



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(21) Patentansøgning nr.: 0997/81

(22) Indleveringsdag: 05 mar 1981

(41) Alm. tilgængelig: 07 sep 1981

(44) Fremlagt: 20 mar 1989

(5) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 06 mar 1980 JP 28805/80 20 aug 1980 JP 115022/80

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

(72) Opfinder: Kazuo *Banno; JP, Takafumi *Fujioaka; JP, Masaaki *Osaki; JP, Kazuyuki *Nakagawa; JP

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 215/22

C 07 D 401/06

C 07 D 405/12

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af carbostyrliderivater

(56) Fremdragne publikationer

Andre publikationer. JP offentliggjorte patent-
ansøgninger nr. 16478/1979 og nr. 118771/1976

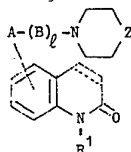
(57) Sammen drag:

logenatom, en alkyl-, alkoxy-, alkoxy-carbonyl-, carboxyl-, alkylthio-, alkanoyl-, hydroxyl-, nitro-, amino-, cyano- og alkylendioxygruppe, en phenylalkyl- eller 1,2,3,4-tetrahydronaphthylgruppe; R⁴ er en phenylgruppe substitueret 1 til 3 gange med et halogenatom, en alkyl-, alkoxy- og alkylendioxygruppe, en phenylalkyl-, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl- eller en 2-oxo-benzimidazol-1-yl-gruppe; R³ er et hydrogenatom, en hydroxyl- eller alkanoylgruppe; og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrlskelettet er en enkelt eller dobbeltbinding, fremstillet ved forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne er centralnervesystemkontrollerende midler og antitumorlægemidler.

997-81

Carbostyrliderivater og salte deraf med formelen:



hvor R¹ er et hydrogenatom, en alkyl-, phenylalkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe; A er en -CO-, -CH(OH)-, -CH=C- eller -CH₂-CH-gruppe (hvor R² er et hydrogenatom eller en alkylgruppe); B er en alkylgruppe; l er 0 eller 1, idet l er 1, dersom A er en -CO- eller -CH(OH)-gruppe,

Z er en <N-R³, <C-R⁴ eller <C(R⁴)(R⁵)> gruppe (hvor R³ er en phenylgruppe substitueret 1 til 3 gange med et ha-

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte carbostyrilderivater med den i kravets indledning almene formel 1.

5 De omhandlede carbostyrilderivater udviser antihistaminvirkninger og centralnervesystemkontrollerende virkninger, og de er værdifulde som antihistaminmidler og centralnervesystemkontrollerende midler.

10 De omhandlede carbostyrilderivater har stærkt kontrollerende indvirkning på kampbevægelser hos mus, der er isoleret enkeltvis fra de andre gennem en længere tid. Når de således sammenlignes med Diazepam, der er en velkendt forbindelse med disse særlige virkninger, så udviser de omhandlede forbindelser særdeles glimrende kontrollerende virkning på kampbevægelsen hos mus, hvorfor de omhandlede forbindelser er værdifulde, specielt som sedativer, som 15 angsthæmmende lægemidler, og som anti-manisk-depressive psychose-midler. Yderligere har de omhandlede forbindelser stærk evne til at forøge anæstesi og søvn, hvor de anvendes sammen med anæstetika og hypnotika. De omhandlede forbindelser er også værdifulde som præ-anæstetiske og søvninducerende midler udover den ovenfor nævnte 20 stærke kontrol med kampbevægelse hos mus.

Yderligere har de omhandlede forbindelser, hvad angår virkningen på centralnervesystemet, forskellige farmakologiske virkninger i form af muskelafslappende virkning, 25 ptosis-virkning, hypotermisk virkning, spontan bevægelseskontrollerende virkning, kontrol af hypermotion hos rotter, hvis lugtekolbe er fjernet (OB-rotter), anti-methanphetaminvirkning, methanphetamingruppe-toxicitets-sænkende virkning, analgetisk virkning og anti-epinephrin 30 virkning, men de udviser kun svage virkninger på anticholin-virkningen, hjerte-hæmmende virkning og katalepsi-inducerende virkning. Derfor er de omhandlede forbindelser værdifulde som centralnervesystemkontrollerende 35 midler, som f.eks. som centralmuskelafslappende midler,

søvninducerende midler, præ-operative midler, anti-schizophreniske midler, sedativa, beroligende midler, anti-manisk-depressive psykosemidler, antipyretiske midler, analgetiske midler og depressorer uden at vise bivirkninger, som f.eks. tørstfølelse, konstipation, tachycardi, parkinsonisme og/eller forsinket dyscinesi, der ses hos almindelige centralnervesystem-kontrollerende midler.

De omhandlede forbindelser udviser også antihistaminvirkninger med følgende træk, og de er derfor værdifulde som antihistamin-midler. Som beskrevet i forskellige medicinske og farmaceutiske publikationer, som f.eks. Goodman-Gilman's: "Pharmacology" (første bind), "YAKUBUTSU CHIRYO NO KISO TO RINSHO" (Fundamental and Clinic of Pharmacotherapy), side 781-835 [publiceret af Hirokawa Shoten Co., (1974)]; "SHIN-OYO YAKURIGAKU" (New Applied Pharmacology) af Hisashi Uno, side 307 til 319 [publiceret af Nagai Shoten Co., (1970)] "SHIN-YAKU TO RINSHO" (Journal of New Remedies & Clinic), bind 20, nr. 11, side 129-133 (1971); og "KISO TO RINSHO" (Laboratory and Clinic), bind 10, nr. 10, side 17-27 (1976), så hæmmer et antihistamin-middel sædvanligvis ikke isoleringen af kombineret type histamin dannet ved antigen-antistof-reaktionen ved allergier, men hæmmer kombinationen (en kompetitiv antagonisme) af en aktiv type histamin med en histamin-acceptor, der udviser anti-histaminvirkning. De omhandlede antihistamin-midler er derfor effektive som behandlingsmidler og som profylaktiske midler til forskellige allergiske sygdomme og symptomer, der er forårsaget af kombinationen af histamin og histamin-acceptor, f.eks. allergiske symptomer i luftrøret, som nysen, snøften, prikken i øjnene, i næse og svelg, høfeber, pollinosis, akut urticaria (kløen, ødem, opsvulmen og lignende), vaskulære ødemer, pruritus, atopisk dermatitis, insektbid, kontakt-type dermatitis, som f.eks. "urushi kabure" (giftig egefeu-forgiftning), urticaria og ødematøse sygdomme ved sebumsygdomme, allergisk rhinitis, allergisk conjunctivitis

eller corneitis. Yderligere kan de omhandlede forbindelser også anvendes som supplerende midler til at kure systemisk anaphylaxis, i hvilket autacoider, bortset fra histamin, kan spille en vigtig rolle.

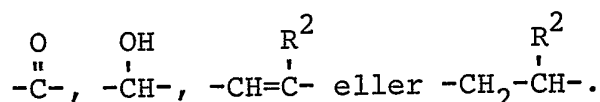
- 5 Visse carbostyrilderivater, der udviser værdifulde farmakologiske virkninger, som f.eks. anti-inflammatorisk virkning, hæmmende virkning på blodpladeaggregationen, centralnervesystem-kontrollerende virkninger og β -adrenergisk nerveblokerende virkning, er velkendte i litte-
10 raturen og er f.eks. beskrevet i USA-patentskrift nr. 3 994 900, 4 147 869; DOS nr. 2 303 027, 2 711 719; japansk patentansøgning (offentliggjort) nr. 106 977/1975 og 142 576/1975. Imidlertid omhandler disse tidligere litteraturangivelser ikke, at carbostyrilderivaterne udvi-
15 ser antihistamin-virkning.

- På den anden side er andre carbostyrilderivater kendte for at have antihistamin-virkninger, således som f.eks. angivet i DE offentliggørelsesskrifter 2 912 105, japansk patentans. (offentliggjort) nr. 16478/1979, 2693/1980, 89221/1980 og 89222/
20 1980. Imidlertid er de velkendte carbostyrilderivater, der udviser antihistamin-virkning, forskellig fra de omhandlede carbostyrilderivater, hvad angår typen og de substituerede stillinger af de substituerende grupper.

- Yderligere omhandler europæisk patentansøgning nr. 5828
25 et phenylpiperazino-propoxy-indolin- eller quinolin-derivat, der kan anvendes som psychotropisk og cardiovasculært middel. Europæisk patentansøgning nr. 6506 omhandler piperaziny-alkoxy-quinolin-derivater, der kan anvendes som anti-allergiske midler. Imidlertid er disse derivater at-
30 ter forskellige fra de omhandlede carbostyrilderivater, hvad angår typen af de substituerende sidekædegrupper.

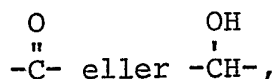
I de tidligere kendte carbostyrilderivater er hovedsidekæderne bundet til carbostyrilskelettets benzenring gen-

nem oxygenbinding (-O-), medens sidekæderne i de omhandlede forbindelser er bundet til carbostyrilskelettets 5- til 8-stillinger gennem en gruppe med formlen



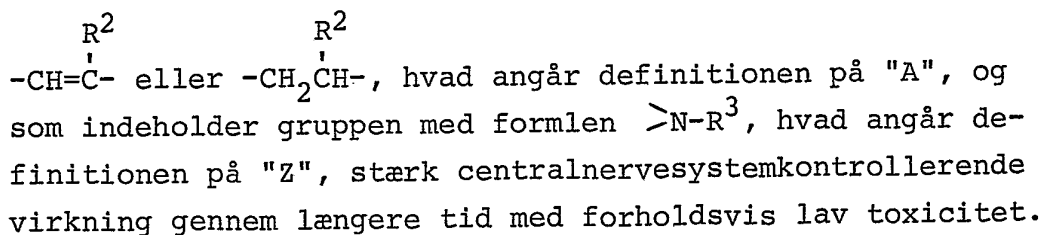
- 5 Imidlertid er visse andre carbostyrilderivater, der udviser farmakologiske virkninger, velkendte inden for tidligere litteratur, som f.eks. angivet i japansk patentansøgning (offentliggjort) nr. 118771/1976, 118772/1976, 9777/1978 og japansk patentskrift nr. 12515/1978, 12516/10 1978 og 16478/1979. Bindingen mellem sidekæden og carbostyrilskelettet i disse tidligere kendte carbostyrilderivater er lig med de omhandlede forbindelsers binding. Imidlertid er disse tidligere kendte derivater stadig forskellig fra de omhandlede forbindelser, hvad angår 15 typen af de substituerende sidekædegrupper.

Blandt de omhandlede forbindelser med formlen I, kan forbindelserne med gruppen



- hvad angår definitionen i forhold til "A", let nedbrydes 20 in vivo med forholdsvis svage bivirkninger over for leveren og viser sig som korttidsaktive centralnervesystemkontrollerende midler og antihistamin-midler. Blandt forbindelser, der indeholder en gruppe med formlen $>\text{N}-\text{R}^3$, 25 hvad angår definitionen på "Z", er disse virksomme som søvninducerende midler og præ-operative lægemidler.

Blandt forbindelserne med den almene formel I udviser forbindelser, der indeholder en gruppe med formlen



Yderligere udviser disse forbindelser også anti-dopamin-virkning såvel som anti-epinephrin-virkning og er særlig værdifulde som behandlingsmidler ved schizofreni og som analgetica.

- 5 Blandt forbindelserne med formel 1 udviser forbindelserne

med gruppen $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{array}$ for definitionen på "Z" svag central-

nervesystemkontrollerende virkning, men er i besiddelse af selektiv antihistamin-virkning og er derfor særlig værdifulde som antihistaminvirkende midler.

- 10 I den foreliggende beskrivelse med krav er de særlige eksempler på grupper, der er defineret med hensyn til A, B, R^1 , R^2 , R^4 og R^5 , angivet nedenfor.

- 15 Udtrykket "en $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxycarbonylgruppe" betyder en alkoxygruppe, hvori alkylgruppen er lige eller forgrenet, og som har 1 til 6 carbonatomer, og eksempler herpå omfatter methoxycarbonyl-, ethoxycarbonyl-, propoxycarbonyl-, isopropoxycarbonyl-, butoxycarbonyl-, tert.-butoxycarbonyl-, pentyloxycarbonyl- og hexyloxycarbonyl-grupper.

- 20 Udtrykket " $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylendioxygruppe" betyder en alkylendioxygruppe, hvori alkylengruppen er en lige eller forgrenet kæde, der har 1 til 4 carbonatomer, og eksempler herpå omfatter methylendioxy-, ethylendioxy-, trimethylendioxy- og tetramethylendioxygrupper.

- 25 Udtrykket "en $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkylthiogruppe" betyder en alkylthiogruppe, hvori alkylgruppen er lige eller forgrenet, og som indeholder 1 til 6 carbonatomer, og eksempler herpå omfatter methylthio-, ethylthio-, propylthio-, isopropylthio-, butylthio-, tert.-butylthio-, pentythio- og
30 hexylthiogruupper.

Udtrykket "en C_1-C_6 -alkylgruppe" betyder en lige eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer, og eksempler herpå omfatter methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, tert.-butyl-, pentyl- og hexylgrupper.

- 5 Udtrykket "en phenyl- C_1-C_6 -alkylgruppe" betyder en phenyl-alkylgruppe, hvori alkylgruppen er lige eller forgrenet, og som har 1 til 6 carbonatomer, og eksempler herpå omfatter benzyl-, 2-phenylethyl-, 1-phenylethyl-, 3-phenylpropyl-, 4-phenylbutyl-, 1,1-dimethyl-2-phenylethyl-, 5-phenylpentyl-,
10 6-phenylhexyl- og 2-methyl-3-phenylpropylgrupper.

Udtrykket "en C_2-C_6 -alkenylgruppe" betyder en lige eller forgrenet alkenylgruppe, der har 2 til 6 carbonatomer, og eksempler herpå omfatter vinyl-, allyl-, 2-butenyl-, 3-butenyl-, 1-methylallyl-, 2-pentenyl- og 2-hexenylgrupper.

- 15 Udtrykket "en C_2-C_6 -alkynylgruppe" betyder en lige eller forgrenet alkynylgruppe, der har 2 til 6 carbonatomer, og eksempler herpå omfatter ethynyl-, 2-propynyl-, 2-butylnyl-, 3-butylnyl-, 1-methyl-2-propynyl-, 2-pentylnyl- og 2-hexynylgrupper.

- 20 Udtrykket "halogenatom" betyder fluor-, chlor- brom- og iodatomer.

- Udtrykket "en C_1-C_6 alkoxygruppe" betyder en alkoxygruppe, hvori alkylgruppen er lige eller forgrenet med 1 til 6 carbonatomer, og eksempler herpå omfatter methoxy-, ethoxy-, propoxy-, isopropoxy-, butoxy-, tert.-butoxy-, pen-
25 tyloxy- og hexyloxygrupper.

- Udtrykket "en C_1-C_6 -alkanoylgruppe" betyder en lige eller forgrenet alkanoylgruppe med 1 til 6 carbonatomer, og eksempler herpå omfatter formyl-, acetyl-, propionyl- butyryl-, isobutyryl-, pentanoyl-, tert.-butylcarbonyl- og
30 hexanoylgrupper.

5 Udtrykket "en C_1 - C_6 alkylengruppe" betyder en lige eller
forgrenet alkylengruppe med 1 til 6 carbonatomer, og eks-
empler herpå omfatter methylen-, ethylen-, trimethylen-,
2-methyltrimethylen-, 2,2-dimethyltrimethylen-, 1-methyl-
trimethylen-, methylmethylen-, ethylmethylen-, tetramethyl-
10 en-, pentamethylen- og hexamethylengrupper.

Udtrykket "en substitueret phenylgruppe med 1 til 3 sub-
stituenten på phenylringen valgt blandt et halogenatom,
en C_1 - C_6 -alkylgruppe, en C_1 - C_6 -alkoxygruppe; eller en
substitueret phenylgruppe, der har en C_1 - C_4 alkylendi-
15 oxygruppe som substituenten" betyder en substitueret
phenylgruppe med 1 til 3 substituenten på phenylringen
valgt blandt et halogenatom, en alkylgruppe med 1 til 6
carbonatomer, en alkoxygruppe med 1 til 6 carbonatomer
eller en substitueret phenylgruppe med 1 til 4 alkylen-
20 dioxygrupper på phenylringen, og eksempler omfatter:
phenyl-, 2-chlorphenyl-, 3-chlorphenyl-, 4-chlorphenyl-,
2-fluorphenyl-, 3-fluorphenyl-, 4-fluorphenyl-, 2-brom-
phenyl-, 3-bromphenyl-, 4-bromphenyl-, 2-iodphenyl-, 4-
iodphenyl-, 3,4-methylenedioxyphenyl-, 3,4-ethylenedioxy-
25 phenyl-, 3,4-trimethylenedioxyphenyl-, 2,3-methylenedioxy-
phenyl-, 3,5-dichlorphenyl-, 2,6-dichlorphenyl-, 3,4-di-
chlorphenyl-, 3,4-difluorphenyl-, 3,5-dibromphenyl-,
3,4,5-trichlorphenyl-, 2-methylphenyl-, 3-methylphenyl-,
4-methylphenyl-, 2-ethylphenyl-, 3-ethylphenyl-, 4-ethyl-
30 phenyl-, 3-isopropylphenyl-, 4-hexylphenyl-, 3,4-dimethyl-
phenyl-, 2,5-dimethylphenyl-, 3,4,5-trimethylphenyl-,
2-methoxyphenyl-, 3-methoxyphenyl-, 4-methoxyphenyl-, 2-
ethoxyphenyl-, 3-ethoxyphenyl-, 4-ethoxyphenyl-, 4-iso-
propoxyphenyl-, 4-hexyloxyphenyl-, 3,4-dimethoxyphenyl-,
35 3,4-diethoxyphenyl-, 3,4,5-trimethoxyphenyl- og 2,5-di-
methoxyphenylgrupper.

Udtrykket "en substitueret phenylgruppe med 1 til 3 sub-
stituenten på phenylringen, valgt blandt et halogen-
atom, en C_1 - C_6 -alkylgruppe, en C_1 - C_6 -alkoxygruppe, en C_1 - C_6 -

alkoxycarbonylgruppe, carboxylgruppe, en C_1 - C_6 -alkylthiogruppe, en C_1 - C_6 -alkanoylgruppe, en hydroxylgruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe og en cyanogruppe; eller en substitueret phenylgruppe med en C_1 - C_4 -alkylendioxygruppe som substituenten på phenylgruppen" betyder en

5 substitueret phenylgruppe med 1 til 3 substituenters på phenylringen valgt blandt et halogenatom, en alkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer, en alkoxygruppe med 1 til 6 carbonatomer, en alkoxycarbonylgruppe med 1

10 til 6 carbonatomer, en carboxylgruppe, en alkylthio med 1 til 6 carbonatomer, en alkanoylgruppe med 1 til 6 carbonatomer, en hydroxylgruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe og en cyanogruppe; eller en substitueret phenylgruppe med en alkylendioxygruppe med 1 til 4

15 carbonatomer som substituenten på phenylringen, og eksempler herpå omfatter: phenyl-, 2-chlorphenyl-, 3-chlorphenyl-, 4-chlorphenyl-, 2-fluorphenyl-, 3-fluorphenyl-, 2-bromphenyl-, 3-bromphenyl-, 4-bromphenyl-, 2-iodphenyl-, 4-iodphenyl-, 3,5-dichlorphenyl-, 2,6-dichlorphenyl-, 3,4-

20 dichlorphenyl-, 3,4-difluorphenyl-, 3,5-dibromphenyl-, 3,4,5-trichlorphenyl-, 2-methylphenyl-, 3-methylphenyl-, 4-methylphenyl-, 2-ethylphenyl-, 3-ethylphenyl-, 4-ethylphenyl-, 3-isopropylphenyl-, 4-hexylphenyl-, 3,4-dimethylphenyl-, 2,5-dimethylphenyl-, 3,4,5-trimethylphenyl-, 2-

25 methoxyphenyl-, 3-methoxyphenyl-, 4-methoxyphenyl-, 2-ethoxyphenyl-, 3-ethoxyphenyl-, 4-ethoxyphenyl-, 4-isopropoxyphenyl-, 4-hexyloxyphenyl-, 3,4-dimethoxyphenyl-, 3,4-diethoxyphenyl-, 3,4,5-trimethoxyphenyl-, 2,5-dimethoxyphenyl-, 2-carboxyphenyl-, 3-carboxyphenyl-, 4-carboxy-

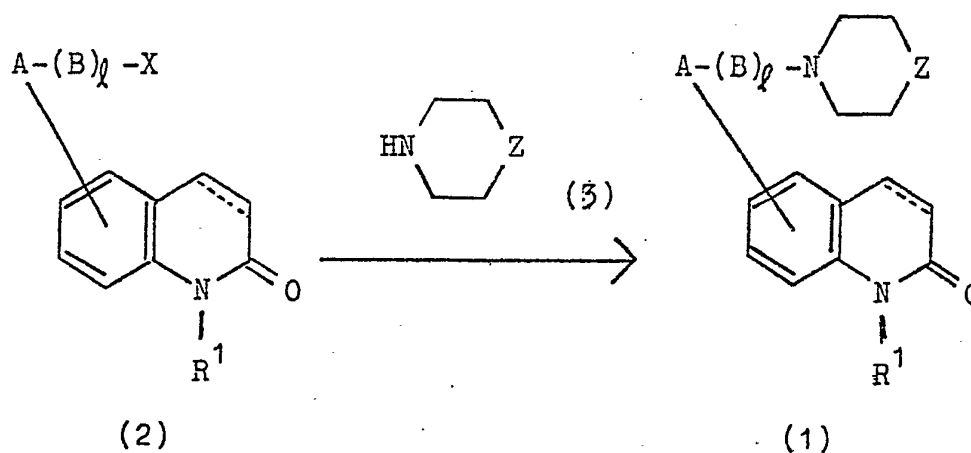
30 phenyl-, 3,4-dicarboxyphenyl-, 2-methoxycarbonylphenyl-, 3-methoxycarbonylphenyl-, 4-methoxycarbonylphenyl-, 2-ethoxycarbonylphenyl-, 3-ethoxycarbonylphenyl-, 4-ethoxycarbonylphenyl-, 4-isopropoxycarbonylphenyl-, 4-hexyloxycarbonylphenyl-, 3,4-diethoxycarbonylphenyl-, 2-methyl-

35 thiophenyl-, 3-methylthiophenyl-, 4-methylthiophenyl-, 2-ethylthiophenyl-, 3-ethylthiophenyl-, 4-ethylthiophenyl-, 4-isopropylthiophenyl-, 4-hexylthiophenyl-, 3,4-dimethylthiophenyl-, 2-acetylphenyl-, 3-acetylphenyl-, 4-acetyl-

phenyl-, 4-formylphenyl-, 2-propionylphenyl-, 3-butyryl-
phenyl-, 4-hexanoylphenyl-, 3,4-diacetylphenyl-, 2-nitro-
phenyl-, 3-nitrophenyl-, 4-nitrophenyl-, 2,4-dinitrophenyl-,
2-aminophenyl-, 3-aminophenyl-, 4-aminophenyl-, 2,4-diami-
5 nophenyl-, 2-cyanophenyl-, 3-cyanophenyl-, 4-cyanophenyl-,
2,4-dicyanophenyl-, 3,4-methylenedioxyphenyl-, 3,4-ethylen-
dioxyphenyl-, 2,3-methylenedioxyphenyl-, 3-methyl-4-chlor-
phenyl-, 2-chlor-6-methylphenyl-, 2-methoxy-3-chlorphenyl-,
2-hydroxyphenyl, 3-hydroxyphenyl-, 4-hydroxyphenyl-, 3,4-
10 dihydroxyphenyl- og 3,4,5-trihydroxyphenylgrupper.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved
det i kravets kendetegnende del angivne og et foretruk-
kent eksempel på fremgangsmåden ifølge opfindelsen er
angivet i nedenstående reaktionsskema:

15 Reaktionsskema_1



hvor X betegner et halogenatom, en lavere-alkensulfonyl-
oxygruppe, en aarylsulfonyloxygruppe eller en aralkylsul-
fonyloxygruppe; A, B, R¹, l, Z og carbon-carbon-bindin-
gen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrylskelettet har
20 den ovenfor anførte betydning.

Således fremstilles de omhandlede forbindelser med formel
1 ved at omsætte en forbindelse med den almene formel 2

med en forbindelse med den almene formel 3. Reaktionen udføres uden eller med et inert opløsningsmiddel ved stuetemperatur til ca. 200°C, fortrinsvis ved stuetemperatur til 150°C, og er løbet til ende i ca 1 til 30 timer.

Hvad angår det inerte opløsningsmiddel, kan en ether, som f.eks. dioxan, tetrahydrofuran, ethylenglycol, dimethylether og diethylether anvendes; en aromatisk carbonhydrid, som benzen, toluen eller xylen, kan anvendes; en laverealkohol, som f.eks. methanol, ethanol eller isopropanol, kan anvendes, og et polært opløsningsmiddel, som dimethylformamid, dimethylsulfoxid, hexamethylphosphoryltriamid, acetone og acetonitril, kan også anvendes.

Reaktionen udføres med fordel under anvendelse af en basisk forbindelse som et syrefjernende middel. Hvad angår det syrefjernende middel, kan nævnes kaliumcarbonat, natriumcarbonat, natriumhydroxid, natriumhydrogencarbonat, natriumamid, natriumhydrid, en tertiær amin, som f.eks. triethylamin, tripropylamin, pyridin eller quinolin.

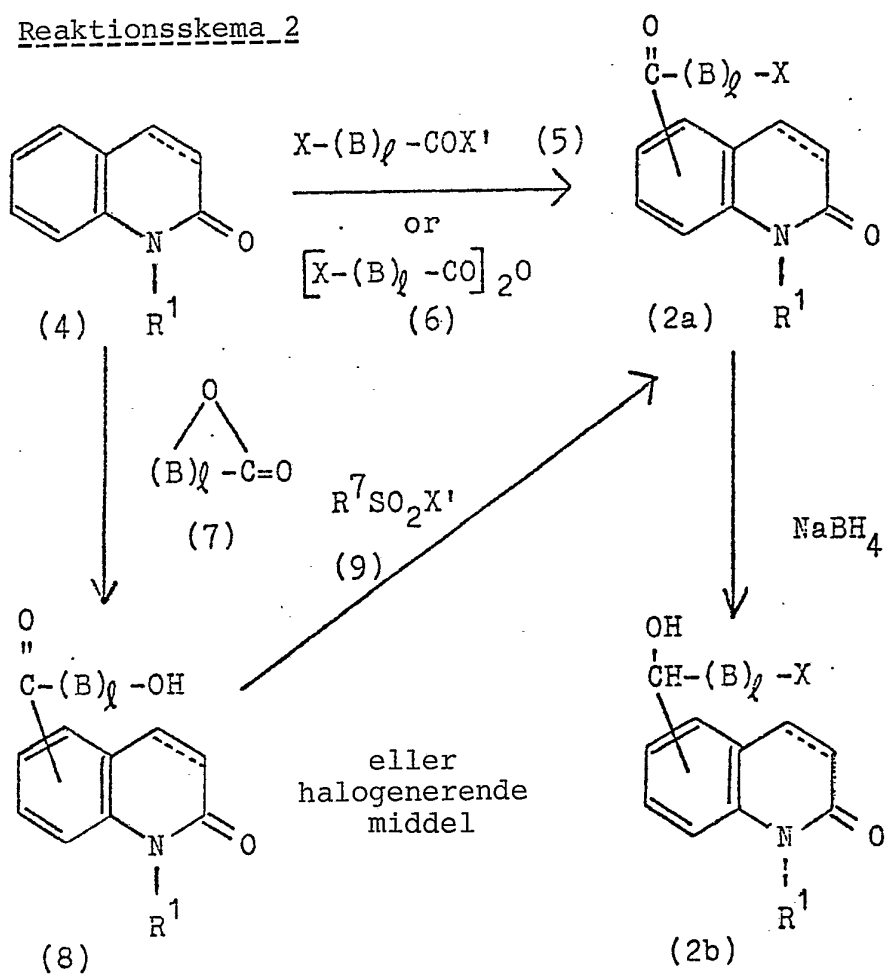
Reaktionen kan også udføres ved at tilsætte et alkalimetalioidid (som f.eks. kaliumiodid eller natriumiodid) eller hexamethylphosphoryltriamid som reaktionsaccelerator.

Mængdeforholdet mellem forbindelsen med den almene formel 2 og forbindelsen med den almene formel 3 i ovennævnte reaktionsskema er ikke underkastet nogen speciel begrænsning, og det kan vælges inden for et bredt område, idet det sædvanligvis er ønskeligt, at den sidstnævnte anvendes i en ækvimolær til en overskydende mængde, fortrinsvis fem gange den ækvimolære mængde, fortrinsvis en ækvimolær til 1,2 gange den molære mængde af den førstnævnte.

Forbindelsen med den almene formel 2 anvendes som udgangs-
materiale ved reaktionen i reaktionsskemaet 1 og omfatter
enten kendte forbindelser eller hidtil ukendte forbindel-
ser, og sådanne forbindelser fremstilles ved følgende re-
aktion angivet i skemaerne 2 til 10.

Forbindelserne med den almene formel 3 anvendes som et an-
det udgangsmateriale i reaktionsskemaet 1 og er en velkendt
forbindelse, og det kan let fremstilles ved fremgangsmåden
omhandlet i japansk patentansøgning (offentliggjort) nr.
2693/1980, 160389/1979 eller DE offentliggørelsesskrift nr.
2 912 105 eller ved en fremgangsmåde, der er lig med, hvad
der tidligere er angivet inden for litteraturen.

Reaktionsskema 2



hvor X' betegner halogen; R^7 betegner en lavere-alkyl-
gruppe, en arylgruppe eller en aralkylgruppe; R^1 , B, X,

Reaktionen af en forbindelse med den almene formel 4 med en forbindelse med den almene formel 5 eller en forbindelse med den almene formel 6 benævnes sædvanligvis en Friedel-Crafts-reaktion, og denne reaktion udføres i et opløsningsmiddel i nærværelse af en Lewis-syre. Hvad angår opløsningsmidlet i denne reaktion, er et almindeligt anvendt opløsningsmiddel ved denne reaktion f.eks. carbondisulfid, nitrobenzen, chlorbenzen, dichlormethan, dichlorethan, trichlorethan eller tetrachlorethan. Hvad angår Lewis-syren, der anvendes ved denne reaktion, anvendes fortrinsvis f.eks. aluminiumchlorid, zinkchlorid, ferrichlorid, stannichlorid, bortribromid, bortrifluorid, en polyphosphorsyre, en koncentreret svovlsyre. Mængdeforholdet af Lewis-syren, der anvendes, kan vælges, som det passer, men sædvanligvis er den anvendte mængde syre 2 til 6 gange den molære mængde, fortrinsvis 3 til 4

gange den molære mængde af forbindelsen med formel 4. Mængdeforholdet mellem en forbindelse med den almene formel 5 eller 6 og mængden af forbindelsen med den almene formel 4 er sædvanligvis således, at den førstnævnte anvendes i en ækvimolær mængde eller mere, fortrinsvis 1 til 2 gange den molære mængde af den sidstnævnte. Reaktionstemperaturen kan vælges tilfældigt, og sædvanligvis udføres reaktionen ved 20° til 120°C, fortrinsvis ved 40 - 70°C. Reaktionstiden varierer afhængigt af udgangsmaterialerne, af katalysatorerne og reaktionstemperaturen, og sædvanligvis er reaktionen løbet til ende i løbet af 0,5 - 24 timer, fortrinsvis 0,5 - 6 timer.

Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 4 med en forbindelse med den almene formel 7 kan udføres ved en fremgangsmåde, der er lig med fremgangsmåden ved omsætningen af en forbindelse med den almene formel 4 med en forbindelse med den almene formel 5 eller 6.

Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 8 med en forbindelse med den almene formel 9 udføres i nærværelse af et syrefjernende middel i et passende inert opløsningsmiddel, sædvanligvis ved -30 - 50°C, fortrinsvis ved 0°C til stuetemperatur, i 1 til 12 timer. Mængdeforholdet mellem en forbindelse med den almene formel 8 og en forbindelse med den almene formel 9 kan vælges tilfældigt inden for et bredt område, og sædvanligvis anvendes sidstnævnte i en ækvimolær mængde eller mere, fortrinsvis 1 til 2 gange den molære mængde af den førstnævnte. Hvad angår inerte opløsningsmidler, kan nævnes en halogeneret carbonhydrid, som methylenchlorid eller chloroform, en aromatisk carbonhydrid, som benzen eller toluen, og dimethylsulfoxid, dimethylformamid eller pyridin.

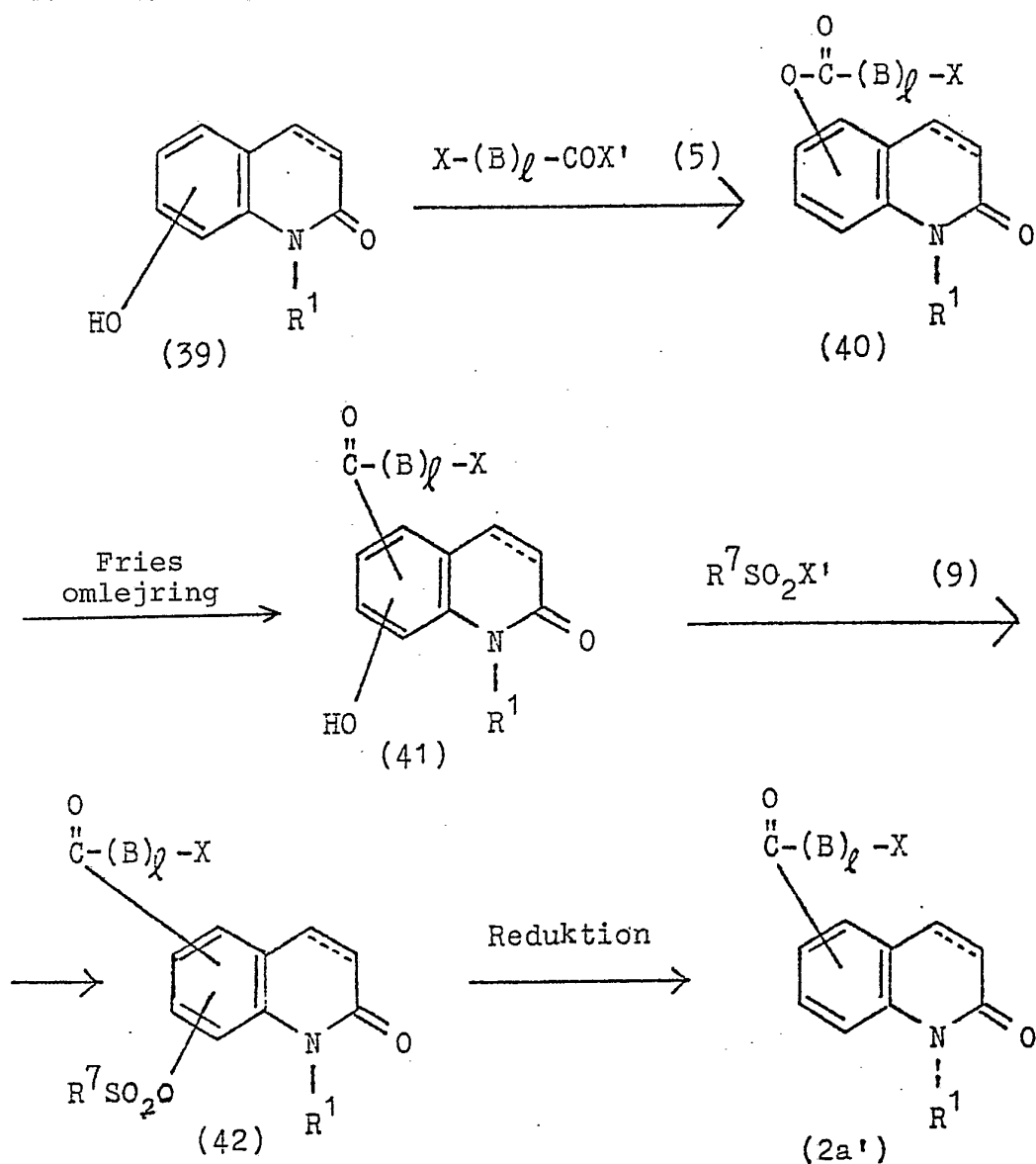
I den almene formel 9 kan arylgruppen betegnet med R⁷ for eksempel være en substitueret eller usubstitueret arylgruppe, herunder phenyl-, 4-methylphenyl-, 2-methylphenyl-,

4-nitrophenyl-, 4-methoxyphenyl-, 3-chlorphenyl-, naphthyl-
grupper og lignende, og en aralkylgruppe, som f.eks. en
substitueret eller usubstitueret aralkylgruppe, herunder
benzyl-, 2-phenylethyl-, 4-phenylbutyl-, 4-methylbenzyl-,
5 2-methylbenzyl-, 4-nitrobenzyl-, 4-methoxybenzyl-, 3-
chlorbenzyl- eller α -naphthylmethylgrupper.

Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 8 med
et halogenerende middel udføres i et passende inert op-
løsningsmiddel. Som halogenerende middel til denne om-
10 sætning kan nævnes N,N-diethyl-1,2,2-trichlorvinylamid,
phosphorpentachlorid, phosphorpentabromid, phosphorox-
chlorid, thionylchlorid og lignende. Hvad angår det
inerte opløsningsmiddel, kan anvendes en ether, som for
eksempel dioxan, tetrahydrofuran og lignende, og et halo-
15 generet carbonhydrid, som for eksempel chloroform og meth-
ylenchlorid. Mængdeforholdet mellem forbindelsen med den
almene formel 8 og mængden af det halogenerende middel er
mindst to gange den molære mængde, idet der sædvanligvis
anvendes et overskud af sidstnævnte i forhold til den
20 førstnævnte forbindelse. Omsætningen udføres sædvanligvis
ved stuetemperatur til ca. 100°C, fortrinsvis ved stue-
temperatur til 70°C, og er løbet til ende i løbet af 1 til
24 timer.

Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 2a
25 med natriumborhydrid udføres i et passende opløsningsmid-
del ved en temperatur på fra -60 til 50°C, fortrinsvis ved
-30°C til stuetemperatur, i 10 minutter til ca. 3 timer.
Hvad angår det inerte opløsningsmiddel kan nævnes vand,
en lavere-alkohol, som f.eks. methanol, ethanol, propanol
30 og lignende, en ether, som f.eks. dioxan og tetrahydrofu-
ran og lignende. Mængdeforholdet mellem natriumborhydrid
og mængden af forbindelsen med den almene formel 2a er
mindst en ækvimolær mængde, fortrinsvis 1 til 3 gange den
molære mængde, i forhold til forbindelsen med den almene
35 formel 2a.

Reaktionsskema 2a



hvor R^1 , R^7 , B , l , X , X' og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilskelettet er som tidligere defineret. Den substituerede stilling

af en gruppe med formelen $\overset{O}{\parallel}C-(B)_l-X$ i den almene formel 41 er en ortho- eller para-stilling til hydroxylgruppen.

Omsætningen af en kendt forbindelse med den almene formel 39 med en kendt forbindelse med den almene formel 5 udføres i nærværelse af en almindelig Lewis-syre, som f.eks. aluminiumchlorid, zinkchlorid, ferrichlorid, stan-

nichlorid eller lignende, som katalysator. Reaktionen kan udføres med eller uden opløsningsmiddel. Som opløsningsmiddel kan anvendes carbondisulfid, nitrobenzen, ether, dioxan og lignende. Ved denne reaktion er mængden af halogenacetylhalogenid i forhold til mængden af hydroxycarbostyryl en ækvimolær mængde eller et stort overskud, fortrinsvis 1,5 til 5 gange den molære mængde af den førstnævnte i forhold til den sidstnævnte. Reaktionen udføres ved en temperatur på fra -10° til 100°C , fortrinsvis ved 0° til 60°C .

Omlejringen af en forbindelse med den almene formel 40 er kendt som Fries-omlejringen, og omsætningen udføres i nærværelse af en almindelig Lewis-syre, f.eks. aluminiumchlorid, zinkchlorid, ferrichlorid, stannichlorid eller lignende, som katalysator. Reaktionen kan udføres med eller i et opløsningsmiddel. Opløsningsmidlet kan for eksempel være carbondisulfid, nitrobenzen, diethylether, dioxan eller lignende. Omsætningen udføres ved stuetemperatur til 150°C , fortrinsvis ved 50° til 100°C . Denne reaktion kan udføres i nærværelse af et halogenacetylhalogenid.

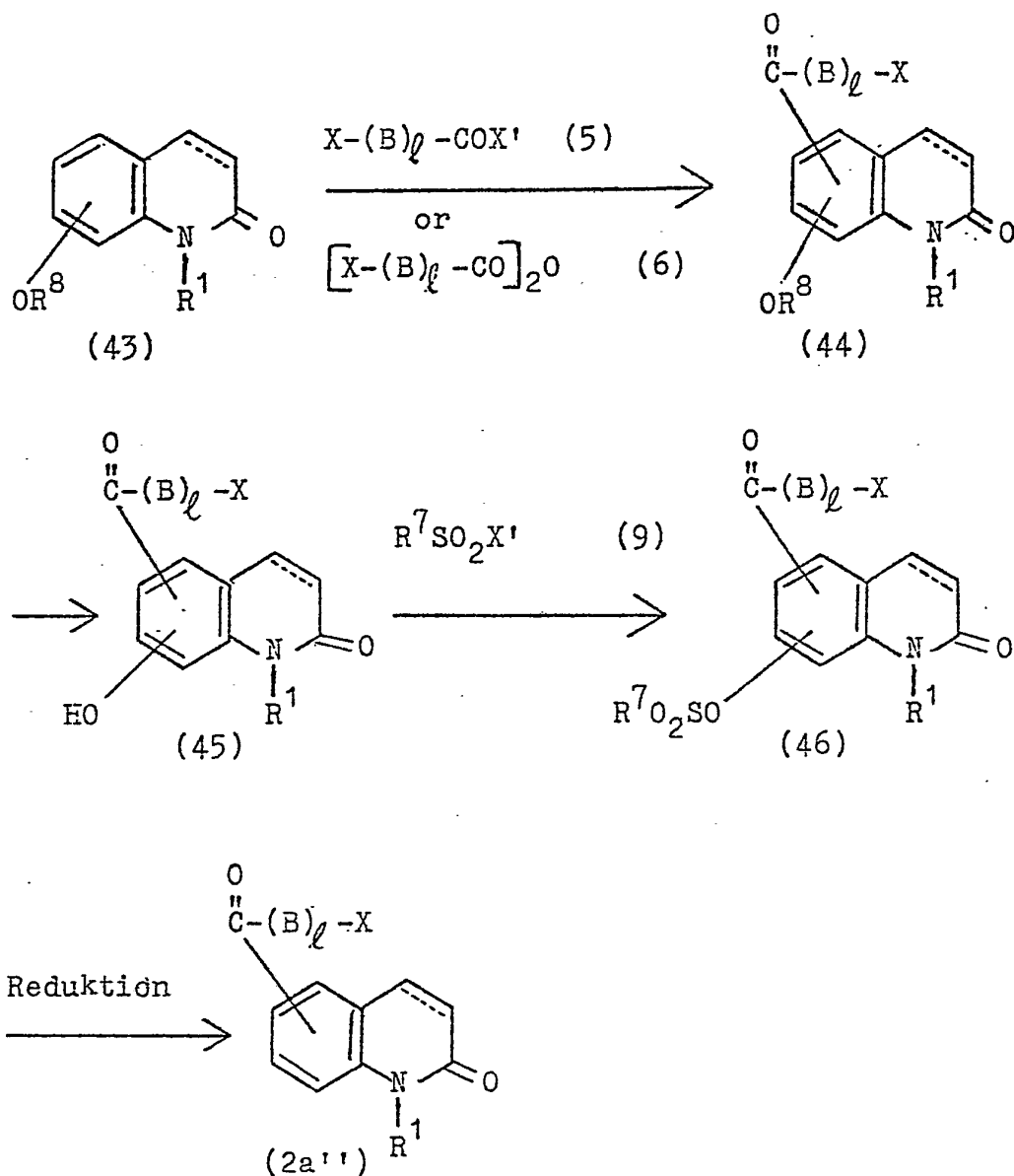
Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 41 med en forbindelse med den almene formel 9 udføres ved at omsætte en forbindelse med den almene formel 41 med et alkalimetallhydrid, som f.eks. natriumhydrid, kaliumhydrid og lignende; et alkalimetallamid, som f.eks. natriumamid, kaliumamid eller lignende; et alkalimetalsalt, som f.eks. metallisk kalium, metallisk natrium eller lignende; et alkalimetallalkoxid, som f.eks. natriummethoxid, natriumethoxid, kaliumethoxid eller lignende; et alkalimetallhydroxid, som f.eks. natriumhydroxid, kaliumhydroxid, lithiumhydroxid, eller et metalalkyl, som f.eks. lithium-n-butyl, for at indføre hydroxylgruppen i carbostyrylringen til det tilsvarende alkalimetalsalt. Omsætningen til opnåelse af alkalimetalsaltet kan udføres i et passende opløsningsmiddel,

som f.eks. et aromatisk carbonhydridopløsningsmiddel, som benzen, toluen, xylen eller lignende, n-hexan, cyclohexan, et opløsningsmiddel af ethertypen, som f.eks. diethylether, 1,2-dimethyloxyethan, dioxan, tetrahydrofuran, et aprotisk
5 polært opløsningsmiddel, som f.eks. dimethylformamid, hexamethylphosphoryltriamid, dimethylsulfoxid eller lignende, ved en temperatur på fra 0 til 200°C, fortrinsvis ved stuetemperatur, i 30 minutter til 5 timer. Det fremstillede alkalimetalsalt af hydroxycarbostyrilderivatet om-
10 sættes herefter med en forbindelse med den almene formel 9 ved en temperatur på fra 0 til 200°C, fortrinsvis ved 0°C til stuetemperatur i 1 til 5 timer, hvorved der fås en forbindelse med den almene formel 42. Mængden af alkalimetahydroxidet eller en forbindelse af alkalimetahydroxidet i forhold til mængden af en forbindelse med den
15 almene formel 41 er sædvanligvis 1,0 til 5,0 gange den molære mængde, fortrinsvis 1,0 til 1,2 gange den molære mængde af den førstnævnte i forhold til den sidstnævnte. Mængden af forbindelsen med den almene formel 9 i forhold til
20 mængden af en forbindelse med den almene formel 41 er sædvanligvis 1,0 til 5,0 gange den molære mængde, fortrinsvis 1,0 til 1,2 gange den molære mængde af den førstnævnte i forhold til den sidstnævnte.

Hydrogeneringen af en forbindelse med den almene formel 42
25 udføres i et opløsningsmiddel, som f.eks. vand, 10% metalhydroxid-vandig opløsning, methanol, ethanol, isopropanol, diethylether, dioxan eller lignende. Hydrogeneringen udføres i nærværelse af en katalysator, som f.eks. palladium-sort, palladium-carbon, Raney-nikkel eller lignende,
30 idet der fortrinsvis anvendes 5 til 20% palladium-på-carbon som hydrogeneringskatalysator ved normalt tryk til 10 atmosfæres tryk, fortrinsvis under en hydrogenstrøm ved normalt tryk, ved en temperatur på 0 til 40°C, fortrinsvis ved stuetemperatur, idet der omrøres eller omrystes i 5 -
35 20 timer. Reaktionen kan foregå fortrinsvis under anvendelse af en katalysator i en mængde på fra 0,1 til 30%,

fortrinsvis 5 til 20% eller 10 til 20% palladium-på-carbon i forhold til mængden af forbindelsen med den almene formel 42.

Reaktionsskema 2b

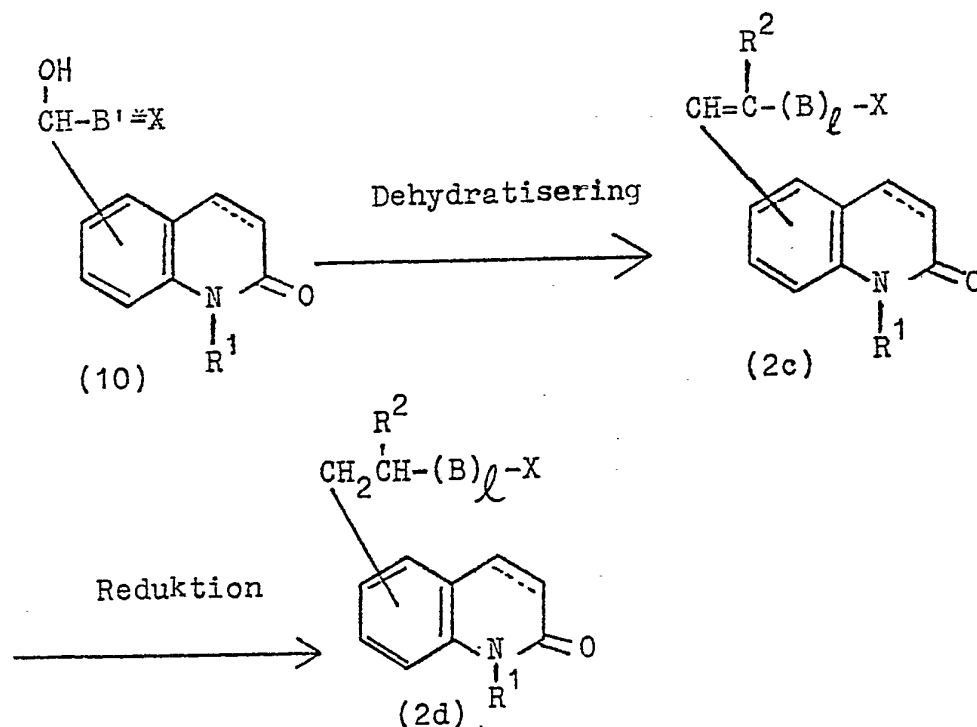


- 5 hvori R^1 , R^7 , ℓ , X, X' og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrikskelettet er som defineret ovenfor; og den substituerede stilling af en gruppe

med formlen $\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-(\text{B})_1-\text{X}$ i den almene formel 44 er i ortho- eller para-stillingen til OR^8 , og R^8 betegner en lavere-alkylgruppe.

- Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 43 med en forbindelse med den almene formel 3 eller 6 udføres ved en fremgangsmåde, der er lig med fremgangsmåden for omsætningen af en forbindelse med den almene formel 4 med en forbindelse med den almene formel 5 eller 6 som angivet i reaktionsskema 2.
- 10 Dealkyleringen af en forbindelse med den almene formel 44 udføres ved omsætning med et hydrogenhalogenid. Det anvendte hydrogenhalogenid ved denne reaktion kan være hydrogenbromid, hydrogenchlorid, hydrogeniodid eller lignende. Hydrogenhalogenidet anvendes sædvanligvis i et
- 15 passende opløsningsmiddel, specielt i form af en hydrohalogensyre i vand. Hydrogenbromid kan nævnes som det foretrukne hydrogenhalogenid, og sædvanligvis anvendes 10 - 50% (fortrinsvis 47%) vandig opløsning af hydrogenbromid. Mængden af hydrogenhalogenid i forhold til
- 20 forbindelsen 44 er sædvanligvis en ækvimolær mængde eller et overskud, idet der fortrinsvis anvendes et overskud af hydrogenhalogenid i forhold til sidstnævnte. Omsætningen kan med fordel udføres under opvarmning, og sædvanligvis ved en temperatur på fra 100 til 150°C (fortrinsvis ved
- 25 opvarmning under tilbagesvaling) i 5 til 20 timer.

- Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 45 med en forbindelse med den almene formel 9 og reduktionen af forbindelsen med formlen 46 kan udføres under lignende betingelser med de, der er anvendt ved omsætningen af en
- 30 forbindelse med den almene formel 41 med en forbindelse med den almene formel 9 og reduktion af en forbindelse med den almene formel 42.

Reaktionsskema 3

hvor B' er en gruppe med formelen $\overset{R^2}{\underset{|}{-CH-(B)_\ell -}}$, hvori R^2 , B og ℓ er det tidligere definerede, og R^1 , R^2 , B , ℓ , X og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrielskelettet er således som defineret tidligere.

Dehydratiseringen af en forbindelse med den almene formel 10 udføres i et opløsningsmiddel ved at omsætte den med en sur eller basisk forbindelse. Opløsningsmidlet ved denne omsætning kan vælges blandt de, der sædvanligvis anvendes til denne type reaktion, og der kan nævnes pyridin, diacetone, alkohol, collidin, dimethylformamid, tetrahydrofuran, benzensulfonsyre, benzen, xylen, eddikesyreanhydrid, eddikesyre, methanol, ethanol eller dimethylsulfoxid.

Som syre kan nævnes saltsyre, svovlsyre, borsyre, N-bromacetamid-svovldioxid, "Florisol" (handelsnavn for et pulveriseret magnesiumoxid, siliciumoxid), hydrogenbromidsyre,

iod, mesitylchlorid-svovldioxid, methylchlorsulfid, naphthalen- β -sulfonsyre, oxalsyre, phosphorylchlorid, phthalsyreanhydrid, thionylchlorid, p-toluensulfonsyre, p-toluensulfonylchlorid, kaliumhydrogensulfat eller phosphor-
5 pentaoxid.

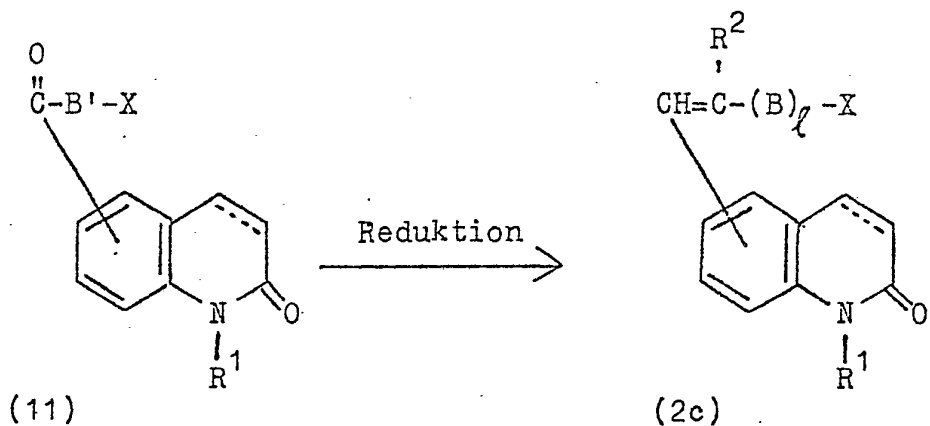
Som den basiske forbindelse kan f.eks. nævnes natriumhydroxid og kaliumhydroxid eller lignende. Mængden af den sure eller basiske forbindelse i forhold til forbindelsen med den almene formel 10 er sædvanligvis en ækvimolær mængde til 10 gange den molære mængde, fortrinsvis en ækvimolær til 8 gange den molære mængde anvendt af den førstnævnte i forhold til den sidstnævnte. Reaktionen udføres sædvanligvis ved 20 - 150°C, fortrinsvis ved 20 - 100°C, og den er sædvanligvis løbet til ende i fra 10 minutter til 16 timer.
15

Reduktionen af en forbindelse med den almene formel 2c udføres ved en reduktionsmetode, hvor der anvendes et hydrogenerende reduktionsmiddel eller ved en metode til katalytisk reduktion. Ved reduktion under anvendelse af et hydrogenerende reducerende middel kan nævnes natriumborhydrid, lithiumaluminiumhydrid eller lignende, idet natriumborhydrid fortrinsvis anvendes som det hydrogenerende reducerende middel. Det hydrogenerende middel kan anvendes i en ækvimolær mængde, fortrinsvis i 1 til 3 gange den molære mængde af forbindelsen med den almene formel 2c. Reduktionen under anvendelse af det hydrogenerende reducerende middel kan udføres i et passende opløsningsmiddel, som f.eks. vand, en lavere-alkohol, som methanol, ethanol, isopropanol eller lignende, i en ether, som f.eks. tetrahydrofuran, diethylether eller lignende, ved en temperatur på fra -60°C til 50°C, fortrinsvis ved -30°C til stuetemperatur, og sædvanligvis er reaktionen løbet til ende i løbet af 10 minutter til 3 timer. Reduktion under anvendelse af lithiumaluminiumhydrid som reducerende middel kan udføres i et vandfrit opløsningsmiddel,
20
25
30
35

som f.eks. diethylether, tetrahydrofuran eller lignende. Når der anvendes en katalytisk reduktion, kan for eksempel anvendes en katalysator til katalytisk reduktion, som platinoxid, palladium-sort, palladium-på-carbon, platin-sort, Raney-nikkel eller lignende. Mængden af katalysator i forhold til mængden af forbindelsen med den almene formel 2c er sædvanligvis 0,2 til 0,5 gange vægten anvendt af den førstnævnte i forhold til den sidstnævnte.

Den katalytiske reduktion udføres i et passende opløsningsmiddel, som f.eks. vand, methanol, ethanol, isopropanol, dioxan, tetrahydrofuran, ethylether eller lignende, og sædvanligvis ved et tryk på 1 til 10 gange atmosfærens tryk, fortrinsvis 1 til 3 atmosfæres tryk, af hydrogengas under kraftig omrystning. Den katalytiske reduktion udføres sædvanligvis ved -30°C til opløsningsmidlets kogepunktstemperatur, idet der sædvanligvis anvendes 0°C til stuetemperatur.

I den ovenfor omtalte reduktion reduceres, når det drejer sig om katalytisk reduktion ved en lavere temperatur på ca. 0°C til stuetemperatur, eller når der reduceres under anvendelse af et hydrogenereende reducerende middel, dobbeltbindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilskelettet i det væsentlige ikke, men der dannes en forbindelse, hvori carbonylgruppen bundet ved 5-8-stillingen i carbostyrilskelettet reduceres. Ved den ovennævnte reduktion er der tilfælde, hvor sådanne substituenten reduceres på samme tid, når forbindelsen indeholder halogenatomer, lavere-alkoxycarbonylgrupper, lavere-alkylthiogruyper, lavere-alkanoylgrupper, nitrogrupper eller cyanogruyper som substituenten på phenylringen i den substituerede phenylgruppe, der er defineret med R^3 , og i forbindelser, der har en lavere alkenylgruppe eller en lavere alkynylgruppe som substituent, der er defineret med R^1 .

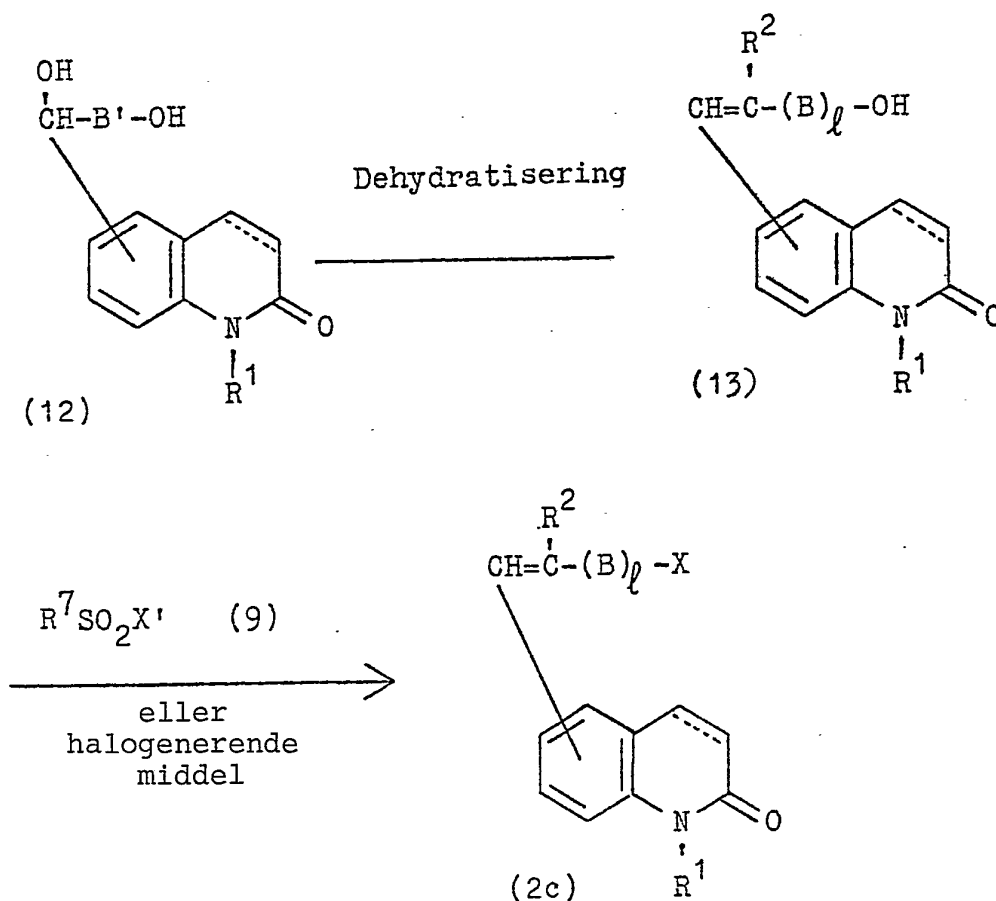
Reaktionsskema 4

hvor R^1 , R^2 , B, B', l, X og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilskelettet er som defineret ovenfor.

- 5 Omsætningen for at fremstille en forbindelse med den almene formel 2c ved reduktion af en forbindelse med den almene formel 11 kaldes en Bamford-Stevens-reaktion, og den udføres i et passende opløsningsmiddel i nærværelse af en basisk forbindelse ved omsætning med p-toluensulfonylhydrazin.
- 10 Opløsningsmidlet, der kan anvendes til denne type reaktion, kan være et hvilket som helst opløsningsmiddel, der anvendes til denne type reaktioner, og der kan nævnes methanol, ethanol, ethylenglycol, diethylenglycol, diethylether, tetrahydrofuran, hexan og lignende. Som basisk
- 15 forbindelse kan anvendes en hvilken som helst basisk forbindelse, der kan anvendes til denne type reaktion, og der anvendes fortrinsvis natriummethoxid, natriumethoxid, natriumglycosid, lithiumaluminiumhydrid, natriumborhydrid, n-butyllithium og lignende.
- 20 Mængden af den basiske forbindelse i forhold til mængden af forbindelsen med den almene formel 11 kan vælges inden for et bredt område, og den er sædvanligvis 2 gange den

molære mængde eller et overskud af den førstnævnte i forhold til den sidstnævnte. Mængden af p-toluensulfonylhydrazid i forhold til mængden af en forbindelse med den almene formel 11 er sædvanligvis mindst en ækvimolær mængde eller mere, fortrinsvis 1 til 2 gange den molære mængde af den førstnævnte i forhold til den sidstnævnte. Omsætningen udføres sædvanligvis ved en temperatur på fra 0°C til 200°C, fortrinsvis ved 25°C til 165°C, og sædvanligvis er reaktionen løbet til ende i løbet af 0,5 - 6 timer.

10 Reaktionsskema_5

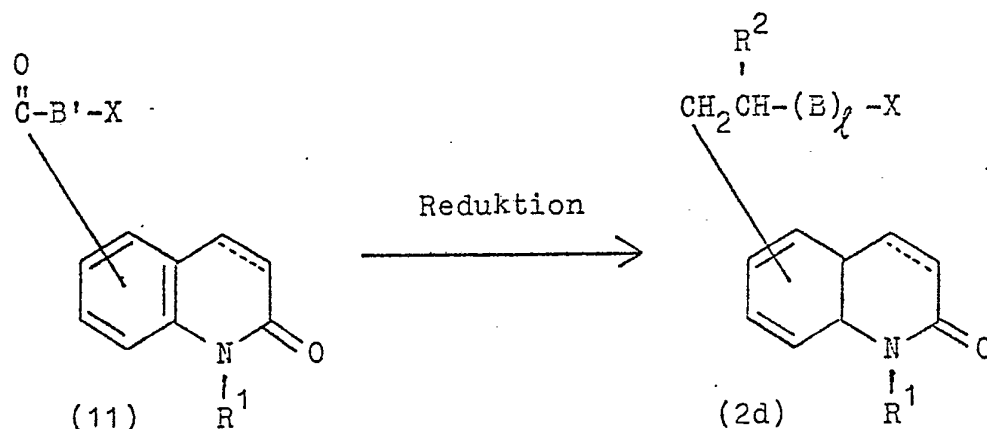


hvor R^1 , R^2 , B, B', ℓ , R^7 , X, X' og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbonstyrilskelettet er således som defineret ovenfor.

Dehydratiseringen af en forbindelse med den almene formel 12 udføres ved en fremgangsmåde, der er lig med den, der anvendes til dehydratisering af en forbindelse med den almene formel 10.

- 5 Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 13 med en forbindelse med den almene formel 9 kan udføres ved en fremgangsmåde, der er lig med den, der anvendes ved omsætningen af en forbindelse med den almene formel 8 med en forbindelse med den almene formel 9. Yderligere
- 10 kan omsætningen af en forbindelse med den almene formel 13 med et halogenerende middel udføres ved en fremgangsmåde, der er lig med den, der anvendes ved omsætningen af en forbindelse med den almene formel 8, med et halogenerende middel.

15 Reaktionsskema_6



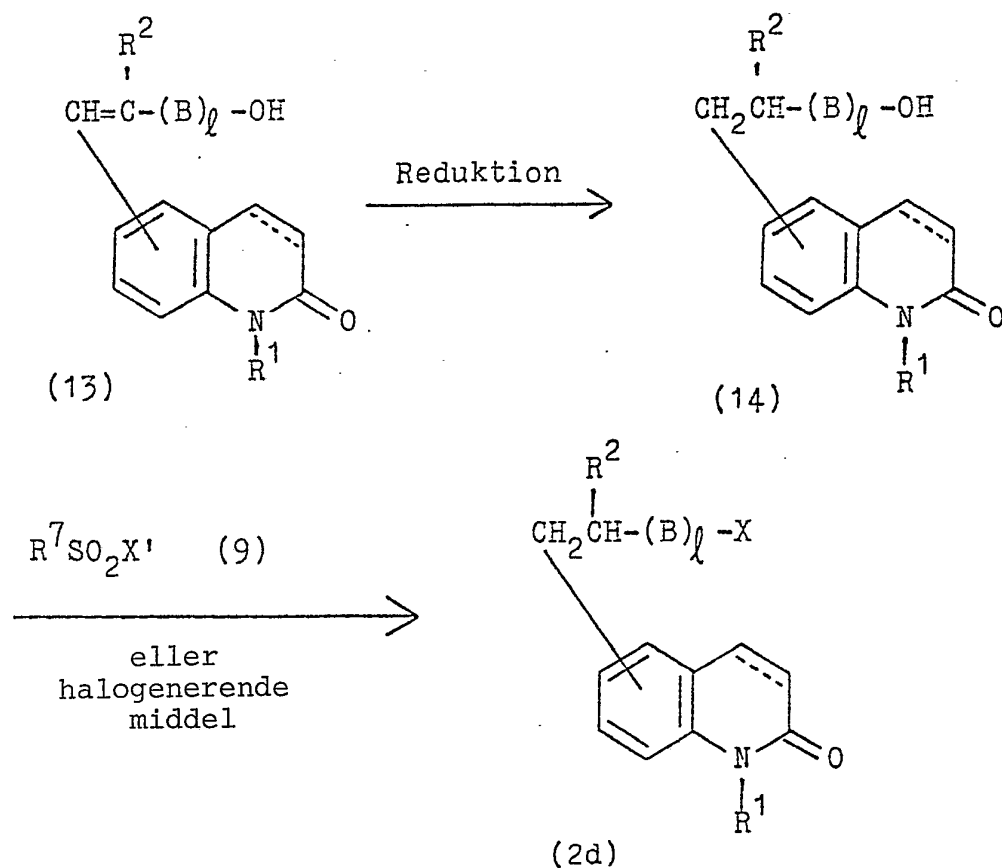
hvor R^1 , R^2 , B, B', ℓ , X og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrylskelettet er som tidligere defineret.

- Reduktionen af en forbindelse med den almene formel 11
- 20 til fremstilling af en forbindelse med den almene formel 2b kan udføres ved nedenfor beskrevne to metoder:

Den første metode benævnes Clemmensen-reduktion, ved hvil-

ken carbonylgruppen i en forbindelse med den almene formel 11 reduceres til en methylengruppe med zink eller kviksølv og koncentreret saltsyre. Denne reaktion kan udføres i et passende opløsningsmiddel, der kan vælges
5 blandt de, der sædvanligvis anvendes til denne type reaktion, hvoraf kan nævnes toluen og ethanol. Mængdeforholdet mellem zink eller kviksølv og forbindelsen med den almene formel 11 er sædvanligvis 10 til 30 gange den molære mængde, fortrinsvis 14 til 23 gange den molære mængde
10 de i forhold til den sidstnævnte. Reaktionen udføres sædvanligvis ved 50 til 250°C, fortrinsvis ved 70 til 230°C og er løbet til ende i løbet af 8 til 30 timer.

Den anden metode benævnes Wolff-Kishner-reduktionen, ved hvilken carbonylgruppen i forbindelsen med den almene
15 formel 11 reduceres til methylengruppen med et hydrazinhydrat i nærværelse af en passende basisk forbindelse i et velegnet opløsningsmiddel. Som opløsningsmiddel til denne omsætning kan med fordel anvendes en blandt sådanne opløsningsmidler, der sædvanligvis anvendes til denne
20 type reduktion, og eksempler herpå er methanol, ethanol, n-butanol, ethylenglycol, propylenglycol, triethylenglycol, diethylenglycol eller toluen. Eksempler på den basiske forbindelse omfatter natriummethoxid, natriumdiethylenglycosid, kaliumhydroxid, kalium-t-butoxid og
25 lignende. Mængden af den basiske forbindelse i forhold til mængden af forbindelsen med den almene formel 11 er sædvanligvis 2 - 25 gange den molære mængde, fortrinsvis 3 - 22 gange af den molære mængde af den førstnævnte i forhold til den sidstnævnte. Mængden af hydrazinhydrat i
30 forhold til mængden af forbindelsen med den almene formel 11 kan let bestemmes, og sædvanligvis anvendes førstnævnte i 2 til 80 gange den molære mængde, fortrinsvis 3 til 74 gange den molære mængde i forhold til den sidstnævnte. Reaktionen udføres ved 100 til 250°C, fortrinsvis ved 110 til
35 210°C, og den er løbet til ende i fra 4 til 60 timer.

Reaktionsskema 7

hvor R^1 , R^2 , R^7 , B, l , X, X' og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilskelettet er som defineret ovenfor.

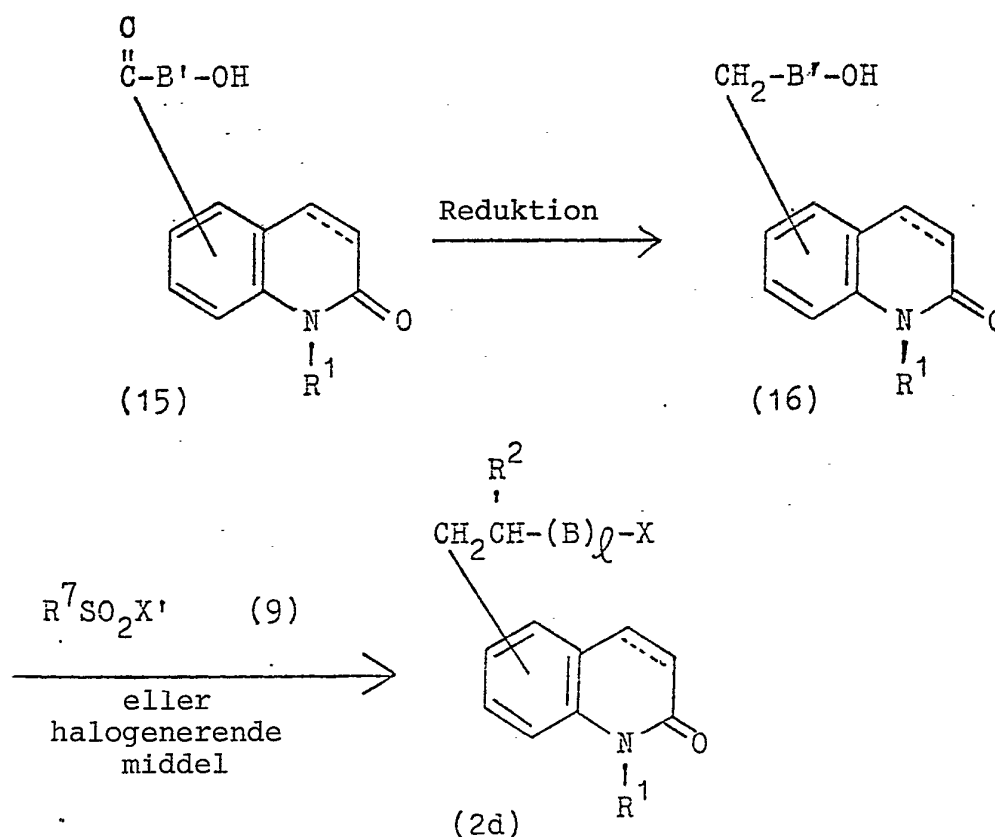
- 5 Reduktionen af en forbindelse med den almene formel 13 til fremstilling af en forbindelse med den almene formel 14 kan udføres ved en fremgangsmåde, der er lig med den, der anvendes til reduktion af en forbindelse med den almene formel 2c til opnåelse af en forbindelse med den almene formel 2d således som angivet i reaktionsskema 3.
- 10

Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 14 med en forbindelse med den almene formel 9 eller med et halogenerende middel kan udføres ved en fremgangsmåde, der er lig med den, der anvendes ved omsætningen af en forbindelse med den almene formel 8 med en forbindelse med den al-

15

mene formel 9 eller med et halogenerende middel, hvorved der opnås en forbindelse med den almene formel 2a, således som beskrevet i reaktionsskema 2.

Reaktionsskema 8



- 5 hvori R^1 , R^2 , R^7 , B , B' , X , X' og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyriiskelettet er som tidligere defineret.

Reduktionen af en forbindelse med den almene formel 15 til fremstilling af en forbindelse med den almene formel 16 kan udføres i nærværelse af en reducerende katalysator i et passende opløsningsmiddel, som f.eks. vand, en lave-re-alkohol, som methanol, ethanol, isopropanol eller lignende, i en ether, som f.eks. dioxan, tetrahydrofuran, ethylether og lignende, og sædvanligvis ved -30°C til op-løsningsmidlets kogepunkt (fortrinsvis ved 60 til 100°C) under 1 til 10 atmosfæres tryk (fortrinsvis 1 til 3 atmosfæres tryk) af en hydrogengasstrøm. Hvad angår katalysa-

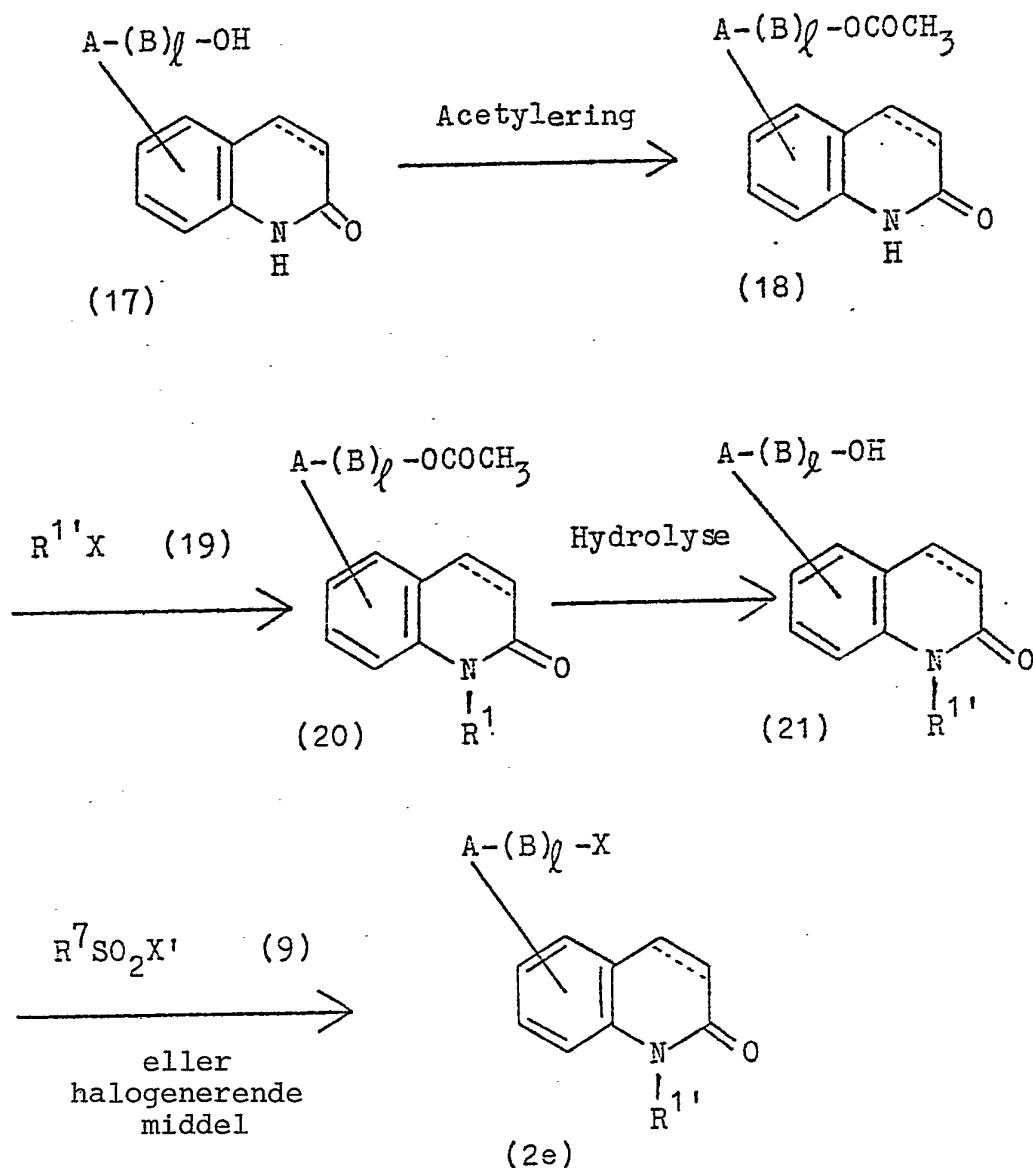
toren, kan en hvilken som helst katalysator, der anvendes til katalytisk reduktion, anvendes, og eksempler herpå omfatter platinoxid, palladium-sort, palladium-på-carbon, eller Raney-nikkel. Mængden af katalysator i forhold til

5 mængden af en forbindelse med den almene formel 15 er sædvanligvis 10 til 50 vægtprocent af den sidstnævnte. Reduktionen kan fremskyndes ved at sætte en syre, f.eks. koncentreret saltsyre, til reaktionsblandingen.

Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 16

10 med en forbindelse med den almene formel 9 eller med et halogenerende middel kan udføres ved en fremgangsmåde, der er lig med den, der anvendes ved omsætningen af en forbindelse med den almene formel 8 med en forbindelse med den almene formel 9 eller med et halogenerende middel,

15 hvorved der fås en forbindelse med den almene formel 2a således som beskrevet i reaktionsskema 2.

Reaktionsskema 9

5 hvori $R^{1'}$ betegner en lavere-alkylgruppe, en phenyl-lavere-alkylgruppe, en lavere-alkenylgruppe eller en lavere-alkynylgruppe; og A , B , ℓ , R^7 , X , X' og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilskelettet er som tidligere defineret.

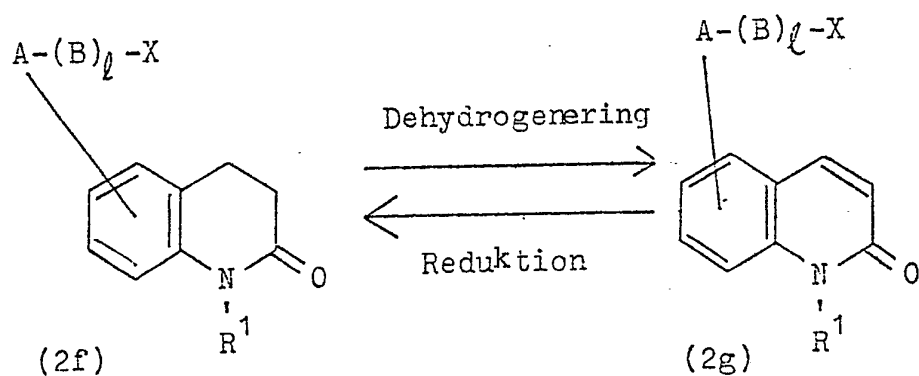
Acetyleringen af en forbindelse med den almene formel 17 kan udføres ved at omsætte den med et acetylerende middel i nærværelse af en passende katalysator i et veleg-

- net opløsningsmiddel. Hvad angår katalysatoren, kan der til denne reaktion nævnes eksempler som svovlsyre, saltsyre, bistrifluorid, pyridin, natriumacetat og lignende. Opløsningsmidler, der kan anvendes til denne reaktion, kan
- 5 for eksempel være eddikesyre, pyridin og lignende. Acetylerende midler, der kan anvendes ved denne reaktion, er for eksempel eddikesyreanhydrid, acetylchlorid, 2,3-acetoxypyridin og lignende. Mængden af det acetylerende middel i forhold til mængden af forbindelsen med den almene
- 10 formel 17 er sædvanligvis 1 til 10 gange den molære mængde, fortrinsvis 1 til 7 gange den molære mængde i forhold til sidstnævnte. Reaktionen udføres sædvanligvis ved en 0 til 150°C, fortrinsvis ved 20 til 110°C, og den er sædvanligvis løbet til ende i løbet af 0,5 til 6 timer.
- 15 Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 18 med en forbindelse med den almene formel 19 kan udføres i nærværelse af en basisk forbindelse i et velegnet opløsningsmiddel. Den basiske forbindelse, der kan anvendes til denne reaktion, kan for eksempel være natriumhydrid, metal-
- 20 lisk kalium, metallisk natrium, natriumamid og kaliumamid. Opløsningsmidler, der kan anvendes ved denne reaktion, kan for eksempel være ethere, som dioxan, diethylenglycol, dimethylether, diethylether og lignende, aromatiske carbonhydrider og toluen, xylen og lignende, dimethylform-
- 25 amid, dimethylsulfoxid, hexamethylphosphoryltriamid og lignende. Mængden af forbindelsen med den almene formel 18 i forhold til mængden af forbindelsen med den almene formel 19 er ikke særlig begrænset, og forholdet kan passende vælges inden for et bredt område, og sædvanligvis anvendes den sidstnævnte i en ækvimolær mængde eller mere,
- 30 fortrinsvis 1 til 2 gange den molære mængde i forhold til førstnævnte. Reaktionen udføres sædvanligvis ved -50 til 70°C, fortrinsvis ved 30°C til stuetemperatur, og den er sædvanligvis løbet til ende i løbet af 0,5 til 12 timer.
- 35 Hydrolysen af en forbindelse med den almene formel 20 kan udføres i et passende opløsningsmiddel ved at omsætte den

med en sur eller basisk forbindelse. Det anvendte opløsningsmiddel kan ved denne reaktion for eksempel være vand, methanol, ethanol, isopropanol og lignende. De syrer, der kan anvendes ved denne omsætning, kan for eksempel være saltsyre, svovlsyre og lignende. De anvendte basiske forbindelser, der bruges ved denne reaktion, kan f.eks. være kaliumcarbonat, natriumcarbonat, kaliumhydroxid, natriumhydroxid, natriumhydrogencarbonat og lignende. Mængden af den sure eller basiske forbindelse i forhold til mængden af forbindelsen med den almene formel 20 er mindst en ækvimolær mængde eller mere, idet der sædvanligvis anvendes et stort overskud af den førstnævnte i forhold til den sidstnævnte. Reaktionstemperaturen er sædvanligvis stuetemperatur til 100°C, og reaktionen er sædvanligvis løbet til ende i 0,5 til 5 timer.

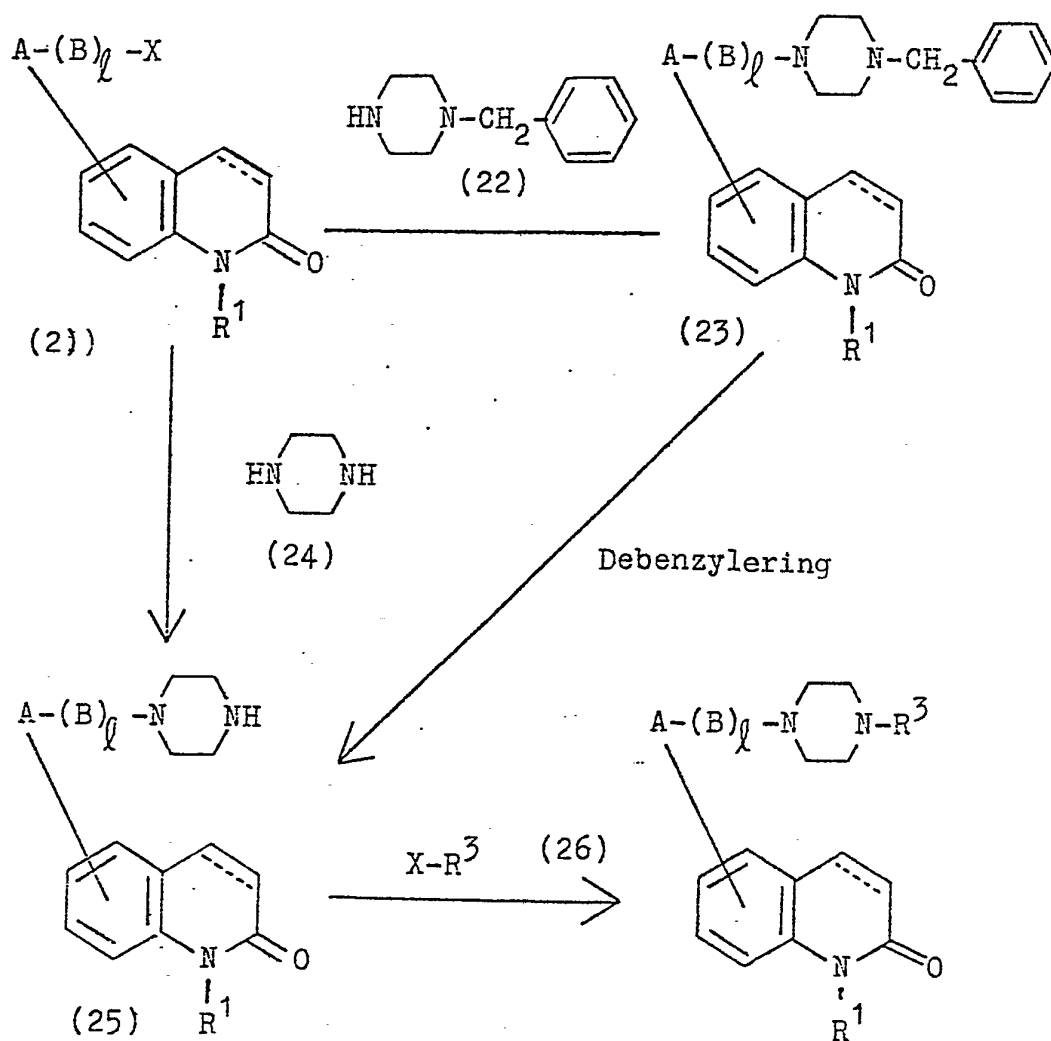
Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 21 med en forbindelse med den almene formel 9 eller med et halogenerende middel kan udføres ved en fremgangsmåde, der er lig med den omsætning, der foretages med en forbindelse med den almene formel 8 med en forbindelse med den almene formel 9 eller med et halogenerende middel, hvorved der fås en forbindelse med den almene formel 2a således som angivet i reaktionsskema 2.

