

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 150300 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 0680/79

(22) Indleveringsdag: 16 feb 1979

(24) Løbedag: 23 jun 1975

(41) Alm. tilgængelig: 16 feb 1979

(44) Fremlagt: 02 feb 1987

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 2831/75

(30) Prioritet: 16 aug 1974 JP 94376/74 16 maj 1975 JP 58872/75

(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 215/22

C 07 D 209/34

(71) Ansøger: *OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.; Tokyo, JP.

(72) Opfinder: Kazuyuki *Nakagawa; JP, Minoru *Uchida; JP, Kimiaki *Oka; JP.

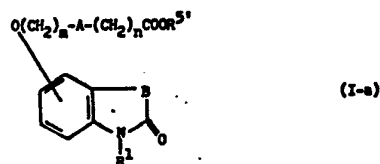
(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af benzo-
cycloamid-derivater

(57) Sammenlægning:

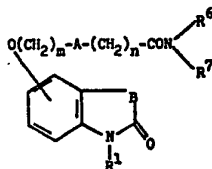
eller alkyl med 1-4 carbonatomer, eller A betyder $-\text{CH}=\text{CH}-$, og R^6 og R^7 er ens eller forskellige og betyder hydrogen, alkyl med 1-4 carbonatomer eller phenylalkyl med 1-4 carbonatomer i alkyliden, eller R^6 og R^7 sammen med nitrogenatomet danner en 5- eller 6-leddet heterocyclisk gruppe, som yderligere kan indeholde et nitrogen-, oxygen- eller svovlatom, og m og n hver for sig er 0 eller et positivt helt tal, idet $m+n$ er højst 11, k e n d e t e g n e t v e d,

at en forbindelse med formlen



680-79

Analogifremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med den almene formel



hvor R^1 , B, A, m og n har den ovennævnte betydning, og R^5 betyder alkyl med 1-8 carbonatomer, cycloalkyl eller aralkyl, om-
sættes med en amin med formlen



hvor R^6 og R^7 har den ovennævnte betydning.

hvor R^1 betyder hydrogen, alkyl med 1-4 carbonatomer, alkenyl med 2-4 carbonatomer eller phenylalkyl med 1-4 carbonatomer i alkyliden, B betyder $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}=\text{CH}-$, A betyder R^2
hvor R^2 og R^3 er ens eller forskellige og betyder hydrogen



Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte benzocycloamid-derivater med den i kravets indledning angivne almene formel (I-c), hvilke forbindelser er anvendelige som farmaceutiske midler til behandling af thrombosis og embolisme.

Hidtil har udviklingen inden for medicin og farmaci medvirket til skabelsen af fremskredne terapeutiske systemer, hvorved et antal alvorlige sygdomme er blevet overvundet. Imidlertid er der endnu ikke blevet frembragt noget effektivt og pålideligt terapeutisk middel eller nogen metode til overvindelse af kredsløbssygdomme, især ischæmiske sygdomme, arteriosclerosis og cerebral thrombosis. Eftersom disse kredsløbssygdomme ofte er fatale, har udviklingen af lovende midler til forhindring og behandling af disse alvorlige sygdomme optaget mange mennesker. Årsagen til disse sygdomme antages at være thrombosis som beskrevet i Hovig, T.: "Platelet Adhesion and Aggregation in Thrombosis": Countermeasures (Mammen, E.F., Anderson, G.F. & Barnhar, M.I. Eds.), side 137 (1970); Bizzozero, J.: Virchows Arch., 90, 261 (1882); og Eberth, J.C. & Schimmelbusch, C.: Virchows Arch., 103, 39 (1886).

Thrombus er en klump dannet ved koagulering af blod strømmende i et blodkar, og oprindelsen til thrombusdannelsen og de deraf følgende symptomer kaldes thrombosis. En thrombus er nyttig derved, at beskadigede dele af et blodkar forstærkes, og at fortsat blødning på grund af blodpladernes aktivitet som "aftrækker" forhindres. På den anden side har thromben negative sider derved, at den tilstopper blodkarret eller tilstopper blodkarrene i organer, lemmer og lignende, når den transporteres til andre organer af blodstrømmen, og derved forårsager en embolusinfarkt. Derfor led-sages thromber dannet i hovedorganerne, såsom hjertet, lungerne, hjernen og lignende, af fatale virkninger, såsom hjerteinfarkt (embolus), myocardiinfarkt og lungeinfarkt. Endvidere er der ved andre sygdomme, såsom diabetes, ondartede tumorer, essentiel hypertension, valvulær hjertesygdom, aortasyndrom, mucøs tumor og lignende, tendens til at thromber dannes sekundært og også let udvikles på grund af ændringer i selve blodet, f.eks. koagulations-accelerationstilstand, og i blodkarvæggen (Sozo Matsuoka, Factors for Bleeding and Thrombosis, side 206, udgivet af Kinbara Publishing

Co., 1969 og Kaname Kotake, "Thrombus Formation and Platelets", Metabolism and Disease, Vol. 10, No. 2, side 118, 1973).

Faktorerne for thrombusdannelse inkluderer 1) ændring i blodets natur, 2) ændring i blodstrømmen og 3) ændring i blodkarvæggen. Her kan henvises til Tadashi Maekawa, Ketsueki To Myakkan (Blood and Vessel), Vol. 1, No. 4, side 11-24, 1970. Det normale strømmende blod opretholder en passende dynamisk balance mellem aggregation og dissociation af blodplader såvel som mellem koagulation og thrombolyse af blodet. Thrombosis kan forekomme, når denne balance går tabt på grund af stress eller unormale fysiologiske tilstande.

I de senere år har den moderne kost højst sandsynligt vist tendens til at inducere arteriosclerotiske forstyrrelser, som muligvis er årsagen til forøgelse i forekomsten af thrombosis. Under disse omstændigheder er der et stærkt ønske om udvikling af chemoterapeutica til behandling og forhindring af thrombosis. Ved thrombosis er det mere effektivt at forhindre dannelsen af thromber ved at inhibere yderligere udvikling af thromber. Forstyrrelser fremkaldt af sekundært dannede thromber kan også forbedres ved indgivning af terapeutiske midler til fjernelse af thromberne i kombination med terapi for den grundlæggende sygdom.

