



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 401/12
A 61 K 31/495
A 61 K 31/55

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

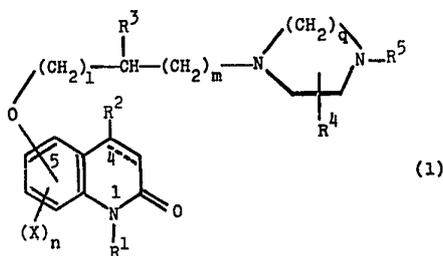
⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪ 641 455

⑲ Gesuchsnummer:	2953/79	⑲ Inhaber:	Otsuka Pharmaceutical Company, Limited, Chiyoda-ku/Tokyo (JP)
⑳ Anmeldungsdatum:	29.03.1979	㉓ Erfinder:	Kazuo Banno, Tokushima-shi (JP) Takafumi Fujioka, Itano-gun/Tokushima-ken (JP) Yasuo Oshiro, Tokushima-shi (JP) Kazuyuki Nakagawa, Tokushima-shi (JP)
㉑ Priorität(en):	30.03.1978 JP 53-37783	㉔ Vertreter:	A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel
㉒ Patent erteilt:	29.02.1984		
㉕ Patentschrift veröffentlicht:	29.02.1984		

⑤④ Carbostryril-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

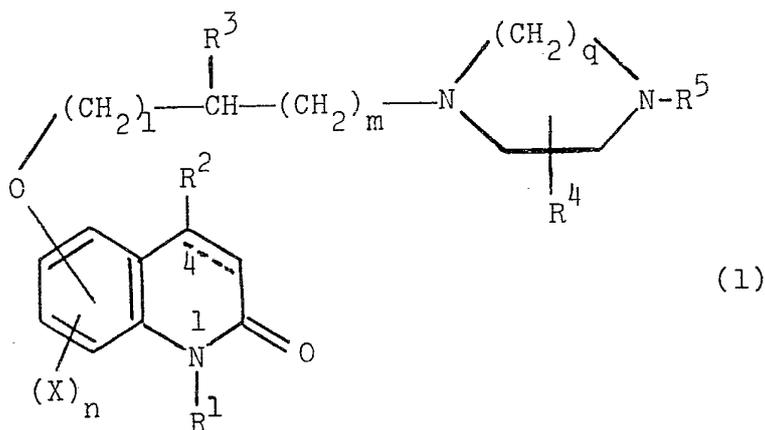
⑤⑦ Die Verbindungen entsprechen der Formel:



in welcher die Symbole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben; die basische Seitenkette befindet sich in 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Stellung. Die Herstellung erfolgt nach sieben verschiedenen Verfahren, die in Ansprüchen 31 bis 39 definiert sind. Die Verbindungen zeichnen sich insbesondere durch antihistaminische und das Zentralnervensystem dämpfende Eigenschaften aus. Sie können, beispielsweise in Form ihrer Säureadditionssalze, bei den entsprechenden therapeutischen Indikationen verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Carbostyryl-Derivat der Formel:



worin bedeuten:

R¹ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkynylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylalkylgruppe mit einer Alkylengruppe aus 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

R² ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe;

R³ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkanoyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine 3,4,5-Trimethoxybenzoyloxygruppe;

R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

R⁵ eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Phenylgruppe, die 1 bis 3 Substituenten aus der Gruppe Halogenatom, Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen tragen kann, eine substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Phenylgruppe oder Alkanoyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen als Substituent, eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Benzoylgruppe; wobei R⁵ keine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Phenylgruppe als Substituent bedeutet, wenn R² eine Phenylgruppe darstellt,

X ein Halogenatom;

n 0, 1 oder 2;

q 2 oder 3;

l und m jeweils 0 oder ganze Zahlen von 1 bis 6, wobei die Summe von l und m 6 nicht übersteigt; die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung in 3,4-Stellung des Carbostyrylgerüsts eine Einfach- oder Doppelbindung ist und die basische Seitenkette sich in 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Stellung befindet, sowie seine Säureadditionssalze.

2. Carbostyryl-Derivat und seine Säureadditionssalze gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R³ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist.

3. Carbostyryl-Derivat und seine Säureadditionssalze gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R³ eine Hydroxygruppe, eine Alkanoyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine 3,4,5-Trimethoxybenzoyloxygruppe ist.

4. Carbostyryl-Derivat und seine Säureadditionssalze gemäss Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass R⁵ eine Phenylgruppe ist, die 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogenatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4

20 Kohlenstoffatomen und eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, trägt.

5. Carbostyryl-Derivat und seine Säureadditionssalze gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R⁵ eine substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Phenylgruppe als Substituent ist.

6. Carbostyryl-Derivat und seine Säureadditionssalze gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R⁵ eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Hydroxygruppe oder einer Alkanoyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen als Substituent, eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Benzoylgruppe ist.

7. Carbostyryl-Derivat und seine Säureadditionssalze gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R⁵ eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Hydroxygruppe, Phenylgruppe oder Alkanoyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen als Substituent ist, oder eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Benzoylgruppe bedeutet.

8. Carbostyryl-Derivat und seine Säureadditionssalze gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die basische Seitenkette sich in 5- oder 7-Stellung befindet.

9. Carbostyryl-Derivat und seine Säureadditionssalze gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die basische Seitenkette sich in 4-, 6- oder 8-Stellung befindet.

10. Carbostyryl-Derivat und seine Säureadditionssalze gemäss Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die basische Seitenkette sich in 5-Stellung befindet.

11. Carbostyryl-Derivat und seine Säureadditionssalze gemäss Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die basische Seitenkette sich in 7-Stellung befindet.

12. 7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl,

7-[3-[2-(Methoxyphenyl)-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl,

7-[3-[4-(3-Chlorophenyl)-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl,

7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)-propoxy]-carbostyryl,

7-[3-[4-(2-Äthoxyphenyl)-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl,

1-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl,

7-[4-(4-Phenylpiperazinyl)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl,

5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl,

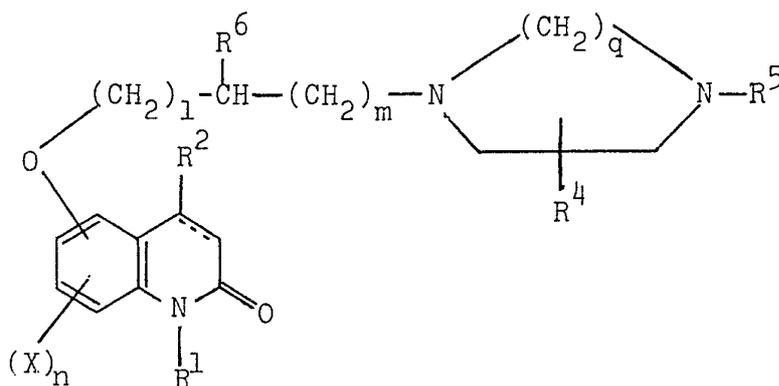
6-[3-(4-Phenylpiperazinyl)-propoxy]-carbostyryl,

7-[3-[4-(2-Chlorophenyl)-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl,

7-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl,
 8-Brom-5-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-carbostyryl,
 7-{3-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl]-propoxy}-carbostyryl,
 7-{3-[4-(4-Methylphenyl)-piperazinyl]-propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl,
 7-[3-(4-Benzylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl,
 1-Benzyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl,
 1-Benzyl-5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl als Verbindungen nach Anspruch 1.

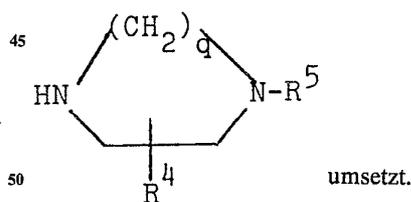
- 13. 7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl als Verbindung nach Anspruch 1.
- 14. 7-{3-[2-Methoxyphenyl]-piperazinyl}-propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl als Verbindung nach Anspruch 1.
- 15. 7-{3-[4-(3-Chlorphenyl)-piperazinyl]-propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl als Verbindung nach Anspruch 1.
- 16. 7-{3-[4-(2-Fluorphenyl)-piperazinyl]-propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl als Verbindung nach Anspruch 1.
- 17. 7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)-propoxy]-carbostyryl als Verbindung nach Anspruch 1.
- 18. 7-{3-[4-(2-Äthoxyphenyl)-piperazinyl]-propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl als Verbindung nach Anspruch 1.
- 19. 1-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-

- dihydrocarbostyryl als Verbindung nach Anspruch 1.
- 20. 7-[4-(4-Phenylpiperazinyl)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl als Verbindung nach Anspruch 1.
- 21. 5-[3-(Phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl als Verbindung nach Anspruch 1.
- 22. 6-[3-(4-Phenylpiperazinyl)-propoxy]-carbostyryl als Verbindung nach Anspruch 1.
- 23. 7-{3-[4-(2-Chlorphenyl)-piperazinyl]-propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl als Verbindung nach Anspruch 1.
- 24. 7-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl als Verbindung nach Anspruch 1.
- 25. 8-Brom-5-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-carbostyryl als Verbindung nach Anspruch 1.
- 26. 7-{3-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl]-propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl als Verbindung nach Anspruch 1.
- 27. 7-{3-[4-(4-Methylphenyl)-piperazinyl]-propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl als Verbindung nach Anspruch 1.
- 28. 7-[3-(4-Benzylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl als Verbindung nach Anspruch 1.
- 29. 1-Benzyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl als Verbindung nach Anspruch 1.
- 30. 1-Benzyl-5-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl als Verbindung nach Anspruch 1.
- 31. Verfahren zur Herstellung eines Carbostyrylderivates der Formel:



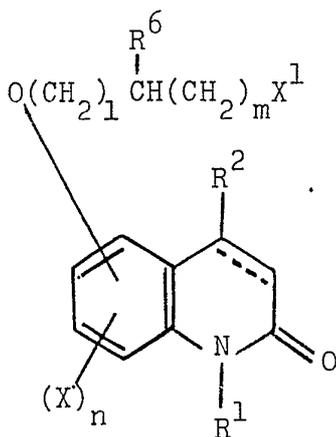
worin R¹, R², R⁴, R⁵, X, 1, m, n, q und die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung in 3,4-Stellung des Carbostyrylgerüsts die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, R⁶ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und die basische Seitenkette sich in 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Stellung befindet, mit der Massgabe, dass R⁵ keine substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Phenylgruppe als Substituent ist, wenn R² eine Phenylgruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:

worin X¹ ein Halogenatom oder eine Abgangsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel:

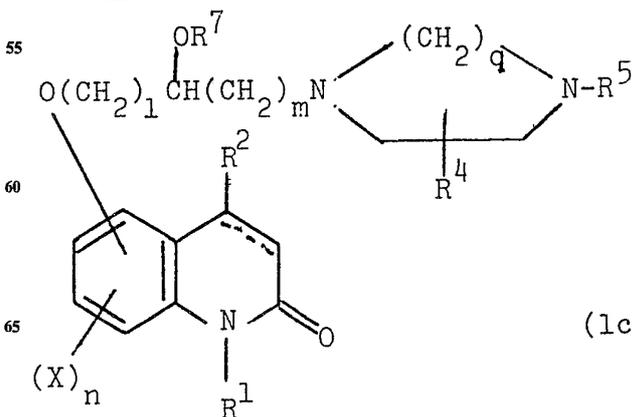


umsetzt.

32. Verfahren zur Herstellung eines Carbostyrylderivates der Formel:

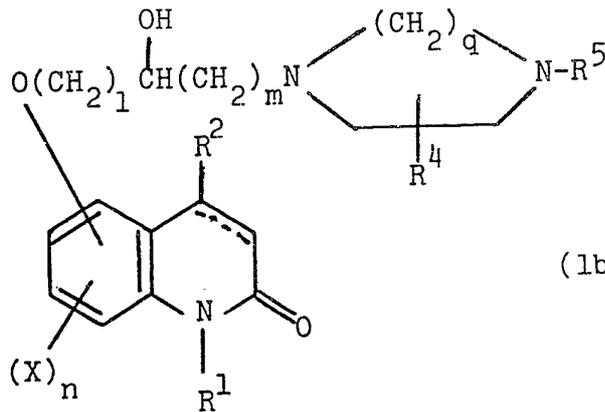


(2)



(1c)

worin R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , X , l , m , n , q und die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung in 3,4-Stellung des Carbostyrlgerüsts die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, R^7 eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine 3,4-5-Trimethoxybenzoylgruppe darstellt und die basische Seitenkette sich in 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Stellung befindet, wobei R^5 keine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Phenylgruppe als Substituent bedeutet, wenn R^2 eine Phenylgruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



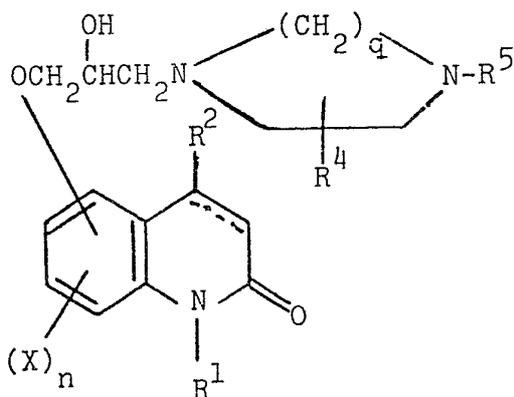
mit einer Verbindung der Formel:



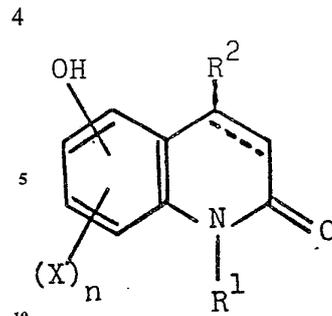
(4)

worin R^7 die vorher angegebene Bedeutung hat und X^2 ein Halogenatom darstellt, umgesetzt.

33. Verfahren zur Herstellung eines Carbostyrlderivates der Formel:



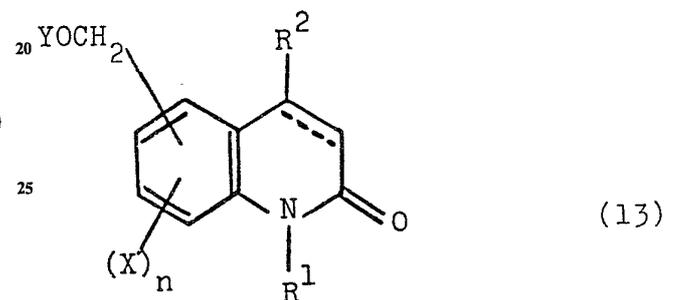
worin R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , X , n , q und die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung in 3,4-Stellung des Carbostyrlgerüsts die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und die basische Seitenkette sich in 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Stellung befindet, wobei R^5 keine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoff-⁶⁵atomen und einer Phenylgruppe als Substituent bedeutet, wenn R^2 eine Phenylgruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



mit einer Verbindung der Formel:



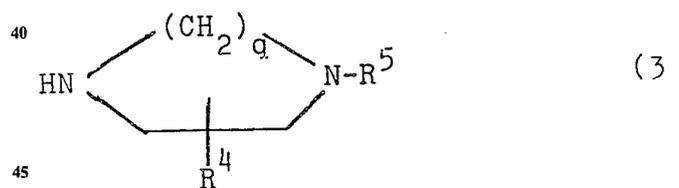
worin X^4 ein Halogenatom darstellt, unter Bildung einer Verbindung der Formel:



worin Y eine

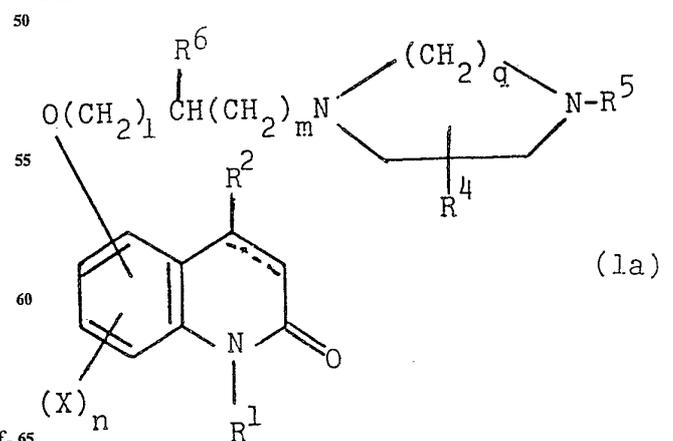


darstellt, umgesetzt und die erhaltene Verbindung mit einer Verbindung der Formel:



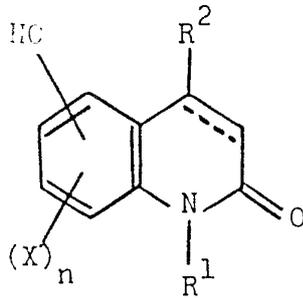
umsetzt.

34. Verfahren zur Herstellung eines Carbostyrlderivates der Formel:



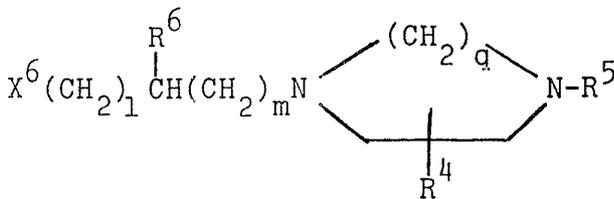
worin R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , X , l , m , n , q , die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung in 3,4-Stellung des Carbostyrlgerüsts die

vorher angegebenen Bedeutungen haben und die basische Seitenkette sich in 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Stellung befindet, wobei R^5 keine substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Phenylgruppe als Substituenten bedeutet, wenn R^2 für eine Phenylgruppe steht, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



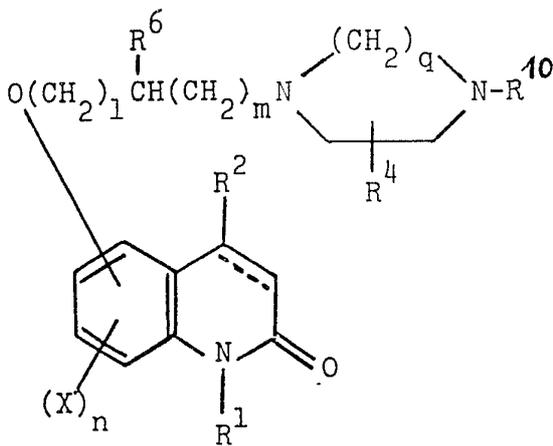
(10)

mit einer Verbindung der Formel:



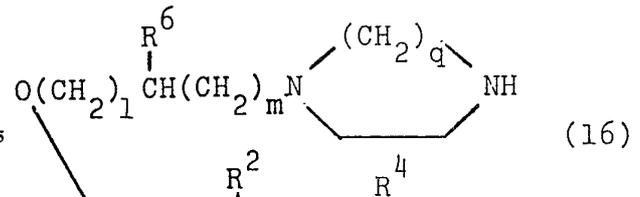
worin X^6 ein Halogenatom oder eine Abgangsgruppe darstellt, umsetzt.

35. Verfahren zur Herstellung von Carbostyrylderivaten der Formel:

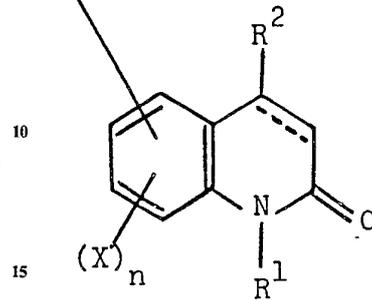


(1g)

worin R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , X , 1, m, n, q und die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung in 3,4-Stellung des Carbostyrylgerüsts die vorher angegebenen Bedeutungen haben, R^{10} eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die mit einer Phenylgruppe oder einer C_{1-4} -Alkanoyloxygruppe substituiert sein kann, oder eine C_{3-8} -Cycloalkylgruppe bedeutet und die basische Seitenkette sich in 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Stellung befindet, wobei R^{10} keine substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Phenylgruppe als Substituenten bedeutet, wenn R^2 für eine Phenylgruppe steht, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



(16)

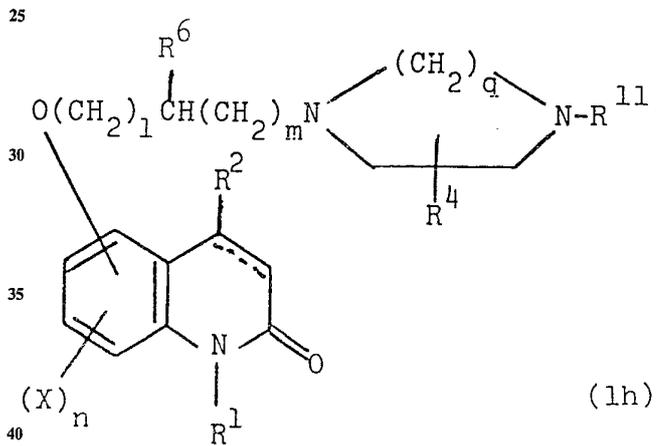


mit einer Verbindung der Formel:

$R^{10}X^7$ (17)

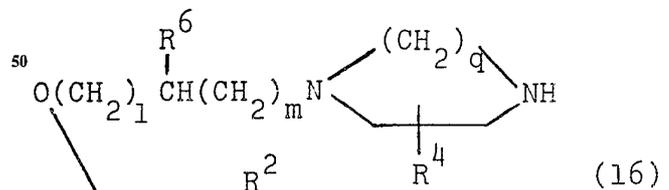
worin R^{10} die vorher angegebene Bedeutung hat und X^7 ein Halogenatom darstellt, umsetzt.

