml koncentreret saltsyre ved stuetemperatur. Efter omrøring i 2 timer opsamledes de udfældede krystaller ved filtrering. De således opnåede krystaller opløstes i 240 ml methanol, og opløsningen neutraliseredes med 10% vandig natriumhydroxidopløsning til udfældning af krystaller, som derpå opsamledes ved filtrering. Efter koncentrering af methanolopløsningen omkrystalliseredes remanensen af ethanol til opnåelse af 6,3 g 2-amino-5-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyll]kaneltsyre. Smp. 168-170,5°C, lysegult pulver.
35

Eksempel 2

2-Amino-5-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyl]-
kaneltsyre (5 g) opløstes i en opløsningsmiddelblanding
bestående af ethanol og vand. Efter tilsætning af 5% pal-
5 ladium-carbon (0,5 g) reduceredes blandingen ved et hy-
drogengastryk lig med atmosfæretrykket. Efter absorption
af den teoretiske mængde hydrogengas fjernedes katalysato-
ren ved filtrering, og ethanol- vand-fasen koncentrerere-
des til tørhed. Remanensen opløstes i chloroform og ad-
10 skiltes ved kolonnechromatografi på silicagel til opnå-
else af 1,5 g 3-[2-amino-5-{4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-
piperazinyl}phenyl]propionsyre. Smp. 98-101°C.

Eksempel 3

15 3-[2-Amino-5-{4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazi-
nyl}phenyl]propionsyre (4,4 g) opløstes i eddikesyre (40
ml). Til denne opløsning sattes acetanhydrid (1,1 g), og
blandingens omrørtes i 1 time ved stuetemperatur. Efter
koncentrering af eddikesyren sattes der vand til reakti-
20 onsblandingens. De udfældede krystaller opsamledes ved
filtrering, vaskedes med vand og omkrystalliseredes af
en opløsningsmiddelblanding bestående af acetone og vand
til opnåelse af 1,5 g 3-[2-acetylamino-5-{4-(3,4-dimeth-
oxybenzoyl)-1-piperazinyl}phenyl]propionsyre. Smp. 78,5-
25 80,5°C.

Eksempel 4

2 g 2-nitro-5-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)piperazino]-
kaneltsyre opløstes i 5 ml af en 1N vandig natrium-
30 hydroxidopløsning, og til opløsningen sattes 15 ml
vand, 10 ml ethanol og 500 mg 5% Pd-carbon. Blandingens
reduceredes derefter katalytisk ved stuetemperatur under
atmosfæretryk. Efter endt reaktion fjernedes katalysa-
toren ved filtrering, og filtratet destilleredes under
35 formindsket tryk til opnåelse af 1,97 g natrium-3-{2-
amino-5-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyl}phenyl}-
propionat.

NMR δ (DMSO- d_6): 2,30 (t, 2H, J=6Hz), 2,63 (t, 2H, J=6Hz), 2,80 - 3,10 (m, 4H), 3,44 - 3,80 (m, 4H), 3,80 (s, 6H), 5,20 (br. s, 2H), 6,50 - 6,73 (m, 3H), 7,01 (s, 3H)

5

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3425(s), 3360(s), 3460(w), 2910(w), 2840(w), 1615(s), 1585(s), 1510(s), 1465(m), 1425(m), 1415(m), 1330(w), 1290(w), 1260(m), 1250(m), 1230(s), 1180(w), 1155(w), 1135(w), 1035(w), 1020(w), 965(w), 940(w), 930(w), 860(w), 835(w), 810(w), 770(w), 745(w), 725(w), 710(w), 690(w), 650(w), 605(w), 580(w)

10

15

Eksempel 5

På samme måde som beskrevet i eksempel 4, men under anvendelse af 5 ml af en 1N vandig kaliumhydroxidopløsning i stedet for den 1N vandige natriumhydroxidopløsning, opnåedes der 2 g kalium-3-{2-amino-5-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyllphenyl}propionat, omkrystalliseret af isopropylalkohol.