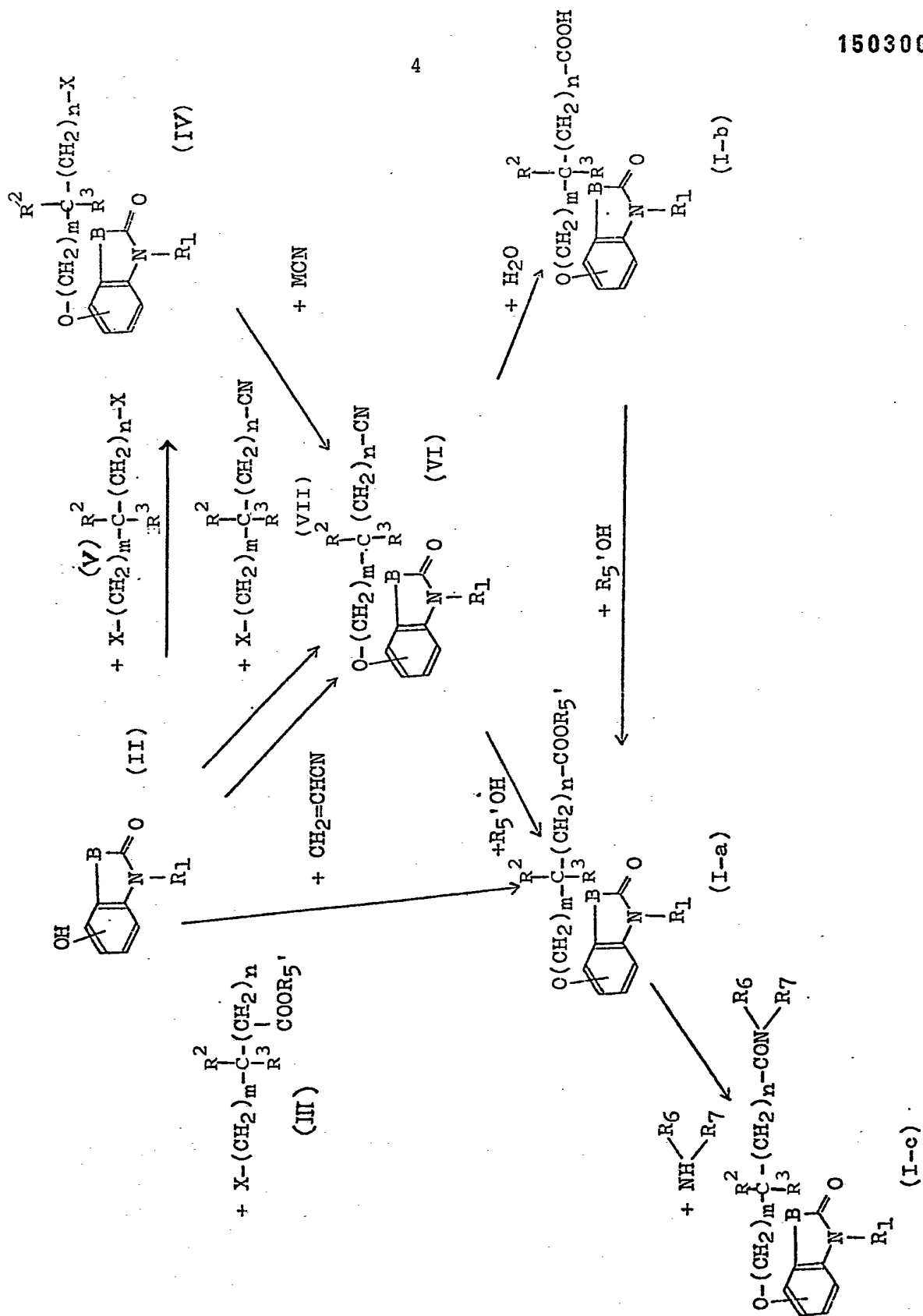
Det har ifølge opfindelsen vist sig, at de hidtil ukendte benzocycloamidderivater med den i kravets indledning angivne almene formel (I-c) har udmærket inhiberende virksomhed over for blodpladeaggregation og er nyttige som midler til at forhindre thrombose og embolisme. Det har også vist sig, at de omhandlede benzocycloamidderivater har antiphlogistiske virkninger.

I den almene formel (I-c) betyder R^1 et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, såsom methyl, ethyl, propyl eller butyl, en alkenylgruppe med 2-4 carbonatomer, såsom allyl eller crotyl, eller en phenylalkylgruppe med 1-4 carbonatomer i alkylgruppen, såsom benzyl eller phenethyl. R^2 og R^3 betyder hver for sig et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, såsom methyl, ethyl, propyl eller butyl. R^6 og R^7 betyder hver for sig hydrogen eller en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, såsom methyl, ethyl, propyl eller butyl,

eller en aralkylgruppe, såsom benzyl eller phenethyl, eller R^6 og R^7 danner sammen med nitrogenatomet en 5- eller 6-leddet heterocyclisk gruppe, som yderligere kan indeholde et nitrogen-, oxygen- eller svovlatom, f.eks. piperidyl, morpholyl, piperazinyl eller thiazolyl.

Det carbonatom, hvortil R^2 og R^3 er bundet, kan være asymmetrisk, og derved kan der fremkomme optiske isomere (dl-, d- og l-) af derivaterne.

Benzocycloamidderivaterne med den almene formel (I-c) fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, som er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen og fremstillingen af udgangsmaterialerne for denne kan belyses ved det nedenstående reaktionsskema.



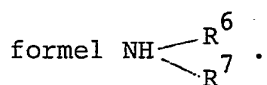
I reaktionsskemaets formler har R^1 , B, R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , m og n den i kravet angivne betydning, $R^{5'}$ betyder alkyl med 1-8 carbonatomer, cycloalkyl eller aralkyl, X betyder halogen, og M betyder et alkalimetal.

For det første kan forbindelsen med den almene formel (I-b) fremstilles ved hydrolyse af et benzocycloamidderivat med den almene formel (VI). Den ovennævnte hydrolysereaktion udføres ved en kendt fremgangsmåde i nærvær af en katalysator. Som katalysator kan anvendes en af de konventionelle katalysatorer ved den sædvanlige hydrolysereaktion. Konkrete eksempler på sådanne katalysatorer inkluderer basiske forbindelser, såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid og bariumhydroxid; mineralsyrer, såsom svovlsyre, salpetersyre, saltsyre og phosphorsyre; aromatiske sulfonsyrer, såsom naphthalensulfonsyre og p-toluensulfonsyre; og alkylsulfonsyrer, såsom ethansulfonsyre. I almindelighed udføres hydrolysereaktionen i et opløsningsmiddel. Som opløsningsmiddel kan anvendes ethvert konventionelt opløsningsmiddel, som anvendes ved den sædvanlige hydrolysereaktion. Konkrete eksempler på sådanne opløsningsmidler inkluderer vand; alkoholer, såsom methanol, ethanol, propanol, butanol og ethylenglycol; ketoner, såsom acetone og methylethylketon; etherer, såsom dioxan og diethylenglycol-monomethylether (monoglym); og mættede alifatiske syrer, såsom eddikesyre og propionsyre. Reaktionstemperaturen er almindeligvis fra stuetemperatur til 200°C , fortrinsvis 50 - 150°C , og reaktionstiden er fra 3 til 48 timer, fortrinsvis 3-30 timer.

Forbindelsen med den almene formel (I-b) kan omdannes til en forbindelse med den almene formel (I-a) ved esterificering med en alkohol med den almene formel $R^{5'}\text{OH}$. $R^{5'}$ i alkoholen er en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe, såsom methyl, ethyl, propyl, butyl, amyl, hexyl eller octyl, eller en aralkylgruppe, såsom benzyl eller phenethyl. Reaktionen mellem forbindelsen med den almene formel (I-b) og alkoholen med den almene formel $R^{5'}\text{OH}$ udføres under konventionelle esterificeringsbetingelser. Denne reaktion gennemføres i nærvær af en katalysator. Som katalysator kan anvendes enhver konventionel katalysator, som anvendes ved sædvanlige esterificeringsreaktioner. Konkrete eksempler på sådanne katalysatorer er hydrogenchloridgas; uorganiske syrer, såsom koncentreret svovlsyre, phosphorsyre, polyphosphorsyre, bor-