36. Verfahren zur Herstellung eines Carbostyrylderivates der Formel:

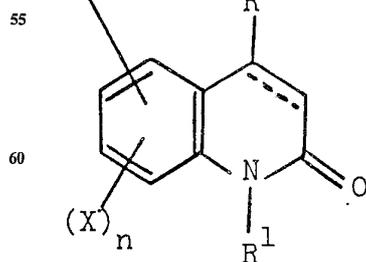


(1h)

worin R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , X , 1, m, n, q und die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung in 3,4-Stellung des Carbostyrylgerüsts die vorher angegebenen Bedeutungen haben, R^{11} eine C_{1-4} -Alkylgruppe oder eine Benzoylgruppe und die basische Seitenkette sich in 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Stellung befindet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



(16)



mit einer Verbindung der Formel:

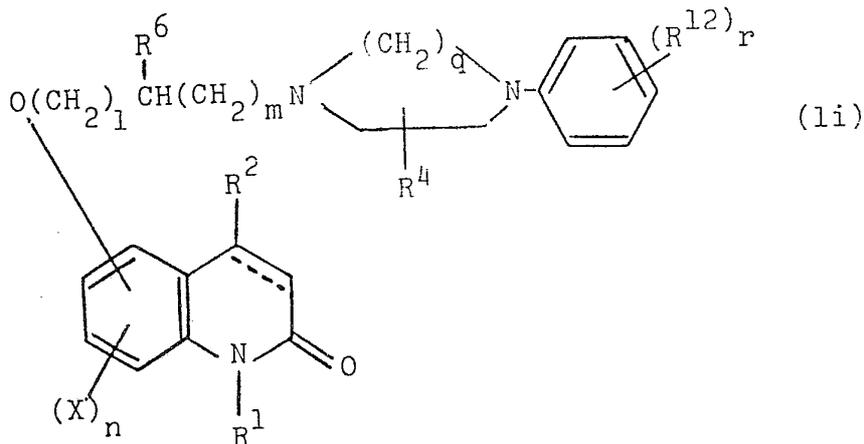
 $R^{11}X^8$

oder

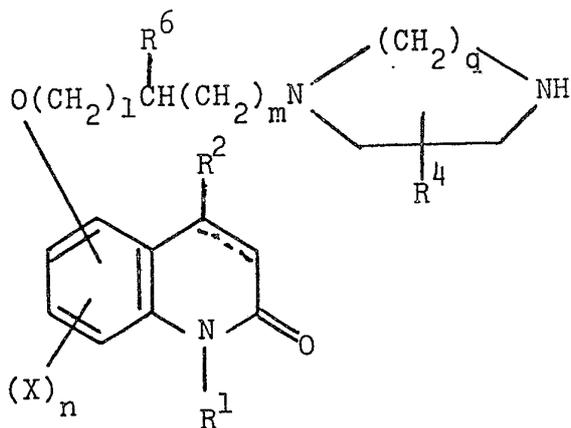
 $(R^{11})_2O$

worin R^1 die vorher angegebene Bedeutung hat und X^8 ein Halogenatom darstellt, umsetzt.

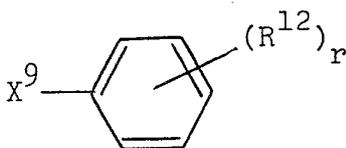
37. Verfahren zur Herstellung eines Carbostyrilderivates der Formel:



worin R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , X , 1 , m , n , q und die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung in 3,4-Stellung des Carbostyrilgerüsts die vorher angegebenen Bedeutungen haben, R^{12} ein Halogenatom, eine C_{1-4} -Alkylgruppe oder eine C_{1-4} -Alkoxygruppe darstellt, r 0, 1 oder 2 bedeutet und sich die basische Seitenkette in 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Stellung befindet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:

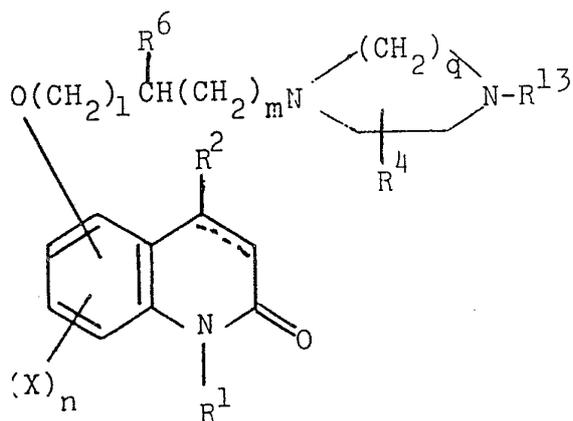


mit einer Verbindung der Formel:

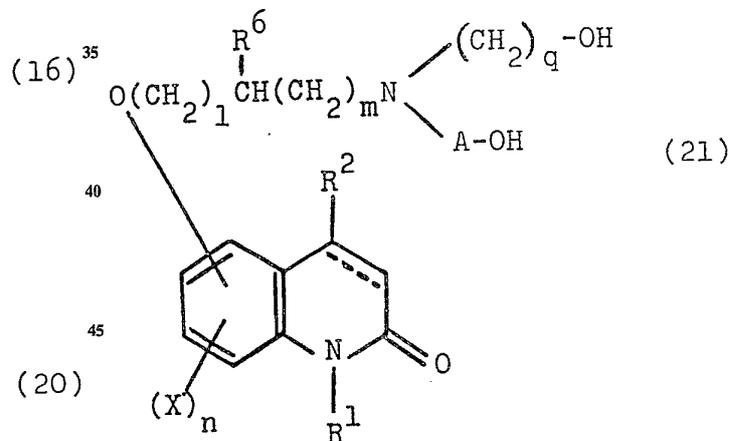


worin R^{12} und r die vorher angegebene Bedeutung haben und X^9 ein Halogenatom bedeutet, umsetzt.

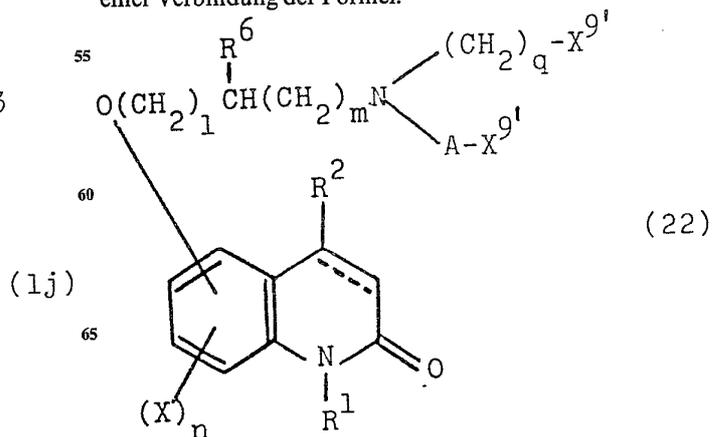
38. Verfahren zur Herstellung eines Carbostyrilderivates der Formel:



worin R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , X , 1 , m , n , q , die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung in 3,4-Stellung des Carbostyrilgerüsts und die Stellung der Seitenkette die vorher angegebenen Bedeutungen haben und R^{13} eine C_{3-8} -Cycloalkylgruppe, eine Phenylgruppe, die als Substituenten 1 bis 3 Halogenatome, C_{1-4} -Alkylgruppen oder C_{1-4} -Alkoxygruppen enthält, oder eine C_{1-4} Alkylgruppe, die als Substituenten eine Phenylgruppe oder eine C_{1-4} -Alkanoyloxygruppe enthält, und sich die basische Seitenkette in 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Stellung befindet, wobei R^{13} keine substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Phenylgruppe als Substituenten bedeutet, wenn R^2 für eine Phenylgruppe steht, darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



worin A eine Äthylengruppe ist, die als Substituenten eine C_{1-4} -Alkylgruppe tragen kann, mit einem Halogenierungsmittel oder einem Sulfonierungsmittel umgesetzt unter Bildung einer Verbindung der Formel:

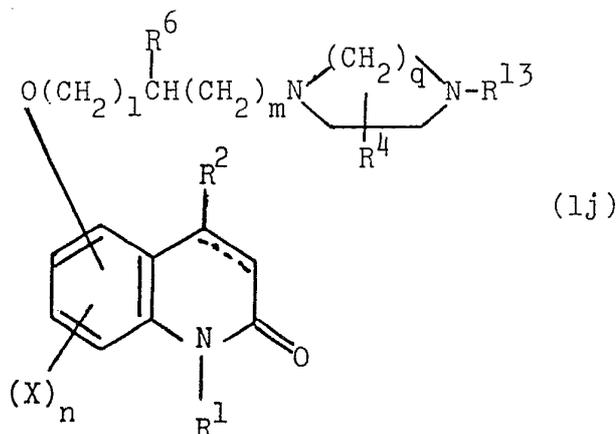


worin X^9 jeweils ein Halogenatom oder eine Gruppe $-SO_2-R$, worin R ein organischer Rest ist, bedeutet, und die erhaltene Verbindung mit einer Verbindung der Formel:

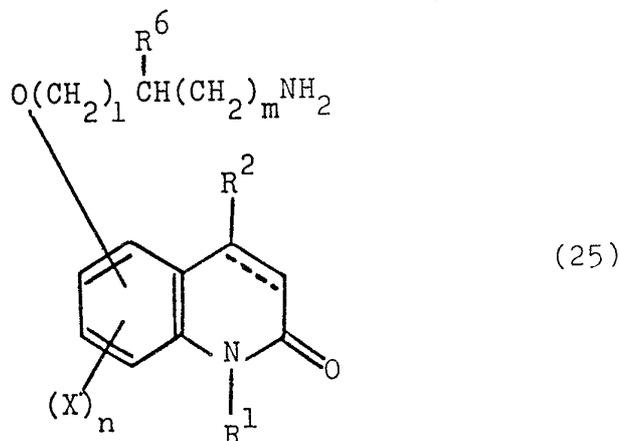


umsetzt.

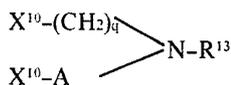
39. Verfahren zur Herstellung eines Carbostyriderivates der Formel:



worin $R^1, R^2, R^4, R^6, R^{13}, X, 1, m, n, q$, die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung in 3,4-Stellung des Carbostyridgerüsts und die Stellung der Seitenkette die vorher angegebenen Bedeutungen haben, und sich die basische Seitenkette in 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Stellung befindet, wobei R^{13} keine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Phenylgruppe als Substituent ist, wenn R^2 eine Phenylgruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



mit einer Verbindung der Formel:



worin R^{13}, A und Q die vorher angegebene Bedeutung haben und X^{10} ein Halogenatom oder eine Abgangsgruppe bedeutet, umsetzt.

40. Pharmazeutische Zubereitung zur Verwendung als das Zentralnervensystem dämpfendes Mittel, gekennzeichnet durch eine wirksame Menge eines Carbostyriderivates gemäss Anspruch 1 als aktiven Bestandteil neben pharmazeu-

Die Erfindung bezieht sich auf Carbostyrid-Derivate der im Anspruch 1 gegebenen Formel (1) mit den daselbst angegebenen Bedeutungen der Symbole, auf ihre Säureadditionssalze sowie auf Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen zur Verwendung als das Zentralnervensystem dämpfendes Mittel.

Die erfindungsgemässen Verbindungen weisen eine Antihistaminwirkung und eine dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem auf, weshalb sie als Antihistaminica und zur Dämpfung des zentralen Nervensystems nützlich sind.

Wie es in verschiedenen Artikeln der medizinischen und pharmazeutischen Literatur beschrieben ist, beispielsweise in Goodman, Gilman: «Pharmacology» (Band 1); «YAKUBUTSU CHIRYO NO KISO TO RINSHO» (Grundlagen und Klinisches der Pharmaco-therapie), Seiten 781-835 [herausgegeben durch Hirokawa Shoten Co., (1974)];

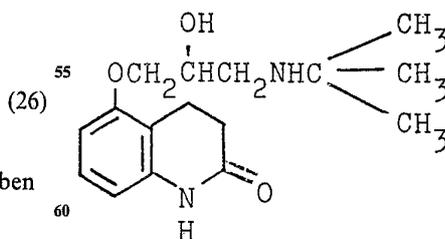
«SHIN-OYO YAKURIGAKU» (Neue angewandte Pharmakologie) by Hisashi Uno, Seiten 307 bis 319 [herausgegeben durch Nagai Shoten Co., (1970)]; «SHIN-YAKU TO RINSHO» (Zeitschrift für neue Heilmittel & Klinik), Band 20, Nr. 11, Seiten 129-133 (1971); und «KISO TO RINSHO» (Laboratorium und Klinik), Band 10, Nr. 10, Seiten 17-27 (1976), hemmt im allgemeinen ein Antihistaminmittel die Folgen einer konjugierten Histaminverbindung nicht, die durch die Antigen-Antikörperreaktion der Allergie gebildet wird, sondern hemmt die Kombination (durch kompetitiven Antagonismus) einer aktiven Histaminverbindung mit einem Histaminakzeptor, wodurch sich die Antihistaminwirkung ergibt. Daher sind die Antihistaminica gemäss der vorlie-

genden Erfindung wirksam als Behandlungsmittel und prophylaktische Mittel für verschiedenartige allergische Erkrankungen und Symptome, die sich durch die Kombination von Histamin und Histamin-Akzeptor ergeben, wie chronisches Niessen bzw. Schnupfen, Brennen der Augen, Nase und Kehle, allergische Symptome der Atemwege, Heuschnupfen, Polynosis, akute Urticaria (Jucken, Ödeme, Schwellungen und dergleichen), vasculäre Ödeme, Pruritus, atopische Dermatitis, Insektenstiche, Dermatitis der Berührungstypus, wie «Urushi Kabure», Urticaria bei Serum-

krankheit, ödemische Störungen, allergische Rhinitis, allergisches Conjunctivitis oder Corneitis. Darüber hinaus kann das Antihistaminmittel auch als Zusatzmittel zur Heilung der allgemeinen Anaphylaxie dienen, wobei Autacoide, die von Histamin verschieden sind, eine wichtige Rolle spielen können. Darüber hinaus kann ein Antihistaminmittel auch als Diagnosticum zur Messung der gastrischen Acidität dienen.

In der pharmazeutischen Literatur ist berichtet worden, dass 5-(3-tert. Butylamino-2-hydroxy)propoxy-3,4-dihydro-

carbostyridylhydrochlorid der folgenden Formel:



eine Antihistaminwirkung in gewissem Ausmass zeigt ($pA_2=5,02$), [OYO YAKURI (Angewandte Pharmakologie), Band 11, Nr. 4, Seiten 437-462 (1976)]. Darüber hinaus beschreibt die DE-OS 23 02 027 (die dem US-PS 3.910.924 entspricht) (2-Hydroxy-3-amino)propoxy-3,4-dihydro-car-

bostyryl-Derivate, die eine β -adrenergische Blockerwirkung aufweisen.

Andere Dihydrocarbostyrylderivate, insbesondere solche mit einer [(4-Hydroxylalkyl-1-piperazinyl)-alkoxy]-Seitenkette in der 7-Stellung, sind in GB-PS 1.212.174 oder DE-OS 1.932.384 (Cassella Farbwerke Mainkur AG) beschrieben worden; sie können als Ausgangsprodukte zur Herstellung neuer Verbindungen mit coronardilatierenden Eigenschaften verwendet werden. Ähnliche Dihydrocarbostyrylderivate mit derselben Seitenkette wie oben angegeben sind später als Antidepressiva beschrieben worden (US-PS 3.994.900; E.R. Squibb & Sons, Inc.).

Die Verbindung gemäss der Erfindung mit Antihistaminwirkung und dämpfender Wirkung auf das zentrale Nervensystem sind jedoch bislang nicht bekannt geworden.

Die dämpfenden Eigenschaften auf das zentrale Nervensystem der erfindungsgemässen Verbindungen zeigen sich unter anderem durch eine starke Hemmwirkung der Aggressivität der Maus, welche von anderen während eines langen Zeitraumes isoliert worden ist. Im Vergleich zu Diazepam, das als Verbindung mit starker derartiger Aktivität bekannt ist, weisen die Verbindungen eine aussergewöhnliche Hemmwirkung der Aggressivität der Maus auf, weshalb sie insbesondere als Sedativa, Anxiolytica und Mittel gegen manisch-depressive Psychosen brauchbar sind. Darüber hinaus bewirken sie eine starke Potenzierung der Anästhesie und des Schlafes, wenn sie in Kombination mit Anästhetica und Hypnotica eingesetzt werden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind auch für die Präanästhesie und als schlafinduzierende Agentien nützlich.

Die dämpfenden Eigenschaften auf das Zentralnervensystem zeigen sich insbesondere durch eine muskelrelaxierende Wirkung, Hemmwirkung gegenüber das Apomorphin-erzeugte Erbrechen, eine Ptosiswirkung, eine hypothermische Wirkung, Hemmung der Spontanmotilität, eine Hemmung der Hypermotilität von Ratten, eine Anti-methamphetaminwirkung, eine Herabsetzung der Toxizität der Methanphetamingruppe, eine analgetische Wirkung und eine Anti-Nordrenalinwirkung. Jedoch haben sie nur schwache Anticholinwirkung, Cardioinhibitorwirkung und kataleptische Wirkung. Daher sind die erfindungsgemässen Verbindungen zur Dämpfung des zentralen Nervensystems wie als zentrale Muskelrelaxantien, schlafinduzierende Mittel, präoperative Mittel, Antischizophreniemittel, Sedativa, Anxiolytica, Mittel gegen manisch-depressive Psychosen, Antipyretica, Analgetica und Depressiva nützlich, ohne dass sie Nebenwirkungen, wie Durstgefühl, Konstipation, Tachycardie, Parkinsonismus und/oder verzögerte Dyscinesie zeigen, die durch herkömmliche Steuerungsagentien für das zentrale Nervensystem gezeigt werden.

Die Bezeichnung «eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen» bedeutet eine Alkylgruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann und 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, wobei die Beispiele Methylgruppen, Äthylgruppen, Propylgruppen, Isobutylgruppen, Butylgruppen, Isobutylgruppen, tert.-Butylgruppen, sec.-Butyl-pentylgruppen, Hexylgruppen und dergleichen umfassen.

Die Bezeichnung «eine Alkenylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen» bedeutet eine Alkenylgruppe, die eine gerade oder verzweigte Kette aufweisen kann, mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Beispiele eine Vinylgruppe, Allylgruppe, 2-Butenylgruppe, 1-Methyl-allylgruppe und dergleichen umfassen. Beispiele für die Bezeichnung «eine Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen» umfassen Äthylgruppen, 2-Propynylgruppen, 2-Butynylgruppen, 1-Methyl-2-propynylgruppen und dergleichen. Die Bezeichnung «eine Phenylalkylgruppe, deren Alkylgruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist» bedeutet eine Phenylalkyl-

gruppe, die aus einer Phenylgruppe mit einer Alkylgruppe zusammengesetzt ist, die geradkettig oder verzweigt sein kann und 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, wobei die Beispiele die Benzyl, 2-Phenäthylgruppe, 1-Phenäthylgruppe, 3-Phenylpropylgruppe, 4-Phenylbutylgruppe, 1,1-Dimethyl-2-phenäthylgruppe und dergleichen umfassen. Die Bezeichnung «eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen» bedeutet eine Alkylgruppe mit gerader oder verzweigter Kette mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Beispiele hierfür Methylgruppen, Äthylgruppen, Propylgruppen, Isopropylgruppen, Butylgruppen, Isobutylgruppen, tert.-Butylgruppen und dergleichen umfassen. Die Beispiele für die Bezeichnung «ein Halogenatom» umfassen das Fluor-, Chlor-, Brom- und Jodatome. Die Bezeichnung «eine Alkanoyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen» bedeutet eine Alkanoyloxygruppe mit gerader oder verzweigter Kette mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Beispiele hierfür die Formyloxygruppe, die Acetyloxygruppe, Propionyloxygruppe, Butyryloxygruppe und dergleichen umfassen. Die Bezeichnung «C₃₋₈ Cycloalkylgruppe» bedeutet eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, wobei die Beispiele hierfür die Cyclopropylgruppe, Cyclopentylgruppe, Cyclohexylgruppe, Cycloheptylgruppe, Cyclooctylgruppe und dergleichen umfassen.

Die Bezeichnung «C₁₋₄ Alkoxygruppe» bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Beispiele die Methoxygruppe, Äthoxygruppe, Propoxygruppe, Isopropoxygruppe, Butoxygruppe, Isobutoxygruppe, tert.-Butoxygruppe und dergleichen umfassen.