En fremstillet forbindelse med den almene formel 2e kan omdannes således som angivet i reaktionsskema 10 fra den ene forbindelse til den anden, dvs. til en forbindelse med den almene formel 2f, der har en enkelt binding mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilskelettet, der for sit vedkommende kan omdannes til en forbindelse med den almene formel 2g, der har en dobbeltbinding mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilskelettet og omvendt.

Reaktionsskema 10

hvor R^1 , A, B og ℓ betegner det tidligere definerede-

Yderligere kan en omhandlet forbindelse med den almene
 formel 1 også fremstilles ved en fremgangsmåde, der er
 5 angivet i reaktionsskema 11 nedenfor.

Reaktionsskema 11

hvor R^1 , R^3 , A , B , l , X og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilskelettet er således som defineret tidligere.

- 5 Således kan en omhandlet forbindelse med den almene formel 1 fremstilles ved at omsætte en forbindelse med den almene formel 25 med en kendt forbindelse med formel 26. Forbindelsen med den almene formel 25 fremstilles ved at omsætte en forbindelse med den almene formel 2 med en
- 10 kendt forbindelse med den almene formel 24 eller ved at omsætte en forbindelse med den almene formel 2 med en

kendt forbindelse med den almene formel 22, hvorved der dannes en forbindelse med den almene formel 23, hvorefter benzylgruppen fjernes fra denne forbindelse.

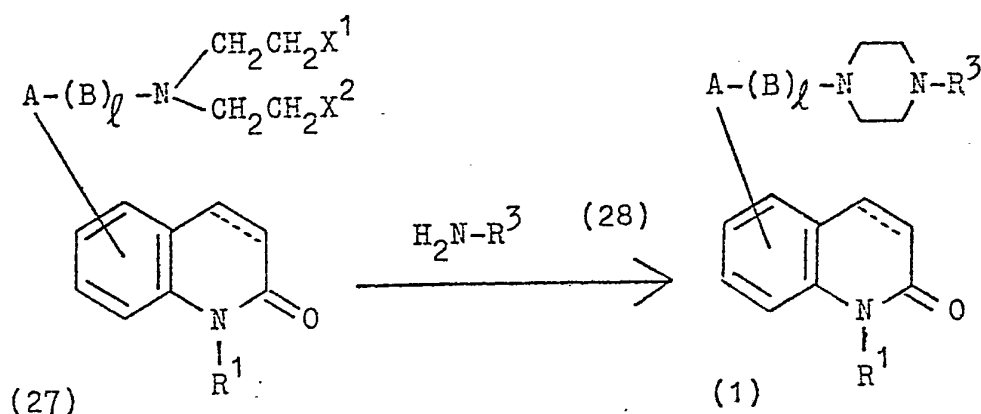
Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 2 med
5 en forbindelse med den almene formel 24 og omsætningen af
en forbindelse med den almene formel 2 med en forbindelse
med den almene formel 22 kan udføres ved en fremgangsmåde,
der er lig med den, der anvendes ved omsætningen af en for-
bindelse med den almene formel 2 med en forbindelse med
10 den almene formel 3 således som angivet i reaktionsskema 1.

Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 25
med en forbindelse med den almene formel 26 udføres i et
passende inert opløsningsmiddel med eller uden et basisk
kondenserende middel. Det anvendte opløsningsmiddel kan
15 for eksempel være aromatiske carbonhydrider, som benzen,
toluen, xylen og lignende; alkoholer, som f.eks. methanol-
ethanol, propanol, butanol, 3-methoxy-1-butanol, ethylcel-
losolve, methylcellosolve og lignende, pyridin, acetone,
dimethylsulfoxid, dimethylformamid, hexamethylphosphoryl-
20 triamid og lignende. Det basiske kondenserende middel
ved denne reaktion kan f.eks. være natriumcarbonat, kali-
umcarbonat, natriumhydrogencarbonat, kaliumhydrogencarbo-
nat, natriumhydroxid, kaliumhydroxid, natriumhydrid, kali-
umhydrid, triethylamin og lignende. Omsætningen kan let
25 udføres ved at tilsætte kobberpulver som katalysator.
Reaktionsmængden af forbindelsen med den almene formel
25 og reaktionsmængden af den almene forbindelse med for-
mel 26 er ikke specielt begrænset og kan udvælges inden
for et bredt område, idet man sædvanligvis anvender sidst-
30 nævnte i en ækvimolær mængde eller mere, fortrinsvis 1 til
5 gange den molære mængde i forhold til den førstnævnte.
Reaktionen udføres sædvanligvis ved stuetemperatur til
180°C, fortrinsvis ved 100 til 150°C. Reaktionen er sæd-
vanligvis løbet til ende i cirka 3 til 30 timer.

Debenzyleringen af en forbindelse med den almene formel 23 kan udføres under betingelser, der sædvanligvis fjerner N-benzylgrupper, f.eks. ved, at reaktionen udføres i nærværelse af en katalysator til katalytisk reduktion, som f.eks. palladium-på-carbon, palladium-sort, platin-sort eller lignende, i et passende opløsningsmiddel, ved 0°C til stuetemperatur i 0,5 til 5 timer. Det anvendte opløsningsmiddel til denne omsætning kan for eksempel være vand, en lavere-alkohol, som ethanol, methanol, isopropanol eller lignende, en ether, som f.eks. dioxan, tetrahydrofuran eller lignende, eddikesyre osv. Katalysatoren anvendes til denne katalytiske reduktion i en mængde på 10 til 50 vægtprocent af forbindelsen med formelen 23. Denne reaktion kan accelereres ved at tilsætte en syre, som f.eks. koncentreret saltsyre, som katalysator i reaktionssystemet.

Den omhandlede forbindelse med den almene formel 1 kan også fremstilles ved fremgangsmåden angivet i reaktionsskema 12 nedenfor.

20 Reaktionsskema 12



hvor x^1 og x^2 betegner henholdsvis halogenatomer, lavere-alkansulfonyloxygrupper, arylsulfonyloxygrupper, aralkylsulfonyloxygrupper eller hydroxylgrupper; R^1 , R^3 , A, B, ℓ og carbon-carbon-bindingen i carbostyrilskelettet er som tidligere defineret.

Således kan den omhandlede forbindelse med den almene formel 1 fremstilles ved at omsætte en forbindelse med den almene formel 27 med en kendt forbindelse med den almene formel 28.

10 Når det drejer sig om en forbindelse med den almene formel 27, hvor x^1 og x^2 betegner halogenatomer, lavere-alkansulfonyloxygrupper, arylsulfonyloxygrupper eller aralkylsulfonyloxygrupper, udføres omsætningen af forbindelsen med den almene formel 27 med en forbindelse med den almene
15 formel 28 sædvanligvis i et velegnet inert opløsningsmiddel med eller uden et basisk kondenserende middel. Det inerte opløsningsmiddel kan for eksempel være en aromatisk carbonhydrid som benzen, toluen, xylen og lignende, en lavere-alkohol, som f.eks. methanol, ethanol, isopropanol,
20 butanol eller lignende, eddikesyre, ethylacetat, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, hexamethylphosphor-triamid eller lignende. Det basiske kondenserende middel kan for eksempel være et carbonat, som natriumcarbonat, kaliumcarbonat, natriumhydrogencarbonat, kaliumhydrogencarbonat el-
25 ler lignende, et metalhydroxid, som natriumhydroxid, kaliumhydroxid eller lignende, et metalalkoholat, som natrium-methylat, natriumethylat eller lignende, eller en tertiær amin, som f.eks. pyridin, triethylamin osv.

Den anvendte mængde af en forbindelse med den almene formel 27 i forhold til den anvendte mængde af en forbindelse med den almene formel 28 er ikke specielt begrænset, og den kan udvælges inden for et bredt område, idet der sædvanligvis anvendes en ækvimolær mængde eller mere, fortrinsvis 1 til 5 gange af den sidstnævnte i forhold til den molære

mængde af den førstnævnte. Reaktionen udføres ved en temperatur på fra 40 til 120°C, fortrinsvis ved 50 til 100°C, og er sædvanligvis løbet til ende i løbet af 5 til 30 timer.

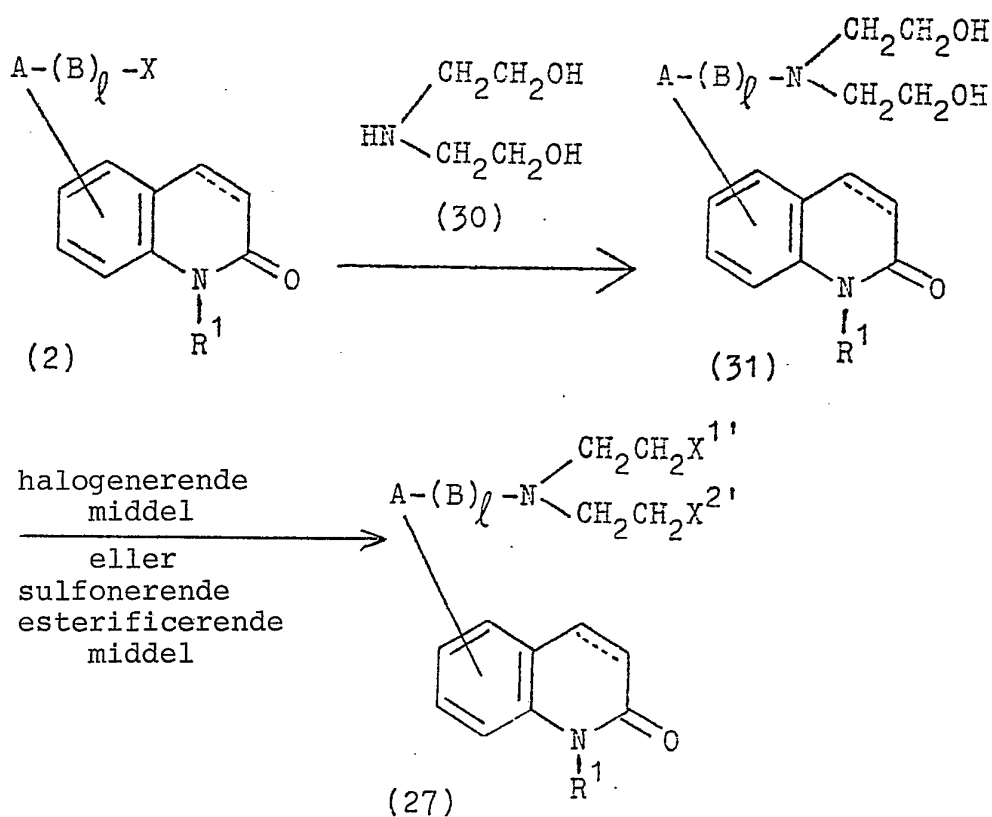
- 5 Når der skal anvendes en forbindelse med den almene formel 27, hvori X^1 og X^2 betegner hydroxygrupper, udføres omsætningen af forbindelsen med den almene formel 27 med en forbindelse med den almene formel 28 i nærværelse af et dehydratiserende kondenserende middel med eller uden et passende opløsningsmiddel. Det anvendte dehydratiserende kondenserende middel ved denne reaktion kan for eksempel være en kondenseret phosphorsyre, som polyphosphorsyre, en phosphorsyre, som f.eks. ortho-phosphorsyre, pyrophosphorsyre og metaphosphorsyre, en phosphorsyrling, som f.eks. ortho-phosphorsyrling, et phosphorsyreanhydrid, som phosphorpen-
10 taoxid, en uorganisk syre, som saltsyre, svovlsyre, borsyre, et metalphosphat, som f.eks. natriumphosphat, borphosphat, ferriphosphat, aluminiumphosphat, aktiveret aluminiumoxid, natriumbisulfat, Raney-nikkel og lignende.
- 15 Det anvendte opløsningsmiddel ved reaktionen kan for eksempel være et højt kogende opløsningsmiddel, som dimethylformamid, tetralin eller lignende. Den anvendte mængde af en forbindelse med den almene formel 27 i forhold til den anvendte mængde af en forbindelse med den almene formel 28
20 er ikke specielt begrænset og kan udvælges inden for et bredt område, idet sidstnævnte sædvanligvis anvendes i en ækvimolær mængde eller mere, fortrinsvis 1 til 2 gange den molære mængde af den førstnævnte. Mængden af det dehydratiserende kondenserende middel er ikke specielt begrænset
25 og kan også udvælges inden for et bredt område, idet det kondenserende middel sædvanligvis anvendes i en katalytisk mængde eller mere, fortrinsvis 0,5 til 5 gange den molære mængde af forbindelsen med den almene formel 27.
- 30

Ved den ovenfor nævnte reaktion udføres omsætningen med
35 fordel i en inert gasstrøm, som f.eks. carbondioxid eller

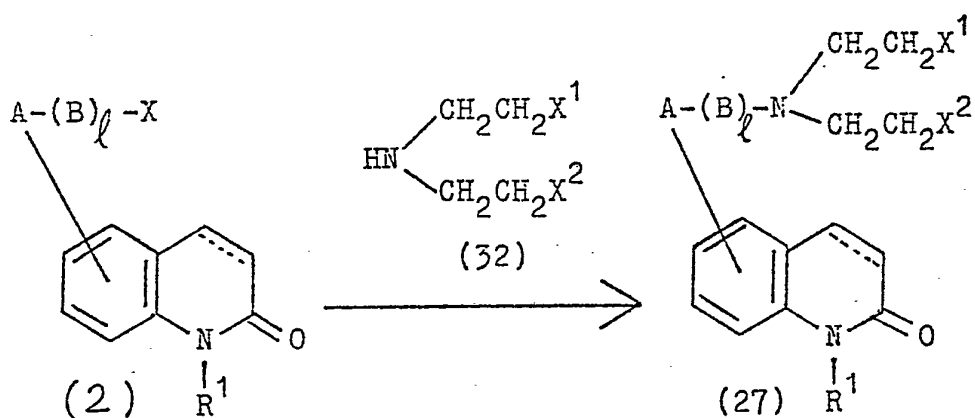
nitrogengas, for at forhindre oxidering. Omsætningen kan udføres enten ved normalt tryk eller under tryk og udføres sædvanligvis ved normalt tryk. Reaktionen udføres almindeligvis ved 100 til 350°C, fortrinsvis ved 125 til 255°C, og den er løbet til ende i løbet af ca. 3 til 10 timer.

I den ovenfor nævnte omsætning kan forbindelsen med den almindelige formel 28 anvendes i form af saltet heraf.

Reaktionsskema 13



hvor R^1 , A, B, l, X og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrylskelettet er som tidligere defineret; og $X^{1'}$ og $X^{2'}$ betegner henholdsvis et halogenatom, en lavere-alkansulfonyloxygruppe, en arylsulfonyloxygruppe eller en aralkylsulfonyloxygruppe.

Reaktionsskema 14

hvor R^1 , A , B , l , X , X^1 , X^2 og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilskelettet betegner det tidligere definerede.

- 5 Ifølge reaktionsskema 13 fremstilles en forbindelse med den almene formel 27 ved at omsætte en forbindelse med den almene formel 2 med en kendt forbindelse med den almene formel 30, hvorved der fås en forbindelse med den almene formel 31, hvorefter denne forbindelse omsættes med et halogenerende middel eller et sulfonerende, esterificerende middel. Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 2 med en forbindelse med den almene formel 30 kan udføres ved en fremgangsmåde, der er lig med den, der anvendes ved omsætningen af en forbindelse med den almene formel 2 med en forbindelse med den almene formel 3 således som angivet i reaktionsskema 1.

- Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 31 med et halogenerende middel kan udføres ved en fremgangsmåde, der er lig med den reaktion, der anvendes ved omsætning af en forbindelse med den almene formel 13 med et halogenerende middel således som beskrevet i reaktionsskema 5.

Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 31

med et sulfonerende, esterificerende middel udføres i et passende inert opløsningsmiddel i nærværelse af et basisk kondenserende middel. Det sulfonerende, esterificerende middel kan for eksempel være et alkansulfonylhalogenid, som mesitylchlorid, mesitylbromid, tosylchlorid eller lignende, eller et aarylsulfonylhalogenid eller lignende.

Det inerte opløsningsmiddel kan for eksempel være en aromatisk carbonhydrid som benzen, toluen eller lignende, en ether, som f.eks. dioxan, tetrahydrofuran og lignende, pyridin, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, hexamethylphosphoryltriimid eller lignende. Det basiske kondenserende middel kan for eksempel være en tertiær amin, som triethylamin, pyridin, N,N-dimethylanilin eller lignende, eller natriumcarbonat, kaliumcarbonat, natriumhydrogencarbonat eller kaliumhydrogencarbonat.

Den anvendte mængde af forbindelsen med formel 31 i forhold til det sulfonerende, esterificerende middel er sædvanligvis 2 gange den molære mængde, fortrinsvis 2 til 4 gange den molære mængde i forhold til den førstnævnte. Reaktionen udføres sædvanligvis ved en temperatur på fra -30 til 100°C, fortrinsvis ved 0°C til 50°C, og den er sædvanligvis løbet til ende i ca. 1 til 15 timer.

Ifølge reaktionsskema 14 fremstilles en forbindelse med den almene formel 27 ved at omsætte en forbindelse med den almene formel 2 med en kendt forbindelse med den almene formel 32. Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 2 med en kendt forbindelse med den almene formel 32 kan udføres ved en fremgangsmåde, der er lig med den omsætning, der anvendes ved omsætningen af forbindelsen med den almene formel 2 med en forbindelse med den almene formel 3 således som angivet i reaktionsskema 1.

Yderligere kan en omhandlet forbindelse med den almene formel 1 også fremstilles ved reaktionsskema 15 angivet nedenfor.

og R^1 , R^3 , A, B, ℓ , X, X^1 , X^2 og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilskelettet betegner det tidligere definerede.

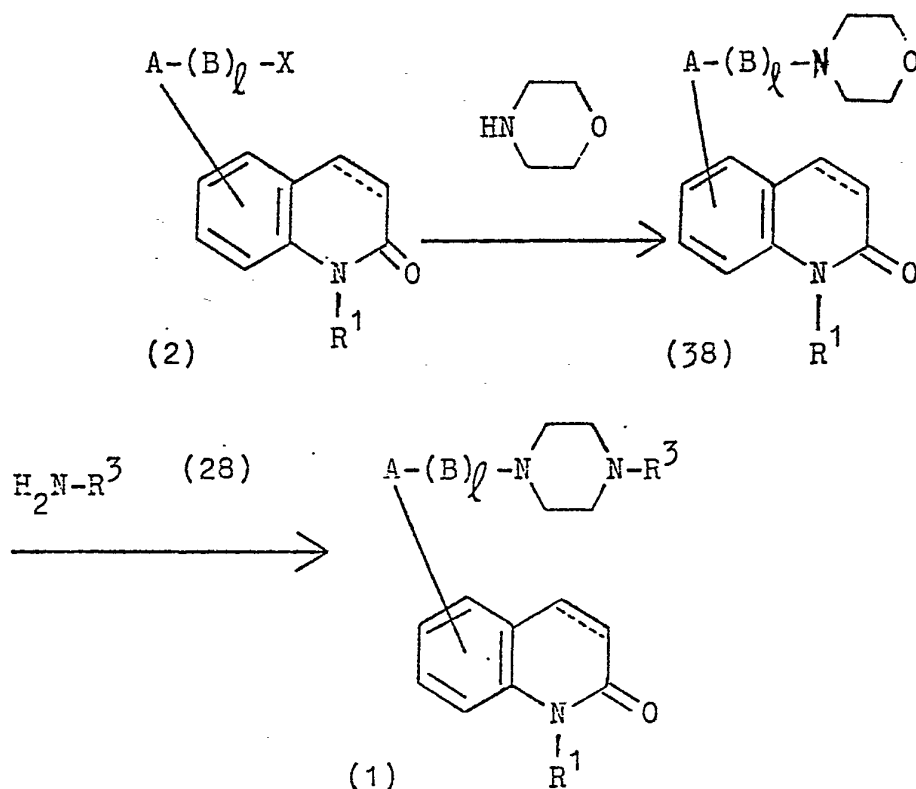
Således fremstilles en omhandlet forbindelse med den almene formel 1 ved at omsætte et carbostyrilderivat med den almene formel 36 med en kendt forbindelse med den almene formel 37. En forbindelse med den almene formel 36 fremstilles ved at omsætte en forbindelse med den almene formel 2 med en kendt forbindelse med den almene formel 33 eller 34, hvorved der fås en forbindelse med den almene formel 35, der herefter debenzyleres eller deacetyleres. Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 2 med en forbindelse med den almene formel 33 eller 34 kan udføres ved en fremgangsmåde, der er lig med den, der anvendes ved omsætningen af en forbindelse med den almene formel 2 med en forbindelse med den almene formel 3 således som angivet i reaktionsskema 1.

Debenzyleringen af en forbindelse med den almene formel 35 kan udføres under betingelser, der sædvanligvis anvendes til fjernelse af N-benzylgrupper. For eksempel kan denne reaktion udføres ved at opvarme en forbindelse med den almene formel 35 i en vandig opløsning af hydrogenbromidsyre. Yderligere kan deacetyleringen af en forbindelse med den almene formel 35 udføres under betingelser, der er lig med de betingelser, der anvendes ved hydrolyse af en forbindelse med den almene formel 20 således som angivet i reaktionsskema 9. Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 36 med en forbindelse med den almene formel 37 kan udføres ved en fremgangsmåde, der er lig med den, der anvendes ved omsætning af en forbindelse med den almene formel 27 med en forbindelse med den almene formel 28 således som angivet i reaktionsskema 12.

En omhandlet forbindelse med den almene formel 1 kan også fremstilles ved en fremgangsmåde, der er angivet i neden-

stående reaktionsskema 16.

Reaktionsskema 16



hvor R^1 , R^3 , A, B, l og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilskelettet er de samme som angivet tidligere.

En omhandlet forbindelse med den almene formel 1 fremstilles ved at omsætte et kendt carbostyrilderivat med den almene formel 38 med en kendt forbindelse med den almene formel 28. Forbindelsen med den almene formel 38 fremstilles ved at omsætte en forbindelse med den almene formel 2 med morpholin. Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 2 med morpholin kan udføres ved en fremgangsmåde, der er lig med den, der anvendes ved omsætningen af en forbindelse med den almene formel 2 med en forbindelse med den almene formel 3.

Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 38 med en forbindelse med den almene formel 28 udføres med eller uden et passende opløsningsmiddel i nærværelse af en syre. Det anvendte opløsningsmiddel ved denne reaktion er et højt kogende opløsningsmiddel og kan for eksempel være 1,2,3,4-tetrahydronaphthalin, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, hexamethylphosphoryltriimid eller lignende. Den anvendte syre kan for eksempel være saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre eller lignende.

Den anvendte mængde af forbindelsen med den almene formel 38 i forhold til mængden af forbindelsen med den almene formel 28 er ikke specielt begrænset, og den kan udvalges inden for et bredt område, idet den sidstnævnte sædvanligvis anvendes i mindst en ækvimolær mængde, fortrinsvis 1 til 2 gange den molære mængde af den førstnævnte. Omsætningen kan udføres sædvanligvis ved 50 til 250°C, fortrinsvis ved 150 til 200°C, og den er løbet til ende i løbet af 1 til 24 timer.

Ved denne reaktion er der visse tilfælde, hvor forbindelsen har en lavere-alkoxycarbonylgruppe eller en cyano-gruppe som substituent på den substituerede phenylgruppe, hvor substituenterne samtidigt kan omdannes til de tilsvarende carboxylgrupper. Yderligere er der visse tilfælde i denne omsætning, hvor en forbindelse, der har en lavere-alkoxygruppe eller en lavere-alkylendioxygruppe som substituent på den substituerede phenylgruppe, hvor substituenterne kan omdannes samtidigt til de tilsvarende hydroxy grupper.

Blandt de anvendte forbindelser med den almene formel 38 i reaktionsskema 16 kan en forbindelse, der har en gruppe med formlen -CH=C- som A, omdannes til en forbindelse, der har en gruppe med formlen $\text{-CH}_2\text{-CH-}$ for A, ved at reducere den førstnævnte forbindelse. Reduktionen kan udføres under de betingelser, der svarer til betingelser-

ne ved reduktionen af en forbindelse med den almene formel 2c således som angivet i reaktionsskema 3.

Yderligere kan blandt de forbindelser med den almene formel 38, der anvendes i reaktionsskema 16, en forbindelse,
 5 der har en gruppe med formlen $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$ for A, omdannes til en

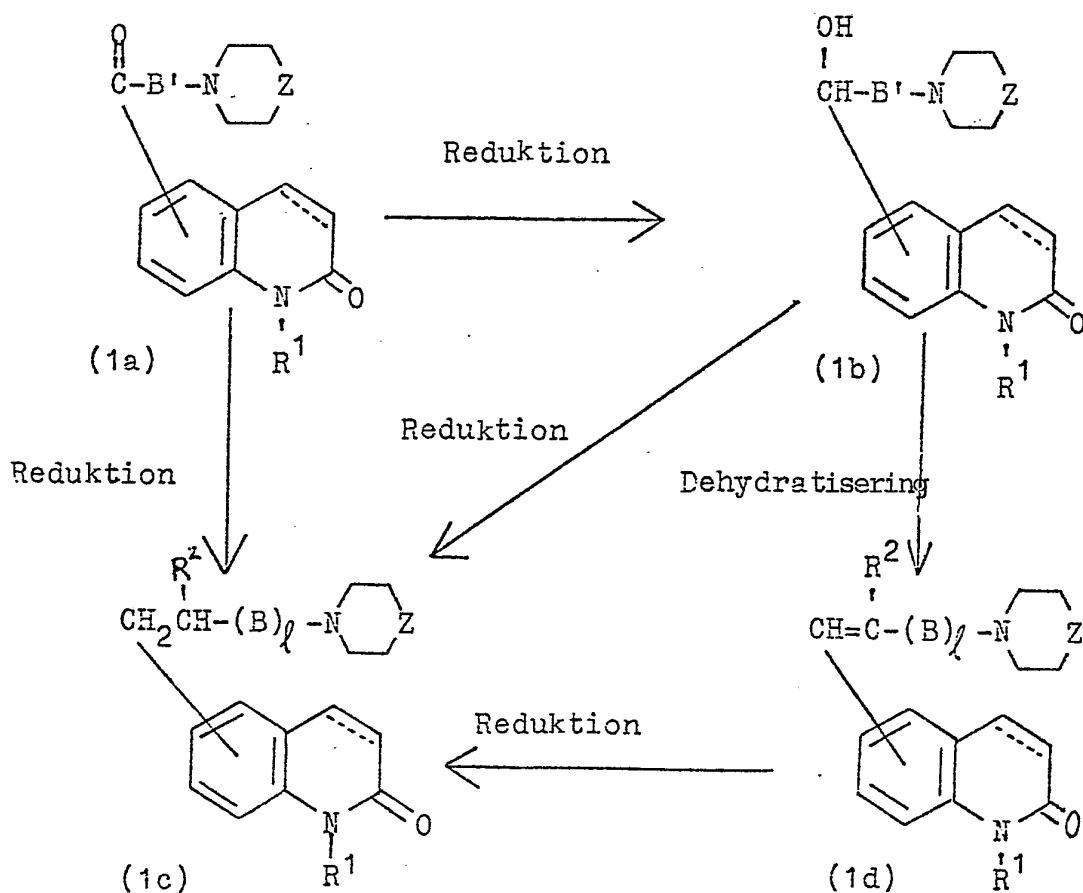
forbindelse, der har en gruppe med formlen $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ OH \end{array}$ for A, ved

at den førstnævnte forbindelse reduceres.

Reduktionen kan udføres under betingelser, der er lig med de reaktionsbetingelser, der anvendes ved reduktion af den
 10 almene formel 2a således som angivet i reaktionsskema 2.

En omhandlet forbindelse med den almene formel 1 kan også fremstilles ved den nedenfor angivne metode vist i reaktionsskema 17.

Reaktionsskema 17



hvor R^1 , R^2 , B, B', ℓ , Z og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilskelettet er som tidligere defineret.

Reduktionen af en forbindelse med den almene formel Ia
5 udføres ved en reduktion, hvor der anvendes et hydrogen-
rende, reducerende middel, ved katalytisk reduktion eller
lignende. Når der anvendes reduktion ved hjælp af hydro-
generende, reducerende midler, kan natriumborhydrid, li-
thiumaluminiumhydroxid eller lignende, fortrinsvis natrium-
10 borhydrid, anvendes som det hydrogenerende, reducerende
middel. Mængden af det hydrogenerende, reducerende middel
i forhold til mængden af forbindelsen med formlen Ia er
mindst en ækvimolær mængde, fortrinsvis 1 til 3 gange den
molære mængde i forhold til sidstnævnte forbindelse. Re-
15 duktionen under anvendelse af et hydrogenerende, reduce-
rende middel udføres i et passende opløsningsmiddel, som
f.eks. vand, en lavere-alkohol, som ethanol, methanol,
isopropanol eller lignende, eller en ether, som f.eks. te-
trahydrofuran, diethylether eller lignende, sædvanligvis
20 ved en temperatur fra -60° til 50°C , fortrinsvis ved -30°C
til stuetemperatur. Reduktionen er sædvanligvis løbet til
ende i løbet af 10 minutter til 3 timer. Når der anvendes
lithiumaluminiumhydrid som det reducerende middel, anvendes
fortrinsvis et vandfrit opløsningsmiddel, som diethylether
25 eller tetrahydrofuran.

Når der anvendes katalytisk reduktion, anvendes en almin-
delig katalysator, som platinoxid, palladium-sort, palla-
dium-carbon, Raney-nikkel eller lignende, som reduktions-
katalysator. Mængden af katalysator i forhold til mængden
30 af forbindelsen med den almene formel Ia er sædvanligvis
0,2 til 0,5 gange vægten af den sidstnævnte. Den kataly-
tiske reduktion udføres i et opløsningsmiddel, som f.eks.
vand, methanol, ethanol, isopropanol, tetrahydrofuran,
ethylether eller lignende og i en hydrogengasstrøm ved
35 sædvanligvis 1 til 10 atmosfæres tryk, fortrinsvis 1 til

3 atmosfæres tryk under grundig omrystning. Reduktionen udføres sædvanligvis ved -30°C til det anvendte opløsningsmiddels kogepunkt, fortrinsvis ved 0°C til stuetemperatur.

5 Når den katalytiske reduktion udføres ved en lavere temperatur under anvendelse af et hydrogenerende, reducerende middel, reduceres dobbeltbindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilskelettet i forbindelsen med den almene formel 1a i det væsentlige ikke, og en tilsvarende forbindelse med den almene formel 1b, hvori carbonylgruppen for enden af sidekæden reduceres, fås hovedsageligt.
10 Ved denne reduktion kan i visse tilfælde, dersom en forbindelse, der har et halogenatom, en lavere-alkoxycarbonylgruppe, en lavere-alkylthiogruppe, en lavere-alkanoylgruppe, en nitrogruppe eller en cyanogruppe som substituerer på phenylringen af den substituerede phenylgruppe for R^3 , og som også har en lavere-alkenylgruppe eller en lavere-alkynylgruppe for R^1 , disse substituerede grupper reduceres på samme tid.

Omsætningen til fremstilling af en forbindelse med den almene formel 1c ved reduktion af en forbindelse med den almene formel 1d kan udføres ved en metode, der er lig med den, der anvendes ved omsætningen til fremstilling af en forbindelse med den almene formel 2d ved reduktion af en forbindelse med den almene formel 2c således som angivet i reaktionsskema 3.
25

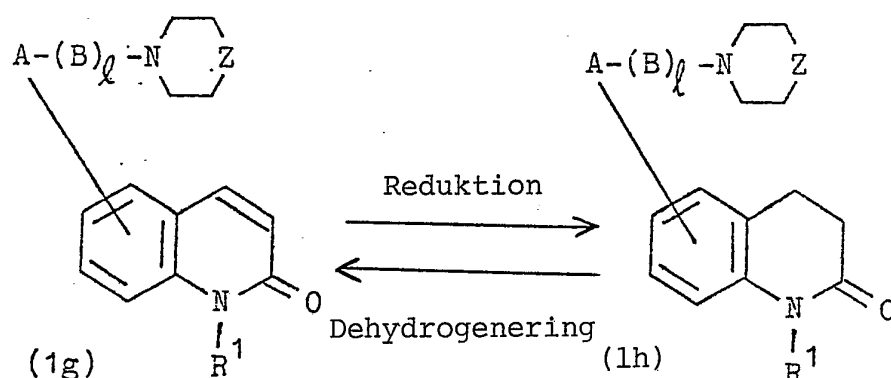
Dehydratiseringen af en forbindelse med den almene formel 1b kan udføres ved en fremgangsmåde, der er lig med den, der anvendes til dehydratisering af en forbindelse med den almene formel 10 således som angivet i reaktionsskema 3.
30

Omsætningen til fremstilling af en forbindelse med den almene formel 1c ved reduktion af en forbindelse med den almene formel 1a og omsætningen til fremstilling af en forbindelse med den almene formel 1c ved reduktion af en for-

bindelse med den almene formel 1b kan udføres ved en fremgangsmåde, der er lig med den, der er angivet for omsætning af en forbindelse med den almene formel 16 ved reduktion af en forbindelse med den almene formel 15 således som angivet i reaktionsskema 8.

Yderligere kan en forbindelse, hvor den omhandlede forbindelse med den almene formel 1 indeholder en enkeltbinding mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilskelettet, og som har en substituent eller en sidekæde, der er inert over for dehydrogeneringen, omdannes til den tilsvarende forbindelse med formlen 1, der indeholder en dobbeltbinding mellem 3- og 4-stillingerne ved dehydrogenering med et dehydrogenerende middel. Alternativt kan blandt de omhandlede forbindelser med formel 1, hvor en forbindelse har en dobbeltbinding mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilskelettet, og som indeholder en substituent eller en sidekæde, der er inert over for den katalytiske reduktion, forbindelsen omdannes til dens tilsvarende forbindelse med formlen 1, der indeholder en enkeltbinding mellem 3- og 4-stillingerne, ved katalytisk reduktion af forbindelsen.

Reaktionsskema 18



hvor R^1 , A, B, C og Z betegner det tidligere definerede.

Reduktionen af en forbindelse med den almene formel I g kan udføres under betingelser, der er lig med de betingelser, der anvendes ved sædvanlig katalytisk reduktion.

- 5 Den anvendte katalysator kan være palladium- palladium-på-carbon, platin, Raney-nikkel eller lignende. Katalysatoren anvendes i sædvanlige katalytiske mængder. Det anvendte opløsningsmiddel til reduktionen kan for eksempel være methanol, ethanol, isopropanol, dioxan, tetrahydro-
- 10 furan, hexan, cyclohexan, ethylacetat eller lignende. Reduktionen kan udføres ved normalt tryk eller under forøget tryk, sædvanligvis et normalt tryk til atmosfæretryk og fortrinsvis et almindeligt tryk til atmosfæretryk. Reduktionstemperaturen er sædvanligvis ved 0 til
- 15 100°C, fortrinsvis ved stuetemperatur til 70°C.

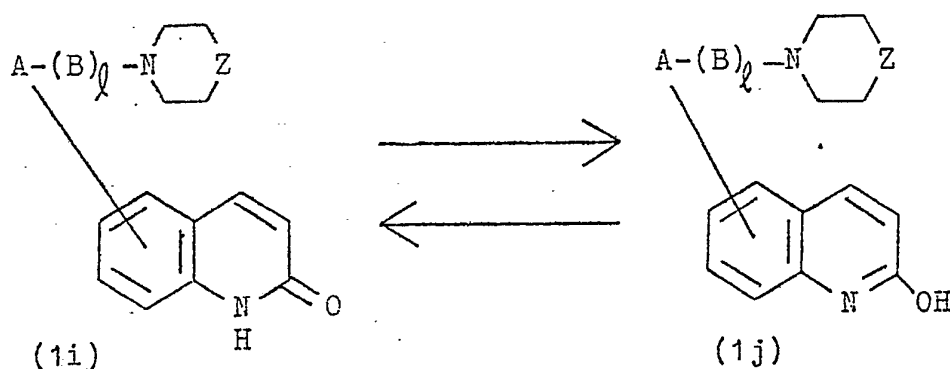
Dehydrogeneringen af en forbindelse med den almene formel I h udføres i et passende opløsningsmiddel under anvendelse af oxiderende middel. Det anvendte oxideringsmiddel ved denne reaktion kan være en benzoquinon, som f.eks.

- 20 2,3-dichlor-5,6-dicyanobenzoquinon, chloranil (2,3,5,6-tetrachlorbenzoquinon) eller lignende, et halogenerende middel, som f.eks. N-bromsuccinylimid, N-chlorsuccinylimid, brom eller lignende. Mængden af det oxiderende middel kan anvendes inden for vide grænser og anvendes
- 25 sædvanligvis 1 til 5 gange, fortrinsvis 1 til 2 gange, af den molære mængde af det oxiderende middel i forhold til forbindelsen med den almene formel I h. Det anvendte opløsningsmiddel ved reaktionen kan være en ether, som f.eks. dioxan, tetrahydrofuran, methoxyethanol, dimethoxyethan, en aromatisk carbonhydrid, som f.eks. benzen,
- 30 toluen, xylen, "Tetralin" (et handelsnavn for 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen), cumen eller lignende, en halogeneret carbonhydrid, som f.eks. dichlormethan, dichlorethan, chloroform, carbontetrachlorid eller lignende, en alkohol,
- 35 som f.eks. butanol, amylalkohol, hexanol, et polært pro-

tisk opløsningsmiddel, som f.eks. eddikesyre, et polært aprotisk opløsningsmiddel, som f.eks. dimethylformamid, dimethylsulfoxid, hexamethylphosphoryltriimid eller lignende. Reaktionen udføres sædvanligvis ved stuetemperatur til 300°C, fortrinsvis ved stuetemperatur til 200°C, og er sædvanligvis løbet til ende i løbet af 1 til 40 timer.

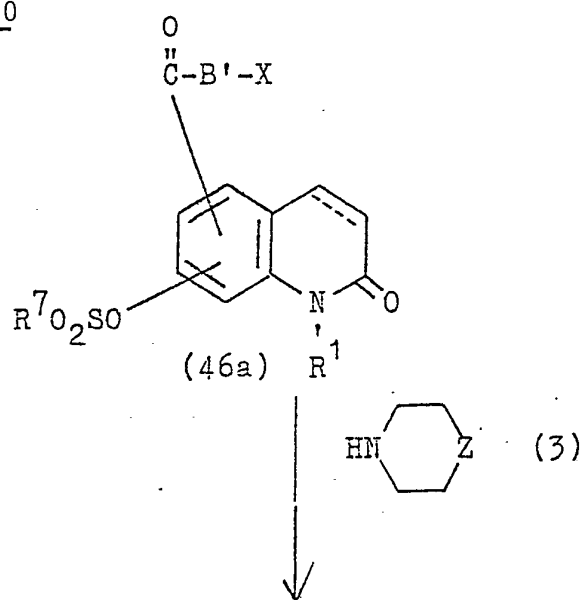
Blandt de omhandlede forbindelser med den almene formel 1 er en forbindelse, der indeholder et hydrogenatom som R¹, og som også indeholder en dobbeltbinding mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrielskelettet, i stand til at eksistere i tautomere former i form af lactim-lactam, således som vist i reaktionsskema 19.

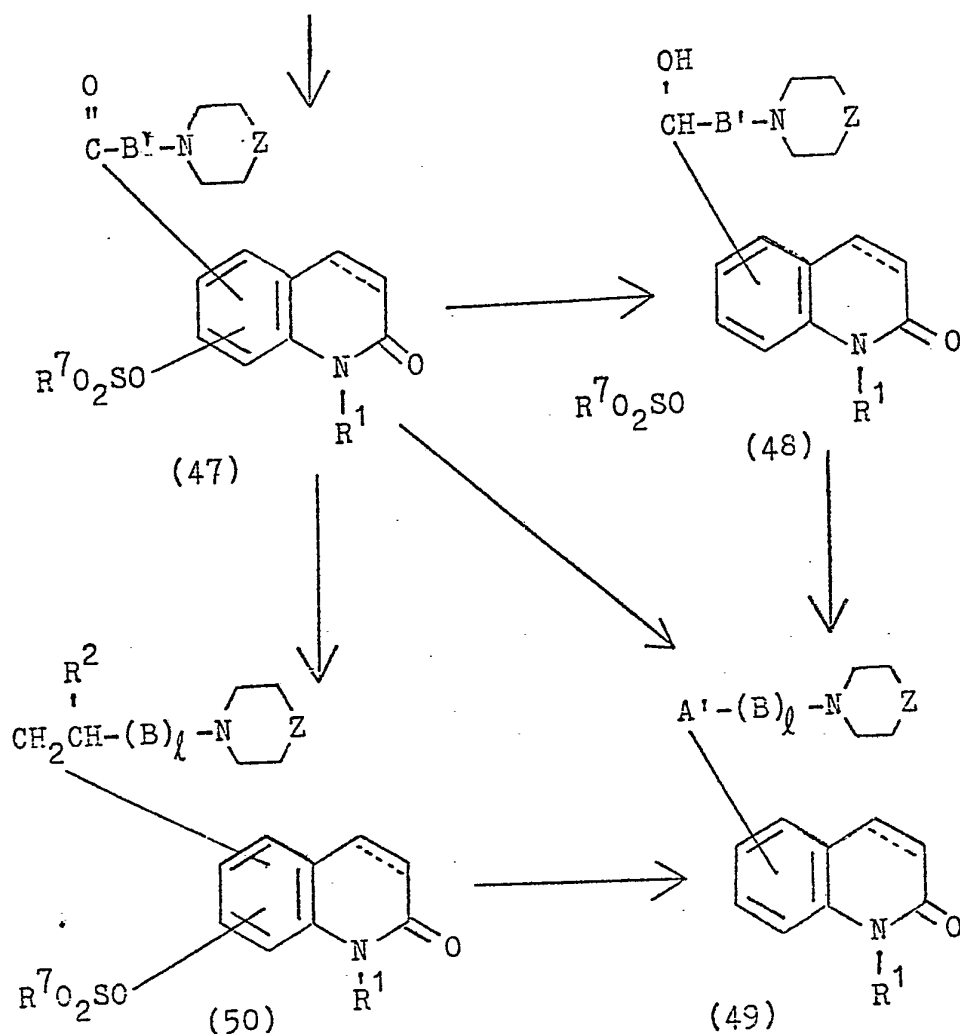
Reaktionsskema 19



hvor A, B, *l* og Z betegner det tidligere definerede.

15 Reaktionsskema 20



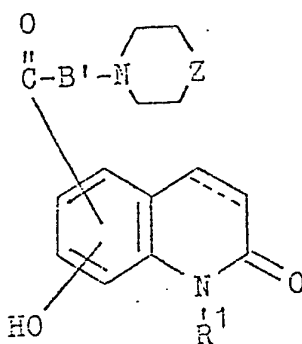


hvor R^1 , R^2 , R^7 , B , B' , l , Z og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilskelettet er som tidligere defineret; og A' betegner en gruppe med formelen $-C(=O)-$, $-CH(OH)-$ eller $-CH_2CH(R^2)-$.

- 5 Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 46 med en forbindelse med den almene formel 3 kan udføres ved en fremgangsmåde, der er lig med den, der anvendes ved omsætningen af en forbindelse med den almene formel 2 med en forbindelse med den almene formel 3 således som
10 vist i reaktionsskema 1.

Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 47 til en forbindelse med den almene formel 48 kan udføres

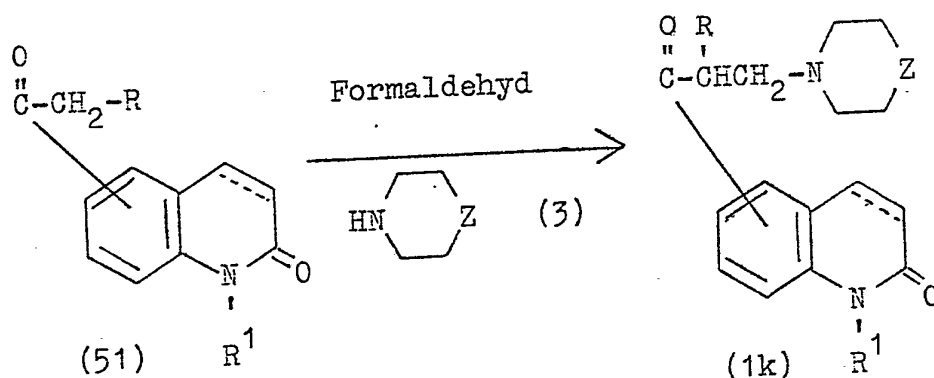
ved en fremgangsmåde, der er lig med den, der anvendes ved omsætningen af en forbindelse med den almene formel 2a til en forbindelse med den almene formel 2b således som angivet i reaktionsskema 2. Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 47 til en forbindelse med den almene formel 50 kan udføres ved en fremgangsmåde, der er lig med den reaktion, der anvendes ved omsætningen af en forbindelse med den almene formel 11 til en forbindelse med den almene formel 2d således som angivet i reaktionsskema 6. Omsætningerne af henholdsvis forbindelserne med de almene formler 47, 48 og 49 til en forbindelse med den almene formel 49 kan udføres under betingelser, der anvendes til at reducere en almen forbindelse 42 således som angivet i reaktionsskema 2a. En forbindelse med den almene formel 47 kan også fremstilles ved at sulfonylere en precursor-forbindelse med formelen:



hvor R^1 , B' og Z og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrylskelettet er som tidligere defineret, med en forbindelse med den almene formel 9 ved en fremgangsmåde, der er lig med metoden til sulfonylering af en forbindelse med den almene formel 45 med en forbindelse med den almene formel 9 således som angivet i reaktionsskema 2b.

Blandt de omhandlede forbindelser med den almene formel 1 kan en forbindelse med den almene formel 1k fremstilles ved nedenfor angivne reaktionsskema 21:

Reaktionsskema 21



- 5 hvori R betegner et hydrogenatom eller en lavere-alkylgruppe; R¹, Z og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilskelettet er således som defineret tidligere.

En forbindelse med den almene formel 51 anvendes som udgangsmateriale, der omfatter tidligere kendte eller hidtil ukendte forbindelser, og fremstilles ved reaktionsskema 2 (omsætning af en forbindelse med den almene formel 4 med en forbindelse med den almene formel 5 eller 6); 2a; 2b; 9 (omsætning af en forbindelse med den almene formel 18 med en forbindelse med den almene formel 19) og reaktionsskema 10. Således er forbindelsen, der anvendes som udgangsmateriale, eller reaktanten er en forbindelse, der indeholder et hydrogenatom i stedet for en gruppe med betegnelsen X eller acetylgruppen.

- 20 Omsætningen af en forbindelse med den almene formel 51 med en forbindelse med den almene formel 3 kan udføres under betingelserne for en Mannich-reaktion. Reaktionen udføres i et passende opløsningsmiddel ved en temperatur på fra stuetemperatur til 150°C, fortrinsvis ved 50° til 100°C i 1 til 10 timer.

Det anvendte opløsningsmiddel ved denne reaktion kan for eksempel være en lavere-alkohol, som methanol, ethanol, propanol eller lignende; en ether, som for eksempel dioxan, tetrahydrofuran eller lignende; en alifatisk syre, som eddikesyre, propionsyre eller lignende; dimethylsulfoxid eller dimethylformamid.

Som formaldehydet ved denne reaktion kan nævnes formalin, para-formaldehyd, trioxan eller lignende. Mængden af formaldehyd og en forbindelse med den almene formel 3 i forhold til mængden af forbindelsen med den almene formel 51 er ikke specielt begrænset og kan vælges inden for et bredt område; sædvanligvis anvendes den førstnævnte i mindst ækvimolær mængde, fortrinsvis i 1 til 3 gange den molære mængde af den sidstnævnte.

I reaktionsskemaerne 2a eller 2b kan de forbindelser med den almene formel 2a' eller 2a'', der indeholder hydrogenatom for betegnelsen X, og som har et eller flere halogenatomer ved α -stillingen i gruppen med formlen $\text{-C(B)}_2\text{-}$,

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array}$$

fremstilles ved at omsætte en forbindelse med den almene formel 2a''' (hvor X betegner et hydrogenatom) med et halogenerende middel i et passende opløsningsmiddel.

Det anvendte opløsningsmiddel ved denne reaktion kan være dichlormethan, chloroform, carbontetrachlorid, benzen, eddikesyre og lignende.

Det anvendte halogenerende middel kan være N-bromsuccinylimid, N-chlorsuccinylimid, chlor, brom eller lignende.

Mængden af det halogenerende middel i forhold til mængden af forbindelsen med den almene formel 2a''' er sædvanligvis en ækvimolær mængde, fortrinsvis et overskud.

Reaktionen udføres ved stuetemperatur til 200°C, fortrins-

vis ved stuetemperatur til 150°C, idet reaktionen er løbet til ende i løbet af fra 6 minutter til 6 timer.

Blandt de omhandlede forbindelser med den almene formel 1 kan de forbindelser, der indeholder syregrupper, let
5 omdannes til deres salte ved omsætning med farmaceutisk acceptable basiske forbindelser. Eksempler på disse basiske forbindelser omfatter natriumhydroxid, kaliumhydroxid, calciumhydroxid, natriumcarbonat, kaliumhydrogencarbonat og lignende. Blandt de omhandlede forbindelser,
10 der indeholder en basisk forbindelse, kan sådanne let omdannes til deres syreadditionssalte ved omsætning med farmaceutisk acceptable syrer. Eksempler på disse syrer omfatter uorganiske syrer, som saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre, hydrogenbromidsyre og lignende;
15 organiske syrer, som oxalsyre, maleinsyre, fumarsyre, æblesyre, vinsyre, citronsyre, benzoesyre og lignende.

De omhandlede forbindelser fremstillet ved fremgangsmåderne i de ovenfor angivne reaktionsskemaer kan let isoleres og renses ved almindelige adskillellesmetoder, som f.eks.
20 opløsningsmiddelekstraktion, fortynding, omkrystallisation, søjlekromatografi og præparativt tyndtlagskromatografi.

De omhandlede forbindelser omfatter også deres optiske isomere.

De omhandlede antihistaminforbindelser med den almene formel 1 kan anvendes i form af farmaceutiske præparater sammen med sædvanlige farmaceutisk acceptable bærerstoffer.
25 Eksempler på disse bærerstoffer, der er afhængige af den ønskede form for det farmaceutiske præparat, omfatter fortyndingsmidler eller hjælpemidler, som f.eks. fyldstoffer, fortyndingsmidler, bindemidler, befugtningsmidler, henfaldsmidler,
30 overfladeaktive midler og smøremidler.

Der er ingen speciel begrænsning med hensyn til enhedsad-

ministreringsformerne, og de omhandlede forbindelser kan udvælges i en hvilken som helst ønsket enhedsform som antihistamin-virkende middel, typisk i form af tabletter, piller, pulvere, sirupper, suspensioner, emulsioner, granuler, kapsler, suppositorier, injektionsopløsninger (opløsninger og suspensioner) og salver. For at fremstille tabletter anvendes bærerstoffer, der anvendes inden for dette tekniske område, og hjælpestoffer, som f.eks. lactose, sakkarose, natriumchlorid, glucoseopløsning, urinstof, stivelse, calciumcarbonat, kaolin, krystallinsk cellulose, kiselsyre; bindemidler, som f.eks. vand, ethanol, propanol, almindelig sirup, glucose, stivelsesopløsning, gelatineopløsning, carboxymethylcellulose, shellak, methylcellulose, calciumphosphat og polyvinylpyrrolidon; henfaldsstoffer, som f.eks. tørret stivelse, natriumalginat, agar-agar-pulver, laminariapulver, natriumhydrogencarbonat, calciumcarbonat, "Tweens", natriumlaurylsulfat, monoglycerid af stearinsyre, stivelse og lactose; henfaldsinhibitorer, som sakkarose, stearin, kokosnødsesmør, hydrogeneret olie; absorptionsacceleratorer, som f.eks. en kvarternær ammoniumbase; natriumlaurylsulfat; befugtningsmidler, som f.eks. glycerol af stivelse; adsorptionsmidler, som stivelse, lactose, kaolin, bentonit, kolloidal kiselsyre; smøremidler, som rensed talkum, stearinsyresalt, borsyrepulver, "Macrogol" og fast polyethylenglycol. Når det drejer sig om tabletter, kan de yderligere være overtrukket med sædvanlige overtræk til fremstilling af sukkerovertrukne tabletter, gelatinefilmovertrukne tabletter, tabletter overtrukne med enteriske overtræk, tabletter overtrukket med film eller dobbeltlagstabletter og flerlagstabletter.

For at udforme pillerne kan anvendes bærerstoffer, der er velkendte inden for området, som f.eks. hjælpestoffer, glucose, lactose, stivelse, kakaosmør, hydrogenerede, vegetabilske olier, kaolin og talkum; bindemidler, som f.eks. pulveriseret gummiarabicum, pulveriseret tragacanth, gela-

tine og ethanol; henfaldsmidler, som laminaria og agar-agar.

Til fremstilling af suppositorier kan anvendes bærerstoffer, der anvendes inden for området, som f.eks. polyethylenglycoler, kakaosmør, højere alkoholer, estere af højere alkoholer, gelatine og semisyntetiske glycerider.

Til fremstilling af injektionspræparater steriliseres opløsningerne og suspensionerne, og de er fortrinsvis isotoniske med blodet. Til fremstilling af injektionspræparater kan anvendes sædvanlige bærerstoffer inden for området, som f.eks. vand, ethanol, propylenglycol, ethoxylet isostearylalkohol, polyoxylet isostearylalkohol, polyoxyethylensorbitol, sorbitanestere osv. I disse tilfælde tilsættes tilstrækkelige mængder natriumchlorid, glucose eller glycerol til at bevirke, at præparatet bliver isotonisk. Yderligere kan almindelige opløsningsmidler, buffere, analgesica og konserveringsmidler være tilsat såvel som farvestoffer, konserverende midler, parfumer, smagskorrigerende midler, sødemidler eller andre lægemidler.

Til fremstilling af præparater i form af pastaer og cremer anvendes fortyndingsmidler, der er velkendte af fagmanden, som f.eks. hvid vaseline, paraffin, glycerol, cellulosederivater, polyethylenglycoler, siliconer og bentonit.

Mængden af den omhandlede forbindelse med formelen 1 eller deres syreadditionssalt i de antihistaminvirkende midler er ikke specielt begrænset, og den kan passende vælges inden for et bredt område, sædvanligvis foretrækkes fra 1 til 70 vægtprocent af hele præparatet.

De ovenfor nævnte antihistaminvirkende midler og centralnervetkontrollerende midler kan anvendes i de forskellige

former afhængig af formålet uden specielle begrænsninger. For eksempel kan tabletter, piller, opløsninger, suspensioner, emulsioner, granuler og kapsler administreres peroralt; og injektionsopløsningerne kan administreres

5 intravenøst i en enkelt dosis eller blandet med injektionstransfusioner, som f.eks. glucoseopløsninger og aminosyreopløsninger; dersom det er nødvendigt, administreres injektionspræparaterne for sig intramuskulært, intracutan-

10 tant, subcutant eller intraperitonealt. Suppositorierne administreres i rectum og salverne ved påsmøring.

Doseringen af de omhandlede antihistaminpræparater vælges passende afhængigt af formålet, patientens tilstand og symptomer, og sædvanligvis administreres det

15 farmaceutiske præparat indeholdende 40 µg- 2 mg/kg pr. dag af forbindelsen med den almene formel 1 eller et syreadditionssalt heraf 3 til 4 gange pr. dag.

De omhandlede forbindelser udviser lav toxocitet, og de kan med fordel anvendes som aktiv ingrediens i et farmaceutisk præparat.

20 De omhandlede forbindelser med den almene formel 1 udviser farmakologiske egenskaber, der bestemtes ved forsøgsmetoder nærmere forklaret nedenfor.

Forbindelserne i forsøgene var følgende:

Omhandlede forbindelser (nr. 1 - 32)

<u>Forb. nr.</u>	<u>Forbindelsens navn</u>
5	1 6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperaziny1)-propyl]-3,4-dihydroxycarbostyryl
	2 6-[1-oxo-4-(4-phenyl-1-piperaziny1)butyl]-3,4-dihydrocarbostyryl, monohydrochlorid
10	3 6-{1-oxo-4-[4-(2-chlorphenyl)-1-piperaziny1]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl, monohydrochlorid, monohydrat
	4 6-{1-oxo-2-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperaziny1]butyl}-carbostyryl
	5 6-{1-hydroxy-4-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperaziny1]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl
15	6 6-{1-hydroxy-3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperaziny1]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl
	7 6-{1-oxo-3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperaziny1]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl, monohydrochlorid
20	8 6-{3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperaziny1]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl
	9 6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperaziny1]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl
	10 6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperaziny1]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl
25	11 6-[4-(4-phenyl-1-piperaziny1)-1-butenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl
	12 6-{4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperaziny1]-1-butenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl
30	13 6-{3-[4-(4-chlorphenyl)-1-piperaziny1]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl
	14 6-{4-[4-(2-chlorphenyl)-1-piperaziny1]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl
	15 6-{4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperaziny1]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl
35	16 6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperaziny1]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl

Forb. nr.	Forbindelsens navn
17	6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl} - 3,4-dihydrocarbostyril
5	18 6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril
	19 6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-1-piperazinyl}-3,4-dihydrocarbostyril
10	20 1-methyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyril, monooxalat
	21 1-benzyl-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyril, monooxalat
	22 5-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril, monohydrochlorid
15	23 6-{3-[4-(4-methoxyphenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridyl]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyril
	24 6-[1-oxo-3-[4-benzyl-1-piperidylpropyl]-3,4-dihydrocarbostyril
20	25 6-{1-oxo-4-[4-(4-chlorophenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyril
	26 6-{1-oxo-3-[4-(4-methylphenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyril
	27 6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridyl]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyril, monooxalat
25	28 6-[1-oxo-4-(4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-3,4-dihydrocarbostyril
	29 6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperidyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyril, monooxalat
	30 6-[4-(4-phenyl-1-piperazinyl)butyl]carbostyril
30	31 6-{4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl}-carbostyril
	32 6-{1-hydroxy-2-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl]-butyl} carbostyril

Referenceforbindelse

- 35 Chlormpromazin[2-chlor-N,N-dimethyl-10H-phenothiazin-10-propanamin] anvendtes som referenceforbindelse.

(A) Halothananæstesiforøgende virkning

Hanmus af ddy-stammen, der vejede ca. 20 g, anvendtes. En forsøgsgruppe bestod af 10 mus. En vandig gummiarabicum-suspension af forsøgsforbindelsen (80 mg af den
 5 forbindelse, der skal afprøves, og 1 g gummiarabicum/100 ml fysiologisk NaCl-opløsning) administreredes peroralt til hver mus i en mængde på 16 mg forsøgsforbindelse/kg legemsvægt. En time efter administreringen anbragtes
 10 hver mus i et gasrepsirationskammer (13 x 13 x 24 cm) og oxygengas indeholdende 4% halothan (2-brom-2-chlor-1,1,1-trifluorethan) ledtes ind i kammeret med en hastighed på 2 liter/minut i 3 minutter. En bedøvet mus udtoges fra kammeret, og tiden mellem tilførsel af anæstesen og opvågning målt, idet refleksen for opnåelse af korrekt stilling
 15 anvendtes som indeks. Til mus i kontrolgruppen administreredes peroralt 1% gummiarabicum i vandig fysiologisk opløsning i en dosis på 0,1 ml/kg legemsvægt. [Litteratur: M.J. Turnbull og J.W. Atkins: Br. J. Pharmacol. 58, 27-35 (1976)].

20 Resultaterne er vist i tabel 1.

TABEL 1

	Forbindelse nr.	Tid (minutter)
	1	13,3
25	2	11,5
	3	8,0
	4	9,7
	5	13,0
	6	8,2

30 (B) Evnen til at hæmme spring hos mus induceret af Methamphetamin og L-DOPA

Enkelte hanmus af ddy-stammen, der vejede 17 til 25 g, anvendtes. Musene fastedes i 24 timer. En forsøgsgruppe

bestod af 6 mus. Forbindelsen, der skulle undersøges, administreredes peroralt. 40 minutter herefter administreredes 4 mg/kg Methamphetamin (d-N- α -dimethylphenethylamin) intraperitonealt, og yderligere 15 minutter efter administreringen af methamphetaminen administreredes 400 mg/kg L-DOPA intraperitonealt. 60 minutter efter administreringen af L-DOPA [3-(3,4-dihydroxyphenyl)alanin] anbragtes musen i et glasbæger på 2 liter, og antallet af spring noteredes. Forsøgsforbindelsens evne til at hæmme spring bestemtes som positiv, dersom antallet af spring foretaget af musen var 10 eller mindre. Den afprøvede forbindelse evne til at hæmme spring noteredes imidlertid som negativ, dersom antallet af spring udført af musen var over 10. Den effektive dosis (ED_{50} -værdi: mg/kg) af forsøgsforbindelsen beregnedes. Antallet af spring udført af mus, der var administreret med fysiologisk saltvandsopløsning som reference, var 150 - 200 pr. time. [Se H. Lal, F.C. Colpaert, P. Laduron: European J. Pharmacol., 30, 113-116 (1975)].

Resultaterne er vist i tabel 2.

TABEL 2

	Forbindelse nr.	ED_{50} -værdi (mg/kg)
25	1	1,35
	2	1,52
	3	1,05
	4	4,05
	5	1,95
30	7	1,34
	8	1,02
	9	0,12
	10	6,02
	11	1,60
	12	0,056

	Forbindelse nr.	ED ₅₀ -værdi (mg/kg)
	13	4,16
	14	3,23
5	15	0,39
	16	0,24
	18	0,34
	19	0,79
	25	9,56
10	26	10,32
	27	1,25
	28	8,89
	29	2,01
	30	0,56
15	31	0,14
	32	4,86
	20	10,6
	33	6,79
	34	1,95
20	35	7,8
	36	7,7
	37	8,1
	38	5,2

Kendte forbindelser fra tysk offentliggørelsesskrift

25 nr. 2 912 105

C ^x	5,9
D ^x	5,8
E ^x	> 16
chlorpromazin	7,60

30 C.^x = 6-{3-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperaziny] propoxy}-
3,4-dihydrocarbostyryl

D.^x = 6-{3-[4-(3-Chlorophenyl)-1-piperaziny] propoxy}-
3,4-dihydrocarbostyryl

35 E.^x = 6-{2-Hydroxy-3-[4-(4-chlorophenyl)-1-piperaziny] -
propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl ·HCl

Som det fremgår af ovennævnte tabel, er de omhandlede forbindelser i besiddelse af samme eller bedre "anti-spring"-virkning end de fra tysk offentliggørelsesskrift nr. 2 912 105 kendte forbindelser.

- 5 Yderligere undersøgt ved samme forsøgsmetode forbindelsen nr. 46: 6-[α -(4-phenyl-1-piperaziny)propionyl]-3,4-dihydrocarbostyryl, der er udgangsmateriale fra eksempel 11 i Japansk Patent Kokai (offentliggjort) nr. 54-16478.

Tabel 2A

10	Forbindelse	ED ₅₀ -værdi
	<u>nr.</u>	<u>(mg/kg)</u>
	46	over 16

(C) Evne til at modvirke epinephrin hos mus

- 15 Enkelte handyr af ddý-stammen, der vejede 17 til 20 g, anvendtes. Musene fastedes i 24 timer. En forsøgsgruppe bestod af 10 mus. Forbindelsen, der skulle afprøves, administreredes peroralt. Antallet af mus, der overlevede 24 timer efter administreringen af epinephrin, og døde mus noteredes, og den dosis af forsøgsforbindelsen, der
- 20 bevirkede, at halvdelen af musene overlevede, beregnedes (ED₅₀-værdi: mg/kg). Alle 10 mus i referencegruppen, der havde fået administreret fysiologisk saltvandopløsning, var døde i løbet af få minutter efter administreringen af epinephrin. [Se Loew, E.R. og Micetich, A., J. Pharmacol.
- 25 Exp. Ther., 93, 434-443 (1948)].

Resultaterne er angivet i tabel 3.

TABEL 3

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

30 Ud fra resultaterne i tabel 2 og 3 beregnedes forholdet mellem $[\text{Anti-epi (ED}_{50})] / [\text{Anti-spring (ED}_{50})]$. Resultaterne er angivet i tabel 7 for nogle af forbindelserne. Dette forhold er af værdi ved bedømmelsen af hvilken type forbindelse, der skal anvendes til en patient, der lider af særlige symptomer, i forbindelse med f.eks. skizofreni.

(D) Virkning af palpebralptose-forsøg hos mus

Enkelte handyr af ddy-stammen, der vejede 18 til 20 g, anvendtes. Musene fastedes i 24 timer. En forsøgsgruppe bestod af 10 mus. Forbindelserne, der skulle undersøges, administreredes peroralt i en dosis på 64 mg/kg. En time efter administreringen observeredes den palbebrale ptose hos musene, og den bedømtes på basis af følgende karaktersystem. Middelværdien beregnedes ud fra karaktererne hos 10 mus. [C.J.E. Niemegeers og P.A.J. Janssen: *Arzheim.Forsch. (Drug Res.)*, 24 (1), p 45-52 (1974)].

<u>Karakter</u>	<u>Graden af palbebral ptose</u>
8	Øjnene fuldstændigt lukket
6	Øjnene let åbne
4	Halvåbne øjne
2	Øjnene let lukkede
0	Vidtåbne øjne

Resultaterne er vist i tabel 4.

TABEL 4

	<u>Forbindelse nr.</u>	<u>Opnået karakter (gennemsnitsværdi)</u>
20	1	1,67
	2	4,5
	3	2,0
	4	2,33
25	7	1,33

(E) Forsøg med antihistaminvirkning

Som forsøgsmetode til bestemmelse af antihistaminvirkning af en forbindelse in vitro anvendes en metode, der anvender en isoleret ileum fra et marsvin. Antihistaminvirk-

ningen af de omhandlede forbindelser udførtes efter denne anerkendte metode:

Et han-marsvin, der vejede 300 til 500 g, aflivedes ved afblødning. En ileum, der havde en længde på 15 cm, ud-
5 toges og dyppedes i Tyrode's opløsning (der fremstille-
des ud fra 8,0 g NaCl, 9,2 g KCl, 0,2 g CaCl, 1,0 g
glucose, 1,0 g NaHCO₃, 0,065 g NaHPO₄·2H₂O og 0,2135 g
MgCl₂·6H₂O, fyldt op til i alt 1000 ml ved tilsætning af vand).
Herefter blev ileumvævet udskåret til en længde af 2,5
10 til 3,0 cm og opslæmmet i et organbad, der var fyldt med
30 ml Tyrode's opløsning. Organbadet holdtes ved en tem-
peratur på 36°C, og der ledtes en blandet gas bestående
af 5% Co₂ og 95% O₂ gennem badet. 10 minutter efter gen-
nemluftningen tilsattes 10⁻⁶M histamin til badet for at
15 undersøge vævets følsomhed og en reaktionskurve (kontrol)
med hensyn til histamindosis opnåedes. Efter at
dosis af histamin-reaktionskurven (kontrol) er blevet kon-
stant, tilsættes 10⁻⁶g/ml af forsøgsforbindelsen til ba-
det, og yderligere histamin tilsættes 5 minutter senere til
20 opnåelse af en dosis-reaktionskurve. Sammentrækningen af
den isotoniske muskel nedskrevedes med pen-recorder gennem
en isotonisk transducer (TD-112S fremstillet af Nihon Koden).
Forsøgsforbindelsens antihistaminvirkning bestemtes som
pA₂-værdien ved "Van Rossam"-metoden [J.M. Van Rossam:
25 Arch. Inst. Pharmacodyn. Ther., 143, 299 (1963)] udtrykt
som maksimum sammentrækning af ileum forårsaget af hi-
stamin aftegnet på kontrolkurven er 100%. Resultaterne
er vist i tabel 5.

TABEL 5

Forbindelse nr.	pA ₂
20	7,58
21	7,31
22	7,01
23	7,81
24	7,23

Yderligere undersøges forbindelserne:

39. 1-Isopentyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyrylmonohydrochlorid
40. 1-Allyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyrylmonohydrochlorid
41. 1-(2-Propynyl)-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyrylmonohydrochlorid
42. 1-(3-Phenylpropyl)-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyrylmonohydrochlorid
43. 6-{1-Oxo-4-[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-4-piperidyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl
44. 6-{1-Oxo-4-[4-(3,5-dimethylphenyl)-1-piperidyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl
45. 6-{1-Oxo-3-[4-(3-methoxyphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl
46. 6[α-(4-phenyl-1-piperazinyl)propionyl]-3,4-dihydrocarbostyryl (udgangsmateriale fra eksempel 11 japansk patent Kokai (offentliggjort nr. 54-16478)
47. 6-[1-Piperidylacetyl]-3,4-dihydrocarbostyrylmonohydrochlorid [Forbindelse som mellemprodukt i japansk patent Kokai (offentliggjort) nr. 54-16478]
48. 6-[α-(4-Benzylpiperidino)propionyl]-3,4-dihydrocarbostyryl [Forbindelse fra eksempel 1 i nævnte japanske patent Kokai (offentliggjort) nr. 118771].
- Der opnåedes i tabel 5A angivne resultater, idet forbindelse 46 havde en ED₅₀-værdi over 16:

TABEL 5A

	<u>Forbindelse</u>	<u>PA₂-værdi</u>
	39	7,22
	40	7,24
5	41	7,21
	42	7,20
	43	7,31
	44	7,25
	45	7,19
10	47	4,9
	48	6,52

(F) Akut toxicitetstest

Hver af de følgende omhandlede forbindelser administreredes peroralt til hanrotter for at bestemme den akutte toxicitet (LD₅₀ mg/kg).

15 Resultaterne er vist i tabel 6.

TABEL 6

	<u>Forbindelse nr.</u>	<u>Akut toxicitet (LD₅₀ mg/kg)</u>	<u>Forbindelse nr.</u>	<u>Akut tpxocitet (LD₅₀ mg/kg)</u>
	1	500	17	500
20	2	500	18	500
	3	500	19	500
	4	500	20	500
	5	500	21	500
	6	500	22	500
25	7	500	23	500
	8	500	24	500
	9	500	25	500
	10	500	26	500
	11	500	27	500

TABEL 6 (fortsat)

Forbindelse nr.	Akut toxicitet (LD ₅₀ mg/kg)	Forbindelse nr.	Akut tpxocitet (LD ₅₀ mg/kg)
12	500	28	500
13	500	29	500
14	500	30	500
15	500	31	500
16	500	32	500

Tabel 7

Forsøgsfor- bindelse	Anti-spring (ED ₅₀) mg/kg	Anti-epi (ED ₅₀) mg/kg	[Anti-epi/ (ED ₅₀)] / [Anti-spring (ED ₅₀)]
-------------------------	--	---------------------------------------	---

Omhandlede forbindelser

Type (a)

3	1,05	5,60	5,33
5	1,95	>16	>8,2
7	1,34	11,46	8,55
14	3,23	10,3	3,19
32	4,86	-	-
34	1,95	>32	>16,41
35	7,8	32,0	4,10
36	7,7	32,0	4,16
38	5,2	32,0	6,15

.....
Type (b)

1	1,35	3,03	2,24
2	1,52	4,02	2,64
18	0,34	0,21	0,62
30	0,56	-	-
33	6,79	25,0	3,68
20	10,6	64,0	6,04

TABEL 7 (fortsat)

Forsøgsfor- bindelse	Anti-spring (ED ₅₀) mg/kg	Anti-epi (ED ₅₀) mg/kg	[Anti-epi/ (ED ₅₀)]/[Anti-spring (ED ₅₀)]
Type (c)			
15	0,30	0,71	1,82
16	0,24	0,02	0,08
37	8,1	39,5	4,88
.....			
Kendte forbindelser (tysk offentliggørelsesskrift 2912105)			
C	5,9	1,8	0,31
D	5,8	3,8	0,66
E	>16	16	>1
Referenceforbindelser			
Chlorpromazin	7,6	10,6	1,40
Haloperidol	0,67	32	47,76

5 Af ovenstående tabel 7 fremgår det, at type a forbindelserne, nemlig nr. 3, 5, 7, 14, 32, 34, 35, 36 og 38, der har halogenatomer og/eller C₁₋₆-alkylgrupper som substituenterne på phenylringen, der er bundet til 4-stillingerne i piperatinygruppen, at forbindelserne 3, 5, 7, 14, 34, 35, 36 og 38 har et højere [anti-epi(ED₅₀)]/[anti-spring (ED₅₀)] forhold i sammenligning med forbindelserne C, D og E, der er tidligere kendt.

10 De omhandlede type a forbindelser betragtes der som haloperidol type forbindelser, medens de tidligere kendte forbindelser C, D og E (tysk offentliggørelsesskrift nr. 2912105) betragtes som chlorpromazinformbindelser. d.v.s. at de omhandlede type a forbindelser er udmærkede lægemidler med stærk psykotisk virkning og medfølgende mindre sedative virkninger end de tidligere fra det tyske offentliggørelsesskrift kendte forbindelser.

Blandt de omhandlede type b forbindelser d.v.s. forbindelserne 1, 2, 18, 20, 30 og 33, der indeholder en usubstitueret phenylgruppe, der er bundet ved 4-stillingen i piperazinygruppen udviser forbindelserne 1, 2, 20 og 33 højere [anti-epi (ED_{50})]/[anti-spring (ED_{50})] forhold end de tidligere fra det tyske offentliggørelsesskrift nr. 2912105 kendte forbindelser C, D og E. De omhandlede type b forbindelser er derfor udmærkede lægemidler med stærkt psykotropiske virkninger med mindre sedative virkninger end de fra det nævnte tyske offentliggørelsesskrift kendte forbindelser. På den anden side er de omhandlede type b forbindelser 18 og 30 i forhold til de kendte forbindelser C, D og E udmærkede lægemidler med stærk psykotropisk virkning (evne til at hæmme spring) samt en stærk sedativ virkning (evne til at atagonisere epinefrin).

Blandt de omhandlede type c forbindelser, d.v.s. forbindelserne 15, 16 og 37, der indeholder C_{1-6} -alkoxygruppen som substituenterne på phenylringen, der er bundet ved 4-stillingen i piperazinygruppen, udviser forbindelse 37 højere [anti-epi(ED_{50})]/[anti-spring(ED_{50})] forhold end de tidligere kendte forbindelser C, D og E. De omhandlede type c forbindelser er derfor udmærkede lægemidler med stærk psykotropisk virkning og mindre sedativ virkning. På den anden side udviser forbindelserne nr. 15 og 16 stærk psykotropisk virkning (evne til at hæmme spring) samt stærk sedativ virkning (evne til at antagonisere epinefrin) i forhold til de fra det tyske offentliggørelsesskrift nr. 2912105 kendte forbindelser C og E.

Det fremgår således overraskende af ovenstående resultater i tabel 2, 2A, 5, 5A og 7, at de omhandlede forbindelser udviser kraftige antihistaminvirkninger, når der f.eks. sammenlignes med forbindelse 48 fra japansk patent Kokai (offentliggjort) nr. 51-118771.

Yderligere udviser de omhandlede forbindelser glimrende evne til at hæmme "springaktiviteten" hos mus induceret med methanphetamin og L-DOPA samt antihistamin virkning i forhold til de kendte forbindelser 46 og 47 fra japansk patent Kokai (offentliggjort) nr. 54-16478.

De omhandlede forbindelser udviser således glimrende centralnervesystemskontrollerende virkning og antihistamin virkning.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres nærmere i de følgende eksempler, hvor udgangsmaterialer er angivet som referenceeksempler og fremstillingen af de omhandlede forbindelser som selve eksemplerne.

REFERENCEEKSEMPEL 1

120 ml γ -chlorbutylchlorid og 160 g pulveriseret vandigt aluminiumchlorid opslæmmedes i 300 ml carbondisulfid. Suspensionen opvarmedes med tilbagesvaling, og en anden suspension bestående af 29,4 g 3,4-dihydrocarbostyryl i 100 ml carbondisulfid tilsattes dråbevis i løbet af 1 time, hvorefter reaktionen fortsatte i 4 timer under opvarmning med tilbagesvaling. Efter reaktionen var løbet til ende, udhældtes reaktionsblandingen i isvand, og det dannede bundfald frafiltreredes, vaskedes med vand og ether. Herefter omkrystalliseredes bundfaldet med acetone, hvorved man fik 25,5 g 6-(4-chlor-1-oxobutyl)-3,4-dihydrocarbostyryl som gule nålelignende krystaller, der smeltede ved 158 - 160°C.

REFERENCEEKSEMPEL 2

Ved en fremgangsmåde lig med den i referenceeksempel 1 beskrevne fremstilledes der 6-chloracetylcarbostyryl i farveløse nålelignende krystaller, der smeltede ved 233 - 234°C (omkrystallisation med methanol-chloroform).

REFERENCEEKSEMPEL 3

Ved en fremgangsmåde lig med den i referenceeksempel 1 beskrevne fremstilledes der 1-methyl-6-(β -chlorpropionyl)-3,4-dihydrocarbostyril i farveløse, nålelignende krystaller, der smeltede ved 121 - 123°C (omkrystallisation med isopropanol).

REFERENCEEKSEMPEL 4

2,0 g 6-(1-oxo-4-chlorbutyl)-3,4-dihydrocarbostyril blandedes med 100 ml methanol, og blandingen omrørtes ved stuetemperatur. Herefter sættes 1,0 g natriumborhydrid til blandingen lidt efter lidt. Efter reaktionsblanding var omrørt ved stuetemperatur i 2 timer, fjernes methanolen ved destillation under reduceret tryk. Remanensen ekstraheredes med chloroform, og chloroformlaget vaskedes med vand og tørredes. Chloroformen fjernes ved destillation under reduceret tryk, hvorefter remanensen omkrystalliseredes med ethanol-vand, hvorved man fik 1,2 g 6-(1-hydroxy-4-chlorbutyl)-3,4-dihydrocarbostyril som farveløse, nålelignende krystaller, der smeltede ved 120 - 121°C.

REFERENCEEKSEMPEL 5

4,0 g 6-(4-chlor-1-oxobutyl)-3,4-dihydrocarbostyril anbragtes i 200 ml methanol, og suspensionen omrørtes ved stuetemperatur. Herefter sættes 2,0 g natriumborhydrid gradvis til suspensionen, og reaktionen fortsatte i 1 time. Dernæst tilsættes reaktionsblanding 3 ml koncentreret saltsyre, og blandingen koncentrerendes under reduceret tryk, idet der opvarmedes med tilbagesvaling til opnåelse af en remanens. Remanensen ekstraheredes med chloroform, og chloroformlaget vaskedes med vand og tørredes. Herefter fjernes chloroformen ved destillation under reduceret tryk, hvorved man fik en remanens, der omkrystalliseredes med ethanol. Herved opnåede man 2,4 g 6-(4-chlor-1-butenyl)-3,4-dihydrocarbostyril som gule

nålelignende krystaller, der smeltede ved 153 - 155°C.

REFERENCEEKSEMPEL 6

14,4 g 3,4-dihydrocarbostyril og 10 g γ -butyrolacton
blandedes i 120 g polyphosphorsyre og omrørtes i 10 ti-
5 mer ved 80 - 90°C. Reaktionsblandingen udhældtes i 300
ml isvand, hvorefter den henstod natten over. Det danne-
de bundfald frafiltreredes, og der vaskedes med vand,
hvorefter man omkrystalliserede med ethanol-ethylacetat,
hvorved man fik 9,5 g 6-(4-hydroxy-1-oxobutyl)-3,4-di-
10 hydrocarbostyril, der smeltede ved 175 - 176°C, i form af
farveløse, prismelignende krystaller. Herefter blandedes
5 g 6-(4-hydroxy-1-oxobutyl)-3,4-dihydrocarbostyril og 0,5
g palladium-sort i 160 ml ethanol, og blandingen underkaste-
des katalytisk reduktion ved 3 atmosfæres hydrogengastryk i
15 6 timer ved 60°C. Reaktionsblandingen afkølede herefter,
og der tilsattes 1 ml koncentreret saltsyre. Reaktions-
blandingen blev underkastet yderligere reduktion ved 3
kg/cm² hydrogengas i 6 timer. Reaktionsblandingen fil-
treredes, og moderluden koncentreredes under reduceret
20 tryk. Remanensen omkrystalliseredes med ligroin, hvorved
man fik 3,2 g 6-(4-hydroxybutyl)-3,4-dihydrocarbostyril,
der smeltede ved 133 - 134°C. Dernæst blandedes 3,2 g
6-(4-hydroxybutyl)-3,4-dihydrocarbostyril og 5 ml thionyl-
chlorid i 50 ml chloroform, og blandingen omrørtes i 24
25 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen koncentre-
redes under reduceret tryk. Remanensen omkrystalliseredes
dernæst med ligroin, hvorved man fik 1,8 g 6-(4-chlorbutyl)-
3,4-dihydrocarbostyril i form af farveløse, prismelignende
krystaller, der smeltede ved 119 - 121°C.

REFERENCEEKSEMPEL 7

30 2,8 g 6-(4-chlor-1-butenyl)-3,4-dihydrocarbostyril og 2,1
g natriumiodid blandedes i 40 ml dimethylformamid, og
blandingen omrørtes 1 time ved 50°C. Herefter sattes til
reaktionsblandingen 2,0 g morpholin og 2,0 ml triethylamin,

og der omrørtes 1 time ved 50°C. Reaktionsblandingen koncentreredes herefter under reduceret tryk, hvorved man fik en remanens, og hertil sættes der 50 ml 5% natriumhydrogencarbonat i form af en vandig opløsning, hvorefter der omrørtes. Dernæst frafiltreredes det uopløselige materiale, og der vaskedes med vand og omkrystalliseredes med ethanol, hvorved man fik 2,2 g 6-(4-morpholino-1-butenyl)-3,4-dihydrocarbostyryl i form af farveløse, nålelignende krystaller, der smeltede ved 136 - 139°C. Herefter blandedes 2,2 g 6-(4-morpholino-1-butenyl)-3,4-dihydrocarbostyryl og 0,2 g platin-sort i 100 ml ethanol, og der reduceredes katalytisk ved 3 atmosfæres hydrogengastryk ved stuetemperatur i 5 timer. Reaktionsblandingen filtreredes, og moderluden koncentreredes under reduceret tryk, hvorved man fik en remanens. Remanensen omkrystalliseredes med ligroin-benzen, hvorved man fik 1,8 g 6-(4-morpholino-butyl)-3,4-dihydrocarbostyryl som farveløse, flagede krystaller, der smeltede ved 130 - 132°C.

REFERENCEEKSEMPEL 8

2,3 g 6-(3-chlor-1-propenyl)-3,4-dihydrocarbostyryl, 2,0 g 4-benzylpiperazin og 2,0 ml triethylamin blandedes i 50 ml dimethylformamid, og blandingen omrørtes i 3 timer ved 50°C. Herefter udhældtes reaktionsblandingen i en blanding af 50 ml mættet natriumchlorid i form af en vandig opløsning med 50 ml 5% vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat, og det organiske lag ekstraheredes med chloroform. Chloroformlaget vaskedes med vand, og der tørredes, hvorefter chloroformen fjernedes ved destillation, hvorved der opnåedes en remanens. Remanensen omkrystalliseredes med ethanol-vand, hvorved man fik 2,1 g 6-[3-(4-benzylpiperaziny)-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl i form af farveløse nålelignende krystaller, der smeltede ved 151 - 153°C. Derefter blandedes 2,1 g 6-[3-(4-benzylpiperaziny)-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl, 0,2 g platin-sort og 2 ml koncentreret saltsyre med 100 ml ethanol, og blandingen reduceredes katalytisk under et hydrogentryk på 3 atmosfære.

i 5 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen filtreredes, og moderluden koncentreredes, hvorved man fik en remanens. Remanensen omkrystalliseredes med methanol, hvorved man fik 1,8 g 6-(3-piperazinopropyl)-3,4-dihydrocarbostyryl-dihydrochlorid som farveløse nålelignende krystaller, der smeltede under dekomponering ved 275 - 278°C.

REFERENCEEKSEMPEL 9

2,5 g 6-(4-chlor-1-propenyl)-3,4-dihydrocarbostyryl og
10 2,3 g DDQ (2,3-dichlor-5,6-dicyanobenzoquinon) blandedes i 160 ml dioxan, og blandingen opvarmedes med tilbagesvaling i 6 timer. Dernæst tilsattes yderligere 1,1 g DDQ til reaktionsblandingen, og blandingen opvarmedes med tilbagesvaling i 3 timer. Reaktionsblandingen afkøledes, og
15 det dannede bundfald frafiltreredes, og moderluden koncentreredes under reduceret tryk, hvorved man fik en remanens. Remanensen opløstes i en blanding af 100 ml chloroform med 5 ml methanol, og opløsningen skylledes gennem en silicagel-søjle for at fjerne uomsat DDQ. Remanensen
20 omkrystalliseredes med methanol, hvorved man fik 1,6 g 6-(4-chlor-1-butenyl)carbostyryl som gule nålelignende krystaller, der smeltede ved 215 - 218°C.

REFERENCEEKSEMPEL 10

20 g 6-(β -chlorpropionyloxy)-3,4-dihydrocarbostyryl, 60 g
25 pulveriseret, vandfrit aluminiumchlorid, 6 g natriumchlorid og 6 g kaliumchlorid blandedes, og blandingen sammen-smeltedes ved opvarmning og omrørtes ved 150 - 170°C i 1 time. Reaktionsblandingen udhældtes i isvand og henstod natten over, hvorved man fik et krystallinsk bundfald.
30 Bundfaldet frafiltreredes, der vaskedes med vand og tørredes, hvorefter man omkrystalliserede med methanol og fik 12 g 6-hydroxy-7-(3-chlorpropionyl)-3,4-dihydrocarbostyryl som hvide krystaller, der smeltede ved 205 - 208°C.