trifluorid og perchlorsyre; organiske syrer, såsom trifluoreddikesyre, trifluormethansulfonsyre, naphthalensulfonsyrer, p-toluen-sulfonsyre, benzensulfonsyre og ethansulfonsyre; anhydrider, såsom trifluormethansulfonsyreanhydrid og trichlormethansulfonsyreanhydrid; thionylchlorid; acetone-dimethylacetal; og sure ionbytterharpikser. Reaktionen kan udføres i nærvær eller fravær af et opløsningsmiddel. Opløsningsmidlet kan være ethvert konventionelt opløsningsmiddel, som anvendes ved sædvanlige esterificeringsreaktioner. Konkrete eksempler på sådanne opløsningsmidler inkluderer aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen og xylene; halogene-rede carbonhydrider, såsom dichlormethan, dichlorethan, chloroform og carbontetrachlorid; og ethere, såsom diethylether, tetrahydrofuran, dioxan og ethylenglycol-monomethylether. Endvidere udføres reaktionen med fordel under anvendelse af et tørringsmiddel, såsom vandfrit calciumchlorid, vandfrit kobbersulfat, vandfrit calciumsulfat eller phosphorpentoxid. Mængdeforholdene mellem forbindelsen med den almene formel (I-b) og alkoholen med den almene formel R^5OH udvælges passende. Hvis imidlertid reaktionen gennemføres i fravær af opløsningsmiddel, anvendes alkoholen i større overskud, end hvis reaktionen gennemføres i nærvær af et opløsningsmiddel, hvor alkoholen anvendes i en molær mængde på 1-5 gange, fortrinsvis 1-2 gange, mængden af forbindelsen med den almene formel (I-b). Reaktionstemperaturen er ikke særlig begrænset, men er almindeligvis fra -20 til $200^{\circ}C$, fortrinsvis fra 0 til $150^{\circ}C$.

Endelig omdannes forbindelsen med den almene formel (I-a) ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen til en forbindelse med den almene formel (I-c) ved omsætning med en amin med den almene



Denne reaktion kan gennemføres i nærvær af et egnet opløsningsmiddel. Eksempler på sådanne opløsningsmidler er vand, methanol og ethanol. Reaktionstemperaturen og reaktionstiden er ikke særlig begrænset, og kan udvælges passende efter omstændighederne. Imidlertid udføres reaktionen almindeligvis ved fra stuetemperatur til $100^{\circ}C$, fortrinsvis ved stuetemperatur, i flere timer. Ved denne reaktion anvendes aminen i en ækvimolær mængde eller i

overskud. Almindeligvis anvendes aminen imidlertid i en molær mængde på 5-10 gange mængden af fedtsyreesterderivatet.

Alternativt kan benzocycloamidderivatet med den almene formel (I-a) fremstilles ved alkoholyse af et benzocycloamidderivat med den almene formel (VI) med en alkohol med den almene formel $R^{5'}OH$ og efterfølgende tilsætning af vand, hvorefter blandingen underkastes sur hydrolyse ved en temperatur så lav som 30-40°C i 10 minutter. Reaktionen mellem benzocycloamidderivatet med den ovennævnte almene formel (VI) og alkoholen med den almene formel $R^{5'}OH$ udføres under konventionelle alkoholyse-reaktionsbetingelser. Som katalysator kan anvendes enhver katalysator, der sædvanligvis anvendes ved alkoholysereaktioner. Konkrete eksempler på sådanne katalysatorer inkluderer hydrogenchlorid; mineralsyrer, såsom koncentreret svovlsyre, phosphorsyre og salpetersyre; og organiske syrer, såsom benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre og ethansulfonsyre. Reaktionen udføres i nærvær eller fravær af et opløsningsmiddel. Som opløsningsmiddel kan anvendes ethvert konventionelt opløsningsmiddel som sædvanligvis anvendes ved alkoholysereaktioner. Konkrete eksempler på sådanne opløsningsmidler inkluderer ethere, såsom diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, ethylenglycolmonomethylether (monoglym) og diethylenglycol-dimethylether (diglym); aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen og xylene; og alifatiske carbonhydrider, såsom n-pentan og n-hexan. Mængdeforholdene mellem forbindelsen med den almene formel (VI) og alkoholen med den almene formel $R^{5'}OH$ kan udvalges passende indenfor et bredt område. Imidlertid er det i almindelighed ønskeligt, at alkoholen anvendes i en molær mængde på 1-5 gange, fortrinsvis 1-2 gange, mængden af forbindelsen med formelen (VI). Denne reaktion gennemføres ved en temperatur fra -50 til 100°C, fortrinsvis fra -20 til 50°C, i et tidsrum på 1-48 timer, fortrinsvis 1-24 timer.

Endvidere kan benzocycloamidderivatet med den almene formel (I-a) fremstilles ved omsætning af en halogeneret fedtsyreester med den almene formel (III) med et hydroxybenzocycloamidderivat med den almene formel (II). Fedtsyreesterderivatet med den almene formel (III), der anvendes som udgangsmateriale, er en kendt forbindelse. Reaktionen gennemføres under konventionelle dehydrohalogenerings-

betingelser. Som dehydrohalogeneringsmiddel kan anvendes forskellige basiske forbindelser. Konkrete eksempler derpå inkluderer uorganiske baser, såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid, natriumcarbonat, kaliumcarbonat, natriumhydrogencarbonat, kaliumhydrogencarbonat og sølvcarbonat; alkalimetaller, såsom natrium og kalium; alkoholater, såsom natriummethanolat og natriumethanolat; og organiske baser, såsom triethylamin, pyridin og N,N-dimethylanilin. Reaktionen kan gennemføres i nærvær eller fravær af et opløsningsmiddel. Som opløsningsmiddel kan anvendes ethvert opløsningsmiddel blot det ikke deltager i reaktionen. Konkrete eksempler på sådanne opløsningsmidler er alkoholer, såsom methanol, ethanol, propanol, butanol og ethylenglycol; ethere, såsom dimethylether, tetrahydrofuran, dioxan, monoglym og diglym; ketoner, såsom acetone og methyl-ethylketon; aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen og xylene; estere, såsom methylacetat og ethylacetat; og dipolære aprotiske opløsningsmidler, såsom N,N-dimethylformamid, dimethylsulf-oxid og hexamethylphosphoramid. Endvidere gennemføres reaktionen med fordel i nærvær af et metaliodid, såsom natriumiodid eller kaliumiodid. Mængdeforholdene mellem forbindelserne med de almene formler (II) og (III) kan udvælges passende. Imidlertid er det almindeligvis ønskeligt, at den sidstnævnte anvendes i en molær mængde på 1-5 gange, fortrinsvis 1-2 gange, mængden af den førstnævnte. Reaktionstemperaturen er ikke særlig begrænset, men er sædvanligvis fra stuetemperatur til 200°C, fortrinsvis fra 50 til 150°C, og reaktionstiden er almindeligvis 1-30 timer, fortrinsvis 1-15 timer.