Bezüglich der konkreten Beispiele für eine Phenylgruppe, die ein bis drei Substituentengruppen aufweisen kann, die unter Halogengruppen, C₁₋₄Alkylgruppen und C₁₋₄Alkoxygruppen ausgewählt sind, können die Phenylgruppe, 2-Methoxyphenylgruppe, 4-Methoxyphenylgruppe, 3-Methoxyphenylgruppe, 2-Äthoxyphenylgruppe, 4-Butoxyphenylgruppe, 3,4-Dimethoxyphenylgruppe, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 3-Isopropoxyphenylgruppe, 2-Methylphenylgruppe, 3-Methylphenylgruppe, 4-Methylphenylgruppe, 2-Äthylphenylgruppe, 4-Butylphenylgruppe, 3,4-Diäthylphenylgruppe, 3,4,5-Trimethylphenylgruppe, 2-Chlorphenylgruppe, 3-Bromphenylgruppe, 4-Fluorphenylgruppe, 3-Chlorphenylgruppe, 4-Chlorphenylgruppe, 2-Fluorphenylgruppe, 3,4-Dichlorphenylgruppe, 3,4,5-Trichlorphenylgruppe, 4-Chlor-3-methylphenylgruppe, 2-Methoxy-3-chlorphenylgruppe, 4-Bromphenylgruppe, 2-Bromphenylgruppe, 4-Jodphenylgruppe und dergleichen erwähnt werden.

Die Bezeichnung «C₁₋₄ Alkanoylgruppe» bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Beispiele hierfür die Formylgruppe, Acetylgruppe, Propionylgruppe, Butyrylgruppe, Isobutyrylgruppe und dergleichen umfassen.

Die konkreten Beispiele für die C₁₋₄Alkylgruppe, die eine Substituentengruppe, wie die Hydroxygruppe, Phenylgruppe oder C₁₋₄Alkanoyloxygruppe aufweisen können, umfassen die Hydroxymethylgruppe, 2-Hydroxyäthylgruppe, 3-Hydroxypropylgruppe, 4-Hydroxybutylgruppe, 2-Hydroxypropylgruppe, Acetyloxymethylgruppe, 2-Acetyloxyäthylgruppe, 2-Propionyloxyäthylgruppe, 3-Acetyloxypropylgruppe, 4-Butyloxybutylgruppe, 2-Acetyloxypropylgruppe, Benzylgruppe, 2-Phenäthylgruppe, 1-Phenäthylgruppe, 3-Phenylpropylgruppe, 4-Phenylbutylgruppe, 1,1-Dimethyl-2-phenäthylgruppe und dergleichen.

Nachstehend sind repräsentative Beispiele der Verbindungen der Erfindung angeführt. Die Bezeichnung «3,4-Dehydroverbindung», die in den jeweiligen Verbindungen aufgeführt wird, bedeutet, dass die Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung zwischen den 3- und 4-Stellungen in dem Carbostyryl-

rilgerüst eine Doppelbindung darstellt. Beispielsweise wird 5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und 5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl hier beschrieben als «5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und dessen 3,4-Dehydroverbindung».

6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 6-[3-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-[4-Hydroxy-5-(4-phenylpiperazinyl)pentylloxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Methyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Äthyl-6-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Methyl-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Methyl-8-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-(3-Methylbutyl)-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Hexyl-6-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Allyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-(2-Butenyl)-6-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Allyl-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Benzyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-(3-Phenylpropyl)-5-[2-hydroxy-3-(4-methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-(4-Phenylbutyl)-6-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Benzyl-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Benzyl-8-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Methyl-5-brom-6-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 6-Fluor-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Benzyl-5-chlor-8-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 6,8-Dichlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 6-Chlor-8-brom-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Methyl-5,6-dibrom-8-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Methyl-5-[2-hydroxy-3-[4-(2-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 6-[2-Hydroxy-3-[4-(3-bromophenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung

7-[2-Hydroxy-3-[4-(4-fluor-phenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 5-[2-Hydroxy-3-[4-(2-methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Benzyl-6-[2-hydroxy-3-[4-(3-methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Methyl-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-äthylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 6-[2-Hydroxy-3-[4-(2-propylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 5-[2-Hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Methyl-6-[2-hydroxy-3-[4-(3-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-[2-Hydroxy-3-[4-(4-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 6-[2-Hydroxy-3-[4-(2-äthoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 8-Chlor-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Methyl-6-chloro-7-[2-hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Allyl-6-chlor-7-[2-hydroxy-3-[4-(4-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 6-Chlor-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 6,8-Dibrom-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 5-(4-Phenylpiperazinylmethoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 5-[2-(4-Phenylpiperazinyl)äthoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-[2-(4-Phenylpiperazinyl)äthoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 8-[2-(4-Phenylpiperazinyl)äthoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 6-[7-(4-Phenylpiperazinyl)heptyloxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 5-[4-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-[4-(4-Phenylpiperazinyl)butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 6-[5-(4-Phenylpiperazinyl)pentylloxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 8-[5-(4-Phenylpiperazinyl)pentylloxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-[6-(4-Phenylpiperazinyl)hexylloxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Methyl-5-[2-(4-Phenylpiperazinyl)äthoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Methyl-6-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Hexyl-6-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung

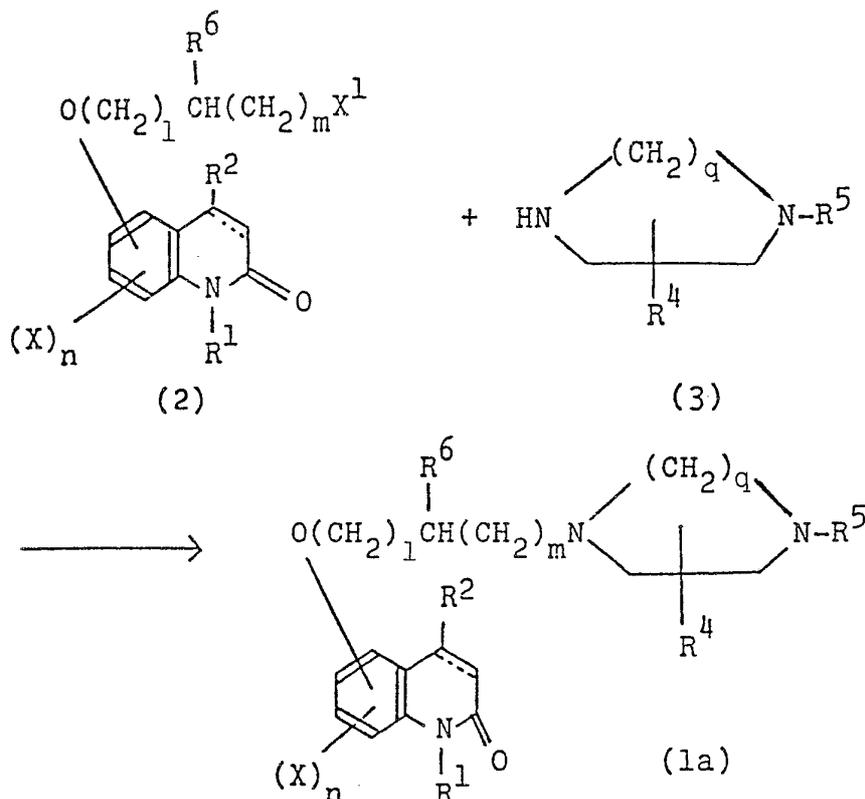
- drocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-{3-[4-(1-Phenyläthyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-{3[4(4-Phenylbutyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 5-{2-Hydroxy-3-[4-(2-acetyloxyäthyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-{3-[4-(2-Acetyloxyethyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 8-{2-Methyl-3-[4-(2-acetyloxyethyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 4-{3-[4-(2-Acetyloxyethyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-{3-[4-(4-Butyryloxybutyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Methyl-7-{3-[4-(2-acetyloxyethyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 4-Phenyl-7-{3-[4-(2-acetyloxyethyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-{2-Hydroxy-3-[4-(2-acetyloxyethyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 5-{2-Acetyloxy-3-[4-(2-hydroxyäthyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-{3-[4-(2-Hydroxyäthyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-{3-[4-(4-Hydroxybutyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-{3-[4-(1-Hydroxyäthyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 4-{2-[4-(2-Hydroxyäthyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 4-Methyl-7-{3-[4-(2-hydroxyäthyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-{2-Hydroxy-3-[4-(2-hydroxyäthyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 5-[3-(4-Benzoylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-[2-Acetyloxy-3-(4-benzoylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-[3-(4-Benzoylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 8-[3-(4-Benzoylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Methyl-7-[3-(4-benzoylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 4-Phenyl-7-[3-(4-benzoylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-(2-Propinyl)-5-[2-(4-benzoylpiperazinyl)ethoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 6-Chlor-5-[4-(4-benzoylpiperazinyl)butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 5-[3-(4-Acetylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-[3-(4-Acetylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 8-[2-Acetyloxy-3-(4-acetylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Benzyl-7-[3-(4-acetylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 4-Methyl-7-[3-(4-acetylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 4-[3-(4-Acetylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-[3-(4-Butyrylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Methyl-[4-(4-propionylpiperazinyl)butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 8-Brom-5-[3-(4-acetylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-[3-(4-Phenyl-hexahydro-1,4-diazepin-1-yl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 6-[3-(4-Phenyl-hexahydro-1,4-diazepin-1-yl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 5-[3-(4-Phenyl-hexahydro-1,4-diazepin-1-yl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 4-[4-(4-Phenyl-hexahydro-1,4-diazepin-1-yl)butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 10 7-{3-[4-(2-Methoxyphenyl)-hexahydro-1,4-diazepin-1-yl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 6-{2-[4-(4-Chlor-phenyl)-hexahydro-1,4-diazepin-1-yl]äthoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 15 7-[3-(4-Benzyl-hexahydro-1,4-diazepin-1-yl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-[2-Hydroxy-3-(4-phenyl)-hexadihydro-1,4-diazepin-1-yl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 20 5-[2-Methyl-3-(4-phenyl-hexahydro-1,4-diazepin-1-yl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Methyl-7-[3-(4-phenyl-hexahydro-1,4-diazepin-1-yl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 25 1-Benzyl-7-[3-(4-phenyl-hexahydro-1,4-diazepin-1-yl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 4-Phenyl-7-[3-(4-phenyl-hexahydro-1,4-diazepin-1-yl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 30 8-Chlor-5-[3-(4-phenyl-hexahydro-1,4-diazepin-1-yl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-{2-Hydroxy-3-[4-(4-chlor-phenyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 35 6-Chlor-7-{2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 4-Methyl-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 6-{3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 45 1-Methyl-5-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 5-{2-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]äthoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 8-{3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 50 7-[3-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 5-{3-[4-(2-Äthoxyphenyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 6-Chlor-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 6-Brom-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-[3-[4-(2-Chlor-phenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-[3-[4-(3-Chlor-phenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-[3-[4-(4-Chlor-phenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 65 1-Allyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 1-Hexyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung

1-Benzyl-5-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro-carbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-{3-[4-(3-Fluor-phenyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydro-carbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 5-{3-[4-(2-Fluor-phenyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydro-carbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 7-{3-[4-(2-Fluor-phenyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydro-carbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 5-{3-[4-(3-Fluor-phenyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydro-

carbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung
 5-{3-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl und deren 3,4-Dehydroverbindung.

5 Erfindungsgemäss werden die Verbindungen nach den Verfahren gemäss Ansprüchen 31 bis 39 hergestellt; diese Verfahren werden durch die folgenden Reaktionsschemen dargegeben; darin haben die verschiedenen Symbole die oben angegebenen Bedeutungen.

Reaktionsschema 1



R^6 ist ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und X^1 ist ein Halogenatom oder eine Abgangsgruppe, wie eine Mesityloxygruppe oder eine Tosyloxygruppe.

Wie in dem Reaktionsschema 1 dargestellt, wird die Verbindung der allgemeinen Formel (1a) (worin R^3 eine andere Bedeutung als eine Alkanoyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine 3,4,5-Trimethoxybenzoyloxygruppe, wie sie in der allgemeinen Formel (1) angegeben wurden, hat) hergestellt, indem man ein Halogenalkoxycarbostyryl-Derivat der allgemeinen Formel (2) mit einem Amin-Derivat der allgemeinen Formel (3), das einfach und in bekannter Weise, oder in zu bekannten Methoden ähnlicher Weise hergestellt werden kann, umsetzt.

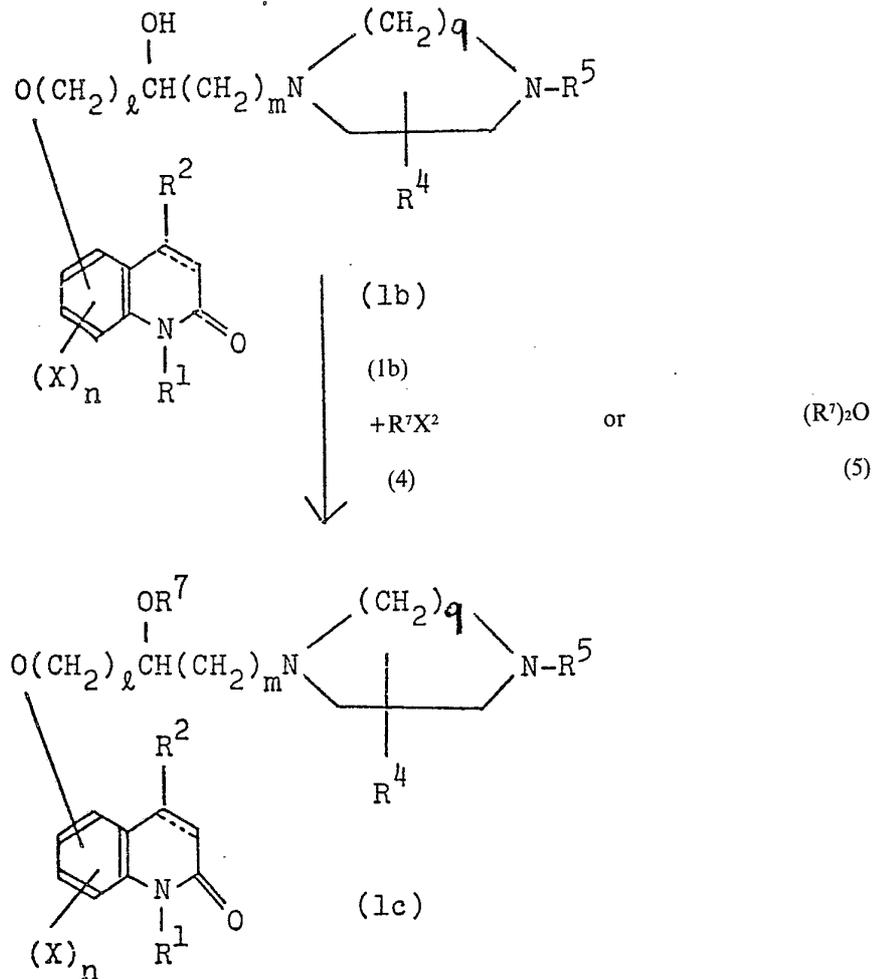
Die Umsetzung zwischen einer Verbindung der allgemeinen Formel (2) und einer Verbindung der allgemeinen Formel (3) kann in Abwesenheit oder in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels bei Raumtemperatur bis zu 200°C, vorzugsweise bei Temperaturbedingungen im Bereich von 60 bis 120°C im Laufe von mehreren Stunden bis zu 24 h beendet werden. Als inerte Lösungsmittel kann man einen Äther, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Äthylenglycol, Dimethyläther und dergleichen, einen aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol, Xylol und dergleichen, einen Niedrigalkohol, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol und dergleichen, oder ein aprotisches polares Lösungsmittel, wie

Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und dergleichen verwenden.

Die Umsetzung wird vorzugsweise unter Verwendung einer basischen Verbindung als Dehydrohalogenierungsmittel durchgeführt. Die bei der Umsetzung verwendete basische Verbindung kann aus einer grossen Vielzahl bekannter basischer Verbindungen ausgewählt werden, z. B. aus Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat, Natriumamid, Natriumhydrid, einem tert.-Amin, wie Triäthylamin, Tripropylamin, Pyridin oder Chinolin. Die Umsetzung kann auch unter Verwendung eines Alkalijodids, wie Kaliumjodid oder Natriumjodid als Reaktionsbeschleuniger durchgeführt werden. Das Verhältnis der Menge der Verbindung der allgemeinen Formel (2) zu der Verbindung der allgemeinen Formel (3) bei der obigen Umsetzung unterliegt keiner besonderen Beschränkung und kann innerhalb eines weiten Bereiches gewählt werden, aber im allgemeinen ist es wünschenswert, die letztere äquimolar oder im Überschuss, vorzugsweise äquimolar bis zu der fünffachen molaren Menge der ersteren Verbindung, insbesondere äquimolar zum 1,2fachen der molaren Menge der ersteren Verbindung zu verwenden.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel (1c) (worin R^3 in der allgemeinen Formel (1) eine Alkanoyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine 3,4,5-Trimethoxybenzoyloxygruppe ist), wird durch ein Verfahren hergestellt, das durch das folgende Reaktionsschema 2 wiedergegeben wird.

Reaktionsschema 2



X^2 bedeutet ein Halogenatom und R^7 eine Alkaloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine 3,4,5-Tri-methoxybenzoylgruppe.

Man stellt somit eine Verbindung der allgemeinen Formel (1c) gemäss der Erfindung her, indem man ein Hydroxyalkoxycarbostyryl-Derivat der allgemeinen Formel (1b) mit einem Säurehalogenid oder einem Säureanhydrid der allgemeinen Formeln (4) oder (5) umsetzt.

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (1b) mit einer Verbindung der allgemeinen Formeln (4) oder (5) kann in Gegenwart oder in Abwesenheit eines geeigneten Lösungsmittels und in Gegenwart oder in Abwesenheit einer geeigneten basischen Verbindung erfolgen. Vorzugsweise wird die Umsetzung in Gegenwart einer basischen Verbindung durchgeführt.

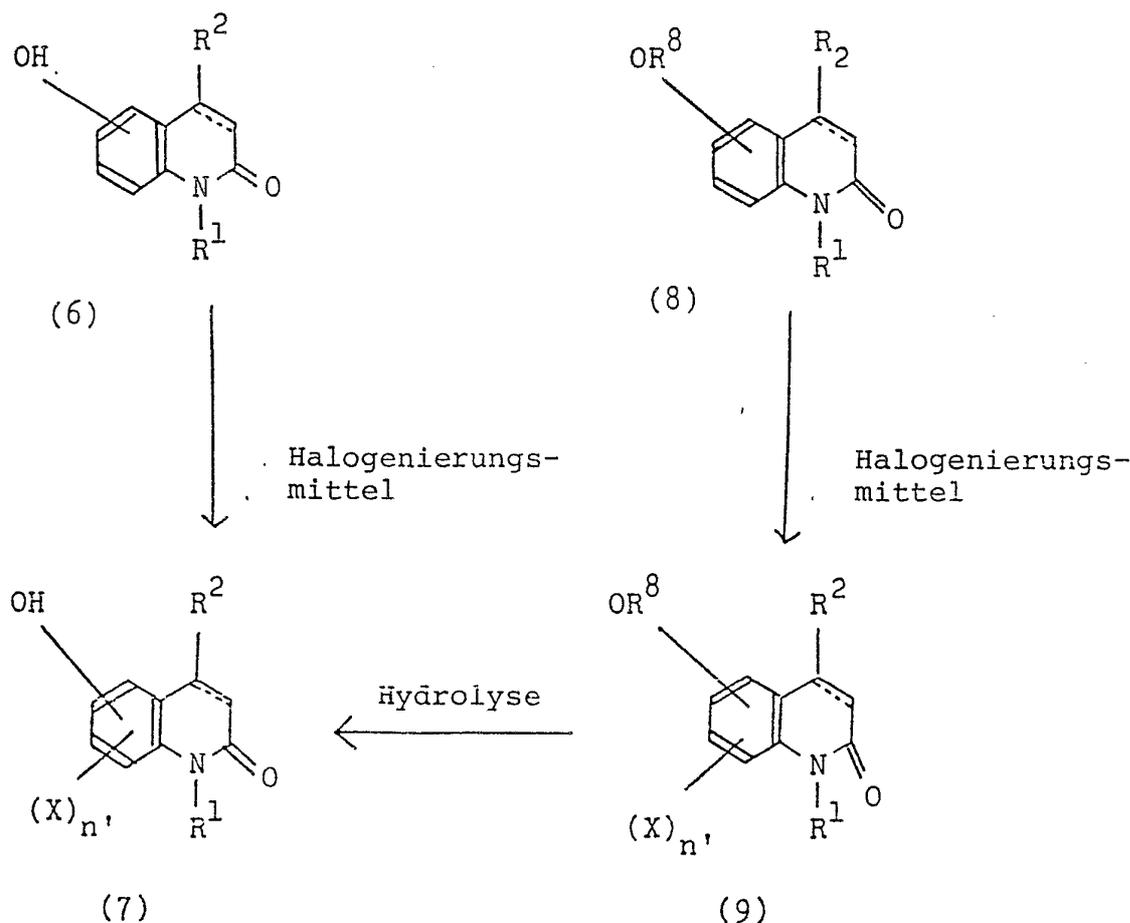
Als Lösungsmittel kann bei der obigen Reaktion ein aromatischer Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol oder Xylol, ein Halogenkohlenwasserstoff, wie Chloroform oder Methylchlorid, Aceton, Pyridin, Dimethylsulfoxid,

Dimethylformamid und dergleichen verwendet werden. Als basische Verbindung kann bei der oben erwähnten Umsetzung ein tert.-Amin, wie Triäthylamin oder Pyridin, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Natriumhydrid und dergleichen verwendet werden.

