

H 217/80-55372-

REGISZTERELI

~~165/1002~~

LDÁNY
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Bazel, Svájc

ELJÁRÁS HELYETTESÍTETT IZOXAZOL- ÉS IZOTIAZOL-SZÁRMAZÉKOK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A bejelentés napja: 1990. 07. 16.
Elsőbbségei: 1989. 07. 20. /8916563.3/,
1990. 05. 11. /9010591.7//
Nagy-Britannia

K I V O N A T

Az (I) általános képletű új vegyületek - mely képletben
A az α - és β -jelzésű szénatomokkal együtt valamely (i),
(ii), (iii) vagy (iv) általános képletű csoportot képez;
a szaggatott vonal az (i) és (iii) esetben kettőskötést
jelent;
n értéke 0, 1, 2 vagy 3,
 R^1 és R^2 közül az egyik karboxil- vagy alkoxikarbonilcsoportot,
míg a másik hidrogénatomot képvisel;
 R^3 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi-, ariloxi-, azido-,
ciano- vagy alkil-tio-csoport,
 R^4 , R^5 , R^6 és R^7 jelentése külön-külön hidrogénatom vagy alkil-
csoport vagy - amennyiben R^1 karboxil- vagy alkoxikarbonil-
csoportot képvisel és n értéke 1 - úgy R^4 és R^6 együtt
szén-szén-kötést képezhetnek, vagy - amennyiben R^2 jelen-
tése karboxil- vagy alkoxikarbonilcsoport - úgy R^5 és
 R^7 együtt szén-szén-kötést képezhetnek;
 R^8 jelentése halogénatom, alkil-, halogén-alkil- vagy alkoxi-
csoport és
 R^9 jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil- vagy alkoxi-
csoport -
és gyógyászatiilag alkalmas bázisokkal képezett sóik reumatoid

arthrititis, gyulladásos légzési betegségek, gyulladásos bélbetegségek és iskémiával társult sokk és gyulladások kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek önmagukban ismert módszerekkel állíthatók elő.

~~A bejelentő helyett
a meghatalmazott:~~

Rohóe

4217/80

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

-55372-31546

Képviselő:

Budapesti 14. sz. Ügyvédi Munkaközösség

Dr.Tóth-Urbán László és Dr.Jalsovszky Györgyné ügyvédek

A

11S205

CO7D 261/20
275/04

AGIK 31/42, 31/425

~~165/1002~~

ELJÁRÁS HELYETTESITETT IZOXAZOL- ÉS IZOTIAZOL-SZÁRMAZÉKOK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, Bazel, Svájc

Feltalálók:

LAWTON Geoffrey

Hitchin, Herts.,

OSBOND John Mervyn

Hatfield, Herts.,

SELF Christopher Raymond

Hitchin, Herts.,

Nagy-Britannia

A bejelentés napja: 1990. 07. 16.

Elsőbbségei: 1989. 07. 20. /8916563.3/,

1990. 05. 11. /9010591.7/,

Nagy-Britannia

Találmányunk új heterociklikus vegyületek előállítására vonatkozik. Találmányunk tárgya közelebbről eljárás (I) általános képletű heterociklikus vegyületek - mely képletben

A az α - és β -jelzésű szénatomokkal együtt valamely (i), (ii), (iii) vagy (iv) általános képletű csoportot képez;

a szaggatott vonal az (i) és (iii) esetben kettőskötést jelent;

n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

R^1 és R^2 közül az egyik karboxil- vagy alkoxikarbonilcsoportot, míg a másik hidrogénatomot képvisel;

R^3 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi-, ariloxi-, azido-, ciano- vagy alkil-tio-csoport,

R^4 , R^5 , R^6 és R^7 jelentése külön-külön hidrogénatom vagy alkil-csoport vagy - amennyiben R^1 karboxil- vagy alkoxikarbonil-csoportot képvisel és n értéke 1 - úgy R^4 és R^6 együtt szén-szén-kötést képezhetnek, vagy - amennyiben R^2 jelentése karboxil- vagy alkoxikarbonilcsoport - úgy R^5 és R^7 együtt szén-szén-kötést képezhetnek;

R^8 jelentése halogénatom, alkil-, halogén-alkil- vagy alkoxi-csoport és

R^9 jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil- vagy alkoxi-csoport -

és az R^1 vagy R^2 szimbólumok közül az egyik helyén karboxilcsoportot, és a másik helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek bázisokkal képezett gyógyászatilag alkalmas sóinak előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületek és sóik újak. A találmányunk szerinti eljárással előállítható vegyületek értékes

farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek és különösen betegségek kezelésére alkalmazhatók. Így például az (I) általános képletű vegyületek citokin által előidézett gyulladásos állapotok (például reumatoid arthritis, gyulladásos légzési betegségek, gyulladásos bélbetegség, ischémiával kapcsolatos sokkok és gyulladások) modulátoraként hatékonyak és a fenti állapotok kezelésére alkalmazhatók.

Találmányunk tárgya

- az (I) általános képletű vegyületek és sóik;
- eljárás az (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására,
- az (I) általános képletű vegyületek előállításánál felhasználható új közbelső termékek és eljárás ezek előállítására;
- hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet vagy sóját tartalmazó gyógyászati készítmények és eljárás ezek előállítására;
- (I) általános képletű vegyületek és sóik felhasználása betegségek kezelésére;
- (I) általános képletű vegyületek és sóik felhasználása reumatoid arthritis, gyulladásos légzési betegségek, gyulladásos bélbetegség és ischémiával társult sokk és gyulladások kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

A leírásban használt "alkilcsoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú 1 - 6 szénatomos - előnyösen 1 - 4 szénatomot tartalmazó - csoportok értendők (például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szekunder butil-, terciér butil-,

pentil- és hexilcsoport). A "halogén-alkil-csoport" kifejezés olyan fentiekben meghatározott alkilcsoportokat jelöl, amelyeknek egy vagy több hidrogénatomja helyén halogénatom (azaz fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom) van jelen; a halogén-alkil-csoportok közül például a klór-metil-, trifluor-metil-csoportot stb. említjük meg. Az "alkoxics csoport" kifejezés - önmagában vagy kombinációkban például alkoxikarbonil-csoport - egyenes- vagy elágazólánccú 1-6 szénatomos - előnyösen 1-4 szénatomot tartalmazó - alkoxics csoportokra vonatkozik (például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, tercier butoxi-csoport stb); az "alkoxikarbonil-csoport" például metoxikarbonil-, etoxikarbonil-csoport stb. lehet. Az "alkil-tio-csoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazólánccú, 1 - 6 szénatomos - előnyösen 1-4 szénatomot tartalmazó - alkil-tio-csoportok értendők (például metil-tio-, etil-tio-csoport stb). Az "ariloxi-csoport" kifejezés adott esetben egy vagy több helyettesítőt - például halogénatomot, alkil- és/vagy alkoxics csoportot - hordozó fenoxi- vagy naftiloxi-csoportra vonatkozik (például fenoxi-, 2-naftiloxi-, 4-klór-fenoxi-, p-toliloxi-csoport stb.).

Az (I) általános képletű vegyületek legalább egy aszimmetriás szénatomot tartalmaznak és az aszimmetriás szénatomok számától függően optikailag aktív enantiomerek, diasztereomerek vagy keverékek (például racém keverékek) alakjában lehetnek jelen. Ezenkívül - R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és R^7 jelentésétől függően - a vegyületek cisz- és transz-izomerek vagy ezek keverékei alakjában fordulhatnak elő. Találmányunk a fenti izomer formák és keverékeik előállítására egyaránt kiterjed.

Előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben A az α - és β -jelzésű szénatomokkal együtt valamely (i) általános képletű csoportot képez; n értéke előnyösen 0 vagy 1. R^1 és R^2 közül az egyik előnyösen karboxilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel. R^3 jelentése előnyösen hidrogénatom, alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoport, különösen előnyösen hidrogénatom, metil-, metoxi- vagy metil-tio-csoport. R^4 , R^5 , R^6 és R^7 előnyösen hidrogénatomot jelent vagy - amennyiben R^2 jelentése karboxilcsoport - úgy R^5 és R^7 szén-szén-kötést képezhetnek és R^6 jelentése előnyösen hidrogénatom vagy alkilcsoport, előnyösen metilcsoport. R^8 előnyösen halogénatomot - különösen előnyösen klóratomot - vagy alkoxics csoportot - különösen előnyösen metoxics csoportot - képvisel. R^9 jelentése előnyösen hidrogénatom.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:

(+)-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d7izoxazol-6-karbonsav;

3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav;

endo-3-(4-klór-fenil)-5,5a,6,7a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav;

transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metoxi-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav;

transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav és

endo-3-(4-klór-fenil)-6-etil-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzoxazol-6-karbonsav.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket és azon (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóit, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik karboxilcsoportot és a másik hidrogénatomot jelent, oly módon állíthatjuk elő, hogy

- a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben A az α - és β -jelzésű szénatomokkal együtt valamely (i) általános képletű csoportot képez és R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben R^{1a} és R^{2a} közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot jelent, R^{3a} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport és R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és n jelentése a fent megadott) piridinium-bromid-perbromiddal vagy krómsavval kezelünk, vagy
- b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben az α - és β -jelzésű szénatomokkal együtt valamely (i) általános képletű csoportot képez és R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, valamely (III) általános képletű vegyületet (mely képletben R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és n jelentése a fent megadott és R^{10} jelentése pirrolidino- vagy trialkil-szilil-oxi-csoport) savval kezelünk; vagy
- c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben A az α - és β -jelzésű szénatomokkal együtt (i) általános képletű csoportot képez, R^1 jelentése karboxilcsoport, R^2 jelentése hidrogénatom, R^5 jelentése hidrogénatom és R^6 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport

vagy R^1 jelentése hidrogénatom, R^2 jelentése karboxilcsoport, R^5 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport és R^6 jelentése hidrogénatom és R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, valamely (IV) általános képletű vegyületet dekarboxilezünk (mely képletben R^{3a} , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 és n jelentése a fent megadott; R^{1c} és R^{11} jelentése karboxilcsoport; R^{2c} jelentése hidrogénatom és R^{12} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy R^{2c} és R^{12} jelentése karboxilcsoport, R^{1c} jelentése hidrogénatom és R^{11} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport); vagy

- d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén, amelyekben A az α - és β -jelzésű szénatomokkal együtt (i) általános képletű csoportot képez, R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel és R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport; valamely (V) általános képletű vegyületet - mely képletben R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és n jelentése a fent megadott és R^{13} jelentése N-oxido-1-pirrolidinilcsoport) termolízisnek vetünk alá; vagy
- e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén, amelyekben A és az α - és β -jelzésű szénatomokkal együtt (i) általános képletű csoportot képez, R^1 és R^2 közül az egyik karboxilcsoportot és a másik hidrogénatomot jelent és R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, valamely (VI) általános képletű vegyületet - mely képletben R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és n jelentése a fent megadott - alkálifém-hidroxiddal kezelünk; vagy
- f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén,

- amelyekben A az α - és β -jelzésű szénatomokkal együtt valamely (ii) általános képletű csoportot képez, R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel és R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, valamely (VII) általános képletű vegyületet - mely képletben R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és n jelentése a fent megadott és R^{14} jelentése morfolinocsoport - hidroxil-aminnal reagáltatunk; vagy
- g) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben A az α - és β -jelzésű szénatomokkal együtt valamely (iii) vagy (iv) általános képletű csoportot képez, R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonil-csoportot és a másik hidrogénatomot képvisel, és R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, valamely (VIII) általános képletű vagy (IX) általános képletű vegyületet - mely képletben R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és n jelentése a fent megadott - foszfor-pentaszulfiddal reagáltatunk; vagy
- h) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben R^5 , R^6 vagy R^7 alkilcsoportot képvisel, a megfelelő, R^5 , R^6 vagy R^7 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületben alkilcsoportot viszünk be; vagy
- i) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik karboxilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel, és R^3 jelentése alkoxilcsoportot, valamely (X) általános képletű vegyületet - mely képletben A, R^{1a} , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 és n jelentése a fent megadott - alkanolízisnek vetünk alá; vagy

- j) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel és R^3 jelentése alkoxi- vagy ariloxicssoport, valamely (X) általános képletű vegyületet valamely (XI) általános képletű vegyülettel (mely képletben R^{3b} jelentése alkil- vagy arilcsoport és M jelentése alkálifém) reagáltatunk, vagy
- k) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel és R^3 jelentése azido-csoport, valamely (X) általános képletű vegyületet alkálifém-aziddal reagáltatunk; vagy
- l) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel és R^3 jelentése metil-csoport, valamely (XII) általános képletű vegyületet - mely képletben A, R^{1a} , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 és n jelentése a fent megadott - katalitikusan hidrogénezünk; vagy
- m) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel és R^3 jelentése ciano-csoport, valamely (X) általános képletű vegyületet alkálifém-cianiddal reagáltatunk; vagy
- n) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel, és R^3 jelentése alkil-tio-csoport, valamely (X) általános képletű vegyületet alkálifém-alkán-tioláttal reagáltatunk; vagy

- o) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik karboxilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel, a megfelelő olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel, hidrolizáljuk; és
- p) kívánt esetben egy kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 és R^2 közül az egyik karboxilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel, bázissal kezelt gyógyászati algalmas sóvá alakítunk.

A találmányunk szerinti a) eljárás során a piridinium-bromid-perbromiddal végzett reagáltatást előnyösen alkánsav (például ecetsav) jelenlétében, magasabb hőmérsékleten, előnyösen a reakcióelegy forráspontján vagy annak közelében végezhetjük el. A piridinium-bromid-perbromidos kezelés hatására (I) általános képletű karbonsavakat kapunk (R^1 és R^2 közül az egyik karboxilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel). A (II) általános képletű vegyület és krómsav - szintén az a) eljárás szemlélteti - reakcióját előnyösen nyomnyi kénsavat tartalmazó alkánsav (például ecetsav) jelenlétében, előnyösen a reakcióelegy forráspontján vagy annak közelében hajthatjuk végre. A krómsavas kezeléskor (I) általános képletű karbonsavésztereket kapunk [olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot jelent].

A találmányunk szerinti b) eljárás során előnyösen ásványi savakat (például hidrogénhalogénideket mint például sósavat,

hidrogén-bromidot stb; kénsavat vagy adott esetben ezek alkán-savakkal - például ecetsavval stb. - képezett elegyeit alkalmazhatjuk. Az eljárás során (I) általános képletű karbonsavakat kapunk (olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik karboxilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel). Eljárhatunk oly módon is, hogy alkanolos hidrogén-halogenideket (például metanolos klór-hidrogént stb.) alkalmazunk és ez esetben (I) általános képletű karbonsav-észtereket nyerünk (azaz olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel). Az eljárást előnyösen magasabb hőmérsékleten, célszerűen körülbelül $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre.

A c) eljárás szerinti dekarboxilezést oly módon végezhetjük el, hogy a (IV) általános képletű képletű vegyületet magasabb hőmérsékleten (például $180 - 220\text{ }^{\circ}\text{C}$ körüli hőmérsékleten) a széndioxid-fejlődés abbamaradásáig hevítjük.

A d) eljárás szerinti termolízist oly módon hajthatjuk végre, hogy az (V) általános képletű vegyületet előnyösen oldó- vagy hígítószer távollétében körülbelül $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ és körülbelül $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hevítjük.

Az e) eljárás szerint a (VI) általános képletű vegyület alkálifém-hidroxidos kezelését előnyösen vízzel elegyedő inert szerves oldószer (például alkanolok, mint például metanol, etanol stb.) jelenlétében, körülbelül $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ és körülbelül $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten - előnyösen szobahőmérsékleten - hajthatjuk végre.

Az f) eljárás szerint a (VII) általános képletű vegyület és hidroxil-amin reakcióját előnyösen oly módon végezhetjük el, hogy a hidroxil-amint savaddíciós sója - előnyösen hidroxil-amin-hidroklorid - alakjában alkalmazzuk. A reakciót előnyösen inert szerves oldószerben (például valamely alkanolban, mint például etanolban stb.), tercier szerves bázis (például piri-din stb.) jelenlétében hajthatjuk végre. Előnyösen melegítés közben, célszerűen a reakcióelegy visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett történő forralása közben dolgozhatunk.

A g) eljárás szerint a (VIII) vagy (IX) általános képletű vegyület és foszfor-pentaszulfid reakcióját inert szerves oldószerben (például valamely aromás szénhidrogénben, mint például benzolban, toluolban, o-xilolban stb.), vízmentes körülmények között és 2,3,5,6-tetraklór-p-benzokinon jelenlétében hajthatjuk végre. A reakciót előnyösen magasabb hőmérsékleten végezhetjük el, célszerűen a reakcióelegy visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett történő forralása közben dolgozhatunk.

A h) eljárás szerint egy R^5 , R^6 vagy R^7 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületbe az alkilcsoportot önmagában ismert módon visszük be. Így például egy R^5 , R^6 vagy R^7 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet előbb inert szerves oldószerben (például valamely gyűrűs éterben, mint például tetrahidrofuranban, stb.) lítium-diizopropil-amiddel reagáltatjuk ^{jük} alacsony hőmérsékleten (például mintegy -70°C -on), majd a reakcióterméket in situ alkil-halogeniddal (előnyösen alkil-jodiddal, például metil-jodiddal stb.) reagáltatjuk, célszerűen ugyanabban az oldószerben, amelyben a reakció első fázisát végrehajtottuk. Az alkilezést előnyö-

sen kb. -70°C és 30°C közötti hőmérsékleten végezhetjük el, előnyösen szobahőmérsékleten dolgozhatunk.

Az i) eljárás szerinti alkanolízist önmagában ismert módon hajthatjuk végre. Így például a (X) általános képletű vegyület megfelelő alkanolban (például metanolban, etanolban) vizes alkálifém-hidroxid-oldattal (például vizes nátrium-hidroxid-oldattal, vagy vizes kálium-hidroxid-oldattal) kezeljük. A reakciót előnyösen körülbelül 15°C és körülbelül 30°C közötti hőmérsékleten végezhetjük el, előnyösen szobahőmérsékleten dolgozhatunk.

A j) eljárás szerint a (X) és (XI) általános képletű vegyület reakcióját ugyancsak önmagában ismert módon végezhetjük el. A reakciót inert szerves oldószerben (például valamely alifás éterben mint például dimetoxi-etánban stb.), körülbelül 15°C és körülbelül 30°C közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre. Előnyösen szobahőmérsékleten dolgozhatunk.

A k) eljárás szerint a (X) általános képletű vegyület és alkálifém-azid reakcióját önmagában ismert módon végezhetjük el. A reakciót előnyösen inert szerves oldószerben (például valamely alifás éterben mint például dimetoxi-etánban stb.) körülbelül 15°C és körülbelül 30°C közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre. Előnyösen szobahőmérséklete dolgozhatunk. Alkálifém-azidként előnyösen nátrium-azidot alkalmazhatunk.

Az l) eljárás szerinti katalitikus hidrogénezést önmagában ismert módon hajthatjuk végre. Katalizátorként előnyösen platina katalizátort (például szénre felvitt platinát) alkalmazhatunk

és savas közegben (például alkánkarbonsavak, mint pl. jégecet jelenlétében) dolgozhatunk. A katalitikus hidrogénezést előnyösen szobahőmérsékleten atmoszférikus nyomáson hajthatjuk végre.

Az m) eljárás szerint a (X) általános képletű vegyület és alkálifém-cianid reakcióját önmagában ismert módon hajthatjuk végre. A reakciót előnyösen inert szerves oldószerben - előnyösen dimetil-formamidban stb. - mintegy 15°C és körülbelül 30°C közötti hőmérsékleten végezhetjük el. Előnyösen szobahőmérsékleten dolgozhatunk. Alkálifém-cianidként előnyösen nátrium-cianidot alkalmazhatunk.

Az n) eljárás szerint a (X) általános képletű vegyület és alkálifém-alkán-tiolát reakcióját önmagában ismert módon végezhetjük el. A reakciót előnyösen inert szerves oldószerben - célszerűen dimetil-formamidban vagy hasonló oldószerben - hajthatjuk végre. Előnyösen körülbelül 15°C és körülbelül 30°C közötti hőmérsékleten - előnyösen szobahőmérséklet körüli hőfokon - dolgozhatunk. Alkálifém-alkán-tiolátként előnyösen nátrium-alkán-tiolátokat, különösen előnyösen nátrium-metán-tiolátot alkalmazhatunk.

A találmányunk szerinti o) eljárás során az olyan (I) általános képletű vegyületek hidrolízisét, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel, önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el. Így például a hidrolízist valamely bázis (például alkálifém-hidroxidok, mint például nátrium- vagy kálium-hidroxid) segítségével, inert, vízzel elegyedő oldószerben (például valamely alkanolban, mint például metanolban vagy etanolban stb.) magasabb hőmérsékleten (például a reakcióelegy visszafolyató hűtő alkal-

mazása közben történő forralása közben) végezhetjük el. Eljárhatunk oly módon is, hogy savas hidrolízist alkalmazunk. Savként például kénsavat használhatunk és körülbelül 15°C és körülbelül 30°C közötti hőmérsékleten - előnyösen szobahőmérsékleten - dolgozhatunk.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik karboxilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel, önmagukban ismert módon bázisokkal képezett gyógyászatilag alkalmas sóikká alakíthatjuk. E sók például alkálifémsók (például nátrium- vagy káliumsók), alkáliföldfém-sók (például kalcium- vagy magnéziumsók), ammóniumsók vagy szerves aminokkal képezett sók (például diciklohexilaminsók) lehetnek. A sókat önmagukban ismert módszerekkel, az (I) általános képletű karbonsav és a megfelelő bázis reakciójával állíthatjuk elő.

Az a) eljárásnál kiindulási anyagként felhasznált (II) általános képletű vegyületek újak és előállításuk ugyancsak találmányunk tárgyát képezi. A (II) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (XIII) általános képletű vegyületet - mely képletben R^8 és R^9 jelentése a fent megadott - valamely (XIV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk - mely képletben R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^5 , R^6 , R^7 és n jelentése a fent megadott).

A (XIII) általános képletű vegyületet előnyösen a megfelelő benzaldehid-oximból in situ valamely alkálifém-hipoklorittal történő reagáltatással állíthatjuk elő. A reakciót vizet és inert szerves oldószert (például valamely alkil-acetátot (például etil-acetátot) tartalmazó kétfázisú rendszerben, fázistranszfer-

-katalizátor (például tetrabutyl-ammónium-bromid) jelenlétében végezzük el. A reakciót előnyösen körülbelül 15 °C és körülbelül 30 °C közötti hőmérsékleten végezhetjük el, célszerűen szobahőmérsékleten dolgozhatunk.

A b) eljárásnál kiindulási anyagként felhasznált (III) általános képletű vegyületek újak és előállításuk ugyancsak találmányunk tárgyát képezi. A (III) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (XIII) általános képletű vegyületet egy (XV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} és n jelentése a fent megadott). A reakciót előnyösen szerves oldószerben, például valamely éterben (mint például dietil-éterben stb.) vagy halogénezett alifás szénhidrogénben (például diklór-metánban stb.), körülbelül 15 °C és körülbelül 30 °C közötti hőmérsékleten - előnyösen szobahőmérséklet körüli hőfokon - hajthatjuk végre.

A c) eljárásnál kiindulási anyagként felhasznált (IV) általános képletű vegyületek újak és előállításuk ugyancsak találmányunk tárgyát képezi. A (IV) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (XIII) általános képletű vegyületet valamely (XVI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben R^{3a} , R^4 , R^7 , R^{11} , R^{12} és n jelentése a fent megadott; R^{1d} és R^{11a} jelentése egyaránt alkoxikarbonil-csoport, R^{2d} jelentése hidrogénatom és R^{12a} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy R^{2d} és R^{12a} jelentése egyaránt alkoxikarbonil-csoport, R^{1d} jelentése hidrogénatom és R^{11a} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport és R^{10a} pirrolidinocsoportot képvisel), a kapott (XVII) általános kép-

letű vegyületet (mely képletben R^{1d} , R^{2d} , R^{3a} , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10a} , R^{11a} , R^{12a} és n jelentése a fent megadott) savval kezeljük, majd a kapott (XVIII) általános képletű vegyületet hidrolizáljuk (mely képletben R^{1d} , R^{2d} , R^{3a} , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11a} , R^{12a} és n jelentése a fent megadott).

A (XIII) és (XVI) általános képletű vegyület reakcióját a (XIII) és (XIV) általános képletű vegyületek reakciója kapcsán korábban ismertetett eljárással analóg módon végezhetjük el. A (XVII) általános képletű vegyületek savas kezelését, majd a kapott (XVIII) általános képletű vegyület hidrolízisét a találmányunk szerinti b) és o) eljárással analóg módon hajthatjuk végre.

A d) eljárásnál kiindulási anyagként felhasznált (V) általános képletű vegyületek újak és előállításuk ugyancsak találmányunk tárgyát képezi. Az (V) általános képletű vegyületeket az R^{10} helyén pirrolidinocsoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek N-oxidációjával állíthatjuk elő. Az N-oxidációt például valamely persavval (például m-klór-perbenzoesavval) inert szerves oldószerben (például valamely halogénezett szénhidrogénben, mint például kloroformban) előnyösen körülbelül 15°C és körülbelül 30°C közötti hőmérsékleten végezhetjük el, célszerűen szobahőmérsékleten dolgozhatunk.

Az e) eljárásnál kiindulási anyagként felhasznált (VI) általános képletű vegyületek újak és előállításuk ugyancsak találmányunk tárgyát képezi. A (VI) általános képletű vegyületeket a (II) általános képletű vegyületek és N-bróm-szukcinimid reakciójával állíthatjuk elő. A reakciót előnyösen katalitikus mennyiségű dibenzoil-peroxid jelenlétében, inert szerves oldó-

szerben (például halogénezett szénhidrogénekben, mint például szén-tetrakloridban) végezhetjük el. A reakciót előnyösen magasabb hőmérsékleten, célszerűen a reakcióelegy visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett történő forralása közben hajthatjuk végre.

Az f) eljárásnál kiindulási anyagként felhasznált (VII) általános képletű vegyületek újak és előállításuk ugyancsak tálmányunk tárgyát képezi. A (VII) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (XIX) általános képletű vegyületet - mely képletben R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 és n jelentése a fent megadott - morfolinnal reagáltatunk, majd a kapott (XX) általános képletű vegyületet - mely képletben R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{14} és n jelentése a fent megadott - valamely (XXI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk (mely képletben R^8 és R^9 jelentése a fent megadott és Hal halogénatomot - előnyösen klóratomot - képvisel).

A (XIX) általános képletű vegyület és morfolin reakcióját önmagában ismert módon végezhetjük el. Így például inert szerves oldószerben (például valamely aromás szénhidrogénben, mint például benzolban, toluolban, o-xilolban stb.), katalitikus mennyiségű p-toluolszulfonsav jelenlétében, magasabb hőmérsékleten (előnyösen a reakcióelegy forráspontján) dolgozhatunk. A kapott (XX) általános képletű vegyületet előnyösen nem izoláljuk hanem közvetlenül in situ reagáltatjuk, a (XXI) általános képletű vegyülettel. Ezt a reakciót előnyösen terciér szerves bázis (például trialkil-aminok mint például trietil-amin stb.) jelenlétében, körülbelül 20 °C és körülbelül 60 °C közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre.

A g) eljárásnál kiindulási anyagként felhasznált (VIII) és (IX) általános képletű vegyületek újak és előállításuk ugyancsak a találmányunk tárgyát képezi. Ezeket a vegyületeket olyan (I) általános képletű vegyületek hidrogénezésével állíthatjuk elő, amelyekben A az α - és β -jelzésű szénatomokkal együtt valamely (i) illetve (ii) általános képletű csoportot képeznek, R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel és R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport. A hidrogenolízist előnyösen Raney-nikkel jelenlétében, szokásos szerves oldószerekben, például valamely alkoholban (például metanolban stb.) végezhetjük el. A hidrogenolízist előnyösen szobahőmérséklet körüli hőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson vagy nagyobb nyomás alatt hajthatjuk végre.

Az i) eljárásnál kiindulási anyagként felhasznált (X) általános képletű vegyületek újak és előállításuk ugyancsak találmányunk tárgyát képezi. A (X) általános képletű vegyületeket olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel és R^3 jelentése hidrogénatom, N-bróm-szukcinimiddel történő reagáltatásával állíthatjuk elő. A reakciót előnyösen katalitikus mennyiségű dibenzoil-peroxid jelenlétében, inert szerves oldószerben (például valamely halogénezett alifás szénhidrogénben, mint például szén-tetrakloridban), magasabb hőmérsékleten hajthatjuk végre. Előnyösen a reakcióelegy forráspontja közelében lévő hőmérsékleten dolgozhatunk.

Az l) eljárásnál kiindulási anyagként felhasznált (XII) általános képletű vegyületek újak és előállításuk ugyancsak találmányunk tárgyát képezi. A (XII) általános képletű vegyüle-

teket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (X) általános képletű vegyületet előbb vízzel kezelünk, majd a kapott (XXII) általános képletű vegyületet (mely képletben A , R^{1a} , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 és n jelentése a fent megadott) oxidáljuk és a kapott (XXIII) általános képletű vegyületet - mely képletben A , R^{1a} , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 és n jelentése a fent megadott - Wittig-reakcióban metil-triaril-foszfónium-halogeniddel reagáltatjuk.

A (X) általános képletű vegyület és víz reakcióját előnyösen vízzel elegyedő inert szerves oldószerben (például valamely gyűrűs éterben, mint például dioxánban stb.) körülbelül 15°C és körülbelül 30°C közötti hőmérsékleten - célszerűen szobahőmérsékleten - végezhetjük el. A (XXII) általános képletű vegyületet ismert módszerekkel - például Jones-reagenssel - oxidáljuk, előnyösen inert szerves oldószerben (például valamely ketonban, mint például acetonban stb.), és körülbelül 15°C és körülbelül 30°C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten. A (XXIII) általános képletű vegyület és metil-triaril-foszfónium-halogenid (előnyösen metil-trifenil-foszfónium-bromid) reakcióját a Wittig-reakciók önmagukban ismert körülményei között hajthatjuk végre.

A találmányunk szerinti eljárásnál felhasznált többi kiindulási anyag ismert vagy ismert vegyületek készítésével analóg módon állítható elő.

Az (I) általános képletű vegyületek és az (I) általános képletű karbonsavak (olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik karboxilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel) gyógyászatilag alkalmas sói értékes

farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek.

Az (I) általános képletű vegyületek és sóik aktivitását az alábbi teszt segítségével igazoljuk:

IL-1-függő PGE_2 gátló teszt

Friss reumás sejtek enzimikus megbontásával készített humán reumatoid ízületi hártya (szinoviális) sejtvonalakat 25 mM HEPES-t, 10 % magzati borjú szérumot, 100 egység/ml penicillint és 100 $\mu\text{g/ml}$ táptalaj sztreptomicint tartalmazó Dulbeco-féle módosított Eagle táptalajban tenyésztünk. Standard inkubálási körülményeket alkalmazunk, 37 $^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten, vízzel telített, 95 % levegőt és 5 % széndioxidot tartalmazó atmoszférában dolgozunk.

A félig-összefüggő tenyészeteket a 3-18. áthaladáskor tripszines kezeléssel leválasztjuk és táptalajban $1 \times 10^{-5}/\text{ml}$ koncentrációban újra szuszpendáljuk. A sejtszuszenziót 96 mélyedést tartalmazó mikrotitráló lemez mélyedéseibe töltjük (200 μl -es aliquot részeket) és a sejtek megkötődése céljából 18 órán át 37 $^{\circ}\text{C}$ -on inkubáljuk.

A teszt-vegyületeket ekvimoláris mennyiségű nátrium-hidroxid-oldatban oldjuk és steril vízben kétszeres hígítású sorozatot készítünk. (Amennyiben olyan (I) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonil-csoportot és a másik hidrogénatomot képvisel, az észtert a teszt elvégzése előtt sertésmáj-észterázzal kezeljük.) A táptalajt a szinoviális sejtek mikrotenyészetéből leszivatjuk, 170 μl táptalajt adunk hozzá és a tenyészeteket 20 μl teszt-vegyülettel majd 10 μl rekombináns humán IL-1 α -val táptalajban kezeljük (a végső koncentráció 0,1 ng/ml). Minden kezelést

négyszer végzünk el. Hétórás inkubálás után a táptalaj mintákat eltávolítjuk és a PGE_2 meghatározása előtt -20°C -on tároljuk. A PGE_2 -t a NEN termékekből kapott ^{125}I RIA kit felhasználásával határozzuk meg.

A nemstimulált kontrollokban talált PGE_2 koncentrációkat az összes stimulált tenyészetben meghatározott értékekből kivonjuk és az eredményeket az IL-1-stimulált kontroll PGE_2 értékek százalékává alakítjuk át.

Az IC_{50} értékeket interpolációval határozzuk meg. Az IC_{50} érték az a koncentráció, amelynek hatására a PGE_2 felszabadulás az IL-1 stimulált kontroll értékek 50 %-ára csökken.

A fenti teszttel kapott eredményeket az I. táblázatban foglaljuk össze.

I. Táblázat

Teszt-vegyület	IC_{50}
A	2 μm
B	15 μm
C	0,5 μm
D	8 μm
E	0,04 μm
F	0,7 μm

Az alábbi teszt-vegyületeket alkalmazzuk:

A-vegyület = (+)-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d7izoxazol-6-karbonsav;

B-vegyület = 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav;

C-vegyület = endo-3-(4-klór-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav;

D-vegyület = transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metoxi-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav;

E-vegyület = transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav;

F-vegyület = endo-3-(4-klór-fenil)-6-etil-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzoizoxazol-6-karbonsav.

Az (I) általános képletű vegyületek és az (I) általános képletű karbonsavak (amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik karboxilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel) a gyógyászatban alkalmazhatók. Az (I) általános képletű vegyületeket vagy sóikat tartalmazó gyógyászati készítmények orálisan (például tabletták, bevonatos tabletták, drazsék, kemény és lágyzseltinkapszulák, oldatok, emulziók vagy szuszpenziók), rektálisan (például kúpok) vagy parenterálisan (például injekciós oldatok) alkalmazhatók.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás gyógyászati készítmények előállítására oly módon, hogy valamely (I) általános képletű vegyületet vagy egy (I) általános képletű karbonsav sóját és adott esetben egy vagy több további gyógyászatilag hatékony anyagot inert gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk és galenikus formára hozunk. A gyógyászati készítményeket a gyógy-

szergyártás önmagukban ismert módszereivel állíthatjuk elő.

A gyógyászati készítmények előállításánál inert szervesetlen vagy szerves hordozóanyagokat alkalmazhatunk. A tabletták, bevonatos tabletták, drazsék és keményszelatinkapszulák hordozóanyagként laktózt, kukoricakeményítőt vagy származékait, talkumot, sztearinsavat vagy sóit stb. tartalmazhatnak. A lágyzselatinkapszulák készítésénél hordozóanyagként például növényi olajokat, viaszokat, zsírokat, félszilárd és folyékony poliolokat stb. alkalmazhatunk. A lágyzselatinkapszulák a hatóanyag tulajdonságaitól függően bizonyos esetekben külön hordozóanyag hozzáadása nélkül is előállíthatók. Az oldatok és szirupok hordozóanyagként például vizet, alkoholokat, szacharózt, inert cukrot, glükózt stb, míg az injekciós oldatok például vizet, alkoholokat, poliolokat, glicerint, növényi olajokat stb. tartalmazhatnak. A kúpok előállításánál hordozóanyagként például természetes vagy keményített olajokat, viaszokat, zsírokat, félszilárd vagy folyékony poliolokat stb. alkalmazhatunk.

A találmányunk szerinti eljárással előállítható gyógyászati készítmények tartósító-, szolubilizáló-, stabilizáló-, nedvesítő-, emulgeáló-, édesítőszereket, színezőanyagokat, ízesítőanyagokat, az ozmózisnyomás változását előidéző sókat, puffereket, bevonat anyagokat vagy antioxidánsokat tartalmazhatnak. A gyógyászati készítmények további gyógyászatilag értékes anyagokat is tartalmazhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek és sóik - mint már említettük - betegségek (különösen reumatoid arthritis, gyulladásos légzési betegségek, gyulladásos bélbetegségek, iskémiaval társult sokkok és gyulladások) kezelésére alkalmazhatók. A dózis

tág határokon belül változtatható és az adott eset körülményeitől függ. Orális adagolás esetén a napi dózis általában körülbelül 10 mg és körülbelül 2000 mg közötti érték.

Találmányunk tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületek és sóik felhasználása reumatoid arthritis, gyulladásos légzési betegségek, gyulladásos bélbetegségek, iskémiával társult sokkok és gyulladások kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. Példa

48,24 g (0,157 mól) 3-(4-klór-fenil)-3a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-ciklohept/d7izoxazol-6-karbonsav-metil-észter (két racém diasztereoizomer keveréke) és 57,61 g (0,18 millimól) piridinium-bromid-perbromid 630 ml jégecettel képezett elegyét 88 °C hőmérsékleten 7,5 órán át keverjük. A reakcióelegyhez 4,5 óra múlva 30 ml vizet adunk. Az ecetsav eltávolítása után a maradékot dietil-éter és 2 n nátrium-karbonát-oldat között megosztjuk. A vizes lúgos fázist elválasztjuk és 2 n sósavval megsavanyítjuk. Állás közben kristályosodó sűrű barna olajat kapunk. Etil-acetát és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 36 g racém-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d7izoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 143 - 145 °C.

3,30 g (0,02 mól) 1-efedrint 5,83 g (0,02 mól) racém-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d7izoxazol-6-karbonsav 50 ml etil-acetáttal képezett oldatához adunk melegítés közben. A képződő kristályos sót 100 ml etil-acetátból

ötször kristályosítjuk; 3 g tiszta (+)-sót kapunk,
 $[\alpha]_D^{EtOH} = +10,3^{\circ}$. A kapott sót híg kénsavval dietil-éterben
 kezelve 0,9 g (+)-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklo-
 hept- $\underline{d}$ 7izoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 126 - 128 $^{\circ}C$,
 $[\alpha]_D^{EtOH} = +42,7^{\circ}$.

A megfelelő (-)-savat a fenti rezolválásnál nyert anyalúg-
 ból állítjuk elő, analóg módon, d-efedrinrel végzett rezolválás-
 sal. A tiszta (-)-só forgatóképessége $[\alpha]_D^{EtOH} = -9,7^{\circ}$, míg
 a (-)-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept- $\underline{d}$ 7izoxazol-
 -6-karbonsav olvadáspontja 126 - 130 $^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{EtOH} = -41,9^{\circ}$.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

180 ml 16,38 tömeg/térfogat%-os vizes nátrium-hipoklorit-
 -oldatot 5 $^{\circ}C$ hőmérsékleten 6 óra alatt lassan erőteljes keverés
 közben 61,6 g (0,4 mól) ciklohept-4-én-karbonsav-metil-észter,
 62,0 g (0,4 mól) 4-klór-benzaldehid-oxim és 0,5 g tetrabutyl-
 -ammónium-klorid 800 ml etil-acetáttal képezett oldatához adjuk.
 A reakcióelegyet 20 $^{\circ}C$ hőmérsékleten 2 napon át állni hagyjuk.
 Az elegyet leszűrjük, a szerves fázist elválasztjuk, magnézium-
 -szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. A mara-
 dékot dietil-éter és hexán elegyből kristályosítjuk. 44,65 g
 3-(4-klór-fenil)-3a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-ciklohept- $\underline{d}$ 7izoxa-
 zol-6-karbonsav-metil-észtert kapunk, két diasztereomer 150 -
 - 185 $^{\circ}C$ -on olvadó keveréke alakjában. Az A-izomer olvadáspontja
 237 - 239 $^{\circ}C$, a B-izomer 162 - 166 $^{\circ}C$ -on olvad.

2. Példa

5,3 g (0,053 mól) króm-trioxidot 6,14 g (0,02 mól) 3-(4-
 -klór-fenil)-3a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-ciklohept- $\underline{d}$ 7izoxazol-
 -6-karbonsav-metil-észter (két diasztereoizomer keveréke, az

1. példa utolsó bekezdésében leírt módon állítjuk elő), 110 ml ecetsav és 0,5 ml tömény kénsav oldatához adunk. A reakcióelegyet 40 percen át 90 °C hőmérsékleten keverjük. Az ecetsav fölöslegét eltávolítjuk és a maradékhoz vizet és 2 n nátrium-karbonát-oldatot adunk, majd az elegyet dietil-éterrel extraháljuk. Szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 1:1 arányú dietil-éter/hexán eleggyel eluálással tisztítjuk. 2,57 g tiszta 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/7izoxazol-6-karbonsav-metil-észtert kapunk, op.: 70-71 °C.

3. Példa

2,5 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/7izoxazol-6-karbonsav-metil-észter és 20 ml metanol oldatához 1,5 g kálium-hidroxid 2 ml vízzel képezett oldatát adjuk. A reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd a metanolt eltávolítjuk. A maradékot vízben felvesszük. A vizes-lúgos oldatot dietil-éterrel mossuk, 2 n sósavval megsavanyítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 1,8 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/7izoxazol-6-karbonsavat kapunk. Op.: 144-145 °C (etil-acetát/hexán elegyből végzett átkristályosítás után).

4. Példa

20 g 3-(4-klór-fenil)-3a,5,6,7,8,8a-hexahidro-8a-pirroli-dino-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert 500 ml 10 %-os metanolos hidrogén-klorid-oldatban 10 órán át visszafolytató hűtő alkalmazása mellett forralunk. A metanolt eltávolítjuk és a maradékhoz híg sósavat adunk. Az elegyet dietil-éterrel extraháljuk, az éteres extraktumot nátrium-szulfát felett szá-

rítjuk és bepároljuk. Metanolos átkristályosítás után 8 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert kapunk. Op.: 108-111 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

a) 10,18 g (0,06 mól) 4-oxo-cikloheptán-karbonsav-metil-észter és 4,47 g (0,063 mól) pirrolidin 50 ml toluollal képezett, 0,1 g p-toluolszulfonsavat tartalmazó oldatát Dean-Stark feltét alkalmazása mellett 3 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A toluolt ledesztilláljuk és a visszamaradó enamint 50 ml vízmentes dietil-éterben oldjuk.

b) 4-klór-fenil-nitril-oxid éteres oldatát készítjük el oly módon, hogy 12,54 g (0,066 mól) 4-klór-benzol-karboximidoil-N-hidroxiklorid és 50 ml vízmentes dietil-éter oldatához keverés közben lassan 5 °C hőmérsékleten 6,66 g (0,066 mól) trietil-amin és 50 ml vízmentes dietil-éter oldatát csepegtetjük. Az oldatot félóra múlva leszűrjük.

c) Az a) és b) bekezdés szerint előállított oldatokat elegyítjük és 16 órán át reagálni hagyjuk. A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet 2 n sósavval háromszor extraháljuk. Az egyesített savas-vizes extraktumokat 2 n nátrium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk. A kapott 3-(4-klór-fenil)-3a,5,6,7,8,8a-hexahidro-8-pirrolidino-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert dietil-éterben felvesszük, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 20 g sárga olajat kapunk, MS: m/e 377 (M+H)⁺.

5. Példa

2,48 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav-metil-észter, 0,8 g kálium-hidroxid,

2 ml víz és 50 ml metanol elegyét 20 °C hőmérsékleten kezeljük. A metanolt eltávolítjuk és a maradékot vízben felvesszük. A vizes lúgos oldatot dietil-éterrel mossuk, majd 2 n sósavval megsavanyítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 1,9 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-ciklohept/7-izoxazol-7-karbonsavat kapunk, op.: 215-217 °C (metanolból).

6. Példa

5 g 3-(4-klór-fenil)-3a,5,6,7,8,8a-hexahidro-8a-pirroli-dino-4H-ciklohept/7-izoxazol-7-karbonsav-metil-észter, 5 ml tömény kénsav, 5 ml ecetsav és 5 ml víz elegyét 120 °C hőmérsékleten 5 órán át melegítjük. A kiváló terméket szűrjük, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. 3,1 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-ciklohept/7-izoxazol-7-karbonsavat kapunk, op.: 215-217 °C.

7. Példa

1,53 g (0,005 mól) 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-ciklohept/7-izoxazol-7-karbonsav-metil-észter és 15 ml tetrahydrofurán oldatát -70 °C hőmérsékleten lítium-diizopropil-amid-oldathoz adjuk. Ezt az oldatot oly módon állítjuk elő, hogy 3 ml 2,5 mólos hexános n-butil-lítium oldatot 15 perc alatt 0,77 g (0,0076 mól) diizopropil-amin 15 ml tetrahydrofuránal képezett, -70 °C-ra hűtött oldatához adjuk. A reakcióelegyet 30 percen át keverjük, majd 0,78 g (0,0055 mól) metil-jodid 5 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatát adjuk hozzá és a reakcióelegyet 20 °C-ra hagyjuk felmelegedni. Ezután vizet és dietil-étert adunk hozzá. 1,6 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-7-metil-4H-ciklohept/7-izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert kapunk. Op.: 78-79 °C (metanolos átkristályosítás után).

8. Példa

2 g 3-(4-klór-fenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert 0,5 g kálium-hidroxid, 2 ml víz és 20 ml metanol oldatával 20 °C hőmérsékleten 16 órán át reagáltatunk. A reakcióelegyet az 5. példában leírt módon dolgozzuk fel és a terméket jégecetből kristályosítjuk. 0,9 g 3-(4-klór-fenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsavat kapunk, op.: 232-235 °C.

9. Példa

2 g (0,036 mól) kálium-hidroxid és 8 ml víz oldatát keverés közben 20 °C hőmérsékleten 6 g (0,016 mól) cisz- és transz-4-bróm-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észter izomer keverék 180 ml metanolal képezett oldatához adunk. Az oldatot 20 óra elteltével leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A visszamaradó szirupot vízben oldjuk, és dietil-éterrel extraháljuk. A vizes-lúgos fázist 2 n sósavval megsavanyítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot metanolból kristályosítjuk. 1,2 g cisz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metoxi-4H-ciklopent/7izoxazol-7-karbonsavat kapunk, op.: 168-170 °C.

A transz izomert az anyalúgból frakcionált kristályosítással izoláljuk. etil-acetátos átkristályosítás után 1,1 g transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metoxi-4H-ciklopent/7izoxazol-7-karbonsavat kapunk, op.: 181-183 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

0,989 g (0,0055 mól) N-bróm-szukcinimidet 1,52 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklopent/7izoxazol-7-kar-

bonsav-metil-észter és 0,01 g dibenzoil-peroxid 50 ml szén-tetrakloriddal képezett oldatához adunk. A reakcióelegyet másfél órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd leszűrjük. A szűrletet bepároljuk. 1,6 g 4-bróm-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav-metil-észter cisz/transz keveréket kapunk.

MS: m/e 384 (M+H)⁺.

10. Példa

1,46 g (0,005 mól) 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav és 20 ml tetrahidrofurán oldatát -70 °C hőmérsékleten lassan lítium-diizopropil-amid-oldathoz adjuk, amelyet oly módon állítottunk elő, hogy 4,4 ml 2,5 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot -70 °C hőmérsékleten 1,11 g (0,011 mól) diizopropil-amin 20 ml vízmentes tetrahidrofuránnal képezett oldatához adunk. Az elegyhez 15 perc múlva 0,78 g metil-jodidot adunk, majd a reakcióelegyet 20 °C-ig hagyjuk felmelegedni, utána vízbe öntjük, 2 n sósavval megsavanyítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A kapott 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-8-metil-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav cisz/transz keveréket ecetsavas kristályosítás és szilikagélen végzett kromatografálás valamint toluol/metanol eleggyel végrehajtott eluálás kombinációjával választjuk szét. 0,4 g cisz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-8-metil-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsavat kapunk, op.: 230-233 °C (ecetsavból).

A cisz-izomer elválasztása után nyert anyalúgot szilikagélen kromatografáljuk és 75:25 arányú toluol/metanol eleggyel

eluáljuk. 0,35 g transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-
-8-metil-4H-ciklohept[d]izoxazol-7-karbonsavat kapunk, op.:
149 - 150 °C.

11. Példa

1 g 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-
-5,5-dikarbonsavat 200 - 210 °C hőmérsékleten 5 percen át a
gázfejlődés megszűnéséig hevítünk. A maradékot etanolban oldjuk
és így módon 0,67 g 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-
-benzizoxazol-5-karbonsav oldatát nyerjük. A termék 203-205 °C
hőmérsékleten olvad.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(A) 12,1 g (0,05 mól) 4-oxo-ciklohexán-1,1-dikarbonsav-di-
etil-észter, 4,4 g (0,0625 mól) pirrolidin és 0,01 g p-toluolszul-
fonsav 50 ml benzollal képezett oldatát Dean-Stark féle feltét
alkalmazása mellett 5 órán át visszafolyató hűtő alatt forral-
juk. A toluolt eltávolítjuk, majd a visszamaradó 15 g olajos
enamint 200 ml dietil-éterben oldjuk.

(B) 3,9 g trietil-amint és 25 ml dietil-étert -25 °C hőmérsék-
leten 15 perc alatt keverés közben 7,8 g 4-klór-benzol-karbox-
imidoil-N-hidroxi-klorid 500 ml vízmentes dietil-éterrel képezett
oldatához adunk. A kiváló trietil-amin-hidrokloridot egy óra
múlva leszűrjük és 20 ml vízmentes dietil-éterrel mossuk, a
mosófolyadékot a szűrlettel egyesítjük.

(C) Az (A) bekezdés szerint előállított enamin-oldatot egy
órán át -10 °C hőmérsékleten történő tárolás után a (B) bekez-
dés szerint készített oldathoz adjuk. A reakcióelegyet 20 °C
hőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd szűrjük és a szűrletet
bepároljuk. Aranyszínű szirup alakjában 18,8 g 3-(4-klór-fenil)-

-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-7a-pirrolidino-1,2-benzizoxazol-5,5-dikarbonsav-dietil-észtert kapunk, amelyet a következő lépésnél tisztítás nélkül használunk fel.

(D) 11 g 3-(4-klór-fenil)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-7a-pirrolidino-1,2-benzizoxazol-5,5-dikarbonsav-dietil-észter és 500 ml 2 n sósav oldatát 125 °C hőmérsékleten olajfürdőn 3 órán át hevítjük. Az olajos réteget elválasztjuk és dietil-éterrel extraháljuk. 7,7 g 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-5,5-dikarbonsav-dietil-észtert kapunk, amelyet a következő lépésnél tisztítás nélkül használunk fel.

(E) 7,7 g 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-5,5-dikarbonsav-dietil-észtert 2,74 g kálium-hidroxid, 16 ml víz és 65 ml etanol oldatával 20 °C hőmérsékleten 3 napon át kezelünk. Az etanolt vákuumban eltávolítjuk és a maradékot 2 n sósavval megsavanyítjuk. A terméket etil-acetátban felveszszük. Drapp szilárd anyag alakjában 6,7 g 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-5,5-dikarbonsavat kapunk. op.: 200-202 °C (bomlás).

12. Példa

5,83 g 3-(4-klór-fenil)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-5-metil-7a-trimetil-szililoxi-1,2-benzizoxazol-5-karbonsav-metil-észtert 20 ml metanolos hidrogén-kloriddal 50 °C hőmérsékleten 2 percen át kezelünk. Szilikagélen végzett kromatografálás és 4:1 arányú hexán/dietil-éter eleggyel végrehajtott eluálás után 1,55 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-1,2-benzizoxazol-5-karbonsav-metil-észtert kapunk, op.: 95-97 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

6,27 g (0,062 mól) trietil-amin és 100 ml vímentes di-
etil-éter oldatát keverés közben -5°C -oshőmérsékleten 6 óra
alatt 11,8 g (0,062 mól) 4-klór-benzol-karboximidoil-N-hidroxi-
-klorid és 7,51 g (0,031 mól) 4-oxo-1-metil-ciklohexánkarbonsav-
-1-metil-észter trimetilszilil-enol-éter 50 ml vízmentes dietil-
-éterrel képezett oldatához adjuk. Az éteres oldat szűrése
után kapott 3-(4-klór-fenil)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-5-metil-
-7a-trimetilszililoxi-1,2-benzizoxazol-5-karbonsav-metil-észtert
(9,1 g) szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 4:1
arányú hexán/dietil-éter eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Halványsárga olaj alakjában 5,83 g 3-(4-klór-fenil)-
-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-5-metil-7-trimetilszililoxi-1,2-benz-
izoxazol-5-karbonsav-metil-észtert kapunk, MS: m/e 396 (M+H)⁺.

13. Példa

3,26 g 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-5-metil-1,2-
-benzizoxazol-5-karbonsav-metil-észtert 0,85 g nátrium-hidroxid,
5 ml víz és 15 ml metanol oldatával visszafolyató hűtő alkalmazá-
sa mellett forralunk. A metanolt eltávolítjuk, a maradékot
2 n sósavval megsavanyítjuk, majd toluolból vagy etil-acetátból
kristályosítjuk. 1,3 g 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-
-5-metil-1,2-benzizoxazol-5-karbonsavat kapunk, op.: 211-213 $^{\circ}\text{C}$.

14. Példa

0,59 g 3-(4-klór-fenil)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-7a-pirroli-
dino-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert (két diasztereo-
izomer keveréke) 25 ml 2 n sósavban 4 órán át visszafolyató
hűtő alkalmazása mellett forralunk. A reakcióelegyből egy óra
múlva 0,332 g kristályos sav válik ki. Etil-acetát és toluol
elegyből történő kristályosítás után 0,23 g 3-(4-klór-fenil)-

4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk.

Op.: 227 - 228 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(A) 11,9 g (0,07 mól) 3-oxo-ciklohexán-karbonsav-etil-észter, 7,5 g (0,105 mól) pirrolidin, 0,01 g p-toluolszulfonsav és 200 ml toluol oldatát Dean-Stark feltét alkalmazása mellett 7 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert eltávolítjuk és a kapott enamint 100 ml dietil-éterben felvesz-
szük.

(B) 7,8 g (0,077 mól) trietil-amin és 50 ml vízmentes dietil-éter oldatát -20 °C hőmérsékleten fél óra alatt keverés közben 14,6 g (0,077 mól) 4-klór-benzol-karboximidoil-N-hidroxi-klorid 400 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatához adjuk. A kiváló trietil-amin-hidrokloridot egy óra múlva szűrjük és 20 ml vízmentes dietil-éterrel mossuk, amelyet később a szűrlet-
tel egyesítünk.

(C) Az (A) bekezdés szerint előállított oldatot a (B) bekezdés szerint elkészített oldathoz adjuk és a reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten 16 órán át állni hagyjuk, majd szűrjük. 17,3 g 3-(4-klór-fenil)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-7a-pirrolidino-1,2-benzizoxazol-4-karbonsav-etil-észterből és 3-(4-klór-fenil)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-7a-pirrolidino-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észterből álló keveréket kapunk, amelyet szili-
kagélen végzett kromatografálással és 2:1:1 arányú hexán/dietil-éter/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítunk és szétválasztunk. Elsőként 3-(4-klór-fenil)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-7a-pirrolidino-1,2-benzizoxazol-4-karbonsav-etil-
észtert (két diasztereomer keveréke alakjában), majd 3-(4-klór-

-fenil)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-7a-pirrolidino-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert (két izomer keveréke alakjában) eluálunk.

15. Példa

9,1 g 3-(4-klór-fenil)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-6-metil-7a-pirrolidino-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észter és 100 ml 2 n sósav oldatát 6 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A hűtéskor kiváló terméket etil-acetáttal extraháljuk és az etil-acetátos extraktumot magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Etil-acetát és hexán elegyéből történő kristályosítás után 5,3 g 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-6-metil-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 185 - 187 °C.

A fenti racém terméket a következőképpen rezolválhatjuk:

1,46 g (0,005 mól) racém termék és 1,47 g (0,005 mól) (+)-cinkonin 35 ml izopropanollal képezett oldatát 20 °C hőmérsékleten 2 napon át állni hagyjuk. A kiváló kristályos sót izopropanolból majd etil-acetát és hexán elegyéből kristályosítjuk. 0,7 g (-)-3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-6-metil-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-cinkonin-sót kapunk. A kristályokat 2 n sósavval kezeljük és az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot etil-acetát és hexán elegyéből átkristályosítjuk. 0,28 g (-)-3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-6-metil-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 169-170 °C.
 $[\alpha]_D^{20} = -3,8^\circ$ (c=1, 2 n nátrium-hidroxid-oldatban).

A rezolválásnál kapott anyalúgokat eredeti térfogatuk felére bepároljuk, majd 20 °C hőmérsékleten állni hagyjuk.

A kiváló kristályokat leszűrjük és izopropanolból ismételten átkristályosítjuk. A (+)-3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-6-metil-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav cinkoninsójt kapjuk, 95 %-os tisztaságban. A savat az előző bekezdésben leírt módon izoláljuk, majd kristályosítjuk. A kapott (+)-3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-6-metil-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav 165-168 °C-on olvad, $\frac{27}{589}^{20} = +3,5^0$ (c=1 %, 2 n nátrium-hidroxid-oldatban).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(A) 15,6 g 1-metil-3-oxo-ciklohexán-karbonsav-metil-észter, 15,6 g pirrolidin és 0,5 g p-toluolszulfonsav 100 ml xilollal képezett oldatát Dean-Stark feltét alkalmazása mellett 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett a vízeltávozás befejezéséig forraljuk. Az oldószert eltávolítjuk és a visszamaradó enamint (21,6 g) 97-102 °C-on/0,3 Hgmm ledesztilláljuk. A kapott olajat (17,3 g) 200 ml dietil-éterben felvesszük.

(B) 13 g (0,0853 mól) trietil-amint 100 ml vízmentes dietil-éterben oldunk és az oldatot -30 °C hőmérsékleten fél óra alatt keverés közben 22,16 g (0,078 mól) 4-klór-benzolkarboximidoil-N-hidroxi-klorid 500 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatához adjuk. A kiváló trietil-amin-hidrokloridot egy óra múlva leszűrjük, 20 ml vízmentes dietil-éterrel mossuk, majd a mosófolyadékot a szűrlettel egyesítjük.

(C) Az (A) és (B) bekezdés szerint előállított oldatokat elegyítjük és 20 °C hőmérsékleten 16 órán át állni hagyjuk. Az oldatot szűrjük és az oldószert eltávolítjuk. A 3-(4-klór-fenil)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-6-metil-7a-pirrolidino-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észter és a 3-(4-klór-fenil)-

-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-4-metil-7a-pirrolidino-1,2-benz-izoxazol-4-karbonsav-metil-észter keverékét (40 g) kapjuk. Az elválasztást oszlopkromatográfiás úton végezzük el, eluálószerként 1:1 arányú hexán/dietil-éter elegyet alkalmazunk. Elsőként 9,1 g 3-(4-klór-fenil)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-6-metil-7a-pirrolidino-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert eluálunk.

16. Példa

2,02 g (0,02 mól) diizopropil-amid és 50 ml vízmentes tetrahidrofurán oldatának 8 ml 2,5 mólos hexános n-butil-lítium-oldattal -70°C hőmérsékleten történő reagáltatásával készített lítium-diizopropil-amid oldathoz 4,07 g (0,0133 mól) 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-6-metil-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észter 20 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatát adjuk -70°C -on. A keletkező vörös oldathoz 2,08 g (0,0146 mól) metil-jodid és 20 ml tetrahidrofurán oldatát adjuk -70°C -on 15 perc alatt. A reakcióelegyet 1,5 órán át -70°C hőmérsékleten tartjuk, majd vizet adunk hozzá és a terméket etil-acetátban felvesszük. Az etil-acetátos oldatot magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Sárga szirup alakjában 4,4 g cisz- és transz-3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-6,7-dimetil-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észter keverékét (4,4 g) kapjuk. MS: m/e 320 ($M+H$)⁺.

17. Példa

4,4 g cisz- és transz-3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-6,7-dimetil-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észter keverék és 100 ml metanol oldatát 10 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldathoz adjuk és a reakcióelegyet 8 órán át visszafolyatós hűtő alkal-

mazása mellett forraljuk. A metanolt eltávolítjuk és a maradékot 2 n sósavval megsavanyítjuk. A terméket etil-acetát és hexán elegyéből kristályosítjuk. 3,1 g 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-6,7-dimetil-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, 63:27 arányú cisz-transz keverék alakjában. Op.: 165-170 °C.

18. Példa

3 g exo-3-(4-klór-fenil)-3a,4,4a,5,5a,5b-hexahidro-5b-pirrolidino-ciklopropa/4,57ciklopent/1,2-d7-izoxazol-5-karbonsav-etil-észtert 15 ml tömény kénsav, 15 ml ecetsav és 15 ml víz elegyében visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 2 órán át forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, a kiváló terméket szűrjük, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. 0,93 g exo-3-(4-klór-fenil)-4,4a,5,5a-tetrahidro-ciklopropa/4,57ciklopent/1,2-d7-izoxazol-5-karbonsavat kapunk, op.: 230-238 °C (bomlás: etil-acetátos átkristályosítás után).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

- (A) 16,8 g (0,1 mól) endo/exo-2-oxo-biciklo/3,1,07heptán-6-karbonsav-etil-észter /endo/exo arány 3:57, 8,7 g (0,11 mól) pirrolidin és 0,1 g p-toluolszulfonsav 350 ml toluollal képezett oldatát Dean-Stark feltét alkalmazása mellett visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 2,5 órán át forraljuk. A toluolt ledesztilláljuk és 100 ml dietil-éterrel helyettesítjük.
- (B) 11 g (0,11 mól) trietil-amin és 100 ml vízmentes dietil-éter oldatát 20 °C hőmérsékleten másfél óra alatt keverés közben 21 g (0,11 mól) 4-klór-benzol-karboximidoil-N-hidroxiklorid 200 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatához adjuk. A kiváló trietil-amin-hidrokloridot egy óra múlva leszűrjük, 20 ml vízmentes dietil-éterrel mossuk, majd ezt a mosófolya-

déket a szűrlettel egyesítjük.

(C) A (B) bekezdés szerint előállított oldatot az (A) bekezdés szerint elkészített oldathoz adjuk, majd a reakcióelegyet 5 °C hőmérsékleten 24 órán át állni hagyjuk. Az oldatot szűrjük, 2 n sósavval extraháljuk és a bázikus terméket 2 n vizes nátrium-karbonát-oldattal végrehajtott meglúgosítással, majd dietil-éteres extrakcióval izoláljuk. Az exo-3-(4-klór-fenil)-3a,4,-4a,5,5a,5b-hexahidro-5b-pirrolidino-ciklopropa/4,5/ciklopent/1,2-d/izoxazol-5-karbonsav-etil-észter és endo-3-(4-klór-fenil)-3a,4,4a,5,5a,5b-hexahidro-5b-pirrolidino-ciklopropa/4,5/ciklopent/1,2-d/izoxazol-5-karbonsav-etil-észter keverékét (20 g) kapjuk. A keveréket szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 1:1 arányú dietil-éter/hexán eleggyel végrehajtott eluálással választjuk szét. Elsőként 0,6 g endo-3-(4-klór-fenil)-3a,4,-4a,5,5a,5b-hexahidro-5b-pirrolidino-ciklopropa/4,5/ciklopent/1,2-d/izoxazol-5-karbonsav-etil-észtert (op.: 175 °C), majd 5,2 g exo-3-(4-klór-fenil)-3a,4,4a,5,5a,5b-hexahidro-5b-pirrolidino-ciklopropa/4,5/ciklopent/1,2-d/izoxazol-5-karbonsav-etil-észtert (op.: 138 °C) eluálunk.

19. Példa

0,7 g endo-3-(4-klór-fenil)-3a,4,4a,5,5a,5b-hexahidro-5b-(N-oxido-1-pirrolidinil)-ciklopropa/3,4/ciklopent/1,2-d/izoxazol-5-karbonsav-etil-észtert olajfürdőn 120 °C-on hevítünk. 0,45 g endo-4-(klór-fenil)-4,4a,5,5a-tetrahidro-ciklopropa/4,5/ciklopent/1,2-d/izoxazol-5-karbonsav-etil-észtert kapunk.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

0,303 g (0,0015 mól) m-klór-perbenzoesav és 20 ml kloroform oldatát 5 perc alatt 0,56 g (0,0015 mól) endo-3-(4-klór-fenil)-

-3a,4,4a,5,5a,5b-hexahidro-5b-pirrolidino-ciklopropa/4,57ciklopent/1,2-d7izoxazol-5-karbonsav-etil-észter (a 18. példa szerint előállított termék) és 25 ml kloroform oldatához adjuk. A kloroformot 16 óra elteltével eltávolítjuk. 0,7 g endo-3-(4-klór-fenil)-3a,4,4a,5,5a,5b-hexahidro-5b-(N-oxido-1-pirrolidinil)-ciklopropa/3,47ciklopent/1,2-d7izoxazol-5-karbonsav-etil-észtert kapunk, op.: 110-115 °C.

20. Példa

0,6 g endo-3-(4-klór-fenil)-4,4a,5,5a-tetrahidro-ciklopropa/4,57ciklopent/1,2-d7izoxazol-5-karbonsav-etil-észtert 0,42 g kálium-hidroxid, 1,5 ml víz és 75 ml metanol oldatával 50 °C hőmérsékleten 40 órán át kezelünk. A reakcióelegyet 2 n sósavval megsavanyítjuk. 0,3 g endo-3-(4-klór-fenil)-4,4a,5,5a-tetrahidro-ciklopropa/4,57ciklopent/1,2-d7izoxazol-5-karbonsavat kapunk, op.: 188-192 °C (etil-acetát és hexán elegyből).

21. Példa

2 g exo-3-(4-klór-fenil)-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/97-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert (II. diasztereomer) 80 ml 20 %-os metanolos hidrogén-kloriddal 16 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forralunk. A metanolt eltávolítjuk és a maradékot vízzel kezeljük. A terméket dietil-éterben felvesszük, és az oldatot nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 0,8 g exo-3-(4-klór-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/97-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert kapunk, op.: 130-132 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(A) 31,40 g (0,17 mól) endo/exo-2-oxo-biciklo/4,1,07heptán-karbonsav-etil-észtert (endo/exo arány 10:80), 15,6 g (0,19

mól) pirrolidint és 0,01 g p-toluolszulfonsavat 500 ml vízmentes toluolban 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett a vízképződés megszűnéséig forralunk. A toluolt ledesztilláljuk és 100 ml vízmentes dietil-éterrel pótoljuk.

(B) 18,9 g (0,19 mól) trietil-amin és 100 ml vízmentes dietil-éter oldatát keverés közben 5 °C hőmérsékleten 5 perc alatt 35,53 g (0,19 mól) 4-klór-benzol-karboximidoil-N-hidroxi-klorid 400 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatához adjuk. A kiváló trietil-amin-hidrokloridot egy óra múlva leszűrjük és 20 ml vízmentes dietil-éterrel mossuk, majd a mosófolyadékot a szűrlettel egyesítjük.

(C) A (B) bekezdés szerint előállított oldatot az (A) bekezdés szerint elkészített oldathoz adjuk. Az elegyet 16 óra elteltével szűrjük és 2 n sósavval háromszor extraháljuk. Ezután 2 n nátrium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A két diasztereomer (exo- és endo-konfiguráció) keverékét kapjuk. Az izomer-keveréket szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 2:1 arányú hexán/dietil-éter eleggyel végrehajtott uálással tisztítjuk. Az adduktokat az alábbi sorrendben eluáljuk: endo-3-(4-klór-fenil)-3,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észter (op.: 150-153 °C),
exo-3-(4-klór-fenil)-3,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észter (I. diasztereomer), op.: 137-140 °C; és
oxo-3-(4-klór-fenil)-3,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észter (II. diasztereomer), op.: 153-155 °C.

22. Példa

1,1 g exo-3-(4-klór-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert 0,2 g kálium-hidroxid, 2 ml víz és 40 ml metanol oldatával 5,5 órán át 60 °C hőmérsékleten keverünk. A reakcióelegyet az 5. példában leírtak szerint dolgozzuk fel. 0,6 g exo-3-(4-klór-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 280-283 °C (ecetsavból).

23. Példa

1,8 g endo-3-(4-klór-fenil)-3,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert (a 21. példa szerint állítjuk elő) 5 ml tömény kénsav, 5 ml jégecet és 5 ml víz oldatával 110 °C hőmérsékleten 2 órán át hevítünk. Az oldat lehűtésekor kiváló kristályokat szűrjük, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. 0,4 g nyersterméket kapunk, amelyet ecetsavból kristályosítunk. 0,3 g endo-3-(4-klór-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 198-200 °C.

24. Példa

0,5 g endo-3-(4-klór-fenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hexahidro-3a-bróm-4H-ciklopropa/f7-1,2-benzizoxazol-5-karbonsav-etil-észter és 30 ml metanol oldatához 1,4 g kálium-hidroxid és 6 ml víz oldatát adjuk 20 °C hőmérsékleten. A metanolt 24 óra elteltével eltávolítjuk és a maradékot 2 n sósavval megsavanyítjuk, majd metanolból átkristályosítjuk. 0,21 g endo-3-(4-klór-fenil)-4a,5,5a,6-tetrahidro-4H-ciklopropa/f7-1,2-benzizoxazol-5-karbonsavat kapunk, op.: 204-205 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

7,57 g (0,075 mól) trietil-amin és 150 ml dietil-éter oldatát 5 °C hőmérsékleten keverés közben fél óra alatt 14,28 g (0,075 mól) 4-klór-benzol-karboximidoil-N-hidroxi-klorid 150 ml dietil-éterrel képezett oldatához adjuk. Az elegyet további 15 perc elteltével leszűrjük. A szűrlethez 46,78 g (0,277 mól) endo/exo-biciklo[4,1,0]hept-3-én-7-karbonsav-etil-észtert (endo: :exo arány 1:3) adunk és az oldószert eltávolítjuk. Az elegyet 20 °C hőmérsékleten 24 órán át állni hagyjuk, majd szűrjük és az észter kiindulási anyag fölöslegét 75-86 °C hőmérsékleten/ /0,1 Hgmm desztillációval eltávolítjuk. A két diasztereomer endo-3-(4-klór-fenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hexahidro-4H-ciklopropa- /f7-1,2-benzizoxazol-5-karbonsav-etil-észter (A- és B-izomer) és a két diasztereomer exo-3-(4-klór-fenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hexahidro-4H-ciklopropa/f7-1,2-benzizoxazol-5-karbonsav-etil-észter (C- és D-izomer) keverékét kapjuk. A keveréket szilika-gél oszlopon végzett kromatografálással és 1:1 arányú dietil-éter/hexán eleggyel végrehajtott eluálással választjuk szét. Az A- és B-izomert első frakcióként, míg a C- és D-izomert későbbi frakcióként gyűjtjük össze. Az exo-3-(4-klór-fenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hexahidro-4H-ciklopropa/f7-1,2-benzizoxazol-5-karbonsav-etil-észter fő izomerjét (C-izomer) dietil-éteres kristályosítással izoláljuk. Op.: 122 °C. Az endo-3-(4-klór-fenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hexahidro-4H-ciklopropa/f7-1,2-benzizoxazol-5-karbonsav-etil-észter fő izomerjét (A-izomer) dietil-éterből kristályosítjuk, op.: 128-130 °C.

0,89 g (0,005 mól) N-bróm-szukcinimidet és 0,01 g dibenzoil-peroxidot 1,59 g (0,005 mól) endo-3-(4-klór-fenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hexahidro-4H-ciklopropa/f7-1,2-benzizoxazol-5-karbonsav-

-etil-észter (A-izomer) 30 ml szén-tetrakloriddal képezett oldatához adunk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 5 órán át forraljuk, majd az oldatot lehűtjük és a kiváló szukcinimidet leszűrjük. A nyersterméket szilikagélen végzett kromatografálással és 1:1 arányú dietil-éter/hexán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Etanolos kristályosítás után 0,51 g endo-3-(4-klór-fenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hexahidro-3a-bróm-4H-ciklopropa/f7-1,2-benzoxazol-5-karbonsav-etil-észtert kapunk, op.: 118-119 °C.

25. Példa

1 g exo-3-(4-klór-fenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hexahidro-3a-bróm-4H-ciklopropa/f7-1,2-benzoxazol-5-karbonsav-etil-észtert 20 ml metanolban oldunk és 1 g kálium-hidroxid 2 ml vízzel képezett oldatával 20 °C hőmérsékleten 16 órán át kezeljük. A reakcióelegyet az 5. példában leírt módon dolgozzuk fel. 0,6 g exo-3-(4-klór-fenil)-4a,5,5a,6-tetrahidro-4H-ciklopropa/f7-1,2-bnezizoxazol-5-karbonsavat kapunk, op.: 245-246 °C.

A kiindulási anyagot oly módon állítjuk elő, hogy 1,59 g exo-3-(4-klór-fenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hexahidro-4H-ciklopropa/f7-1,2-benzizoxazol-5-karbonsav-etil-észtert (lásd 24. példa) 30 ml szén-tetrakloridban 0,89 g N-bróm-szukcinimiddel a 24. példában leírt módon reagáltatunk. 1,6 g exo-3-(4-klór-fenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hexahidro-3a-bróm-4H-ciklopropa/f7-1,2-benzizoxazol-5-karbonsav-etil-észtert kapunk.

26. Példa

3,12 g (0,02 mól) 3-oxo-ciklohexánkarbonsav-etil-észter, 1,91 g (0,022 mól) morfolin és 0,01 g p-toluolszulfonsav 300 ml toluollal képezett oldatát Dean-Stark féle feltét alkalmazása

mellett 6 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az oldatot 0 °C-ra hűtjük, majd 2,02 g (0,02 mól) trietil-amin 5 ml toluollal képezett oldatát és utána 3,83 g (0,02 mól) p-klór-benzoil-klorid és 30 ml toluol oldatát adjuk fél óra alatt hozzá. A reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd 60 °C-on 3 órán keresztül melegítjük. Az oldatot lehűtjük, majd szűrjük. A szűrletet bepároljuk. A gumyszerű maradék alakjában nyert 2-(4-klór-benzoil)-1-morfolino-4-ciklohexánkarbonsav-etil-észtert 10 ml etanolban és 5 ml piridinben oldjuk, majd 1,4 g (0,02 mól) hidroxid-amin-hidrokloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 2 órán keresztül forraljuk. Az oldószerket eltávolítjuk, a maradékhoz 2 n sósavat adunk és a terméket dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres extraktum bepárlása után 1 g 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2,1-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert kapunk, op.: 141-143 °C (etil-acetát és hexán elegyéből).

27. Példa

1 g 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2,1-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert 0,5 g kálium-hidroxid, 2 ml víz és 15 ml metanol oldatával 20 °C hőmérsékleten reagáltatunk. A reakcióelegyet az 5. példában leírt módon dolgozzuk fel. Ecetsavas kristályosítás után 0,45 g 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2,1-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 221-224 °C.

28. Példa

7,28 g (0,04 mól) exo-biciklo[4,1,0]heptán-7-karbonsav-etil-észtert, 3,84 g (0,044 mól) morfolint és 0,01 g p-toluolszulfonsavat 150 ml toluolban a 26. példában ismertetett eljárás-

sal analóg módon reagáltatunk. A kapott megfelelő enamint előbb 4,1 g (0,04 mól) trietil-ammal kezeljük, majd 7,5 g p-klór-benzoil-kloridot csepegtetünk hozzá és 6 óráig át 60 °C hőmérsékleten melegítjük. A képződő exo-3-(4-klór-benzoil)-2-morfolinobiciklo[4,1,0]hept-2-én-7-karbonsav-etil-észtert 20 ml etanolban és 10 ml piridinben 2,8 g hidroxil-amin-hidrokloriddal reagáltatjuk. A reakcióelegyet 3 óráig át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. 18 g szirupot kapunk, amelyet szilikagél-oszlopon végzett kromatográfiával és 4:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítunk. 2,8 g exo-3-(4-klór-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa[7-2,1-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert kapunk, op.: 109-110 °C.

29. Példa

2,8 g exo-3-(4-klór-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa[7-2,1-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert 1 g kálium-hidroxid, 3 ml víz és 100 ml metanol oldatával 40 °C hőmérsékleten 8 óráig át reagáltatunk. A reakcióelegyet az 5. példában leírt módon dolgozzuk fel. 2,1 g exo-3-(4-klór-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa[7-2,1-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 282-285 °C (jégecetből).

30. Példa

A 26. példában ismertetett eljárással analóg módon 8,56 g (0,047 mól) endo-biciklo[4,1,0]heptán-7-karbonsav-etil-észter, 4,52 g (0,05 mól) morfolin és 0,01 g p-toluolszulfonsav reakciójával a megfelelő enamint állítjuk elő, amelyet 4,75 g (0,047 mól) trietil-amin jelenlétében 8,23 g (0,047 mól) p-klór-benzoil-kloriddal reagáltatunk. A kapott endo-3-(4-klór-benzoil)-2-

-morfolino-biciklo[4,1,0]hept-2-én-7-karbonsav-etil-észtert 3,27 g (0,047 mól) hidroxil-amin-hidrokloriddal reagáltatjuk 25 ml etanolban és 12 ml piridinben. A reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 3 órán át forraljuk. Szilikagél-oszlopon végzett kromatografálás és 4:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálás után 0,06 g tiszta endo-3-(4-klór-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa[7]-2,1-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert kapunk, op.: 110 °C (hexán és etil-acetát elegyből).

31. Példa

0,37 g endo-3-(4-klór-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa[7]-2,1-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észter és 12 ml tömény kénsav oldatát 20 °C hőmérsékleten 2-3 napon át állni hagyjuk. A reakcióelegyet vízbe öntjük és a terméket dietil-éter és telített nátrium-karbonát-oldat között történő megosztással izoláljuk. A vizes-lúgos fázist 2 n sósavval megsavanyítjuk, és a kiváló csapadékot leszűrjük és vákuumban megszáritjuk. 0,15 g endo-3-(4-klór-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa[7]-2,1-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 196-199 °C (etil-acetát és hexán elegyből történő átkristályosítás után).

32. Példa

2 g vízmentes diatomaföldet 15 ml vízmentes benzolban elkeverünk, majd 2 g (9 millimól) foszfor-pentaszulfidot és 0,4 g (1,6 millimól) 2,3,5,6-tetraklór-p-benzokinont adunk hozzá. Ezután 0,5 g (1,62 millimól) 4-(4-klór-fenil)-(amino)-metilén-7-3-oxo-cikloheptánkarbonsav-metil-észtert adunk hozzá és a reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett

fél órán át forraljuk. A reakcióelegyet leszűrjük és a szűrő-lepányt 6x20 ml forró etil-acetáttal mossuk. Az egyesített szűrleteket és mosófolyadékokat bepároljuk, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 30 % etil-acetátot tartalmazó etil-acetát/hexán eleggyel eluáljuk. Metil-ciklohexános átkristályosítás után 0,18 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/7izotiazol-7-karbonsav-metil-észtert kapunk.

Op.: 108-109 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

0,22 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert 12 ml metanolban oldunk, 0,19 g nedves Raney-nikkelt adunk hozzá és az elegyet 3,4 atm nyomáson és szobahőmérsékleten 30 órán át hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, a szűrőn előbb etanollal, majd diklór-metánnal mossuk. A szűrletet bepároljuk, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk és etil-acetáttal eluáljuk. 0,155 g 4-/(4-klór-fenil)-(amino)-(metilén)7-3-oxo-cikloheptán-karbonsav-metil-észtert kapunk, op.: 154-155 °C.

33. Példa

0,18 g (0,56 millimól) 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/7izotiazol-7-karbonsav-metil-észtert 10 ml metanolban oldunk és 0,5 ml 25 %-os vizes nátrim-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet negyed órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az elegyet bepároljuk, a maradékot 30 ml vízben oldjuk és híg sósavval megsavanyítjuk. Az elegyet 3x25 ml diklór-metánnal extraháljuk, és az egyesített extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk.

Acetonitriles átkristályosítás után 0,115 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d7izotiazol-7-karbonsavat kapunk, op.: 184-185 °C.

34. Példa

(A) 0,04 g (1 millimól) 60 %-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót nitrogén-atmoszférában keverés közben 6 ml vízmentes 1,2-dimetoxi-etánhoz adunk. Ezután 0,11 g (1,2 millimól) fenol és 4 ml vízmentes 1,2-dimetoxi-etán oldatát csepegtetjük negyed óra alatt hozzá, majd az oldatot további fél órán át szobahőmérsékleten keverjük.

(B) 0,385 g (1 millimól), a 9. példa szerint előállított 4-bróm-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav-metil-észter /cisz/transz izomer-keverék₇ 4 ml vízmentes dimetoxi-etánnal képezett oldatát szobahőmérsékleten keverjük, és az (A) bekezdés szerint elkészített nátrium-fenolát-oldatot hozzácsepegtetjük. A reakcióelegyet 4 órán át keverjük, majd vizet adunk hozzá, az elegyet részlegesen bepároljuk és diklór-metánnal háromszor extraháljuk. Az egyesített diklór-metános extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és diklór-metánnal eluáljuk. 0,16 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-fenoxi-4H-ciklohepta/d7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert /cisz/transz keverék₇ kapunk, op.: 85-87 °C.

35. Példa

0,08 g (0,2 millimól) 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-fenoxi-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav-metil-észter cisz/transz keveréknek 5 ml metanollal és 0,5 ml 25 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal képezett elegyét szobahőmérsékleten

3 órán át keverjük. A reakcióelegyhez vizet adunk, majd dietil-éterrel kétszer mossuk. A vizes fázist híg sósavval megsavanyítjuk és diklór-metánnal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Toluol és metil-ciklohexán elegyéből történő átkristályosítás után 0,038 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-fenoxi-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav cisz/transz keveréket kapunk, op.: 145-146 °C.

A fenti cisz/transz keveréket acetonitrilből kétszer átkristályosítva transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-fenoxi-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsavat kapunk, op.: 182-183 °C. A cisz-izomert az anyalúgból nagynyomású folyadék-kromatográfiával nyerjük ki.

36. Példa

0,13 g (0,34 millimól) 4-bróm-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav-metil-észter cisz/transz keverék (a 9. példa szerint állítjuk elő) 2 ml 1,2-dimetoxi-etánnal képezett oldatához 0,046 g (0,7 millimól) nátrium-azidot adunk és a reakcióelegyet 24 órán át keverjük. Ezután 30 ml vizet adunk hozzá, majd az elegyet diklór-metánnal háromszor extraháljuk. Az egyesített szűrleteket magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Hexános átkristályosítás után 0,078 g transz-4-azido-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert kapunk, op.: 78-79 °C.

37. Példa

0,15 g (0,43 milimól) transz-4-azido-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav-metil-

-észter és 7,5 ml metanol oldatához 0,6 ml 25 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk keverés közben. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd vizet adunk hozzá, a metanolt eltávolítjuk, a vizes fázist dietil-éterrel mossuk, híg sósavval megsavanyítjuk és diklór-metánnal kétszer extraháljuk. Az egyesített diklór-metános extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Etil-acetát és hexán elegyéből, majd etanolból történő átkristályosítás után 157-159 °C hőmérsékleten olvadó 4-azido-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept[d]izoxazol-7-karbonsavat (cisz/transz keverék) kapunk.

38. Példa

4,7 g (12 millimól) 3-(4-klór-fenil)-6-etil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-7a-pirrolidino-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észter és 200 ml 2 n sósav oldatát visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 6 órán át forraljuk. A reakcióelegyet dietil-éterrel extraháljuk, az extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Metil-ciklohexános kristályosítás után 1,58 g 3-(4-klór-fenil)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert kapunk.

Op.: 101-102,5 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(A) 9,83 g (0,053 mól) 1-etil-3-oxo-ciklohexán-karbonsav-metil-észter, 7,6 g (0,106 mól) pirrolidin és 0,01 g p-toluolszulfonsav 100 ml vízmentes toluollal képezett oldatát Dean-Stark feltét alkalmazása mellett 16 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az oldószert eltávolítjuk. 13 g enamint kapunk, amelyet 200 ml vízmentes dietil-éterben felveszünk.

(B) 8,9 g (0,088 mól) trietil-amin és 75 ml vízmentes dietil-éter oldatát fél óra alatt -20°C hőmérsékleten keverés közben 15,2 g (0,08 mól) 4-klór-benzol-karboximidoil-N-hidroxi-klorid 350 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatához adjuk. A kiváló trietil-amin-hidrokloridot egy óra múlva leszűrjük és 20 ml vízmentes dietil-éterrel mossuk, majd a szűrlettel egyesítjük.

(C) Az A) bekezdés szerint előállított oldatot fél óra alatt a (B) bekezdés szerint előkészített elegyhez adjuk és a reakcióelegyet 20°C hőmérsékleten 16 órán át keverjük. Az elegyet szűrjük. A 3-(4-klór-fenil)-6-etil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-7a-pirrolidino-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észter és 3-(4-klór-fenil)-4-etil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-7a-pirrolidino-1,2-benzizoxazol-4-karbonsav-metil-észter keverékét (24,3 g) kapjuk, amelyet szilikagél-oszlopon végzett kromatografálásal és 1:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítunk és választunk szét. Elsőként a 3-(4-klór-fenil)-6-etil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-7a-pirrolidino-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert, majd a 3-(4-klór-fenil)-4-etil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-7a-pirrolidino-1,2-benzizoxazol-4-karbonsav-metil-észtert eluáljuk.

39. Példa

1,5 g (4,7 millimól) 3-(4-klór-fenil)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert 5,25 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldat, 5,25 ml víz és 50 ml metanol elegyében 30 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forralunk. A metanolt eltávolítjuk. A maradékot 2 n sósavval megsavanyítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Hexán és etil-acetát

elegyből történő kristályosítás után 1,02 g 3-(4-klór-fenil)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 223-226 °C.

40. Példa

0,44 g 4-bróm-3-(4-klór-fenil)-4,5,6,8-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észter cisz- és transz-izomer-keverék 15 ml metanollal képezett oldatához 0,09 g nátrium-hidroxid és 2 ml víz oldatát adjuk. A metanolt 3 óra múlva eltávolítjuk, a maradékhoz vizet adunk és az elegyet dietil-éterrel extraháljuk. A vizes fázist 2 n kénsavval megsavanyítjuk, a kiváló csapadékot szűrjük és etanolból kristályosítjuk. 100 mg 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-metoxi-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk [cisz/transz arány = 2:17]. Op.: 190-191 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(a) 1,95 g (0,011 mól) N-bróm-szukcinimidet 2,91 g (0,01 mól) 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észter és 0,01 g dibenzoil-peroxid 100 ml szén-tetrakloriddal képezett oldatához adunk. A reakcióelegyet 3 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd szűrjük. A szűrletet bepároljuk és a maradékot etil-acetát/hexán elegyből kristályosítjuk. 1,54 g cisz- és transz-4-bróm-3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észter keveréket kapunk, op.: 121-124 °C.

41. Példa

1,1 g (0,003 mól) cisz- és transz-4-bróm-3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észter keveréket 10 ml metanolban oldunk és az oldathoz 0,1 g nátrium

és 20 ml metanol oldatát adjuk. A reakcióelegyet 40 °C hőmérsékleten 2 órán át állni hagyjuk, majd a metanolt ledesztilláljuk. A visszamaradó szirupot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 4:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Fő termékként 0,32 g transz-3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-metoxi-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert kapunk.

NMR δ (CDCl₃): 7,72 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,24-3,07 (m, 2H), 2,95-2,57 (m, 2H), 1,65 (m, 1H).

42. Példa

0,32 g (0,001 mól) transz-3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-metoxi-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert 10 ml metanol, 10 ml víz és 0,4 g nátrium-hidroxid-oldat elegyével 20 °C hőmérsékleten 16 órán át keverünk. A metanolt eltávolítjuk és fölös mennyiségű vizet adagolunk be. Az oldatot 2 n sósavval megsavanyítjuk és a kiváló csapadékot etil-acetáttal extraháljuk. Az oldatot nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A szilárd maradékot etil-acetát és hexán elegyből kristályosítjuk. 0,1 g transz-3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-metoxi-1,2-benzizoxazol-6- α -karbonsavat kapunk. Op.: 193-195 °C.

43. Példa

3,46 g (0,0125 mól) racém 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav és 50 ml vízmentes tetrahydrofurán oldatát -70 °C hőmérsékleten lassan lítium-diizopropilamid-oldathoz adjuk; utóbbi oldatot oly módon készítjük el,

hogy 2,53 g (0,025 mól) diizopropil-amin 25 ml vízmentes tetrahidrofuranal képezett oldatához -70°C hőmérsékleten 10 ml 2,5 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot adunk. Ezután 15 perc alatt 2 g (0,014 mól) metil-jodidot adunk hozzá és a reakcióelegyet másfél óra alatt 20°C -ra hagyjuk felmelegedni. A reakcióelegyet vízbe öntjük, 2 n sósavval megsavanyítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A kapott cisz- és transz-3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-7-metil-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavak keverékét többszöri ecetsavas kristályosítással választjuk szét. Előbb a cisz-3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-7-metil-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat választjuk el, op.: $238-241^{\circ}\text{C}$, kitermelés: 0,78 g. Az anyalúgból 0,79 g transz-3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-7-metil-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat nyerünk ki, op.: $183-186^{\circ}\text{C}$.

44. Példa

3,5 g 3-(4-klór-fenil)-3a,4,5,6,7,8,9,9a-oktahidro-9a-pirrolidino-ciklooktadizoxazol-8-karbonsav-metil-észtert 10 %-os metánolos hidrogén-kloridban 5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forralunk. A reakcióelegyet térfogatának felére bepároljuk. 2,55 g 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-ciklooktadizoxazol-8-karbonsav-metil-észtert kapunk, op.: $65-69^{\circ}\text{C}$.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(A) 3,68 g (0,02 mól) 3-oxo-ciklooktánkarbonsav-metil-észter, 1,56 g (0,022 mól) pirrolidin és 0,005 g p-toluolszulfonsav 30 ml vízmentes toluollal képezett oldatát Dean-Stark készülékben 3 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószert eltávolítjuk és a visszamaradó enamint

60 ml vízmentes dietil-éterben oldjuk.

(B) 2,22 g (0,022 mól) trietil-amin és 50 ml vízmentes dietil-éter oldatát 5 °C hőmérsékleten 4,18 g (0,022 mól) 4-klór-benzol-karboximidoil-N-hidroxi-klorid 100 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatához adjuk keverés közben fél óra alatt. A kiváló trietil-amin-hidrokloridot egy óra múlva leszűrjük, majd 20 ml vízmentes dietil-éterrel mossuk, majd a szűrlettel egyesítjük.

(C) Az (A) és (B) bekezdés szerint előállított oldatokat 0 °C-ra hűtjük, elegyítjük, és 2 órán át 0-5 °C-on, majd 16 órán keresztül 20 °C-on állni hagyjuk. A reakcióelegyből a kristályosan kiváló 3-(4-klór-fenil)-3a,4,5,6,7,8,9,9a-oktahidro-9a-pirrolidino-ciklookt/d7izoxazol-8-karbonsav-metil-észtert (2,1 g, op.: 146-147 °C) kiszűrjük. A szűrletet térfogatának felére bepárolva 1,5 g további mennyiségű fenti terméket kapunk, op.: 144-145 °C.

45. Példa

2,4 g (0,039 mól) 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-ciklookt/d7izoxazol-8-karbonsav-metil-észtert 10 ml metanol, 0,5 g kálium-hidroxid és 2 ml víz elegyében 18 órán át keverünk. A metanolt eltávolítjuk és a gumyszerű maradékot vízben oldjuk. Az oldatot néhány csepp tömény sósavval megsavanyítjuk, a kiváló szemcsés anyagot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Jégecetből történő kristályosítás után 1,9 g 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-ciklookt/d7izoxazol-8-karbonsavat kapunk. Op.: 215 °C.

46. Példa

0,865 g (0,0031 mól) 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-

-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav és 20 ml vízmentes tetrahydrofurán oldatát -70°C hőmérsékleten lassan lítium-diizopropil-amid oldathoz adjuk; utóbbi oldatot oly módon készítjük el, hogy 0,66 g (0,0065 mól) diizopropil-amin 20 ml vízmentes tetrahydrofuránnal képezett oldatához -70°C -on 2,65 ml 2,5 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot adunk. Nagyedőre elteltével mélyvörös színű oldat képződik, amelyhez 0,53 g (0,0031 mól) izopropil-jodid és 5 ml vízmentes tetrahydrofurán oldatát adjuk és a reakcióelegyet -65°C és -30°C közötti hőmérsékleten egy órán át, majd 5°C -os hőmérsékleten további egy órán át keverjük. A képződő sárga oldatot fölös mennyiségű vízbe öntjük és 2 n sósavval megsavanyítjuk. Az elegyet dietil-éterrel négyszer extraháljuk és az egyesített éteres extraktumokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Jégecetes kristályosítás után 0,53 g transz-3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahydro-7-izopropil-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: $180-182^{\circ}\text{C}$.

47. Példa

1,73 g (0,00625 mól) 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahydro-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav és 30 ml vízmentes tetrahydrofurán oldatát -70°C hőmérsékleten lassan lítium-diizopropil-amid oldathoz adjuk; utóbbi oldatot oly módon készítjük el, hogy 5,25 ml 2,5 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot -70°C -on 1,32 g (0,013 mól) diizopropil-amin 20 ml vízmentes tetrahydrofuránnal képezett oldatához adunk. Negyedőre elteltével mélyvörös színű oldat képződik. Ezután 1,05 g (0,0067 mól) etil-jodid és 5 ml vízmentes tetrahydrofurán oldatát adjuk hozzá és a hőmérsékletet 75 perc alatt -20°C -ra hagyjuk emelkedni.

A képződő világosbarna oldatot fölös mennyiségben vízbe öntjük és 2 n sósavval megsavanyítjuk. Az elegyet dietil-éterrel négyszer extraháljuk és az egyesített éteres extraktumokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot jégecetből kétszer kristályosítjuk. 0,36 g transz-3-(4-klór-fenil)-7-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 162-163 °C.

48. Példa

5 g 3-(3,4-diklór-fenil)-3a,5,6,7,8,8a-hexahidro-8a-pirro-lidino-4H-ciklohept-7-izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert 5 ml víz, 5 ml tömény kénsav és 5 ml jégecet elegyében oldunk. A reakcióelegyet másfél órán át 120 °C hőmérsékleten melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük, a kiváló kristályokat leszűrjük, előbb jégecettel, majd vízzel mossuk, vákuumban szárítjuk és metanolból kristályosítjuk. 0,7 g 3-(3,4-diklór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept-7izoxazol-7-karbonsavat kapunk, op.: 183-185 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

- (A) 8,5 g (0,05 mól) 3-oxo-ciklohexánkarbonsav-metil-észtert 100 ml vízmentes toluolban oldunk és 3,9 g (0,055 mól) pirroli-dint, majd 0,01 g p-toluolszulfonsavat adunk hozzá. A reakció-elegyet Dean-Stark berendezéssel visszafolyató hűtő alatt 5 órán át a vízképződés megszűnéséig forraljuk. A toluolt eltávo-lítjuk és a visszamaradó enamint 50 ml vízmentes dietil-éterben oldjuk.
- (B) 5,55 g (0,055 mól) trietil-amint 100 ml vízmentes dietil-éterben oldunk és az oldatot 0 °C-ra hűtjük. Keverés közben félóra alatt lassan 10,45 g (0,055 mól) 3,4-diklór-benzol-karbox-

imidoil-N-hidroxi-klorid 100 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatát adjuk hozzá, majd a keverést további félórán át folytatjuk. A kiváló trietil-amin-hidrokloridot leszűrjük, 50 ml dietil-éterrel mossuk, amelyet a szűrlettel egyesítünk.

(C) Az A) és (B) bekezdés szerint előállított oldatokat keverés közben 0-5 °C hőmérsékleten elegyítjük, majd 20 °C-on 18 órán át keverjük. A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet 300 ml 2 n sósavval extraháljuk. A vizes-savas oldatot nátrium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk, majd 3 x 100 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat nátrium-klorid-oldattal egyszer mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 13,7 g 3-(3,4-diklór-fenil)-3a,5,6,7,8,8a-hexahidro-8a-pirrolidino-4H-ciklohept[d]izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert kapunk.

NMR δ CDCl_3 : 7,75-8,2 m (3H), 4,1 s (3H), 3,9-3,4 m (1H), 3-3,42 m (6H), 2,95-1,85 m (11H).

49. Példa

3,4 g (0,02 mól) 3-oxo-cikloheptánkarbonsav-metil-észter, 1,91 g (0,022 mól) morfolin és 0,005 g p-toluolszulfonsav 30 ml vízmentes toluollal képezett oldatát 6 órán át Dean-Stark berendezésben visszafolyató hűtő alatt 6 órán át a vízképződés megszűnéséig forraljuk. Ezután lassan 2,02 g (0,02 mól) trietil-amint, majd 3,93 g (0,02 mól) p-klór-benzoil-klorid 20 ml toluollal képezett oldatát adjuk 20 °C-on 10 perc alatt hozzá. A reakcióelegyet 60 °C hőmérsékleten 6 órán át keverjük, majd a lehűtött oldatból a kiváló trietil-amin-hidrokloridot leszűrjük és toluollal mossuk. Az egyesített toluolos oldatokat bepároljuk és 1,4 g (0,02 mól) hidroxil-amin-hidroklorid, 10 ml

etanol és 5 ml piridin oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 2 órán át forraljuk. Az oldószerrel eltávolítjuk és a maradékhoz fölös mennyiségű 2 n sósavat adunk. Az elegyet dietil-éterrel extraháljuk és az egyesített extraktumokat 2 n nátrium-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó szirupot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 2:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 1,2 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert kapunk.

Op.: 94-95 °C.

50. Példa

1,2 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert 15 ml metanol, 3 ml víz és 0,5 g kálium-hidroxid oldatában 16 órán át keverünk. A képződő sárga oldatot bepároljuk és a maradékot vízben oldjuk, az oldatot 2 n sósavval megsavanyítjuk. A kiváló kristályokat szűrjük és szárítjuk. Metanolos kristályosítás után 1 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsavat kapunk, op.: 231-233 °C.

51. Példa

3-(4-klór-fenil)-3a,4,5,6,7,8,9,9a-oktahidro/7izoxazol-6-karbonsav-metil-észter és 3-(4-klór-fenil)-3a,4,5,6,7,8,9,9a-oktahidro/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észter keverékét (5,7 g, 0,0177 mól) 97 ml jégcetben oldjuk. Az oldathoz 1 ml tömény kénsavat, majd 3,54 g (0,0354 mól) króm-trioxidot adunk és a reakcióelegyet 90 °C hőmérsékleten 75 percen át keverjük. Az ecetsavat eltávolítjuk és a maradékot vízzel óvatosan kezel-

jük, majd 1 n nátrium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk. Az elegyet dietil-éterrel négyszer extraháljuk és az egyesített extraktumokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Szirup alakjában 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-ciklookt/d7izoxazol-7-karbonsav-metil-észter és 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-ciklookt/d7-izoxazol-6-karbonsav-metil-észter keverékét kapjuk (4 g).
MS: m/e 320 (M+H)⁺.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(A) 6,7 g (0,0663 mól) trietil-amin és 100 ml dietil-éter oldatát 0 °C hőmérsékleten félóra alatt keverés közben 12,54 g (0,066 mól) 4-klór-benzol-karboximidoil-N-hidroxi-klorid 150 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatához adjuk és a keverést további egy órán át folytatjuk. A kiváló trietil-amin-hidrokloridot leszűrjük és 75 ml dietil-éterrel mossuk, amelyet a szűrlettel egyesítünk. A kapott oldatot térfogatának felére bepároljuk.

(B) Az (A) bekezdés szerint előállított oldatot 0-5 °C-ra hűtjük és 10 g (0,6 mól) ciklookt-4-én-karbonsav-metil-észter 50 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatához adjuk keverés közben. A reakcióelegyet -2 °C hőmérsékleten 48 órán át keverjük, a kiváló csapadékot leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A visszamaradó szirupot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és hexán/etil-acetát eleggyel (4:1 → 1:1) végrehajtott eluálással tisztítjuk. A 3-(4-klór-fenil)-3a,4,5,6,7,8,9,9a-oktahidro/d7izoxazol-6-karbonsav-metil-észter és 3-(4-klór-fenil)-3a,4,5,6,7,8,9,9a-oktahidro/d7izoxazol-7-karbonsav-metil-észter keverékét (8 g) kapjuk.

52. Példa

3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-ciklookt/d7izoxazol-6-karbonsav-metil-észter és 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-ciklookt/d7izoxazol-7-karbonsav-metil-észter keverékét (3 g, 0,0094 mól) 75 ml metanolban oldjuk. Az oldathoz 1,5 g kálium-hidroxid 7 ml vízzel képezett oldatát adjuk és a reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten 18 órán át keverjük. A metanolt eltávolítjuk és a maradékhoz fölös mennyiségű vizet adunk. Az elegyet etil-acetáttal kétszer extraháljuk és a vizes fázist 2 n sósavval megsavanyítjuk. A vizes-savas réteget etil-acetáttal háromszor extraháljuk és az egyesített etil-acetátos extraktumokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot etil-acetát és hexán elegyből néhányszor kristályosítjuk. 0,78 g 3-(4-klór-fenil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-ciklookt/d7izoxazol-7-karbonsavat kapunk, op.: 147-150 °C.

53. Példa

1 g (0,003 mól) 3a,5,6,7,8,8a-hexahidro-3-(4-izopropil-fenil)-4H-ciklohept/d7izoxazol-6-karbonsav-metil-észtert (B-diasztereomer) néhány csepp kénsavat tartalmazó jégecetben (30 ml) oldunk. Az elegyet 45 °C hőmérsékleten melegítjük, keverés közben, majd 0,79 g (0,0075 mól) króm-trioxidot adunk hozzá és a reakcióelegyet további 10 percen át melegítjük. Az ecetsavat eltávolítjuk, az elegyet 2 n nátrium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumot bepároljuk és a maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatográfálással és 2:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 0,408 g 5,6,7,8-tetrahidro-3-(4-izopropil-

-fenil)-4H-ciklohept/d7izoxazol-6-karbonsav-metil-észtert kapunk.

NMR: δ CDCl_3 : 7,47 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,2 (m, 1H), 3,02-2,68 (m, 4H), 2,55 (m, 1H), 2,3-2,1 (m, 2H), 2,01-1,75 (m, 2H), 1,25 (d, 6H).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

4,04 g (0,04 mól) trietil-amin és 100 ml vízmentes dietil-éter oldatát félóra alatt keverés közben 5 °C hőmérsékleten lassan 7,88 g (0,04 mól) 4-izopropil-benzol-karboximidoil-N-hidroxi-klorid 100 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatához adjuk. A keverést további egy órán át folytatjuk. A kiváló trietil-amin-hidrokloridot leszűrjük és dietil-éterrel mossuk. Az egyesített dietil-éteres oldatokat vákuumban 200 ml-nél kisebb térfogatra bepároljuk, majd 5 °C hőmérsékleten 12,32 g (0,08 mól) ciklohept-4-én-karbonsav-metilészter 50 ml dietil-éterrel képezett oldatával elegyítjük és a reakcióelegyet 5 °C hőmérsékleten 20 órán át keverjük. Ezután 100 ml hexánt adunk hozzá és az elegyet 5 °C hőmérsékleten állni hagyjuk. Fehér kristályok alakjában 3a,5,6,7,8,8a-hexahidro-3-(4-izopropil-fenil)-4H-ciklohept/d7izoxazol-6-karbonsav-metil-észtert (A-diasztereoizomer) kapunk. Az anyalúgok bepárlásakor 3a,5,6,7,-8,8a-hexahidro-3-(4-izopropil-fenil)-4H-ciklohept/d7izoxazol-6-karbonsav-metil-észtert (B-diasztereoizomer) nyerünk.

54. Példa

0,286 g (0,00091 mól) 5,6,7,8-tetrahidro-3-(4-izopropil-fenil)-4H-ciklohept/d7izoxazol-6-karbonsav-metil-észtert 15 ml metanolban oldunk, majd 0,15 g (0,0027 mól) kálium-hidroxid 2 ml vízzel képezett oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet

20 °C hőmérsékleten 68 órán át keverjük. A metanolt eltávolítjuk, a maradékhoz vizet adunk és az elegyet dietil-éterrel extraháljuk. A vizes réteget 2 n sósavval megsavanyítjuk és etl-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot metil-ciklohexánból kristályosítjuk. 200 mg 5,6,7,8-tetrahidro-3-(4-izopropil-fenil)-4H-ciklohept/7izoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 109-111 °C.

55. Példa

3,06 g (0,01 mól) 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/7izoxazol-6-karbonsav-metil-észter és 20 ml vízmentes tetrahidrofurán oldatát -70 °C hőmérsékleten lítium-diizopropil-amid-oldathoz adjuk; utóbbi oldatot oly módon készítjük el, hogy 6 ml 2,5 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot negyedóra alatt -70 °C hőmérsékleten 1,5 g (0,01015 mól) diizopropil-amin 40 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatához adunk. Az elegyet félórán át keverjük, majd 2,13 g (0,015 mól) metil-jodid 5 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatát adjuk hozzá és az elegyet félóra alatt 10 °C-ra hagyjuk felmelegedni. A reakcióelegyet jeges vízbe öntjük és dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az extraktumot nátrium-klorid-oldattal mossuk. 4,4 g nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélen végzett oszlop-kromatografálással és hexán/dietil-éter eleggyel végrehajtott eluálással tisztítunk. 1,58 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-6-metil-4H-ciklohept/7izoxazol-6-karbonsav-metil-észtert kapunk.

NMR: $\int$ CDCl₃: 7,35 (m, 4H), 3,6 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,2 (3H).

56. Példa

1 g (3,12 millimól) 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-6-metil-4H-ciklohept/7izoxazol-6-karbonsav-metil-észtert 60 ml metanolban oldunk és 0,8 g kálium-hidroxid 4 ml vízzel képezett oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten 48 órán át, majd 50 °C-on 6 órán keresztül keverjük. A metanolt eltávolítjuk, a maradékhoz vizet adunk, az elegyet 2 n sósavval megsavanyítjuk, majd dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az extraktumokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot etil-acetát és hexán elegyből kristályosítjuk. 0,594 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-6-metil-4H-ciklohept/7izoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 163 °C.

57. Példa

3,38 g 3-/4-(trifluor-metil)-fenil/7-3a,5,6,7,8,8a-hexahidro-8a-pirrolidino-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert 10 ml jégecet, 10 ml víz és 10 ml tömény kénsav elegyében oldunk. A reakcióelegyet 120 °C hőmérsékleten 2 órán át melegítjük, majd lehűtjük, vízzel hígítjuk és 3x100 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot metanolból kristályosítjuk. 0,32 g 3-/4-(trifluor-metil)-fenil/7-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsavat kapunk, op.: 222-225 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(A) 6,12 g (0,036 mól) 3-oxo-cikloheptánkarbonsav-metil-észter és 50 ml vízmentes toluol oldatához 3,3 ml (0,04 mól) pirrolidint és 0,01 g p-toluolszulfonsavat adunk. A reakcióelegyet Dean-Stark féle berendezésben 2 órán át visszafolyatós hűtő

alkalmazása mellett forraljuk, majd a toluolt eltávolítjuk és a kapott enamint 50 ml vízmentes dietil-éterben oldjuk.

(B) 4,04 g (0,04 mól) trietil-amin és 50 ml vízmentes dietil-éter oldatát 0 °C hőmérsékleten félóra alatt lassan 8,94 g (0,04 mól) 4-(trifluor-metil)-benzol-karboximidoil-N-hidroxid-klorid 100 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatához adjuk. A reakcióelegyet 2 órán át 0-5 °C hőmérsékleten keverjük. A kiváló trietil-amin-hidrokloridot szűrjük és dietil-éterrel mossuk, amelyet azután a szűrlettel egyesítünk.

(C) Az (A) és (B) bekezdés szerint készített oldatokat elegyítjük, a reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten 18 órán át állni hagyjuk, majd 2 n sósavval extraháljuk. Az egyesített vizes oldatokat 2 n nátrium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk és dietil-éterrel ismét extraháljuk. Az extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Sárga gumi alakjában 3-4-(trifluor-metil)-fenil7-3a,5,6,7,8,8a-hexahidro-8a-pirrolidino-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert kapunk, MS: m/e 410 (M⁺).

58. példa

2,32 g (0,006 mól) 3a,5,6,7,8,8a-hexahidro-3-(4-metoxi-fenil)-8a-pirrolidino-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert 6 ml jégecet, 6 ml víz és 6 ml tömény kénsav elegyében oldunk. A reakcióelegyet 100 °C hőmérsékleten egy órán át állni hagyjuk, majd lehűtjük és 20 ml vízzel hígítjuk. A kiváló fehér csapadékot szűrjük, mossuk és szárítjuk. Etil-acetátos kristályosítás után 1,04 g 5,6,7,8-tetrahidro-3-(4-metoxi-fenil)-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsavat kapunk, op.: 194-196 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(A) 7,65 g (0,045 mól) 3-oxo-cikloheptánkarbonsav-metil-észter, 4,17 ml (0,05 mól) pirrolidin és 0,01 g p-toluolszulfonsav 50 ml vízmentes toluollal képezett oldatát Dean-Stark berendezésben visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett a vízképződés abbamaradásáig forraljuk. Az oldószert eltávolítjuk és a kapott enamint 50 ml vízmentes dietil-éterben oldjuk.

(B) 5,05 g (0,05 mól) trietil-amin és 50 ml vízmentes dietil-éter oldatát 0 °C hőmérsékleten negyedóra alatt keverés közben 9,25 g (0,05 mól) 4-metoxi-benzol-karboximidoil-N-hidroxi-klorid 50 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatához adjuk és a keverést további egy órán át folytatjuk. A kiváló trietil-amin-hidrokloridot szűrjük és dietil-éterrel mossuk, majd a szűrlettel egyesítjük.

(C) Az (A) és (B) bekezdés szerint előállított oldatokat 0 °C-ra hűtve elegyítjük és 20 °C-on 16 órán át keverjük. A reakcióelegyet 2 n sósavval háromszor extraháljuk, majd az egyesített extraktumokat dietil-éterrel egyszer mossuk. A savas oldatot 2 n nátrium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk és dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az extraktumokat nátrium-klorid-oldattal egyszer mossuk, majd bepároljuk. A maradék metanolos kristályosítás után fehér szilárd anyag alakjában 3,4 g 3a,5,6,7,8,8a-hexahidro-3-(4-metoxi-fenil)-8a-pirrolidino-4H-ciklohept/7-izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert kapunk.

59. Példa

6,12 g króm-trioxidot 6,99 g (0,023 mól) 3a,5,6,7,8,8a-hexahidro-3-(4-metoxi-fenil)-4H-ciklohept/7-izoxazol-6-karbonsav-metil-észter és 128 ml ecetsav oldatához adunk. A reakció-

elegyet 90 °C hőmérsékleten 75 percen át keverjük, majd az ecetsav fölöslegét eltávolítjuk, az elegyet 2 n nátrium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk, majd dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 1,7 g 5,6,7,8-tetrahidro-3-(4-metoxi-fenil)-4H-ciklohept/7izoxazol-6-karbonsav-metil-észtert kapunk, op.: 78-81 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:
(0,04 mól)

4,04 g/trietil-amin és 100 ml vízmentes piridin oldatát 5 °C hőmérsékleten félóra alatt keverés közben 8,02 g (0,04 mól) 4-metoxi-benzol-karboximidoil-N-hidroxi-klorid 100 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatához adunk és a keverést félórán át folytatjuk. A kiváló trietil-amin-hidrokloridot leszűrjük, dietil-éterrel mossuk és az egyesített éteres oldatokat 200 ml-re pároljuk be. 12,32 g (0,08 mól) ciklohept-4-én-karbonsav-metil-észter és 100 ml dietil-éter oldatát hűtés közben hozzáadjuk. Az elegyet 5 °C hőmérsékleten egy éjjelen át állni hagyjuk, majd 100 ml hexánt adunk hozzá, és 5 °C-on 24 órán keresztül állni hagyjuk. Fehér kristályos csapadék alakjában 6,99 g 3a,5,6,7,8,8a-hexahidro-3-(4-metoxi-fenil)-4H-ciklohept/7izoxazol-6-karbonsav-metil-észtert kapunk.
NMR: δ CDCl₃: 7,58-6,94 (4H), 4,85 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,8 (m, 1H), 3,65 (d, 3H), 2,6-1,5 (m, 9H).

60. Példa

1,7 g (0,00565 mól) 5,6,7,8-tetrahidro-3-(4-metoxi-fenil)-4H-ciklohept/7izoxazol-6-karbonsav-metil-észtert 20 ml metanolban oldunk, 1 g kálium-hidroxid 3 ml vízzel képezett oldatát adjuk hozzá és a reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten 66 órán

át keverjük. A metanolt eltávolítjuk és fölös mennyiségű vizet adagolunk be. Az elegyet híg sósavval megsavanyítjuk, a kiváló csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Etil-acetát és hexán elegyéből történő kristályosítás után 1,1 g 5,6,7,8-tetrahidro-3-(4-metoxi-fenil)-4H-ciklohept/d7izoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 147-148 °C.

61. Példa

0,45 g (1,4 millimól) cisz- és transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-8-metil-4H-ciklohept/d7izoxazol-6-karbonsav-metil-észter keverék 5 ml vízmentes tetrahidrofuránnal képezett oldatát -78 °C-on lítium-diizopropil-amid-oldathoz adjuk; utóbbi oldatot oly módon készítjük el, hogy 0,8 ml (0,002 mól) 2,5 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot félóra alatt 0,28 ml (0,002 mól) diizopropil-amin és 5 ml tetrahidrofurán oldatához adunk -78 °C hőmérsékleten keverés közben. Az elegyhez -78 °C-on 0,092 ml (1,48 millimól) metil-jodidot adunk, majd keverés közben a hőmérsékletet 12 óra alatt 20 °C-ra hagyjuk emelkedni. Az elegyet telített ammónium-klorid-oldattal kezeljük és diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 0,25 g cisz- és transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-6,8-dimetil-4H-ciklohept/d7izoxazol-6-karbonsav-metil-észter keveréket kapunk.

NMR δ CDCl_3 : 7,45 (m, 4H), 3,75 (d, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,3-1,9 (m, 8H).

62. Példa

600 mg cisz- és transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-6,8-dimetil-4H-ciklohept/d7izoxazol-6-karbonsav-metil-észter keveréket 20 ml metanolban oldunk. Ezután 0,5 g kálium-hidroxid

2 ml vízzel képezett oldatát adjuk hozzá és a reakcióelegyet 72 órán át 50 °C hőmérsékleten keverjük.

A metanolt eltávolítjuk, majd vizet adagolunk be. Az elegyet dietil-éterrel extraháljuk, a vizes fázist 2 n sósavval megsavanyítjuk és dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradék etil-acetát/hexán elegyből történő kristályosítása után 170 mg cisz- és transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-6,8-dimetil-4H-ciklohept/7izoxazol-6-karbonsav keveréket kapunk, op.: 152-154 °C.

63. Példa

2,9 g (0,01 mól) 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohepta/7izoxazol-6-karbonsav és 10 ml vízmentes tetrahidrofuran oldatát -78 °C hőmérsékleten lítium-diizopropil-amid-oldathoz adjuk; utóbbi oldatot oly módon állítjuk elő, hogy 10 ml (0,025 mól) 2,5 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot félóra alatt 3,36 ml (0,023 mól) diizopropil-amin 20 ml tetrahidrofuranra képezett oldatához adunk -70 °C hőmérsékleten 10 perc alatt keverés közben. Az elegyhez 0,684 ml (0,011 mól) metil-jodidot adunk és a reakcióelegyet 6 óra alatt keverés közben 20 °C-ra hagyjuk felmelegedni. Az elegyet 2 n sósavval megsavanyítjuk és dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 100 ml 15 %-os metanolos hidrogén-kloridban oldjuk és az oldatot 48 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A metanolt eltávolítjuk és a maradékot dietil-éterben felvesszük. Az oldatot 1 mólos nátrium-karbonát-oldattal és nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfát felett

szárítjuk. Az oldatot bepároljuk, a maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 1:1 arányú dietil-éter/hexán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 1,935 g cisz- és transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-8-metil-4H-ciklohept/d7izoxazol-6-karbonsav-metil-észter keveréket kapunk. NMR δ CDCl_3 : 7,44 (m, 4H), 3,75 (d, 3H), 3,43 m; 3,1-2,85 m; 2,8-2,65 m; 2,57-2,4 m; 2,25-2,0 m; 1,9-1,6 m7 (8H), 1,44 (d, 3H).

64. Példa

1 g kálium-hidroxid és 3 ml víz oldatát 1,2 g (3,75 millimól) cisz- és transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-8-metil-4H-ciklohept/d7izoxazol-6-karbonsav-metil-észter keverék és 40 ml metanol oldatához adunk. A reakcióelegyet 12 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A metanolt eltávolítjuk és vizet adagolunk be. Az oldatot dietil-éterrel egyszer extraháljuk és a vizes réteget 2 n sósavval megsavanyítjuk majd dietil-éterrel háromszor extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk. 800 mg cisz- és transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-8-metil-4H-ciklohept/d7izoxazol-6-karbonsav keveréket kapunk, op.: 135-138 °C.

65. Példa

0,26 g (0,0013 mól) 85 %-os m-klór-perbenzoesavat 0,25 g (0,00062 mól) exo-3-(4-klór-fenil)-6-etil-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-5b-pirrolidino-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észter és 30 ml kloroform oldatához adunk és a reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten 2 órán át keverjük. További

0,13 g (0,00065 mól) m-klór-perbenzoesavat adunk hozzá és a keverést 2 órán át folytatjuk. A kloroformot eltávolítjuk és a maradékot 50 ml etil-acetátban oldjuk. Az oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal háromszor, 2 n sósavval egyszer és nátrium-klorid-oldattal egyszer mossuk, végül bepároljuk. Szirup alakjában 0,23 g exo-3-(4-klór-fenil)-6-etil-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa[g]-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert kapunk.

NMR δ CDCl₃: 7,65 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2-2,35 (m, 2H), 1,2-1,7 (2H), 0,95 (t, 3H).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(A) 6 g (0,0306 mól) endo/exo-7-etil-2-oxo-biciklo[4,1,0]heptán-7-karbonsav-metil-észter [endo/exo arány = 2:37, 2,9 g (0,041 mól) pirrolidin és 0,01 g p-toluolszulfonsav 100 ml vízmentes toluollal képezett oldatát 3 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett a vízképződés megszűnéséig forraljuk. A toluolt eltávolítjuk és 150 ml vízmentes dietil-éterrel helyettesítjük.

(B) 3,4 g (0,0337 mól) trietil-amin és 100 ml vízmentes dietil-éter oldatát 0 °C hőmérsékleten háromnegyed óra alattkeverés közben 6,39 g (0,034 mól) 4-klór-benzol-karboximidoil-N-hidroxiklorid 100 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatához adjuk. A kiváló trietil-amin-hidrokloridot egy óra múlva leszűrjük és 20 ml vízmentes dietil-éterrel mossuk, amelyet a szűrlettel egyesítünk.

(C) A (B) bekezdés szerint előállított oldatot térfogatának felére bepároljuk és 0 °C hőmérsékleten az (A) bekezdés szerint

elkészített oldathoz adjuk. A reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd leszűrjük. A szűrletet 2 n sósavval háromszor extraháljuk, a vizes-savas oldatot 2 n nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. Szilika-gélen végzett kromatografálás és 4:1 arányú hexán/dietil-éter eleggyel végzett eluálás után előbb 1,1 g tiszta endo-3-(4-klór-fenil)-6-etil-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert /MS: m/e 402 (M)⁺7, majd 0,6 g tiszta exo-3-(4-klór-fenil)-6-etil-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert /MS: m/e 402 (M)⁺7 kapunk.

66. Példa

A 65. példában ismertetett eljárással analóg módon 0,592 g (0,0015 mól) endo-3-(4-klór-fenil)-6-etil-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észter (előállítás a 65. példa szerint történik) és 1,07 g (0,0053 mól) m-klór-perbenzoesav reakciójával 0,490 g endo-3-(4-klór-fenil)-6-etil-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert állítunk elő.

NMR: CDCl₃: 7,65 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 3,7 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,4-2,2 (s, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,8-1,2 (m, 3H), 1,05 (t, 3H).

67. Példa

0,23 g (0,00069 mól) exo-3-(4-klór-fenil)-6-etil-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert jéget, ecetsav, víz és tömény kénsav azonos térfogatarányú elegyében 80 °C hőmérsékleten 1 óra 20 percen át melegí-

tünk. A reakcióelegyet lehűtjük és fölös mennyiségű vízzel kezeljük. Az elegyet etil-acetáttal kétszer extraháljuk, az extraktumokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradék etil-acetát és hexán elegyéből történő átkristályosítása után 0,064 g *exo*-3-(4-klór-fenil)-6-etil-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, *op.*: 215-217 °C.

68. Példa

0,255 g (0,00077 mól) *endo*-3-(4-klór-fenil)-6-etil-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert 5 ml metanol, 2 csepp víz és 0,16 g kálium-hidroxid elegyével 18 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forralunk. A metanolt eltávolítjuk, fölös mennyiségű vizet adagolunk be és az oldatot dietil-éterrel egyszer extraháljuk. A vizes oldatot 2 n sósavval megsavanyítjuk, a kiváló szilárd anyagot leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Etil-acetát és hexán elegyéből történő kristályosítás után 0,150 g *endo*-3-(4-klór-fenil)-6-etil-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, *op.*: 168-170 °C (bomlás).

69. Példa

0,38 g (1,2 millimól) *endo*-3-(4-klór-fenil)-3a,4,5,5a,6a,6b-hexahidro-6-metil-4H-ciklopropa/7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert 0,36 g (3,6 millimól) króm-trioxid és 30 ml jégecet 2 csepp tömény kénsavat tartalmazó oldatával elegyítünk. A reakcióelegyet 100 °C hőmérsékleten egy órán át melegítjük, majd az ecetsavat vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen végzett kromatografálással és 1:2 arányú dietil-éter/hexán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 0,1 g *endo*-3-(4-

-klór-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-6-metil-4H-ciklopropa/97-

-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert kapunk.

NMR δ CDCl_3 : 7,65 (m, 2H), 7,40 (m, 2h), 3,55 (s, 3H), 2,7 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,5 (s, 3H).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(A) 5,66 g ezüst-nitrátot 5,89 g (27 millimól) endo-8-bróm-8-metil-biciklo/4,2,07okt-2-én-7-on (a 71. példa szerint állítjuk elő) 120 ml metanollal képezett oldatához adunk. A reakcióelegyet 2 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd nátrium-klorid-oldatot adunk hozzá, az elegyet szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot dietil-éterben felvesszük, és egymásután vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. 2,85 g (1,64,7⁶) -metil-biciklo/4,1,07hept-2-én-7-metil-7-karboxilátot kapunk.

(B) 4,04 g (40 millimól) trietil-amin és 110 ml hexán oldatát 5 °C hőmérsékleten félóra alatt keverés közben 8,2 g (40 millimól) 4-klór-benzol-karboximidoil-N-hidroxi-klorid 110 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatához adjuk. A kiváló trietil-amin-hidrokloridot egy óra múlva leszűrjük, 20 ml vízmentes dietil-éterrel mossuk, majd a szűrlettel egyesítjük.

(C) A (B) bekezdés szerint előállított oldatot 7,18 g (40 millimól) az A) bekezdés szerint előállított vegyülethez adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd a (B) bekezdés szerint elkészített oldat második ekvivalensét

hozzáadjuk. A reakcióelegyet 18 óra múlva leszűrjük, a nyers-terméket szilikagélen kromatografáljuk és 1:2 arányú dietil-éter/hexán eleggyel eluáljuk. Először 1,06 g endo-3-(4-klór-fenil)-3a,4,5,5a,6a,6b-hexahidro-6-metil-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert kapunk.

NMR δ CDCl_3 : 7,65 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 4,8 (d, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,3 (m, 1H), 1,1 (m, 1H).

70. Példa

0,285 g (0,9 millimól) endo-3-(4-klór-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-6-metil-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert 10 ml metanol, 0,15 g kálium-hidroxid és 1 ml víz oldatával reagáltatunk. A reakcióelegyet 16 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd a metanolt eltávolítjuk. A maradékot 2 n sósavval megsavanyítva 0,21 g endo-3-(4-klór-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-6-metil-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk. Op.: 194-197 °C.

71. Példa

0,38 g (0,2 millimól) exo-3-(4-klór-fenil)-3a,4,5,5a,6a,6b-hexahidro-6-metil-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert 0,36 g (3,6 millimól) króm-trioxid 30 ml jégecettel képezett, 2 csepp tömény kénsavat tartalmazó oldatával elegyítünk. A reakcióelegyet 100 °C hőmérsékleten egy órán át keverjük, majd az ecetsavat vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 1:2 arányú dietil-éter/hexán eleggyel eluáljuk. 0,18 g exo-3-(4-klór-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-6-metil-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert kapunk.

NMR: δ CDCl_3 : 7,65 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,2 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,15 (s, 3H).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(A) 81,3 g (0,138 mól) 2-bróm-propionil-bromid és 100 ml hexán oldatát egy óra alatt 39,8 g (0,5 mól) 1,3-ciklohexadién és 38,6 g (0,38 mól) trietil-amin oldatához adjuk, miközben a hőmérsékletet időnkénti hűtés közben 40°C alatt tartjuk. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, a kiváló trietil-amin-hidrobromidot leszűrjük. A szűrletet bepároljuk és a maradékot vákuumdesztillációval, majd szilikagéllel végzett kromatografálással és 4 % dietil-étert tartalmazó hexánnal végrehajtott eluálással tisztítjuk. 9,48 g exo-8-bróm-8-metil-biciklo[4,2,0]hept-2-én-7-ont és 5,89 g endo-8-bróm-8-metil-biciklo[4,2,0]hept-2-én-7-ont kapunk.

(B) 15,7 g (93 millimól) ezüst-nitrátot 15,85 g (74 millimól) exo-8-bróm-8-metil-biciklo[4,2,0]hept-2-én-7-on 30 ml metanollal képezett oldatához adunk és a reakcióelegyet 3 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Ezután nátrium-klorid-oldatot adunk hozzá és az elegyet szűrjük. A szűrletet bepároljuk és a visszamaradó olajat dietil-éterben felvesszük. Az éteres oldatot vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és nátrium-klorid-oldattal többször mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. 10 g (14,6 mmól) 8-metil-biciklo[4,1,0]hept-2-én-7-metil-7-karboxilátot kapunk.

(C) 6,08 g (60 millimól) trietil-amin és 150 ml hexán oldatát 5°C hőmérsékleten 30 perc alatt keverés közben 11,39 g (60

millimól) 4-klór-benzol-karboxiimidoil-N-hidroxi-klorid 150 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatához adunk. A kiváló trietil-amin-hidrokloridot egy óra múlva leszűrjük, és 20 ml vízmentes dietil-éterrel mossuk, amelyet azután a szűrlettel egyesítünk.

(D) A (C) bekezdés szerint előállított oldatot 10 g (60 millimól), a (B) bekezdés szerint előállított vegyülethez adunk és a reakcióelegyet keverjük. Ezután 16 óra múlva a (C) bekezdés szerint előállított oldat második ekvivalens részletét leszűrjük és a szűrletet az elegyhez adjuk. Az elegyet 18 óra múlva leszűrjük és a nyersterméket szilikagélen végzett kromatográfiával és 1:2 arányú dietil-éter/hexán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. A terméket metanolból kétszer átkristályosítjuk. 0,48 g *exo*-3-(4-klór-fenil)-3a,4,5,5a,6a,6b-hexahidro-6-metil-4H-ciklopropa[7]-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert kapunk.

NMR δ CDCl_3 : 7,65 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 4,5 (d, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,0 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,2 (m, 5H).

72. Példa

0,285 g (0,9 millimól) *exo*-3-(4-klór-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-6-metil-4H-ciklopropa[7]-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-metil-észtert 8 ml metanol, 0,15 g kálium-hidroxid és 1 ml víz oldatával kezelünk. Az oldatot 3 órán át 50 °C hőmérsékleten melegítjük, majd a metanolt eltávolítjuk és a maradékot 2 n sósavval semlegesítjük. 0,13 g *exo*-3-(4-klór-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-6-metil-4H-ciklopropa[7]-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 230 °C.

73. Példa

0,57 g (1,48 millimól) 4-bróm-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d/izoxazol-7-karbonsav-metil-észter cisz/transz keverék (9. példa szerint állítjuk elő) 10 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett oldatához szobahőmérsékleten keverés közben 0,3 g (6,1 millimól) nátrium-cianid 100 ml vízzel képezett oldatát adjuk és a reakcióelegyet diklór-metánnal négyszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagél-en kromatografáljuk és diklór-metánnal eluáljuk. 0,1 g cisz- és transz-3-(4-klór-fenil)-4-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d/izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert kapunk (1:1 arányú izomer keverék). Op.: 114-115 °C.

74. Példa

0,1 g (0,185 mól) cisz- és transz-3-(4-klór-fenil)-4-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d/izoxazol-7-karbonsav-metil-észter /1:1 arányú cisz/transz keverék/ 10 ml dioxánnal képezett oldatához 2 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, 30 ml vizet adunk hozzá és az oldatot részlegesen bepároljuk. Az oldatot 1 n sósavval megsavanyítjuk, a kiváló terméket szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Acetonitriles átkristályosítás után 0,08 g cisz-3-(4-klór-fenil)-4-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d/izoxazol-7-karbonsavat kapunk, op.: 263 °C (bomlás).

75. Példa

0,5 g (1,3 millimól) 4-bróm-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d/izoxazol-7-karbonsav-metil-észter cisz/transz

keverék (a 9. példa szerint állítjuk elő) 5 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett oldatához keverés és jégűtés közben 0,15 g (2,1 millimól) nátrium-metán-tiolátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékot víz és diklór-metán között megosztjuk, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és diklór-metánnal eluáljuk. 0,028 g cisz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-(metil-tio)-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert (op.: 110-112 °C) és 0,041 g transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-(metil-tio)-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert (op.: 127-128 °C) kapunk.

76. Példa

0,037 g (0,105 millimól) transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-(metil-tio)-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert 5 ml dioxánban felveszünk és a keverés közben 2 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, majd vízzel hígítjuk és részlegesen bepároljuk. A maradékhoz vizet adunk és a képződő oldatot 1 n sósavval megsavanyítjuk. A kiváló terméket leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Etil-acetát és hexán elegyből történő átkristályosítás után 0,0237 g transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-(metil-tio)-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsavat kapunk, op.: 177-178 °C.

77. Példa

0,024 g (0,068 mól) cisz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-(metil-tio)-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert 5 ml dioxánban felveszünk és keverés közben 2 ml 1 n vizes

nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, majd vizet adunk hozzá, és az oldatot részlegesen bepároljuk. A vizes oldatot 1 n sósavval megsavanyítjuk, a kiváló terméket szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. 0,0146 g *cisz*-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-(metil-tio)-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsavat kapunk, *op.*: 241-242 °C.

78. Példa

1 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metilén-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert 60 ml jégecetben oldunk és nitrogén-atmoszférában 0,3 g 5 %-os platina/szén katalizátort adunk hozzá. A reakcióelegyet hidrogén-atmoszférában szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson 8 órán át rázatjuk. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk és jégecettel mossuk. A szűrletet bepároljuk, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 20 % etil-acetátot tartalmazó hexán/etil-acetát eleggyel eluáljuk. 0,47 g *cisz*-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert (*op.*: 90-91 °C) és 0,45 g *transz*-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert (*op.*: 108 °C) kapunk.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(A) 1 g (2,6 millimól) 4-bróm-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észter *cisz*-*transz* keveréket (a 9. példa szerint állítjuk elő) 30 ml dioxánban oldunk és 3 ml vizet adunk hozzá. Az oldatot szobahőmérsékleten 24 órán át állni hagyjuk, majd kis térfogatra bepároljuk. A maradékhoz vizet adunk és az elegyet diklór-metánnal háromszor

extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és előbb diklór-metánnal, majd etil-acetáttal eluáljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 0,3 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-hidroxi-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav-metil-észter cisz/transz keveréket kapunk.

(B) 2,4 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-hidroxi-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav-metil-észter cisz/transz keveréket 150 ml acetonban felveszünk és keverés közben addig csepegtetünk hozzá Jones-reagenst, míg a narancssárga szín 20 percig megmarad. A reakcióelegyet szűrjük és a maradékot acetonnal mossuk. Az egyesített szűrlethez és mosófolyadékhoz izopropanolt adunk és az elegyet keverés közben szilárd nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük. Az elegyet szűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot diklór-metán és víz között megosztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot hexánnal kezeljük, a képződő szilárd anyagot összegyűjtjük és szárítjuk. 1,85 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-oxo-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert kapunk, op.: 108-109 °C.

(C) 2,65 g, metil-trifenil-foszfónium-bromidból és nátrium-amidból álló keverékhez (mindkét komponens mennyisége kb. 6,3 millimól) nitrogén-atmoszférában keverés közben 16 ml vízmentes tetrahidrofuránt adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 15 percen át keverjük, majd lehűtjük és 1,85 g (5,79 millimól) 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-oxo-4H-ciklohept/d7izoxazol-7-karbonsav-metil-észter 11 ml vízmentes tetrahidrofuránnal képezett oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet hidegen

félórán át, majd szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük. Az elegyhez 10 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk és részlegesen bepároljuk. A vizes fázist diklór-metánnal háromszor extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot dietil-éterrel kezeljük, a szilárd anyagot szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 50 % etil-acetátot tartalmazó etil-acetát/hexán eleggyel eluáljuk. 1,06 g 3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metilén-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észtert kapunk, op.: 113-114 °C.

79. Példa

0,079 g (0,25 millimól) cisz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észter és 10 ml dioxán oldatához szobahőmérsékleten keverés közben egy óra alatt 5 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyhez vizet adunk és az oldatot részlegesen bepároljuk. Az oldatot 1 n sósavval megsavanyítjuk, a kiváló terméket összegyűjtjük, vízzel mossuk és szárítjuk. 0,065 g cisz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsavat kapunk, op.: 213 °C.

80. Példa

0,36 g (1,13 millimól) transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-4H-ciklohept/7izoxazol-7-karbonsav-metil-észter és 35 ml dioxán oldatához szobahőmérsékleten egy óra alatt keverés közben 15 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyhez vizet adunk, majd részlegesen bepároljuk. További mennyiségű víz hozzáadása után az oldatot 1 n sósavval megsavanyítjuk. A kiváló terméket szűrjük, vízzel

mossuk és szárítjuk. 0,278 g transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-4H-ciklohept[g]izoxazol-7-karbonsavat kapunk, op.: 154-155 °C.

81. Példa

2 g endo-3-(3,4-diklór-fenil)-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa[g]7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észter, 5 ml tömény kénsav, 5 ml jégcet és 5 ml víz elegyét 150 °C hőmérsékleten 2 órán át hevítjük. A lehűtésekor kiváló kristályokat szűrjük, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. A nyersterméket etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk. 0,30 g endo-3-(3,4-diklór-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa[g]7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 208 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(A) 4 g (22 millimól) endo/exo-2-oxo-biciklo[4,1,0]heptán-karbonsav-etil-észter [endo/exo arány = 1:1] és 4,77 g (67 millimól) pirrolidin 50 ml vízmentes benzollal képezett oldatát visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 3 órán át a vízképződés megszűnéséig forraljuk. A benzolt eltávolítjuk és 30 ml vízmentes dietil-éterrel helyettesítjük.

(B) 2,26 g (22 millimól) trietil-amin és 10 ml vízmentes dietil-éter oldatát 5 °C hőmérsékleten 15 perc alatt keverés közben 4,94 g (22 millimól) 3,4-diklór-benzol-karboximidoil-N-hidroxid-klorid 20 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatához adjuk. A kiváló trietil-amin-hidrokloridot leszűrjük, és 20 ml vízmentes dietil-éterrel mossuk, amelyet azután a szűrlettel egyesítünk.

(C) A (B) bekezdés szerint előállított oldatot az (A) bekezdés szerint elkészített oldathoz adjuk. A reakcióelegyet 5 óra múlva szűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk és 1:1 arányú etil-acetát/hexán eleggyel eluáljuk. Elsőként 2 g endo-3-(3,4-diklór-fenil)-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert kapunk. NMR CDCl_3 : 7,82 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,18 (dd, 1H), 2,75 (széles s, 4H), 2,40 (m, 1H), 1,95 (m, 5H), 1,63 (m, 4H), 1,30 (t, 3H), 1,08 (m, 1H). Ezután 1 g exo-3-(3,4-diklór-fenil)-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert eluálunk.

NMR CDCl_3 : 7,7 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,88 (m, 4H), 2,17 (dd, 1H), 2,01-1,55 (m, 10H), 1,32 (t, 3H).

82. Példa

1 g exo-3-(3,4-diklór-fenil)-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzoxazol-6-karbonsav-etil-észtert tömény kénsav, jégecet és víz elegyével a 81. példában ismertetett eljárással analóg módon kezelünk. A nyers-terméket metanolból átkristályosítjuk. 0,24 g exo-3-(3,4-diklór-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 232 °C.

83. Példa

1,5 g endo-3-(4-metoxi-fenil)-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert tömény kénsav, jégecet és víz elegyével a 81.

példában ismertetett eljárással analóg módon kezelünk. A nyers-terméket etil-acetátból átkristályosítjuk. 0,135 g endo-3-(4-metoxi-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa[7]-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 176 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(A) 4 g (22 millimól) endo/exo-2-oxo-biciklo[4,1,0]heptán-karbonsav-etil-észter [endo/exo arány = 1:1] és 4,77 g (67 millimól) pirrolidin 50 ml vízmentes benzollal képezett oldatát 3 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett a vízképződés megszűnéséig forraljuk. A benzolt eltávolítjuk és a maradékot 30 ml vízmentes dietil-éterrel helyettesítjük.

(B) 2,26 g (22 millimól) trietil-amin 10 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatát 5 °C hőmérsékleten negyedóra alatt keverés közben 4,07 g (22 millimól) 4-metoxi-benzol-karboximidoil-N-hidroxi-klorid 20 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatához adjuk. A kiváló trietil-amin-hidrokloridot egy óra múlva leszűrjük és 20 ml vízmentes dietil-éterrel mossuk, amelyet azután a szűrlettel egyesítünk.

(C) A (B) bekezdés szerint előállított oldatot az (A) bekezdés szerint elkészített oldathoz adjuk. Az elegyet 14 óra múlva leszűrjük és a szűrletet 2 n sósavval háromszor extraháljuk. Az egyesített vizes-savas extraktumokat 2 n nátrium-karbonát oldattal meglúgosítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. Szilikagélen végzett kromatografálás és 1:1 arányú etil-acetát/hexán eleggyel végrehajtott eluálás után előbb 1,5 g endo-3-(4-metoxi-fenil)-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa[7]-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert kapunk.

NMR $\int$ CDCl_3 : 7,7 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 2,76 (széles s, 4H), 2,42 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,61 (m, 6H), 1,29 (t, 3H).

Ezután 1,5 g *exo*-3-(4-metoxi-fenil)-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/ $\bar{g}$ 7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert eluálunk.

NMR $\int$ CDCl_3 : 7,55 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 2,86 (m, 4H), 2,16 (dd, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,64 (m, 4H), 1,30 (s, 3H).

84. Példa

1,5 g *exo*-3-(4-metoxi-fenil)-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/ $\bar{g}$ 7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert tömény kénsav, jégecet és víz elegyével a 81. példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk. A nyersterméket metanol és etanol elegyből átkristályosítjuk. 0,15 g *exo*-3-(4-metoxi-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/ $\bar{g}$ 7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 237 °C.

85. Példa

1,8 g (8,8 millimól) *m*-klór-perbenzoesav és 20 ml kloroform oldatát 5 perc alatt 3,0g (8,1 millimól) *endo*-3-(4-fluor-fenil)-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/ $\bar{g}$ 7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észter 10 ml kloroformmal képezett oldatához adunk. Az *m*-klór-benzoesavat 6 óra múlva szűréssel eltávolítjuk és a szűrletet nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. Az oldószert eltávolítjuk és a visszamaradó nyers *endo*-3-(4-fluor-fenil)-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-(N-oxido-1-pirrolidinil)-4H-ciklopropa/ $\bar{g}$ 7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert 120 °C hőmérsékleten olajfürdőn hevítjük.

2,3 g endo-3-(4-fluor-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/[7]-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert kapunk.

Op.: 81-82 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(A) 4 g (22 millimól) endo/exo-2-oxo-biciklo/[4,1,0]heptánkarbonsav-etil-észter [endo/exo arány 1:1] és 4,77 g (67 millimól) pirrolidin 50 ml vízmentes benzollal képezett oldatát 3 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk míg több víz már nem képződik. A benzolt eltávolítjuk és a maradékot 30 ml vízmentes dietil-éterrel helyettesítjük.

(B) 2,26 g (22 millimól) trietil-amin és 10 ml vízmentes dietil-éter oldatát 5 °C hőmérsékleten negyedóra alatt keverés közben 3,82 g (22 millimól) 4-flor-benzol-karboximidoil-N-hidroxiklorid 20 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatához adunk. A kiváló trietil-amin-hidrokloridot egy óra múlva leszűrjük és 20 ml vízmentes dietil-éterrel mossuk, amelyet azután a szűrlettel egyesítünk.

(C) A (B) bekezdés szerint előállított oldatot az (A) bekezdés szerint elkészített oldathoz adjuk. A reakcióelegyet 14 óra múlva szűrjük és a szűrletet 2 n sósavval háromszor extraháljuk. Az egyesített vizes-savas extraktumokat 2 n nátrium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. Szilikagélen végzett kromatografálás és 1:1 arányú etil-acetát/hexán eleggyel végrehajtott eluálás után előbb 3 g endo-3-(4-fluor-fenil)-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/[7]-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert [MS: m/e 372 (M)⁺] majd 1,8 g exo-3-(4-fluor-fenil)-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/[7]-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-

-etil-észtert $\text{MS: } m/e \text{ } 372 \text{ (M)}^+7$ nyerünk.

86. Példa

2,3 g endo-3-(4-fluor-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert 3,2 g nátrium-hidroxid, 15 ml víz és 200 ml metanol oldatával 4 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forralunk. A reakcióelegyet 2 n sósavval megsavanyítjuk és metanolból átkristályosítjuk. 1,7 g endo-3-(4-fluor-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 174 °C.

87. Példa

0,27 g (1,34 millimól) m-klór-perbenzoesav és 10 ml kloroform oldatát 5 perc alatt 0,5 g (1,34 millimól) exo-3-(4-fluor-fenil)-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észter 5 ml kloroformmal képezett oldatához adunk. Az m-klór-benzoesavat 5 óra múlva szűréssel eltávolítjuk, és a szűrletet híg nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. Az oldószert eltávolítjuk. A kapott nyers exo-3-(4-fluor-fenil)-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-(N-oxido-1-pirrolidinil)-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert 120 °C hőmérsékleten olajfürdőn hevítjük. 0,39 g exo-3-(4-fluor-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert kapunk, op.: 122-123 °C.

88. Példa

0,39 g exo-3-(4-fluor-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert 0,54 g nátrium-hidroxid, 2 ml víz és 20 ml metanol oldatával 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forralunk. A reakcióele-

gyet 2 n sósavval megsavanyítjuk. Metanolos átkristályosítás után 0,34 g 3-(4-fluor-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 251 °C.

89. Példa

1,5 g (7,4 millimól) m-klór-perbenzoesav 20 ml kloroformmal képezett oldatát 5 perc alatt 3,0 g (7,1 millimól) endo-3-/4-(trifluor-metil)-fenil7-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észter 10 ml kloroformmal képezett oldtához adjuk. Az m-klór-benzoesavat 16 óra múlva szűréssel eltávolítjuk és a szűrletet híg nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. Az oldószert eltávolítjuk és a kapott nyers endo-3-/4-(trifluor-metil)-fenil7-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-(N-oxido-1-pirroli-dinil)-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert olajfürdőn 120 °C hőmérsékleten 5 percen át hevítjük. 2,2 g endo-3-/4-(trifluor-metil)-fenil7-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert kapunk, op.: 68 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(A) 5 g (27,5 millimól) endo-/exo-2-oxo-biciklo/4,1,07heptán-karbonsav-etil-észter [endo/exo arány = 1:17 és 4,77 g (67 millimól) pirrolidin 50 ml vízmentes benzollal képezett oldatát visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 3 órán át, a vízképződés megszűnéséig forraljuk. A benzolt eltávolítjuk és 30 ml vízmentes dietil-éterrel helyettesítjük.

(B) 2,26 g (22 millimól) trietil-amin és 10 ml vízmentes dietil-éter oldatát 5 °C hőmérsékleten negyedóra alatt keverés közben 4,92 g (22 millimól) 4-(trifluor-metil)-benzol-karbox-

-imidazoil-N-hidroxid-klorid 20 ml vízmentes dietil-éterrel képezett oldatához adjuk. A kiváló trietil-amin-hidrokloridot egy óra múlva leszűrjük és 20 ml vízmentes dietil-éterrel mossuk, amelyet a szűrlettel egyesítünk.

(C) A (B) bekezdés szerint előállított oldatot az (A) bekezdés szerint elkészített oldathoz adjuk. A reakcióelegyet 14 óra elteltével leszűrjük és 2 n sósavval háromszor extraháljuk. Az egyesített vizes-savas extraktumokat 2 n nátrium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. Szilikagélen végzett kromatografálás és 1:2 arányú etil-acetát/hexán eleggyel végrehajtott eluálás után előbb 3 g endo-3-/4-(trifluor-metil)-fenil-7-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert /MS: m/e 422 (M)⁺, majd 3 g exo-3-/4-(trifluor-metil)-fenil-7-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert /MS: m/e 422 (M)⁺ nyerünk.

90. Példa

2,2 g endo-3-/4-(trifluor-metil)-fenil-7-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert 2,6 g nátrium-hidroxid, 15 ml víz és 200 ml metanol elegyével 4 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forralunk. A reakcióelegyet 2 n sósavval megsavanyítjuk. Metanolos átkristályosítás után 1,9 g endo-3-/4-(trifluor-metil)-fenil-7-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk, op.: 209-211 °C.

91. Példa

1 g (4,93 millimól) m-klór-perbenzoesav és 15 ml kloroform

oldatát 5 perc alatt 2 g (4,74 millimól) *exo*-3-/4-(trifluor-metil)-fenil7-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-pirrolidino-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észter 10 ml kloroformmal képezett oldatához adunk. Az *m*-klór-benzoésavat 16 óra múlva leszűrjük és a szűrletet nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. Az oldószert eltávolítjuk. A kapott nyers *exo*-3-/4-(trifluor-metil)-fenil7-3a,5,5a,6,6a,6b-hexahidro-6b-(N-oxido-1-pirrolidinil)-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert 120 °C hőmérsékleten olajfürdőn 5 percen át hevítjük. 1,3 g *exo*-3-/4-(trifluor-metil)-fenil7-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert kapunk, op.: 132 °C.

92. Példa

1,3 g *exo*-3-/4-(trifluor-metil-fenil7-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav-etil-észtert 1,54 g nátrium-hidroxid, 10 ml víz és 120 ml metanol elegyében visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 4 órán át forralunk. A reakcióelegyet 2 n sósavval megsavanyítjuk. Metanolos átkristályosítás után 0,9 g *exo*-3-/4-(trifluor-metil-fenil7-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsavat kapunk. Op.: 225 °C.

Az alábbi példákban hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet vagy egy (I) általános képletű karbonsav (R^1 és R^2 közül az egyik karboxilcsoportot és a másik hidrogénatomot jelent) gyógyászatilag alkalmas sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítását mutatjuk be.

93. Példa

A gyógyszergyártás ismert módszereivel az alábbi összetételű tablettákat készítünk:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/tabletta</u>
Hatóanyag	50 mg
Laktóz	120 mg
Kukoricakeményítő	75 mg
Talkum	4 mg
Magnézium-sztearát	<u>1 mg</u>
Tabletta tömege	250 mg

94. Példa

A gyógyszergyártás ismert módszereivel alábbi összetételű kapszulákat készítünk:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/kapszula</u>
Hatóanyag	100 mg
Laktóz	150 mg
Kukoricakeményítő	20 mg
Talkum	<u>5 mg</u>
Kapszula töltőtömege	275 mg

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek - mely képletben

A az α - és β -jelzésű szénatomokkal együtt valamely (i), (ii), (iii) vagy (iv) általános képletű csoportot képez;

a szaggatott vonal az (i) és (iii) esetben kettőskötést jelent;

n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

R^1 és R^2 közül az egyik karboxil- vagy alkoxikarbonilcsoportot, míg a másik hidrogénatomot képvisel;

R^3 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi-, ariloxi-, azido-, ciano- vagy alkil-tio-csoport,

R^4 , R^5 , R^6 és R^7 jelentése külön-külön hidrogénatom vagy alkil-csoport vagy - amennyiben R^1 karboxil- vagy alkoxikarbonil-csoportot képvisel és n értéke 1 - úgy R^4 és R^6 együtt szén-szén-kötést képezhetnek, vagy - amennyiben R^2 jelentése karboxil- vagy alkoxikarbonilcsoport - úgy R^5 és R^7 együtt szén-szén-kötést képezhetnek;

R^8 jelentése halogénatom, alkil-, halogén-alkil- vagy alkoxi-csoport és

R^9 jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil- vagy alkoxi-csoport -

és az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik karboxilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel, gyógyászatiilag alkalmas sói előállítására - a z z a l j e l l e m e z v e , hogy

- a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén, amelyekben A az α - és β -jelzésű szénatomokkal együtt valamely (i) általános képletű csoportot képez és R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben R^{1a} és R^{2a} közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot jelent, R^{3a} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport és R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és n jelentése a fent megadott) piridinium-bromid-perbromiddal vagy krómsavval kezelünk, vagy
- b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén, amelyekben az α - és β -jelzésű szénatomokkal együtt valamely (i) általános képletű csoportot képez és R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, valamely (III) általános képletű vegyületet (mely képletben R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és n jelentése a fent megadott és R^{10} jelentése pirrolidino- vagy trialkil-szilil-oxi-csoport) savval kezelünk; vagy
- c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén, amelyekben A az α - és β -jelzésű szénatomokkal együtt (i) általános képletű csoportot képez, R^1 jelentése karboxilcsoport, R^2 jelentése hidrogénatom, R^5 jelentése hidrogénatom és R^6 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy R^1 jelentése hidrogénatom, R^2 jelentése karboxilcsoport, R^5 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport és R^6 jelentése hidrogénatom és R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, valamely (IV) általános képletű vegyületet dekarboxilezünk (mely képletben R^{3a} , R^4 , R^7 , R^8 ,

- R^9 és n jelentése a fent megadott; R^{1c} és R^{11} jelentése karboxilcsoport; R^{2c} jelentése hidrogénatom és R^{12} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy R^{2c} és R^{12} jelentése karboxilcsoport, R^{1c} jelentése hidrogénatom és R^{11} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport); vagy
- d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben A az α - és β -jelzésű szénatomokkal együtt (i) általános képletű csoportot képez, R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel és R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport; valamely (V) általános képletű vegyületet - mely képletben R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és n jelentése a fent megadott és R^{13} jelentése N-oxido-1-pirrolidinil-csoport) termolízisnek vetünk alá; vagy
- e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben A és az α - és β -jelzésű szénatomokkal együtt (i) általános képletű csoportot képez, R^1 és R^2 közül az egyik karboxilcsoportot és a másik hidrogénatomot jelent és R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, valamely (VI) általános képletű vegyületet - mely képletben R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és n jelentése a fent megadott - alkálifém-hidroxiddal kezelünk; vagy
- f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben A az α - és β -jelzésű szénatomokkal együtt valamely (ii) általános képletű csoportot képez, R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel és R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, valamely (VII) általános képletű vegyületet

- mely képletben R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és n jelentése a fent megadott és R^{14} jelentése morfolino-csoport - hidroxil-amminnal reagáltatunk; vagy
- g) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén, amelyekben A az α - és β -jelzésű szénatomokkal együtt valamely (iii) vagy (iv) általános képletű csoportot képez, R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonil-csoportot és a másik hidrogénatomot képvisel, és R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, valamely (VIII) általános képletű vagy (IX) általános képletű vegyületet - mely képletben R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és n jelentése a fent megadott - foszfor-pentaszulfiddal reagáltatunk; vagy
- h) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén, amelyekben R^5 , R^6 vagy R^7 alkilcsoportot képvisel, a megfelelő, R^5 , R^6 vagy R^7 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületbe alkilcsoportot viszünk be; vagy
- i) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik karboxilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel, és R^3 jelentése alkoxi-csoportot, valamely (X) általános képletű vegyületet - mely képletben A, R^{1a} , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 és n jelentése a fent megadott - alkanolízisnek vetünk alá; vagy
- j) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel és R^3 jelentése alkoxi- vagy ariloxicssoport, valamely (X) általános képletű vegyületet valamely (XI) általános képletű vegyülettel (mely

képletben R^{3b} jelentése alkil- vagy arilcsoport és M jelentése alkálifém) reagáltatunk, vagy

- k) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel és R^3 jelentése azidocsoport, valamely (X) általános képletű vegyületet alkálifém-aziddal reagáltatunk; vagy
- l) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel és R^3 jelentése metilcsoport, valamely (XII) általános képletű vegyületet - mely képletben A, R^{1a} , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 és n jelentése a fent megadott - katalitikusan hidrogénezünk; vagy
- m) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel és R^3 jelentése cianocsoport, valamely (X) általános képletű vegyületet alkálifém-cianiddal reagáltatunk; vagy
- n) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel, és R^3 jelentése alkil-tio-csoport, valamely (X) általános képletű vegyületet alkálifém-alkán-tioláttal reagáltatunk; vagy
- o) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik karboxilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel, a megfelelő olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 és R^2 közül az egyik alkoxikarbonilcsoportot és a másik hidrogénato-

mot képvisel, hidrolizáljuk; és

p) kívánt esetben egy kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 és R^2 közül az egyik karboxilcsoportot és a másik hidrogénatomot képvisel, bázissal kezelt gyógyászati lag alkalmas sóvá alakítunk. (Elsőbbsége: 1990. 05. 11.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás R^3 helyén hidrogénatomot, alkil-, alkoxi-, ariloxi- vagy azidocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1989. 07. 20.)

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás A és az χ - és γ -jelzésű szénatomok együttes helyén (i) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1990. 05. 11.)

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás n helyén 0 vagy 1 értéket tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1990. 05. 11.)

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti R^1 és R^2 közül az egyik helyén karboxilcsoportot és a másik helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1990. 05. 11.)

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás R^3 helyén hidrogénatomot, alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkal-

mazzuk. (Elsőbbsége: 1990. 05. 11.)

7. A 6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás R^3 helyén hidrogénatomot, metil-, metoxi- vagy metil-tio-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1990. 05. 11.)

8. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás R^4 , R^5 , R^6 és R^7 helyén hidrogénatomot vagy - amennyiben R^2 karboxil-csoportot képvisel - R^5 és R^7 együttes helyén szén-szén-kötést és R^6 helyén hidrogénatomot vagy alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1990. 05. 11.)

9. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás R^8 helyén halogénatomot vagy alkoxicsoportot és R^9 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1990. 05. 11.)

10. A 9. igénypont szerinti eljárás R^8 helyén klóratomot vagy metoxicsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1990. 05. 11.)

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás (+)-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/7/izoxazol-6-karbonsav előállítására a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1989. 07. 20.).

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-(4-klór-fenil)-

-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciklohept/d7-izoxazol-7-karbonsav előállítására a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1989. 07. 20.).

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás endo-3-(4-klór-fenil)-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav előállítására a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1989. 07. 20.).

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metoxi-4H-ciklohept/d7-izoxazol-7-karbonsav előállítására a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1989. 07. 20.).

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás transz-3-(4-klór-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-ciklohept/d7-izoxazol-7-karbonsav előállítására a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1990. 05. 11.).

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás endo-3-(4-klór-fenil)-6-etil-5,5a,6,6a-tetrahidro-4H-ciklopropa/g7-1,2-benzizoxazol-6-karbonsav előállítására a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1990. 05. 11.).

17. Eljárás gyógyászati készítmények - különösen reumatoid arthritis, gyulladásos légzési betegségek, gyulladásos bélbetegségek és iskémiával társult sokk és gyulladások kezelésére vagy megelőzésére felhasználható gyógyászati készítmények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját és kívánt esetben

egy vagy több gyógyászatilag hatásos más vegyületet inert gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk és galenikus formára hozunk. (Elsőbbsége: 1990. 05. 11.)

18. Az 1. igénypontban meghatározott (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik felhasználása reumatoid arthritis, gyulladásos légzési betegségek, gyulladásos bélbetegségek és iskémiával társult sokk és gyulladások kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására. (Elsőbbsége: 1990. 05. 11.)

A bejelentő helyett

a meghatalmazott:

Budapesti 14. sz. Ügyvédi Munkaközösség
1370 Budapest V. Engels tér 2.
Telefon 172-198 172-193
Ügyvédi
Dr. JALOSVÁRKY GYÖRGYÉ
ügyvéd

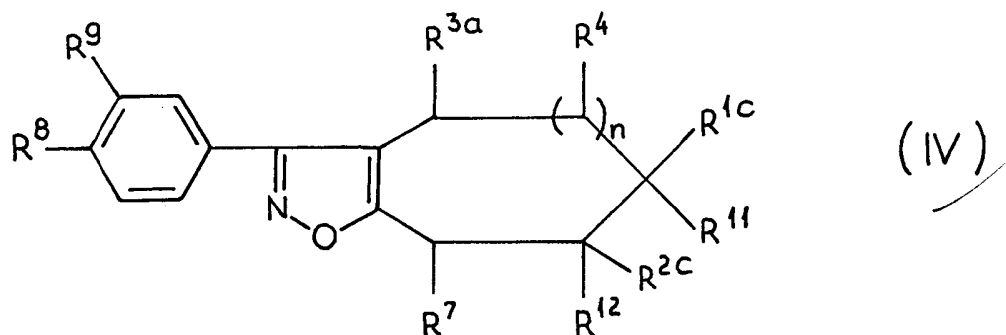
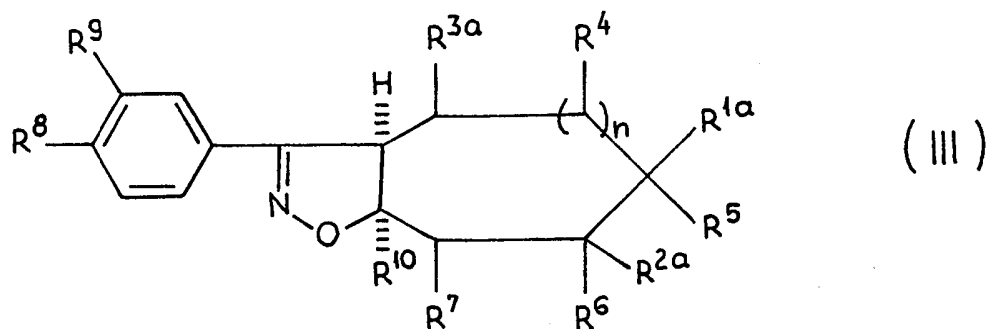
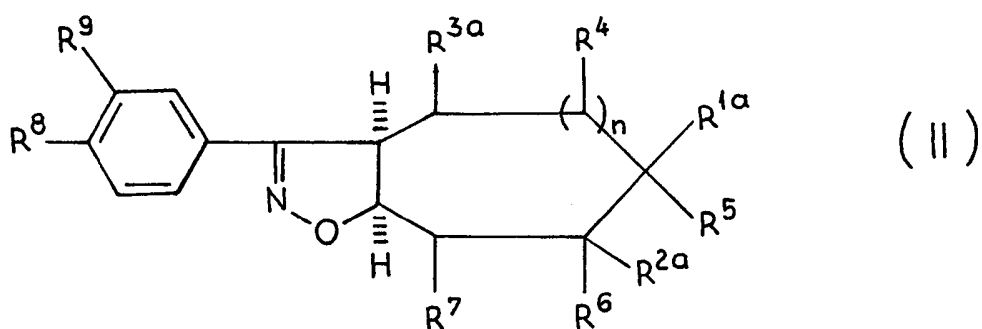
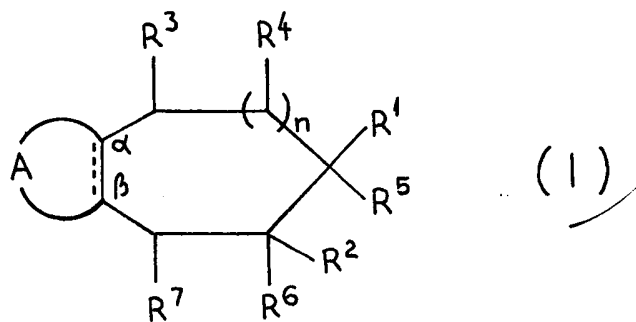
+ 5 lap rajz

4217/90

ÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

1538
35372

5/1



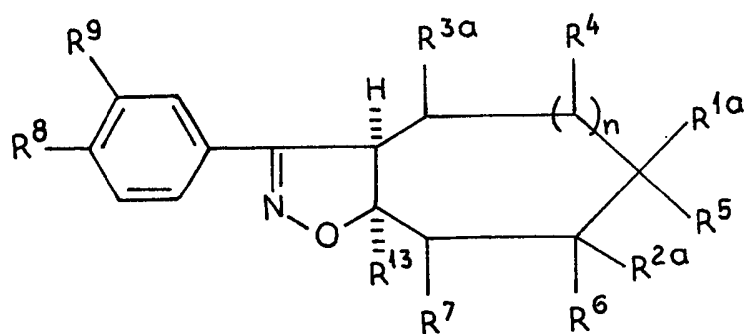
Budapesti 14. sz. Ügyvédi Munkaközösség
1370 Budapest, Engels tér 2.
Telefon: 172-180, 172-193
Dr. JALOSI SZ. GYÖRGYÉNE
Ügyvéd

165/1002

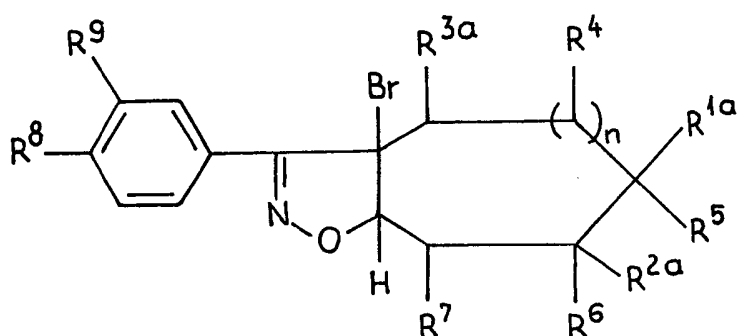
4217/90

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

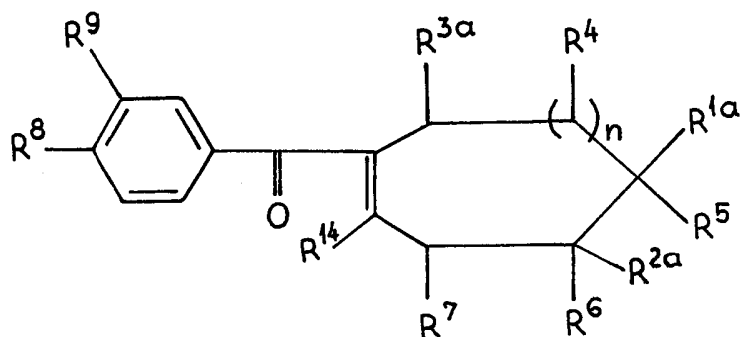
5/2



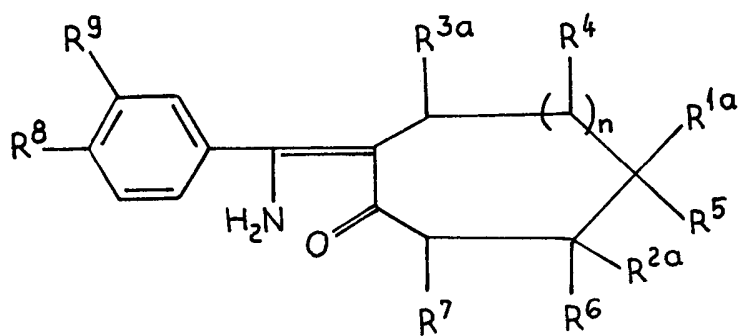
(V)



(VI)



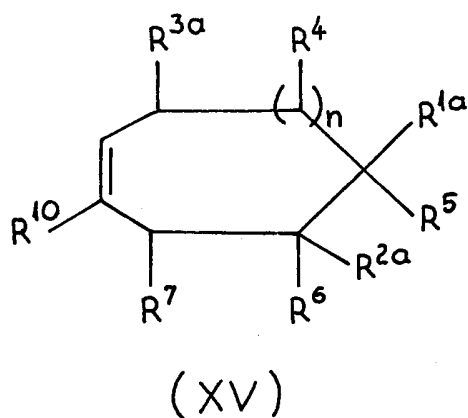
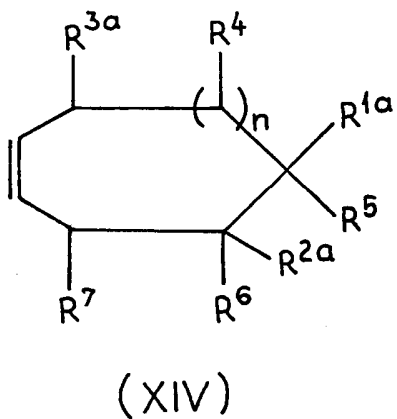
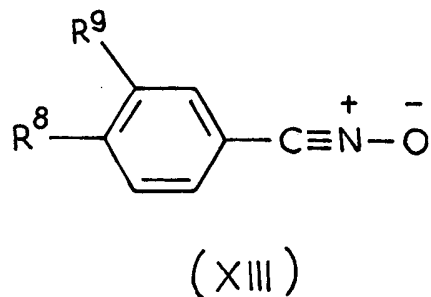
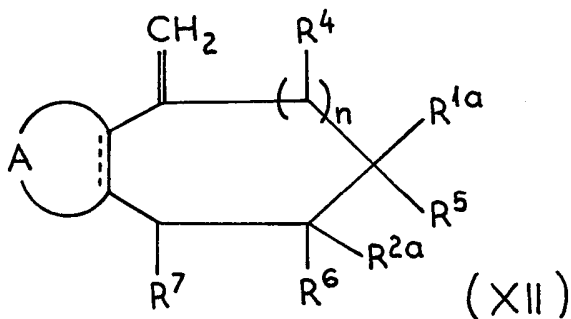
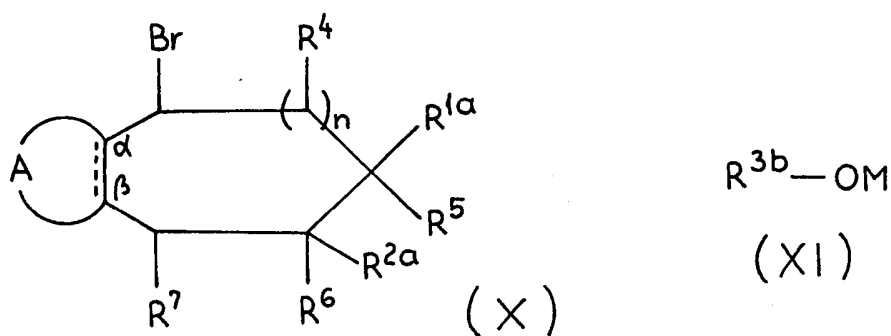
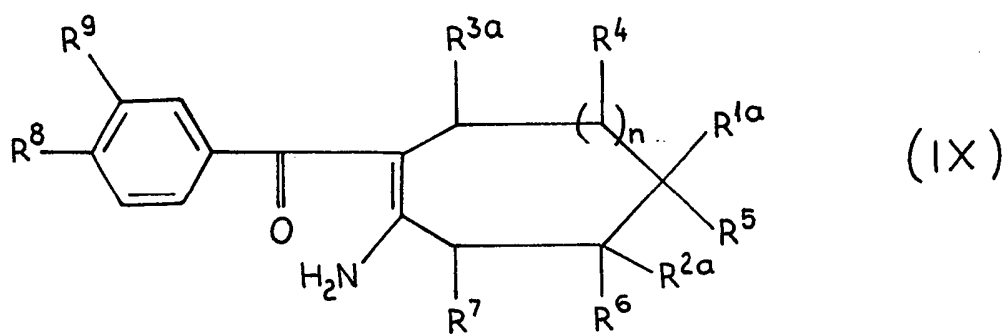
(VII)



(VIII)

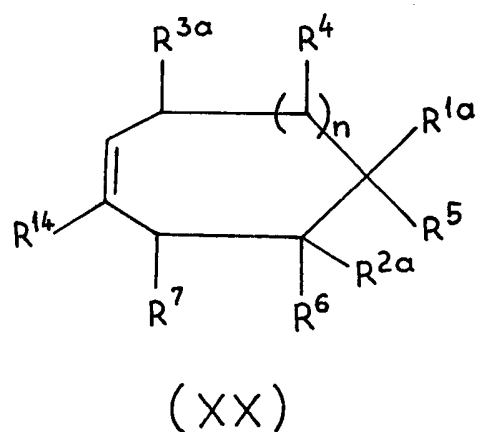
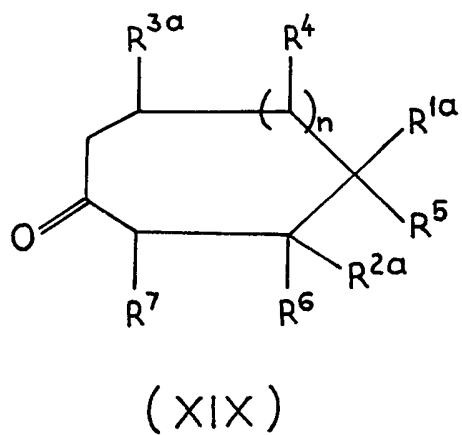
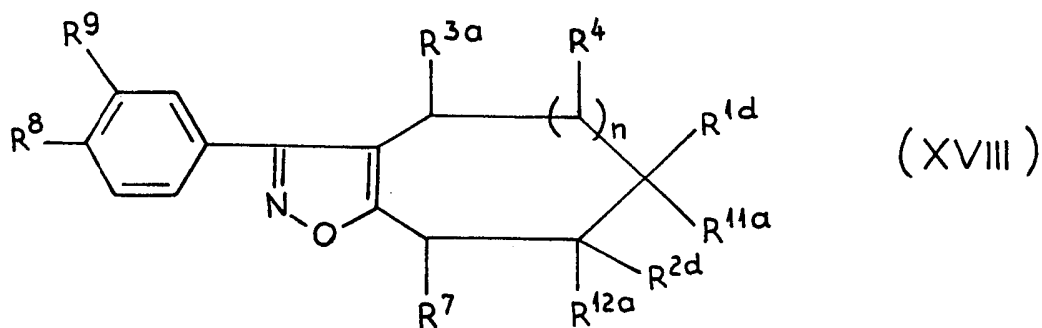
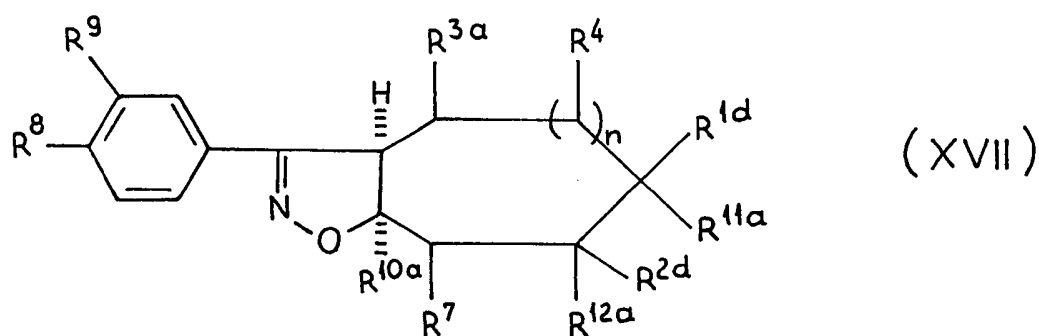
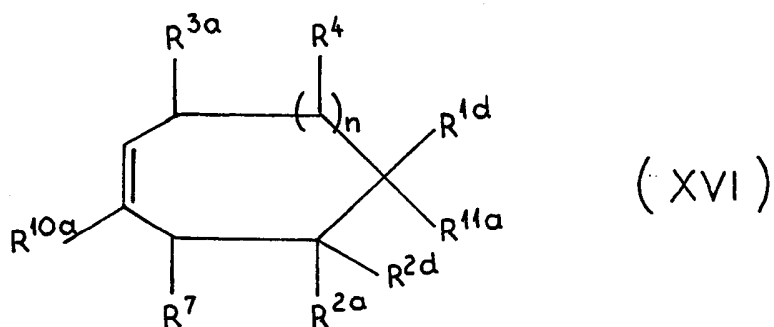
4217/90

5/3



4217/90

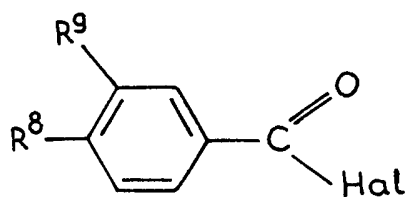
5/4



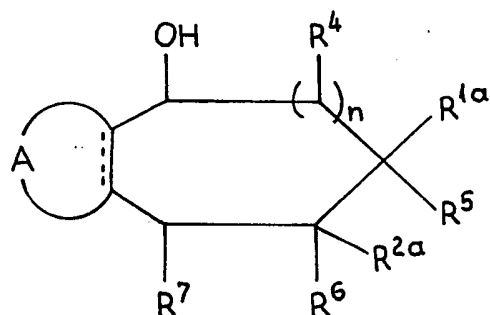
4217/80

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

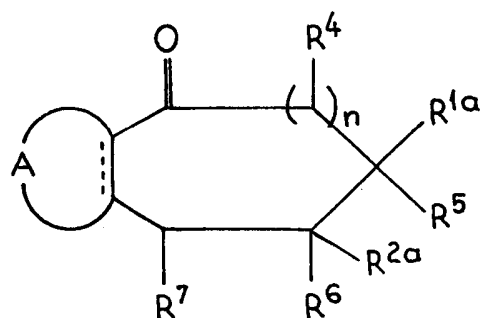
5/5



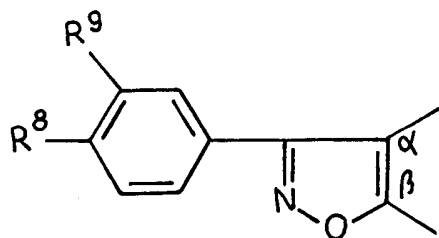
(XXI)



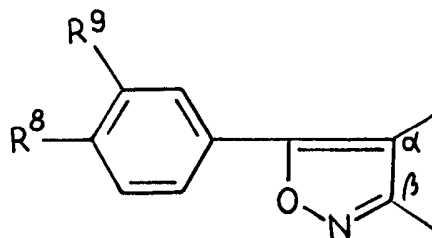
(XXII)



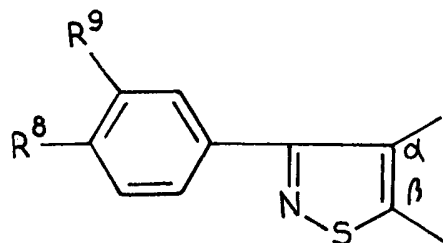
(XXIII)



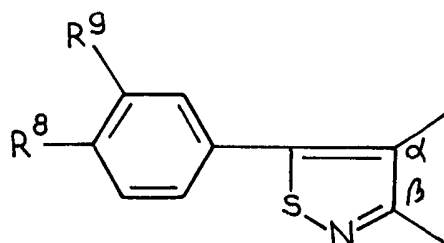
(i)



(ii)



(iii)



(iv)