Benzocycloamidderivatet med den almene formel (VI) kan fremstilles ved omsætning af et hydroxybenzocycloamidderivat med den almene formel (II) med en forbindelse med den almene formel (V) til dannelsen af en forbindelse med den almene formel (IV) og efterfølgende omsætning af den således dannede forbindelse med et metalcyanid med den almene formel MCN. Hydroxybenzocycloamidderivatet med den almene formel (II) er en kendt forbindelse. Alkyldihalogenidet med den almene formel (V), som er det andet udgangsmateriale, er også en kendt forbindelse. Den ovennævnte reaktion gennemføres under konventionelle dehydrohalogeneringsbetingelser. Som dehydrohalogeneringsmiddel kan anvendes forskellige basiske forbindelser. Konkrete eksempler derpå inkluderer uorganiske baser, såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid, natriumcarbonat, kaliumcarbonat, natrium-

hydrogencarbonat, kaliumhydrogencarbonat og sølvcarbonat; alkali-metaller, såsom natrium og kalium; alkoholater, såsom natrium-methanolat og natriumethanolat; og organiske baser, såsom tri-ethylamin, pyridin og N,N-dimethylanilin. Reaktionen kan udføres i nærvær eller fravær af et opløsningsmiddel. Som opløsningsmiddel kan anvendes ethvert opløsningsmiddel, som ikke deltager i reaktionen. Konkrete eksempler på opløsningsmidler er alkoholer, såsom methanol, ethanol, propanol, butanol og ethylenglycol; ethere, såsom diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, monoglym og diglym; ketoner, såsom acetone og methylethylketon; aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen og xylen; estere, såsom methylacetat og ethylacetat; dipolære aprotiske opløsningsmidler, såsom dimethylformamid, dimethylsulfoxid og hexamethylphosphoramid; og vand. Endvidere udføres reaktionen med fordel i nærvær af et metalioidid, såsom natriumiodid eller kaliumiodid. Mængdeforholdene mellem forbindelserne med de almene formler (II) og (V) kan udvalges passende. Imidlertid er det i almindelighed ønskeligt, at den sidstnævnte anvendes i en molær mængde på 1-5 gange, fortrinsvis 1-2 gange, mængden af den førstnævnte. Reaktionstemperaturen er ikke særlig begrænset, men er sædvanligvis fra stuetemperatur til 200°C, fortrinsvis fra 50 til 150°C, og reaktionstiden er almindeligvis 1-30 timer, fortrinsvis 1-15 timer.

I næste trin omsættes forbindelsen med den almene formel (IV) i nærvær eller fravær af et opløsningsmiddel med et metalcyanid med den almene formel MCN, såsom natriumcyanid, kaliumcyanid, sølvcyanid eller cuprocyanid. I almindelighed er det ønskeligt, at reaktionen udføres i nærvær af et opløsningsmiddel. Som opløsningsmiddel kan anvendes ethvert opløsningsmiddel, som ikke deltager i reaktionen. Konkrete eksempler på sådanne opløsningsmidler inkluderer vand; alkoholer, såsom methanol, ethanol, propanol og ethylenglycol; ketoner, såsom acetone og methylethylketon; ethere, såsom dioxan, tetrahydrofuran, monoglym og diglym; aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen og xylen; dipolære aprotiske opløsningsmidler, såsom dimethylformamid, dimethylsulfoxid og hexamethylphosphoramid; flydende hydrogencyanid; og flydende ammoniak. Denne reaktion gennemføres med fordel i nærvær af et metalioidid, såsom kaliumiodid eller natriumiodid. Mængdeforholdene mellem forbindelserne med de almene formler (IV) og MCN

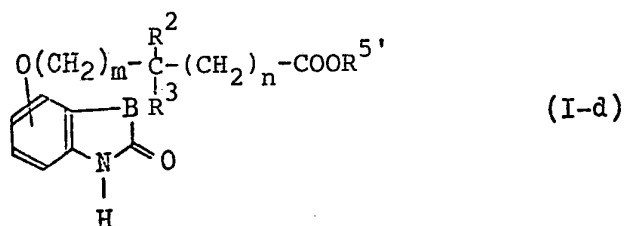
kan udvælges passende. Imidlertid er det almindeligvis ønskeligt, at den sidstnævnte anvendes i en molær mængde på 1-5 gange, fortrinsvis 1-2 gange, mængden af den førstnævnte. Reaktionstemperaturen er ikke særlig begrænset, men er sædvanligvis fra stuetemperatur til 250°C, fortrinsvis fra 50 til 150°C, og reaktionstiden er fra 30 minutter til 30 timer, fortrinsvis fra 30 minutter til 15 timer.

Benzocycloamidderivatet med den almene formel (VI) kan også fremstilles ved omsætning af et hydroxybenzocycloamidderivat med den almene formel (II) med en forbindelse med den almene formel (VII). Forbindelsen med den almene formel (VII), som er den anden udgangsforbindelse, er en kendt forbindelse. Reaktionen mellem hydroxybenzocycloamidet med den almene formel (II) og forbindelsen med den almene formel (VII) udføres under konventionelle dehydrohalogeneringsbetingelser. Som dehydrohalogeneringsmiddel kan anvendes forskellige basiske forbindelser. Konkrete eksempler herpå er uorganiske baser, såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid, natriumcarbonat, kaliumcarbonat, natriumhydrogencarbonat, kaliumhydrogencarbonat og sølvcarbonat; alkalimetaller, såsom natrium og kalium; alkoholater, såsom natriummethanolat, og natriumethanolat; og organiske baser, såsom triethylamin, pyridin og N,N-dimethylanilin. Denne reaktion kan udføres i nærvær eller fravær af et opløsningsmiddel. Som opløsningsmiddel kan anvendes ethvert opløsningsmiddel, som ikke deltager i reaktionen. Konkrete eksempler på sådanne opløsningsmidler inkluderer alkoholer, såsom methanol, ethanol, propanol, butanol og ethylenglycol; ethere, såsom diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, monoglym og diglym; ketoner, såsom acetone og methylethylketon; aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen og xylene; estere, såsom methylacetat og ethylacetat; og dipolære aprotiske opløsningsmidler, såsom dimethylformamid, dimethylsulfoxid og hexamethylphosphoramid. Reaktionen udføres med fordel i nærvær af et metaliodid, såsom natriumiodid eller kaliumiodid. Mængdeforholdene mellem forbindelserne med de almene formler (II) og (VII) kan udvælges passende. Imidlertid er det almindeligvis ønskeligt, at den sidstnævnte anvendes i en molær mængde på 1-5 gange, fortrinsvis 1-2 gange, mængden af den førstnævnte. Reaktionstemperaturen er ikke særlig begrænset, men er sædvanligvis fra stuetemperatur til 200°C, fortrinsvis fra 50 til 150°C, og reaktionstiden er al-

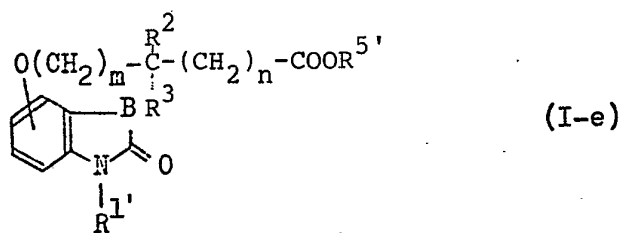
mindeligvis 1-30 timer, fortrinsvis 1-15 timer.

Endvidere kan forbindelsen med den almene formel (VI) alternativt fremstilles ved omsætning af et hydroxybenzocycloamidderivat med den almene formel (II) med acrylonitril. Denne reaktion udføres sædvanligvis i et opløsningsmiddel i nærvær af en katalysator. Eksempler på katalysatoren er natriummethanolat, natriumethanolat, Triton B, natriumhydroxid, kaliumhydroxid og kaliumcarbonat. Eksempler på opløsningsmidlet er benzen, dioxan, pyridin og acrylonitril. Blandt disse opløsningsmidler er acrylonitril mest foretrukket. Ved den ovennævnte reaktion anvendes acrylonitrilet i en molær mængde på 1 til flere gange mængden af hydroxybenzocycloamidderivatet. Reaktionen foregår selv ved stuetemperatur og op til 150°C, med udføres fortrinsvis ved 50-100°C.