Das Verhältnis der Menge einer Verbindung der allgemeinen Formeln (4) oder (5) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (1b) kann so sein, dass die erstere in einer wenigstens äquimolaren Menge der letzteren, vorzugsweise in einer äquimolaren bis zur 5fach molaren Menge der letzteren verwendet wird. Die obige Reaktion wird bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur bis 150°C , vorzugsweise im Bereich zwischen Raumtemperatur und 100°C mehrere Stunden, bis zu 15 Stunden, durchgeführt.

Das bei der vorliegenden Erfindung verwendete Ausgangsmaterial ist eine Verbindung der allgemeinen Formel (2) und schliesst bekannte Verbindungen (US-PS 4 072 683) oder neue Verbindungen ein und kann nach den folgenden Reaktionsschemata 3 und 4 in einfacher Weise hergestellt werden:

Reaktionsschema 3



n' bedeutet 1 oder 2, R^8 bedeutet eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

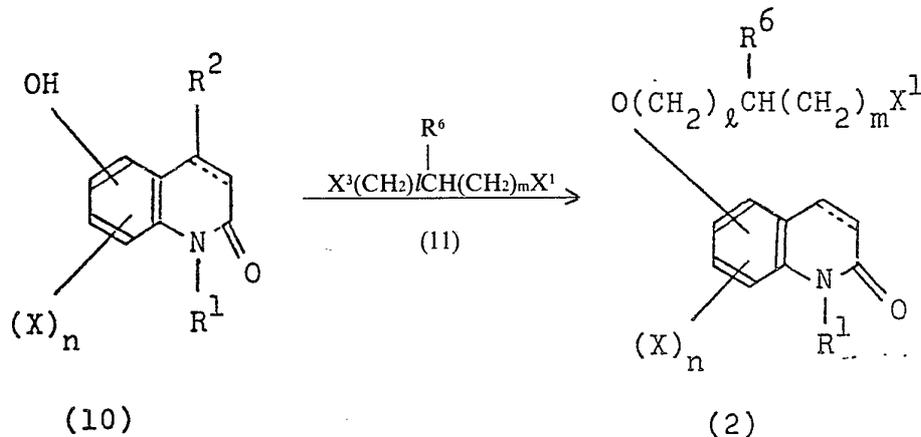
Im Reaktionsschema 3 erhält man eine Verbindung der allgemeinen Formel (7) durch Umsetzen eines Hydrocarbonsyrils der allgemeinen Formel (6) mit einem Halogenierungsmittel oder durch Hydrolyse einer Verbindung der allgemeinen Formel (9), die durch Umsetzen eines Alkoxy- oder Alkanoyloxycarbonsyrils der allgemeinen Formel (8) mit einem Halogenierungsmittel hergestellt wird. Die vorerwähnte Halogenierungsreaktion kann unter Verwendung bekannter Halogenierungsmittel erfolgen. Beispiele für solche Halogenierungsmittel sind Fluor, Chlor, Brom, Jod, Xenondifluorid, Sulfurylchlorid, Natriumhypochlorit, unterchlorige Säure, unterbromige Säure, Bleichpulver, Jodchlorid und dergleichen. Die Menge des Halogenierungsmittels wird innerhalb eines breiten Bereiches so ausgewählt, wie die Anteile der Halogenatome, die in die Verbindungen (6) oder (8) eingeführt werden sollen, es erfordern. Falls ein Halogenatom eingeführt werden soll, wird das Halogenierungsmittel im allgemeinen äquimolar oder im Überschuss, vorzugsweise in einer 1- bis 1,5fachen molaren Menge der Ausgangsverbindung eingesetzt. Werden 2 Halogenatome eingeführt, so wird das Halogenierungsmittel in einer 2fach molaren Menge bis zu einem grossen Überschuss, vorzugsweise in einer 2- bis 3fachen molaren Menge der jeweiligen Ausgangsverbindung eingesetzt. Die Halogenierungsreaktion wird im allgemeinen in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Wasser, Methanol, Äthanol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Essigsäure oder eine Mischung davon, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur unterliegt keiner besonderen Beschränkung und kann in einem weiten Bereich gewählt werden, jedoch liegt sie im allgemeinen bei rund -20 bis

100°C , vorzugsweise 0°C bis Raumtemperatur. Die Reaktion verläuft innerhalb einer Zeit von 30 Minuten bis 20 h vollständig.

Die Hydrolysereaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel (9) variiert je nach der Art von R^8 in der Formel (9). Ist R^8 z.B. eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, so wird die Hydrolyse unter Bedingungen einer üblichen Hydrolysereaktion eines Esters durchgeführt. Genauer gesagt, kann die Hydrolyse in Gegenwart einer basischen Verbindung, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Bariumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, einer Mineralsäure, wie Schwefelsäure oder Chlorwasserstoffsäure, einer organischen Säure, wie Essigsäure, einer aromatischen Sulfonsäure in einem Lösungsmittel, wie Wasser, Methanol, Äthanol, Aceton, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Benzol durchgeführt werden. Die Reaktionstemperatur liegt im allgemeinen zwischen Raumtemperatur und 150°C , vorzugsweise bei 50 bis 100°C . Nach 1 bis 12 h ist die Reaktion vollständig verlaufen. Wenn andererseits R^8 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, so kann die Hydrolysereaktion unter den üblichen Hydrolysebedingungen für einen Äther durchgeführt werden. Genauer gesagt, kann die Umsetzung durchgeführt werden unter Verwendung von Aluminiumchlorid, Bortrifluorid, Bortribromid, Bromwasserstoffsäure oder Trimethylsilylchlorid als Katalysator und in einem Lösungsmittel, wie Wasser, Methanol, Äthanol, Benzol, Methylchlorid oder Chloroform, bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 200°C , vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und 120°C während mehrerer bis zu 12 Stunden. Bei beiden Hydrolysereaktionen unterliegt die Menge des verwendeten Katalysators keinen besonderen Beschränkungen, und der Katalysator wird im

allgemeinen in einer Überschußmenge gegenüber der zu hydrolysierenden Verbindung (9) eingesetzt.

Reaktionsschema 4



Im Reaktionsschema 4 wird die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (10) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (11) vorzugsweise unter Verwendung einer basischen Verbindung als Dehydrohalogenierungsmittel in einem geeigneten Lösungsmittel bei Raumtemperatur bis 200°C, vorzugsweise 50 bis 150°C, während mehrerer bis 15 h durchgeführt. Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind Niedrigalkohole, wie Methanol, Äthanol oder Isopropanol, ein Keton, wie Aceton oder Methyläthylketon, ein Äther, wie Dioxan, Diäthylenglykoldimethyläther, einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Toluol oder Xylol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphoryltriimid durchgeführt. Beispiele für basische Verbindungen, die als Dehydrohalogenierungsmittel verwendet werden können, sind Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriummethoxid, Natriumäthoxid, Kaliumäthoxid, Natriumhydrid, metallisches Kalium, metallisches Natrium, ein tert.-Amin, wie Pyridin, Chinolin, Triäthylamin oder Tripropylamin. Bei der obigen Reaktion kann als Reaktionsbeschleuniger ein Alkalijodid, wie Kaliumjodid oder Natriumjodid verwendet werden. Das Verhältnis der Verbindung der allgemeinen Formel (10) zu der Verbindung der allgemeinen Formel (11) bei der oben erwähnten Umsetzung ist nicht besonders beschränkt, aber es ist wünschenswert, dass die letztere in einer äquimolaren Menge oder mehr, im allgemeinen in einer 1- bis 1,5fachen und vorzugsweise 1- bis 1,2fachen molaren Menge, bezogen auf die erstere, verwendet wird. Man erhält so eine Verbindung der allgemeinen Formel (2), die bei der vorliegenden Erfindung als Ausgangsmaterial verwendet wird.

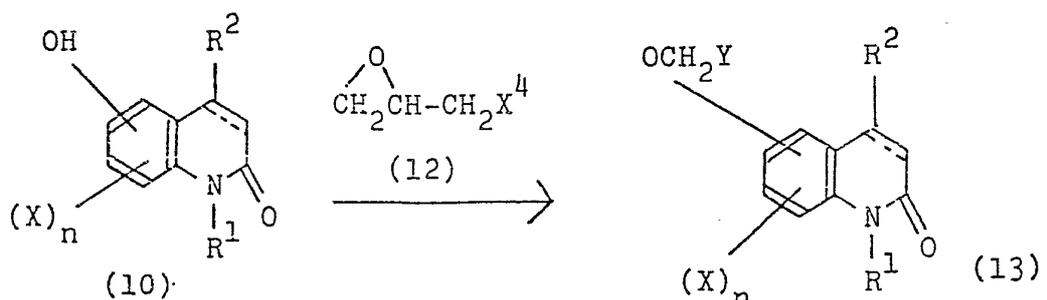
In den Reaktionsschemen 3 und 4 schließen die Verbindungen der allgemeinen Formeln (6), (8) und (10), die als Ausgangsmaterialien in den Reaktionen verwendet werden, solche, die substituierte Gruppen haben, worin R¹ eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe

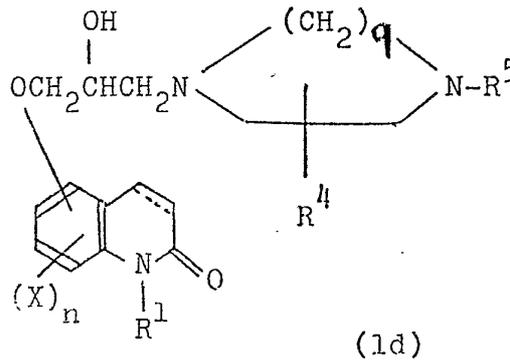
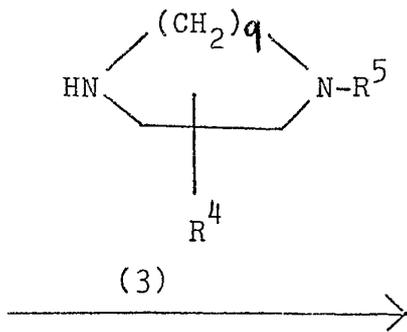
mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkynylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylalkylgruppe mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, neue Verbindungen ein. Diese Verbindungen können einfach hergestellt werden unter Verwendung eines bekannten Hydroxycarbo-styrils, bei dem R¹ ein Wasserstoffatom ist, als Ausgangsmaterial und Umsetzen mit einem Alkylhalogenid, einem Alkenylhalogenid, einem Alkynylhalogenid oder einem Phenylalkylhalogenid in Gegenwart einer basischen Verbindung, wie einem Alkalimetall, z. B. metallischem Natrium oder metallischem Kalium, einem Alkaliimid, wie Natriumamid oder Kaliumamid oder Natriumhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Benzol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphoryltriimid, und bei einer Temperatur von 0 bis 70°C, vorzugsweise 0°C bis Raumtemperatur, wobei die Umsetzung in 30 Minuten bis 12 h verläuft, worauf man dann die so gebildete Verbindung unter ähnlichen Bedingungen hydrolysiert, wie bei der Hydrolyse einer Verbindung der allgemeinen Formel (9), bei welcher die Alkylgruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome hat und wie dies im Reaktionsschema 3 gezeigt wurde. Bei der obigen Reaktion kann das Verhältnis der Menge der basischen Verbindung, des Alkylhalogenids, Alkenylhalogenids, Alkylhalogenids oder Phenylalkylhalogenids zu dem Ausgangsmaterial innerhalb eines weiten Bereiches gewählt werden, jedoch liegt die Menge im allgemeinen bei der 2- bis 10fachen molaren Menge, vorzugsweise 2- bis 4fachen molaren Menge, der Ausgangsverbindung.

Man kann so die Verbindung der allgemeinen Formel (1) herstellen.

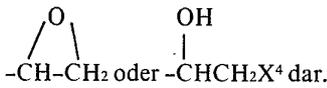
Unter den Verbindungen der allgemeinen Formel (1) wird eine Verbindung der allgemeinen Formel (1d), worin l und m jeweils 1 bedeuten und R³ eine Hydroxygruppe ist, nach folgendem Reaktionsschema 5 hergestellt.

Reaktionsschema 5





Darin bedeutet X⁴ ein Halogenatom, Y stellt die Gruppe



Bei dem Reaktionsschema 5 kann die Umsetzung eines Hydrocarbostylderivates der allgemeinen Formel (10) mit einem Epihalogenhydrin der allgemeinen Formel (12) in Gegenwart einer geeigneten basischen Verbindung, wie beispielsweise einer anorganischen basischen Verbindung, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriummethoxid, Natriumäthoxid, Natriumhydrid, metallischem Natrium, metallischem Kalium, Natriumamid, oder einer organischen basischen Verbindung, wie Piperidin, Pyridin, Triäthylamin, in Abwesenheit oder in Gegenwart eines Lösungsmittels, z.B. einem Niedrigalkohol, wie Methanol, Äthanol oder Isopropanol, einem Keton, wie Aceton oder Methyläthylketon, einem Äther, wie Äther, Dioxan, Diäthylenglycolmethyläther, einen aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol, Xylol, oder von Wasser durchgeführt werden. Bei dieser Reaktion wird die Menge der durch die allgemeine Formel (12) angegebenen Verbindung in einem weiten Bereich gewählt, jedoch liegt sie im allgemeinen bei einer äquimolaren Menge oder darüber, vorzugsweise bei der 5- bis 10fachen molaren Menge der durch die allgemeine Formel (10) beschriebenen Verbindung. Die Umsetzung verläuft bei einer Temperatur zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise zwischen 50 und 100°C. Bei der obigen Umsetzung reagiert ein Epihalogenhydrin der allgemeinen Formel (12) mit einer Hydroxygruppe der Verbindung der allgemeinen Formel (10) und man erhält Verbindungen, die eine (2,3-Epoxy)propoxygruppe oder 3-Halogeno-2-hydroxypropoxygruppe haben. Im allgemeinen werden die Reaktionsprodukte als Mischung dieser Verbindungen erhalten.

Das so erhaltene Reaktionsprodukt kann mit einem Amin der Formel (3), so wie es ist, ohne vorherige Abtrennung oder Reinigung, umgesetzt werden. Weiterhin kann das Reaktionsprodukt mit einem Amin der Formel (3) umgesetzt werden, nachdem das Produkt durch übliche Abtrennung, Umkristallisieren, oder Säulenchromatografie gereinigt worden ist, wobei man ein gereinigtes Produkt mit einer 2,3-Epoxypropoxygruppe oder 3-Halogeno-2-hydroxypropoxygruppe erhält.

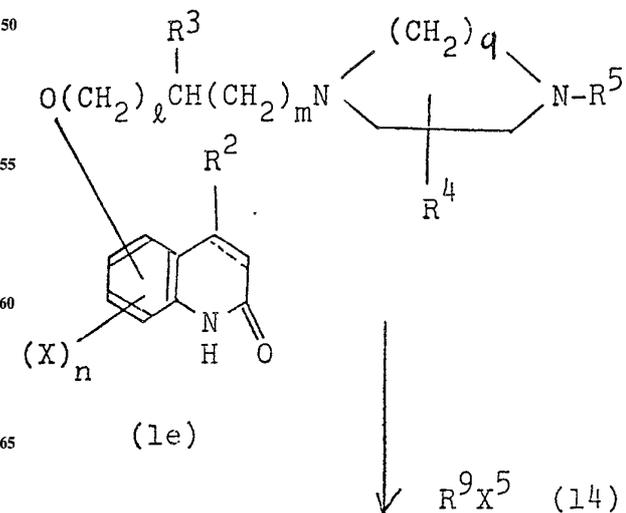
Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (13) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (3) kann in Abwesenheit oder in Gegenwart eines inerten, üblicherweise verwendeten Lösungsmittels bei Raumtemperatur bis 200°C, vorzugsweise 60 bis 120°C, durchgeführt werden, und die Umsetzung verläuft innerhalb einer Zeit von mehreren Stunden bis 24 h. Bei der obigen Umsetzung sind Beispiele für inerte Lösungsmittel Äther, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Äthylenglycol und Dimethyläther, aromatische Koh-

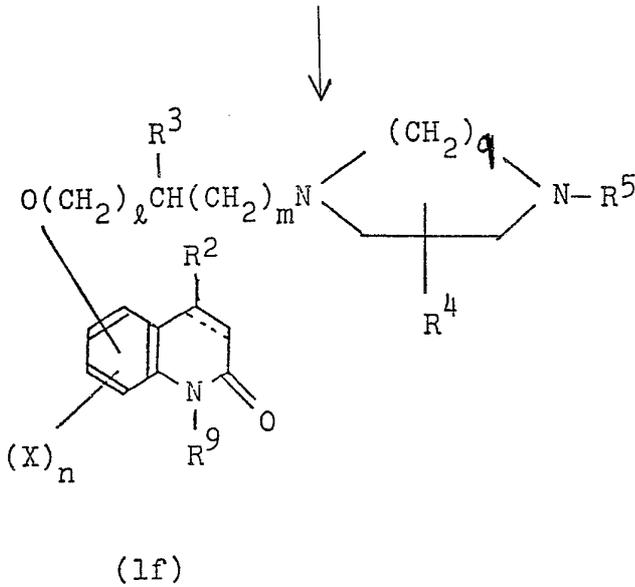
lenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und Xylol, Niedrigalkohole, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid.

Weiterhin kann man bei der obigen Umsetzung eine basische Verbindung zusetzen. Beispiele für basische Verbindungen sind anorganische, basische Verbindungen, wie Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat und Natriumamid, und tert.-Amine, wie Triäthylamin, Tripropylamin, Pyridin und Chinolin. Das Verhältnis der Mengen der jeweils umgesetzten Verbindungen kann innerhalb eines weiten Bereiches liegen, aber im allgemeinen ist es wünschenswert, dass die Verbindung der allgemeinen Formel (3) in einer äquimolaren Menge oder in einer überschüssigen Menge, vorzugsweise in einer äquimolaren Menge bis zu der 5fachen molaren Menge und insbesondere der 1- bis 1,2fach molaren Menge der Verbindung der allgemeinen Formel (13) vorliegt.

Unter den Verbindungen der allgemeinen Formel (1) wird eine Verbindung der allgemeinen Formel (1f), in welcher R¹ eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe, an welcher die Alkylengruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome hat bedeutet, durch Umsetzen einer Verbindung in welcher R¹ ein Wasserstoffatom bedeutet, mit einer Halogenverbindung der allgemeinen Formel (14) hergestellt, wie im nachfolgenden Reaktionsschema (6) gezeigt wird:

Reaktionsschema 6



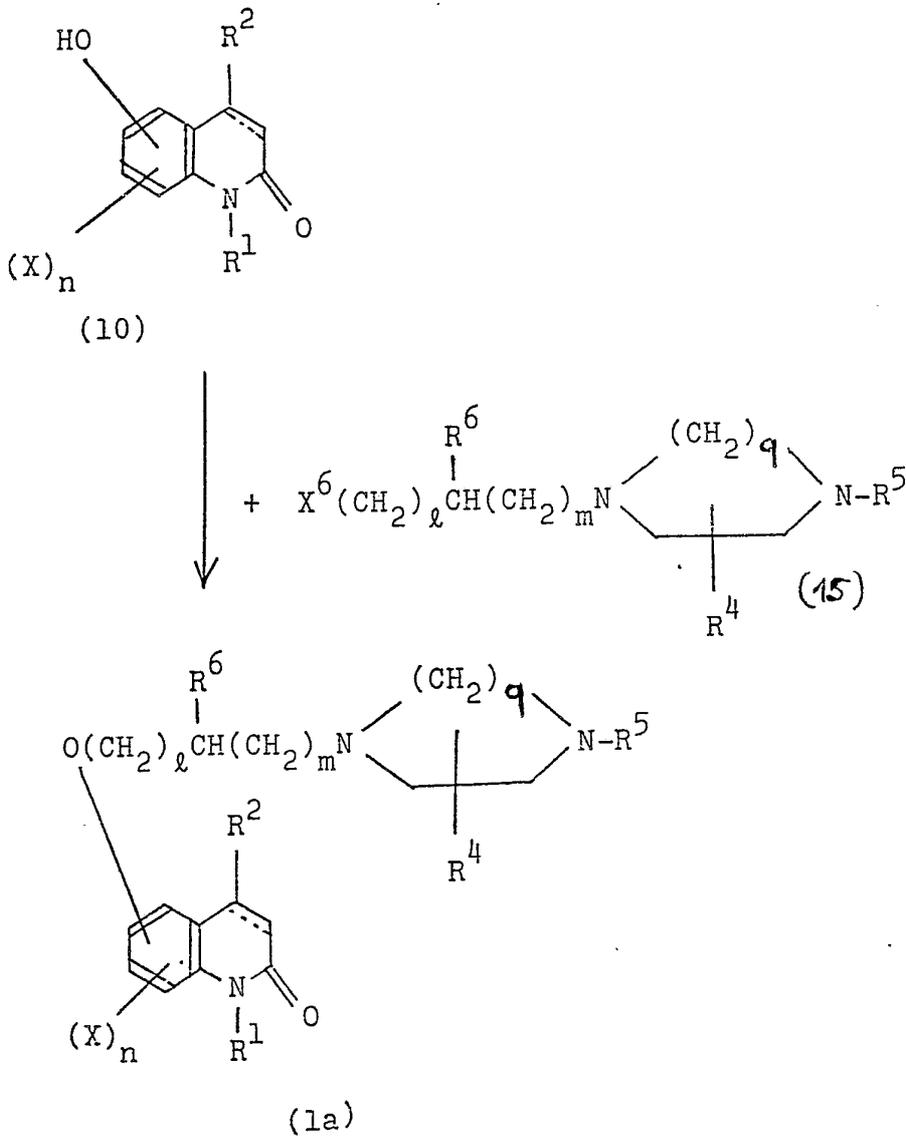


R⁹ ist eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkynylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe, in welcher die Alkylengruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome hat, und X⁵ ist ein Halogenatom.

Bei der Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (1e) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (14) wird die letztere zweckmässig in einer äquimolaren Menge bis zu einer 3fachen molaren Menge gegenüber der ersten, vorzugsweise in äquimolarer Menge gegenüber der ersten, verwendet. Die gleichen Reaktionsbedingungen für die Umsetzung einer Verbindung (in welcher R¹, wie in den allgemeinen Formeln (6), (8) oder (10) angegeben, ein Wasserstoffatom bedeutet) mit einem Alkylhalogenid, einem Alkenylhalogenid, einem Alkynylhalogenid oder einem Phenylalkylhalogenid können angewendet werden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der allgemeinen Formel (1) werden auch nach dem Reaktionsschema 7 hergestellt, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel (10) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (15) umsetzt.

Reaktionsschema 7



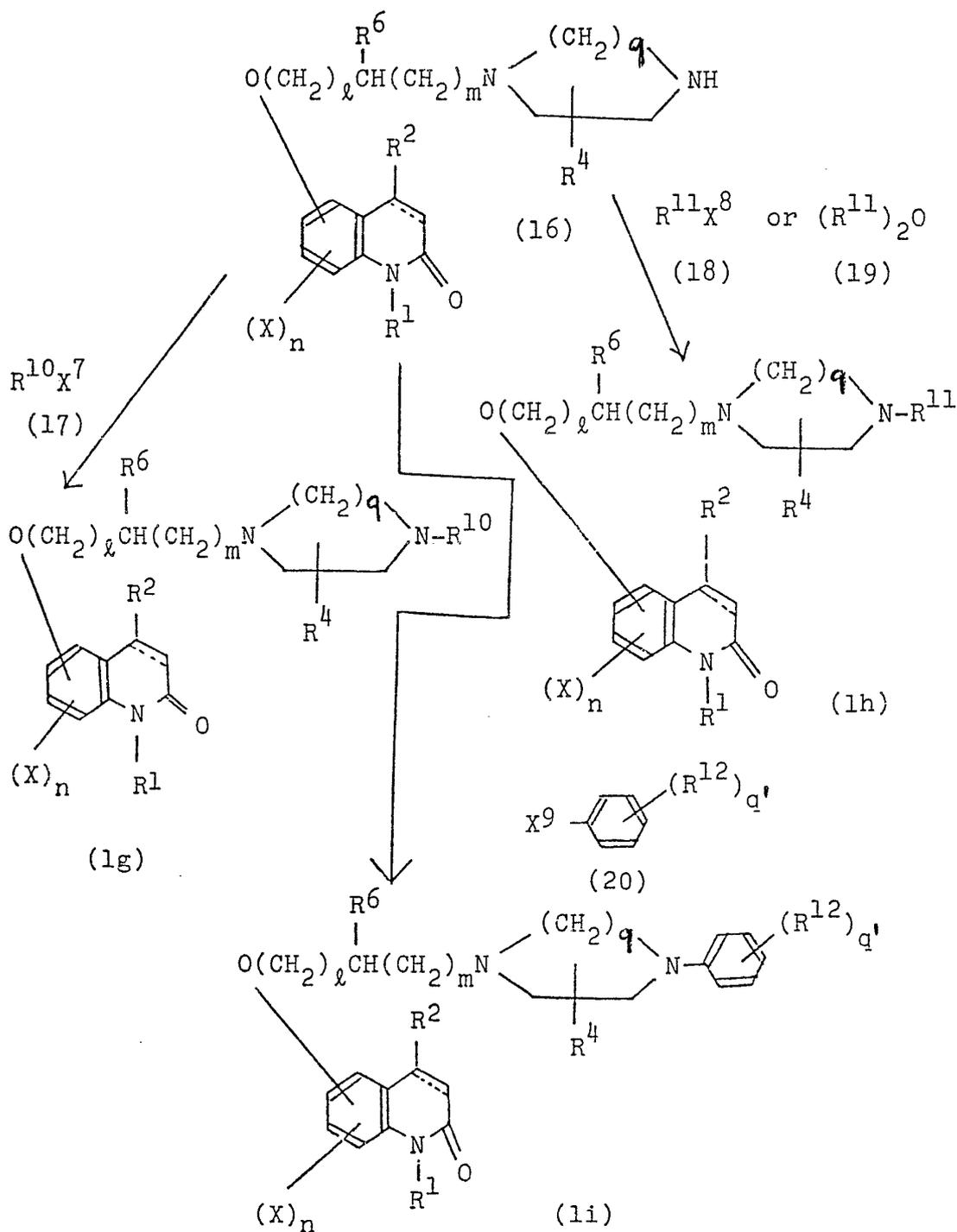
X⁶ ist ein Halogenatom oder eine Abgangsgruppe, wie eine Mesityloxy- oder eine Toxyloxygruppe. Wenn l = 1, dann können X⁶ und R³ mittels des Sauerstoffatoms einen Epoxyring bilden.

Die Verbindung der allgemeinen Formel (15) kann nach bekannten Verfahren oder nach Analogieverfahren erhalten werden. Zur Durchführung der Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel (10) mit einer Verbindung der allge-

meinen Formel (15) können die Reaktionsbedingungen, die bei der Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (10) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (11) beim Reaktionsschema 4 gezeigt wurden, gleichfalls angewendet werden. Auch bei der Durchführung der Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel (15), in welcher X^6 und R^3 mit dem Sauerstoffatom eine Epoxygruppe bilden, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (10) können die Reak-

tionsbedingungen, wie sie im Reaktionsschema 5 für die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (10) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (12) gezeigt wurden, angewendet werden. In diesen Fällen wird eine Verbindung der allgemeinen Formel (15) in wenigstens äquimolarer Menge zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (10), vorzugsweise in einer äquimolaren bis 3fach molaren Menge der letzteren, angewendet.

Reaktionsschema 8



X^7 , X^8 und X^9 sind jeweils ein Halogenatom; R^{10} ist eine C_{1-4} -Alkylgruppe, substituiert mit einer Phenylgruppe oder einer C_{1-4} -Alkylgruppe, substituiert mit einer Phenylgruppe oder einer C_{1-4} -Alkanoyloxygruppe, oder eine C_{3-8} -Cycloalkylgruppe; R^{11} ist eine C_{1-4} -Alkanoylgruppe oder eine Benzoylgruppe; R^{12} ist ein Halogenatom, eine C_{1-4} -Alkylgruppe

oder eine C_{1-4} -Alkoxygruppe; q' bedeutet 0, 1 oder 2. R^{10} bedeutet jedoch keine Phenyl- (C_{1-4}) alkylgruppe, wenn R^2 eine Phenylgruppe darstellt. Bei dem Reaktionsschema 8 kann man die Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel (16) leicht erhalten, indem man eine Verbindung (die der allgemeinen Formel (3) entspricht, in welcher R^5 ein Wasser-

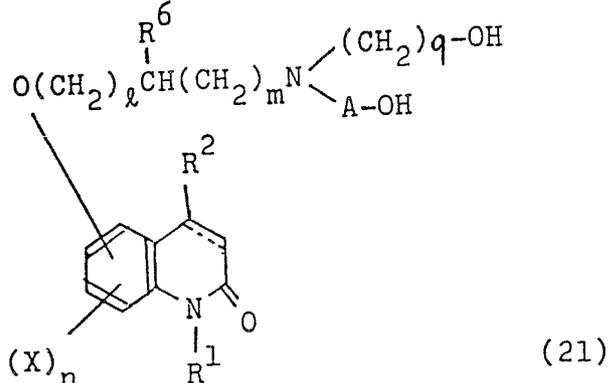
stoffatom ist) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (2) wie beim Reaktionsschema 1 umgesetzt. Weiterhin kann eine Verbindung der allgemeinen Formel (16) hergestellt werden durch katalytische Reduktion und Debenzylierung einer Verbindung entsprechend der allgemeinen Formel (1), in welcher R^5 eine Benzylgruppe bedeutet.

Die Debenzylierungsreaktion kann unter ähnlichen Bedingungen wie bei einer üblichen katalytischen Reduktion durchgeführt werden. So kann die Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel vorgenommen werden. Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind Wasser, ein Niedrigalkohol wie Methanol, Äthanol oder Isopropanol, Äthylacetat, Essigsäure, Toluol, Xylol oder dergleichen. Beispiele für bei dieser Reaktion verwendbare Katalysatoren sind Palladium auf Kohle, Palladiumschwarz, Platin, Raney-Nickel und dergleichen. Die Debenzylierung wird bei einem Druck zwischen 1 bis 30 Atmosphären, vorzugsweise 1 bis 3 Atmosphären, bei Raumtemperatur bis 100°C , vorzugsweise bei Raumtemperaturen bis 60°C , während 30 Minuten bis 6 h durchgeführt. Bei der Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (16) mit einer bekannten Verbindung der allgemeinen Formel (17) können die gleichen Reaktionsbedingungen angewendet werden, wie bei der Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (2) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (3). Weiterhin können bei der Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (16) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (18) die gleichen Reaktionsbedingungen angewendet werden wie bei der Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel (1b) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (4) oder (5), wie dies im Reaktionsschema 2 gezeigt wird.

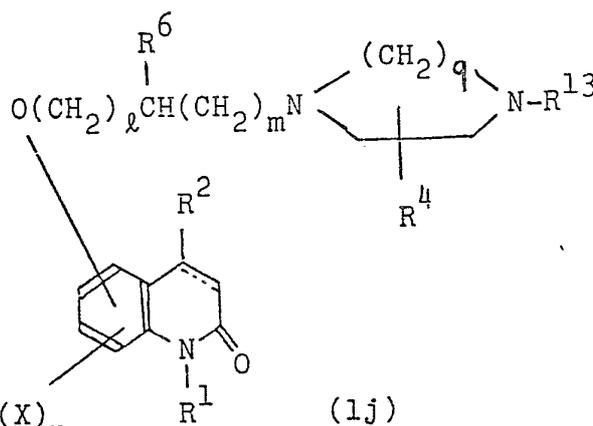
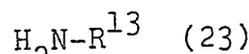
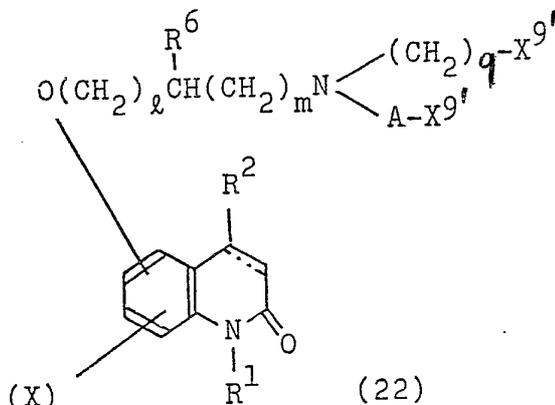
Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (16) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (20) wird in Abwesenheit oder in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels in einem geeigneten inerten Lösungsmittel vorgenommen. Beispiele für solche inerten Lösungsmittel sind aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol oder Xylol und dergleichen; Niedrigalkohole wie Methanol, Äthanol, Propanol, Butanol und dergleichen; Pyridin, Aceton, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Hexamethylphosphortriamid und dergleichen. Beispiele für basische Kondensierungsmittel sind Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Triäthylamin und dergleichen.

Die Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel (20) wird in wenigstens einer äquimolaren Menge zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (16), vorzugsweise in der äquimolaren bis 3fach molaren Menge der letzteren, verwendet. Die Umsetzung kann bei Raumtemperatur bis 180°C , vorzugsweise bei 100 bis 150°C während 3 bis 30 h vorgenommen werden.

Reaktionsschema 9



Halogenierungsmittel
oder
Sulfonierungsmittel



A ist eine Äthylengruppe, die als Substituenten eine C_{1-4} -Alkylgruppe tragen kann; $X^{9'}$ ist ein Halogenatom oder eine Abgangsgruppe, wie eine Mesityl- oder Tosylgruppe; R^{13} ist eine C_{3-8} -Cycloalkylgruppe, eine Phenylgruppe, die 1 bis 3 Substituenten haben kann, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Halogenatom, C_{1-4} -Alkylgruppe und C_{1-4} -Alkoxygruppe, oder ist eine C_{1-4} -Alkylgruppe mit einer C_{1-4} -Alkanoyloxygruppe oder einer Phenylgruppe als Substituent. R^{13} bedeutet jedoch keine Phenyl-(C_{1-4})-alkylgruppe, wenn R^2 für Phenyl steht.

Wie beim Reaktionsschema 9 gezeigt wird, wird eine Verbindung der allgemeinen Formel (22) durch Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel (21) mit einem Halogenierungsmittel oder einem sulfonierten Veresterungsmittel hergestellt und durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (2) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (24). Eine Verbindung der allgemeinen Formel (21) wird hergestellt durch Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel (2) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin q und A die vorher angegebene Bedeutung haben. Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (2) mit einer Verbindung der allgemeinen Formeln (24) oder (25), die in bekannter oder analoger Weise hergestellt werden, kann durchgeführt werden unter den gleichen Bedingungen wie die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (2) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (3).

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (21) mit einem Halogenierungsmittel wird in einem geeigneten inerten Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele für solche Lösungsmittel sind Äther, wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform oder Methylenechlorid. Beispiele für Halogenierungsmittel sind N,N-Diäthyl-1,2,2-trichlorvinylformamid, Phosphor-pentachlorid, Phosphorpentabromid, Phosphoroxychlorid und dergleichen.

Die Menge an Halogenierungsmittel beträgt wenigstens die 2fache molare Menge der Verbindung der allgemeinen Formel (21) und wird im allgemeinen in einer überschüssigen Menge angewendet. Die Umsetzung wird bei Raumtemperatur bis 100°C, vorzugsweise bei 40 bis 70°C, während 1 bis 6 h durchgeführt.

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (21) mit einem sulfonierten Veresterungsmittel wird in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels in einem geeigneten inerten Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele für inerte Lösungsmittel sind aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und dergleichen, Äther, wie Dioxan, Tetrahydrofuran und dergleichen, Pyridin, Dimethylsul-

foxid, Dimethylformamid oder Hexamethylphosphoryl-triamid. Beispiele für sulfonierete Veresterungsmittel sind Alkylsulfonylhalogenide, wie Mesitylchlorid, Mesitylbromid, und Tosylchlorid und dergleichen.

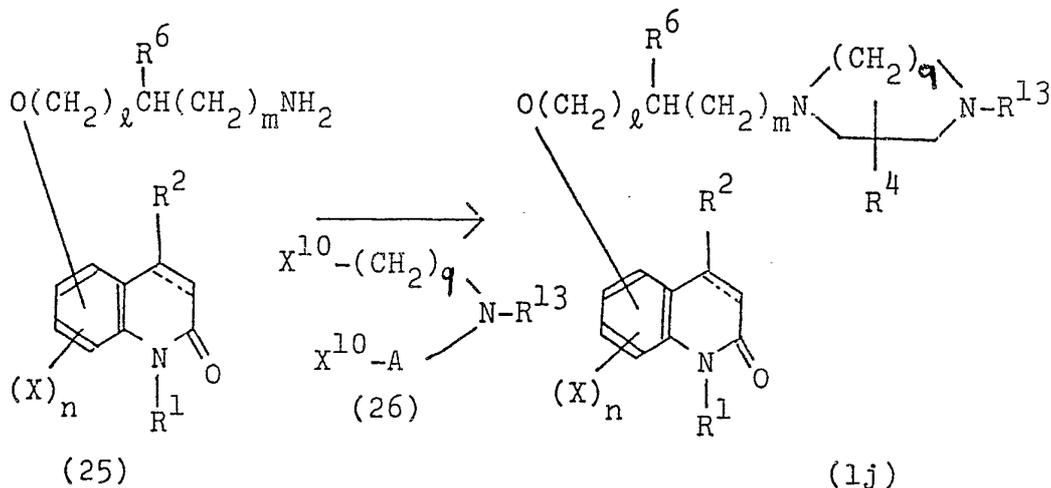
Beispiele für Kondensierungsmittel sind tert.-Amine, wie Triäthylamin, Pyridin oder N,N-Dimethylanilin, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat.

Die Menge des sulfonierten Veresterungsmittels wird in wenigstens der 2fach molaren Menge einer Verbindung der Formel (21), vorzugsweise der 2- bis 4fachen molaren Menge angewendet. Die Umsetzung wird bei -30 bis 100°C, vorzugsweise bei 0 bis 50°C während 1 bis 15 h durchgeführt.

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (22) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (23) wird in Gegenwart oder in Abwesenheit eines basischen Kondensierungsmittels in einem geeigneten inerten Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele für solche inerten Lösungsmittel sind ein Niedrigalkohol, z.B. Methanol, Äthanol, Isopropanol, Butanol oder dergleichen; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol und dergleichen, Essigsäure, Äthylacetat, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphoryl-triamid und dergleichen. Beispiele für basische Kondensationsmittel sind Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriummethylat, Natriumäthylat, Pyridin oder Triäthylamin.

Die Verbindung der allgemeinen Formel (23) wird mit Vorteil in wenigstens einer äquimolaren Menge einer Verbindung der Formel (22), vorzugsweise einer äquimolaren bis 5fach molaren Menge der letzteren, verwendet. Die Umsetzung wird bei 40 bis 120°C, vorzugsweise bei 70 bis 100°C, während 1 bis 15 h durchgeführt.

Reaktionsschema 10



X^{10} ist ein Halogenatom oder eine Abgangsgruppe, wie eine Mesityloxy- oder Tosyloxygruppe.

Die als Ausgangsmaterial verwendeten Verbindungen der Formeln (25) und (26) können nach bekannten Verfahren oder nach Analogieverfahren hergestellt werden.

Bei der Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (25) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (26) können die Reaktionsbedingungen so angewendet werden wie bei der Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (22) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (23), wie im Reaktionsschema 9 gezeigt wurde.

Falls erforderlich können die Verbindungen der allgemeinen Formeln (1a), (1g), (1h), (1i) und (1j), die nach den Reaktionsschemata 7 bis 10 erhalten werden, in die entspre-

chenden Ester überführt werden, indem man sie alkanoyliert oder indem man eine Verbindung, bei welcher R^6 eine Hydroxygruppe ist, gemäss einem Verfahren, wie es im Reaktionsschema 2 gezeigt wird, 3,4,5-trimethoxybenzoyliert.

Von den Carbostyryl-Verbindungen der allgemeinen Formel (1) der vorliegenden Erfindung kann eine Verbindung, in welcher die Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung in der 3- und 4-Stellung im Carbostyrylgerüst eine Einfachbindung ist, in einer Verbindung mit einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung durch die Dehydrierung umgewandelt werden.

Alternativ können Carbostyryl-Verbindungen der erfindungsgemässen Verbindungen der allgemeinen Formel (1), bei denen die Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung in der 3- und

4-Stellung im Carbestyrylgerüst eine Doppelbindung ist, in eine Verbindung überführt werden, in welcher die Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung in der 3- und 4-Stellung eine Einfachbindung ist und keine Halogenatome, Alkylgruppen oder Alkenylgruppen enthält, indem man die erstere katalytisch hydriert.

Verbindungen der allgemeinen Formel (1) können leicht in die Säureadditionssalze durch Umsetzung mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren überführt werden. Beispiele für solche Säuren sind anorganische Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure und dergleichen; organische Säuren, wie Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoesäure und dergleichen. Die nach den verschiedenen Reaktionsschemen hergestellten Verbindungen können durch übliche Verfahren, wie Lösungsmittelextraktion, Lösungsmittelverdünnung, Umkristallisieren, Säulenchromatografie, präparative Dünnschichtchromatografie isoliert und gereinigt werden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen schliessen auch die optischen Isomeren ein.