Elementaranalyse for $C_{12}H_{12}O_3N Cl$ (253,69)

Beregnet: C 56,82 - H 4,77 - N 5,52
Fundet : C 56,98 - H 4,51 - N 5,44.

REFERENCEEKSEMPEL 11

5,06 g 6-hydroxy-7-(3-chlorpropionyl)-3,4-dihydrocarbo-
5 styril og 1,8 g vandfrit pyridin blandedes med 50 ml di-
methylformamid. Herefter afkøledes blandingen med is,
og 2,5 g methansulfonylchlorid sættes til blandingen, og
der omrørtes 3 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblan-
dingen udhældtes i 100 ml mættet natriumchloridopløsning,
10 og der ekstraheredes med chloroform. Chloroformlaget va-
skedes med vand, der tørredes, og chloroformen fjernedes
ved destillation under reduceret tryk, hvorved man fik en
remanens. Remanensen udkrystalliserede ved tilsætning af
80 ml hexan, hvorved man fik de rå krystaller. Det rå ma-
15 teriale frafiltreredes, og der omkrystalliseredes med
ethanol, hvorved man fik 4,5 g 6-methylsulfonyloxy-7-(3-
chlorpropionyl)-3,4-dihydrocarbostyril som hvide krystal-
ler.

Elementaranalyse for $C_{13}H_{14}O_5S N Cl$ (331,78)

20 Beregnet: C 47,06 - H 4,25 - N 4,22
Fundet : C 47,33 - H 4,02 - N 4,19.

REFERENCEEKSEMPEL 12

3,0 g 6-methylsulfonyloxy-7-(3-chlorpropionyl)-3,4-dihy-
drocarbostyril og 0,5 g palladium-sort opslæmmedes i 200
25 ml ethanol, og opslæmningen underkastedes katalytisk re-
duktion ved et hydrogentryk på 3 atmosfæres tryk ved
stuetemperatur i 5 timer under omrøring. Reaktionsblan-
dingen filtreredes, og moderluden koncentreredes under
reduceret tryk, hvorved man fik en remanens. Remanensen
30 omkrystalliseredes med ethanol, hvorved man fik 1,2 g 7-
(3-chlorpropionyl)-3,4-dihydrocarbostyril som farveløse,
pulveragtige krystaller, der smeltede ved 159 - 161°C.

Elementaranalyse for $C_{12}H_{12}O_2N Cl$ (237,69)

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

Fundet : C 60,59 - H 5,24 - N 5,91.

REFERENCEEKSEMPEL 13

- 5 3,3 g 6-methylsulfonyloxy-7-(3-chlorpropionyl)-3,4-dihydrocarbo-
styryl og 1,5 g natriumiodid opslæmmedes i 30 ml ace-
tone, og blandingen omrørtes ved 40 - 50°C i 2 timer. Her-
efter sattes 30 ml dimethylformamid til blandingen, og
acetonen fjernedes ved afdestillation under reduceret tryk.
10 Dernæst sattes 1,8 g 4-phenylpiperidin og 1,5 ml triethyl-
amin til blandingen, og der omrørtes 7 timer ved 60 - 70°C.
Reaktionsblandingen udhældtes i 150 ml mættet vandig opløs-
ning af natriumchlorid, og der ekstraheredes med chloro-
form, og chloroformlaget vaskedes med vand, der tørredes,
15 hvorefter chloroformen fjernedes ved afdestillation under
reduceret tryk. Den fremstillede remanens bragtes til ud-
krystallisation ved tilsætning af hexan, og der omkrystal-
liseredes med ethanol-ligroin, hvorved man fik 1,2 g 6-
methylsulfonyloxy-7-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-
20 3,4-dihydrocarbo-
styryl som hvide krystaller.

Elementaranalyse for $C_{24}H_{28}O_5N_2S$:

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

Fundet : C 63,07 - H 6,19 - N 6,12.

REFERENCEEKSEMPEL 14

- 25 (a) 2,5 g 6-hydroxy-7-(3-chlorpropionyl)-3,4-dihydrocarbo-
styryl og 1,8 g natriumiodid blandedes med 30 ml acetone,
og blandingen omrørtes ved 50°C i 1 time. Herefter sattes
30 ml dimethylformamid til blandingen, og acetonen fjer-
nedes ved afdestillation under reduceret tryk. Dernæst
30 sattes 3,0 ml triethylamin og 2,0 g 4-phenylpiperidin til
blandingens, og der omrørtes ved 60 - 70°C i 5 timer.
Reaktionsblandingen koncentreredes under reduceret tryk.
Den opnåede remanens bragtes til udkrystallisation med en

5% vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat. De rå krystaller omkrystalliseredes med methanol, hvorved man fik 1,6 g 6-hydroxy-7-[1-oxo-3-(4-phenylpiperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril som amorfe krystaller, der
5 smeltede ved 240 - 245°C.

Elementaranalyse for $C_{23}H_{26}O_3N_2$ (462,52)

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

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

(b) 2,3 g 6-hydroxy-7-[3-(4-phenyl-piperidyl)-1-oxopropyl]-3,4-dihydrocarbostyril og 0,4 g kaliumhydroxid opslæmmedes i 80 ml methanol, og opslæmningen omrørtes ved stuetemperatur i 2 timer. Reaktionsblandingen koncentreredes under reduceret tryk. Den opnåede remanens dispergeredes i 40 ml dimethylformamid, og der tilsattes 0,7 g
15 methansulfonylchlorid til dispersionen, hvorefter der omrørtes 3 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen behandledes ved fremgangsmåden beskrevet i referenceeksempel 13, hvorved man fik 1,2 g 6-methansulfonyloxy-7-[1-oxo-3-(4-phenylpiperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril som hvide krystaller.
20

Elementaranalyse for $C_{24}H_{28}N_2O_5F$ (460,40)

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

Fundet : C 67,88 - H 6,69 - N 6,55.

REFERENCEEKSEMPEL 15

25. (a) 26,8 g 8-methoxy-5-(3-chlorpropionyl)-3,4-dihydrocarbostyril og 16,5 g natriumiodid opløstes i 200 ml dimethylformamid, og blandingen omrørtes 1 time ved 40°C. Derefter sattes 11,1 g triethylamin og 17,1 g 4-phenylpiperazin til blandingen, og der omrørtes yderligere 2 timer ved
30 40°C. Reaktionsblandingen koncentreredes under reduceret tryk. Til den fremstillede remanens sattes derefter 5% vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat og ether, hvorved der udfældede krystaller. Bundfaldet frafiltre-

redes, og der omkrystalliseredes med ethanol, hvorved man fik 8-methoxy-5-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperaziny)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril som svagt gule, fine nålelignende krystaller, der smeltede ved 133 - 134°C. Udbytte: 27,5 g.

Elementaranalyse for $C_{23}H_{27}O_3N_3$ (393,48)

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

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

(b) Til 19,7 g methoxy-5-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperaziny)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril sættes 300 ml 47% hydrogenbromidsyre, og blandingen opvarmedes med tilbagesvaling i 18 timer. Reaktionsblandingen koncentreredes til tørhed under reduceret tryk. Dernæst sættes til remanensen vand, og der koncentreredes atter under reduceret tryk til tørhed. Acetone sættes til den krystallinske remanens, og man frafiltrerede de dannede krystaller og omkrystalliserede med methanol. Krystallerne opslæmmedes i 500 ml vand, og suspensionen neutraliseredes med 5% vandig opløsning af natriumhydroxid, og det udfældede krystallinske materiale frafiltreredes og vaskedes med vand. Man fik 17,1 g 8-hydroxy-5-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperaziny)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril som amorfe krystaller, der smeltede ved 287 - 291°C.

Elementaranalyse for $C_{22}H_{25}O_3N_3$ (379,46)

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

Fundet : C 69,54 - H 6,45 - N 11,01.

REFERENCEEKSEMPEL 16

37,9 g 8-hydroxy-5-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperaziny)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril og 5,9 g kaliumhydroxid opløstes i 400 ml vand, og opløsningen koncentreredes under reduceret tryk. Den fremstillede remanens opløstes i 400 ml dimethylformamid og herefter tilsattes opløsningen 12,0 g methansulfonfylchlorid (mesylchlorid) under afkøling.

under afkøling. En time efter tilsætningen sættes ether til reaktionsblandingen, hvorved man fik krystaller. Krystallerne frafiltreredes og vaskedes med acetone, hvorefter man omkrystalliserede med isopropanol, hvorved
5 man fik 35,9 g 8-methansulfonyl-5-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril som svagt brune nålelignende krystaller, der smeltede ved 165 - 167°C.

Elementaranalyse for $C_{23}H_{27}O_5N_3S$ (457,55)

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

10 Fundet : C 60,19 - H 6,01 - N 9,15.

REFERENCEEKSEMPEL 17

Således som beskrevet i eksempel 10 under anvendelse af 6-acetyloxy-3,4-dihydrocarbostyril som udgangsmateriale fremstilledes 6-hydroxy-7-acetyl-3,4-dihydrocarbostyril.
15 Lyse, gulliggrønne nålelignende krystaller, der smelter ved 252 - 253°C.

REFERENCEEKSEMPEL 18

Som beskrevet i eksempel 11 fremstilledes under anvendelse af 6-hydroxy-7-acetyl-3,4-dihydrocarbostyril som
20 udgangsmateriale 6-methylsulfonyloxy-7-acetyl-3,4-dihydrocarbostyril. Farveløse nålelignende krystaller, der smelter ved 219 - 221°C.

REFERENCEEKSEMPEL 19

Som beskrevet i eksempel 12 fremstilledes under anvendelse af 6-methylsulfonyloxy-7-acetyl-3,4-dihydrocarbostyril som udgangsmateriale 7-acetyl-3,4-dihydrocarbostyril. Farveløse, nålelignende krystaller, der smelter ved
25 177 - 179°C.

REFERENCEEKSEMPEL 20

30 9,45 g 7-acetyl-3,4-dihydrocarbostyril opløstes i 30 ml iseddikesyre under omrøring ved 20°C, hvorefter blandingen dråbevis tilsattes 2,6 ml brom sammen med 10 ml ised-

dikesyre i løbet af 30 minutter under omrøring ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen isafkøledes, hvorved der udfældede krystaller. Krystallerne omkrystalliseredes med 50% ethanol i vandig opløsning, hvorved man fik 7 α -brom-acetyl-3,4-dihydrocarbostyril som farveløse, nålelignende
5 krystaller, der smelter ved 202 - 203°C. Udbytte 9,4 g.

Elementaranalyse for C₁₁H₁₀NO₂Br (268,11)

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

Fundet : C 49,24 - H 3,79 - N 5,18.

10

EKSEMPEL 1

5,0 g 6-(1-oxo-4-chlorbutyl)-3,4-dihydrocarbostyril og 3,5 g natriumiodid blandedes i 100 ml cetone, og blandingen omrørtes 5 timer ved 40 - 50°C. Herefter sættes 80 ml dimethylformamid til blandingen, og acetonen fjernes ved afdestillation under reduceret tryk. Til reaktionsblandingen sættes 5,0 g 4-phenylpiperazin og 5 g triethylamin, og der omrørtes 6 timer ved 70 - 80°C. Reaktionsblandingen koncentreredes under reduceret tryk, og der irørtes 50 ml 5% natriumhydrogencarbonatopløsning for at udvirke udkrystallisation. De dannede rå krystaller frafiltreredes, og der vaskedes med vand og tørredes. De tørrede, rå krystaller dispergeredes i 80 ml chloroform, og der omrørtes 1 time ved stuetemperatur. Det uopløselige materiale i chloroformopløsningen fjernedes, og chloroformen afdestilleredes, hvorved man fik en remanens. Til remanensen sættes 50 ml methanol og 10 ml koncentreret saltsyre, og blandingen koncentreredes til tørhed under reduceret tryk. Til remanensen sættes 50 ml acetone, og ved omrøring udfældede de rå krystaller. De
20 rå krystaller frafiltreredes, og der vaskedes med acetone og omkrystalliseredes med ethanol-vand, hvorved man fik 5,7 g 6-[1-oxo-4-(4-phenyl-1-piperaziny1)butyl]-3,4-dihydrocarbostyril, monohydrochlorid som gullige, pulveragtige krystaller, der smelter ved 194 - 196°C.
30

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

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

Fundet : C 66,83 - H 6,60 - N 10,23.

- 5 Ved en fremgangsmåde lig med den i eksempel 1 beskrevne og under anvendelse af passende udgangsmaterialer fremstilledes forbindelserne i eksemplerne 2 - 5:

EKSEMPEL 2

6-{1-oxo-3-[3-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyllpropyl]}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

- 10 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand), der smelter under dekomponering ved 233 - 234°C.

EKSEMPEL 3

- 15 6-{1-oxo-4-[4-(2-chlorphenyl)-1-piperazinyllbutyl]}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid, monohydrat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med vand), der under dekomponering smelter ved 266 - 268°C.

EKSEMPEL 4

- 20 6-{1-oxo-4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyllbutyl]}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand), der under dekomponering smelter ved 240 - 241°C.

EKSEMPEL 5

- 25 6-{1-oxo-3-[4-(4-methylphenyl)-1-piperazinyllpropyl]}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Lysegule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand), der smelter ved 224 - 226°C.

EKSEMPEL 6

2,4 g 6-(1-oxo-3-chlorpropyl)-3,4-dihydrocarbostyril og
5 1,6 g natriumiodid blandedes med 60 ml isopropanol, og
blandingen omrørtes 2 timer ved 40 - 50°C. Herefter
sattes til denne reaktionsblanding 2,0 g 4-phenylpipera-
zin og 3,0 g DBU (1,5-diazabocyclo[5,4,0]undecan-5), og
der opvarmedes med tilbagesvaling i 6 timer. Herefter ud-
10 hældtes reaktionsblandingen i 100 ml 5% natriumhydrogencar-
bonatopløsning, og der omrørtes 1 time ved stuetemperatur.
Det uopløselige materiale frafiltreredes, der vaskedes med
vand og tørredes, hvorefter der omkrystalliseredes med
ethanol-chloroform, hvorved man fik 1,9 g 6-[1-oxo-3-(4-
15 phenylpiperazinyll)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril som far-
veløse, flagede krystaller, der smelter ved 196 -
197°C.

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

Beregnet: C 72,70 - H 6,93 - N 11,56
20 Fundet : C 72,52 - H 7,08 - N 11,81.

Ved en fremgangsmåde som beskrevet i eksempel 6 fremstil-
ledes forbindelserne i eksemplerne 7 - 10 under anvendel-
se passende udgangsmaterialer:

EKSEMPEL 7

25 6-{1-oxo-3-[4-(2-fluorphenyl)-1-piperazinyll]propyl} -
3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation
med dimethylformamid-vand), der smelter ved 200 - 201°C.

EKSEMPEL 8

30 6-{1-oxo-4-[4-(4-bromphenyl)-1-piperazinyll]butyl} -

3,4-dihydrocarbostyrl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand), der smelter ved 184 - 185°C.

EKSEMPEL 9

- 5 6-{1-oxo-4-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinyll]butyl} -
3,4-dihydrocarbostyrl.

Gullige, nålelignende krystaller (omkrystallisation med dimethylformamid-vand), der under dekomponering smelter ved 255 - 256°C.

- 10 EKSEMPEL 10

6-{1-oxo-4-[4-(ethoxycarbonylphenyl)-1-piperazinyll]butyl} -
3,4-dihydrocarbostyrl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol), der smelter ved 191 - 192°C.

- 15 EKSEMPEL 11

2,4 g 6-(1-oxo-3-chlorpropyl)-3,4-dihydrocarbostyrl og
4,5- g 4-(2,3-dimethylphenyl)-piperazin blandedes med 80
ml xylen, og blandingen opvarmedes 24 timer med tilbage-
svaling. Herefter koncentreredes reaktionsblandingen un-
20 der reduceret tryk til tørhed. Det faste materiale op-
løstes dernæst i 100 ml chloroform, og chloroformlaget vaskedes med 5% vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat
i alt 2 gange, hvorefter der vaskedes to gange med vand,
og dernæst tørredes der med vandfrit natriumsulfat. Chlo-
25 roformen fjernedes ved afdestillation. Til remanensen
sattes ether-hexan, og det uopløselige materiale frafiltre-
redes, og der omkrystalliseredes med koncentreret saltsyre-
ethanol-vand, hvorved man fik 2,6 g 6-{1-oxo-3-[4-(2,3-di-
methylphenyl)-1-piperazinyll]propyl}-3,4-dihydrocarbostyrl-
30 monohydrochlorid som farveløse, nålelignende krystaller,
der under dekomponering smelter ved 273 - 274°C.

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

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

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

EKSEMPEL 12

- 5 Ved samme fremgangsmåde som i eksempel 11 fremstilledes 6-{1-oxo-4-[4-(3,5-dichlorphenyl)-1-piperazinyllbutyl]-3,4-dihydrocarbostyril som farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol), der smelter ved 194 - 195°C.

EKSEMPEL 13

- 10 3,0 g 6-(1-oxo-2-bromethyl)-3,4-dihydrocarbostyril og 5,5 g 4-(3-chlorphenyl)piperazin opslæmmedes i 50 ml dioxan, og dispersionen omrørtes 5 timer ved 50°C. Herefter afkøledes reaktionsblandingen, og det uopløselige materiale fjernedes, og dioxan-moderluden koncentreredes til tør-
- 15 hed under reduceret tryk. 80 ml ether sættes til det tørrede materiale, hvorved der skete udkrystallisation. De rå krystaller omkrystalliseredes med dioxan-vand, hvorved man fik 3,1 g 6-{1-oxo-2-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyll-
- 20 ethyl]-3,4-dihydrocarbostyril som lysegule, nålelignende krystaller, der smelter ved 214 - 215°C.

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

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

Fundet : C 65,96 - H 5,61 - N 10,81.

- 25 Ved samme fremgangsmåde som eksempel 13 under anvendelse af passende udgangsmaterialer fremstilledes forbindelserne i eksemplerne 14 - 16:

EKSEMPEL 14

- 30 6-{1-oxo-2-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyll]ethyl}-carbostyril.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol-chloroform), der smelter ved 199 - 200°C under dekomponering.

EKSEMPEL 15

- 5 6-{1-oxo-2-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperaziny]butyl} - carbostyryl-monohydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol), der under dekomponering smelter ved 209 - 210°C.

10 EKSEMPEL 16

6-{1-oxo-2-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperaziny]butyl} -3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol), der smelter ved 135 - 136°C.

15 EKSEMPEL 17

- 5,0 g 6-(1-oxo-4-chlorbutyl)-3,4-dihydrocarbostyryl og 7,5 g natriumiodid dispergeredes i 120 ml vandfrit dimethylformamid, og blandingen omrørtes ved 50 - 60°C i 2 timer. Til reaktionsblandingen sattes 10 g 4-(3-chlorphenyl)piperazin og 5 ml triethylamin, og der omrørtes 6 timer ved 50-60 °C, hvorefter der yderligere omrørtes 24 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen koncentreredes under reduceret tryk. Til den opnåede remanens sattes 80 ml 5% natriumhydrogencarbonatopløsning, og det organiske lag ekstraheredes med chloroform. Chloroformlaget vaskedes med vand, der tørredes, og chloroformen afdestilleredes. Remanensen bragtes til udkrystallisation med ether, og de rå krystaller omkrystalliseredes med ethanol, hvorved man fik 6,5 g 6-{1-oxo-4-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperaziny]butyl} -3,4-dihydrocarbostyryl som farveløse nålelignende krystaller, der smelter ved 158 - 159°C.

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

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

Fundet : C 66,98 - H 6,40 - N 10,20.

- Som beskrevet i eksempel 17 fremstilledes under anvendelse af passende udgangsmaterialer forbindelserne i eksempel 18 - 26:

EKSEMPEL 18

6-{1-oxo-4-[4-(4-methylphenyl)-1-piperazinyl]butyl}-3,4-carbostyrl.

- 10 Lysegule, nålelignende krystaller (omkrystallisation fra ethanol), der smelter ved 200 - 201°C.

EKSEMPEL 19

6-{1-oxo-4-[4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-piperazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyrl-dihydrochlorid.

- 15 Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med methanol-vand), der under dekomponering smelter ved 261 - 263°C.

EKSEMPEL 20

- 20 6-{1-oxo-3-[4-(4-cyanophenyl)-1-piperazinyl]propyl}-3,4-carbostyrl.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol), der smelter ved 206 - 207°C.

EKSEMPEL 21

- 25 6-{1-oxo-4-[4-acetylphenyl]piperazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyl.

Gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med dimethylformamid-vand), der smelter ved 218 - 219°C.

EKSEMPEL 22

6-{1-oxo-4-[4-methylthiophenyl)-1-piperazinyllbutyl} -
3,4-dihydrocarbostyryl.

5 Lysegule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med
ethanol), der smelter ved 187 - 188°C.

EKSEMPEL 23

6-{1-oxo-3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyllpropyl} -
3,4-dihydrocarbostryl-monohydrochlorid.

10 Lysegule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med
dioxan-vand), der smelter ved 212 - 212,5°C.

EKSEMPEL 24

6-{1-oxo-4-[4-(4-carboxyphenyl)-1-piperazinyllbutyl} -
3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

15 Farveløse, pulverlignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol), der smelter ved 264 - 265°C.

EKSEMPEL 25

6-{1-oxo-4-[4-hydroxyphenyl)1-piperazinyllbutyl} -3,4-
dihydrocarbostyryl.

20 Farveløse, pulverlignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol), der smelter ved 192 - 194°C.

EKSEMPEL 26

6-{1-oxo-2-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinyllbutyl} -
3,4-dihydrocarbostyryl.

25 Gule, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med
ethanol), der smelter ved 239 - 242°C.

Således som beskrevet i eksempel 17 fremstilledes føl-
gende forbindelser:

5- $\{1\text{-oxo-3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperaziny]propyl}\}$ -
3,4-dihydrocarbostyryl.

Hvide krystaller (omkrystallisation med methanol-vand),
der under dekomponering smelter ved 223 - 225°C.

5 5- $\{1\text{-oxo-3-[4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperaziny]-propyl}\}$ -
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse nålelignende krystaller (omkrystallisation med
methanol-chloroform, der smelter ved 215 - 218°C.

10 5- $\{1\text{-oxo-3-[4-(4-n-butylphenyl)-1-piperaziny]propyl}\}$ -
3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
fra ethanol-vand) med smeltepunkt 218 - 222 °C.

5- $\{1\text{-oxo-3-[4-(2-chlorophenyl)-1-piperaziny]propyl}\}$ -
3,4-dihydrocarbostyryl.

15 Farveløst pulver (omkrystallisation med vand), der smel-
ter ved 259 - 263°C.

5- $\{1\text{-oxo-3-[4-(2,3-dimethyl)-1-piperaziny]propyl}\}$ -
3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

20 Hvide krystaller (omkrystallisation med methanol-vand)
med smeltepunkt 231 - 234°C.

6-[1-oxo-3-[4-benzyl-1-piperaziny]propyl]-3,4-dihydro-
carbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med
ethanol-vand) med smeltepunkt 177 - 178°C.

6-{1-oxo-3-[4-(1-tetralinyl)-1-piperazinyl]propyl}-
3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 187 - 188°C.

- 5 5-[1-oxo-2-(4-phenyl-1-piperazinyl)ethyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 195 - 198°C under dekomponering.

10

EKSEMPEL 27

- 2,6 g 1-methyl-6-(1-oxo-3-chlorpropyl)-3,4-dihydrocarbostyril, 1,2 g pyridin og 2,0 g 4-phenylpiperazin blandes i 30 ml dimethylformamid, og blandingen omrøres ved 70 - 80 °C i 7 timer. Reaktionsblandingen udhældtes i 15 100 ml 5% natriumhydrogencarbonatopløsning og ekstraheredes med chloroform. Chloroformlaget vaskedes med vand, tørredes, og chloroformen fjernedes ved destillation. Den tilbageblevne remanens opløstes i acetone, og opløsningens pH-værdi indstilledes til pH 4 ved tilsætning 20 af 5% oxalsyre-acetoneopløsning, hvorved der udfældede krystaller. Bundfaldet frafiltreredes, og der omkrystalliseredes med ethanol-vand, hvorved man fik 2,8 g 1-methyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril-monooxalat som farveløse, flagede kry- 25 staller, der smelter ved 164 - 165°C.

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

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

Fundet: C 64,48 - H 6,12 N 9,03

Ved en fremgangsmåde lig med den i eksempel 27 beskrevne opnåedes forbindelserne i eksemplerne 28 - 30 ud fra passende udgangsmaterialer.

EKSEMPEL 28

- 5 1-hexyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperaziny)propyl]-
3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, flagede krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunktet 142 - 144°C.

EKSEMPEL 29

- 10 1-benzyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperaziny)propyl]-
3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunktet 171 - 172°C.

EKSEMPEL 30

- 15 1-allyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperaziny)propyl]-
3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, flagede krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunktet 169 - 170°C.

EKSEMPEL 31

- 20 2,7 g 6-(1-oxo-4-chlorbutyl)-3,4-dihydrocarbostyryl og
1,5 g natriumiodid blandedes i 30 ml dimethylsulfoxid,
og blandingen omrørtes i 2 timer ved 50°C. Herefter til-
sattes reaktionsblandingen 2,0 g 4-(3,4-methylenedioxy-
phenyl)piperazin og 3 g DBU, og reaktionsblandingen omrør-
25 tes 5 timer ved 70 - 80°C. Efter reaktionen var løbet til
ende, udhældtes reaktionsblandingen i 10 ml 2% natriumhydro-

gencarbonat, og det organiske lag ekstraheredes med chloroform. Chloroformlaget vaskedes med vand, der tørredes, og chloroformen fjernedes ved destillation. Til remanensen sattes 50 ml methanol og 5 ml koncentreret salt-

5 syre, og blandingen koncentreredes til tørhed under reduceret tryk. Remanensen udkrystalliserede ved tilsætning af ethanol-acetone, hvorved man opnåede de rå krystaller, der herefter omkrystalliseredes med ethanol-

10 vand. Man fik 2,1 g 6-{1-oxo-4-[4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1-piperazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid som farveløse, pulveragtige krystaller, der under dekomponering smeltede ved 246 - 248°C.

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

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

15 Fundet : C 63,12 - H 6,01 - N 9,25.

EKSEMPEL 32

1,8 g 6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl og 0,24 g natriumhydrid (50% i mineralolie) blandedes i 50 ml dimethylformamid, og der

20 omrørtes ved stuetemperatur i 3 timer. Herefter tilsattes 0,9 g p-toluensulfonsyre, og der omrørtes ved stuetemperatur i 3 timer. Reaktionsblandingen udhældtes i 150 ml mættet natriumchloridopløsning, og der ekstraheredes med chloroform. Chloroformlaget vaskedes med vand,

25 der tørredes, og chloroformen fjernedes ved afdestillation under reduceret tryk. Remanensen indførtes på præparativ tyndtlagskromatografi for at rense og fraskille den ønskede forbindelse. Den fremstillede forbindelse opløstes i acetone, og der omdannedes til oxalat således som

30 beskrevet i eksempel 27, hvorefter man omkrystalliserede man omkrystalliserede med ethanol-vand, hvorved man fik 1,5 g 1-methyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat som farveløse, flagede krystaller, der smelter ved 164 - 165 °C.

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

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

Fundet : C 64,02 - H 6,41 - N 9,08.

- Ved en fremgangsmåde lig med den i eksempel 32 beskrevne
5 fremstilledes forbindelserne i eksempel 33 - 36 ud fra
passende udgangsmaterialer.

EKSEMPEL 33

1-benzyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperaziny1)propyl]-
3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

- 10 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med
ethanol-vand) med smeltepunktet 171 - 172°C.

EKSEMPEL 34

1-allyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperaziny1)propyl]-
3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

- 15 Farveløse, flagede krystaller (omkrystallisation med
ethanol-vand) med smeltepunktet 169 - 170°C.

EKSEMPEL 35

1-methyl-6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperaziny1)propyl]-
3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

- 20 Farveløse, flagede krystaller (omkrystallisation
med ethanol-vand) med smeltepunktet 155 - 156°C.

EKSEMPEL 36

1-benzyl-6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperaziny1)propyl]-
3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

- 25 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-vand) med smeltepunktet 161 - 162°C.

EKSEMPEL 37

2,8 g 6-(1-hydroxy-4-chlorbutyl)-3,4-dihydrocarbostyryl
og 1,8 g natriumiodid blandedes i 60 ml dimethylformamid,
og blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 7 timer. Til
5 reaktionsblandingen sættes 2 g triethylamin og 2,5 g 4-
phenylpiperazin, og der omrørtes ved stuetemperatur i 24
timer. Reaktionsblandingen udhældtes i 200 ml 1% vandig
opløsning af natriumhydrogencarbonat, og der ekstrahere-
des med chloroform. Chloroformlaget vaskedes med vand,
10 der tørredes, og chloroformen fjernedes ved afdestilla-
tion under reduceret tryk. Remanensen omkrystalliseredes
med isopropanol, hvorved man fik 2,5 g 6-[1-hydroxy-4-
(4-phenyl-1-piperaziny1)butyl]-3,4-dihydrocarbostyryl som
farveløse, nålelignende krystaller, der smelter ved 167 -
15 168°C.

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

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

Fundet : C 73,01 - H 7,59 - N 11,21.

Ved en fremgangsmåde lig med den i eksempel 37 beskrevne
20 fremstilledes forbindelserne i eksemplerne 38 - 48 ud fra et
passende udgangsmateriale.

EKSEMPEL 38

6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperaziny1)propyl]-3,4-dihydro-
carbostyryl.

25 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med
isopropanol) med smeltepunkt 147 - 148°C.

EKSEMPEL 39

6-{1-hydroxy-4-[-(2-chlorphenyl)-1-piperaziny1]butyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

30 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med
isopropanol) med smeltepunkt 163 - 164°C.

EKSEMPEL 40

6-{1-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyrl.

5 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol) med smeltepunkt 145 - 147°C.

EKSEMPEL 41

6-{1-hydroxy-3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyrl.

10 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 173 - 175°C under dekomponering.

EKSEMPEL 42

6-{1-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyrl.

15 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol) med smeltepunkt 171 - 172°C.

EKSEMPEL 43

6-{1-hydroxy-4-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyrl.

20 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med chloroform-ether) med smeltepunkt 156,5 - 157°C.

EKSEMPEL 44

6-{1-hydroxy-2-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyrl.

25 Farveløse, flagede krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 215 - 216°C.

EKSEMPEL 45

6-{1-hydroxy-2-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyllbutyl]-carbostyryl.

- 5 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-chloroform) med smeltepunkt 243 - 244°C under dekomponering.

EKSEMPEL 46

6-{1-hydroxy-2-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyll-ethyl] carbostyryl.

- 10 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-chloroform) med smeltepunkt 245 - 246°C under dekomponering.

EKSEMPEL 47

- 15 1-methyl-6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperazinyll)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, flagede krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 155 - 156°C.

EKSEMPEL 48

- 20 1-benzyl-6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperazinyll)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 161 - 162°C.

5-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperazinyll)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 25 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 158 - 160°C.

EKSEMPEL 49

2,0 g 6-[1-oxo-4-(4-phenylpiperaziny1)butyl]-3,4-dihydro-
carbostyril og 0,5 g palladium-sort dispergeredes i 80
ml vand, og der omrørtes ved stuetemperatur under 2 at-
5 mosfæres tryk hydrogen gas 5 timer. Reaktionsblandingen
filtreredes for at fjerne palladium-sort-katalysatoren,
og moderluden koncentreredes under reduceret tryk, og
remanensen udkrystalliseredes med acetone og en ringe mæng-
de ethanol. De fremstillede rå krystaller frafiltreredes,
10 og der omkrystalliseredes med isopropanol, hvorved man fik
1,5 g 6-[1-hydroxy-4-(4-phenyl-1-piperaziny1)butyl]-3,4-
dihydrocarbostyril som farveløse, nålelignende krystaller,
der smelter ved 167 - 168°C.

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

15 Beregnet: C 72,79 - H 7,70 - N 11,07
Fundet : C 72,94 - H 7,48 - N 11,31.

Ved en fremgangsmåde lig med den i eksempel 49 beskrevne
fremstilledes forbindelserne i eksempel 50 - 51 ud fra pas-
sende udgangsmaterialer.

20 EKSEMPEL 50

6-{1-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny1]-
propyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med
isopropanol) med smeltepunkt 145 - 147°C.

25 EKSEMPEL 51

6-{1-hydroxy-3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperaziny1]-
propyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med
ethanol) med smeltepunkt 173 - 175°C under dekomponering.

EKSEMPEL 52

2,0 g 6-[1-oxo-3-(4-phenylpiperazinyl)propyl]-3,4-dihydro-
carbostyril og 0,6 g 5% palladium-på-carbon dispergeredes
i 80 ml ethanol, og der omrørtes ved stuetemperatur under
5 2 atmosfæres hydrogengastryk i 5 timer. Reaktionsblandin-
gen filtreredes for at fjerne palladium-på-carbon, og mo-
derluden koncentreredes under reduceret tryk, og den op-
nåede remanens omkrystalliseredes med isopropanol, hvor-
ved man fik 1,4 g 6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-
10 propyl]-3,4-dihydrocarbostyril som farveløse, nålelignen-
de krystaller med smeltepunkt 147 - 148°C.

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

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

Fundet : C 72,62 - H 7,18 - N 11,29

15 Ved en fremgangsmåde lig med den i eksempel 52 beskrevne
fremstilledes forbindelserne i eksemplerne 53 - 55 ud fra
passende udgangsmaterialer.

EKSEMPEL 53

6-{1-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-
20 propyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med
isopropanol) med smeltepunkt 145 - 147°C.

EKSEMPEL 54

6-{1-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)-1-piperazinyl]-
25 propyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med
isopropanol) med smeltepunkt 171 - 172°C.

EKSEMPEL 55

6-{1-hydroxy-2-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-
30 ethyl} carbostyril.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-chloroform) med smeltepunkt 245 - 246°C under dekomponering.

EKSEMPEL 56

- 5 2,0 g 6-{1-oxo-3-[4-methylphenyl]-1-piperazinyll-propyl} -
3,4-dihydrocarbostyril og 1,0 g lithiumaluminiumhydrid
dispergeredes i 80 ml vandfrit tetrahydrofuran, og der
omrørtes ved stuetemperatur i 8 timer, hvorefter 10 ml
acetone gradvis sattes til reaktionsblandingen, og der
10 omrørtes 1 time. Under omrøring tilsattes en mættet
vandig opløsning af natriumsulfat til reaktionsblandin-
gen. Aluminiumhydroxid og lithiumhydroxid udfælde-
de, og tetrahydrofuranopløsningen fradekanteredes. Tetra-
hydrofuranen fjernedes ved destillation, og den fremstil-
15 lede remanens omkrystalliseredes med isopropanol, hvorved
man fik 0,9 g 6-{1-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)-1-pipe-
razinyll-propyl} -3,4-dihydrocarbostyril som farveløse,
nålelignende krystaller, der smelter ved 171 - 172°C.

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

- 20 Beregnet: C 72,79 - H 7,70 - N 11,07
Fundet : C 73,01 - H 7,58 - N 11,31.

EKSEMPEL 57

- 3,0 g 6-{1-oxo-4-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyllbutyl} -
3,4-dihydrocarbostyril sattes til 100 ml methanol, og un-
25 der omrøring tilsattes gradvis 1,2 g natriumborhydrid
til opløsningen, hvorefter der omrørtes ved stuetempera-
tur i 5 timer. Herefter tilsattes reaktionsblandingen
5 ml koncentreret saltsyre, og blandingen koncentreredes
til tørhed under reduceret tryk. Til den tørre remanens
30 sattes 50 ml 2% vandig opløsning af natriumhydroxid, og
det organiske lag ekstraheredes med dichlormethan. Dichlor-
methanlaget vaskedes med vand, der tørredes, og dichlorme-
thanen fjernedes ved destillation. Remanensen rensedes ved

- silicagel-søjlekromatografi, og der omkrystalliseredes med isopropanol, hvorved man fik 2,2 g 6 {1-hydroxy-4-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyllbutyl] -3,4-dihydrocarbostyrl som farveløse, nålelignende krystaller, der smelter ved
- 5 156,5 - 157°C.

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

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

Fundet : C 66,42 - H 6,74 - N 10,06.

- Ved en fremgangsmåde lig med den i eksempel 57 beskrevne
- 10 fremstilledes forbindelserne i eksemplerne 58 - 70 ud fra passende udgangsmaterialer.

EKSEMPEL 58

6-[1-hydroxy-4-(4-phenyl-1-piperazinyllbutyl]-3,4-dihydrocarbostyrl.

- 15 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol) med smeltepunkt 167 - 168°C.

EKSEMPEL 59

6-{1-hydroxy-2-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyll-butyl] -3,4-dihydrocarbostyrl.

- 20 Farveløse, flagede krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 215 - 216°C.

EKSEMPEL 60

6-{1-hydroxy-2-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyll-butyl] -carbostyrl.

- 25 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-chloroform) med smeltepunkt 243 - 244°C under dekomponering.

EKSEMPEL 61

6- {1-hydroxy-2-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyll]-ethyl} carbostyryl.

- 5 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-chloroform) med smeltepunkt 245 - 246°C under dekomponering.

EKSEMPEL 62

6- {1-hydroxy-2-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinyll]-butyl} - 3,4-dihydrocarbostyryl.

- 10 Gule, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med methanol).

Smeltepunkt: 249 - 251°C.

EKSEMPEL 63

- 15 6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperazinyll)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløs, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol) med smeltepunkt 147 - 148°C.

EKSEMPEL 64

- 20 6- {1-hydroxy-4-[4-(2-chlorophenyl)-1-piperazinyll]butyl} - 3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol) med smeltepunkt 163 - 164°C.

EKSEMPEL 65

- 25 6- {1-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyll]propyl} - 3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol) med smeltepunkt 145 - 147°C.

EKSEMPEL 66

6-{1-hydroxy-3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyll]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

- 5 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 173 - 175°C under dekomponering.

EKSEMPEL 67

6-{1-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)-1-piperazinyll]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

- 10 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol) med smeltepunkt 171 - 172°C.

EKSEMPEL 68

1-methyl-6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperazinyll)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyril-monooxalat.

- 15 Farveløse, flagede krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 155 - 156°C.

EKSEMPEL 69

1-benzyl-6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperazinyll)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyril-monooxalat.

- 20 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 161 - 162°C.

EKSEMPEL 70

6-{1-hydroxy-4-[4-aminophenyl-1-piperazinyll]-butyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

- 25 Brunlige, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 243 - 245°C.

5-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperaziny1)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 159 - 160°C.

5

EKSEMPEL 71

(a) 2,0 g 6-(1-oxo-2-brombutyl)-3,4-dihydrocarbostyril og 3 g piperazin blandedes med 80 ml dioxan og omrørtes ved stuetemperatur i 5 timer. Reaktionsblandingen koncentreredes under reduceret tryk, og til remanensen sættes 60 ml vandig 5% opløsning af natriumhydrogencarbonat, og der ekstraheredes med chloroform. Der vaskedes med vand, og tørredes, hvorefter chloroformen fjernedes ved afdestillation, hvorved man fik 1,8 g af den rå forbindelse bestående af 6-(1-oxo-2-piperaziny1butyl)-3,4-dihydrocarbostyril.

(b) 1,8 g 6-(1-oxo-2-piperaziny1butyl)-3,4-dihydrocarbostyril, 2,0 g p-bromnitrobenzen, 1,2 g kaliumcarbonat og 0,1 g pulveriseret kobber dispergeredes i 80 ml ethylcellosolve, og der omrørtes i 5 timer ved 120 - 150°C under opvarmning. Reaktionsblandingen koncentreredes under reduceret tryk, og til remanensen sættes vand, og der ekstraheredes med chloroform. Chloroformlaget vaskedes med vand, der tørredes, og chloroformen fjernedes ved destillation. Remanensen frafiltreredes, og der rensedes ved præparativt tyndtlagskromatografi og omkrystalliseredes med ethanol, hvorved man fik 0,2 g 6-{1-oxo-2-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperaziny1]-butyl}-3,4-dihydrocarbostyril som gule, pulveragtige krystaller, der smelter ved 239 - 242°C.

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

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

Fundet : C 65,02 - H 6,51 - N 13,59.

Ved en fremgangsmåde lig med den i eksempel 71 beskrevne fremstilledes forbindelserne i eksemplerne 72 - 74 ud fra passende udgangsmaterialer.

EKSEMPEL 72

- 5 6-{1-oxo-4-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinyll]-butyl} -
3,4-dihydrocarbostyryl

Gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med dimethylformamid-vand) med smeltepunkt 255 - 256°C under dekomponering.

- 10 EKSEMPEL 73

6-{1-oxo-3-[4-(4-cyanophenyl)-1-piperazinyll]-propyl} -
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 206 - 207°C.

- 15 EKSEMPEL 74

6-{1-oxo-4-[4-(4-acetylphenyl)-1-piperazinyll]-butyl} -
3,4-dihydrocarbostyryl.

Gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med dimethylformamid-vand) med smeltepunkt 218 - 219°C.

- 20 6-[1-oxo-3-(4-benzyl-1-piperazinyll)propyl]-3,4-dihydro-
carbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 177 - 178°C.

- 25 6-{1-oxo-3-[4-(1-tetralinyl)-1-piperazinyll]propyl} -
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 187 - 188°C.

EKSEMPEL 75

(a) 2,5 g 6-(1-oxo-2-piperaziny1-butyl)-3,4-dihydrocarbostyril blandedes i 80 ml methanol, og 1,6 g natriumborhydrid tilsattes gradvis under omrøring ved stuetemperatur i løbet af 15 minutter, hvorefter der yderligere omrørtes ved stuetemperatur i 2 timer. Til reaktionsblandingen sattes 5 ml koncentreret saltsyre, og reaktionsblandingen koncentreredes til tørhed under reduceret tryk. Remanensen opløstes ved tilsætning af 10 ml vand, og opløsningens pH-værdi indstilledes til 6 - 7 ved tilsætning af 2N vandig opløsning af natriumhydroxid ved stuetemperatur, og der omrørtes for at udfælde krystaller. Krystallerne frafiltreredes, der vaskedes med vand og tørredes, hvorved man fik 1,2 g 6-(1-hydroxy-2-piperaziny1)-3,4-dihydrocarbostyril som et farveløst pulver.

(b) 5,0 g 6-(1-hydroxy-2-piperaziny1-butyl)-3,4-dihydrocarbostyril, 3,5 g p-bromnitroanilin, 1,8 g kaliumcarbonat og 0,2 g kobberpulver blandedes i 60 ml 3-methoxybutanol, og der opvarmedes med tilbagesvaling i 5 timer. Reaktionsblandingen filtreredes, og moderluden koncentreredes ved destillation under reduceret tryk til tørhed. Remanensen ekstraheredes med methanol-chloroform, og opløsningsmidlet fjernedes ved afdestillation, hvorved man fik en ny remanens. Remanensen rensedes og adskiltes ved præparativt silicagel-tyndtlagskromatografi, hvorved man fik 0,21 g 6-{1-hydroxy-2[(4-nitrophenyl)-1-piperaziny1]-butyl}-3,4-dihydrocarbostyril som gule, pulveragtige krystaller, der smelter ved 249 - 251°C.