Benzocycloamidderivatet med den almene formel



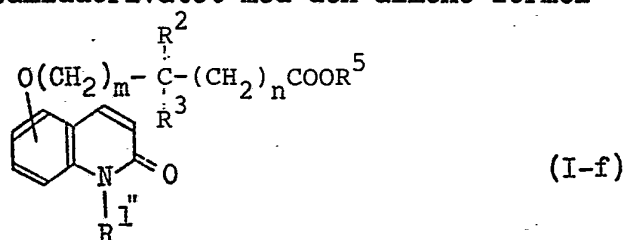
hvor B , R^2 , R^3 , R^5 , m og n har den ovenfor angivne betydning, kan om nødvendigt omdannes til benzocycloamidderivatet med den almene formel



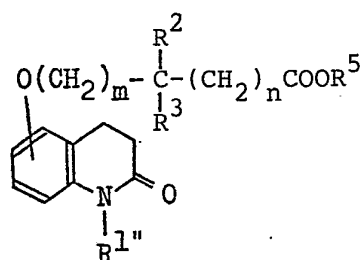
hvor B , R^2 , R^3 , R^5 , m og n har den ovenfor angivne betydning, og R^1 er alkyl med 1-4 carbonatomer, alkenyl med 2-4 carbonatomer eller phenylalkyl med 1-4 carbonatomer i alkylgruppen, ved omsætning af benzocycloamidderivatet med den almene formel (I-d) med en halogenidforbindelse med den almene formel R^1X , hvor R^1 og X har den ovenfor angivne betydning. Således omdannes benzocycloamidderivatet med den almene formel (I-d) til et alkalimetalsalt

ved 1-nitrogenatomet og kondenseres derpå med halogenidforbindelsen med den almene formel $R^{1'}X$, hvorved der opnås benzocycloamidderivatet med den almene formel (I-e). Alkalimetalsaltet af forbindelsen (I-d) fremstilles ved at kondensere forbindelsen (I-d) ved 0-200°C, fortrinsvis ved fra stuetemperatur til 50°C, med en alkalimetallforbindelse, såsom natriumhydrid, kaliumhydrid, natriumazid, metallisk natrium eller metallisk kalium, i et egnet opløsningsmiddel, f.eks. et aromatisk carbonhydrid (benzen, toluen eller xylen), n-hexan, cyclohexan, en ether (diethylether, 1,2-dimethoxyethan eller dioxan) eller et dipolært aprotisk opløsningsmiddel (dimethylformamid, hexamethylphosphoramid eller dimethylsulfoxid), fortrinsvis dimethylformamid, hexamethylphosphoramid eller dimethylsulfoxid. Kondensationen af det således fremstillede alkalimetalsalt af forbindelsen (I-d) med forbindelsen med formlen $R^{1'}X$ sker, når de to omsættes ved stuetemperatur i f.eks. dimethylformamid. I dette tilfælde er den molære mængde af alkalimetallforbindelsen 1-5 gange, fortrinsvis 1-3 gange, mængden af forbindelsen med formlen (I-d) medens den molære mængde af halogenidforbindelsen er 1-5 gange, fortrinsvis 1-2 gange, mængden af forbindelsen med formel (I-d).

Benzocycloamidderivatet med den almene formel



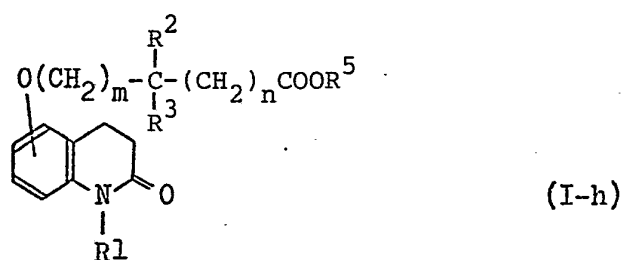
hvor R^2 , R^3 , R^5 , m og n har den ovenfor angivne betydning og $R^{1'}$ er hydrogen, alkyl med 1-4 carbonatomer eller phenylalkyl med 1-4 carbonatomer i alkylgruppen, kan om nødvendigt ved reduktion omdannes til et tilsvarende 3,4-dihydrobenzocycloamidderivat med den almene formel



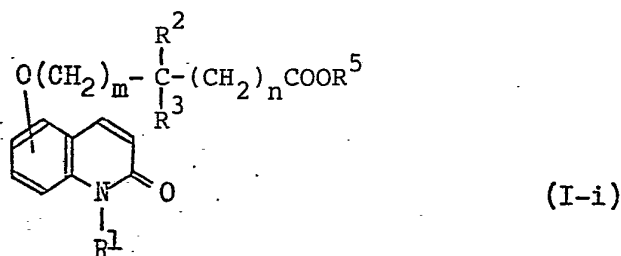
(I-g)

hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , m og n har den ovenfor angivne betydning. Reaktionen udføres almindeligvis ved hydrogenering af forbindelsen med den almene formel (I-f) i et egnet opløsningsmiddel i nærvær af en konventionel katalysator. Den katalysator, som anvendes i dette tilfælde, kan f.eks. være en platinkatalysator, såsom platintråd, platinstang, platinsvamp, platinsort, platinoxid eller kolloidalt platin; en palladiumkatalysator, såsom palladiumsvamp, palladiumsort, palladiumoxid, palladiumbariumsulfat, palladiumbariumcarbonat, palladiumkul, palladiumsilicagel eller kolloidalt palladium; en katalysator fra platingruppen, såsom asbest-båret rhodium, iridium, kolloidalt rhodium, ruthenium eller kolloidalt iridium; en nikkelkatalysator, såsom reduceret nikkel, nikkeloxid, Raney-nikkel, Urushibara-nikkel, en nikkelkatalysator dannet ved termisk dekomponering af nikkelformiat, eller nikkelborid; en cobaltkatalysator, såsom reduceret cobalt, Raney-cobalt eller Urushibara-cobalt; en jernkatalysator, såsom reduceret jern eller Raney-jern; en kobber-katalysator, såsom reduceret kobber, Raney-kobber, eller Ullmann-kobber; eller en anden metalkatalysator, såsom zink. Det opløsningsmiddel, som anvendes ved reaktionen, er f.eks. en lavere alkanol, såsom methanol, ethanol eller isopropanol; vand; eddikesyre; en eddikesyreester, såsom methylacetat eller ethylacetat; ethylenglycol; en ether, såsom diethylether, tetrahydrofuran eller dioxan; et aromatisk carbonhydrid, såsom toluen, benzen eller xylen; en cycloalkan, såsom cyclopentan eller cyclohexan; eller en n -alkan, såsom n -hexan eller n -pentan. Reaktionen foregår med held ved atmosfærisk hydrogentryk eller under forhøjet tryk, fortrinsvis 1-20 atm., og ved stuetemperatur til under kogepunktet for det anvendte opløsningsmiddel, fortrinsvis ved fra stuetemperatur til 100°C.