Als Antihistaminica und Mittel zur Dämpfung des Zentralnervensystems können die Verbindungen der Formel (1) in Form von pharmazeutischen Zubereitungen zusammen mit anderen pharmazeutisch annehmbaren Trägern verwendet werden. Die verwendeten Träger hängen von der Art der pharmazeutischen Zusammensetzung ab und schliessen Excipientien, Füller, Verdünnungsmittel, Bindemittel, Befeuchtungsmittel, Zerfallmittel, oberflächenaktive Stoffe und Gleitmittel ein.

Hinsichtlich der Verabreichungseinheiten bestehen keine besonderen Beschränkungen und die Verbindungen können in jeder gewünschten Einheitsform verwendet werden und typische Einzeldosierungsformen sind Tabletten, Pillen, Pulver, flüssige Zubereitungen, Suspensionen, Emulsionen, Granulate, Kapseln, Suppositorien, Injektionen (Lösungen und Suspensionen), und Salben. Für die Formgebung zu Tabletten können Träger, wie sie auf diesem Gebiet gebräuchlich sind, verwendet werden, z.B. Excipientien, wie Lactose, Rohrzucker, Natriumchlorid, Lösungen von Glucose, Harnstoff, Stärke, Calciumcarbonat, Caolin, kristalline Cellulose, Kieselsäure; Bindemittel, wie Wasser, Äthanol, Propanol, einfache Sirupe, Glucose, Stärkelösungen, Gelatinelösungen, Carboxymethylcellulose, Schellak, Methylcellulose, Calciumphosphat und Polyvinylpyrrolidon; Zerfallmittel, wie trockene Stärke, Natriumalginat, Agar-agarpulver, Laminarien-Pulver, Natriumhydrogencarbonat, Calciumcarbonat, Tweens (eingetragenes Warenzeichen für Fettsäureester von Polyoxyäthylensorbitan, Hersteller: Atlas Powder Co., Ltd., USA), Natriumlaurylsulfat, Monoglycerid von Stearinsäure, Stärke, Lactose, Zerfallsinhibitoren, wie Rohrzucker, Stearin, Kokosnussbutter, hydriertes Öl; Absorptionsbeschleuniger, wie quaternäre Ammoniumbasen, Natriumlaurylsulfat; Befeuchtungsmittel, wie Glycerin oder Stärke; Absorptionsmittel, wie Stärke, Lactose, Caolin, Bentonit, colloidale Kieselsäure; Gleitmittel, wie gereinigter Talk, Stearinsäuresalz, Borsäurepulver, Macrogol (eingetragenes Warenzeichen für ein Polyäthylenglykol, Hersteller: Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd., Japan) und festes Polyäthylenglycol.

Zur Verformung zu Pillen können die hierfür bekannten Träger verwendet werden, z.B. Excipientien wie Glucose, Lactose, Stärke, Kokosnussbutter, hydrierte Pflanzenöle, Caolin und Talk; Bindemittel, wie gepulvertes Gummi arabicum, gepulvertes Tragacanth, Gelatine und Äthanol; Zerfallsmittel, wie Laminarien und Agar-agar. Tabletten können mit üblichen Überzugsmaterialien, wie Zucker, Gelatine-

überzügen oder mit enterischen Beschichtungen hergestellt werden, und die Tabletten können auch mit einfachen, doppelten oder vielschichtigen Überzügen versehen sein.

Suppositorien werden unter Verwendung von auf diesem Gebiet bekannten Trägern hergestellt, z.B. Polyäthylenglycol, Kokosnussbutter, höheren Alkoholen, Estern von höheren Alkoholen, Gelatine und halbsynthetische Glyceriden.

Injizierbare Zubereitungen, Lösungen und Suspensionen werden sterilisiert und sind vorzugsweise isotonisch zu Blut. Bei der Herstellung von injizierten Zubereitungen können alle für solche Zubereitungen bekannten Träger verwendet werden, z.B. Wasser, Äthylalkohol, Propylenglycol, äthoxylierter Isostearylalkohol, Polyoxyäthylensorbit oder Sorbitanester. In diesem Falle können angemessene Mengen an Natriumchlorid, Glucose oder Glycerin den gewünschten Zubereitungen, um diese isotonisch zu machen, zugesetzt werden. Ausserdem können die üblichen Lösungsmittel, Puffer, Analgesierungsmittel, Konservierungsmittel und ebenso auch farbgebende Mittel, Duftstoffe, Geschmacksstoffe, Süssungsmittel und andere Arzneimittel den gewünschten Zubereitungen erforderlichenfalls zugesetzt werden.

Für die Herstellung von Pasten oder Cremes werden die für dieses Gebiet bekannten Verdünnungsmittel verwendet, wie weisse Vaseline, Paraffin, Glycerin, Cellulose-Derivate, Polyäthylenglycol, Silicone und Bentonit.

Die Menge der Verbindung der allgemeinen Formel (1) oder deren Säureadditionssalze, die in den Antihistaminica oder in den Mitteln zur Dämpfung des zentralen Nervensystems enthalten sind, ist nicht besonders beschränkt und beträgt vorzugsweise 1 bis 70 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zusammensetzung.

Die erwähnten Antihistaminmittel und Mittel zur Dämpfung des Zentralnervensystems können ohne Beschränkung für den jeweiligen Zweck in den verschiedenen Formen angewendet werden. Z.B. kann man Tabletten, Pillen, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Granulate und Kapseln oral verabreichen und injizierbare Zubereitungen werden intravenös einzeln oder mit physiologisch verträglichen Lösungen, wie Glucoselösungen und Aminosäurelösungen, verabreicht und falls erforderlich können die Injektionszubereitungen intramuskulär, intrakutan, subkutan oder intraperitoneal verabreicht werden. Suppositorien werden rektal verabreicht und Salben werden durch Auftragen verabreicht.

Die Dosierung der vorliegenden Antihistaminica und Mittel zur Dämpfung des Zentralnervensystems wird je nach der Verwendung, dem Zweck und den Bedingungen und Symptomen gewählt, wobei im allgemeinen pharmazeutische Zusammensetzungen die 40 µg bis 2 mg/kg · Tag der Verbindung der allgemeinen Formel (1) oder deren Säureadditionssalze drei- bis viermal täglich verabreicht werden.

Beispiel zur Herstellung von Tabletten (1)

7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbo-	5 mg
styryl · Dihydrochlorid	132 mg
Maistärke	18 mg
Magnesiumstearat	45 mg
Lactose	200 mg
gesamt	

Beispiel für eine Zubereitung von Tabletten (2)		5	5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid
7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	10 mg	6	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid
Maisstärke	130 mg	5 7	1-Methyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid
Magnesiumstearat	18 mg	8	1-Benzyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid
Lactose	42 mg	9	1-Methyl-5-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid
gesamt	200 mg	10	5-[4-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
Die Tabletten werden aus den obigen Formulierungen nach üblichen Verfahren hergestellt.		11	1-Allyl-5-{2-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl
Nachfolgend werden die Ergebnisse von pharmakologischen Prüfungen der erfindungsgemässen Verbindungen gezeigt.		15 12	1-Benzyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
(I) Antihistaminaktivitätsprüfung		13	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl
Zur Bestimmung der Antihistaminaktivität einer Verbindung in vitro wird ein Verfahren angewendet, bei dem ein ausgeschältes Ileum eines Meerschweinchens verwendet wird.		14	7-[3-(4-Benzylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
Ein männliches Meerschwein mit 300 bis 500 g Körpergewicht wird durch Ausbluten getötet. Ein Ileum einer Länge von 15 cm wird aus der ileozökalen Region ausgeschält und in Tyrode's Lösung (hergestellt aus 0,8 g NaCl, 0,2 g KCl, 0,2 g CaCl ₂ , 1,0 g Glucose, 1,0 g NaHCO ₃ , 0,065 g NaH ₂ PO ₄ · 2H ₂ O und 0,2135 g MgCl ₂ · 6H ₂ O und Wasser bis zu einer Gesamtmenge von 1000 ml) getaucht. Dann wird das Ileumgewebe zu Längen von 2,5 bis 30 cm geschnitten und in einem Organbad, das mit 30 ml Tyrode's Lösung gefüllt ist, suspendiert. Das Organbad wird bei einer Temperatur von 36°C gehalten und durch das Bad wird ein Mischgas aus 5% CO ₂ und 95% O ₂ geblasen. 10 Minuten nach dem Einblasen gibt man 10 ⁻⁶ M Histamin zu dem Bad zu, um die Sensitivität des Gewebes zu messen, und man erhält eine Reaktionskurve (Kontrolle) hinsichtlich der Dosierung von Histamin. Sobald die Dosierung der Hystaminreaktionskurve (Kontrolle) konstant wird, gibt man 10 ⁻⁶ g/ml der zu prüfenden Verbindung zu dem Bad und weiterhin gibt man 5 Minuten später Histamin zu, um eine Dosierungs-Reaktionskurve zu erhalten. Die Retraktion des Ileum wird mittels eines Schreibers an einem isotonischen Übertragungsgerät (TD-112S, hergestellt von Nihon Koden) aufgezeichnet. Die Antihistaminaktivität der geprüften Verbindung wird als pA ₂ -Wert nach der «Van Rossam»-Methode (J.M. Van Rossam: Arch. Inst. Pharmacodyn., 143, 299 (1963)) ausgedrückt und zwar so, dass die maximale Retraktion des Ileums, wie sie durch Histamin bewirkt wird, in der Kontrollkurve 100% ist. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 gezeigt.		20	7-[3-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
		15	7-[3-[4-(4-Chlor-phenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
		16	7-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
		25 17	7-[3-[3-Methyl-4-(4-chlor-phenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid
		18	8-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
		19	5-[2-Acetyloxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
		30	5-[2-(3,4,5-Trimethoxybenzoyloxy)-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
		21	7-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-carbostyryl · Dihydrochlorid
		35 22	1-(2-Propyl)-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid
		23	7-[3-[4-(3-Fluorophenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
		24	7-[2-Methyl-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
		40	4-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl
		25	4-Phenyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl
		26	6-Chlor-8-brom-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid
		27	7-[3-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid
		45	5-[3-(4-Cyclohexylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
		28	5-[3-(4-Phenylhomopiperazinyl)propoxy]3,4-dihydrocarbostyryl
		29	7-[3-[4-(2-Acetyloxyäthyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
		50	7-[3-[4-(2-Hydroxyäthyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
		30	7-[3-(4-Acetyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
		31	7-[3-(4-Benzoylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
		55 32	6-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl
		33	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl
		34	1-Hexyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochloride
		60	7-[3-[4-(3-Chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
1	5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	36	
2	7-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	37	
3	8-Chlor-5-{2-hydroxy-3-[4-(4-chlorophenyl)-piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	65 38	
4	6,8-Dichlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	39	

Geprüfte Verbindungen

(Erfindungsgemässe Verbindungen (Nr. 1-39))

Verbin- Name der Verbindungen
dung

Tabelle 1

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

(II) Anästhesie- und schlaferrhöhende Aktivität

(A) Halothananästhesie-erhöhende Aktivität

Es wurden männliche Mäuse mit einem Gewicht von 20 g vom DDY-Stamm verwendet. Eine Versuchsgruppe bestand aus 10 Mäusen. Eine wässrige Gummi-arabikum-Suspension der zu prüfenden Verbindung (80 mg einer zu prüfenden Verbindung und 1 g Gummi arabicum/100 ml physiologische NaCl-Lösung) wird bei jeder Maus in einer Dosis von 80 mg der Prüfverbindung/kg Körpergewicht oral verabreicht. 1 h nach der Verabreichung wird jede Maus in eine Gasrespirationkammer (13 × 13 × 24 cm) gegeben und Sauerstoffgas, enthaltend 4% Halothan (2-Brom-2-Chlor-1,1,1-trifluoräthan) wird in die Kammer während 3 Minuten in einer Menge von 2 l/Minute geblasen. Die anästhesierte Maus wird aus der Kammer genommen und die Zeit zwischen der Einleitung der Anästhesie bis zum Aufwachen wird gemessen. Die Mäuse der Kontrollgruppe erhielten oral eine

1%-ige Gummi arabicum wässrige physiologische Lösung in einer Dosis von 0,1 ml/10 g Körpergewicht (Referenz: M.J. Turnbull und J.W. Watkins: Br. J. Pharmac., 58, 27-35 (1976)).

Die Ergebnisse werden in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2

(Dosis: 8 mg/kg)

Getestete Verbindung Nr.	Zeit (Minuten)	getestete Verbindung Nr.	Zeit (Minuten)
1	9,3 ± 4,9	21	8,1 ± 3,9
2	11,7 ± 5,6	22	10,4 ± 4,1
3	7,9 ± 3,4	23	7,6 ± 4,2
4	7,4 ± 2,7	24	11,6 ± 6,7
5	16,9 ± 7,9	25	7,8 ± 3,3
6	16,8 ± 6,2	26	8,5 ± 3,7
7	8,9 ± 2,4	27	7,8 ± 3,2
8	7,5 ± 3,3	28	10,2 ± 5,8
9	9,5 ± 3,2	29	9,3 ± 4,4
10	7,9 ± 3,7	30	7,9 ± 3,7
11	6,8 ± 2,2	31	8,2 ± 3,9
12	7,5 ± 3,5	32	7,9 ± 3,1
13	8,1 ± 2,7	33	7,4 ± 2,6
14	7,5 ± 4,3	34	7,8 ± 3,4
15	12,7 ± 3,5	35	8,2 ± 3,7
16	11,4 ± 5,6	36	15,3 ± 3,1
17	13,6 ± 5,2	37	13,1 ± 6,0
18	8,4 ± 2,5	39	5,0 ± 2,9
19	9,3 ± 3,5		
20	9,8 ± 3,7		

(B) Halothananästhesie-erhöhende Aktivität

Das gleiche Verfahren wie unter (II)-(A) beschrieben wird angewendet mit der Ausnahme, dass die Menge der oral verabreichten zu prüfenden Verbindung auf 4 Dosierstufen von 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg und 4 mg/kg aufgeteilt wird, und die Beziehung zwischen der Dosis und dem Grad der Stärke der anästhesie erhöhenden Aktivität gemessen wird.

Die Ergebnisse werden in Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 3

Anästhesieerhöhende Aktivität (Minuten)

Getestete Verbindung	0 mg/kg	0,5 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg
Bezugsbeispiel					
Haloperidol	5,6 ± 3,1	5,3 ± 2,9	5,1 ± 2,5	9,3 ± 3,1	10,2 ± 3,7
Pentobarbital	5,1 ± 3,5	5,3 ± 2,6	4,9 ± 3,5	6,3 ± 2,3	8,1 ± 3,1
Erfindungsgemäße Verbindung					
Verbindung Nr. 5	4,9 ± 2,5	5,2 ± 2,1	8,5 ± 3,5	9,6 ± 4,1	12,7 ± 3,9
Verbindung Nr. 6	5,5 ± 2,1	8,2 ± 2,6	10,3 ± 3,3	12,1 ± 4,2	16,6 ± 5,1
Verbindung Nr. 7	4,8 ± 3,1	5,3 ± 2,5	7,4 ± 3,1	9,5 ± 3,8	13,7 ± 4,7
Verbindung Nr. 29	5,1 ± 2,6	5,6 ± 2,8	6,6 ± 3,1	8,3 ± 3,7	13,6 ± 4,9

(C) Hexobarbital-schlaferrhöhende Aktivität

Männliche Mäuse vom DDY-Stamm mit einem Körpergewicht von 20 bis 25 g wurden 24 h fasten gelassen. Eine Gruppe bestand aus 10 Mäusen. Eine wässrige Gummi-arabikum-Suspension der zu prüfenden Verbindung (0,05 g der zu prüfenden Verbindung und 1 g Gummi arabicum/100 ml physiologischer NaCl-Lösung) wird oral in der in Tabelle 4

erwähnten Dosis verabreicht. 1 h nach der Verabreichung werden 0,7% von Hexobarbital-Na-Salz intraperitoneal in einer Dosis von 70 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Die Zeit zwischen der Schlafenleitung bis zum Erwachen wird gemessen, wobei der «Aufricht-Reflex» als Index verwendet wird (Referenz: A.M. Hjort, De E.J. Beer und D.W. Fassett; J. Pharmac. Exptl. Ther., 63, 421 (1963)).

Tabelle 4

Geprüfte Verbindung	Dosis (mg/kg)	Schlafzeit (Minuten) (Mittel ± SD)
Erfindungsgemässe Erfindung		
Physiologische Kochsalzlösung	-	36,52 ± 10,15
Verbindung 6	0,5	43,76 ± 6,09
Verbindung 6	1,0	51,24 ± 11,75
Verbindung 6	2,0	54,11 ± 7,80
Verbindung 6	4,0	65,13 ± 11,59
Verbindung 6	8,0	85,83 ± 12,24
Physiologische Kochsalzlösung	-	32,14 ± 6,25
Verbindung 17	0,125	39,51 ± 8,45
Verbindung 17	0,25	45,57 ± 10,05
Verbindung 17	0,5	51,77 ± 6,60
Verbindung 17	1,0	56,92 ± 6,13
Bekannte Vergleichsverbindung		
Physiologische Kochsalzlösung	-	35,07 ± 4,98
Haloperidol	4	43,01 ± 19,22
Haloperidol	8	46,83 ± 13,94
Haloperidol	16	66,81 ± 14,32

(III) Aktivität hinsichtlich der Kampflost einer Maus, die lange Zeit einzeln isoliert war.

Einzelne, männliche Mäuse vom DDY-Stamm mit 15 bis 20 g Körpergewicht wurden 1 Monat getrennt in Käfigen gehalten. Eine Testgruppe bestand jeweils aus 10 Paaren von Mäusen. Jedes Mitglied eines Mäusepaares war so ausgewählt, dass, wenn eine Maus in den Käfig einer oder zweier anderer gegeben wurde, diese über 30 Sekunden ständig kämpften. ED₅₀-Werte wurden berechnet, indem man die jeweilige Testverbindung jeder Gruppe der Mäuse verabreicht. Die Aktivität für die Inhibierung der Kampflost der Testverbindungen wird als positiv bezeichnet, wenn die Maus das Kämpfen nur innerhalb 5 Sekunden in einer Minute fortsetzt. Kämpft die Maus länger als 5 Sekunden, so wurden sie wieder abgetrennt, um eine geringere Anzahl an verletzten Mäusen zu erhalten (Referenz: C.Y. Yen, R.L. Stanger and N. Millman: Arch. Int. Pharmacodyn., 123, 1979 (1959)).

Die Ergebnisse werden in Tabelle 5 gezeigt.

Tabelle 5

Geprüfte Verbindung	ED ₅₀ (mg/kg)
Erfindungsgemässe	
Verbindung 5	1,28 (0,63-2,72)
Verbindung 6	0,70 (0,51-1,12)
Verbindung 9	1,52 (0,78-3,53)
Verbindung 37	0,78 (0,22-1,38)
Verbindung 39	0,96 (0,52-2,31)
Verbindung 17	0,92 (0,38-1,59)
Vergleichsverbindung:	
Diazepam	7,29 (4,04-18,6)

(IV) Analgetische Aktivität

Es wurden männliche Mäuse vom DDY-Stamm mit einem Gewicht von 15 bis 23 g Körpergewicht verwendet. Eine Testgruppe bestand aus 10 Mäusen. Die zu prüfenden Verbindungen wurden oral nach dem in (II) beschriebenen Verfahren verabreicht. 50 Minuten nach der Verabreichung wurden 0,1 ml einer 0,6%-igen essigsäuren, wässrigen

Lösung/10 g Körpergewicht intraperitoneal injiziert. Bei den Mäusen, denen oral die Vergleichsverbindung (Haloperidol) verabreicht worden war, wird die Injektion 110 Minuten nach der Verabreichung gegeben. Die Anzahl der Krümmungen nach 10 Minuten werden 10 Minuten aufgezeichnet, und die ED₅₀-Werte der jeweiligen Verbindungen werden im Vergleich zu der Anzahl der Krümmungen bei der Kontrollgruppe verglichen (Referenz: R. Koster, M. Anderson und E.I. Debber: Fed. Proc., 18, 412, (1959)).

Die Ergebnisse werden in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 6

Geprüfte Verbindung	ED ₅₀ (mg/kg)
Erfindungsgemässe	
Verbindung Nr. 6	2,31 (1,53-3,46)
Verbindung Nr. 37	1,52 (0,71-3,15)
Verbindung Nr. 31	1,92 (1,28-4,31)
Bekannte Vergleichsverbindung	
Haloperidol	2,31 (1,26-5,31)

(V) Akute Toxizität (LD₅₀)

Mäuse vom DDY-Stamm mit 20 bis 22 g Körpergewicht wurden verwendet. Eine Testgruppe bestand aus 10 Mäusen. Orale Verabreichung:

Die zu prüfende Verbindung wird in 1%iger Gummi arabicum physiologischer NaCl-Lösung (Wasser) suspendiert, Intravenöse Verabreichung: Die zu prüfende Verbindung wird in 50%iger wässriger Propylenglycol-Lösung gelöst. Die Ergebnisse werden in Tabelle 7 gezeigt.

Tabelle 7 (LD₅₀)

Geprüfte Verbindung	Männliche Mäuse		Weibliche Mäuse	
	Oral (mg/kg)	Intravenös (mg/kg)	Oral (mg/kg)	Intravenös (mg/kg)
Erfindungsgemässe				
Verbindung Nr. 6	920	240	890	250
Verbindung Nr. 7	1600	424	1650	432
Verbindung Nr. 39	1206	310	1100	293
Verbindung Nr. 17	898	218	860	216
Verbindung Nr. 31	870	256	923	248
Bekannte Verbindung				
Diazepam	-	59	-	58

LD₅₀-Werte (orale Verabreichung) der vorliegenden Verbindungen, die nicht die Verbindungen 6, 7, 17, 31 und 39 waren, wurden mit über 800 mg/kg bei Verwendung von männlichen Mäusen vom DDY-Stamm bestimmt.

Im folgenden werden einige Bezugsbeispiele zur Herstellung der Verbindungen angegeben, die als Ausgangsmaterial bei der Herstellung der gewünschten Verbindungen der Erfindung dienen.

Bezugsbeispiel I

20,5 g 5-Acetyloxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 200 ml Essigsäure aufgelöst. Diese Lösung wird unter Kühlen mit Wasser gerührt und es werden 60 ml Essigsäurelösung, die 16 g Brom enthält, tropfenweise während 30 Minuten hinzugegeben, wobei die Reaktion während 2 h bei der gleichen Temperatur durchgeführt wird. Das Reaktionsgemisch wird in 300 ml Wasser gegossen und während 3 h stehen gelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration abge-

trennt und aus Methanol unter Erhalt von 21 g 8-Brom-5-acetyloxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 237–239°C umkristallisiert.

Die hierdurch erhaltene 21 g 8-Brom-5-acetyloxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 150 ml 8n Chlorwasserstoffsäure dispergiert. Die Dispersion wird unter Rückflussbedingungen während 3 h erhitzt und sodann abgekühlt. Die hierdurch gebildeten Unlöslichkeiten werden durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet und aus Methanol-Wasser unter Erhalt von 14 g 8-Brom-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 212–213°C umkristallisiert.

Bezugsbeispiel 2

16,4 g 5-Hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 300 ml Essigsäure aufgelöst. Diese Lösung wird bei Raumtemperatur gerührt und es werden 50 ml Essigsäurelösung, welche 7 g Chlor enthält, tropfenweise hinzugegeben, wobei die Reaktion während 3 h unter Rühren durchgeführt wird. Das Reaktionsgemisch wird in 500 ml Wasser gegossen und während 1 h stehen gelassen, wobei der hierdurch gebildete Niederschlag durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und sodann getrocknet wird. Durch Umkristallisierung aus Äthanol-Wasser werden 13,5 g 6-Chlor-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 209–210°C erhalten.

Bezugsbeispiel 3

16,4 g 5-Hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 300 ml Essigsäure aufgelöst. Diese Lösung wird bei Raumtemperatur gerührt und es werden 80 ml Essigsäurelösung, die 16,4 g Chlor enthält, tropfenweise hinzugegeben, wobei die Reaktion während 3 h unter Rühren durchgeführt wird. Ähnlich zu der Prozedur des Bezugsbeispiels 2 werden die rohen Kristalle aus Methanol unter Erhalt von 16 g 6,8-Dichlor-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form von farblosen, nadelartigen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 259–250°C umkristallisiert.

Bezugsbeispiel 4

35,4 g 7-Methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 300 ml Essigsäure aufgelöst. Diese Lösung wird unter Eiskühlung gerührt, wobei 100 ml Essigsäurelösung, welche 27 g Sulfochlorid enthält, tropfenweise hinzugegeben werden und über Nacht stehen gelassen wird. Das Reaktionsgemisch wird sodann in 1 l Eiswasser gegossen und der hierdurch gebildete Niederschlag durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Methanol werden 30 g 6-Chlor-7-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelförmiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 212°C erhalten.

Die hierdurch erhaltenen 30 g 6-Chlor-7-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 300 ml 47%iger wässriger Bromwasserstoffsäurelösung dispergiert und während 4 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird das Unlösliche durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Methanol-Chloroform werden 25 g 6-Chlor-7-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 264–266°C erhalten.

Bezugsbeispiel 5

35 g 8-Methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 200 ml Essigsäure aufgelöst. Diese Lösung wird unter Kühlen gerührt und es werden 100 ml Essigsäurelösung, die 16 g Chlor enthält, hinzugegeben, und es wird über Nacht stehen

gelassen. Das Reaktionsgemisch wird sodann in 1 l Wasser gegossen und der hierdurch gebildete Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Chloroform werden 42 g 5,6-Dichlor-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form schwach roter, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 201–202°C erhalten.

Die hierdurch erhaltenen 42 g 5,6-Dichlor-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 500 ml 47%iger wässriger Bromwasserstoffsäurelösung dispergiert und während 4 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird das Unlösliche durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden aus Methanol unter Erhalt von 29 g 5,6-Dichlor-8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 233–235°C umkristallisiert.

Bezugsbeispiel 6

Ähnlich zu einem Verfahren gemäss Bezugsbeispiels 5 werden 8-Brom-5-hydroxycarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle erhalten (Umkristallisationslösungsmittel Methanol). Schmelzpunkt 266–267°C (Zersetzung).

Bezugsbeispiel 7

22,7 g 8-Brom-5-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 25 g Kupfer(I)chlorid werden mit 100 ml Dimethylsulfoxid vermischt und bei 135 bis 140°C während 4 h unter Rühren erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit 200 g Eis und 50 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure vermischt und bei Raumtemperatur während 1 h gerührt. Die hierdurch ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration abgetrennt, zunächst mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure und sodann mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden aus Ligroin-Benzol unter Erhalt von 13 g 8-Chlor-5-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form schwach orangefarbener, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 165°C umkristallisiert. Die hierdurch erhaltenen 13 g 8-Chlor-5-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 35 g Aluminiumchlorid werden in 30 ml Benzol dispergiert und während 2 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser gegossen und der hierdurch gebildete Niederschlag durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Umkristallisation aus Isopropanol ergab 8 g 8-Chlor-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form von farblosen, nadelartigen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 206–207°C.

Bezugsbeispiel 8

20,0 g 8-Chlor-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 18 g Kaliumcarbonat werden in 160 ml Isopropylalkohol suspendiert, sodann werden 40 ml Epichlorhydrin zugegeben und das Reaktionsgemisch wird bei 70 bis 80°C während 6 h gehalten. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert und der hierdurch erhaltene Rückstand wird mit 100 ml 2n Natriumhydroxid unter Kühlbedingungen gerührt. Das Unlösliche wird durch Filtration abgetrennt, in Wasser gewaschen und getrocknet. Die rohen Kristalle werden aus Isopropanol unter Erhalt von 18,5 g 8-Chlor-5-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 161–165°C umkristallisiert.

Bezugsbeispiel 9

20,0 g 6-Chlor-7-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 3,7 g Natriumhydroxid werden mit 100 ml Methanol vermischt und während 3 h gerührt. Sodann werden 150 ml Epichlorhy-

drin hinzugegeben und es wird während 5 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird mit 100 ml 2n Natriumhydroxid vermischt und gut gerührt. Das Unlösliche wird durch Filtration abgetrennt, in Wasser

gewaschen und getrocknet. Die hierdurch erhaltene rohen Kristalle werden aus Methanol-Äthanol unter Erhalt von 19,7 g 6-Chlor-7-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 190–192°C umkristallisiert.

Bezugsbeispiele 10 bis 13

Ähnlich zu dem Verfahren der Bezugsbeispiele 8 bis 9 werden die Verbindungen wie folgt erhalten:

Bezugsbeispiel	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
10	6-Chlor-5-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Isopropanol)	218–221
11	6,8-Dichlor-5-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Methanol)	117–178
12	8-Brom-5-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	220–222
13	5,6-Dichlor-8-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Methanol)	183–184

Bezugsbeispiel 14

24,3 g 8-Brom-5-hydroxy-3,4-dihydroxy-carbostyryl und 9 g Kaliumhydroxid werden mit 150 ml Isopropanol vermischt und bei 70 bis 80°C während 30 Minuten gerührt. Sodann werden 25 g 1,3-Bromchlorpropan hinzugegeben und während 6 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch in 200 ml wässrige Natriumhydroxidlösung eingegossen und sodann das Unlösliche, das hierdurch gebildet wird, durch Filtration abgetrennt, in Wasser gewaschen und getrocknet. Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden aus Äthanol unter Erhalt von 21,5 g 8-Brom-5-(3-chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 184–185°C umkristallisiert.

Bezugsbeispiel 15

5 g 6-Chlor-8-brom-7-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 25 3 g Natriumhydroxid werden mit 120 ml Isopropanol vermischt und bei 50 bis 60°C während 1 h gerührt. Sodann werden 10 ml 3-Brom-1-chlorpropan hinzugegeben und es wird während 6 h bei 70 bis 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert und der hierdurch erhaltene Rückstand mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Sodann wird das Chloroform durch Destillation entfernt und der hierdurch gebildete Rückstand aus Äthanol unter Erhalt von 6,2 g 6-Chlor-8-brom-7-(3-chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, 35 nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 87–88°C umkristallisiert.

Bezugsbeispiele 16 bis 19

Ähnlich zu dem Verfahren gemäss Bezugsbeispiel 15 werden die Verbindungen wie folgt erhalten:

Bezugsbeispiel	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
16	4-Methyl-6-(3-chlorpropoxy)carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	183
17	4-Methyl-7-(3-chlorpropoxy)carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	169–170
18	5-(2-Methyl-3-chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	139–140
19	7-(Methyl-3-chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol-Wasser)	75–76

Bezugsbeispiel 20

18,3 g 3,4,5-Trimethoxyanilin und 31,2 g Bis(β-brom-äthyl)-amino-monohydrobromid werden mit 170 ml Methanol vermischt und unter Erhitzen unter einem Stickstoffgasstrom während 10 h am Rückfluss gehalten. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches werden sodann 5,3 g wasserfreies Natriumcarbonat zu dem Gemisch hinzugegeben und durch Erhitzen während weiterer 10 h am Rückfluss gehalten. Unter verringertem Druck werden etwa 70 ml Methanol durch Destillation entfernt und das Gemisch wird bei Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die hierdurch ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt und mit einer kleinen Äthanolmenge gewaschen. Durch Umkristallisation aus Äthanol werden 38 g 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazin-monohydrobromid in Form farbloser, plättchenartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 227–228°C erhalten.

Sodann wird diese Verbindung in 20%-iger wässriger Natriumhydroxidlösung aufgelöst und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit gesättigter Natri-

50 umchloridlösung dreimal gewaschen, sodann getrocknet und das Chloroform durch Destillation entfernt. Die freie Form von 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazin wird als einzige Substanz in Form eines farblosen, viskosen, öligen Materials erhalten. Die chemische Struktur dieser Verbindung wird 55 durch NMR- und IR-Methode identifiziert.

Beispiel 1

4,4 g 5-(2,3-Epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 3,4 g 4-Phenylpiperazin werden in 60 ml Methanol dispergiert und bei 50 bis 60°C während 3 h umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch unter verringertem Druck konzentriert. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand werden 5 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure und 30 ml Äthanol zur gleichmässigen Auflösung des 60 Rückstandes hinzugegeben und es werden weiter 200 ml 65 Aceton hinzugegeben. Die ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Wasser werden 6,5 g 5-[2-Hydroxy-3-(4-phenyl-

nylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 239–241°C erhalten.

Beispiel 2

4,4 g 6-(2,3-Epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 3,4 g 4-Phenylpiperazin werden in 80 ml Isopropanol aufgelöst und bei 50 bis 60°C während 3 h unter Rührbedingungen umgesetzt. Sodann werden 5 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure hinzugegeben und unter verringertem Druck wird zur Trockene konzentriert. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus heissem Wasser unter Erhalt von 6,1 g 6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid · 1/2 Wasser in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 223–224°C umkristallisiert.

Beispiel 3

2,9 g 1-(3-Methylbutyl)-5-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 1,7 g 4-Phenylpiperazin werden mit 50 ml Methanol gemischt und bei 50 bis 60°C während 3 h umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert und der hierdurch erhaltene Rückstand in 50 ml Aceton aufgelöst. In diese Lösung werden 20 ml einer Acetonlösung, die 1,1 g Oxalsäure enthält, hinzugegeben, sodann wird der hierdurch gebildete Niederschlag durch Filtration abgetrennt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisierung aus Äthanol-Äther werden 2,1 g 1-(3-Methylbutyl)-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat in Form farbloser Kristalle erhalten. Dieses Produkt wird als einzelne Verbindung durch Kieselgel-Dünnschichtchromatografie bestätigt (Entwicklungslösungsmittel:

Chloform: Methanol = 9:1)

Elementaranalyse C₂₉H₃₉O₇N₃

Ber. (%): C 64,30; H 7,26; N 7,76
Gef. (%): C 64,52; H 7,10; N 7,48

IR (Infrarotabsorptionsspektrum)

3400 cm⁻¹ (OH), 1680 cm⁻¹ (-CO-)

NMR*: δ = 6,8 – 7,3 ppm (aromatisches Proton 8H) = 0,92 ppm (methylproton, 6H)

5 (* Die NMR-Messungen wurden mit d⁶-DMSO durchgeführt)

Die hierdurch erhaltene Verbindung wird nach üblicher Methode neutralisiert und die rohen Kristalle werden aus Äthanol unter Erhalt von 1-(3-Methylbutyl)-5-[hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, prismaartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 156–157°C umkristallisiert.

Beispiel 4

3,4 g 1-(3-Phenylpropyl)-5-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 2,0 g 4-(4-Methylphenyl)piperazin werden mit 50 ml Methanol vermischt und durch ein Verfahren umgesetzt, das ähnlich zu dem des vorstehenden Beispiels 3 war. Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden aus Methanol-Äther unter Erhalt von 4,2 g 1-(3-Phenylpropyl)-5-{2-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat in Form farbloser Kristalle umkristallisiert.

Elementaranalyse: C₃₄H₄₁O₇N₃

30 Ber. (%): C 67,64; H 6,85; N 6,96
Gef. (%): C 67,85; H 6,52; N 6,81

35 IR (Infrarotabsorptionsspektrum)

3480 cm⁻¹ (OH) 1675 cm⁻¹ (C=O)

NMR**: δ = 6,6 – 7,4 ppm (aromatischer Proton, 12H) = 2,30 ppm (Methylprotonen, 3H)

40 (** Die NMR-Messungen wurden mit d⁶-DMSO durchgeführt.)

Beispiele 5 bis 23

Durch Methodiken, die ähnlich zu denjenigen der Beispiele 1 bis 4 waren, wurden Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
5	8-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	263
6	6-{2-Hydroxy-3-[4-(4-chlor-phenyl)-piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl monohydrochloride · 1/2 Hydrate	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	212–214
7	7-{2-Hydroxy-3-[4-(4-chlor phenyl)-piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl monohydrochlorid · Monohydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	66–70
8	8-Brom-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Methanol)	174–176
9	8-Chlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl monohydrochlorid · 3/2 Hydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	226–228
10	8-Chlor-5-{2-hydroxy-3-[4-(4-chlor phenyl)-piperazinyl]propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl monohydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	228–230
11	6-Chlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl dihydrochlorid · Monohydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	218–225
12	6,8-Dichlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperanzinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl monohydrochlorid	farblose Kristalle (Wasser)	251–253

Beispiel	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
13	8-Chlor-5-(2-hydroxy-3-[4-(2-chlorphenyl)-piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol)	156–158
14	8-Brom-5-(2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl-dihydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	226–228
15	6-Chlor-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Wasser)	171–173
16	6-Chlor-7-(2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol)	183–184
17	1-Methyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (n-Hexan-Benzol)	143–145
18	1-Äthyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Mono-oxalat	farblose Kristalle (Äthanol-Äther)	201–203
19	1-Allyl-5-(2-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	123–124
20	1-Benzyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Petroläther-Äther)	148–150
21	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl · ½ Hydrat	farblose Kristalle (Methanol)	218–219
22	8-Brom-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	farblose, plättchenartige Kristalle (Methanol)	179–182
23	6,8-Dichlor-5-(2-hydroxy-3-[4-(4-chlorophenyl)piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl · monohydrochlorid · ½ Hydrat	farblose, puderförmige Kristalle (Methanol)	158–161

Beispiel 24

2,4 g 4-Methyl-7-(2,3-epoxypropoxy)-carbostyryl und 1,8 g 4-Phenylpiperazin werden mit 30 ml Äthanol vermischt und während 3 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches werden die hierdurch ausgefallenen Kristalle durch Filtration gesammelt und mit Äther gewaschen.

Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden in 50 ml Methanol und 3 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure aufgelöst und das Gemisch wird sodann unter verringertem Druck zur Trockene eingedampft. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus Äthanol-Äther unter Erhalt von 2,7 g (Ausbeute 63%) 4-Methyl-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl-monohydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 190–191°C umkristallisiert.

Beispiel 25

Ähnlich zu dem Verfahren des Beispiels 24 wird 4-Methyl-6-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl 1/2-hydrat in Form farbloser Kristalle (aus Äthanol umkristallisiert) mit einem Schmelzpunkt von 212–213°C erhalten.

Beispiel 26

4,8 g 5-(3-Chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 4 g 1-Phenylpiperazin werden mit 40 ml Toluol vermischt und während 24 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Sodann wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck zur Trockene konzentriert. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird in 80 ml Chloroform aufgelöst und die Chloroformschicht wird zweimal mit 5,0% wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, sodann zweimal mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform wird durch Destillation entfernt. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand wird Hexan hinzugegeben und das unlösliche Material wird durch Filtration gesammelt,

sodann das unlösliche Material in 30 ml 5% HCl-Methanol-lösung aufgelöst und unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus Methanol-Äther unter Erhalt von 3,2 g 5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 262°C (Zersetzung) umkristallisiert.

Beispiel 27

4,5 g 6-(2-Chloräthoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 3,3 g Natriumjodid werden mit 50 ml Aceton vermischt und während 5 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Sodann werden 40 ml Dimethylformamid zu dem Reaktionsgemisch hinzugegeben und das Aceton wird destillativ bei 40 bis 45°C unter vermindertem Druck entfernt. Weiter werden 3,8 g 1-Phenylpiperazin zu dem Reaktionsgemisch hinzugegeben und die Reaktion wird bei 60 bis 70°C während 7 h unter Rührbedingungen durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert und der hierdurch erhaltene Rückstand wird in 80 ml Chloroform aufgelöst. Die Chloroformschicht wird zweimal mit wässriger 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und sodann zweimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Chloroformschicht wird das Chloroform durch Destillation entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Kieselgel: Wako-Gel C-200, Warenzeichen, hergestellt und vertrieben durch Wako Chemical Co., Ltd.; Elutionslösungsmittel Chloroform: Methanol = 20:1), und die gewünschte Verbindung wird in das Hydrochlorid unter Verwendung von Äthanol, das mit Chlorwasserstoff gesättigt ist, übergeführt, wobei das Äthanol durch Destillation unter verringertem Druck entfernt wird. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus Methanol-Äther unter Erhalt von 3,8 g 6-[2-(4-Phenylpiperazinyl)äthoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid · Monohydrat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 196–198°C umkristallisiert.

Beispiele 28 bis 72

Ähnlich zu der Methodik der Beispiele 26 bis 27 werden Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
28	5-[2-(4-Phenylpiperazinyl)äthoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl dihydrochlorid	farblose, schuppenartige Kristalle (Methanol-Äther)	270 (Zersetzung)
29	6-{3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]-propoxy} carbostyryl dihydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol)	241-242 (Zersetzung)
30	7-[2-(4-Phenylpiperazinyl)äthoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	171-175
31	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl dihydrochlorid · ¾ Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	213-215
32	8-[2-(4-Phenylpiperazinyl)äthoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl dihydrochlorid · ¼ Hydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	255 (Zersetzung)
33	1-Methyl-5-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl dihydrochlorid · ½ Hydrat	farblose Kristalle (Äthanol-Äther)	226-228
34	8-Brom-5-{3-[4-(4-methylphenyl)-piperazinyl]- propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbe, nadelartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	181-182
35	5-{4-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]-butoxy}- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, plättchenartige Kristalle (Methanol)	170-172
36	5-{5-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]-pentyloxy}- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	154-156
37	5-{2-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]-äthoxy}- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, plättchenartige Kristalle (Äthanol)	179-182
38	6-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Methanol)	226-227
39	8-{3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]-propoxy}- carbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Äther)	242-245 (Zersetzung)
40	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Methanol)	237-238
41	8-Brom-5-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]- carbostyryl · dihydrochlorid · Monohydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	206
42	7-{3-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]propoxy}- 3,4-dihydrocarbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	149-150
43	5-{3-[4-(2-Äthoxyphenyl)piperazinyl]-propoxy}- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	155-156
44	7-{3-[4-(2-Äthoxyphenyl)piperazinyl]-propoxy}- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	140-142
45	6-Chlor-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · dihydrochlorid · Monohydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	280 (Zersetzung)
46	6-Brom-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	255-258
47	7-{3-[4-(2-Chlorphenyl)piperazinyl]-propoxy}- 3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, prismaförmige Kristalle (Äthanol)	146-147
48	7-{3-[4-(3-Chlorphenyl)piperazinyl]-propoxy}- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	156-158
49	7-{3-[4-(4-Chlorphenyl)piperazinyl]-propoxy}- 3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, prismaförmige Kristalle (Äthanol)	200-202
50	7-{3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]-propoxy}- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, pulverige Kristalle (Äthanol)	134-137
51	7-{3-[4-(4-Methoxyphenyl)piperazinyl]-propoxy}- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	146-149
52	6-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, plättchenförmige Kristalle (Äthanol)	184-185
53	8-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, plättchenförmige Kristalle (Äthanol)	112-114
54	7-[4-(4-Phenylpiperazinyl)butoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	123-124
55	5-{3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]-propoxy}- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismaförmige Kristalle (Methanol)	194-196
56	7-{3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]-propoxy} carbostyryl	farblose, pulverige Kristalle (Äthanol)	229-232
57	1-Benzyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	125-127
58	1-Allyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	189-192

Beispiel	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
59	1-Propargyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	schwach bräunliche, nadelartige Kristalle (Methanol)	215–216
60	1-Hexyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol-Aceton-Äther)	176–181
61	1-(3-Phenylpropyl)-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · monohydrochlorid	farblose, schuppenartige Kristalle (Äthanol)	201–202
62	1-Benzyl-5-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, nadelartige Kristalle (Ligroin)	113
63	1-Äthyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	222–224
64	1-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	204–207
65	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl dihydrochlorid · Dihydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	260–265
66	5-[3-(4-Acetyl-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	143–145
67	5-[3-(4-Benzoyl-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Hydrochlorid	farblose, plättchenförmige Kristalle (Methanol-Äther)	240 (Zersetzung)
68	5-(3-[4-(2-Acetyloxyethyl)piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	131–132
69	5-(3-[4-(2-Hydroxy-Äthyl)piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Wasser)	158–159
70	4-Phenyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	198–199
71	4-Phenyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äther-Hexan)	138–140
72	4-Phenyl-7-(3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy)carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol-Wasser)	161–162

Beispiel 73

4,8 g 7-(3-Chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 3,5 g Natriumjodid werden mit 50 ml Aceton vermischt und während 3 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Sodann werden 40 ml Dimethylformamid hinzugegeben und das Aceton wird durch Destillation bei 40 bis 45°C unter verringertem Druck vertrieben. Weiterhin werden 4,0 g 4-(3-Fluorphenyl)piperazin und 3,0 g Triäthylamin hinzugegeben, wobei die Reaktion bei 70 bis 80°C während 27 h unter Rühren durchgeführt wird. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand werden 60 ml einer wässrigen 5%igen Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben und es wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird zweimal mit Wasser extrahiert und getrocknet und sodann das Chloroform durch Destillation entfernt. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand wird Äther hinzugegeben, wobei das unlösliche Material durch Filtration gesammelt und getrocknet wird. Durch Umkristallisierung aus Methanol werden 6,2 g 7-(3-[4-(3-Fluorphenyl)piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl in Form schwach gelblicher, nadelartiger Kri-

35 stalle mit einem Schmelzpunkt von 174–176°C erhalten.

Beispiel 74

12,4 g 7-(3-Chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl, 1 g Pyridin und 2,6 g 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazin werden in 20 ml Dimethylsulfoxid vermischt und sodann bei 80–90°C während 5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 80 ml 3%ige wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und die organische Schicht mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Chloroform durch Destillation entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird in 30 ml Äthanol aufgelöst und es wird trockenes Chlorwasserstoffgas in die Äthanollösung eingeblasen. Die hierdurch ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt und aus Methanol-Äthanol unter Erhalt von 3,2 g (Ausbeute 61%) 7-(3-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl-dihydrochlorid in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 225–227°C 55 umkristallisiert.

Beispiele 75–80

Ähnlich zu den Verfahren des Beispiels 74 werden Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
75	5-(3-[4-(2-Fluorphenyl)piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	175–178
76	7-(3-[4-(2-Fluorphenyl)piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	154–156
77	5-(3-[4-(3-Fluorphenyl)piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	178–180

Ähnlich zu den Verfahren des Beispiels 74 werden Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
78	5-{3-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-piperazinyl]-propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl-dihydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	205–208 (Zersetzung)
79	5-{3-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-piperazinyl]-propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	190–192
80	7-{3-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-piperazinyl]-propoxy}-3,4-dihydrocarbostyryl	schwach bräunliche, nadelartige Kristalle	146–147

Beispiel 81

2,5 g 7-(3-Chlor-2-methylpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 1,8 g Natriumjodid werden mit 30 ml Aceton vermischt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Sodann werden 20 ml Dimethylformamid hinzugegeben und das Aceton wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Weiter werden 1,5 g Triäthylamin und 1,8 g 1-Phenylpiperazin hinzugegeben und die Reaktion wird bei 70 bis 80°C während 6 h unter Rühren durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird sodann in 70 ml einer 2%igen wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und die organische Schicht wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Sodann wird das Chloroform destillativ entfernt und der hierdurch erhaltene Rückstand mit Petroläther gewaschen. Durch Umkristallisieren aus Methanol-Wasser werden 2,8 g (Ausbeute 74%) 7-[2-Methyl-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, flöckchenartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 146–147°C erhalten.

Beispiel 82

Ähnlich zu der in Beispiel 81 beschriebenen Methodik werden 5-[2-Methyl-3-(4-phenyl-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle (Umkristallisierungsmittel: Äthanol) mit einem Schmelzpunkt von 167–169°C erhalten.

Beispiel 83

2,7 g 4-Methyl-7-(3-chlorpropoxy)-carbostyryl und 1,8 g Natriumjodid werden mit 50 ml Aceton vermischt und während 3 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Sodann werden 50 ml Dimethylformamid hinzugegeben und das Aceton wird destillativ unter verringertem Druck entfernt. Sodann werden 1,5 g Triäthylamin und 1,8 g 1-Phenylpiperazin hinzugegeben und es wird während 3 h bei 80 bis 90°C gerührt, wobei dann Dimethylformamid durch Destillation unter verringertem Druck entfernt wird. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand wird eine 5%ige wässrige Natriumhydrogencarbo-

natlösung zur Bewirkung der Kristallisation des Produktes hinzugegeben und der gebildete Niederschlag wird durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen, mit Isopropanol gewaschen, weiter mit Äther gewaschen und getrocknet. Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden in 80 ml Methanol dispergiert und durch Zugabe von 5 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure gelöst, wonach unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert wird. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus Methanol-Äther unter Erhalt von 3,6 g (Ausbeute 80%) 4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl-dihydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 253–254°C (Zersetzung) umkristallisiert.

Beispiel 84

Ähnlich zu dem Verfahren gemäss Beispiel 83 wird 4-Methyl-6-[3-(4-phenyl-piperazinyl)propoxy]carbostyryl-Dihydrochloridtrihydrat in Form schwach bräunlicher Kristalle (aus Äthnaol) mit einem Schmelzpunkt von 285–290°C (Zersetzung) erhalten.

Beispiel 85

2,4 g 5-(3-Chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 1,7 g Natriumjodid werden mit 30 ml Aceton vermischt und während 3 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Sodann werden 30 ml Dimethylformamid zu dem Reaktionsgemisch hinzugegeben und das Aceton wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Als nächstes werden 1,5 g Triäthylamin, 1,8 g 4-Phenylhomopiperazin hinzugegeben und es wird auf 60 bis 70°C während 5 h unter Rühren erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in 80 ml einer 3%igen wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und die organische Schicht wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Chloroform durch Destillation entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus Ligroin-Benzol unter Erhalt von 3,2 g (Ausbeute 83%) 5-[3-(4-Phenylhomopiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, schuppenartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 122–125°C umkristallisiert.

Beispiele 86 bis 88

Ähnlich zu dem Verfahren gemäss Beispiel 85 werden Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
86	7-[3-(4-Phenylhomopiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche schuppenartige Kristalle (Petroläther)	72–74
87	5-[3-(4-Cyclohexylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	173–176
88	7-[3-(4-Cyclohexylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	115–125

Beispiel 89

24 g 5-(3-Chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 17 g Natriumjodid werden mit 300 ml Aceton vermischt und wäh-

rend 3 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Dann werden 300 ml Dimethylformamid, 12 g Trimethylamin und 18 g 4-Benzylpiperazin hinzugegeben und die Reaktion wird bei

60 bis 70°C während 7 h unter Rührbedingungen durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck unter Erhalt einer viskosen Flüssigkeit konzentriert und es werden sodann 300 ml einer 3%igen wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben. Die organische Schicht wird mit Chloroform extrahiert und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Chloroformschicht wird das Chlo-

roform durch Destillation entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird mit Äther gewaschen und aus Methanol umkristallisiert, wobei 32 g (Ausbeute 84%) 5-[3-(4-Benzylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farblosler, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 157–159°C erhalten werden.

Beispiele 90 und 91

Ähnlich zu dem Verfahren gemäss Beispiel 89 werden Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
90	6-[3-(4-Benzyl-piperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	114–116
91	7-[3-(4-Benzyl-piperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthylacetat-Äther)	126–127

Beispiel 92

2,4 g 7-(3-Chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 1,8 g Natriumjodid werden mit 30 ml Aceton vermischt und bei 50 bis 60°C während 3 h gerührt. Dann werden 30 ml Dimethylformamid hinzugegeben. Nach Entfernung des Acetons durch Destillation unter verringertem Druck werden 1,5 g Triäthylamin und 2,3 g 4-(4-Chlorphenyl)-3-methylpiperazin damit vermischt und bei 70 bis 80°C während 7 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert und es werden 50 ml einer wässrigen 3%igen Natriumhydrogencarbonatlösung zu dem hierdurch erhaltenen viskosen Rückstand zugegeben und die organische Schicht

wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Chloroform destillativ entfernt. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand werden 50 ml Methanol und 5 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure hinzugegeben, wobei das Gemisch unter verringertem Druck zur Trockene eingedampft wird. Der Rückstand wird aus Äthanol unter Erhalt von 3,1 (Ausbeute 75%) 7-3-[3-Methyl-4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid in Form farblosler Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 235–242°C umkristallisiert.

Beispiele 93 und 94

Ähnlich zu dem Verfahren gemäss Beispiel 92 werden Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
93	8-Brom-6-chlor-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-dihydrochlorid 3,7 g (Ausbeute 67%)	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	229–232 (Zersetzung)
94	4-[3-(4-Phenylpiperazinyl)-propoxy]-carbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Äthanol)	206–208

Beispiel 95

5,1 g 7-(3-Chlor-2-hydroxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 8 g 4-Phenylpiperazin werden mit 50 ml Dimethylformamid vermischt und bei 50 bis 60°C während 5 h unter Rührbedingungen umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Trockene eingengt und der hierdurch erhaltene Rückstand wird in 80 ml Chloroform aufgelöst. Dann wird die Chloroformschicht dreimal mit 5%iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und anschliessend dreimal mit Wasser nachgewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wird durch Destillation unter vermindertem Druck ent-

fernt und der hierdurch erhaltene Rückstand durch Kieselgelchromatografie (Kieselgel: Wako C-200, Extraktionslösungsmittel: Chloroform: Methanol = 30:1 (v/v)) gereinigt. Sodann wird das extrahierte Produkt in sein Hydrochlorid unter Einsatz von Äthanol, das Chlorwasserstoff enthält, übergeführt und das Äthanol wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus Wasser unter Erhalt von 5,6 g 7-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · 1/2 Hydrat in Form farblosler Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 122°C (Zersetzung) umkristallisiert.

Beispiele 96 bis 115

Ähnlich zu der Methodik gemäss Beispiel 95 werden Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
96	5-[2-Hydroxy-3-(4-phenyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Wasser)	239–241
97	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · monohydrochloride · 1/2 Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Wasser)	223–224

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
98	8-Chlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · mono-hydrochlorid · ½ Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äthanol)	226–228
99	8-Chlor-5-(2-hydroxy-3-[4-(4-chlor-phenyl)-piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	228–230
100	6-Chlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · dihydrochlorid · Monohydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	218–225
101	6,8-Dichlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Wasser)	251–253
102	8-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	263
103	6-(2-Hydroxy-3-[4-(4-Chlor-phenyl)-piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · ½ Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	212–214
104	7-(2-Hydroxy-3-[4-(4-Chlor-phenyl)-piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	66– 70
105	8-Brom-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Methanol)	174–176
106	8-Brom-5-(2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)-piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	226–228
107	6-Chlor-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Wasser)	171–173
108	6-Chlor-7-(2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)-piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol)	183–184
109	1-Methyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (n-Hexan-Benzol)	143–145
110	1-Äthyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monooxalat	farblose Kristalle (Äthanol-Äther)	201–203 (Zersetzung)
111	8-Chlor-5-(2-hydroxy-3-[4-(2-chlorophenyl)-piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol)	156–158
112	1-Allyl-5-(2-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)-piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	123–124
113	1-Benzyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Petroläther)	148–150
114	6-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · ½ Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	218–219
115	8-Brom-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]carbostyryl	farblose, plättchenartige Kristalle (Methanol)	179–182

Beispiel 116

0,55 g Natriumhydrid (etwa 50% in Öl) werden mit Petroläther gewaschen und dann werden 30 ml Dimethylformamid und 36 g 7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl hinzugegeben, wobei bei Raumtemperatur bei 1 h gerührt wird. Zu dem Reaktionsgemisch werden 1,2 g Äthylgromid hinzugegeben und es wird bei Raumtemperatur während 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 150 ml Wasser gegossen und die organische Schicht mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser zweimal gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform destillativ vertrieben. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand wird eine kleine Menge Äthanol zur Ausfällung von Kristallen hinzugegeben. Die Kristalle werden durch Filtration gesammelt und in 70 ml Methanol und 3 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure aufgelöst, wonach unter verringertem Druck zur Trockene eingengt wird. Der Rückstand wird aus Äthanol unter Erhalt von 4,1 g (Ausbeute 88%) 1-Äthyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-

50 3,4-dihydrocarbostyryl-dihydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 222–224°C umkristallisiert.

Beispiel 117

55 0,3 g Natriummetall werden in 80 ml Äthanol aufgelöst und zu dieser Lösung werden 3,6 g 5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und dann 1,5 g Benzylchlorid gegeben, wobei während 5 h unter Rückflussbedingungen erhitzt wird. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand wird Wasser hinzugegeben und die unlösliche Materie durch Filtration gesammelt, diese mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die rohen Kristalle werden aus Ligroin unter Erhalt von 3,9 g (Ausbeute 86%) 65 1-Benzyl-5-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form schwach gelblicher, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 113°C umkristallisiert.

Beispiele 118 bis 123

Ähnlich zu dem Verfahren des Beispiels 117 werden Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
118	1-Benzyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche Kristalle (Äthanol)	125–127
119	1-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol)	204–207
120	1-Allyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	189–192
121	1-Propargyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	schwach gelbliche Kristalle (Methanol)	215–216
122	1-Hexyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol-Aceton-Äther)	176–181
123	1-(3-Phenylpropyl)-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose, schuppenartige Kristalle (Äthanol)	201–202

Beispiel 124

1,0 g 4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl-dihydrochlorid und 0,3 g Palladium-schwarz werden in 200 ml Äthanol dispergiert und ein Wasserstoffdruck von 2 Atmosphären wird bei Raumtemperatur aufrechterhalten, wobei die katalytische Reduktion bei 70–80°C während 8 h durchgeführt wird. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches wird das Palladium-schwarz durch Filtration entfernt und die Mutterlauge zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird aus einem Gemisch Methanol-Äther unter Erhalt von 0,6 g (Ausbeute 60%) 4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid · Dihydrat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 260–265°C umkristallisiert.

Beispiel 125

2 g 5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl werden mit 30 ml Aceton vermischt und es werden weiter 12 ml Acetylchlorid hinzugegeben, wonach während 10 h unter Rückflussbedingungen erhitzt wird. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches wird das ausgefallene Produkt durch Filtration gesammelt und mit Aceton gewaschen. Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden in 80 ml Wasser aufgelöst, mit Ammoniak-Wasser wird basisch gemacht und dann mit Chloroform extrahiert, getrocknet und das Chloroform durch Destillation entfernt. Der Rückstand wird durch Kieselgelchromatografie unter Erhalt von 0,5 g 5-[2-Acetyloxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 159–161°C gereinigt.

Beispiel 126

Ähnlich zu dem Verfahren des Beispiels 125 werden 7-[2-Acetyloxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 130–132°C erhalten.

Beispiel 127

1,9 g 5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und 0,24 g Natriumhydrid werden in 40 ml Xylol dispergiert und während 1 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Anschliessend wird die Temperatur des Bades auf 130°C abgesenkt und es werden 1,40 g 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid allmählich hinzugegeben, wobei während 8 h unter Rückflussbedingungen erhitzt wird. Das Xylol wird aus dem Reaktionsgemisch destillativ entfernt, der Rückstand dann in 80 ml Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser

20 gewaschen, getrocknet und das Chloroform durch Destillation entfernt. Der Rückstand wird aus Äthanol unter Erhalt von 1,5 g 5-[2-(3,4,5-Trimethoxybenzoyloxy)-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 125–127°C 25 umkristallisiert.

Beispiel 128

2,0 g 5-(3-Piperazinylpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl werden mit 15 ml Essigsäureanhydrid und 10 ml Essigsäure 30 vermischt und es wird 5 h unter Rückflussbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird aus Äthanol unter Erhalt von 5-[3-(4-Acetyl-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydroxycarbostyryl in Form farbloser nadelartiger 35 Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 143–145°C umkristallisiert.

Beispiel 129

2,0 g 5-(3-Piperazinylpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 40 1,5 g Benzoylchlorid werden mit 20 ml Pyridin vermischt und bei 50 bis 60°C während 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird in ein Chlorwasserstoffsalt übergeführt und anschliessend aus Methanol unter Erhalt von 5-[3-(4-Benzoylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-hydrochlorid 45 in Form farbloser, plättchenartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 240°C (Zersetzung) umkristallisiert.

Beispiel 130

2,0 g 5-(3-Piperazinylpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 3 ml Äthyl-2-bromacetat und 1,5 ml Triäthylamin werden mit 20 ml Dimethylformamid bei 50 bis 60°C während 8 h unter 50 Rühren vermischt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert und zu dem hierdurch erhaltenen viskosen Rückstand werden 30 ml einer wässrigen 2%igen Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben und hiernach wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das 60 Chloroform destillativ entfernt. Der Rückstand wird durch Kieselgelchromatografie gereinigt und aus Isopropanol unter Erhalt von 5-[3-[4-(2-Acetyloxyäthyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 131–132°C 65 umkristallisiert.

Beispiel 131

61,6 g Natriumjodid werden in 2 Liter Acetonitril aufge-

löst, der Lösung werden 65 g 6-Brom-5-chlorpropoxycarbo-
styryl zugegeben und hierauf wird das Reaktionsgemisch
während 6 Stunden am Rückfluss erhitzt. Dem Reaktionsge-
misch wird eine Mischung von 45,6 g Phenylpiperazin und
43 ml Triäthylamin zugegeben und das ganze Gemisch wäh-
rend 5 1/2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der
Reaktion werden die aus dem Reaktionsgemisch ausgeschie-
denen Stoffe durch Abfiltrieren gesammelt, mit Wasser und
Äther in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und dann
zur Gewinnung des Rückstandes getrocknet. 12 g Rückstand
werden in 1,4 Liter Methanol und 40 ml konzentrierter Salz-
säure aufgelöst, die Lösung wird mit Aktivkohle behandelt
und danach über Nacht stehen gelassen. Die aus der Lösung
ausgeschiedenen Kristalle werden durch Abfiltrieren gesam-
melt, mit einer Mischung von Methanol und Wasser (400 ml-

20 ml) versetzt und am Rückfluss erhitzt und es werden
23,3 ml einer 2-normalen Natriumhydroxydlösung zuge-
geben. Als sich das Gemisch abgekühlt hat, werden die aus-
geschiedenen Kristalle durch Abfiltrieren gesammelt, wobei
8,55 g 6-Brom-5-[3-(4-phenyl-1-piperazinyloxy)propoxy]carbo-
styryl in Form von farblosen Plättchen-ähnlichen Kristallen
erhalten werden; Schmelzpunkt: 177–178°C.

Beispiel 132

10 Nach derselben Arbeitsweise wie in den Beispielen 26 und
27 beschrieben wird, wird das 7-{3-[4-(2,3-Dimethylphenyl)-
1-piperazinyloxy]propoxy}carbostyryl-monohydrochlorid-
monohydrat in Form von farblosen Nadel-ähnlichen Kri-
stallen vom Schmelzpunkt 262–263°C (aus Methanol)
15 erhalten.