EKSEMPEL 76

(a) 2,8 g 6-(1-oxo-4-chlorbutyl)-3,4-dihydrocarbostyril og 2,0 g natriumiodid blandedes i 50 ml dimethylformamid, og der omrørtes i 2 timer ved 50°C. Herefter tilsattes reaktionsblandingen 5,0 g diethanolamin, og der omrørtes i 5 timer ved 70 - 80°C. Reaktionsblandingen

koncentreredes under reduceret tryk, og til remanensen
sattes 50 ml af en 5% vandig opløsning af natriumhydro-
gencarbonat, og der omrørtes. Det organiske lag ekstra-
heredes med chloroform, og chloroformlaget vaskedes med
5 vand, der tørredes, og chloroformen afdestilleredes, hvor-
ved man fik 2,5 g af det rå 6-(1-oxo-4-diethanolaminobu-
tyl)-3,4-dihydrocarbostyril som en pastaagtig masse.

(b) Til 2,5 g 6-(1-oxo-4-diethanolaminobutyl)-3,4-dihy-
drocarbostyril sattes 30 ml thionylchlorid, og der omrør-
10 tes ved stuetemperatur i 5 timer. Herefter koncentrer-
des reaktionsblandingen under reduceret tryk, og remanen-
sen tilsattes 50 ml benzen. Koncentreringen under reduce-
ret tryk gentoges 3 gange, hvorved man fik 6-{1-oxo-4-[di-
(2-chlorethyl)-amino]-butyl}-3,4-dihydrocarbostyril. Til
15 denne forbindelse sattes 1,5 g anilin, 2,2 g kaliumcar-
bonat og 150 ml ethanol, og blandingen opvarmedes med til-
bagesvaling i 24 timer. Reaktionsblandingen koncentrer-
des under reduceret tryk, og remanensen ekstraheredes med
chloroform. Chloroformlaget vaskedes med vand, der tørre-
20 des, og chloroformen fjernedes ved afdestillation. Rema-
nensen frafiltreredes, og der rensedes ved præparativt
tyndtlagskromatografi, hvorefter koncentreret saltsyre til-
sattes, og der koncentreredes til tørhed. Remanensen om-
krystalliseredes med ethanol-vand, hvorved man fik 2,0 g
25 6-[1-oxo-4-(4-phenyl-1-piperazinyl)butyl]-3,4-dihydrocar-
bostyril-monohydrochlorid som gule, pulveragtige krystal-
ler, der smelter ved 195 - 196°C.

Ved en fremgangsmåde lig med den i eksempel 76 beskrevne
fremstilledes forbindelserne 77 - 104 ud fra passende ud-
30 gangsmaterialer.

EKSEMPEL 77

6-{1-oxo-3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-
3,4-dihydrocarbostyril-monohydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 233 - 234°C under dekomponering.

EKSEMPEL 78

- 5 6-{1-oxo-4-[4-(2-chlorophenyl)-1-piperazinyllbutyl]}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid-monohydrat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med vand) med smeltepunkt 266 - 268°C under dekomponering.

10 EKSEMPEL 79

- 6-{1-oxo-4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyllbutyl]}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 240 - 241°C under dekomponering.

15

EKSEMPEL 80

- 6-{1-oxo-3-[4-(4-methylphenyl)-1-piperazinyllpropyl]}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Lyst gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 224 - 226°C under dekomponering.

20

EKSEMPEL 81

- 6-[1-oxo-3-[4-phenyl-1-piperazinyllpropyl]}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 25 Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 196 - 197°C.

EKSEMPEL 82

6- {1-oxo-3-[4-(2-fluorphenyl)-1-piperaziny]propyl} -
3,4-dihydrocarbostyrl.

5 Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation
med dimethylformamid-vand) med smeltepunkt 200 - 201°C.

EKSEMPEL 83

6- {1-oxo-4-[4-(4-bromphenyl)-1-piperaziny]butyl} -
3,4-dihydrocarbostyrl.

10 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-vand) med smeltepunkt 184 - 185°C.

EKSEMPEL 84

6- {1-oxo-4-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperaziny]butyl} -
3,4-dihydrocarbostyrl.

15 Gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med
dimethylformamid-vand) med smeltepunkt 255 - 256°C un-
der dekomponering.

EKSEMPEL 85

6- {1-oxo-4-[4-(4-ethoxycarbonylphenyl)-1-piperaziny]-
butyl} -3,4-dihydrocarbostyrl.

20 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol) med smeltepunkt 191 - 192°C.

EKSEMPEL 86

6- {1-oxo-3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperaziny]-
propyl} -3,4-dihydrocarbostyrl-monohydrochlorid.

25 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med koncentreret saltsyre-ethanol-vand) med smeltepunkt
273 - 274°C under dekomponering.

EKSEMPEL 87

6- {1-oxo-4-[4-(3,5-dichlorophenyl)-1-piperazinyllbutyl} -
3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
5 med isopropanol) med smeltepunkt 194 - 195°C.

EKSEMPEL 88

6- {1-oxo-2-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyll-ethyl} -
3,4-dihydrocarbostyril.

Lyse gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation
10 med dioxan-vand) med smeltepunkt 214 - 215°C.

EKSEMPEL 89

6- {1-oxo-2-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyll-ethyl} -
carbostyril.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
15 med methanol-chloroform) med smeltepunkt 199 - 200°C un-
der dekomponering.

EKSEMPEL 90

6- {1-oxo-2-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyll-butyl} -
carbostyril-monohydrochlorid.

20 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med isopropanol) med smeltepunkt 209 - 210°C under de-
komponering.

EKSEMPEL 91

6- {1-oxo-2-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyllbutyl} -
25 3,4-dihydrocarbostyril-monooxalat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med isopropanol) med smeltepunkt 135 - 136°C.

EKSEMPEL 92

6- {1-oxo-4-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyllbutyl} -
3,4-dihydrocarbostyrl.

5 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol) med smeltepunkt 158 - 159°C.

EKSEMPEL 93

6- {1-oxo-4-[4-(4-methylphenyl)-1-piperazinyllbutyl} -
3,4-dihydrocarbostyrl.

10 Lyst gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol) med smeltepunkt 200 - 201°C.

EKSEMPEL 94

6- {1-oxo-4-[4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-piperazinyll]-
butyl}-3,4-dihydrocarbostyrl-dihydrochlorid.

15 Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation
med methanol-vand) med smeltepunkt 261 - 263°C under de-
komponering.

EKSEMPEL 95

6- {1-oxo-3-[4-(4-cyanophenyl)-1-piperazinyllpropyl} -
3,4-dihydrocarbostyrl.

20 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol) med smeltepunkt 206 - 207°C.

EKSEMPEL 96

6- {1-oxo-4-[4-(4-acetylphenyl)-1-piperazinyllbutyl} -
3,4-dihydrocarbostyrl.

25 Gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med
dimethylformamid-vand) med smeltepunkt 218 - 219°C.

EKSEMPEL 97

6- {1-oxo-4 [4-(4-methylthiophenyl)-1-piperazinyllbutyl} -
3,4-dihydrocarbostyril.

5 Lysegule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med
ethanol) med smeltepunkt 187 - 188°C.

EKSEMPEL 98

6- {1-oxo-3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyll-propyl} -
3,4-dihydrocarbostyril-monohydrochlorid.

10 Lysegule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med
dioxan-vand) med smeltepunkt 212,5 - 213°C.

EKSEMPEL 99

6- {1-oxo-4-[4-(4-carboxyphenyl)-1-piperazinyll-butyl} -
3,4-dihydrocarbostyril-monohydrochlorid.

15 Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med
ethanol) med smeltepunkt 264 - 265°C.

EKSEMPEL 100

6- {1-oxo-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-1-piperazinyll-butyl} -
3,4-dihydrocarbostyril.

20 Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med
ethanol) med smeltepunkt 192 - 194°C.

EKSEMPEL 101

1-methyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyll-propyl]-
3,4-dihydrocarbostyril-monooxalat.

25 Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation med
ethanol-vand) med smeltepunkt 164 - 165°C.

EKSEMPEL 102

6-{1-oxo-4-[4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1-piperazinyl]-butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

- 5 Farveløse pulveragtige krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 246 - 248°C under dekomponering.

EKSEMPEL 103

1-allyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

- 10 Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 169 - 170°C.

EKSEMPEL 104

1-benzyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

- 15 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 171 - 172°C.

6-[1-oxo-3-(4-benzyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 20 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 177 - 178°C.

6-{1-oxo-3-[4-(1-tetralinyl)-1-piperazinyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 187 - 188°C.

- 25 5-[1-oxo-2-(4-phenyl-1-piperazinyl)ethyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 195 - 198°C under dekomponering.

- 5 5-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperaziny1)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-methanol) med smeltepunkt 180 - 182°C.

5-{1-oxo-3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperaziny1]-propyl} - 3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

- 10 Hvide krystaller (omkrystallisation med methanol-vand) med smeltepunkt 223 - 225°C under dekomponering.

5-{1-oxo-3-[4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperaziny1]-propyl} - 3,4-dihydrocarbostyryl.

- 15 Farveløse nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol-chloroform) med smeltepunkt 215 - 218°C.

5-{1-oxo-3-[4-(4-n-butylphenyl)-1-piperaziny1]-propyl} - 3,4-dihydrocarbostyryl-monohydroxid.

- 20 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 218 - 222°C under dekomponering.

5-{1-oxo-3-[4-(2-chlorphenyl)-1-piperaziny1]-propyl} - 3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløst pulver (omkrystallisation med vand) med smeltepunkt 259 - 263°C.

- 25 5-{1-oxo-3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperaziny1]-propyl} - 3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Hvide krystaller (omkrystallisation med methanol-vand) med smeltepunkt 231 - 234°C.

EKSEMPEL 105

- (a) 2,5 g 6-{1-oxo-4-[di-(2-chlorethyl)-amino]butyl}-
5 3,4-dihydrocarbostyryl opløses i 80 ml methanol, og under omrøring ved stuetemperatur tilsættes 1,6 g natriumborhydrid gradvis i løbet af 15 minutter, hvorefter der yderligere omrøres ved stuetemperatur. Til reaktionsblandingen sættes 5 ml koncentreret saltsyre, og reaktionsblandingen koncentrerer til tørhed under reduceret tryk. Remanensen opløses i 10 ml vand, og opløsningens pH-værdi indstilles til 6 - 7 ved tilsætning af 2N vandig opløsning af natriumhydroxid, og der omrørtes for at udfælde krystallerne. Krystallerne frafiltreredes, vaskedes med vand og tørredes, hvorved man opnåede 1,4 g
15 6-{1-hydroxy-4-[bis-(2-chlorethyl)-amino]-butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl som et farveløst, pulveragtigt produkt.
- (b) 2,5 g 6-[1-hydroxy-4-(bis-chlorethyl-amino)butyl]-3,4-
20 dihydrocarbostyryl, 1,5 g anilin og 2,2 g kaliumcarbonat blandedes i 150 ml ethanol, og blandingen opvarmedes med tilbagesvaling i 24 timer. Reaktionsblandingen koncentrerer under reduceret tryk, og remanensen ekstraheredes med chloroform. Chloroformlaget vaskedes med vand,
25 der tørredes, og chloroformen fjernedes ved destillation. Remanensen frafiltreredes, og der rensedes ved præparativt tyndtlagskromatografi og omkrystalliseredes med isopropanol, hvorved man fik 0,2 g 6-[1-hydroxy-4-(4-phenyl-1-piperaziny)butyl]-3,4-dihydrocarbostyryl som farveløse,
30 nålelignende krystaller, der smeltede ved 167 - 168°C.

Som beskrevet i eksempel 105 fremstilledes forbindelserne i eksemplerne 106 - 116, idet man gik ud fra passende udgangsmaterialer.

EKSEMPEL 106

6-{1-hydroxy-4-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyll]butyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

5 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med chloroform-ether) med smeltepunkt 156,5 - 157°C.

EKSEMPEL 107

6-{1-hydroxy-2-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyll]butyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

10 Farveløse, fladelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 215 - 216°C.

EKSEMPEL 108

6-{1-hydroxy-2-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyll]butyl}-
carbostyryl.

15 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med isopropanol-chloroform) med smeltepunkt 243 - 244°C
under dekomponering.

EKSEMPEL 109

6-{1-hydroxy-2-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyll]-
ethyl}-carbostyryl.

20 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med isopropanol-chloroform) med smeltepunkt 245 - 246°C
under dekomponering.

EKSEMPEL 110

25 6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperazinyll)propyl]-3,4-di-
hydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med isopropanol) med smeltepunkt 147 - 148°C.

EKSEMPEL 111

6- {1-hydroxy-4 -[4-(2-chlorophenyl)-1-piperazinyll]-butyl} -
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med
5 isopropanol) med smeltepunkt 163 - 164°C.

EKSEMPEL 112

6- {1-hydroxy-3- [4- (2-methoxyphenyl)-1-piperazinyll]-
propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med
10 isopropanol) med smeltepunkt 145 - 147°C.

EKSEMPEL 113

6- {1-hydroxy-3- [4- (2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyll]-
propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med
15 ethanol) med smeltepunkt 173 - 175°C under dekomponering.

EKSEMPEL 114

6- {1-hydroxy-3- [4- (4-methylphenyl)-1-piperazinyll]propyl} -
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
20 med isopropanol) med smeltepunkt 171 - 172°C.

EKSEMPEL 115

1-methyl-6- [1-hydroxy-3- (4-phenyl-1-piperazinyll)-
propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation
25 med ethanol-vand) med smeltepunkt 155 - 156°C.

EKSEMPEL 116

1-benzyl-6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-
3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
5 med ethanol-vand) med smeltepunkt 161 - 162°C.

5-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-di-
hydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med
ethanol-vand) med smeltepunkt 158 - 160°C.

10

EKSEMPEL 117

(a) 5,0 g 6-(1-oxo-2-chlorethyl)-3,4-dihydrocarbostyryl
og 6,0 g morpholin dispergeredes i 120 ml dioxan, og der
omrørtes ved 60 - 70°C i 12 timer. Reaktionsblandingen
koncentreredes under reduceret tryk. Remanensen omrørtes
15 med ether, og det uopløselige materiale frafiltreredes og
vaskedes med vand. Det uopløselige materiale opløstes i
80 ml methanol og 10 ml koncentreret saltsyre ved opvarm-
ning, og opløsningen koncentreredes til tørhed under re-
duceret tryk. Remanensen omkrystalliseredes med methanol-
20 ether to gange, hvorved man fik 5,9 g 6-(1-oxo-2-morpho-
linoethyl)-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid som et
farveløst, pulveragtigt produkt, der smeltede ved 290°C
under dekomponering.

(b) 5,0 g 6-(1-oxo-2-morpholinoethyl)-3,4-dihydrocarbo-
25 styryl-monohydrochlorid og 5,0 g m-chloranilin blandedes
i 30 ml koncentreret saltsyre, og blandingen opvarmedes
ved 200 - 220°C under fjernelse af vand i 6 timer. Efter
afkøling af reaktionsblandingen tilsattes 100 ml 5N salt-
syre, og der opløstes ved opvarmning og under tilbagesva-
30 ling i 2 timer. Herefter afkøledes reaktionsblandingen
og udhældtes i 100 ml 8N vandig opløsning af natriumhydroxid,
og det organiske lag ekstraheredes med chloroform. Chloro-

- formen afdestilleredes, og remanensen fraskiltes og rensedes ved præparativt silicagel-tyndtlagskromatografi, hvorefter man omkrystalliserede med dioxan-vand, hvorved man fik 0,16 g 6-{1-oxo-2-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl}-3,4-dihydrocarbostyryl som lyst gule, nåle-
- 5 lignende krystaller, der smelter ved 214 - 215°C.

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

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

Fundet : C 65,98 - H 5,62 - N 10,78.

- 10 Ved en fremgangsmåde lig med den i eksempel 117 beskrevne fremstilledes forbindelserne 118 - 140 ud fra passende udgangsmaterialer.

EKSEMPEL 118

- 15 6-{1-oxo-3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 233 - 234°C under dekomponering.

EKSEMPEL 119

- 20 6-{1-oxo-4-[4-(2-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med vand) med smeltepunkt 266 - 268°C under dekomponering.

- 25 EKSEMPEL 120

6-[1-oxo-4-(4-phenyl-1-piperazinyl)butyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Gule, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med

ethanol-vand) med smeltepunkt 195 - 196°C under dekomponering.

EKSEMPEL 121

- 5 6-{1-oxo-3-[4-(4-methylphenyl)-1-piperazinyl]-propyl} -
3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Lyst gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 224 - 226°C under dekomponering.

EKSEMPEL 122

- 10 6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 196 - 197°C.

EKSEMPEL 123

- 15 6-{1-oxo-3-[4-(2-fluorphenyl)-1-piperazinyl]butyl} -
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med dimethylformamid-vand) med smeltepunkt 200 - 201°C.

EKSEMPEL 124

- 20 6-{1-oxo-4-[4-(4-bromphenyl)-1-piperazinyl]butyl} -
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 184 - 185°C.

EKSEMPEL 125

- 25 6-{1-oxo-4-[4-nitrophenyl)-1-piperazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med dimethylformamid-vand) med smeltepunkt 255 - 256° under dekomponering.

EKSEMPEL 126

- 5 6- {1-oxo-3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyll]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med koncentreret saltsyre-ethanol-vand) med smeltepunkt 273 - 274°C under dekomponering.

10

EKSEMPEL 127

- 6- {1-oxo-4-[4-(3,5-dichlorphenyl)-1-piperazinyll]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol) med smeltepunkt 194 - 195°C.

15

EKSEMPEL 128

- 6-[1-oxo-4-(4-phenyl-1-piperazinyll)butyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Gullige, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 195 - 196°C under dekomponering.

20

EKSEMPEL 129

- 6- {1-oxo-2-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyll]-ethyl}-carbostyryl.

- 25 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol-chloroform) med smeltepunkt 199 - 200°C under dekomponering.

EKSEMPEL 130

6-{1-oxo-2-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyllbutyl]}-carbostyryl-monohydrochlorid.

- 5 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol) med smeltepunkt 209 - 210°C under dekomponering.

EKSEMPEL 131

6-{1-oxo-2-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyllbutyl]}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

- 10 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol) med smeltepunkt 135 - 136°C.

EKSEMPEL 132

6-{1-oxo-4-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyllbutyl]}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 15 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 158 - 159°C.

EKSEMPEL 133

6-{1-oxo-4-[4-(4-methylphenyl)-1-piperazinyllbutyl]}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 20 Lyst gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 200 - 201°C.

EKSEMPEL 134

6-{1-oxo-4-[4-(4-acetylphenyl)-1-piperazinyllbutyl]}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 25 Gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med dimethylformamid-vand) med smeltepunkt 218 - 219°C.

EKSEMPEL 135

6-{1-oxo-4-[4-(4-carboxyphenyl)-1-piperazinyllbutyl]-
3,4-dihydrocarbostyryl-monoehydroehlorid.

Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation
5 med ethanol) med smeltepunkt 264 - 265°C.

EKSEMPEL 136

6-{1-oxo-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-1-piperazinyllbutyl]-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation
10 med ethanol) med smeltepunkt 192 - 194°C.

EKSEMPEL 137

1-methyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyllpropyl]-
3,4-dihydrocarbostyl-monooxalat.

Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation
15 med ethanol-vand) med smeltepunkt 164 - 165°C.

EKSEMPEL 138

1-hexyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyllpropyl]-
3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation
20 med ethanol-vand) med smeltepunkt 142 - 144°C.

EKSEMPEL 139

1-benzyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyllpropyl]-
3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
25 med ethanol-vand) med smeltepunkt 171 - 172°C.

EKSEMPEL 140

1-allyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-
3,4-dihydrocarbostyril-monooxalat.

5 Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-vand) med smeltepunkt 169 - 170°C.

5-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydro-
carbostyril.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-methanol) med smeltepunkt 180 - 182°C.

10 5-{1-oxo-3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-
3,4-dihydrocarbostyril-monohydrochlorid.

Hvide krystaller (omkrystallisation med methanol-vand)
med smeltepunkt 223 - 225°C.

15 5-{1-oxo-3-[4-(4-n-butylphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-
3,4-dihydrocarbostyril-monohydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-vand) med smeltepunkt 218 - 222°C.

20 5-{1-oxo-3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-
3,4-dihydrocarbostyril-monohydrochlorid.

Hvide krystaller (omkrystallisation med methanol-vand)
med smeltepunkt 231 - 234°C.

6-[1-oxo-3-(4-benzyl-1-piperaziny1)propyl]-3,4-dihydro-carbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 177 - 178°C.

6-{1-oxo-3-[4-(1-tetralinyl)-1-piperaziny1]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 5 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 187 - 188°.

5-[1-oxo-2-(4-phenyl-1-piperaziny1)ethyl]-3,4-dihydro-carbostyryl.

- 10 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 195 - 198°C under dekomponering.

EKSEMPEL 141

- 1,5 g 6-{1-oxo-4-[4-(4-nitrophenyl)piperaziny1]-butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl og 0,3 g 5% palladium-på-carbon
 15 dispergeredes i 150 ml ethanol, og der reduceredes katalytisk under 2 atmosfæres hydrogengastryk i 5 timer. Reaktionsblandingen filtreredes, og moderluden koncentreredes under reduceret tryk. Remanensen omkrystalliseredes med methanol, hvorved man fik 0,7 g 6-{1-hydroxy-4-[4-
 20 (4-aminophenyl)-1-piperaziny1]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl som brune- pulveragtige krystaller, der smeltede ved 243 - 245°C.

Elementæranalyse for $C_{23}H_{30}O_2N_4$

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

- 25 Fundet: C 70,38 - H 7,41 - N 14,02.

EKSEMPEL 142

2,0 g 6-{1-oxo-4-[4-(4-ethoxycarbonylphenyl)-1-piperazinyllbutyl}-3,4-dihydrocarbostyril og 0,6 g natriumhydroxid blandedes i 70 ml methanol, og der opvarmedes med tilbagesvaling i 2 timer. Til reaktionsblandingen
5 sattes 5 ml koncentreret saltsyre, og blandingen koncentreredes til tørhed under reduceret tryk. Remanensen omkrystalliseredes med ethanol-vand, hvorved man fik 0,6 g 6-{1-oxo-4-[4-(4-carboxyphenyl)-1-piperazinyllbutyl}-3,4-dihydrocarbostyril-monohydrochlorid som farveløse,
10 nålelignende krystaller, der smeltede under dekomponering ved 267 - 268°C.

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

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

Fundet : C 62,58 - H 6,32 - N 9,41.

15

EKSEMPEL 143

2,8 g 6-{1-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyllpropyl}-3,4-dihydrocarbostyril opløstes i 100 ml dioxan, og der tilsattes 5 ml koncentreret saltsyre, hvorefter blandingen opvarmedes med tilbagesvaling i 15 minutter.
20 Reaktionsblandingen koncentreredes til tørhed under reduceret tryk. Til remanensen sattes 10N NaOH, og der omrørtes yderligere i 30 minutter ved stuetemperatur for at udfælde krystallerne. Krystallerne frafiltreredes, der vaskedes med ether, hvorefter man omkrystalliserede
25 med ethanol-chloroform-acetone, hvorved man fik 6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyll-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyril i et udbytte på 2,3 g som farveløse, nålelignende krystaller, der smeltede ved 174 - 175°C.

EKSEMPEL 144

2,8 g 6-{1-hydroxy-4-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyril og 0,5 g p-toluensulfonsyre opløstes i 100 ml dichlorethan, hvorefter blandingen opvarmedes med tilbagesvaling i 20 minutter. Reaktionsblandingen koncentreredes til tørhed under reduceret tryk, hvorefter der til den opnåede remanens sættes 10N NaOH og diethylether, og der omrørtes ved stuetemperatur i 30 minutter. De udfældede krystaller frafiltreredes, og der adskiltes ved hjælp af silicagel-kromatografi. Omkrystallisation med ethanol-acetone-chloroform gav 1,9 g 6-{4-[4-(2,3-dimethylphenyl)-piperazinyl]-1-butenyl}-3,4-dihydrocarbostyril som farveløse, prismelignende krystaller, der smeltede ved 175 - 176°C.

EKSEMPEL 145

1,9 g 6-{1-hydroxy-4-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyril opløstes i 50 ml eddikesyre, og der tilsattes yderligere 2 ml koncentreret saltsyre. Opløsningen omrørtes ved 80°C i 30 minutter, hvorefter reaktionsblandingen koncentreredes under reduceret tryk til tørhed. Remanensen tilsattes 10N NaOH og ether, og der omrørtes 30 minutter ved stuetemperatur. De udfældede krystaller frafiltreredes, og der fraskiltes ved silicagel-kromatografi. Omkrystallisation med ethanol-chloroform gav 1,6 g 6-{4-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl}-3,4-dihydrocarbostyril som farveløse, prismelignende krystaller, der smeltede ved 175 - 176°C.

Ved en fremgangsmåde som beskrevet i eksempel 145 fremstilles forbindelserne i eksemplerne 146 - 171.

EKSEMPEL 146

6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-1-propenyl]-3,4-dihydro-

carbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 186 - 187°C.

EKSEMPEL 147

- 5 6-[4-(4-phenyl-1-piperaziny1)-1-butenyl]-3,4-dihydro-carbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 187 - 188°C.

EKSEMPEL 148

- 10 6-{3-[4-(2-chlorphenyl)-1-piperaziny1]-1-propeny1}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 151,5 - 152,5°C.

EKSEMPEL 149

- 15 6-{3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperaziny1]-1-propeny1}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 163 - 164°C.

EKSEMPEL 150

- 20 6-{3-[4-(4-chlorphenyl)-1-piperaziny1]-1-propeny1}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 224,5 - 225,5°C.

EKSEMPEL 151

- 25 6-{3-[4-(2-fluorphenyl)-1-piperaziny1]-1-propeny1}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 188,5 - 190°C.

EKSEMPEL 152

5 6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyrl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol-chloroform) med smeltepunkt 203 - 204°C.

EKSEMPEL 153

10 6-{4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyrl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 205 - 206°C.

EKSEMPEL 154

15 6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyrl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 167 - 168°C.

EKSEMPEL 155

20 6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyrl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 171,5 - 172,5°C.

EKSEMPEL 156

25 6-{4-[4-(4-methylphenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyrl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation

med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 202 - 203°C.

EKSEMPEL 157

6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

- 5 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-acetone-chloroform) med smeltepunkt 174 -
175°C.

EKSEMPEL 158

- 10 6-{4-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-acetone-chloroform) med smeltepunkt 175 - 176°C.

EKSEMPEL 159

- 15 6-{4-[4-(2-chlor-6-methylphenyl)-1-piperazinyll]-1-
butenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-acetone-chloroform) med smeltepunkt 179 - 180°C.

EKSEMPEL 160

- 20 6-{3-[4-(4-ethoxycarbonylphenyl)-1-piperazinyll]-1-
propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med
ethanol-chloroform) med smeltepunkt 190 - 192°C.

EKSEMPEL 161

- 25 6-{4-[4-(4-methylthiophenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 175 - 177°C.

EKSEMPEL 162

6-{4-[4-(4-acetylphenyl)-1-piperaziny]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
5 med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 213 - 215°C.

EKSEMPEL 163

6-{3-[4-(4-cyanophenyl)-1-piperaziny]-1-propenyl}-3,4-
dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
10 med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 196 - 198°C.

EKSEMPEL 164

6-{3-[4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperaziny]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
15 med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 192 - 194°C.

EKSEMPEL 165

1-methyl-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperaziny]-1-
propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Lyst gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation
20 med ethanol) med smeltepunkt 178 - 179°C.

EKSEMPEL 166

1-benzyl-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperaziny]-1-
propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
25 med ethanol) med smeltepunkt 176 - 179°C.

EKSEMPEL 167

1-allyl-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
5 med ethanol) med smeltepunkt 167 - 168°C).

EKSEMPEL 168

1-(2-propenyl)-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation
10 med ethanol) med smeltepunkt 158 - 160°C.

EKSEMPEL 169

6-{3-[4-(3-carboxyphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med
15 ethanol-vand) med smeltepunkt 264 - 266°C

EKSEMPEL 170

6-{4-[4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
20 med methanol) med smeltepunkt 226 - 228°C.

EKSEMPEL 171

6-[3-methyl-3-(4-phenyl-1-piperazinyll)-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
25 med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 172 - 173°C.

5-[3-(4-phenyl-1-piperaziny1)-1-propenyl]-3,4-dihydro-carbostyri1.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 177 - 180°C.

5

EKSEMPEL 172

2,8 g 6-(4-chlor-1-butenyl)-3,4-dihydrocarbostyri1 og 2,1 g natriumiodid opløstes i 40 ml dimethylformamid, og der omrørtes 1 time ved 50°C. Til opløsningen sattes 2,7 g 4-(2-chlor-6-methylphenyl)-piperazin og 1,5 g tri-ethylamin, og blandingen omrørtes yderligere 5 timer ved 50°C. Reaktionsblandingen koncentreredes til tørhed under reduceret tryk. Til remanensen sattes 10N NaOH og ether, og der omrørtes ved stuetemperatur i 30 minutter for at udfælde krystaller. Krystallerne fraskiltes ved silicagel-kromatografi og omkrystalliseredes med ethanol-acetone-chloroform, hvorved man fik 2,7 g 6-{4-[4-(2-chlor-6-methylphenyl)-1-piperaziny1]-1-butenyl}-3,4-dihydrocarbostyri1 som farveløse, prismelignende krystaller, der smeltede ved 179 - 180°C.

20 Ved samme fremgangsmåde som beskrevet i eksempel 172 fremstilledes forbindelserne i eksemplerne 173 - 195.

EKSEMPEL 173

6-[3-(4-phenyl-1-piperaziny1)-1-propenyl]-3,4-dihydro-carbostyri1.

25 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 186 - 187°C.

EKSEMPEL 174

6-[4-(4-phenyl-1-piperaziny1)-1-butenyl]-3,4-dihydrocar-bostyri1.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 187 - 188°C.

EKSEMPEL 175

5 6-{4-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperaziny]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller med smeltepunkt 175 - 176° (omkrystallisation med ethanol-chloroform).

EKSEMPEL 176

10 6-{3-[4-(2-chlorphenyl)-1-piperaziny]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 151,5 - 152,5°C.

EKSEMPEL 177

15 6-{3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperaziny]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 163 - 164°C.

EKSEMPEL 178

20 6-{3-[4-(4-chlorphenyl)-1-piperaziny]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 224,5 - 225,5°C.

EKSEMPEL 179

25 6-{3-[4-(3-fluorphenyl)-1-piperaziny]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 189 - 190°C.

EKSEMPEL 180

6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperaziny1]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
5 med methanol-chloroform) med smeltepunkt 203 - 204°C.

EKSEMPEL 181

6-{4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperaziny1]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
10 med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 205 - 206°C.

EKSEMPEL 182

6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperaziny1]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
15 med ethanol) med smeltepunkt 167 - 168°C.

EKSEMPEL 183

6-{4-[4-(3-methylphenyl)-1-piperaziny1]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
20 med ethanol) med smeltepunkt 171,5 - 172,5°C.

EKSEMPEL 184

6-{4-[4-(4-methylphenyl)-1-piperaziny1]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
25 med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 202 - 203°C.

EKSEMPEL 185

6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

- 5 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-acetone-chloroform) med smeltepunkt 174 -
175°C.

EKSEMPEL 186

6-{4-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperaziny]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl-

- 10 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-acetone-chloroform) med smeltepunkt 175 -
176°C.

EKSEMPEL 187

- 15 6-{3-[4-(4-ethoxycarbonylphenyl)-1-piperaziny]-1-
propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 190 - 192°C.

EKSEMPEL 188

- 20 6-{4-[4-(4-methylthiocarbonylphenyl)-1-piperaziny]-1-
butenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 175 - 177°C.

EKSEMPEL 189

- 25 6-{4-[4-(4-acetylphenyl)-1-piperaziny]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 213 - 215°C.

EKSEMPEL 190

6-{3-[4-(4-cyanophenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
5 med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 196 - 198°C.

EKSEMPEL 191

6-{3-[4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
10 med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 192 - 194°C.

EKSEMPEL 192

1-methyl-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyll]-1-
propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Lyst gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation
15 med ethanol) med smeltepunkt 178 - 179°C.

EKSEMPEL 193

1-benzyl-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyll]-1-
propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
20 med ethanol) med smeltepunkt 176 - 179°C.

EKSEMPEL 194

1-allyl-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyll]-1-
propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
25 med ethanol) med smeltepunkt 167 - 168°C.

EKSEMPEL 195

1-(2-propinyl)-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
5 med ethanol) med smeltepunkt 158 - 160°C.

5-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
med methanol) med smeltepunkt 177-180°C.

10

EKSEMPEL 196

5,0 g 6-{1-oxo-3-[4-(3-tolyl)-1-piperazinyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl opslæmmedes i 250 ml methanol, og 2,5 g natriumborhydrid sættes gradvis til denne opløsning under isafkøling, og blandingen omrørtes i 30 minutter. Herefter tilsættes blandingen 10 ml acetone, og reaktionsblandingen koncentrerendes under reduceret tryk til tørhed. Remanensen tilsættes 10N NaOH og ether, og der omrørtes ved stuetemperatur i 30 minutter. De dannede krystaller frafiltreredes, og der opslæmmedes i 250 ml
20 dioxan, hvorefter der tilsættes 10 ml koncentreret saltsyre. Blandingens opvarmedes med tilbagesvaling i 15 minutter, hvorefter der koncentrerendes til tørhed under reduceret tryk. Remanensen fraskiltes ved silicagel-kromatografi og omkrystalliseredes med ethanol, hvorved
25 man fik 6-{3-[4-(3-tolyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl som farveløse, prismelignende krystaller i et udbytte på 2,9 g med smeltepunktet 167 - 168°C.

På samme måde som beskrevet i eksempel 196 fremstilledes forbindelserne i eksemplerne 197 - 221.

30

EKSEMPEL 197

6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrocar-

bostyрил.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 186 - 187°C.

EKSEMPEL 198

- 5 6-[4-(4-phenyl-1-piperazinyл)-1-butenyl]-3,4-dihydrocarbostyрил.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 187 - 188°C.

EKSEMPEL 199

- 10 6-{4-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyл]-1-butenyl} - 3,4-dihydrocarbostyрил.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform).

Smeltepunkt: 175 - 176°C.

- 15 EKSEMPEL 200

6-{4-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyл]-1-butenyl} - 3,4-dihydrocarbostyрил.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 233 - 235°C.

- 20 EKSEMPEL 201

6-{4-[4-(2-chlor-6-methylphenyl)-1-piperazinyл]-1-butenyl} - 3,4-dihydrocarbostyрил.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-acetone-chloroform).

- 25 Smeltepunkt: 179 - 180°C.

EKSEMPEL 202

6-{4-[4-(4-acetylphenyl)-1-piperazinyл]-1-butenyl} -

3,4-dihydrocarbostyrl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 213 - 215°C.

EKSEMPEL 203

- 5 6-{3-[4-(4-cyanophenyl)-1-pirazinyl]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyrl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 196 - 198°C.

EKSEMPEL 204

- 10 6-{3-[4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyrl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 192 - 194°C.

EKSEMPEL 205

- 15 1-methyl-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyrl-monooxalat.

Lyst gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 178 - 179°C.

EKSEMPEL 206

- 20 1-benzyl-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyrl-monooxalat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 176 - 179°C.

EKSEMPEL 207

- 25 1-allyl-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyrl-monooxalat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 167 - 168°C.

EKSEMPEL 208

5 1-(2-propinyl)-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 158 - 160°C.

EKSEMPEL 209

10 6-{4-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, primelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 171,5 - 172,5°C.

EKSEMPEL 210

15 6-{4-[4-(4-methylphenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 202 - 203°C.

EKSEMPEL 211

20 6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-acetone-chloroform) med smeltepunkt 174 - 175°C.

EKSEMPEL 212

25 6-{4-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-acetone-chloroform) med smeltepunkt 175 - 176°C.

EKSEMPEL 213

- 5 6-{4-[4-(2-chlor-6-methylphenyl)-1-piperaziny]-1-butenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-acetone-chloroform) med smeltepunkt 179 - 180°C.

- 10 EKSEMPEL 214

6-{3-[4-(4-ethoxycarbonylphenyl)-1-piperaziny]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 190 - 192°C.

- 15 EKSEMPEL 215

6-{4-[4-(4-methylthiocarbonylphenyl)-1-piperaziny]-1-butenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 175 - 177°C.

- 20 EKSEMPEL 216

6-{3-[4-(2-chlorphenyl)-1-piperaziny]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 151,5 - 152,5°C.

- 25 EKSEMPEL 217

6-{3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperaziny]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 163 - 164°C.

EKSEMPEL 218

6- {3- [4- (4-chlorphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl} -
5 3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 224,5 - 225,5°C.

EKSEMPEL 219

6- {3- [4- (3-fluorphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl} -
10 3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 189 - 190°C.

EKSEMPEL 220

6- {3- [4- (2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl} -
15 3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol-chloroform) med smeltepunkt 203 - 204°C.

EKSEMPEL 221

6- {4- [4- (2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl} -
20 3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 205 - 206°C.

5- [3- (4-phenyl-1-piperazinyll)-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

25 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 177 - 180°C.

EKSEMPEL 222

1,57 g 6-[1-hydroxy-4-(4-phenyl-1-piperazinyl)-butyl]-
3,4-dihydrocarbostyril og 0,2 g palladium-sort opslæm-
medes i 100 ml dioxan, hvorefter 10 ml koncentreret salt-
5 syre tilsættes, og blandingen hydrogeneredes katalytisk
under 1,5 - 3,0 kg/cm² hydrogengasttryk ved 80 - 90°C.
Katalysatoren frafiltreres, og filtratet tørres un-
der reduceret tryk. Til remanensen sættes 10N NaOH og
ether, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 30
10 minutter. De dannede krystaller frafiltreres og ad-
skiltes ved silicagel-kromatografi, hvorefter man om-
krystalliserede med isopropanol-diisopropylether, hvor-
ved man fik 0,60 g (40%) 6-[4-(4-phenyl-1-piperazinyl)-
butyl]-3,4-dihydrocarbostyril som farveløse, prismelig-
15 nende krystaller, der smeltede ved 151 - 152°C.

Således som beskrevet i eksempel 222 ovenfor fremstil-
ledes forbindelserne i eksemplerne 223 - 239.

EKSEMPEL 223

6-{4-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-butyl}-3,4-di-
20 hydrocarbostyril.

Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation
med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 138,5 -
139,5°C.

EKSEMPEL 224

25 6-{4-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-butyl}-
3,4-dihydrocarbostyril-monohydrochlorid.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
med methanol) med smeltepunkt 234 - 235°C.

EKSEMPEL 225

30 6-[4-(4-phenyl-1-piperazinyl)butyl]-3,4-dihydrocarbo-

styril.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 150,5 - 151,5°C.

5

EKSEMPEL 226

6-{4-[4-(2-chlorphenyl)-1-piperaziny]butyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 128,5 - 129,5°C.

10

EKSEMPEL 227

6-{4-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperaziny]butyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

15

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 149 - 150°C.

EKSEMPEL 228

6-{3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperaziny]propyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

20

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 141,5 - 142,5°C.

EKSEMPEL 229

25

6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperaziny]propyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med diethylether) med smeltepunkt 122 - 123°C.

EKSEMPEL 230

6-{4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyllbutyl]-3,4-di-hydrocarbostyryl.

- 5 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 131,5 - 132,5°C.

EKSEMPEL 231

6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyllpropyl]-3,4-di-hydrocarbostyryl.

- 10 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med diisopropylether-isopropanol).
Smeltepunkt: 116 - 117°C.

EKSEMPEL 232

- 15 6-{4-[4-(4-methylphenyl)-1-piperazinyllbutyl]-3,4-di-hydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 160 - 161°C.

EKSEMPEL 233

- 20 6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyllpropyl]-3,4-di-hydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 145 - 146°C.

- 25 EKSEMPEL 234

1-(3-phenylpropyl)-6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyllpropyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med acetone-vand) med smeltepunkt 117 - 118°C.

EKSEMPEL 235

5 1-isopentyl-6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyll]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med acetone-vand) med smeltepunkt 150 - 151°C.

EKSEMPEL 236

10 6-{4-[4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperazinyll]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 167 - 169°C.

EKSEMPEL 237

15 6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyll)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 136,5 - 137,5°C.

EKSEMPEL 238

20 6-{3-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinyll]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol) med smeltepunkt 189 - 192°C.

EKSEMPEL 239

25 6-[4-(4-phenyl-1-piperazinyll)butyl]carbostyryl-mono-hydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 233 - 235°C.

5-[3-(4-phenyl-1-piperaziny1)propyl]-3,4-dihydrocarbo-
styril-monohydrochlorid.

- 5 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 230 - 233°C.

EKSEMPEL 240

- 2,5 g 6-(4-chlorbutyl)-3,4-dihydrocarbostyl og 1,8 g natriumiodid blandedes i 80 ml acetone og omrørtes 2 timer
10 ved 50°C. Herefter sattes til reaktionsblandingen 80 ml dimethylformamid, og acetonen afdestilleredes, og 2,0 g 4-(4-tolyl)piperazin og 2,0 g triethylamin sattes til reaktionsblandingen, og der omrørtes i 5 timer ved 70 - 80°C. Reaktionsblandingen koncentreredes under reduceret
15 tryk. Til den fremkomne remanens sattes 50 ml 5% vandig natriumhydrogencarbonat og omrørtes. Bundfaldet frafiltreredes, der vaskedes med vand og tørredes. Omkrystillation med isopropanol-diisopropylether gav 3,1 g
20 6-{4-[4-(4-tolyl)-1-piperaziny1]butyl}-3,4-dihydrocarbostyril som farveløse, prismelignende krystaller, der smeltede ved 160 - 161°C.

Således som beskrevet i eksempel 240 fremstilledes forbindelserne i eksemplerne 241 - 257.

EKSEMPEL 241

- 25 6-[4-(4-phenyl-1-piperaziny1)butyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 151 - 152°C.

EKSEMPEL 242

6-{4-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyllbutyl]-3,4-dihydro-carbostyryl.

- 5 Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 138,5 - 139,5°C.

EKSEMPEL 243

6-{4-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyllbutyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

- 10 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 234 - 235°C.

EKSEMPEL 244

6-[4-(4-phenyl-1-piperazinyllbutyl]-3,4-dihydrocarbo-styryl.

- 15 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 150,5 - 151,5°C.

EKSEMPEL 245

- 20 6-{4-[4-(2-chlorphenyl)-1-piperazinyllbutyl]-3,4-di-hydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 128,5 - 129,5°C.

EKSEMPEL 246

- 25 6-{4-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyllbutyl]-3,4-di-hydrocarbostyryl.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 149 - 150°C.

EKSEMPEL 247

6-{3-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyllpropyl]-3,4-di-hydrocarbostyryl.

- 5 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 141,5 - 142,5°C.

EKSEMPEL 248

6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyllpropyl]-3,4-di-hydrocarbostyryl.

- 10 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med diethylether) med smeltepunkt 122 - 123°C.

EKSEMPEL 249

6-{4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyllbutyl]-3,4-di-hydrocarbostyryl.

- 15 Farveløse, prismlignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 131,5 - 132,5°C.

EKSEMPEL 250

- 20 6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyllpropyl]-3,4-di-hydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med di-isopropylether-isopropanol).
Smeltepunkt: 116 - 117°C.

EKSEMPEL 251

- 25 6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyllpropyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation

med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 145 - 146°C.

EKSEMPEL 252

5 1-(3-phenylpropyl)-6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyll]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med acetone-vand) med smeltepunkt 117 - 118°C.

EKSEMPEL 253

10 1-isopentyl-6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyll]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med acetone-vand) med smeltepunkt 150 - 151°C.

EKSEMPEL 254

15 6-{4-[4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperazinyll]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 167 - 169°C.

EKSEMPEL 255

20 6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyll)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 136,5 - 137,5°C.

EKSEMPEL 256

25 6-{3-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinyll]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol) med smeltepunkt 189 - 192°C.

EKSEMPEL 257

5 6-[4-(4-phenyl-1-piperaziny1)butyl]carbostyril-mono-
hydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 233 - 235°C.

5-[3-(4-phenyl-1-piperaziny1)propyl]-3,4-dihydrocarbo-
styril-monohydrochlorid.

10 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 230 - 233°C.

EKSEMPEL 258

15 1,0 g 6-{4-[4-(4-methylphenyl)-1-piperaziny1]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyril og 0,2 g palladium-sort opslæmme-
des i 100 ml dioxan, og blandingen hydrogeneredes kataly-
tisk ved normalt tryk og stuetemperatur. Katalysatoren
fjernes ved filtrering, filtratet tørres under reduce-
ret tryk. Remanensen omkrystalliseredes med isopropanol-
diisopropylether, hvorved man fik 0,7 g 6-{4-[4-(4-methyl-
20 phenyl)-1-piperaziny1]butyl}-3,4-dihydrocarbostyril som
farveløse, prismelignende krystaller, der smeltede ved
160 - 161°C.

EKSEMPEL 259

25 2,3 g 6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny1]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyril og 0,2 g platin-sort opslæmmedes
i 100 ml methanol, og opslæmningen hydrogeneredes kataly-
tisk ved 2 - 4 atmosfæres hydrogengasttryk og ved stue-
temperatur. Efter at katalysatoren var frafiltreret, tør-
redes filtratet ved reduceret tryk. Remanensen omkry-
30 stalliseredes med isopropanol-diisopropylether, hvorved

man fik 1,3 g 6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyll]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyril som farveløse, prismelig-nende krystaller, der smeltede ved 145 - 146°C.

EKSEMPEL 260

5 0,37 g 6-{4-[4-(2-chlorphenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyril og 0,1 g 10% palladium-på-carbon
opslæmmedes i 40 ml vand, hvorefter 0,2 ml koncentreret
saltsyre sættes til suspensionen, og blandingen hydro-
generedes herefter katalytisk under 5 atmosfæres hydro-
10 gengastryk ved stuetemperatur. Katalysatoren fjernedes
ved filtrering, og til filtratet sættes 10N NaOH og ether,
og der omrørtes ved stuetemperatur i 30 minutter. De ud-
fældede krystaller frafiltreredes, og der omkrystallise-
redes med isopropanol, hvorved man fik 0,27 g 6-{4-[4-(2-
15 chlorphenyl)-1-piperazinyll]butyl}-3,4-dihydrocarbostyril
som farveløse, prismelignende krystaller, der smeltede
ved 129 - 130°C.

Ved en fremgangsmåde lig med den i eksempel 260 beskrevne
fremstilledes forbindelserne i eksemplerne 261 - 277.

20

EKSEMPEL 261

6-[4-(4-phenyl-1-piperazinyll)butyl]-3,4-dihydrocarbo-
styril.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
med isopropanol-diisopropyl-ether) med smeltepunkt 151 -
25 152°C.

EKSEMPEL 262

6-{4-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyll]butyl}-3,4-di-
hydrocarbostyril.

Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation
med isopropanol-isopropylether) med smeltepunkt 138,5 -
30 139,5°C.

EKSEMPEL 263

6-{3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyllpropyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-mono-hydrochlorid.

5 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 234 - 235°C.

EKSEMPEL 264

6-[4-(4-phenyl-1-piperazinyllbutyl)-3,4-dihydrocarbostyryl.

10 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 150,5 - 151,5°C.

EKSEMPEL 265

6-{4-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyllbutyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

15 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 149 - 150°C.

EKSEMPEL 266

20 6-{3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyllpropyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 141,5 - 142,5°C.

EKSEMPEL 267

25 6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyllpropyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation

med diethylether) med smeltepunkt 122 - 123°C.

EKSEMPEL 268

6-{4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyllbutyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 5 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 131,5 - 132,5°C.

EKSEMPEL 269

- 10 6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyllpropyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med di-isopropylether-isopropanol).

Smeltepunkt: 116 - 117°C.

EKSEMPEL 270

- 15 6-{4-[4-(4-methylphenyl)-1-piperazinyllbutyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 160 - 161°C.

- 20 EKSEMPEL 271

6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyllpropyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 25 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 145 - 146°C.

EKSEMPEL 272

1-(3-phenylpropyl)-6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-pipera-

zinyllpropyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med acetone-vand) med smeltepunkt 117 - 118°C.

EKSEMPEL 273

- 5 1-isopentyl-6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyll]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med acetone-vand) med smeltepunkt 150 - 151°C.

EKSEMPEL 274

- 10 6-{4-[4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperazinyll]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 167 - 169°C.

EKSEMPEL 275

- 15 6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyll)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 136,5 - 137,5°C.

20

EKSEMPEL 276

6-{3-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinyll]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol) med smeltepunkt 189 - 192°C.

EKSEMPEL 277

6-[4-(4-phenyl-1-piperaziny1)butyl]carbostyril-monohydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
5 med methanol) med smeltepunkt 233 - 235°C.

5-[3-(4-phenyl-1-piperaziny1)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril-monohydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-vand) med smeltepunkt 230 - 233°C.

10

EKSEMPEL 278

2,0 g 6-{1-oxo-3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperaziny1]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyril-monohydrochlorid og 0,4 g palladium-sort opslæmmedes i 100 ml vand, og suspensionen hydrogeneredes katalytisk ved 3 atmosfæres hydrogengasttryk ved 80°C. 5 ml koncentreret saltsyre sættes
15 til reaktionsblandingen, og der hydrogeneredes yderligere katalytisk. Katalysatoren frafiltreredes, og filtratet neutraliseredes ved tilsætning af 10N NaOH i vandig opløsning, hvorefter der ekstraheredes med chloroform. Chloroformen afdestilleredes, og remanensen rensedes ved søjlekromatografi. Omkrystallisation med ether gav 0,8 g 6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperaziny1]propyl}-3,4-dihydrocarbostyril som farveløse, prismelignende krystaller, der smeltede ved 122 - 123°C.

25 På samme måde som beskrevet i eksempel 278 fremstilledes forbindelserne i eksemplerne 279 - 294.

EKSEMPEL 279

6-[4-(4-phenyl-1-piperaziny1)butyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

30 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation

med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 151 - 152°C.

EKSEMPEL 280

5 6-{4-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyll]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 138,5 - 139,5°C.

EKSEMPEL 281

10 6-{4-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyll]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 234 - 235°C.

EKSEMPEL 282

15 6-[4-(4-phenyl-1-piperazinyll)butyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 150,5 - 151,5°C.

20 EKSEMPEL 283

6-{4-[4-(2-chlorphenyl)-1-piperazinyll]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

25 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 128,5 - 129,5°C.

EKSEMPEL 284

6-{4-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyll]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 249 - 250°C.

EKSEMPEL 285

- 5 6-{3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyll]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 141,5 - 142,5°C.

- 10 EKSEMPEL 286

6-{4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyll]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 15 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 131,5 - 132,5°C.

EKSEMPEL 287

6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyll]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 20 Farveløse, nålelignende krystaller med smeltepunkt: 116 - 117°C.

EKSEMPEL 288

6-{4-[4-(4-methylphenyl)-1-piperazinyll]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 25 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 160 - 161°C.

EKSEMPEL 289

6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyllpropyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 5 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 145 - 146°C.

EKSEMPEL 290

1-(3-phenylpropyl)-6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyllpropyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

- 10 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med acetone-vand) med smeltepunkt 117 - 118°C.

EKSEMPEL 291

1-isopentyl-6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyllpropyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

- 15 Farveløse, pladelignende krystaller med smeltepunkt: 150 - 151 °C.

EKSEMPEL 292

6-{4-[4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperazinyllbutyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 20 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 167 - 169°C.

EKSEMPEL 293

6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyllpropyl)-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 25 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 136,5 - 137,5°C.

EKSEMPEL 294

6-{3-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinyllpropyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 5 Gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol) med smeltepunkt 189 - 192°C.

5-[3-(4-phenyl-1-piperazinyllpropyl)-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 230 - 233°C.

10

EKSEMPEL 295

- 2,88 g 6-(4-morpholinobutyl)-3,4-dihydrocarbostyryl og 10 ml anilin anbragtes i et forseglet rør, og der opvarmedes i 5 timer ved 170 - 200°C. Reaktionsblandingen koncentreredes under reduceret tryk ved at fjerne anilinen, og remanensen fraskiltes og rensedes ved silicagel-kromatografi. Ved omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether opnåedes 0,36 g 6-[4-(4-phenyl-1-piperazinyllbutyl)-3,4-dihydrocarbostyryl som farveløse, prismelignende krystaller, der smeltede ved 151 - 152°C.
- 15
- 20 Således som beskrevet i eksempel 295 fremstilledes forbindelserne i eksemplerne 296 - 342.

EKSEMPEL 296

6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyll-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 25 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-acetone-chloroform).
Smeltepunkt: 174 - 175°C.

EKSEMPEL 297

6-{4-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperaziny]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

5 Farveløse, prismelignende krystaller med smeltepunkt:
175 - 176 °C.

EKSEMPEL 298

6-[3-(4-phenyl-1-piperaziny)-1-propenyl]-3,4-dihydro-
carbostyryl.

10 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol) med smeltepunkt 186 - 187°C.

EKSEMPEL 299

6-[4-(4-phenyl-1-piperaziny)-1-butenyl]-3,4-dihydrocar-
bostyryl.

15 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 187 - 188°C.

EKSEMPEL 300

6-{3-[4-(2-chlorphenyl)-1-piperaziny]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

20 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 151,5 - 152,5°C.

EKSEMPEL 301

6-{3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperaziny]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

25 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 163 - 164°C.

EKSEMPEL 302

6-{3-[4-(4-chlorophenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
5 med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 224,5 - 225,5°C.

EKSEMPEL 303

6-{3-[4-(2-fluorphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
10 med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 188,5 - 190°C.

EKSEMPEL 304

6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
15 med methanol-chloroform) med smeltepunkt 203 - 204°C.

EKSEMPEL 305

6-{4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
20 med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 205 - 206°C.

EKSEMPEL 306

6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
25 med ethanol) med smeltepunkt 167 - 168°C.

EKSEMPEL 307

6-[4-(4-phenyl-1-piperaziny1)butyl]-carbostyril-mono-hydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
5 med methanol) med smeltepunkt 233 - 235°C.

EKSEMPEL 308

6-{4-[4-(3-methylphenyl)-1-piperaziny1]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
10 med ethanol) med smeltepunkt 171,5 - 172,5°C.

EKSEMPEL 309

6-{4-[4-(4-methylphenyl)-1-piperaziny1]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
15 med chloroform) med smeltepunkt 202 - 203°C.

EKSEMPEL 310

6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny1]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
20 med ethanol-acetone-chloroform) med smeltepunkt 174 - 175°C.

EKSEMPEL 311

6-{4-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperaziny1]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
25 med acetone-chloroform) med smeltepunkt 175 - 176°C.

EKSEMPEL 312

6-{4-[4-(2-chlor-6-methylphenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 5 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-acetone-chloroform) med smeltepunkt 179 - 180°C.

EKSEMPEL 313

6-{3-[4-(4-ethoxycarbonylphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 10 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 190 - 192°C.

EKSEMPEL 314

6-{4-[4-(4-methylthiophenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 15 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 175,5 - 177°C.

EKSEMPEL 315

6-{4-[4-(4-acetylphenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 20 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 213 - 215°C.

EKSEMPEL 316

6-{3-[4-(4-cyanophenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 25 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med chloroform) med smeltepunkt 196 - 198°C.

EKSEMPEL 317

6-{3-[4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
5 med chloroform) med smeltepunkt 192 - 194°C.

EKSEMPEL 318

1-methyl-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-1-
propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Lyst gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation
10 med ethanol) med smeltepunkt 178 - 179°C.

EKSEMPEL 319

1-benzyl-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-
propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
15 med ethanol) med smeltepunkt 176 - 179°C.

EKSEMPEL 320

1-allyl-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-1-
propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
20 med ethanol) med smeltepunkt 167 - 168°C.

EKSEMPEL 321

1-(2-propenyl)-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-
propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation
25 med ethanol) med smeltepunkt 158 - 160°C.

EKSEMPEL 322

6-{3-[4-(3-carboxyphenyl)-1-piperaziny]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
5 med ethanol-vand) med smeltepunkt 264 - 266°C.

EKSEMPEL 323

6-{4-[4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-piperaziny]-1-buten-
yl}-3,4-dihydrocarbostyril-monohydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
10 med methanol) med smeltepunkt 226 - 228°C.

EKSEMPEL 324

6-[3-methyl-3-(4-phenyl-1-piperaziny)-1-propenyl]-
3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
15 med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 172 - 173°C.

EKSEMPEL 325

6-{4-[4-(3-methylphenyl)-1-piperaziny]butyl}-3,4-di-
hydrocarbostyril.

Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation
20 med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 138,5 -
139,5°C.

EKSEMPEL 326

6-{4-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperaziny]butyl}-3,4-
dihydrocarbostyril-monohydrochlorid.

25 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
med methanol) med smeltepunkt 234 - 235°C.

EKSEMPEL 327

6-[4-(4-phenyl-1-piperaziny1)butyl]-3,4-dihydrocarbo-
styril.

- 5 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisa-
tion med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt
150,5 - 151,5°C.

EKSEMPEL 328

6-{4-[4-(2-chlorphenyl)-1-piperaziny1]butyl}-3,4-di-
hydrocarbostyril.

- 10 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 128,5 -
129,5°C.

EKSEMPEL 329

- 15 6-{4-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperaziny1]butyl}-3,4-di-
hydrocarbostyril.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 149 -
150°C.

EKSEMPEL 330

- 20 6-{3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperaziny1]propyl}-3,4-di-
hydrocarbostyril.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 141,5 -
142,5°C.

- 25 EKSEMPEL 331

6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperaziny1]propyl}-3,4-
dihydrocarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med diethylether) med smeltepunkt 122 - 123°C.

EKSEMPEL 332

5 6-{4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyllbutyl}-3,4-di-hydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 131,5 - 132,5°C.

EKSEMPEL 333

10 6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyllpropyl}-3,4-di-hydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller med smeltepunkt: 116 - 117 °C.

EKSEMPEL 334

15 6-{4-[4-(4-methylphenyl)-1-piperazinyllbutyl}-3,4-di-hydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 160 - 161°C.

20

EKSEMPEL 335

6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyllpropyl}-3,4-di-hydrocarbostyryl.

25 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 145 - 146°C.

EKSEMPEL 336

1-(3-phenylpropyl)-6- 3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyllpropyl -3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

5 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med acetone-vand) med smeltepunkt 117 - 118°C.

EKSEMPEL 337

1-isopentyl-6- 3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyllpropyl -3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

10 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med acetone-vand) med smeltepunkt 150 - 151°C.

EKSEMPEL 338

6- 4-[4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperazinyllbutyl -3,4-dihydrocarbostyryl.

15 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 167 - 169°C.

EKSEMPEL 339

6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyllpropyl],3,4-dihydrocarbostyryl.

20 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 136,5 - 137,5°C.

EKSEMPEL 340

6- 3-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinyllpropyl -3,4-dihydrocarbostyryl.

25 Gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol) med smeltepunkt 189 - 192°C.

EKSEMPEL 341

6-{4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyll]butenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

5 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 225 - 228°C.

EKSEMPEL 342

6-[4-(4-phenyl-1-piperazinyll)-1-butenyl]carbostyryl-monohydrochlorid.

10 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 233 - 235°C.

5-[3-(4-phenyl-1-piperazinyll)-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 177 - 180°C.

15 5-[3-(4-phenyl-1-piperazinyll)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 230 - 233°C.

EKSEMPEL 343

20 2,87 g 6-(3-piperazinyllpropyl)-3,4-dihydrocarbostyryl, 2,0 g p-nitroanilin, 0,8 g kaliumcarbonat og 0,2 g kobberpulver blandedes i 80 ml 3-methoxybutanol og opvarmedes med tilbagesvaling i 5 timer. Herefter tilsattes reaktionsblandingen 3 g aktiv kul, og der filtreredes med
25 Celite[®], hvorefter moderluden koncentreredes under reduceret tryk. Remanensen rensedes ved silicagel-kromatografi og omkrystalliseredes med isopropanol, hvorved man fik 0,55 g 6-{3-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinyll]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl som gule, nålelignende kry-
30 staller, der smeltede ved 189 - 192°C.

På samme måde som beskrevet i eksempel 343 fremstilledes forbindelserne i eksemplerne 344 - 389.

EKSEMPEL 344

5 6-[4-(4-phenyl-1-piperazin)butyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 151 - 152°C.

EKSEMPEL 345

10 6-{4-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyll]-butyl -3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystalisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 135,5 - 139,5°C.

15 EKSEMPEL 346

6-{4-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyll]butyl}-3,4-dihydrocarbostyril-monohydrochlorid.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 234 - 235°C.

20 EKSEMPEL 347

6-[4-(4-phenyl-1-piperazinyll)butyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

25 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 150,5 - 151,5°C.

EKSEMPEL 348

6-{4-[4-(2-chlorphenyl)-1-piperazinyll]butyl}-3,4-di-

hydrocarbostyрил.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropyl-ether) med smeltepunkt 128,5 - 129,5°C.

5

EKSEMPEL 349

6-{4-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyll]butyl}-3,4-di-hydrocarbostyрил.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 149 - 150°C.

10

EKSEMPEL 350

6-{3[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyll]propyl}-3,4-di-hydrocarbostyрил.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 141,5 - 142,5°C.

15

EKSEMPEL 351

6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyll]propyl}-3,4-di-hydrocarbostyрил.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med diethylether) med smeltepunkt 122 - 123°C.

20

EKSEMPEL 352

6-{4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyll]-butyl}-3,4-di-hydrocarbostyрил.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 131,5 - 132,5°C.

25

EKSEMPEL 353

6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyllpropyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 5 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med diisopropylether-isopropanol).
Smeltepunkt: 116 - 117°C.

EKSEMPEL 354

6-{4-[4-(4-methylphenyl)-1-piperazinyllbutyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 10 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 160 - 161°C.

EKSEMPEL 355

- 15 6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyllpropyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 145 - 146°C.

EKSEMPEL 356

- 20 1-(3-phenylpropyl)-6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyllpropyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med acetone-vand) med smeltepunkt 117 - 118°C.

EKSEMPEL 357

- 25 1-isopentyl-6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyllpropyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med acetone-vand) med smeltepunkt 150 - 151°C.

EKSEMPEL 358

6-{4-[4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 5 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 167 - 169°C.

EKSEMPEL 359

6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 10 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropyl-ether) med smeltepunkt 136,5 - 137,5°C.

EKSEMPEL 360

6-{4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 15 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 225 - 228°C.

EKSEMPEL 361

6-[4-(4-phenyl-1-piperazinyl)-1-butenyl]carbostyryl-monohydrochlorid.

- 20 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 233 - 235°C.

EKSEMPEL 362

6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 25 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-acetone-chloroform).
Smeltepunkt: 174 - 175°C.

EKSEMPEL 363

6-{4-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyll-1-butenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 5 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med (ethanol-acetone-chloroform).
Smeltepunkt: 175 - 176°C.

EKSEMPEL 364

6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyll-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 10 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 186 - 187°C.

EKSEMPEL 365

6-[4-(4-phenyl-1-piperazinyll-1-butenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 15 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 187 - 188°C.

EKSEMPEL 366

6-{3-[4-(2-chlorphenyl)-1-pyrazimyll-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 20 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 151,5 - 152,5°C.

EKSEMPEL 367

6-{3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyll-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 25 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 163 - 164°C.

EKSEMPEL 368

6-{3-[4-(4-chlorophenyl)-1-piperaziny]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

5 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 224,5 - 225,5°C.

EKSEMPEL 369

6-{3-[4-(2-fluorophenyl)-1-piperaziny]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

10 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 188,5 - 190°C.

EKSEMPEL 370

6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperaziny]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

15 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med methanol-chloroform) med smeltepunkt 203 - 204°C.

EKSEMPEL 371

6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperaziny]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

20 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol) med smeltepunkt 167 - 168°C.

EKSEMPEL 372

6-{4-[4-(3-methylphenyl)-1-piperaziny]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 171,5 - 172,5°C.

EKSEMPEL 373

5 6-{4-[4-(4-methylphenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 202 - 203°C.

EKSEMPEL 374

10 6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-1-propenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-acetone-chloroform) med smeltepunkt 174 - 175°C.

EKSEMPEL 375

15 6-{4-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-acetone-chloroform) med smeltepunkt 175 - 176°C.

20 EKSEMPEL 376

6-{4-[4-(2-chlor-6-methylphenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl}-3,4-dichlorcarbostyryl.

25 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-acetone-chloroform) med smeltepunkt 179 - 180°C.

EKSEMPEL 377

6-{3-[4-(4-ethoxycarbonylphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

5 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 190 - 192°C.

EKSEMPEL 378

6-{4-[4-(4-methylthiophenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

10 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 175,5 - 177°C.

EKSEMPEL 379

6-{4-[4-(4-acetylphenyl)-1-piperazinyll]-1-butenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

15 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 213 - 215°C.

EKSEMPEL 380

6-{3-[4-(4-cyanophenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

20 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 196 - 198°C.

EKSEMPEL 381

6-{3-[4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

25 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 192 - 194°C.

EKSEMPEL 382

1-methyl-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

5 Gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 178 - 179°C.

EKSEMPEL 383

1-benzyl-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

10 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 176 - 179°C.

EKSEMPEL 384

1-allyl-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

15 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 167 - 168°C.

EKSEMPEL 385

1-(2-propynyl)-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

20 Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 158 - 160°C.

EKSEMPEL 386

6-{3-[4-(3-carboxyphenyl)-1-piperazinyll]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

25 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 264 - 266°C.

EKSEMPEL 387

6-{4-[4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1-piperazinyl]-1-butenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 226 - 228°C.

EKSEMPEL 388

6-[3-methyl-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 172 - 173°C.

EKSEMPEL 389

1,8 g 6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-2-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl og 0,25 g natriumhydrid (50% i mineralsk olie) blandedes i 60 ml dimethylformamid, og blandingen omrørtes 2 timer ved stuetemperatur, hvorefter 0,7 g benzylchlorid tilsattes, og der omrørtes i 8 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen udhældtes i 150 ml mættet vandig natriumchloridopløsning, og der ekstraheredes med chloroform, hvorefter chloroformlaget vaskedes med vand, tørredes, og chloroformen fjernedes ved afdestillation. Remanensen rensedes ved silicagel-søjlekromatografi, og den opnåede olieagtige substans opløstes i 20 ml acetone, hvorefter pH-værdien af opløsningen under omrøring indstilledes til pH 3 - 4 ved tilsætning af 5% oxalsyre i acetone, hvorved man opnåede et bundfald. Bundfaldet frafiltreredes, der vaskedes med acetone, hvorefter der omkrystalliseredes med ethanol, hvorved man fik 2,2 g 1-benzyl-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-2-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat som farveløse, nålelignende krystaller, der smeltede ved 176 - 178°C.

Således som beskrevet i eksempel 390 fremstilledes forbindelserne i eksemplerne 391 - 393.

EKSEMPEL 390

5 1-methyl-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperaziny]-2-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Lyserøde, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 178 - 179°C.

EKSEMPEL 391

10 1-allyl-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperaziny]-2-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 167 - 168°C.

EKSEMPEL 392

15 1-(2-propenyl)-6-{3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperaziny]-2-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 158 - 160°C.

EKSEMPEL 393

20 0,94 g 6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperaziny]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl og 0,12 g natriumhydrid (50% i mineralsk olie) opslæmmedes i 40 ml dimethylformamid, og der omrørtes ved stuetemperatur i 2 timer. Herefter tilsattes reaktionsblandingen 0,37 g isoamylbromid, og der omrørtes i 12 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen udhældtes i mættet vandig natriumchloridopløsning, og der ekstraheredes med chloroform. Chloroformekstrakten tørredes under reduceret tryk, og remanensen adskiltes og rensedes ved silicagel-kromatografi.

Det rensede produkt omdannedes til oxalatet, og der omkrystalliseredes med acetone-vand, hvorved man fik 0,51 g 1-isopentyl-6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyll-propyl]-3,4-dihydrocarbostyl-monooxalat som farveløse, pladelignende krystaller, der smeltede ved 150 - 151°C.

Således som beskrevet i eksempel 393 fremstilledes forbindelsen i eksempel 394.

EKSEMPEL 394

1-(3-phenylpropyl)-6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyll-propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med acetone-vand) med smeltepunkt 117 - 118°C.

EKSEMPEL 395

2,45 g 6-(4-chlor-1-butenyl)-3,4-dihydrocarbostyryl og 1,6 g natriumiodid dispergeredes i 60 ml acetone, og der opvarmedes med tilbagesvaling i 2 timer. Herefter tilsattes reaktionsblandingen 80 ml dimethylformamid, og acetonen fjernes under reduceret tryk. Til reaktionsblandingen sættes 2,2 g 4-(2-ethoxyphenyl)piperazin og 2 ml triethylamin, og der omrørtes 6 timer ved 70 - 80°C. Reaktionsblandingen koncentreredes under reduceret tryk, og til remanensen sættes 80 ml 5% vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, og det organiske lag tørredes, og ekstraheredes med chloroform, hvorefter chloroformlaget vaskedes med vand, tørredes, og chloroformen fjernedes ved afdestillation. Remanensen omkrystalliseredes med methanol, hvorved man fik 3,1 g 6-{4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyll-1-butenyl]-carbostyryl som farveløse, nålelignende krystaller, der smeltede ved 225 - 228°C.

På samme måde som beskrevet i eksempel 395 fremstilledes forbindelsen i eksempel 396.

EKSEMPEL 396

6-[4-(4-phenyl-1-piperaziny1)-1-butenyl]carbostyryl-monohydrochlorid.

- 5 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 233 - 235°C.

EKSEMPEL 397

- 1,5 g 6-[4-(4-phenyl-1-piperaziny1)-1-butenyl]-carbostyryl og 0,3 g 10% palladium-på-carbon dispergeredes i 120 ml ethanol, og der reduceredes katalytisk i 6 timer. Reak-
10 tionsblandingen filtreredes, og moderluden koncentreredes under reduceret tryk, og remanensen omkrystalliseredes med ethanol, hvorved man fik 0,8 g farveløse, nålelignende krystaller af 6-[4-(4-phenyl-1-piperaziny1)butyl]-carbostyryl med smeltepunkt 159 - 162°C.

- 15 EKSEMPEL 398

- 2,0 g 6-{4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperaziny1]-1-butenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl og 3,5 g DDQ blandedes i 20 ml benzen, og blandingen opvarmedes med tilbagesvaling i 5 timer. Reaktionsblandingen koncentreredes under redu-
20 ceret tryk, og remanensen ekstraheredes med chloroform. Chloroformlaget vaskedes med 5% vandig opløsning af NaHCO₃ i alt tre gange, hvorefter der vaskedes to gange med vand og tørredes. Chloroformen afdestilleredes, og remanensen rensedes ved silicagel-søjlekromatografi og omkrystallise-
25 redes med methanol, hvorved man fik 0,12 g 6-{4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperaziny1]-1-butenyl}-carbostyryl som farveløse, nålelignende krystaller, der smeltede ved 225 - 228°C.

EKSEMPEL 399

- 30 2,4 6-(1-oxo-3-chlorpropyl)-3,4-dihydrocarbostyryl og 1,6 g natriumiodid blandedes i 60 ml isopropanol, og der omrørtes i 2 timer ved 40 - 50°C. Herefter tilsattes 2,2 g 4-benzylpiperidin og 3,0 g DBU, og reaktionsblandingen

opvarmedes med tilbagesvaling i 6 timer. Reaktionsblandingen udhældtes i 100 ml 5% vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat, og der omrørtes ved stuetemperatur i 1 time. Det uopløselige materiale frafiltreredes, 5 der vaskedes med vand og tørredes, hvorefter man omkrystalliserede med ethanol og opnåede 1,8 g 6-[1-oxo-3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril som lyst gule, pladelignende krystaller, der smeltede ved 170 - 171°C.

10 EKSEMPEL 400

2,4 g 6-(1-oxo-3-chlorpropyl)-3,4-dihydrocarbostyril og 3,6 g 4-phenyl-4-hydroxypiperidin blandedes i 80 ml xylen, og der opvarmedes med tilbagesvaling i 24 timer. Reaktionsblandingen koncentreredes til tørhed under reduceret tryk, og remanensen opløstes i 100 ml chloroform. 15 Chloroformlaget vaskedes to gange med 5% vandig opløsning af hydrogencarbonat og to gange med vand, hvorefter der tørredes med vandfrit natriumsulfat, og chloroformen fjernes ved afdestillation. Remanensen tilsattes ether- 20 hexan, og det uopløselige materiale frafiltreredes, hvorefter der omkrystalliseredes med ethanol-chloroform, hvorved man fik 1,7 g 6-[1-oxo-4-(4-phenyl-4-hydroxy-1-piperidyl)butyl]-3,4-dihydrocarbostyril som farveløse, flagelignende krystaller, der smeltede ved 196 - 197°C.

25 EKSEMPEL 401

2,6 g 6-(1-oxo-4-chlorbutyl)-3,4-dihydrocarbostyril, 1,2 g pyridin, 2,7 g 4-phenyl-4-acetylpiperidin blandedes i 30 ml dimethylformamid, og der omrørtes 7 timer ved 70 - 80°C. Reaktionsblandingen udhældtes i 100 ml 5% vandig 30 opløsning af natriumhydrogencarbonat, og det organiske lag ekstraheredes med chloroform, hvorefter chloroformlaget vaskedes med vand, tørredes, og chloroformen afdestilleredes. Remanensen omkrystalliseredes med ethanol, hvorved man fik 2,1 g 6-[1-oxo-4-(4-phenyl-4-acetyl-1-piperi-

dyl)butyl]-3,4-dihydrocarbostyril som lyst gule, pladelignende krystaller, der smeltede ved 166 - 167°C.

EKSEMPEL 402

5,0 g 6-(1-oxo-4-chlorpropyl)-3,4-dihydrocarbostyril og
5 7,5 g natriumiodid dispergeredes i 120 ml vandfrit dimethylformamid, og blandingen omrørtes 2 timer ved 50 - 60°C. Herefter tilsattes 8,1 g 4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin og 5 ml triethylamin, og der omrørtes ved 50 - 60°C i 6 timer. Dernæst omrørtes reaktionsblandingen ved
10 stuetemperatur i 24 timer. Reaktionsblandingen koncentreredes under reduceret tryk, indtil man fik en tør remanens. Der tilsattes 5% vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat, og der ekstraheredes med chloroform, og chloroformlaget vaskedes med vand, hvorefter chloroformen
15 fjernedes efter tørring ved afdestillation. Omkrystallisation med ethanol gav 6,0 g 6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril som lyst gule, pladelignende krystaller, der smeltede ved 167 - 168°C.

20

EKSEMPEL 403

5,0 g 6-(1-oxo-4-chlorbutyl)-3,4-dihydrocarbostyril og 3,5 g natriumiodid blandedes i 100 ml acetone, og blandingen omrørtes 5 timer ved 40 - 50°C. Dernæst tilsattes reaktionsblandingen 80 ml dimethylformamid, og acetonen fjernedes ved afdestillation under reduceret tryk. Til reaktionsblandingen sattes 5,0 g 4-phenylpiperidin og 5 g
25 triethylamin, og blandingen omrørtes 6 timer ved 70 - 80°C. Reaktionsblandingen koncentreredes under reduceret tryk, og 50 ml 5% vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat tilsattes, hvorved man fik de rå krystaller.
30 De rå krystaller frafiltreredes, der vaskedes med vand og tørredes, hvorefter der dispergeredes i 80 ml chloroform og omrørtes 1 time ved stuetemperatur. Det uopløselige materiale i chloroformopløsningen fjernedes, og chloroformen afdestilleredes. Remanensen omkrystalliseredes
35

med ethanol, hvorved man fik 5,6 g 6-[1-oxo-4-(4-phenyl-1-piperidyl)butyl]-3,4-dihydrocarbostyril som lyst gule, pladelignende krystaller, der smeltede ved 167 - 168°C.

- 5 Ved at anvende samme fremgangsmåde som beskrevet i eksempel 403 fremstilledes ud fra passende udgangsmaterialer forbindelserne i eksemplerne 404 - 426:

EKSEMPEL 404

6- [1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

- 10 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 183 - 184°C.

EKSEMPEL 405

6-[1-oxo-4-(4-benzyl-1-piperaziny1)butyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

- 15 Lyst gule, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 120 - 121°C.

EKSEMPEL 406

6-[1-oxo-3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

- 20 Lyst gule, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 170 - 171°C.

EKSEMPEL 407

6-[1-oxo-4-(4-phenyl-4-hydroxy-1-piperidyl)butyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

- 25 Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 196 - 197°C.

EKSEMPEL 408

6-[1-oxo-3-(4-phenyl-4-hydroxy-1-piperidyl)propyl]-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
5 med ethanol-ethylacetat) med smeltepunkt 205 - 206°C.

EKSEMPEL 409

6-{1-oxo-4-[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl]-
butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Lyst gule, flagelignende krystaller (omkrystallisation
10 med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 210 - 211°C.

EKSEMPEL 410

6-[1-oxo-4-(4-phenyl-4-acetyl-1-piperidyl)butyl]-3,4-
dihydrocarbostyryl.

Lyst gule, pladelignende krystaller (omkrystallisation
15 med ethanol) med smeltepunkt 166 - 167°C.

EKSEMPEL 411

6-{1-oxo-4-[4-(2-benzimidazolinon-1-yl)-1-piperidyl]-
butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation
20 med methanol) med smeltepunkt 247 - 248°C.

EKSEMPEL 412

6-{1-oxo-3-[4-(2-benzimidazolinon-1-yl)-1-piperidyl]-
propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
25 med methanol-chloroform) med smeltepunkt 242 - 243°C under
dekomponering.

EKSEMPEL 413

6-[1-oxo-4-(4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)butyl]-
3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Lyst gule, pladelignende krystaller (omkrystallisation
5 med methanol) med smeltepunkt 170 - 171°C.

EKSEMPEL 414

6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-
propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Lyst gule, pladelignende krystaller (omkrystallisation
10 med ethanol) med smeltepunkt 167 - 168°C.

EKSEMPEL 415

6-{1-oxo-4-[4-(4-chlorphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-py-
ridyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
15 med ethanol) med smeltepunkt 188 - 189°C.

EKSEMPEL 416

1-isopentyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-
dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Farveløse, glimmeragtige krystaller (omkrystallisation
20 med ethanol-vand) med smeltepunkt 205 - 206°C under
dekomponering.

EKSEMPEL 417

1-allyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-
dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

25 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-vand) med smeltepunkt 198 - 199°C under
dekomponering.

EKSEMPEL 418

1-(2-propynyl)-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

- 5 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 203 - 204°C under dekomponering.

EKSEMPEL 419

1-(3-phenylpropyl)-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

- 10 Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med isopropanol) med smeltepunkt 164 - 165°C.

EKSEMPEL 420

1-methyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

- 15 Lyst gule, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 213 - 214°C under dekomponering.

EKSEMPEL 421

- 20 6-{1-oxo-3-[4-(4-chlorphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-1/4-hydrat.

Lyst gule, flagelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 170 - 171°C.

EKSEMPEL 422

- 25 6-{1-oxo-4-[4-(4-chlorphenyl-4-hydroxy-1-piperidyl)-butyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Lyst gule, flagelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-chloroform) med smeltepunkt 210 - 211°C.

EKSEMPEL 423

6-{1-oxo-4-[4-(3,5-dimethylphenyl)-1-piperidyl]butyl}-
3,4-dihydrocarbostyril.

5 Lyst gule, pulveragtige krystaller (omkrystallisation
med ethanol) med smeltepunkt 171 - 172°C.

EKSEMPEL 424

6-{1-oxo-3-[4-(4-methylphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-
pyridyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

10 Lyst gule, glimmeragtige krystaller (omkrystallisation
med methanol-vand) med smeltepunkt 189 - 190°C.

6-{1-oxo-3-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-
pyridyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

Lyst gule, pladelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-vand) med smeltepunkt 181 - 182°C.

15 6-{1-oxo-3-[4-(3-methylphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-
pyridyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

Lyst gule, pladelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-vand) med smeltepunkt 152 - 153°C.

20 6-{1-oxo-3-[4-(3,5-dimethoxyphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-
1-pyridyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

Lysegule nålelignende krystaller (omkrystallisation med
ethanol-vand) med smeltepunkt 173-175°C.

6-{1-oxo-3-[4-(3-methoxyphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-
pyridyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

25 Lyst gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-vand) med smeltepunkt 155 - 156°C.

7-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydro-carbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 171 - 173°C.

- 5 7-{1-oxo-3-[4-(4-methylphenyl)-1-piperidyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Hvide krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 212 - 216°C under dekomponering.

- 10 7-{1-oxo-3-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperidyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol-vand) med smeltepunkt 231 - 235°C.

7-{1-oxo-3-[4-(2,4-dimethylphenyl)-1-piperidyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

- 15 Hvide krystaller (omkrystallisation med methanol-vand) med smeltepunkt 226 - 229°C.

EKSEMPEL 425

6-[1-oxo-2-[4-phenyl-1-piperidyl]butyl]-carbostyryl-monohydrochlorid.

- 20 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 189 - 190°C.

EKSEMPEL 426

6-[1-oxo-2-[4-benzyl-1-piperidyl]butyl]-carbostyryl-monohydrochlorid.

- 25 Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 178 - 179°C.

EKSEMPEL 427

6-[1-oxo-2-(4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-butyl]-carbostyryl-monohydrochlorid.

5 Lyst gule, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 190 - 191°C.

EKSEMPEL 428

1,8 g 6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl og 0,24 g natriumhydrid (50% i mineralsk olie) blandedes i 50 ml dimethylformamid, og blandingen omrørtes 3 timer ved stuetemperatur. Herefter
10 tilsattes 0,8 g methyliodid, og der omrørtes ved stuetemperatur i 3 timer. Reaktionsblandingen udhældtes i 150 ml mættet vandig natriumchloridopløsning, og det organiske lag ekstraheredes med chloroform. Chloroformlaget vaskedes med vand, tørredes, og chloroformen fjernedes ved afdestillation. Remanensen isoleredes og rensedes ved præparativ tyndtlagskromatografi, og forbindelsen omdannedes til hydrochloridet, hvorefter man omkrystalliserede med ethanol-vand. Herved opnåede man 1,5 g 1-
15 methyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl som lyst gule, pladelignende krystaller, der under dekomponering smeltede ved 213 - 214°C.
20

Ved en fremgangsmåde lig med den i eksempel 428 beskrevne fremstilledes ud fra passende udgangsmaterialer forbindelserne i eksemplerne 429 - 432.
25

EKSEMPEL 429

1-isopentyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

30 Farveløse, glimmerlignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 205 - 206°C under dekomponering.

EKSEMPEL 430

1-allyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

- 5 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 198 - 199°C under dekomponering.

EKSEMPEL 431

1-(2-propynyl)-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

- 10 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 203 - 204°C under dekomponering.

EKSEMPEL 432

- 15 1-(3-phenylpropyl)-6-[1-oxo-3-[4-phenyl-1-piperidyl]-propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med isopropanol) med smeltepunkt 164 - 165°C.

EKSEMPEL 433

- 2,6 g 6-1-(1-hydroxy-3-chlorpropyl)-3,4-dihydrocarbostyryl
20 og 1,8 g natriumiodid blandedes i 60 ml dimethylformamid, og blandingen omrørtes 7 timer ved stuetemperatur. Herefter tilsattes 2,0 g triethanolamin og 2,5 g 4-phenylpiperidin, og der omrørtes 24 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen udhældtes i 200 ml 1% vandig opløsning
25 af natriumhydrogencarbonat, og der ekstraheredes med chloroform. Chloroformlaget vaskedes med vand og tørredes, hvorefter chloroformen fjernedes ved afdestillation. Remanensen omkrystalliseredes med ethanol, hvorved man fik 2,5 g 6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-
30 3,4-dihydrocarbostyryl som farveløse, pladelignende kry-

staller, der smeltede ved 155,5 - 156,5°C.

Ved at anvende samme fremgangsmåde som beskrevet i eksempel 433 fremstilledes ud fra passende udgangsmaterialer forbindelserne i eksemplerne 434 - 437.

5 EKSEMPEL 434

6- [1-hydroxy-3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 168 - 169°C.

10 EKSEMPEL 435

6- [1-hydroxy-3-(4-phenyl-4-hydroxy-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 102 - 103°C.

15 EKSEMPEL 436

6- [1-hydroxy-3-(4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 144 - 145°C.

20 EKSEMPEL 437

6- {1-hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 169 - 170°C.

25 6- {1-hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 169 - 170°C.

6-{1-hydroxy-3-[4-(3-methylphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 5 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 142 - 143°C.

6-{1-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 10 Farveløse, glimmeragtige krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 159 - 160°C.

7-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 146 - 149°C.

15 EKSEMPEL 438

- 1,9 g 6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl og 0,5 g palladium-sort dispergeredes i 80 ml vand, og dispersionen omrørtes under 2 atmosfæres hydrogentryk i 5 timer ved stuetemperatur. Reaktions-
- 20 blandingen filtreredes for at fjerne palladium-sort, og moderluden koncentreredes under reduceret tryk, hvorefter den opnåede remanens omkrystalliseredes ved tilsætning af en ringe mængde ethanol. De rå krystaller frafiltreredes, og der omkrystalliseredes med ethanol, hvorved man
- 25 fik 1,4 g 6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl som farveløse, pladelignende krystaller, der smeltede ved 155,5 - 156°C.

- Ved samme fremgangsmåe som beskrevet i eksempel 438 fremstilledes ud fra passende udgangsmaterialer forbindelserne i eksemplerne 439 - 441.
- 30

EKSEMPEL 439

6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-4-hydroxy-1-piperidyl)propyl]-
3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
5 med ethanol) med smeltepunkt 102 - 103°C.

EKSEMPEL 440

6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-
propyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
10 med ethanol) med smeltepunkt 144 - 145°C.

EKSEMPEL 441

6-{1-hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-
piperidyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
15 med ethanol) med smeltepunkt 169 - 170°C.

EKSEMPEL 442

2,2 g 6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-
dihydrocarbostyril og 0,6 g 5% palladium-på-carbon
dispergeredes i 80 ml ethanol og omrørtes under 2 at-
20 mosfæres hydrogengastryk i 5 timer ved stuetemperatur.
Reaktionsblandingen filtreredes for at fjerne katalysa-
toren, og moderluden koncentreredes under reduceret
tryk. Remanensen omkrystalliseredes med ethanol, hvor-
ved man fik 1,5 g 6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperidyl)-
25 propyl]-3,4-dihydrocarbostyril som farveløse, pladelig-
nende krystaller, der smeltede ved 155,5 - 156°C.

På samme måde som beskrevet i eksempel 442 fremstilledes
forbindelserne i eksemplerne 443 - 445.

EKSEMPEL 443

6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-4-hydroxy-1-piperidyl)-propyl]-
3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
5 med ethanol) med smeltepunkt 102 - 103°C.

EKSEMPEL 444

6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-
propyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
10 med ethanol) med smeltepunkt 144 - 145°C.

EKSEMPEL 445

6-{1-hydroxy-3-[4-(4-chlorophenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-
pyridyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
15 med ethanol) med smeltepunkt 169 - 170°C.

EKSEMPEL 446

1,9 g 6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-
3,4-dihydrocarbostyril og 1,0 g lithiualuminiumhydrid
dispergeredes i 80 ml vandfrit tetrahydrofuran og omrør-
20 tes ved stuetemperatur i 8 timer. Herefter tilsattes
mættet, vandig natriumchloridopløsning gradvis til re-
aktionsblandingen. Tetrahydrofuranopløsningen fradekante-
redes dernæst. Tetrahydrofuranen fjernedes ved destilla-
tion, og remanensen omkrystalliseredes med ethanol, hvorved
25 man fik 0,8 g 6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1,2,5,6-tetrahy-
dro-1-pyridyl)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyril som farve-
løse, pladelignende krystaller, der smeltede ved 144 -
145°C.

På samme måde som beskrevet i eksempel 446 fremstilledes
30 forbindelserne i eksemplerne 447 - 450.

EKSEMPEL 447

6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
5 med ethanol) med smeltepunkt 155,5 - 156,5°C.

EKSEMPEL 448

6-[1-hydroxy-3-(4-benzyl-1-piperodyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
10 fra methanol) med smeltepunkt 168 - 169°C.

EKSEMPEL 449

6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-4-hydroxy-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
15 med ethanol) med smeltepunkt 102 - 103°C.

EKSEMPEL 450

6-{1-hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
20 med ethanol) med smeltepunkt 169 - 170°C.

EKSEMPEL 451

Til 2,9 g 6-{1-oxo-3-[4-(4-chlorphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl sættes
100 ml methanol, og 1,2 g natriumborhydrid sættes grad-
25 vis under omrøring til blandingen, hvorefter der yderligere omrørtes ved stuetemperatur i 5 timer. Herefter tilsættes reaktionsblandingen 5 ml koncentreret saltsyre,

og der koncentreredes under reduceret tryk til tørhed.
Til remanensen sattes 50 ml 2% vandig opløsning af natriumhydroxid, og der ekstraheredes med dichlormethan.
Dichlormethanlaget vaskedes med vand og tørredes, hvorefter
5 dichlormethanen fjernedes ved afdestillation.
Remanensen rensedes ved silicagel-søjlekromatografi, og der omkrystalliseredes med ethanol, hvorved man fik 6-{1-hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl som farveløse, flagede
10 de krystaller, der smeltede ved 169 - 170°C.

På samme måde som beskrevet i eksempel 451 fremstilledes forbindelserne i eksemplerne 452 - 455.

EKSEMPEL 452

6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.
15

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 155,5 - 156°C.

EKSEMPEL 453

6-[1-hydroxy-3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.
20

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 168 - 169°C.

EKSEMPEL 454

6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-4-hydroxy-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.
25

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 102 - 103°C.

EKSEMPEL 455

6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
5 med ethanol) med smeltepunkt 144 - 145°C.

6-{1-hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol) med smeltepunkt 169 - 170°C.

10 6-{1-hydroxy-3-[4-(3-methylphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol) med smeltepunkt 142 - 143°C.

15 6-{1-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, glimmeragtige krystaller (omkrystallisation
med ethanol) med smeltepunkt 159 - 160°C.

7-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

20 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol) med smeltepunkt 146 - 149°C.

EKSEMPEL 456

2,5 g 6-[1-hydroxy-3-chlorpropyl]-3,4-dihydrocarbostyril og 3,0 g 4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin blandes
25 des i 50 ml toluen, og blandingen kogtes med tilbagesva-

ling i 5 timer, hvorefter toluenen afdestilleredes.
Til remanensen sattes 50 ml 5% vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat, og der ekstraheredes med chloroform. Chloroformlaget vaskedes med vand og tørredes,
5 hvorefter chloroformen afdestilleredes. Remanensen omkrystalliseredes med ethanol, hvorved man fik 2,1 g 6-[3-(4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyril som lyst gule, pladelignende krystaller, der smeltede ved 182 - 183°C under dekompo-
10 nering.

Ved en fremgangsmåde lig med den i eksempel 456 beskrevne fremstilledes forbindelserne i eksempel 457 - 463.

EKSEMPEL 457

6-[3-(4-phenyl-1-piperidyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyril.
15

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 163 - 164°C.

EKSEMPEL 458

6-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyril.
20

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 160 - 161°C.

EKSEMPEL 459

6-[4-(4-phenyl-4-acetyl-1-piperidyl)-1-butenyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 169 - 170°C.

EKSEMPEL 460

6-{3-[4-(4-methylphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Lyst gule, pladelignende krystaller (omkrystallisation
5 med ethanol) med smeltepunkt 214 - 215°C.

EKSEMPEL 461

6-[3-(4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Lyst gule, pladelignende krystaller (omkrystallisation
10 med ethanol) med smeltepunkt 182 - 183°C.

EKSEMPEL 462

7-[3-(4-phenyl-1-piperidyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
15 med methanol) med smeltepunkt 165 - 168°C.

EKSEMPEL 463

6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridyl]-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

20 Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 201 - 205°C.

EKSEMPEL 464

1,0 g 6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl opløstes i 30
25 ml methanol, hvorefter opløsningen tilsattes 2 ml koncentreret saltsyre, og blandingen opvarmedes 2 timer med tilbagesvaling. Reaktionsblandingen koncentreredes under reduceret tryk, og remanensen behandledes med 50 ml af en 0,5% natriumhydroxidopløsning, og blandingen ekstraheredes med chloroform. Chloroformlaget vaskedes med vand og tørredes, hvorefter chloroformen afstilleredes ved stue-

temperatur, og remanensen omkrystalliseredes med ethanol, hvorved man fik 0,6 g 6-[3-(4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl som lyst gule, pladelignende krystaller med smeltepunkt 182 - 183°C under dekomponering.

Ved en fremgangsmåde lig med den i eksempel 464 beskrevne fremstilledes forbindelserne i eksemplerne 465 - 470.

EKSEMPEL 465

6-[3-(4-phenyl-1-piperidyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 163 - 164°C.

EKSEMPEL 466

6-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 160 - 161°C.

EKSEMPEL 467

6-[4-(4-phenyl-4-acetyl-1-piperidyl)-1-butenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 169 - 170°C.

EKSEMPEL 468

6-{3-[4-(4-methylphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Lysegule, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol med smeltepunkt 214 - 215°C.

EKSEMPEL 469

6-[3-(4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

- 5 Lyst gule, pladelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 182 - 183°C under dekomponering.

EKSEMPEL 470

7-[3-(4-phenyl-1-piperidyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 10 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 165 - 168°C.

EKSEMPEL 471

6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridyl]-1-propenyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

- 15 Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 201 - 205°C.

EKSEMPEL 472

- 2,0 g 6-[3-(4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridyl)-1-propenyl]-3,4-dihydrocarbostyryl og 0,2 g palladium-sort
20 dispergeredes i 50 ml dioxan, og dispersionen omrørtes under 2 atmosfæres hydrogengasttryk i 5 timer. Reaktionsblandingen filtreredes, og til moderluden sættes 3 ml koncentreret saltsyre, og der koncentreredes under reduceret tryk til tørhed. Remanensen omkrystalliseredes med en ringe mængde ethanol og acetone, og
25 de rå krystaller frafiltreredes og omkrystalliseredes med methanol, hvorved man fik 1,6 g 6-[3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid som farveløse, pladelignende krystaller med smeltepunkt 232 - 233°C under dekomponering.
30

Ved en fremgangsmåde lig med den i eksempel 472 beskrevne fremstillede forbindelserne i eksemplerne 473 - 476.

EKSEMPEL 473

5 6-[3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbo-
styril-monohydrochlorid.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 232 - 233°C.

EKSEMPEL 474

10 6-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbo-
styril.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 99 - 100°C.

EKSEMPEL 475

15 6-{3-[4-(4-methylphenyl)-1-piperidyl]propyl}-3,4-dihydro-
carbostyril.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-n-hexan) med smeltepunkt 125 - 126°C.

EKSEMPEL 476

20 7-[3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbo-
tyril.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 114 - 118°C.

EKSEMPEL 477

6- {3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperidyl]propyl}-3,4-di-hydrocarbostyryl-monooxalat.

- 5 Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 178 - 181°C.

EKSEMPEL 478

- 45,8 g 8-methansulfoxy-5-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazino)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl og 5,9 g kaliumhydroxid
10 opløstes i ethanol. Til opløsningen sættes 1,0 g 5% palladium-på-carbon, og blandingen hydrogeneredes katalytisk ved normalt atmosfæretryk og ved stuetemperatur i 8 timer. Katalysatoren frafiltreredes, og moderluden koncentreredes under reduceret tryk til tørhed. Rema-
15 nensen vaskedes med vand, og der omkrystalliseredes med ethanol-chloroform, hvorved man fik 26,4 g 5-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.
Udbytte: 26,4 g.

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

- 20 Beregnet: C 72,70 - H 6,93 - N 11,56
Fundet : C 72,62 - H 6,95 - N 11,56.

EKSEMPEL 479

- 2,0 g 6-methylsulfonyloxy-7-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl og 0,5 g palladium-sort dispergeredes i 50 ml ethanol, og blandingen reduceredes katalytisk ved 3 atmosfæres hydrogengastryk
25 i 5 timer. Reaktionsblandingen filtreredes, og moderluden koncentreredes under reduceret tryk. Remanensen omkrystalliseredes med ethanol, hvorved man opnåede 1,1
30 g 7-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl som farveløse, nålelignende krystaller med

smeltepunkt 171 - 173°C.

Elementaranalyse for $C_{23}H_{26}O_2N_2$ (molvægt 362,45)

Beregnet: C 76,21 - H 7,23 - N 7,73

Fundet : C 76,01 - H 7,28 - N 7,92.

- 5 Ved en fremgangsmåde lig med den i eksempel 479 beskrevne fremstillede forbindelserne i eksemplerne 480 - 520.

EKSEMPEL 480

5-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydro-carbostyrl.

- 10 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol-ethanol) med smeltepunkt 180 - 182°C.

EKSEMPEL 481

5-{1-oxo-3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyrl-monohydrochlorid.

- 15 Hvide krystaller (omkrystallisation med methanol-vand) med smeltepunkt 223 - 225°C under dekomponering.

EKSEMPEL 482

5-{1-oxo-3-[4-(4-n-butylphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyrl.

211

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 218 - 222°C under dekomponering.

EKSEMPEL 483

- 5 5-{1-oxo-3-[4-(2,3-dimethyl)-1-piperazinyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Hvide krystaller (omkrystallisation med methanol-vand) med smeltepunkt 231 - 234°C.

EKSEMPEL 484

- 10 7-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)-propyl]-3,4-hydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 171 - 173°C.

EKSEMPEL 485

- 15 7-{1-oxo-3-[4-(4-methylphenyl)-1-piperidyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Hvide krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 212 - 216°C.

EKSEMPEL 486

- 20 7-{1-oxo-3-[4-(2,4-dimethylphenyl)-1-piperidyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Hvide krystaller (omkrystallisation med methanol-vand) med smeltepunkt 226 - 229°C.

5-[1-oxo-2-(4-phenyl-1-piperaziny1)ethyl]-3,4-dihydro-carbostyril.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 195 - 198°C under dekomponering.

EKSEMPEL 487

5-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperaziny1)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 155 - 160°C.

EKSEMPEL 488

7-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 146 - 149°C.

EKSEMPEL 489

5-[3-(4-phenyl-1-piperaziny1)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril-monohydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 230 - 232°C.

EKSEMPEL 490

7-[3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 114 - 118°C.

EKSEMPEL 491

6-{1-oxo-4-[4-(4-acetylphenyl)-1-piperazinyllbutyl}-
3,4-dihydrocarbostyril.

5 Gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med di-
methylformamid-vand) med smeltepunkt 218 - 219°C.

EKSEMPEL 492

6-{1-oxo-4-[4-(4-methylphenyl)piperazinyllbutyl}-3,4-
dihydrocarbostyril.

10 Lyst gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol) med smeltepunkt 187 - 188°C.

EKSEMPEL 493

6-{1-oxo-4-[4-(4-carboxyphenyl)piperazinyllbutyl}-
3,4-dihydrocarbostyril-monohydrochlorid.

15 Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation
med ethanol) med smeltepunkt 264 - 265°C.

EKSEMPEL 494

6-{1-oxo-4-[4-(4-hydroxyphenyl)-1-piperazinyllbutyl}-
3,4-dihydrocarbostyril.

20 Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation
med ethanol) med smeltepunkt 192 - 194°C.

EKSEMPEL 495

6-{1-oxo-2-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinyllbutyl}-
3,4-dihydrocarbostyril.

Gule, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 239 - 241°C.

EKSEMPEL 496

1-benzyl-6-[1-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperaziny)propyl]-
5 3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 161 - 162°C.

EKSEMPEL 497

6-[1-oxo-4-(4-phenyl-1-piperaziny)butyl]-3,4-dihydro-
10 carbostyryl-monohydrochlorid.

Gule, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand).

Smeltepunkt: 195 - 196°C.

EKSEMPEL 498

15 6-{1-hydroxy-3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperaziny]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 173 - 175°C under dekomponering.

EKSEMPEL 499

20

6-{3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperaziny]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med diethylether) med smeltepunkt 122 - 123°C.

EKSEMPEL 500

6-{4-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyllbutyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 5 Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisopropylether) med smeltepunkt 131,5 - 132,5°C.

EKSEMPEL 501

6-{1-oxo-4-[4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-piperazinyllbutyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-dihydrochlorid.

- 10 Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med methanol-vand) med smeltepunkt 261 - 263°C under dekomponering.

EKSEMPEL 502

- 15 6-{1-oxo-3-[4-(4-cyanophenyl)-1-piperazinyllpropyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 206 - 207°C.

EKSEMPEL 503

- 20 6-[1-oxo-3-(4-benzyl-1-piperazinyllpropyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 177 - 178°C.

EKSEMPEL 504

- 25 6-{1-oxo-3-[4-(1-tetralinyl)-1-piperazinyllpropyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 187 - 188°C.

EKSEMPEL 505

5 6-{1-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol) med smeltepunkt 145 - 147°C.

EKSEMPEL 5.06

10 6-{1-hydroxy-4-[4-(4-aminophenyl)-1-piperazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Brune, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 243 - 245°C.

EKSEMPEL 5.07

15 1-methyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 164 - 165°C.

EKSEMPEL 5.08

20 1-allyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 169 - 170°C.

EKSEMPEL 509

25 6-{4-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-diisipropylether) med smeltepunkt 138,5 - 139,5°C.

EKSEMPEL 510

- 5 6-{1-oxo-4-[4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1-piperazinyl]-butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 246 - 248°C under dekomponering.

10 EKSEMPEL 511

- 1-(2-propynyl)-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

- 15 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 203 - 204°C under dekomponering.

EKSEMPEL 512

6-[1-oxo-3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 20 Lyst gule, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 170 - 171°C.

EKSEMPEL 513

- 6-[1-oxo-(4-phenyl-4-acetyl-1-piperidyl)butyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 25 Lyst gule, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 166 - 167°C.

EKSEMPEL 514

6-{1-oxo-3-[4-(2-benzimidazolinon-1-yl)-1-piperidyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

- 5 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med methanol-chloroform) med smeltepunkt 242 - 243°C under dekomponering.

EKSEMPEL 515

6-{1-hydroxy-3-[4-(4-phenyl-4-hydroxy)-1-piperidyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 10 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 102 - 103°C.

EKSEMPEL 516

6-[3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

- 15 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med methanol) med smeltepunkt 232 - 233°C.

EKSEMPEL 517

6-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 20 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 99 - 100°C.

EKSEMPEL 518

6-{3-[4-(4-methylphenyl)-1-piperidyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

- 25 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol-n-hexan) med smeltepunkt 125 - 126°C.

EKSEMPEL 519

5-[3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbo-
styril.

Farveløst pulver (omkrystallisation med methanol-vand) med
5 smeltepunkt 226 - 229°C.

EKSEMPEL 520

6-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperidyl]propyl}-3,4-
dihydrocarbostyril-monooxalat.

10 Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-vand) med smeltepunkt 178 - 181°C.

EKSEMPEL 521

4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-hydrochlorid (0,2 mol)
og 37% vandig opløsning af formalin (0,2 mol) blandedes,
15 og til denne blanding sattes eddikesyreanhydrid (10 gange
vægten) ved 80 - 90°C. Reaktionsblandingen holdtes 1
time ved 50 - 90°C, hvorefter 0,1 mol 5-acetyl-3,4-di-
hydrocarbostyril tilsattes, og der omrørtes i 1 time.
Efter omsætningen var løbet til ende, tilsattes et over-
20 skud af acetone, og de udfældede krystaller frafiltrere-
des. Krystallerne opløstes i methanol, hvorefter der
neutraliseredes ved tilsætning af 1N NaOH i vandig opløs-
ning, hvorefter blandingen henstod. De udfældede krystal-
ler frafiltreredes, der behandledes med koncentreret salt-
25 syre og methanol for at danne monohydrochloridet, hvoref-
ter der omkrystalliseredes med ethanol-vand til opnåelse
af 5-{1-oxo-3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperaziny]-pro-
pyl}-3,4-dihydrocarbostyril-monohydrochlorid i 35% udbyt-
te i form af hvide krystaller med smeltepunkt 231 - 234°C.

30

EKSEMPEL 522

Ved at gå frem som angivet i eksempel 521, men under anven-

delse af 0,2 mol paraformaldehyd i stedet for 37% vandig opløsning af formalin fremstilledes 5-{1-oxo-3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid i et udbytte på 34% som
5 hvide krystaller med smeltepunkt 231 - 234°C.

EKSEMPEL 523

Ved at gå frem som beskrevet i eksempel 521, men under anvendelse af 0,2 mol trioxan i stedet for 37% vandig opløsning af formalin opnåedes 5-{1-oxo-3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid med 39% udbytte som hvide krystaller med
10 smeltepunkt 231 - 234°C.

Ved at gå frem som angivet i eksempel 521 fremstilledes forbindelserne i eksempel 524 - 558.

15

EKSEMPEL 524

5-{1-oxo-3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Hvide krystaller (omkrystallisation med methanol-vand) med smeltepunkt 223 - 235°C under dekomponering.

20

EKSEMPEL 525

5-{1-oxo-3-[4-(2-chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløst pulver (omkrystallisation med vand) med smeltepunkt 259 - 263°C.

25

EKSEMPEL 526

5-{1-oxo-3-[4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse nålelignende krystaller (omkrystallisation med methanol-chloroform) med smeltepunkt 215 - 218°C.

EKSEMPEL 527

5 7-{1-oxo-3-[4-(4-methylphenyl)-1-piperidyl]propyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Hvide krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 212 - 216°C under dekomponering.

EKSEMPEL 528

10 7-{1-oxo-3-[4-(2,4-dimethylphenyl)-1-piperidyl]propyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Hvide krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 226 - 229°C.

EKSEMPEL 529

15 6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperaziny)propyl]-3,4-dihydro-
carbostyryl.

Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand).

Smeltepunkt: 196 - 197°C.

EKSEMPEL 530

20 6-{1-oxo-3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperaziny]-
propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (med smeltepunkt

273 - 274°C under dekomponering.

EKSEMPEL 531

5 5-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperaziny1)propyl]-3,4-dihydro-
carbostyril.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-methanol) med smeltepunkt 180 - 182°C.

EKSEMPEL 532

10 6-[1-oxo-3-(4-benzyl-1-piperaziny1)propyl]-3,4-dihydro-
carbostyril.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-vand) med smeltepunkt 177 - 178°C.

EKSEMPEL 533

15 6-{1-oxo-3-[4-(1-tetraliny1)-1-piperaziny1]propyl}-
3,4-dihydrocarbostyril.

Farveløse, prismelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-vand) med smeltepunkt 187 - 188°C.

EKSEMPEL 534

20 1-methyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperaziny1)propyl]-
3,4-dihydrocarbostyril-monooxalat.

Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-vand) med smeltepunkt 164 - 165°C.

EKSEMPEL 535

25 6-{1-oxo-3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperaziny1]propyl}-
3,4-dihydrocarbostyril-monohydrochlorid-monohydrat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 233 - 234°C under dekomponering.

EKSEMPEL 536

- 5 6-{1-oxo-3-[4-(4-methylphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Lyst gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 224 - 226°C.

EKSEMPEL 537

- 10 6-{1-oxo-3-[4-(2-fluorphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation med dimethylformamid-vand) med smeltepunkt 200 - 201°C.

EKSEMPEL 538

- 15 6-{1-oxo-2-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol) med smeltepunkt 209 - 210°C under dekomponering.

- 20 EKSEMPEL 539

6-{1-oxo-2-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med isopropanol) med smeltepunkt 135 - 136°C.

EKSEMPEL 540

6-{1-oxo-3-[4-(4-cyanophenyl)-1-piperazinyl]propyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl.

Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
5 med ethanol) med smeltepunkt 206 - 207°C.

EKSEMPEL 541

6-{1-oxo-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]propyl}-
3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Lyst gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation
10 med dioxan-vand) med smeltepunkt 212,5 - 213°C.

EKSEMPEL 542

1-allyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-
3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, flagelignende krystaller (omkrystallisation
15 med ethanol-vand) med smeltepunkt 169 - 170°C.

EKSEMPEL 543

1-benzyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-
3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat.

Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation
20 med ethanol-vand) med smeltepunkt 171 - 172°C.

EKSEMPEL 544

6-[1-oxo-3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydro-
carbostyryl.

Lyst gule, pladelignende krystaller (omkrystallisation
25 med ethanol) med smeltepunkt 170 - 171°C.

EKSEMPEL 545

6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

5 Lyst gule, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 167 - 168°C.

EKSEMPEL 546

6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

10 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 183 - 184°C.

EKSEMPEL 547

6-[1-oxo-3-(4-phenyl-4-hydroxy-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl.

15 Farveløse, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-ethylacetat) med smeltepunkt 205 - 206°C.

EKSEMPEL 548

6-{1-oxo-3-[4-(2-benzimidazolinon-1-yl)-1-piperidyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

20 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation med methanol-chloroform) med smeltepunkt 242 - 243°C under dekomponering.

EKSEMPEL 549

1-isopentyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

25 Farveløse, glimmeragtige krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 205 - 206°C under dekomponering.

EKSEMPEL 550

1-allyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-
3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

- Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
5 med ethanol-vand) med smeltepunkt 198 - 199°C under de-
komponering.

EKSEMPEL 551

1-(2-propynyl)-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-
3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

- 10 Farveløse, pladelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-vand) med smeltepunkt 203 - 204°C under
dekomponering.

EKSEMPEL 552

- 15 1-(3-phenylpropyl)-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)-
propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Farveløse, pulveragtige krystaller (omkrystallisation
med isopropanol) med smeltepunkt 164 - 165°C.

EKSEMPEL 553

- 20 1-methyl-6-[1-oxo-3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl]-
3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid.

Lyst gule, pladelignende krystaller (omkrystallisation
med ethanol-vand) med smeltepunkt 213 - 214°C under de-
komponering.

EKSEMPEL 554

- 25 6-{1-oxo-3-[4-(4-chlorphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-
pyridyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-1/4-hydrat.

Lyst gule, flagelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol) med smeltepunkt 170 - 171°C.

EKSEMPEL 555

5 6-{1-oxo-3-[4-(4-methylphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl-

Lyst gule, glimmerlignende krystaller (omkrystallisation med methanol-vand) med smeltepunkt 189 - 190°C.

EKSEMPEL 556

10 6-{1-oxo-3-[4-(4-fluorphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Lyst gule, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 181 182°C.

EKSEMPEL 557

15 6-{1-oxo-3-[4-(3-methylphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Lyst gule, pladelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 152 - 153°C.

EKSEMPEL 558

20 6-{1-oxo-3-[4-(3-methoxyphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Lyst gule, nålelignende krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 155 - 156°C.

Yderligere fremstilledes følgende forbindelser.

25 6-{1-oxo-3-[4-(6,5-demethoxyphenyl)-1,2,6,6-dehydro-1-pyridyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyryl.

Lysegule nåleformede krystaller (omkrystallisation med ethanol-vand) med smeltepunkt 174 - 175°C.

7- {1-oxo-3-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperidyl]-propyl}-3,4-dihydrocarbostyrylmonohydrochlorid.

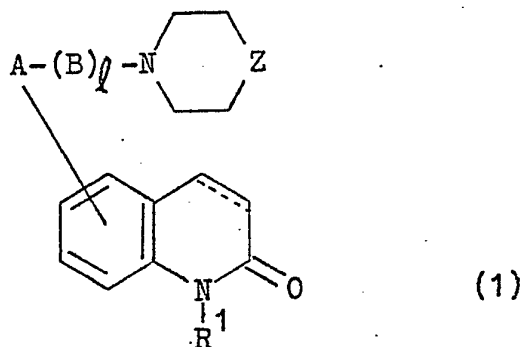
- 5 Farveløse nåleformede krystaller (omkrystallisation med methanol-vand) med smeltepunkt 231-235°C.

5-[3-(4-phenyl-1-piperidyl)propyl] 3,4-dihydrocarbostyrylmonohydrochlorid.

- 10 Farveløst pulver (omkrystallisation med methanol-vand) med smeltepunkt 226-229°C.

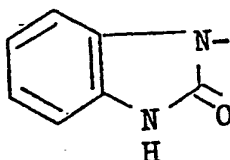
P a t e n t k r a v:

Analogifremgangsmåde til fremstilling af carbostyrilderi-
vater med den almene formel (1)



- hvor R^1 betegner et hydrogenatom, en C_{1-6} -alkylgruppe, en phenyl- C_{1-6} -alkylgruppe, en C_{2-6} -alkenylgruppe eller en C_{2-6} -alkynylgruppe; A betegner en gruppe med formelen $-C(=O)-$ eller $-CH(OH)-$ eller en gruppe med formelen $-CH=C(R^2)-$ eller $-CH_2CH(R^2)-$ (hvor R^2 betegner et hydrogenatom eller en C_{1-6} -alkylgruppe); B betegner en C_{1-6} -alkylengruppe; l er 1, dersom A betegner en gruppe med formelen $-C(=O)-$ eller $-CH(OH)-$, eller 0 eller 1, dersom A er en gruppe med formelen $-CH=C(R^2)-$ eller $-CH_2CH(R^2)-$; Z betegner en gruppe med formelen $>N-R^3$ eller $>C(R^4)(R^5)-$ (hvor R^3 betegner en usubstitueret- eller substitueret phenylgruppe med 1 til 3 substituenten på phenylringen, valgt blandt et halogenatom, en C_{1-6} -alkylgruppe, en C_{1-6} -alkoxygruppe, en C_{1-6} -alkoxy-carbonylgruppe, en carboxylgruppe, en C_{1-6} -alkylthiogruppe, en C_{1-6} -alkanoylgruppe, en hydroxylgruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe og en cyanogruppe; eller R^3 betegner en substitueret phenylgruppe med en C_{1-4} -alkylendioxygruppe som substituenten på phenylringen, en phenyl- C_{1-6} -alkylgruppe eller 1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthylgruppe; R^4 betegner en usubstitueret- eller substitueret phenylgruppe med 1 til 3 substituenten på phenylringen, valgt blandt et halogenatom, en C_{1-6} -alkylgrup-

pe og en C_{1-6} -alkoxygruppe, eller R^4 betegner en substitueret phenylgruppe med en C_{1-4} -alkylendioxygruppe som substituenten på phenylringen, en phenyl- C_{1-6} -alkylgruppe, en 1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthylgruppe eller en gruppe med formlen

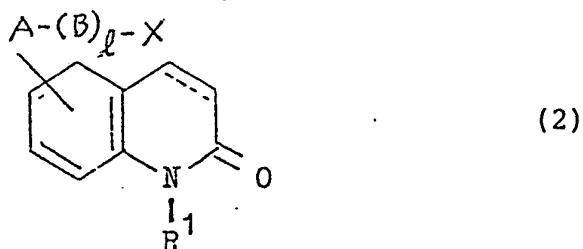


og R^5 betegner et hydrogenatom, en hydroxylgruppe eller en C_{1-6} -alkanoylgruppe; eller carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i piperidinringen kan være en dobbeltbinding, der er dehydrogeneret, såfremt R^5 betegner et hydrogenatom, idet hydrogenatomerne er bundet ved 3- og 4-stillingerne i piperidinringen; og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrilskelettet er en enkelt eller dobbeltbinding), idet carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrilskelettet ikke er en enkeltbinding, såfremt R^1 betegner et hydrogenatom og den substituerede stilling

af en gruppe med formlen $-A(B)_l - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{Z}' - R'$ (hvor A betegner en gruppe med formlen $-\text{C}-$ eller $-\text{CH}-$, B betegner en

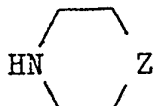
gruppe med formlen $-\text{CH}-$ [hvor R betegner et hydrogenatom eller en C_{1-5} -alkylgruppe]; l er 1; R' betegner en usubstitueret phenylgruppe eller en phenyl- C_{1-6} -alkylgruppe; Z' betegner en methingruppe eller et nitrogenatom) er i carbostyrilskelettets 6-stilling, eller farmaceutisk acceptable

salte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man a) omsætter en forbindelse med den almene formel (2)

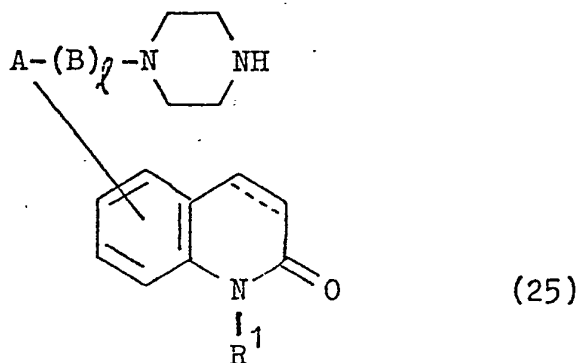


hvor R^1 , A, B, ℓ og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilskelettet er således som defineret ovenfor; og X betegner et halogenatom, en C_{1-6} -alkansulfonyloxygruppe, en arylsulfonyloxygruppe eller en aralkylsulfonyloxygruppe;

med en forbindelse med den almene formel (3)



hvor Z betegner det ovenfor definerede, b) omsætter en forbindelse med den almene formel (25)

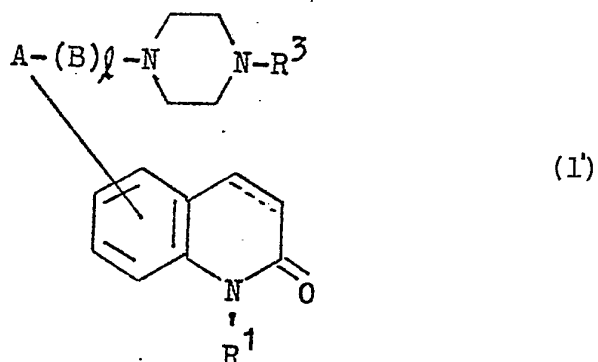


hvor R^1 , A, B, ℓ og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbostyrilskelettet er som defineret ovenfor, med en forbindelse med den almene formel (26)



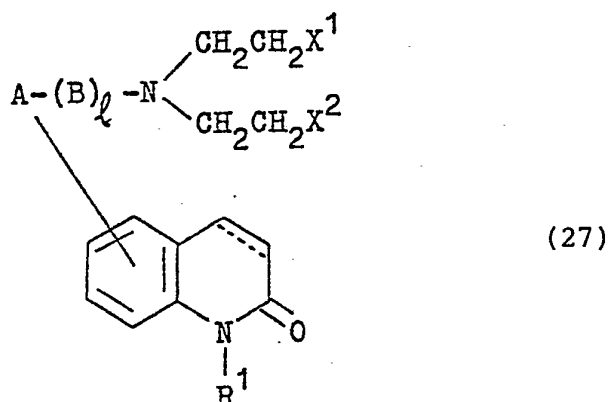
hvor R^3 betegner det ovenfor definerede, og X betegner et halogenatom, en C_{1-6} -alkansulfonyloxygruppe, en arylsulfonyloxygruppe eller en aralkylsulfonyloxygruppe, til opnå-

else af et carbostyrilderivat med den almene formel 1'



hvor R^1 , A, B, ℓ , R^3 og carbon-carbon-bindingen mellem 3 og 4-stillingen i carbostyrilskelettet er som ovenfor defineret; eller c) omsætter en forbindelse med den almene

5 formel (27)



hvor R^1 , A, B, ℓ og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrilskelettet er som ovenfor defineret; X^1 og X^2 betegner hver et halogenatom, en C_{1-6} -alkansulfonyloxygruppe, en arysulfonyloxygruppe, en aralkylsulfonyloxygruppe eller en hydroxylgruppe, med en forbindelse

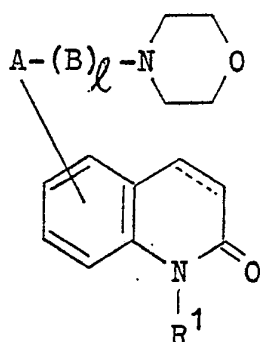
10 med den almene formel (28)



hvor R^3 betegner det ovenfor definerede, til opnåelse af et carbostyrilderivat med den almene formel 1'; eller d) omsætter en forbindelse med den almene formel (38)

15

233

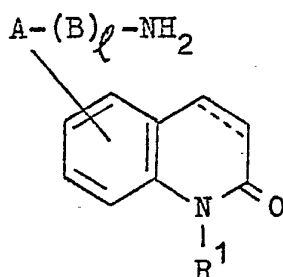


(38)

hvor R^1 , A, B, ℓ og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrylskelettet er som defineret ovenfor, med en forbindelse med den almene formel (28)

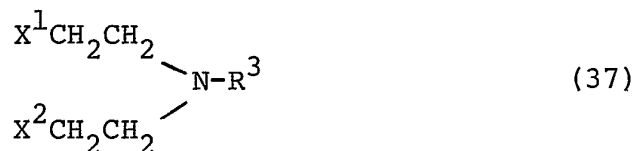


5 hvor R^3 betegner det ovenfor definerede, til opnåelse af en forbindelse med den almene formel 1'; eller e) omsætter en forbindelse med den almene formel (36)



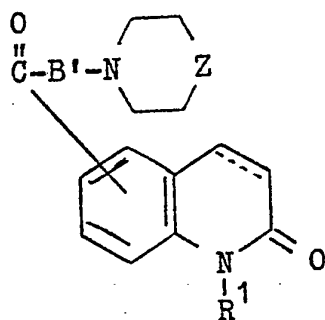
(36)

10 hvor R^1 , A, B og ℓ betegner det ovenfor definerede, og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrylskelettet er som ovenfor, med en forbindelse med den almene formel (37)



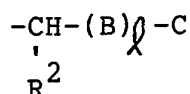
hvor R^3 betegner det ovenfor definerede; X^1 og X^2 betegner hver et halogenatom, en C_{1-6} -alkansulfonyloxygruppe, en arylsulfonyloxygruppe, en aralkylsulfonyloxygruppe eller en hydroxylgruppe, til opnåelse af en forbindelse med den

almene formel 1'; eller f) reducerer en forbindelse med den almene formel (1a)

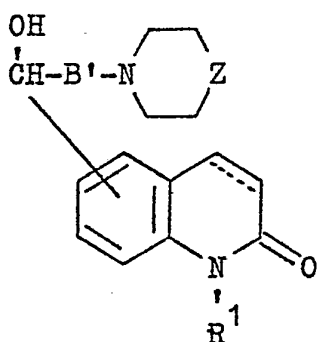


(1a)

hvor R^1 , Z og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrylskelettet betegner det ovenfor
5 definerede, og B' betegner en gruppe med formelen

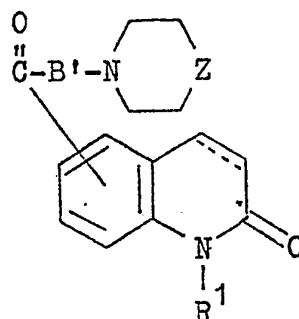


hvor R^2 betegner et hydrogenatom eller en C_{1-6} -alkylgruppe, B betegner en C_{1-6} -alkylengruppe, og λ er 0 eller 1, til opnåelse af et carbostyrylderivat med den almene formel 1b



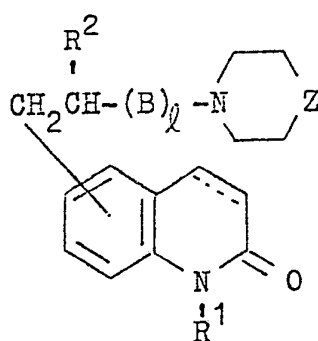
(1b)

10 hvor R^1 , B', Z og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrylskelettet er som defineret nedenfor; eller g) reducerer en forbindelse med den almene formel (1a):



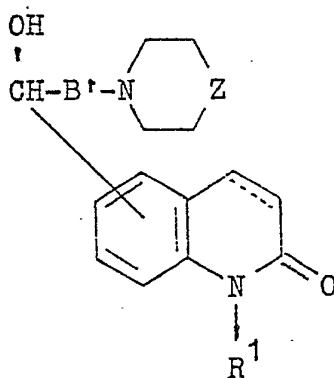
(1a)

hvor R^1 , B' , Z og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingerne i carbonstyrilskelettet er som ovenfor angivet; til fremstilling af en forbindelse med den almene formel 1c



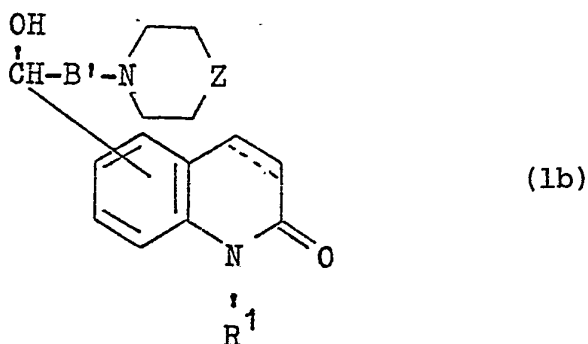
(1c)

- 5 hvori R^1 , R^2 , B , x , Z og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrilskelettet er som ovenfor; eller h) reducerer en forbindelse med den almene formel (1b)

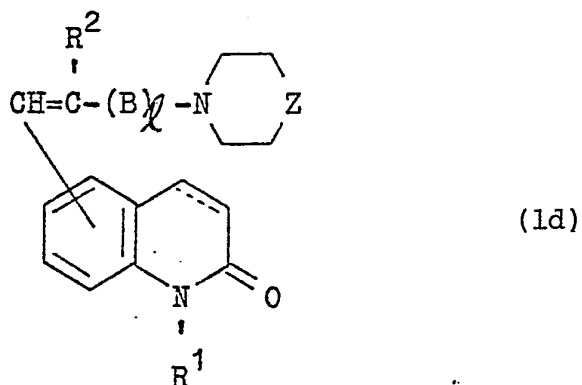


(1b)

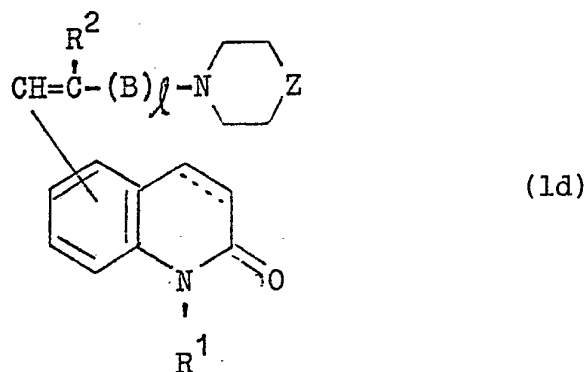
- hvor R^1 , B' , Z og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrilskelettet er som ovenfor defineret, til opnåelse af en forbindelse med den almene formel 1c; eller i) dehydrogenerer en forbindelse med den almene formel (1b)



- hvor R^1 , B' , Z og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrilskelettet er som ovenfor defineret, til opnåelse af en forbindelse med den almene formel 1d

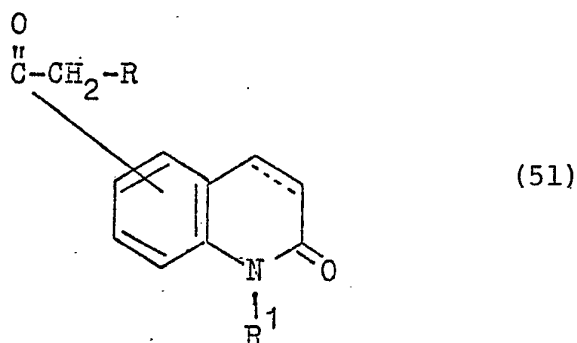


- 10 hvor R^1 , R^2 , B , Z og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrilskelettet er som defineret ovenfor; eller j) reducerer en forbindelse med den almene formel (1d)



hvor R^1 , R^2 , B, ℓ , Z og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrylskelettet er som defineret ovenfor, til fremstilling af en forbindelse med den almene formel 1c; eller k) omsætter en forbindelse med

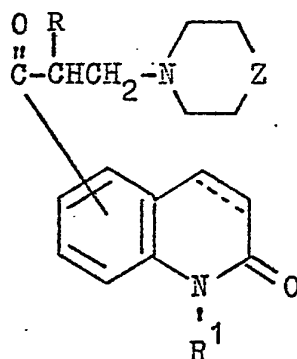
5 den almene formel (51)



hvor R , R^1 og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrylskelettet er som ovenfor defineret, med formaldehyd og en forbindelse med den almene formel (3)

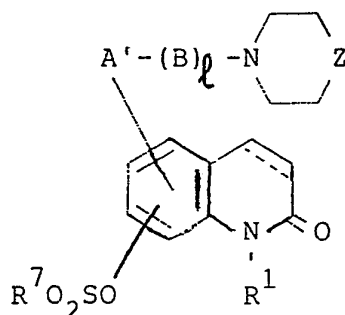


10 hvor Z betegner det ovenfor definerede, til opnåelse af en forbindelse med den almene formel 1k

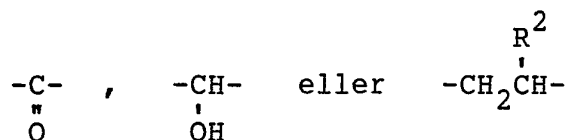


(1k)

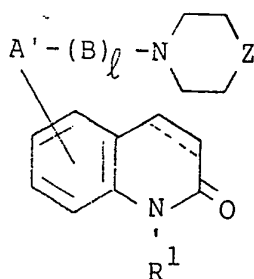
hvor R^1 , R, Z og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrylskelettet er som ovenfor, eller
 1) reducerer en forbindelse med den almene formel 47, 48 eller 50

(47), (48) eller
(50)

- 5 hvor R^1 , B, ℓ , Z og carbon-carbon-bindingen mellem 3- og 4-stillingen i carbostyrylskelettet er som ovenfor; R^7 betegner en C_{1-6} -alkylgruppe, en arylgruppe eller en aralkylgruppe; A' betegner en gruppe med formelen



- 10 (hvor R^2 betegner det ovenfor definerede), til fremstilling af et carbostyrylderivat med den almene formel (49)



(49)

hvori R^1 , A' , B , ℓ , Z og carbon-carbon-bindingen mellem
 3- og 4-stillingen i carbostyrilskelettet er som ovenfor,
 hvorefter en fremstillet forbindelse eventuelt omdannes
 til et farmaceutisk acceptabelt salt, og at man eventuelt
 5 alkylerer en fremstillet forbindelse, hvori R^1 betegner
 et hydrogenatom, ved 1-stillingen.