Endvidere kan 3,4-dihydrobenzocycloamidderivatet med den almene formel



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , m og n har den ovenfor angivne betydning, om nødvendigt omdannes ved dehydrogenering til et benzocycloamid-derivat med den almene formel



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , m og n har den ovenfor angivne betydning. Dehydrogeneringen af forbindelsen (I-h) udføres ved anvendelse af et oxidationsmiddel i nærvær af et egnet opløsningsmiddel. Oxidationsmidlet kan f.eks. være en benzoquinon, såsom 2,3-dichlor-5,6-dicyanbenzoquinon eller 2,3,5,6-tetrachlorbenzoquinon; en hydrogeneringskatalysator, såsom selendioxid, palladiumkul, palladiumsort, platinoxid eller Raney-nikkel; eller et bromeringsmiddel, såsom N-bromsuccinimid eller brom. Opløsningsmidlet kan være en ether, såsom dioxan, tetrahydrofuran, methoxyethanol eller dimethoxyethan; et aromatisk carbonhydrid, såsom benzen, toluen, xylene eller cumen; et halogeneret carbonhydrid, såsom dichlormethan, dichlorethan, chloroform eller carbontetrachlorid; en alkohol, såsom butanol, amylalkohol eller hexanol; eller dipolært aprotisk opløsningsmiddel, såsom dimethylformamid, dimethylsulfoxid eller hexamethylphosphoramid. Reaktionstemperaturen er i området fra stuetemperatur til 300°C , fortrinsvis $50-200^{\circ}\text{C}$, og reaktionstiden er i området fra 1 til 48 timer, fortrinsvis 1-20 timer. Den anvendte mængde af oxidationsmidlet er 1-5 gange, fortrinsvis 1-2 gange, den molære mængde af forbindelsen (I-h) i tilfælde af en benzoquinon eller et bromeringsmiddel, og er en sædvanlig katalytisk mængde i tilfælde af en hydrogeneringskatalysator.

Alle benzocycloamidderivaterne med den førnævnte almene formel (I-c) er hidtil ukendte forbindelser, som har udmærket blodpladeaggregations-inhiberende virkninger og er nyttige som midler til at forhindre thrombosis. De blodpladeaggregations-inhiberende virkninger og toxiciteten (LD_{50} , mg/kg) af typiske derivater blandt de ovennævnte hidtil ukendte benzocycloamidderivater, fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er som vist nedenfor.

Den aggregations-inhiberende aktivitet blev bestemt ved anvendelse af et aggregometer af AG-II type (fremstillet af Bryston Manufacturing CO.). En blodprøve blev udtaget fra kaniner som blanding af natriumcitrat og helt blod i et volumenforhold på 1:9 og centrifugeret ved 1000 o/m i 10 minutter til opnåelse af en blodpladerig plasma (BRP). Den resulterende BRP blev skilt fra, og den resterende blodprøve blev yderligere centrifugeret ved 3000 o/m i 15 minutter til opnåelse af en blodpladefattig plasma (BFP).

Antallet af blodplader i BRP blev talt i overensstemmelse med Brecher-Clonkite-metoden, og BRP blev fortyndet med BFP til fremstilling af en BRP-prøve indeholdende blodplader i en mængde af $300.000/\text{mm}^2$ til en adenosindiphosphat (ADP)-induceret aggregationsprøvning og en BRP-prøve indeholdende blodplader i en mængde på $450.000/\text{mm}^2$ til en collagen-induceret aggregationsprøvning.

0,01 ml af en opløsning af en prøveforbindelse med en forudfastsat koncentration (som vist i tabellerne nedenfor) sættes derpå til 0,6 ml af den ovenfor opnåede BRP-prøve, og blandingen blev inkuberet ved en temperatur på 37°C i 1 minut. Derpå sættes 0,07 ml af en ADP- eller collagen-opløsning til blandingen. Blandingens transmittans blev underkastet en transmittans-bestemmelse, og ændringer i blandingens transmittans blev optegnet under anvendelse af aggregometeret med en omrørrerrotationshastighed på 1100 o/m. Ved denne prøvning anvendtes Auren Beronal puffer (pH 7,35) til fremstillingen af opløsninger af ADP, collagen og prøveforbindelserne. ADP blev indstillet til en koncentration på $7,5 \times 10^{-5}\text{M}$, og collagen-opløsningen blev fremstillet ved at udrive 100 mg collagen med 5 ml af den ovenstående puffer, og den opnåede overvæske blev anvendt som collagen-induktor. Adenosin og acetylsalicylsyre

anvendtes som kontroller for henholdsvis den ADP-inducerede aggregationsprøvning og den collagen-inducerede aggregationsprøvning. Den aggregations-inhiberende aktivitet blev bestemt som inhiberingsprocenten (%) i forhold til kontrollernes aggregationsforhold. Aggregationsforholdet kan udregnes af den følgende ligning:

$$\text{Aggregationsforhold} = \frac{c - a}{b - a} \times 100$$

hvor

"a" er den optiske tæthed af BRP,

"b" er den optiske tæthed af BRP, hvori der er inkorporeret en prøveforbindelse og en aggregationsinduktor, og

"c" er den optiske tæthed af BFP.

TABEL 1

Inhiberende virkning på aggregation af
kanin-blodplader (%)

Prøvefor- bindelse (eksempel nr.)	Koncentration af prøveforbindelse i opløsning			Toxicitet LD ₅₀ (mg/kg) på mus	
	<u>10⁻⁶M</u>	<u>10⁻⁵M</u>	<u>10⁻⁴M</u>	<u>Hammus</u>	<u>Hunmus</u>
Eks. 1	a) ^{xx} 9	14	21	500-600	400-600
	b) ^{xxx} 0	6	10		
Eks. 2	a) 7	13	18	500-800	450-800
	b) 0	-	17		
Eks. 4	a) 0	6	13	400-600	400-600
	b) 0	0	5		
Eks. 6	a) 21	38	53	500-600	400-600
	b) 8	17	37		
Eks. 7	a) 7	15	21	400-600	400-600
	b) 0	9	16		
Eks. 12	a) 8	17	22	500-700	450-700
	b) 0	13	27		
Eks. 13	a) 0	6	14	500-600	400-600
	b) 0	0	7		
Eks. 14	a) -	0	10	450-700	400-700
	b) -	0	5		
Eks. 15	a) 9	17	32	500-800	400-800
	b) 0	5	12		
Eks. 20	a) 0	13	27		
	b) 0	8	14		
Eks. 21	a) 0	7	17		
	b) 0	0	6		
Eks. 22	a) 0	7	15		
	b) 0	0	6		
Eks. 23	a) 0	0	9		
	b) 0	0	3		
Eks. 24	a) 0	8	15		
	b) 0	0	7		

TABEL 1 (fortsat)

Inhiberende virkning på aggregation
af kanin-blodplader (%)

Prøvefor- bindelse (eksempel nr.)	Koncentration af prøveforbindelse i opløsning			Toxicitet LD ₅₀ på mus	(mg/kg)
	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁴ M		
Eks. 25	a) 0	0	12		
	b) 0	0	5		
Eks. 26	a) 0	0	8		
	b) 0	0	0		
Eks. 27	a) 8	16	81		
	b) 0	34	96		
Eks. 28	a) 6	15	77		
	b) 7	24	100		
Eks. 29	a) 4	17	81		
	b) 0	23	95		
Eks. 30	a) 0	12	20		
	b) 2	16	73		
Eks. 31	a) 6	13	30		
	b) 9	26	91		
Referenceforbindelse					
Acetylsali- cylsyre	a) 0	0	0	1100	1100
	b) 5	16	67		