20

NMR δ (DMSO- d_6): 2,30 (t, 2H, J=6Hz), 2,63 (t, 2H, J=6Hz), 2,82 - 3,10 (m, 4H), 3,44 - 3,80 (m, 4H), 3,80 (s, 6H), 5,20 (br. s, 2H), 6,50 - 6,73 (m, 3H), 7,01 (s, 3H)

25

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3410(m), 3360(m), 3250(m), 3000(w), 2975(w), 2940(w), 2840(w), 1610(s), 1570(s), 1510(s), 1460(s), 1435(s), 1400(s), 1330(m), 1260(s), 1230(s), 1180(m), 1155(w), 1130(m), 1100(w), 1135(m), 1120(m), 965(w), 940(w),

30

930(w), 875(w), 860(w), 845(w), 810(m),
 770(w), 750(w), 730(w), 690(w), 650(w),
 635(w), 610(m), 580(w)

5 Eksempel 6

1 g 2-nitro-5-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)piperazi-
 nol]kaneltsyre suspenderedes i 20 ml vand og opløstes
 ved tilsætning af 0,8 ml 25% ammoniakvand. Der sættes
 250 mg 5% Pd-carbon til opløsningen, og blandingen
 10 reduceredes katalytisk ved stuetemperatur under atmos-
 færetryk. Efter endt reaktion fjernedes katalysatoren
 ved filtrering, og filtratet destilleredes under for-
 mindsket tryk til opnåelse af 970 mg ammonium-3-{2-ami-
 no-5-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)piperazino]phenyl}propio-
 15 nat.

NMR δ (DMSO- d_6): 2,10 - 3,20 (m, 8H), 3,40 - 3,90
 (m, 4H), 3,80 (s, 6H), 4,70 (br. s, 2H),
 6,47 - 6,88 (m, 3H), 7,0 (s, 3H)

20

IR) $\overset{\text{KBr}}{\text{max}}$: 3440(m), 3225(m), 3000(w), 2940(w),
 2900(w), 2840(w), 1665(s), 1620(s), 1580(m),
 1510(s), 1460(m), 1430(s), 1400(m), 1380(m),
 25 1330(w), 1290(m), 1260(s), 1235(s), 1175(m),
 1135(m), 1090(w), 1020(m), 955(w), 870(w),
 810(w), 770(w), 750(w), 725(w), 670(w),
 650(w), 605(w), 520(w)

30

Eksempel 7

50 ml af en etherisk opløsning indeholdende dia-
 zomethan dannet ud fra 21,5 g p-toluensulfonylmethyl-
 nitrosoamid sættes dråbevis til en opløsning af 3,0 g
 35 3-{2-amino-5-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)piperazino]-
 phenyl}propionsyre i 20 ml diethylether under iskøling
 og under omrøring. Efter at udviklingen af nitrogengas

var ophørt, destilleredes reaktionsopløsningen under formindsket tryk, og remanensen rensedes ved silicagel-kolonnechromatografi til opnåelse af 0,35 g methyl-3-{2-amino-5-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)piperazino]phenyl}propionat.

Elementæranalyse for $C_{24}H_{31}N_3O_5$:

Beregnet: C 65,28, H 7,08, N 9,52

Fundet : C 65,14, H 7,23, N 9,41

10

Eksempel 8

2-Nitro-5-piperazinylkannelsyreethylester-hydrochlorid (3,5 g) opløstes i en opløsningsmiddelblanding bestående af 150 ml ethanol og 45 ml vand, og opløsningen indstilledes på en pH-værdi på ca. 7 med en vandig natriumhydroxidopløsning. Opløsningen tilsattes 2 g Raney-nikkel-katalysator og anbragtes i en glasautoklav, hvorefter man omrørte ved 80°C under et hydrogengastryk på 5 kg/cm^2 i 4 timer. Efter fjernelse af hydrogengassen udtømtes reaktionsblandingen, og katalysatoren fjernedes.

Opløsningen koncentreredes til tørhed, og der sattes methanol til remanensen til udfældning af krystaller, som derefter opsamledes ved filtrering og omkrystalliseredes af methanol til opnåelse af 1,3 g 6-(1-piperazinyll)-3,4-dihydrocarbostyryl, smp. $224-231,5^{\circ}\text{C}$.

25

Eksempel 9

2-Nitro-5-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyll]kannelsyre (8,8 g) opløstes i 88 ml DMF, og opløsningen tilsattes 1,6 g Raney-nikkel-katalysator og omsattes ved 80°C i 4 timer under et hydrogengastryk på 3 kg/cm^2 under anvendelse af Parr's apparat. Efter fjernelse af hydrogengassen udtømtes reaktionsblandingen, og katalysatoren fjernedes. Opløsningen koncentreredes til tørhed, og der sattes methanol til remanensen til udfældning af krystaller, som derefter opsamledes ved filtrering og omkrystalliseredes af DMF og derpå af chloroform-methanol til opnåelse af 5,8 g 6-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyll]-3,4-dihydrocarbostyryl, smp. $238-239,5^{\circ}\text{C}$.

35

Eksempel 10

3-[2-Amino-5-{4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyl}-phenyl]propionsyre (1 g) opløstes i en opløsningsmiddelblanding bestående af chloroform og methanol, og 5 til opløsningen sættes 1 ml koncentreret saltsyre. Den opnåede blanding omrørtes i 1 time ved stuetemperatur. Efter afdestillation af opløsningsmidlet omkrystalliseredes remanensen af ethanol-chloroform til opnåelse af 10 dihydrocarbostyryl, smp. 238-239,5°C, farveløse granuler.

Eksempel 11

3-[2-Acetylamino-5-{4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyl}-phenyl]propionsyre (10 g) opløstes i diphenyl-15 ether (100 ml), og opløsningen omrørtes ved 90-100°C. Efter fortsættelse af reaktionen i 8 timer hældtes reaktionsblandingen ud i vand, og de udfældede krystaller opsamledes ved filtrering. De således opnåede krystaller underkastedes kolonnechromatografi på silicagel til ad-20 skillelse og omkrystalliseredes derefter af methanol-chloroform til opnåelse af 1,2 g 6-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyl]carbostyryl, smp. 265-266,5°C (de-komp.), gule granuler.

Eksempel 12

25 2-Amino-5-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyl]-kaneltsyre (5 g) opløstes i DMF (50 ml), og der sættes 5 g palladium-carbon (0,5 g) til opløsningen. Blandingen omsættes ved 80°C i 4 timer under anvendelse af Parr's apparat ved et hydrogengastryk på 3 kg/cm². Efter fjernelse af hydrogengassen blev indholdet udtømt. Efter fjernelse af katalysatoren koncentreredes reaktionsblandingen til det halve af det oprindelige rumfang og hældtes ud i en stor mængde vand. De udfældede krystaller opsamledes 35 ved filtrering og omkrystalliseredes af ethanol-chloroform til opnåelse af 2,9 g 6-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyl]-3,4-dihydrocarbostyryl, smp. 238-239,5°C, farveløse granuler.

Farmakologiske forsøg

Metode til tabel 1

Isolerede blod-perfuserede sinoatrialknudepræparater.

Der udførtes forsøg på fuldt udviklede bastard-
5 hunde af begge køn. Sinoatrialknudepræparaterne opnåedes
fra hunde af en vægt på 8-13 kg, der var blevet anæste-
tiseret med pentobarbitalnatrium, (30 mg/kg i.v.), ind-
givet heparinnatrium (1000 E/kg i.v.) og tappet for blod.
Præparatet bestod i det væsentlige af det højre atrium og
10 anbragtes i en kold Tyrode's opløsning. Præparatet an-
bragtes i et glas med vandkappe holdt på ca. 38°C og
kryds-cirkuleredes gennem den kanylerede højre koronar-
arterie med blod fra en donorchund ved et konstant tryk
på 100 mm Hg. De som donorer anvendte hunde havde en
15 legemsvægt på 18-27 kg og anæstetiseredes med pentobarbi-
talinatrium (30 mg/kg i.v.). Der blev indgivet heparinna-
trium i en dosis på 1000 E/kg i.v. Den ved det højre
atrium udviklede tension målt med en strain-gauge-
transducer. Det højre atrium belastedes med en vægt på
20 ca. 1,5 g. Sinusfrekvensen målt med hjælp af et kar-
diotachometer, som sættes i gang ved udviklet tension i
det højre atrium. Blodstrømmen gennem den højre koronar-
arterie målt med hjælp af en elektromagnetisk strøm-
ningsmåler. Registreringen af udviklet tension, sinus-
25 frekvensen og blodstrømmen blev foretaget på kort med en
blækskrivende rektigraf. Detaljer om præparatet er ble-
vet beskrevet af Chiba et al. (Japan. J. Pharmacol. 25,
433-439, 1975; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.
289, 315-325, 1975). Forbindelserne i rumfang på 10-30
30 µl injiceredes intra-arterielt på 4 sekunder. De inotro-
pe virkninger af forbindelserne udtrykkes som en pro-
centdel af den udviklede tension før injektionen af for-
bindelserne. Virkningerne af forbindelserne på sinusfre-
kvensen (slag/min.) eller blodstrømmen (ml/min.) udtryk-
35 kes som en forskel mellem værdierne før og efter injek-
tionen af forbindelserne.

De opnåede resultater er anført i tabel 1.

Prøveforbindelse.

1. 6-[4-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyll]-3,4-dihydrocarbostyryl.

2. 6-[4-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyll]carbostyryl.

Tabel 1

10	Prøveforbindelse	Dosis (n mol)	% Ændring i kontraktion af atrialmuskulatur	Ændring i hastighed af koronarblodstrøm
				(ml/min.)
	1	100	79,6	1,2
	2	300	145	1,4

Metode til tabel 2

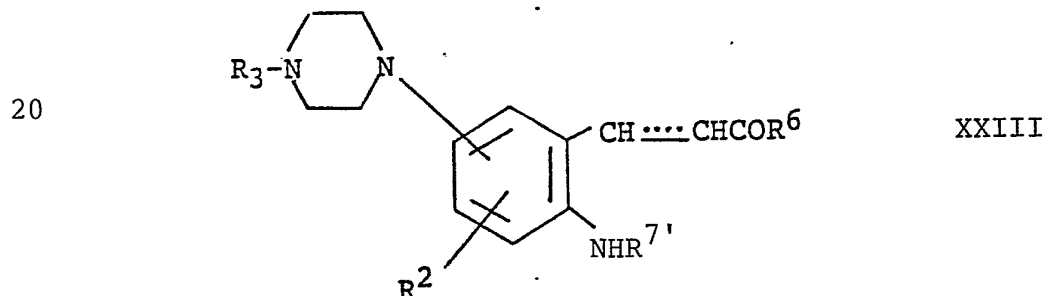
Isolerede blod-perfuserede papillarmuskelpreparater.

Der udførtes forsøg på fuldt udviklede bastardhunde af begge køn. Papillarmuskelpreparaterne opnåedes fra hunde af en vægt på 8-13 kg, der var blevet anæstetiseret med pentobarbitalnatrium (30 mg/kg i.v.), indgivet heparinnatrium (1000 E/kg i.v.) og tappet for blod. Preparatet var i det væsentlige den forreste papillarmuskel udskåret sammen med det ventrikulære septum og anbragtes i kold Tyrode's opløsning. Preparatet anbragtes i et glas med vandkappe holdt på ca. 38°C og kryds-cirkuleredes gennem den kanylerede forreste septalarterie med blod fra en donorhund ved et konstant tryk på 100 mm Hg. De som donorer anvendte hunde havde en legemsvægt på 18-27 kg og anæstetiseredes med pentobarbitalnatrium (30 mg/kg i.v.). Der blev indgivet heparinnatrium i en dosis på 1000 E/kg i.v. Papillarmusklen blev drevet med rektangulær impuls på ca. 1,5 gange tærskelspændingen (0,5--3 V) og med en varighed på 5 millisekunder ved en fast frekvens på 120 slag/min. gennem bipolare pacingelektroder. Tension udviklet af papillarmusklen målt med en strain-gauge-transducer. Musklen belastedes med en vægt på ca. 1,5 g. Blodstrømmen gennem den forreste septal-

arterie målttes ved hjælp af en elektromagnetisk strøm-
ningsmåler. Registreringen af udviklet tension og blod-
strømmen blev foretaget på kort med en blækskrivende
rektigraf. Detaljer om præparatet er blevet beskrevet
5 af Endoh og Hashimoto (Am. J. Physiol. 218, 1459-1463,
1970). Forbindelserne i rumfang på 10- 30 μ l injiceredes
intra-arterielt på 4 sekunder. De inotrope virkninger
af forbindelserne udtryktes som en procentdel af den ud-
viklede tension før injektionen af forbindelserne. Virk-
10 ningerne af forbindelserne på blodstrømmen udtrykkes som
en forskel (ml/min.) mellem værdierne før og efter in-
jektionen af forbindelserne.

P A T E N T K R A V

- 15 1. Substituerede piperazino-substituerede phenyl-
carboxylsyreforbindelser, k e n d e t e g n e t ved,
at de har formlen XXIII



- 25 hvori
 R^2 betegner et hydrogenatom eller en C_1 - C_6 -alkoxy-
 gruppe,
 R^3 betegner et hydrogenatom, en C_1 - C_6 -alkanoylgruppe,
 en furoylgruppe, en pyridylcarbonylgruppe, en C_1 - C_6 -
 30 alkansulfonylgruppe, en C_1 - C_6 -alkoxycarbonylgruppe,
 en C_1 - C_6 -alkoxycarbonyl- C_1 - C_6 -alkylgruppe, en phenyl-
 sulfonylgruppe, der kan være substitueret 1-3 gange
 med en C_1 - C_6 -alkylgruppe i phenylringen, en C_1 - C_6 -al-
 kylgruppe, en C_2 - C_6 -alkenylgruppe, en C_2 - C_6 -alkynyl-
 35 gruppe, en phenylcarbonylgruppe, en phenyl- C_1 - C_6 -alkyl-
 gruppe eller en phenyl- C_1 - C_6 -alkanoylgruppe, hvor hver
 af nævnte phenylcarbonylgruppe, phenyl- C_1 - C_6 -alkylgrup-

pe og phenyl- C_1-C_6 -alkanoylgruppe kan være substitue-
ret i phenylringen med 1-3 substituenten valgt blandt
en C_1-C_6 -alkoxygruppe, et halogenatom, en C_1-C_6 -alkyl-
gruppe, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe,
5 en hydroxygruppe, en C_1-C_6 -alkanoylaminogruppe, en
 C_1-C_6 -alkylthiogruppe og en C_1-C_6 -alkanoyloxygruppe,
eller med en C_1-C_4 -alkylendioxygruppe,

R^6 betegner en hydroxygruppe eller en lavere alkoxygrup-
pe, $R^{7'}$ betegner et hydrogenatom eller en C_1-C_6 -alkanoylgruppe, og
10 $\text{---}\cdot\cdot\cdot\text{---}$ betegner en enkeltbinding eller en dobbeltbinding, eller er
salte heraf med en saltdannende kation, med det forbehold, at når
 $\text{---}\cdot\cdot\cdot\text{---}$ betegner en enkeltbinding, R^6 betegner en hydroxygrup-
pe, R^2 betegner et hydrogenatom, og R betegner en ami-
nogruppe, da kan R^3 ikke være en methylgruppe.

15 2. Forbindelser eller salte heraf ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at R^3 betegner en phenyl-
carbonylgruppe med 1 til 3 C_1-C_6 -alkoxygrupper i phe-
nylringen, R^2 betegner hydrogen, og substituenten

20 $R^3\text{---}\text{N}\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}\text{N}\text{---}$ er knyttet til para-stillingen i forhold

til gruppen R.

3. Forbindelser eller salte heraf ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at R betegner en amino-
25 gruppe, og R^6 betegner en hydroxygruppe.

4. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at det er 3-{2-amino-5-[4-(3,4-dimethoxyben-
zoyl)-1-piperazinyl]phenyl}propionsyre.

5. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
30 n e t ved, at det er natrium-3-{2-amino-5-[4-(3,4-di-
methoxybenzoyl)-1-piperazinyl]phenyl}propionat.

6. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at det er kalium-3-{2-amino-5-[4-(3,4-di-
methoxybenzoyl)-1-piperazinyl]phenyl}propionat.

35 7. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at det er ammonium-3-{2-amino-5-[4-(3,4-
dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyl]phenyl}propionat.