* a): ADP-induceret aggregation af kanin-blodplader

** b): Collagen-induceret aggregation af kanin-blodplader

Benzocycloamidforbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen kan indgives enten som de eller i enhedsformer i kombination med konventionelle farmaceutiske bærere til dyr, fortrinsvis pattedyr, herunder mennesker. Egnede enhedsformer inkluderer sådanne orale indgivningsformer som tabletter, kapsler, pulvere, granulater og orale opløsninger; sublinguale og bukkale indgivningsformer; og parenterale indgivningsformer, som er nyttige til subcutan, intramuskulær eller intravenøs indgivning. For at opnå en ønsket virkning kan den indgivne dosis af den aktive ingrediens varieres over et så bredt område som fra omkring 0,1 til omkring 100 mg/kg legems-vægt pr. dag. Hver enhedsdosis kan indeholde fra omkring 1 til omkring 500 mg aktiv ingrediens i kombination med en farmaceutisk bærer. En sådan egnet dosis kan indgives 1-4 gange om dagen.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved de efterfølgende eksempler.

EKSEMPEL 1

Til 2,5 g 5-ethoxycarbonylmethoxy-3,4-dihydrocarbostyril sættes 8 ml ammoniakvand, og den resulterende blanding blev omrørt ved stuetemperatur i 1,5 timer til udfældning af krystaller. De udfældede krystaller blev opsamlet ved filtrering og derpå omkrystalliseret fra methanol, hvorved der blev opnået 1,5 g af et stof i form af farveløse nålelignende krystaller, smp. 293-297°C. Ved NMR-, IR- og elementanalyse blev det bekræftet, at stoffet var 5-carbamoylmethoxy-3,4-dihydrocarbostyril.

EKSEMPEL 2

Til 2 g 5-ethoxycarbonylmethoxy-3,4-dihydrocarbostyril sættes 6,8 ml isopropylamin og 10 ml vand, og den resulterende blanding blev omrørt ved stuetemperatur i 2 timer til udfældning af krystaller. De udfældede krystaller blev opsamlet ved filtrering og derpå omkrystalliseres fra ethanol, hvorved der blev opnået 0,5 g af et stof i form af farveløse nålelignende krystaller, smp. 208,5-209,5°C. Ved NMR-, IR- og elementanalyse blev det bekræftet, at stoffet var 5-(N-isopropylcarbamoyl)methoxy-3,4-dihydrocarbostyril.

EKSEMPEL 3

Til 2 g 5-ethoxycarbonylmethoxy-3,4-dihydrocarbostyril sættes 10 ml piperidin og 10 ml vand, og den resulterende blanding blev omrørt ved stuetemperatur i 2 timer. Derefter blev reaktionsvæsken koncentreret til tørhed, og koncentratet blev opløst i chloroform. Den resulterende opløsning blev vasket med vand og derpå tørret med vandfrit natriumsulfat, og chloroformet blev fjernet ved destillation. Remanensen blev omkrystalliseret fra ligroin/ethanol, hvorved der blev opnået 0,3 g af et stof i form af farveløse nålelignende krystaller, smp. 179-180,5°C. Ved NMR-, IR- og elementanalyse blev det bekræftet, at stoffet var 5-(1'-piperidinocarbonyl)methoxy-3,4-dihydrocarbostyril.

EKSEMPEL 4

Til 2 g 5-ethoxycarbonylmethoxy-3,4-dihydrocarbostyril sættes 6,9 ml morpholin og 10 ml vand, og den resulterende blanding blev omrørt ved stuetemperatur i 5 timer til udfældning af krystaller. De udfældede krystaller blev udvundet ved filtrering og derpå omkrystalliseret fra ethanol, hvorved der blev opnået 0,3 g af et stof i form af farveløse nålelignende krystaller, smp. 217-218,5°C. Ved NMR-, IR- og elementanalyse blev det bekræftet, at stoffet var 5-(1'-morpholinocarbonyl)methoxy-3,4-dihydrocarbostyril.

EKSEMPEL 5

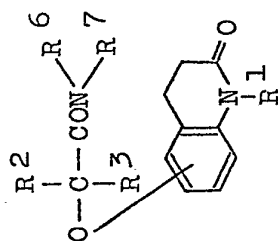
Til 2 g 5-ethoxycarbonylmethoxy-3,4-dihydrocarbostyril sættes 8,7 ml benzylamin og 13 ml vand, og den resulterende blanding blev omrørt ved stuetemperatur til udfældning af krystaller. De udfældede krystaller blev opsamlet ved filtrering og derpå omkrystalliseret fra ethanol, hvorved der blev opnået 1,9 g af et stof i form af farveløse nålelignende krystaller, smp. 242-243°C. Ved NMR-, IR- og elementanalyse blev det bekræftet, at stoffet var 5-(N-benzyl-carbamoyl)methoxy-3,4-dihydrocarbostyril.

EKSEMPEL 6-12

Ifølge proceduren fra eksempel 1 fremstilledes de forbindelser, som er angivet i tabel 2.

TABEL 2

Eksempel nr.	Stilling af substituent	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	Egenskaber	
							Krystalform	Smp. (°C)
6	6	H	H	H	H	H	Farveløse nålelig- nende krystaller	244 - 246,5
7	7	H	H	H	H	H	"	218 - 219
8	8	H	H	H	H	H	"	244 - 245,5
9	5	CH ₃	H	H	H	H	"	246 - 247,5
10	5	H	CH ₃	H	H	H	Farveløst amorft fast stof	268 - 269



TABEL 2 (fortsat)

11	5	H	CH ₃	CH ₃	H	H	Farveløse prismelig- nende krystaller	216 - 222,5
12	5	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Farveløse nålelignende Krystaller	184 - 186

EKSEMPEL 13

Til 2,6 g N-ethyl-5-(3'-ethoxycarbonyl)propoxy-3,4-dihydrocarbostyril sættes 10,5 ml benzylamin og 10 ml vand, og den resulterende blanding blev omrørt ved stuetemperatur i 2 timer til udfældning af krystaller. De udfældede krystaller blev opsamlet ved filtrering og derpå omkrystalliseret fra ethanol, hvorved der blev opnået 1,9 g N-ethyl-5-(3'-benzylcarbamoyl)propoxy-3,4-dihydrocarbostyril i form af et farveløst amorft fast stof, smp. 131-134°C.

EKSEMPEL 14

Til 2,6 g 8-(4'-ethoxycarbonyl)butoxycarbostyril sættes 8 ml ammoniakvand, og den resulterende blanding blev omrørt ved stuetemperatur i 1,5 timer til udfældning af krystaller. De udfældede krystaller blev opsamlet ved filtrering og derpå omkrystalliseret fra methanol, hvorved der blev opnået 2,1 g 8-(4'-carbamoyl)butoxycarbostyril i form af farveløse nålelignende krystaller, smp. 178-180°C.

Ifølge proceduren fra eksempel 13 fremstilledes de følgende forbindelser:

EKSEMPEL 15

6-[3'-(N-n-propylcarbamoyl)-2'-methylpropoxy]-3,4-dihydrocarbostyril, farveløst amorft fast stof, smp. 149-150°C.

EKSEMPEL 16

5-(3'-carbamoyl)propoxycarbostyril, farveløse nålelignende krystaller, smp. 252-255°C.

EKSEMPEL 17

Til 2 g 5-(3'-ethoxycarbonyl)propyloxy-N-methyl-2-oxyindol sættes 8 ml ammoniakvand, og blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 1,5 time til udfældning af krystaller. De udfældede krystaller blev opsamlet ved filtrering og derpå omkrystalliseret fra methanol, hvorved det blev opnået 1,6 g stof i form af farveløse

nålelignende krystaller, smp. 259-262 °C. Ved NMR-, IR- og elementanalyse blev det bekræftet, at stoffet var 6-(3'-carbamoyl)propoxy-N-methyl-2-oxindol.

EKSEMPEL 18

Til 2 g 5-(3'-ethoxycarbonyl)propyloxy-2-oxyindol sættes 6,8 ml isopropylamin og 10 ml vand, og blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 2 timer til udfældning af krystaller. De udfældede krystaller blev opsamlet ved filtrering og derpå omkrystalliseret fra ethanol, hvorved der blev opnået 0,7 g stof i form af farveløse nålelignende krystaller, smp. 115-117 °C. Ved NMR-, IR- og elementanalyse blev det bekræftet, at stoffet var 5-[3'-(N-isopropylcarbamoyl)propoxy]-2-oxyindol.

EKSEMPEL 19

Til 2 g 5-(3'-ethoxycarbonyl)propyloxy-2-oxyindol sættes 6,9 ml morpholin og 10 ml vand, og blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 5 timer til udfældning af krystaller. De udfældede krystaller blev opsamlet ved filtrering og derpå omkrystalliseret fra ethanol, hvorved der blev opnået 0,5 g stof i form af farveløse nålelignende krystaller, smp. 175-177 °C. Ved NMR-, IR- og elementanalyse blev det bekræftet, at stoffet var 5-(3'-morpholinocarbonyl)propoxy-2-oxyindol.

EKSEMPEL 20

Under lignende betingelser som dem, der blev anvendt i eksempel 17, og ved anvendelse af egnet udgangsmateriale blev der fremstillet følgende forbindelse:

5-Carbamoylmethoxy-2-oxyindol, smp. 235-237,5 °C.

EKSEMPEL 21-24

Under lignende betingelser som dem, der blev anvendt i eksempel 18, og ved anvendelse af egnede udgangsmaterialer blev der frem-

stillet følgende forbindelser:

EKSEMPEL 21: 4-[(3'-(N-isopropylcarbamoyl)propoxy]-N-methyl-
2-oxyindol, smp. 147,5-149 °C;

EKSEMPEL 22: 5-[3'-(N-isopropylcarbamoyl)propoxy]-N-benzyl-
2-oxyindol, smp. 132-133 °C;

EKSEMPEL 23: 7-[3'-(N-benzylcarbamoyl)ethoxy]-2-oxyindol,
smp. 262,5-264,5 °C;

EKSEMPEL 24: 5-[2'-methyl-3'-(N-propylcarbamoyl)propoxy]-2-
oxyindol, smp. 165,5-167,0 °C.

EKSEMPEL 25-26

Under lignende betingelser som dem, der blev anvendt i eksempel 19, og under anvendelse af egnede udgangsmaterialer blev der fremstillet følgende forbindelser:

EKSEMPEL 25: 5-morpholinocarbonylmethoxy-2-oxyindol, smp.
159-171 °C;

EKSEMPEL 26: 6-morpholinocarbonylmethoxy-2-oxyindol,
smp. 151-153,5 °C.

EKSEMPEL 27-31

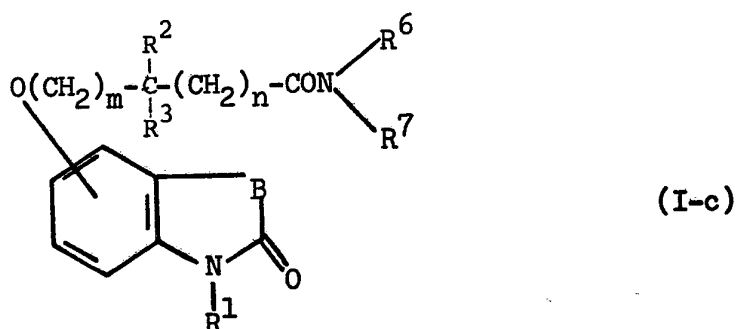
Under lignende betingelser som dem, der blev anvendt i eksempel 1, og under anvendelse af egnede udgangsmaterialer blev der fremstillet følgende forbindelser:

EKSEMPEL 27: 6-(1-piperidylcarbonyl)propoxy-3,4-dihydrocarbo-
styril, smp. 129-130 °C;

- EKS. 28: 6-(1-piperidylcarbonyl)propoxycarbostyryl,
smp. 170-172 °C;
- Eks. 29: 6-(β -phenethylaminocarbonyl)propoxycarbostyryl,
smp. 217,5-218,5 °C;
- Eks. 30: 6-(β -phenethylaminocarbonyl)propoxy-3,4-
dihydrocarbostyryl, smp. 167,5-169 °C;
- Eks. 31: 6-(1-piperazinylcarbonyl)propoxy-3,4-dihydro-
carbostyryl, smp. 120-123 °C.

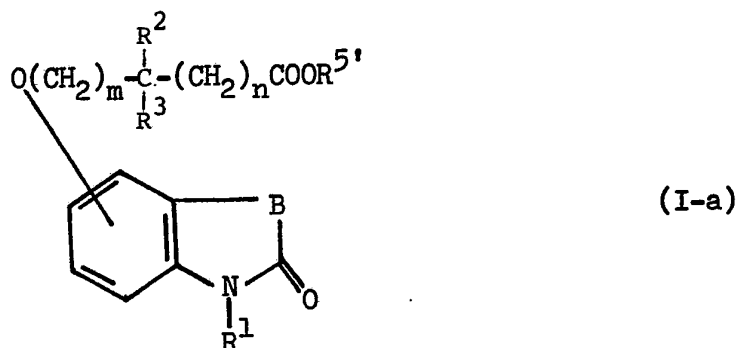
P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåde til fremstilling af benzocycloamid-derivater med den almene formel

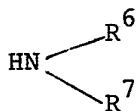


hvor R^1 betegner hydrogen, alkyl med 1-4 carbonatomer, alkenyl med 2-4 carbonatomer eller phenylalkyl med 1-4 carbonatomer i alkyldelen, B betyder $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}=\text{CH}-$, R^2 og R^3 er ens eller forskellige og betyder hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, R^6 og R^7 er ens eller forskellige og betyder hydrogen, alkyl med 1-4 carbonatomer eller phenylalkyl med 1-4 carbonatomer i alkyldelen, eller R^6 og R^7 sammen med nitrogenatomet danner en 5- eller 6-leddet heterocyclisk gruppe, som yderligere kan indeholde et nitrogen-, oxygen- eller svovlatom, og m og n hver for sig er 0 eller et positivt helt tal, idet $m + n$ er højst 3, k e n d e t e g n e t v e d,

at en forbindelse med formlen



hvor R^1 , B, R^2 , R^3 , m og n har den ovennævnte betydning, og R^5 betyder alkyl med 1-8 carbonatomer, cycloalkyl eller aralkyl, omsættes med en amin med formlen



hvor R^6 og R^7 har den ovennævnte betydning.

Frøndragne publikationer:
