



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

215 439 B

(21) A bejelentés ügyszáma: 2756/91

(22) A bejelentés napja: 1991. 08. 21.

(30) Elsőbbségi adatok:

07/571,482 1990. 08. 23. US

07/692,341 1991. 04. 26. US

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 261/20

C 07 D 413/06

C 07 D 413/14

C 07 D 417/14

A 61 K 31/395

C 07 D 413/12

C 07 D 417/12

(40) A közzététel napja: 1993. 01. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 09. 28.

(72) Feltalálók:

Nemoto, Peter Allen, Bound Brook, New Jersey
(US)

Shutske, Gregory Michael, Flemington, New Jersey
(US)

Wettlaufer, David Gordon, Bad Soden/Taunus
(DE)

(73) Szabadalmas:

Hoechst Marion Roussel, Incorporated,
Somerville, New Jersey (US)

(74) Képviseelő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

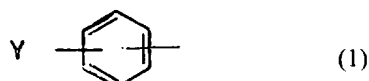
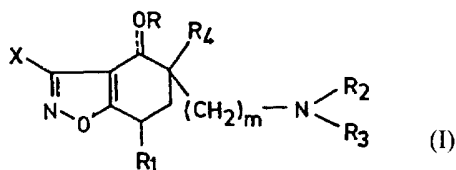
(54) **Eljárás 6,7-dihidro -1,2-benzizoxazol-4(5H)-on- és 4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-származékok, valamint az ezeket a származékokat hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására**

KIVONAT

A találmány az (I) általános képletű 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on- és 4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-származékok, valamint az ezeket a származékokat hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására szolgáló eljárásokra vonatkozik.

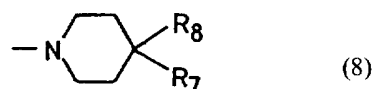
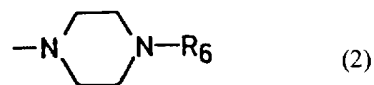
Az (I) általános képletben

- X jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy (1) általános képletű csoport;
- R jelentése hidrogénatom vagy R jelentés nélküli szimbólum, ha a szaggatott vonal egy kovalens kötést jelöl;
- R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;



- R₂ és R₃ jelentése – egymástól függetlenül – 1-6 szénatomos alkilcsoport, de az R₂ és R₃ szubsztituensek egyike hidrogénatom is lehet, vagy R₂ és R₃ a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt piperidino-, pirrolidino-, morfolino-, piperazincsoport, adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített 1-imidazolilcsoport, vagy (2) vagy (8) általános képletű csoport lehet;
- R₄ jelentése hidrogénatom vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, és
- m jelentése 1, 2, 3 vagy 4.

Az (I) általános képletű vegyületek antipszichotikus és analgetikus hatású gyógyászati készítmények hatóanyagai.



A találmány új I általános képletű 6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-származékok és 4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-származékok, valamint az ezeket a származékokat hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására szolgáló eljárásokra vonatkozik.

Az I általános képletben:

– X jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 1 általános képletű csoport, ahol

– Y jelentése hidrogén- vagy halogénatom;

– R jelentése hidrogénatom, ha a vele szomszédos oxigénatom és az ahhoz kapcsolódó szénatom között egy kovalens kötés van, illetve R jelentés nélküli szimbólum, ha a vele szomszédos oxigénatom és az ahhoz kapcsolódó szénatom között kettős kötés van, vagyis, ha a szaggatott vonal egy kovalens kötést jelöl;

– R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

– R₂ és R₃ jelentése – egymástól függetlenül – 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy az R₂ és R₃ szubsztituensek egyike hidrogénatom is lehet, vagy R₂ és R₃ a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt piperidino-, pirrolidino-, morfolino-, piperazinocsoport, adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített imidazolilcsoport, vagy 2 vagy 8 általános képletű csoport lehet, ahol

– R⁶ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal egyszerezsen helyettesített fenilcsoport, vagy 3, 5, 6, 7 vagy 9 képletű csoport lehet,

– R⁷ jelentése halogénatommal, trifluor-metil- vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport, halogénatommal helyettesített benzoilcsoport, 4 vagy 10 képletű csoport, ahol

– Z jelentése hidrogénatom, klóratom, brómatom vagy fluoratom;

– R⁸ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;

– m jelentése 1, 2, 3 vagy 4;

– R₄ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport,

akkor R₄ is hidrogénatomot jelent.

Az I általános képlet értelmezésével kapcsolatban megjegyezzük, hogy a halogénatom klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom lehet; az 1–6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportok lehetnek például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, t-butil-, valamint egyenes láncú vagy elágazó láncú pentil-, illetve hexilcsoportok; az 1–6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport m-metoxi-fenil-csoport is lehet; az I általános képletű vegyületeket fiziológiai szempontból elfogadható savaddíciós sóik alakjában is előállíthatjuk, terápiás célokra alkalmazhatjuk, és ezeknek a savaddíciós sóknak a felhasználásával is készíthetünk gyógyászati célokra kompozíciókat; az I általános képletű vegyületek előfordulhatnak tiszta geometriai és optikai izomerek, va-

lamint ezen izomerek racém elegyei formájában, ezért a leírásban és az igénypontokban az adott kémiai képlet vagy elnevezés vonatkozik az összes geometriai és sztereoisomerre és ezek racém elegyeire is minden olyan esetben, amikor ilyen izomerek és elegyek egyáltalán léteznek.

Az EP 189 612 pszichotrop hatékonyságú gyógyászati kompozíciókat ismertet, amelyek hatóanyaga 12 általános képletű piperazinszármazék – a képletben

10 R₁ jelentése alkil-, cikloalkil-, hidroxil-alkil-, alkoxi-alkil-, fenil- vagy heteroarilcsoport, alkoxi-, ariloxi-, alkil-tio-, aril-tio-, alkoxi-, mono- vagy dialkil-amino-karbonil-csoport, nitro-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, aril-amino-, ciano-, 15 halogén-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-csoport, hidroxilcsoport, mono- vagy dialkil-amino-szulfonil- vagy -szulfinil-csoport; és p jelentése 0-tól 3-ig terjedő egész szám;

R₂ jelentése alkilcsoport, míg n és q jelentése 0 vagy 1;

R₃ jelentése megegyezik R₁ jelentésével, vagy pedig alkilidencsoport, oxocsoport vagy tioxcsoport; és m jelentése 0, 1 vagy 2;

25 A jelentése a fenilcsoport két szénatomjával együtt egy 5–7 tagú, adott esetben teljesen vagy részben telítetlen olyan gyűrűs csoport, amely 1–3 heteroatomot tartalmaz, ahol a heteroatomok oxigén-, kén- és nitrogénatomok lehetnek azzal a megkötéssel, hogy az oxigén- és a kénatomok számának az összege legfeljebb 2.

A találmány szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületeket antipszichotikumként és analgetikumként lehet alkalmazni.

35 Azokat a vegyületeket, amelyeknek I általános képletében X jelentése fenilcsoport, R, R₁, R₂, R₃, R₄, Y, Z, m és n jelentése – egyéb utalás hiányában – pedig az I általános képlet értelmezésekor megadott, a következőképpen állítjuk elő:

40 Ismert vagy a szakterületen jártas szakember számára jól ismert, hagyományos eljárásokkal előállítható, II általános képletű benzaldehidszármazékokat a szokásos oximképzési körülmények között reagáltatunk hidroxil-amin-hidrokloriddal, III általános képletű oximok előállítására céljából. Ezt a reakciót általában bázikus aromás oldószerben – például piridinben, pikolinban vagy kollidinben – játszadjuk le 0,5–2 óra alatt, a környezet hőmérséklete és mintegy 100 °C közötti hőmérsékleten. A II és III általános képletben, valamint az ezután következő valamennyi általános képletben R, R₁, R₂, R₃, R₄, X, Y, Z, m és n jelentése – ellenkező utalás hiányában – ugyancsak az I általános képletnél már megadott.

50 A III általános képletű oximokat halogénezzük – klórgázzal vagy brómgázzal, általában inert oldószerben – például diklór-metánban, kloroformban vagy 55 8 normális sósavoldatban, 0–15 °C hőmérsékleten. A reakció eredményeként IV általános képletű halogénezett oximokat kapunk: a IV általános képletben Hal jelentése klóratom vagy brómatom. A reakciót úgy játszadjuk le, hogy a gáz halmazállapotú halogént – például

dául a klórgázt – olyan ütemben vezetjük a reakcióelegybe, hogy közben a reakció-hőmérséklet 15 °C alatt maradjon. A 2–10 percen át tartó gázbevezetés után – abban az esetben, ha nem 8 normális sósavoldatot használunk oldószerként – trietil-aminnak az oldószerrel készített oldatát csepegtetjük a reakcióelegybe, miközben addig folytatjuk a halogéngáz átbuborékoltatását a reakcióelegyen, amíg további színváltozás már nem lesz észlelhető.

A IV általános képletű halogénezett oximokat ismert vagy az adott szakterületen jártas szakemberek számára jól ismert, szokásosan alkalmazott módszerekkel előállítható V képletű vegyülettel reagáltatjuk, és így VI általános képletű vegyületeket kapunk. A V képletű vegyületet előállíthatjuk például Edward J. Cone és munkatársa módszerével [J. Organic Chemistry, 37, 26, 4436 (1972)]. Általában úgy járunk el, hogy VIIa képletű 1,3-ciklohexán-diont VIIb képletű morfolinnal reagáltatunk inert oldószerben – például benzolban vagy toluolban –, nitrogénatmoszférában, 1–2 órás, az oldószer visszafolyatása mellett végzett forralással.

A IV általános képletű halogénezett oximokat inert oldószerben – például diklór-metánban vagy kloroformban –, 2–3 ekvivalens trietil-amin jelenlétében, a környezet hőmérsékletén 18–24 órán keresztül reagáltatjuk az V képletű vegyülettel, majd a keletkezett VI általános képletű vegyületeket paraformaldehid jelenlétében reagáltatjuk VIIc általános képletű aminokkal, és így megkapjuk a kívánt, VIII általános képletű vegyületeket. Ezt a reakciót általában alkanolos – például metanolos, etanolos vagy izobutanolos – oldatban, 25–100 °C hőmérsékleten, 1–24 óra alatt játszadjuk le. A VIII általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy a VI általános képletű vegyületeket IX általános képletű aminokkal reagáltatjuk valamilyen erős szerves sav – például trifluor-ecetsav vagy metánszulfonsav – jelenlétében. Ezt a reakciót általában szervesav-oldószer alkalmazása mellett, 0–100 °C hőmérsékleten, 1–12 óra alatt játszadjuk le.

Azoknál a vegyületeknél, amelyeknek VIII általános képletében R₂ és R₃ egy-egy alkilcsoport, helyettesítési reakció mehet végbe, amennyiben oldószerként magasabb forráspontú aminokat – például valamilyen heterociklusos csoportot, így piperidinilcsoportot, pirrolidinilcsoportot, morfolinilcsoportot, 1H-imidazol-1-il-csoportot, 1-piperazinilcsoportot, 4-szubsztituált-1-piperazinil-csoportot vagy 4-szubsztituált-1-piperidinil-csoportot tartalmazó bázisokat – alkalmazunk. Ilyen esetekben intermedierként Xa általános képletű 5-metilénszármazékok, végtermékként pedig X általános képletű vegyületek keletkeznek, amelyeknek képletében R₅ jelentése az alkalmazott aminok heterociklusos csoportja.

A Xa általános képletű intermediereket úgy lehet külön előállítani, hogy a VIII általános képletű vegyületeket először metil-jodid feleslegével, majd valamilyen bázissal – például vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal – reagáltatjuk. Alternatív módon úgy is előállíthatunk X általános képletű vegyületeket, hogy Xa általános képletű vegyületekre magasabb forráspontú ami-

nokat, például a már említett, heterociklusos csoportot tartalmazó aminokat adicionáltatjuk.

VI általános képletű vegyületeket szokásosan alkalmazott eljárással és körülmények között, vagyis valamilyen szerves lítiumozószerrel, így lítium-diizopropilamiddal, lítium-bisz(trimetil-szilil)-amiddal vagy lítium-diciklohexilamiddal lítiumozunk éter oldószerben – például dietil-éterben, tetrahidrofuránban vagy dimetoxietánban –, –78–25 °C hőmérsékleten, inert atmoszférában – például nitrogénatmoszférában –, 0,15–3 órán keresztül. Így XI általános képletű vegyületek keletkeznek, amelyeket viszont – XIII általános képletű vegyületek előállítása céljából – olyan dihalogén-alkánokkal reagáltatunk, amelyeknek XII általános képletében a Hal-szimbólumok – egymástól függetlenül – klóratomot, fluoratomot, brómatomot vagy jódatomot jelentenek; így például 1-klór-3-jód-propánnal reagáltatjuk a XI általános képletű vegyületeket.

Úgy is eljárhatunk, hogy a XI általános képletű vegyületeket olyan halogén-alkil-formiátokkal vagy halogén-fenil-formiátokkal reagáltatjuk, amelyeknek Hal-COO-R₁₀ általános képletében Hal jelentése klóratom vagy brómatom, R₁₀ jelentése pedig 1–6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, vagy egy vagy több halogénatommal, 1–6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoporttal, 1–6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoporttal vagy trifluor-metil-csoporttal adott esetben helyettesített fenilcsoport. Így XIIIa általános képletű vegyületek keletkeznek. Ezt a reakciót általában éter oldószerben – például dietil-éterben, tetrahidrofuránban vagy dimetoxietánban – játszadjuk le, (–78)–25 °C hőmérsékleten, 0,5–24 óra alatt.

Az előző bekezdésben ismertetett módon előállított XIIIa általános képletű vegyületeket tovább lehet reagáltatni a már említett, XII általános képletű dihalogén-alkánokkal. Reakciótermékként XIIIb általános képletű vegyületek keletkeznek. Ezt a reakciót általában valamilyen poláris oldószerben – például acetonban, metanolban vagy acetonitrilben – valamilyen bázis – például kálium-karbonát, nátrium-karbonát vagy nátrium-metoxid – jelenlétében, 0–100 °C hőmérsékleten, 1–24 óra alatt játszadjuk le.

A keletkező XIII vagy XIIIb általános képletű vegyületeket ezután VIIc általános képletű aminokkal reagáltatjuk. A reakció során XIV általános képletű végtermékek keletkeznek.

A VIII, X vagy azokat a XIV képletű vegyületeket, amelyeknek XIV általános képletében R₄ hidrogénatomot jelent, szokásos módon, például valamilyen fémhidriddel – így nátrium[tetrahidrido-borát]-tal vagy lítium[tetrahidrido-borát]-tal – hidrogénezéshez általában alkalmazott körülmények között lehet redukálni. A redukálás során VIIIa és XIVa általános képletű vegyületek keletkeznek.

Az olyan XIII általános képletű vegyületeket, ahol R₁ jelentése hidrogénatom, a már ismertetett módon lítiumozni lehet, majd a lítiumozott vegyületek és R₉-Hal általános képletű halogénezett alkánok reakciójának eredményeként – R₉ 1–6 szénatomos, egyenes vagy el-

ágazó láncú alkilcsoport, Hal pedig klóratom, brómatom vagy jódatom – szokásosan alkalmazott körülmények között olyan vegyületek keletkeznek, amelyeknek XIII általános képletében R_1 jelentése 1–6 szénatomos, egyes vagy elágazó láncú alkilcsoport. Ezt a reakciót általában éter oldószerben – például dietil-éterben, tetrahidrofuranban vagy 1,2-dimetoxi-etánban – játszadjuk le, $-78-25\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten, 0,5–24 óra alatt.

Olyan Ib általános képletű vegyületek előállítására esetén, amely képletben R_4 jelentése hidrogénatom, míg R_1 , R_2 , R_3 és X jelentése a fenti, egy XVI általános képletű vegyületet – amelyben R_4 jelentése hidrogénatom, míg R_1 , X, Hal és m jelentése a fenti – nátrium[tetrahidrido-borát]-tal redukálunk, majd az így kapott 4-hidroxiszármazékot VIIc általános képletű aminnal – amely képletben R_2 és R_3 jelentése a fenti – reagáltatjuk.

Olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_1 és R_4 jelentése hidrogénatom, míg R_2 , R_3 , m és Y jelentése a tárgyi körben megadott, egy megfelelően helyettesített 5-[ω -tozil-oxi-(1–4 szénatomos alkil)]-4-hidrox-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-származékot egy VIIc általános képletű vegyülettel reagáltatunk, majd a keletkezett Ib általános képletű vegyületet – ahol X, R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése a fenti – kívánt esetben Ia általános képletű vegyületté oxidáljuk.

Az olyan I általános képletű vegyületeket, ahol X jelentése alkilcsoport, az ismertett eljárásokkal analóg módon állíthatjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a XIII és a XIIIb általános képletű vegyületek helyett XVI általános képletű vegyületet alkalmazunk kiindulási vegyületté.

A találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületeket elmezzavarok kezelésére lehet alkalmazni, mint-hogy az I általános képletű vegyületek emlősöknél antipszichotikus válaszreakciókat váltanak ki.

Az antipszichotikus aktivitást egerek mászásának vizsgálatával állapítottuk meg. Ahhoz hasonló módszert alkalmaztunk, mint amit P. Protais és munkatársa ismertetett [Psychopharmacol., 50, 1 (1976)], továbbá B. Costall írt le [Eur. J. Pharmacol., 50, 39 (1978)].

A vizsgálat alanyait képező, 23–27 g-os CK–1 hím egereket csoportosan tartottuk állandó laboratóriumi körülmények között, majd egyenként elhelyeztük őket hegesztett vasbetéthálóba és rudakból készített ketrecekben, amelyeknek a mérete mintegy $10 \times 10 \times 25$ cm volt. Az egereknek egy órát adtunk arra, hogy az új környezethez alkalmazkodjanak, és azt megismerjék, majd bőr alá fecskendezéssel 1,5 mg/kg dózisban apomorfint adtunk be nekik. Ez olyan dózis, amely 30 percen keresztül mászásra készíti az összes egeret.

Az antipszichotikus aktivitás szempontjából vizsgálni kívánt vegyületeket szűrővizsgálatra alkalmas, 10–60 mg/kg dózisban injektáltuk be a hasüregbe, illetve adtuk be szájon keresztül az apomorfint adagolását megelőzően különböző időpontokban: például 30, 60 stb. perccel előbb.

A mászás kiértékeléséhez 3 adatot mértünk 10, 20 és 30 perccel az apomorfint beadását követően, a következő táblázat szerint:

I. táblázat

Egerek viselkedése a mászás szempontjából

Az egerek mancsának helyzete	Pontszám
Négy mancs a ketrec alján (nem mászik)	0
Két mancs a ketrec falán (ágaskodik)	1
Négy mancs a ketrec falán (mászik)	2

10 Az apomorfint beadása előtt állandóan mászó egereket kiszűrtük a vizsgálatból.

15 Az apomorfint teljes hatásának kifejtése következtében a ketrec falára felmászott állatok többnyire mozdulatlanul függnek hosszú időn keresztül a ketrecen. Ezzel szemben, ha pusztán motoros stimulálásra következik be a mászás, rendszerint csak néhány másodpercig tart.

20 A mászási viselkedés kiértékelésekor adott pontokat állatonként összegezzük (a maximális pontszám a három leolvasás alapján egerenként 6), és 100%-nak vesszük az összpontszámát a kontrollcsoportnak, amelybe olyan egerek tartoznak, amelyeknek hordozót fecskendeztünk a hasüregükbe és apomorfint a bőrük alá. A II. táblázatban néhány, találmány szerinti eljárással előállított vegyületre, valamint egy elterjedten használt antipszichotikumra 95%-os megbízhatósági határértékkel megadjuk az ED_{50} -értékeket, amelyeket lineáris regressziós analízissel számítottunk ki.

30 Antipszichotikus válaszreakciókat akkor váltunk ki, ha a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket hatásos, 0,10–50 mg/kg testtömeg \times nap dózisban juttatjuk be szájon keresztül, parenterálisan vagy intravénásan olyan egyének szervezetébe, akiknek szükségük van erre. Ezzel kapcsolatban azonban meg kell említeni, hogy az egyéni szükségletnek megfelelően kell beállítani minden egyes kezelt személynél a speciális adagolási rendet, az említett hatóanyagok adagolása vagy adagolásának ellenőrzése alapján. Megemlítjük továbbá, hogy a leírásban példaként szerepeltetett dózistartomány semmilyen értelemben nem korlátozza az oltalmi igényt és a találmány gyakorlati alkalmazását.

II. táblázat

Egerek mászási viselkedésének összehasonlító vizsgálata különböző hatóanyagok alkalmazásával

Hatóanyag	ED_{50} mg/kg, ip
6,7-dihidro-5-[3-(4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-dihidroklorid	15,0
6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-fenil)-1-piperidinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidroklorid	6,36
6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidroklorid	2,9
6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(3-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidroklorid	6,2

II. táblázat (folytatás)

Hatóanyag	ED ₅₀ mg/kg. ip
6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(3-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidroklorid	5,7
Klozapin (standard)	9,0

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeket fájdalomcsillapítóként is lehet alkalmazni, mert képesek enyhíteni az emlősök kínjait, amint ezt a fájdalomcsillapítók esetében szokásosan alkalmazott egyik vizsgálattal [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95, 729 (1957)] igazoltuk olyan módon, hogy fenil-p-kinonnal vonaglást idéztünk elő egereknél.

A III. táblázatban két, találmány szerinti eljárással előállított vegyületre, valamint egy elterjedten alkalmazott fájdalomcsillapítóra megadjuk az ED₅₀ vonaglászgátlási aktivitásokat.

III. táblázat

Vonaglászgátlása egereknél bőr alá fecskendezéssel

Hatóanyag	ED ₅₀ vonaglászgátlási érték, mg/kg, sc
6,7-dihidro-5-[3-(4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-dihidroklorid	5,18
6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidroklorid	3,99
Propoxifén (standard)	3,90

Fájdalomcsillapítást érünk el, ha a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket hatásos, 0,1–25 mg/kg testtömeg × nap dózisban juttatjuk be szájon keresztül, parenterálisan vagy intravénásan olyan egyének szervezetébe, akiknek szükségük van erre. A hatásos dózis általában mintegy 1–10 mg/kg testtömeg × nap. Ezzel kapcsolatban azonban meg kell említeni, hogy a megadott dózisokat csupán példaként szerepeltetjük, és azok semmiképpen nem korlátozzák az oltalmi igényt és a találmány gyakorlati alkalmazását.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket be lehet juttatni a szervezetbe szájon keresztül, például valamilyen inert hígítószerrel vagy valamilyen ehető hordozóanyaggal együtt. A komponenseket zselatinkapszulákba lehet tenni, vagy tablettákat lehet préselni belőlük. Ha szájon keresztül alkalmazzuk a hatóanyagokat a gyógykezelés során, be lehet a kompozíciókba tenni kötőanyagokat is, és ki lehet szerelni a készítményt tabletták, pirulák, kapszulák, elixírek, szuszpenziók, szirupok, ostyák, rágógumik és hasonlóak alakjában. Ezeknek a készítményeknek legalább 4 m%-ot kell tartalmazniuk hatóanyagként a találmány szerinti eljárással előállított 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-származékból vagy -ol-származékból; a készítmény hatóanyag-tartalma változhat a kiszerezési formától függően, és a 4 m%-tól kezdve elérheti a mint-

egy 70 m%-ot is. Ezekben a készítményekben annyi hatóanyag van jelen, amellyel biztosítani lehet a megfelelő dózist. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületekből célszerűen úgy készítünk kompozíciókat és készítményeket, hogy az orális adagolási egység 5,0–300 mg mennyiségben tartalmazzon 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-származékokat vagy -ol-származékokat.

A tabletták, pirulák, kapszulák, labdacok tartalmazhatják a következő segédanyagokat is:

- kötőanyagként mikrokristályos cellulózt, traga-kant mézgát vagy zselatint;
- hordozóanyagként valamilyen keményítőt vagy laktózt;
- szétesést elősegítő adalékként alginsavat, Primo-gélt, kukoricakeményítőt és hasonlókat;
- csúsztatóanyagként magnézium-sztearátot, Stero-texet vagy koloid szilícium-dioxidot;
- édesítőszerként például szukrózt vagy szacharint;
- ízesítőszerként például borsosmentát, metil-szalicilatot vagy narancsaromát.

Abban az esetben, ha az adagolási egység egy kapszula, az előzőekben felsorolt anyagokon kívül tartalmazhat még valamilyen cseppfolyós hordozóanyagot is, például zsíros olajokat.

Más adagolási egységek tartalmazhatnak még olyan különböző anyagokat is, amelyek módosítják az adagolási egység fizikai tulajdonságait, így például bevonóanyagokat. Így például tablettákat és labdacokot be lehet vonni cukorral, sellakkal vagy más, enterális bevonóanyagokkal.

A szirupokban a felsorolt anyagokon kívül édesítőszerként lehet például alkalmazni szukrózt, továbbá tartósítószerket, festékeket, színezékeket és izanyagokat.

A találmány szerinti eljárás során a felsorolt, különböző készítmények előállításához gyógyászati szempontból tiszta és az alkalmazott mennyiségben nem mérgező anyagokat lehet felhasználni.

A parenterális gyógyászati alkalmazásokhoz a találmány szerinti eljárással előállítható hatóanyagokat oldatok vagy szuszpenziók formájában lehet kiszerezni. Ezeknek a készítményeknek legalább 0,1 m% 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-származékokat vagy -ol-származékokat kell tartalmazniuk; a hatóanyag-tartalom 0,1 m% és 50 m% között lehet. A találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagoknak olyan mennyiségben kell jelen lenniük ezekben a készítményekben, hogy azokkal megfelelő dózisok legyenek biztosíthatók. Célszerű tehát olyan kompozíciókat, készítményeket előállítani a találmány szerinti eljárással, amelyeknek a parenterális adagolási egysége 5,0–100 mg mennyiségben tartalmaz az ugyancsak a találmány tárgyát képező eljárással előállított 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-származékokat vagy -ol-származékokat.

Az oldatok és a szuszpenziók tartalmazhatják még a következő segédanyagokat is: steril oldószerket – például vizet – injekciók készítéséhez, sóoldatokat, zsíros olajokat, polietilén-glikolokat, glicerint, propilén-glikolt vagy más szintetikus oldószerket; baktériumellenes adalékokat, például benzil-alkoholt vagy metil-para-

bent; oxidációgátló adalékokat – például aszkorbinsavat vagy nátrium-biszulfítot; kelátképző anyagokat, például etilén-diamin-tetraecetsavat; puffereket, például acetátokat, citrátokat vagy foszfátokat; és tonicitás szabályzó adalékokat, például nátrium-kloridot vagy dextrózt. A parenterális készítményeket ki lehet szerelni ampullákban, egyszer használatos fecskendőben vagy több dózist tartalmazó üvegcsékben, illetve műanyag fiolákban.

A találmány szerinti eljárással előállítható hatóanyagok közül a következőket soroljuk fel példaként:

– 6,7-dihidro-3-fenil-5-[2-(1-piperidinil)-etil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on;

– 6,7-dihidro-3-(4-fluor-fenil)-5-[2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-etil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on;

– 3-(3-klór-fenil)-6,7-dihidro-5-[2-(4-(4-fluor-benzil)-1-piperidinil)-etil]-7-metil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on;

– 6,7-dihidro-3-(3-fluor-fenil)-5-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on;

– 3-(2-klór-fenil)-6,7-dihidro-5-[3-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on;

– 3-(3-klór-fenil)-6,7-dihidro-5-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on;

– 6,7-dihidro-5-(4-dimetil-amino-butil)-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on;

– 6,7-dihidro-5-(3-dimetil-amino-propil)-3-(3-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on;

– 3-(3-klór-fenil)-6,7-dihidro-5-[4-(1-piperidinil)-butil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on;

– 6,7-dihidro-3-(3-fluor-fenil)-7-metil-5-[4-(1-pirrolidinil)-butil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on;

– 6,7-dihidro-3-(3-fluor-fenil)-5-[2-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)-etil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on;

– 3-(3-fluor-fenil)-4-hidroxi-5-[4-(4-metil-1-piperazinil)-butil]-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol.

A következő példákkal részletesebben ismertetjük a találmányt. A példák semmiképpen nem korlátozzák a találmány szerinti eljárásokat.

1. példa: 6,7-Dihidro-5-(4-morfolinil-metil)-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítása

2,0 g 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont 7 óra hosszat forraltunk visszafolytatás mellett 50 ml izobutanolban, amely 2,0 g morfolin-hidrokloridot, 1,0 g paraformaldehidet és 1 ml koncentrált sósavat tartalmazott. A 7 óra elteltével 0,5 g paraformaldehidet adagoltunk még a reakcióelegybe, majd további 21 óra hosszat forraltuk visszafolytatás mellett a reakcióelegyet, hogy a reakció lejártszódjék. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk, és a maradékot megszűrtük dietil-éter és 5 m%-os sósavoldat között. A vizes fázist elkülönítettük, további mennyiségű dietil-éterrel mostuk, majd ezt követően meglúgosítottuk szilárd nátrium-hidrogén-karbonáttal. A keletkezett terméket dietil-éter és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével extraháltuk, majd elkülönítettük olyan módon, hogy az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatuk. Ilyen módon 1,82 g 6,7-dihidro-5-(4-morfolinil-

metil)-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont állítottunk elő, amelynek az olvadáspontja 140–141 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
5 – a $C_{18}H_{20}N_2O_3$ összegképletre számított értékek:	69,21	6,45	8,97
– a mért értékek:	69,18	6,48	8,90

10 2. példa: 6,7-Dihidro-5-dimetil-amino-metil-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidroklorid előállítása

2,5 ml trifluor-ecetsavat lehűtöttünk –10 °C-ra, majd hozzáadtunk 0,51 g bisz(dimetil-amino)-metánt,

15 majd 1,0 g 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont. A reakcióelegyet 1 óra hosszat 100 °C-on, majd két napon keresztül szobahőmérsékleten tartottuk. A reakcióelegyet ezután 5 m%-os sósavoldatba öntöttük, mostuk dietil-éterrel, majd a vizes fázist dietil-éterrel mostuk és nátrium-hidrogén-karbonáttal kezeltük, amíg lúgos nem lett a kémhatása. Dietil-éteres extrahálás után szárítás következett, majd bepárlással olajszerű anyagot kaptunk, amelyből dietil-éteres sósavoldatban hidrokloridot képeztünk. A hidrokloridot diklór-metán és dietil-éter elegyből átkristályosítottuk. Ilyen módon 0,95 g

20 6,7-dihidro-5-dimetil-amino-metil-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidrokloridot kaptunk, amelynek az olvadáspontja 178–180 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
<i>30</i> – a $C_{16}H_{18}N_2O_2 \times HCl$ összegképletre számított értékek:	62,64	6,24	9,31
– a mért értékek:	62,40	6,22	9,03

35 3. példa: 6,7-Dihidro-5-(1-piperidinil-metil)-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidroklorid-hemihidrát előállítása

5 ml (4,31 g) piperidinben 90 °C-on tartottunk

40 20 percen át 0,80 g 6,7-dihidro-5-dimetil-amino-metil-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidrokloridot, majd vákuumban eltávolítottuk a piperidin feleslegét. A maradékból dietil-éteres sósavoldatban sót képeztünk, és ilyen módon 0,95 g 6,7-dihidro-5-(1-piperidinil-metil)-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidrokloridot kaptunk hemihidrát alakjában, amelynek az olvadáspontja 182–183 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
<i>50</i> – a $C_{19}H_{22}N_2O_2 \times HCl \times 0,5 H_2O$ összegképletre számított értékek:	64,12	6,80	7,87
– a mért értékek:	63,81	6,52	7,71

55 4. példa: cisz-5-(Dimetil-amino-metil)-4-hidroxi-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-hidroklorid előállítása

60 7,5 g 6,7-dihidro-5-(dimetil-amino-metil)-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidrokloridot feloldottunk 100 ml etanolban, majd az oldathoz hozzáadtunk 5,0 g

nátrium[tetrahidrido-borát]-ot. A reakcióelegyet 1 óra hosszat kevertettük, majd megoszlattuk 5 m%-os sósavoldat és dietil-éter között. A vizes fázist ezt követően meglúgosítottuk nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd dietil-éterrel extraháltuk. Az extraktumot csökkentett nyomáson bepároltuk. Ilyen módon transz- és cisz-izomereket tartalmazó elegyet kaptunk, amelyből preparatív nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel (a továbbiakban: preparatív HPLC-módszerrel) 2,2 g tiszta cisz-izomert állítottunk elő. A kromatografálás-hoz olyan eluálószer alkalmaztunk, amely 90:10:1 térfogatarányban tartalmazott etil-acetátot, metil-cianidot és dietil-amint. A kapott cisz-izomerekből dietil-éteres sósavoldatban hidrokloridsót képeztünk, amelyet metanol és dietil-éter elegyből átkristályosítottunk. Ilyen módon 1,81 g cisz-5-(dimetil-amino-metil)-4-hidroxi-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-hidrokloridot kaptunk, amelynek az olvadáspontja 235–236 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{16}H_{20}N_2O_2 \times HCl$ összegképletre számított értékek:	62,23	6,86	9,07
– a mért értékek:	62,14	6,89	8,89

5. példa: *transz-5-(Dimetil-amino-metil)-4-hidroxi-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-hidroklorid előállítása*

7,5 g 6,7-dihidro-5-dimetil-amino-metil-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidrokloridot feloldottunk 100 ml etanolban, majd az oldathoz hozzátettünk 5,0 g nátrium[tetrahidrido-borát]-ot. A reakcióelegyet 1 óra hosszat kevertettük, majd megoszlattuk 5 m%-os sósavoldat és dietil-éter között. A vizes fázist meglúgosítottuk nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd extraháltuk dietil-éterrel. Az extraktumot csökkentett nyomáson bepároltuk, és a maradékot – amely a transz- és a cisz-izomer elegye volt – preparatív HPLC-módszerrel kromatografáltuk. A kromatografálás-hoz eluálószerként etil-acetát, metil-cianid és dietil-amin 90:10:1 térfogatarányú elegyet használtuk. Ilyen módon 3,31 g mennyiségben kaptuk meg a tiszta transz-izomert, amelyből dietil-éteres sósavoldatban hidrokloridsót képeztünk. A hidrokloridsót metanol és dietil-éter elegyből átkristályosítottuk, és így 2,90 g transz-5-(dimetil-amino-metil)-4-hidroxi-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-hidrokloridot kaptunk, amelynek az olvadáspontja 231–232 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{16}H_{20}N_2O_2 \times HCl$ összegképletre számított értékek:	62,23	6,86	9,07
– a mért értékek:	61,72	6,71	9,00

6. példa

a) *6,7-Dihidro-5-metilén-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítása*

3,0 g 6,7-dihidro-5-dimetil-amino-metil-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on szabad bázist feloldottunk 3 ml

metanolban, majd az így kapott oldatot egy részletben hozzáadtuk 5 ml – vagyis feleslegben alkalmazott – metil-jodidhoz. Amikor a kvaterner jodid kezdett elkülönülni, a keverés megkönnyítése céljából további mennyiségben adagoltunk metanol a reakcióelegyhez, amelyet ezután egy éjszakán át kevertünk, majd 5 m%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntöttünk. Dietil-éterrel végzett extrahálást követően a szerves fázist 5 m%-os sósavoldattal mostuk, majd szárítottuk és bepároltuk. A maradékot átkristályosítottuk hexánból. Ilyen módon 2,05 g 6,7-dihidro-5-metilén-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont kaptunk, amelynek az olvadáspontja 97–99 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{14}H_{11}NO_2$ összegképletre számított értékek:	74,65	4,92	6,22
– a mért értékek:	74,96	5,10	6,21

20 b) *6,7-Dihidro-5-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-dihidroklorid előállítása*

Feleslegben alkalmazott, 5 ml mennyiségű N-metil-piperazint hozzáadtunk 2,65 g 6,7-dihidro-5-metilén-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-onhoz, majd a kapott elegyet addig tartottuk gőzfürdőn, amíg a benne lévő szilárd anyag teljes mértékben fel nem oldódott. Az oldatból ezután vákuumdesztillálással eltávolítottuk az N-metil-piperazin feleslegét. A maradékot feloldottuk dietil-éterben, az oldatot magnézium-szulfáton szárítottuk, majd szűrtük, és kicsaptuk belőle a dihidrokloridsót olyan módon, hogy feleslegben adtuk hozzá dietil-éteres sósavoldatot. A csapadékot kiszűrtük és izopropanol/víz elegyből átkristályosítottuk. Ilyen módon 3,59 g 6,7-dihidro-5-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-dihidrokloridot kaptunk, amelynek az olvadáspontja – bomlás közben – 225 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{19}H_{23}N_3O_2 \times 2HCl$ összegképletre számított értékek:	57,29	6,33	10,55
– a mért értékek:	57,37	6,35	10,48

45 7. példa

a) *3-Morfolino-2-ciklohexén-1-on előállítása*

700 ml benzolban feloldottunk 40,0 g 1,3-ciklohexándiolt és 62 ml morfolint. A keletkezett oldatot 1,5 óra hosszat forraltuk nitrogénatmoszférában, visszafolytatás mellett, miközben a reakcióelegyben lévő vizet Dean–Stark-feltét segítségével összegyűjtöttük. Ezután hagytuk, hogy a reakcióelegy felvegye a környezet hőmérsékletét, majd a reakcióelegyet átszűrtük alumínium-oxidon, és a szűrletet bepároltuk vákuumban. A keletkezett olajat dietil-éterrel eldörzsölve szilárd formában kaptuk meg 62,4 g mennyiségben a 3-morfolino-2-ciklohexén-1-on-kristályokat.

b) *2-Fluor-benzaldehid-oxim előállítása*

200 ml piridinben szobahőmérsékleten, keverés közben feloldottunk 50,0 g 2-fluor-benzaldehidet és 42,0 g

hidroxil-amin-hidrokloridot. A keletkezett oldatot gőzfürdőn tartottuk 2 órán keresztül, majd hagytuk, hogy a reakcióelegy lehűljön a környezet hőmérsékletére. A reakcióelegyet ezután 5 m%-os sósavoldat és dietil-éter elegybe öntöttük, a szerves fázist a rétegek elválasztása után négyszer 5 m%-os sósavoldattal, majd egyszer sós vízzel mostuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottuk és vákuumban bepároltuk. Ilyen módon olajszerű anyag formájában, 55,0 g mennyiségben kaptuk meg a 2-fluor-benzaldehyd-oximot, amely állás közben megszilárdult.

c) *2-Fluor-N-hidroxi-benzolkarboximidoil-klorid előállítása*

1 liter diklór-metánban feloldottunk 55,0 g 2-fluor-benzaldehyd-oximot szobahőmérsékleten, keverés közben. A keletkezett oldatot lehűtöttük $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra, és klórgázt buborékolattunk rajta keresztül olyan ütemben, hogy a reakcióelegy hőmérséklete $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatt maradjon. Miután a reakcióelegy sötétkékre színeződött – vagyis 2–3 perc elteltével –, a klórgáz haladásával ellentétes irányból cseppenként beadagoltunk 100 ml diklór-metánban feloldott, 50 ml mennyiségű trietil-amint. Amint a reakcióelegy tartósan sárgára színeződött, megszakítottuk a trietil-amin-oldat, valamint a klórgáz beadagolását. A reakcióelegy bepárlásával olajszerű anyagot kaptunk, amelyet feloldottunk dietil-éterben. Az oldatot négyszer mostuk 3 normális sósavoldattal, majd egyszer sós vízzel. A szerves réteget magnézium-szulfáton szárítottuk, majd szűrés után bepároltuk vákuumban. Ilyen módon 60,0 g 2-fluor-N-hidroxi-benzolkarboximidoil-kloridot kaptunk olajszerű anyag formájában, amely állás közben megszilárdult.

d) *6,7-Dihidro-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítása*

450 ml diklór-metánban elegyítettünk egymással 62,6 g 3-morfolino-2-ciklohexén-1-ont és 96 ml trietil-amint keverés közben, szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet nitrogénatmoszférában tartottuk, és 5 óra alatt belecsepegtettünk egy olyan oldatot, amely 60,0 g 2-fluor-N-hidroxi-benzolkarboximidoil-kloridot és 178 ml diklór-metánt tartalmazott. A keletkezett oldatot vákuumban bepároltuk. Az így kapott, olajszerű maradékot feloldottuk dietil-éterben, és az oldatot háromszor mostuk 3 normális sósavoldattal, majd egyszer sós vízzel. A szerves réteget magnézium-szulfáton szárítottuk, majd szűrést követően bepároltuk. A kapott, olajszerű anyagot szilícium-dioxiddal töltött oszlopon kromatografáltuk, diklór-metán eluálószer alkalmazásával. Ilyen módon 20,0 g olajat kaptunk, amely állás közben megszilárdult. A kapott 6,7-dihidro-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on olvadáspontja – dietil-éter és hexán elegyből végzett átkristályosítás után – $82\text{--}83\text{ }^{\circ}\text{C}$ volt.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$ összegképletre számított értékek:	67,53	4,36	6,06
– a mért értékek:	67,56	4,37	6,01

e) *6,7-Dihidro-5-dimetil-amino-metil-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidroklorid előállítása*

Jég és metanol segítségével lehűtöttünk 20 ml tri-fluor-ecetsavat $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra, majd hozzáadtunk először 2,55 g bisz(dimetil-amino)-metánt, azután 4,60 g 6,7-dihidro-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont. A reakcióelegyet ezt követően 6 óra hosszat $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tartottuk, majd beleöntöttük 5 m%-os sósavoldatba. Dietil-éterrel végzett kétszeri extrahálást követően a vizes fázist meglúgosítottuk nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd extraháltuk dietil-éterrel. Szárítás és bepárlás után olajszerű anyagot kaptunk, amelyből dietil-éteres sósavoldattal hidrokloridsót képeztünk. Metanol és dietil-éter elegyből való átkristályosítással 3,55 g 6,7-dihidro-5-dimetil-amino-metil-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidrokloridot kaptunk, amelynek az olvadáspontja $177\text{--}179\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2 \times \text{HCl}$ összegképletre számított értékek:	59,16	5,59	8,63
– a mért értékek:	59,06	5,65	8,61

8. példa: *6,7-Dihidro-3-(2-fluor-fenil)-5-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-maleát előállítása*

5,0 g 6,7-dihidro-5-dimetil-amino-metil-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidrokloridot és 2,65 g 2-metil-imidazolt feloldottunk 50 ml vízben, és a kapott reakcióelegyet 16 órán át forraltuk visszafolyatás mellett. Ezután a reakcióelegyet megoszlattuk diklór-metán és 5 m%-os sósavoldat között, majd a vizes fázist mostuk diklór-metánnal, majd meglúgosítottuk szilárd nátrium-hidrogén-karbonáttal és extraháltuk dietil-éterrel. A szerves fázist ezután szárítottuk és bepároltuk. A kapott, olajszerű anyagból metanol és dietil-éter elegyben állítottuk elő a maleátsót, amelyet ezután metanol és dietil-éter elegyből átkristályosítottunk. Ilyen módon 2,0 g 6,7-dihidro-3-(2-fluor-fenil)-5-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-maleátot kaptunk, amelynek az olvadáspontja $143\text{--}145\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2 \times \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ összegképletre számított értékek:	59,86	4,56	9,52
– a mért értékek:	59,65	4,54	9,43

9. példa

a) *5-(3-Klór-propil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítása*

478 ml vízmentes tetrahidrofuránban (THF) feloldottunk 10,2 g 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont nitrogénatmoszférában, kevertetés mellett. Az oldatot lehűtöttük $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra, majd hozzáadtunk cseppenként 47,8 ml mennyiségű, 1,5 mólos ciklohexános lítium-diizopropilamid-oldatot. Az így kapott oldatot 10 percen keresztül kevertettük $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, majd hozzáadtunk 7,7 ml 1-klór-3-jód-propánt. Amint a reakcióelegy felmelegedett a környezet hőmérsékletére, beleöntöttük víz és dietil-éter elegybe. A rétegeket elválasztot-

tuk, és a vizes fázist kétszer diklór-metánnal, majd kétszer dietil-éterrel extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat sós vízzel mostuk és magnézium-szulfáton szárítottuk, majd szűrést és bepárlást követően megkaptuk a nyerstermékét, amelyet szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáltunk. Eluálószerként etil-acetát és hexán 9:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 6,2 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont kaptunk.

b) *6,7-Dihidro-3-fenil-5-[3-(1-pirrolidinil)-propil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-szalicilát előállítása*

3,75 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 37,0 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz hozzáadtunk szobahőmérsékleten, kevertetés közben, 6,81 ml diizopropil-etil-amint, 2,17 ml pirrolidint és 5,85 g nátrium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel, és 73–76 °C-on tartottuk 1,25–2 óra hosszát. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – híg, vízzel készített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot és etil-acetátot adtunk. A rétegeket elválasztottuk, és a vizes réteget kétszer extraháltuk etil-acetáttal, majd egyszer dietil-éterrel. Az egyesített szerves rétegeket sós vízzel mostuk és magnézium-szulfáton szárítottuk, majd szűrés és bepárlás után megkaptuk a nyerstermékét, amelyet szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottunk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint, 0–10 v% metanolt és 88–98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Ilyen módon olajszerű termék formájában kaptuk meg 3,10 g mennyiségben a 6,7-dihidro-3-fenil-5-[3-(1-pirrolidinil)-propil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont, amely állás közben megszilárdult. A szalicilátot dietil-éterben feloldott, 1,07 ekvivalens mennyiségű szalicilsavval képeztük, majd a keletkezett szilárd terméket feloldottuk metanolban. Pentán hozzáadásával kicsaptuk a só célterméket, amelyet leszűrtünk és pentánnal mostunk. Az így kapott 6,7-dihidro-3-fenil-5-[4-(1-pirrolidinil)-propil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-szalicilátnak az olvadáspontja 106–107 °C.

Az elemámalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{27}H_{30}N_2O_5$ összegképletre számított értékek:	70,11	6,54	6,06
– a mért értékek:	70,09	6,54	6,04

10. példa: *6,7-Dihidro-5-[3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-propil]-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítása*

5,80 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 57,0 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz hozzáadtunk szobahőmérsékleten, kevertetés közben, 3,30 g 2-metil-imidazol, 10,5 ml diizopropil-etil-amint és 9,04 g nátrium-jodidot. A reakcióelegyet átöblítettük nitrogénnel és 1 óra hosszát 76 °C-on tartottuk. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – hozzáadtunk híg, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot és etil-acetátot. A rétegeket elválasztottuk egymástól, és a vizes réteget kétszer extraháltuk etil-acetáttal, majd egyszer dietil-éterrel. Az egyesített szerves rétegeket sós vízzel mostuk, majd be-

pároltuk. A maradékként kapott nyerstermékét benzollal együtt azeotróp lepárlással vízmentesítettük, majd szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint, 0–10 v% metanolt és 78–98 v% étert tartalmazó elegyet használtunk. Így 40%-os hozammal 2,70 g 6,7-5-[3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-propil]-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont kaptunk, amelynek az olvadáspontja – diklór-metán, dietil-éter és pentán elegyből végzett átkristályosítást követően – 97–99 °C.

Az elemámalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{20}H_{21}N_3O_2$ összegképletre számított értékek:	71,62	6,31	12,53
– a mért értékek:	71,46	6,32	12,42

11. példa: *6,7-Dihidro-5-[3-(4-morfolinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítása*

5,70 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 56 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 8,06 ml diizopropil-etil-amint, 3,44 ml morfolint és 8,86 g nátrium-jodidot. A reakcióelegyet nitrogénnel öblítettük, és 2,75–3 óra hosszát 78–80 °C-on tartottuk. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – vizet és etil-acetátot adtunk. A rétegeket elválasztottuk egymástól, és a vizes réteget kétszer etil-acetáttal, majd egyszer dietil-éterrel extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat sós vízzel mostuk, nátrium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A maradékként kapott nyerstermékét szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint, 0–5 v% metanolt és 93–98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Az így kapott, 2,62 g mennyiségű terméket dietil-éter és pentán elegyből átkristályosítottuk. Az előállított 6,7-dihidro-5-[3-(4-morfolinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on olvadáspontja 86–88,5 °C.

Az elemámalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{20}H_{24}N_2O_3$ összegképletre számított eredmények:	70,57	7,11	8,23
– a mért értékek:	70,47	7,12	8,14

12. példa: *6,7-Dihidro-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-dihidroklorid*

3,90 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 67,0 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 4,70 ml diizopropil-etil-amint, 2,25 ml 1-metil-piperazint és 4,05 g nátrium-jodidot. A reakcióelegyet öblítettük nitrogénnel, és 2,5–3 óra hosszát 96–98 °C-on tartottuk. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – hozzáadtunk híg, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot és etil-acetátot. A fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist kétszer etil-acetáttal, majd egyszer dietil-éterrel extraháltuk. Az

egyesített szerves fázisokat sós vízzel mostuk és magnézium-szulfáton szárítottuk. Szűrés és bepárlás után nyersterméket kaptunk, amelyet szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottunk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint, 5 v% metanolt és 93 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Ilyen módon 3,07 g mennyiségben kaptunk olajszerű terméket, amelyet dihidrokloridsóvá alakítottunk olyan módon, hogy feloldottuk metanolban, majd az oldathoz hozzáadtunk dietil-éteres sósavoldatot, és a keletkezett, majd kicsapódott dihidrokloridot kiszűrtük, és dietil-éterrel, valamint pentánnal mostuk. Az így előállított 6,7-dihidro-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-dihidroklorid olvadáspontja – bomlás közben – 237–240 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2$ összegképletre számított értékek:	59,16	6,86	9,85
– a mért értékek:	59,06	6,61	9,81

13. példa: 6,7-Dihidro-3-fenil-5-[3-(1-piperidinil)-propil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítás

4,00 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 69 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 4,81 ml diizopropil-etil-amint, 1,50 ml piperidint és 0,62 g nátrium-jodidot. A reakcióelegyet nitrogénnel öblítettük, majd 7–8 óra hosszat 83–85 °C-on tartottuk. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – hozzáadtunk vizet és etil-acetátot. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist kétszer etil-acetáttal, majd egyszer dietil-éterrel extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Az így kapott nyersterméket flash-kromatografálással tisztítottuk szilikagéllal töltött oszlopon. Eluálószerként 2 v% trietil-amint, 0–4 v% metanolt és 94–98 v% etil-acetátot tartalmazó elegyet használtunk. Az így kapott terméket – amelynek a mennyisége 2,30 g volt – dietil-éter és pentán elegyből átkristályosítottuk. Az előállított 6,7-dihidro-3-fenil-5-[3-(1-piperidinil)-propil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on olvadáspontja 91,5–93,5 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{21}H_{26}N_2O_2$ összegképletre számított értékek:	74,53	7,74	8,28
– a mért értékek:	74,69	7,81	8,25

14. példa: 6,7-Dihidro-5-[3-(4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-dihidroklorid előállítás

3,00 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 80 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 4,53 ml diizopropil-etil-amint, 2,62 g 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin-hidrokloridot és 1,6 g nátrium-jodidot. A reakcióelegyet nitrogénnel átmostuk, és

85–87 °C-on tartottuk 7,5 óra hosszat. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – hozzáadtunk vizet és etil-acetátot. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist kétszer etil-acetáttal, egyszer pedig dietil-éterrel mostuk. Az egyesített szerves fázisokat sós vízzel mostuk és kálium-karbonáton szárítottuk. Szűrés és bepárlás után megkaptuk a nyers amint, amelyet szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottunk. Eluálószerként 1 v% trietil-amint, 0–0,5 v% metanolt és 98,5–99 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Ezután alumínium-oxidot tartalmazó oszlopon, dietil-éter eluálószer alkalmazásával kromatografáltunk, majd a kapott 1,50 g aminből éteres sósavoldattal dietil-éteres közegben dihidrokloridsót képeztünk, amelyet kiválás után kiszűrtünk, majd dietil-éter és pentán elegyével mostuk. Az így előállított 6,7-dihidro-5-[3-(4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-dihidroklorid olvadáspontja 182–185 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$ összegképletre számított értékek:	62,55	6,42	8,10
– a mért értékek:	62,30	6,39	8,05

15. példa: 6,7-Dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidroklorid előállítás

6,13 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 200 ml dimetil-formamidot (DMF) tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 9,23 ml diizopropil-etil-amint, 5,67 g 4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-hidrokloridot és 3,18 g nátrium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel és 85–87 °C-on tartottuk 7 óra hosszat. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – hozzáadtunk vizet és etil-acetátot. A fázisokat szétválasztottuk, és a vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal, majd egyszer dietil-éterrel. Az egyesített szerves fázisokat sós vízzel mostuk és kálium-karbonáton szárítottuk. Szűrés és bepárlás után nyers amint kaptunk, amelyet flash-kromatografálással tisztítottunk három oszlopon. Az első oszlopban – amely szilikagéllal volt töltve – 1 v% trietil-amint (Et_3N-t), 2 v% metanolt és 97 v% dietil-étert tartalmazó elegyet, a második oszlopban – amely ugyancsak szilikagéllal volt töltve – 2 v% trietil-oszlopban – amely alumínium-oxiddal volt töltve – dietil-étert használtunk eluálószerként. A kromatografálással olajszerű amint kaptunk, amelyből dietil-éter és metanol elegyében dietil-éteres sósavoldatot és pentán tartalmazó eleggyel hidrokloridsót képeztünk, amelyet szűréssel és pentános mosással nyertünk ki. Az így kapott 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on olvadáspontja 194–197 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{28}H_{30}ClFN_2O_3$ összegképletre számított értékek:	67,67	6,08	5,64
– a mért értékek:	67,40	6,05	5,58

16. példa: 5-[3-(4-(4-Klór-fenil)-4-hidroxi-piperidinil)-propil]-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítás

5,02 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 170 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 7,50 ml diizopropil-etil-amint, 4,03 g 4-(4-klór-fenil)-4-hidroxi-piperidint és 2,59 g nátrium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel, majd 78–80 °C-on tartottuk 11 órán keresztül. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – hozzáadtunk vizet és etil-acetátot, majd a fázisokat szétválasztottuk, és a vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal. Az egyesített szerves fázist sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Így nyers amint kaptunk, amelyet szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottunk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint és 98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Így 2,60 g mennyiségben olajszerű anyagként kaptunk meg a kívánt amint, amelyből további éter hozzáadásával, hőközléssel és lassú bepárlással port készítettünk. A dietil-étert ezután dekantáltuk, és a port pentánnal mostuk. Az előállított 5-[3-(4-(4-klór-fenil)-4-hidroxi-piperidinil)-propil]-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on olvadáspontja 147–148 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{27}H_{29}ClN_2O_3$ összegképletre számított értékek:	69,74	6,29	6,02
– a mért értékek:	69,75	6,23	5,98

17. példa: 6,7-Dihidro-5-[3-(4-(2-oxo-1-benzimidazolil)-1-piperidinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítás

4,19 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 150 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 6,31 ml diizopropil-etil-amint, 3,46 g 4-(2-oxo-1-benzimidazolil)-piperidint és 2,17 g nátrium-jodidot. A reakcióelegyet nitrogénatmoszférában, kevertetés mellett 78 °C-on tartottuk 11 órán keresztül. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – vizet és etil-acetátot adtunk, majd a fázisokat elválasztottuk egymástól. A vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal, egyszer pedig dietil-éterrel extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, és az egyesített fázist sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Az így kapott nyerstermékét szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 1 v% metanolt, 2 v% trietil-étert, valamint 97 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Az így előállított, 1,90 g mennyiségű 6,7-dihidro-5-[3-(4-(2-oxo-1-benzimidazolil)-1-piperidinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on olvadáspontja 212–218 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{28}H_{30}N_4O_3$ összegképletre számított értékek:	71,47	6,43	11,91
– a mért értékek:	71,25	6,51	11,63

18. példa

a) 5-(3-Klór-propil)-6,7-dihidro-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítás

500 ml vízmentes tetrahydrofuranban feloldottunk 15,0 g 6,7-dihidro-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont nitrogénatmoszférában, kevertetés közben. Az oldatot lehűtöttük –78 °C-ra, és cseppenként hozzáadtunk 65,0 ml 1,5 mólos ciklohexános lítium-diizopropilamid-oldatot. Az így kapott oldatot 10 percen át kevertettük –78 °C-on, majd hozzáadtunk 9,10 ml 1-klór-3-jód-propánt. Miután visszahűlt a környezet hőmérsékletére, a reakcióelegyet víz és dietil-éter elegybe öntöttük. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist háromszor extraháltuk diklór-metánnal, majd egyszer dietil-éterrel. A szerves fázisokat egyesítettük, és az egyesített szerves fázist sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Nyersterméként olajszerű anyagot kaptunk, amelyet szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálással tisztítottunk. Az eluálást 10 v% diklór-metánt és 90 v% hexánt tartalmazó eleggyel kezdtük, majd fokozatosan növeltük az eluálószer polaritását, és az eluálást 100%-os diklór-metánnal fejeztük be. Ilyen módon 5,30 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont állítottunk elő olajszerű termék formájában.

b) 6,7-Dihidro-3-(2-fluor-fenil)-5-[3-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-dihidroklorid előállítás

5,0 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 125 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten és kevertetés közben hozzáadtunk 7,09 ml diizopropil-amint, 3,44 g 1-(2-metoxi-fenil)-piperazint és 2,44 g nátrium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel és 78 °C-on tartottuk 8 óra hosszat. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – vizet és etil-acetátot adtunk, majd a fázisokat elválasztottuk egymástól. A vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, és az egyesített fázist mostuk sós vízzel, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Az így kapott nyers amint szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 1 v% trietil-amint, 2 v% metanolt és 97 v% dietil-étert tartalmazó elegyet alkalmaztunk. Így 1,90 g amint kaptunk olajszerű anyag formájában, amelyből dietil-éteres közegben dietil-éteres sósavoldattal készítettünk dihidrokloridsót. Pentán hozzáadásával csapadékot képeztünk, amelyet kiszűrtünk és dietil-étert, valamint pentánt tartalmazó eleggyel mostuk. Az így előállított 6,7-dihidro-3-(2-fluor-fenil)-5-[3-(4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-dihidroklorid olvadáspontja 147–150 °C.

55 Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{27}H_{30}FN_3O_3 \times 2HCl$ összegképletre számított értékek:	60,45	6,01	7,83
– a mért értékek:	60,81	6,02	7,89

19. példa: 6,7-Dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidroklorid előállítás

4,24 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 125 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, keverés közben hozzáadtunk 6,01 ml diizopropil-etil-amint, 3,69 g 4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-hidrokloridot és 2,07 g nátrium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel, és 78 °C-on tartottuk 8 óra hosszat. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – hozzáadtunk vizet, sós vizet és etil-acetátot. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist négyszer extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, majd sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Ilyen módon nyers amint kaptunk, amelyet szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottunk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint és 98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Így 1,87 g amint kaptunk olajszerű anyag formájában, amelyből dietil-éteres oldatban képeztünk hidrokloridsót, metanolos sósavoldattal. A keletkezett hidrokloridcsapadékot eltávolítottuk szűrővel és mostuk dietil-étert, valamint pentán tartalmazó eleggyel. Az így előállított 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidrokloridnak az olvadáspontja 187–190 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{28}H_{28}F_2N_2O_3 \times HCl$ összegképletre számított értékek:	65,30	5,68	5,44
– a mért értékek:	65,49	5,74	5,44

20. példa

a) 5-(3-Klór-propil)-6,7-dihidro-3-(4-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítás

A kiindulási ketont a 7. példa a)–d) pontjainak megfelelően állítottuk elő, 4-fluor-benzaldehid-oximból kiindulva. 170 ml vízmentes tetrahydrofuranban feloldottunk 4,0 g 6,7-dihidro-3-(4-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont nitrogénatmoszférában, kevertetés közben. Az oldatot lehűtöttük –78 °C-ra, majd cseppenként hozzáadtunk 17,3 ml 1,50 mólos, ciklohexános lítium-diizopropilamid-oldatot. A keletkezett oldatot 10 percen át kevertettük –78 °C-on, majd hozzátettünk 2,2 ml 1-klór-3-jód-propánt. Amint a reakcióelegy felmelegedett a környezet hőmérsékletére, beleöntöttük vízbe, és a fázisokat elválasztottuk egymástól. A vizes fázist extraháltuk: kétszer diklór-metánnal, egyszer pedig dietil-éterrel. A szerves fázisokat egyesítettük, majd sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk őket. A keletkezett nyersterméket szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként először 10 v% diklór-metánt és 90 v% hexánt tartalmazó elegyet használtunk, majd fokozatosan növeltük az elegy polaritását, egészen addig, hogy 100%-os diklór-metánt használtunk. Ilyen módon 4,2 g 5-(3-klór-propil)-

6,7-dihidro-3-(4-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont kaptunk.

b) 6,7-Dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(4-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidroklorid előállítás

4,2 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-(4-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 120 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 7,15 ml diizopropil-amint, 3,98 g 4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-hidrokloridot és 2,05 g nátrium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel és 80 °C-on tartottuk 12,5 óra hosszat. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – hozzáadtunk vizet és etil-acetátot. A fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist háromszor mostuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, majd mostuk sós vízzel, szárítottuk magnézium-szulfáton, szűrtük és bepároltuk. A kapott nyers amint szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint és 98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Olajszerű anyagként 2,60 g amint kaptunk, amelyből dietil-éteres oldatban metanolos sósavoldattal hidrokloridsót állítottunk elő. A keletkezett hidrokloridcsapadékot eltávolítottuk szűrővel és mostuk éter, valamint pentán eleggyel. A keletkezett 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(4-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidroklorid olvadáspontja 193–195 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{28}H_{29}ClF_2N_2O_3$ összegképletre számított értékek:	65,30	5,68	5,44
– a mért értékek:	64,94	5,66	5,39

21. példa

a) 3-(4-Klór-fenil)-5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítás

A kiindulási ketont a 7. példa a)–d) pontjaiban leírtakhoz hasonlóan állítottuk elő, 4-klór-benzaldehid-oximból kiindulva. 220 ml vízmentes tetrahydrofuranban feloldottunk 8,1 g 3-(4-klór-fenil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont nitrogénatmoszférában, kevertetés mellett. Az oldatot lehűtöttük –78 °C-ra, és cseppenként hozzáadtunk 32,8 ml 1,5 mólos ciklohexános lítium-diizopropilamid-oldatot. A keletkezett oldatot 15 percen át kevertettük –78 °C-on, majd hozzáadtunk 4,6 ml 1-klór-3-jód-propánt. A reakcióelegyet, amint felmelegedett a környezet hőmérsékletére, vízbe öntöttük. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist kétszer diklór-metánnal, majd egyszer dietil-éterrel extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, mostuk sós vízzel, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Az így kapott nyersterméket szilikagéllal töltött oszlopon végzett kromatografálással tisztítottuk. Az eluálásnál 5 v% diklór-metánt és 95 v% hexánt tartalmazó eleggyel indultunk, majd fokozatosan növeltük az eluálószer polaritását: a végén 100%-os diklór-metánnal dolgoztunk. Ilyen módon 5,2 g 3-(4-klór-fenil)-5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont állítottunk elő.

b) 3-(4-Klór-fenil)-6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítása

8,66 g 3-(4-klór-fenil)-5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 270 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 14 ml diizopropil-etil-amint, 7,81 g 4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-hidrokloridot és 0,2 g nátrium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel, majd 80 °C-on tartottuk 12 óra hosszat. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – vizet és etil-acetátot adtunk. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A kapott nyersteget szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálással tisztítottuk, flash-módszerrel. Eluálószerként 2 v% trietil-amint és 98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. A kapott olajszerű terméket száraz dietil-éterrel eldörzsölve megszilárdítottuk. Az így előállított 3-(4-klór-fenil)-6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on olvadáspontja 134–135 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{28}H_{28}ClFN_2O_3$ összegképletre számított értékek:	67,94	5,70	5,66
– a mért értékek:	67,52	5,66	5,55

22. példa: 3-(4-Klór-fenil)-6,7-dihidro-5-[3-(4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-dihidroklorid előállítása

7,13 g 3-(4-klór-fenil)-5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 125 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 9,6 ml diizopropil-etil-amint, 4,24 g 1-(2-metoxi-fenil)-piperazint és 0,17 g nátrium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel és 80 °C-on tartottuk 10 óra hosszat. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – vizet és etil-acetátot adtunk. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, mostuk sós vízzel, szárítottuk magnézium-szulfáton, szűrtük és bepároltuk. A kapott nyers amint szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint és 98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Így 3,31 g olajszerű terméket kaptunk, amelyet dietil-éteres oldatban dietil-éteres sósavoldattal alakítottunk át dihidrokloridsóvá. A csapadék alakjában kivált sót szűrővel távolítottuk el, majd pentánnal mostuk. Az így előállított 3-(4-klór-fenil)-6,7-dihidro-5-[3-(4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-dihidroklorid olvadáspontja 208–210 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{27}H_{32}Cl_3N_3O_3$ összegképletre számított értékek:	58,65	5,83	7,60
– a mért értékek:	58,93	5,90	7,53

23. példa

a) 3-(4-Klór-fenil)-5-(3-klór-propil)-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol előállítása

Nitrogénatmoszférában feloldottunk 6,0 g 3-(4-klór-fenil)-5-(3-klór-propil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont 100 ml vízmentes tetrahidrofuranban. A keletkezett oldatot lehűtöttük –5 °C-ra, majd hozzátettünk 840 mg nátrium[tetrahidrido-borát]-ot. A reakcióelegyet kevertettük 45 percen át 0 °C-on, majd 10 °C-on tartottuk 20 percen át. Ezt követően a reakcióelegyet lehűtöttük 0 °C-ra, és a reakciót hirtelen befagyasztottuk telített vizes ammónium-klorid adagolásával, majd a kapott elegyet extraháltuk dietil-éterrel. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és vákuumban bepároltuk. Ilyen módon 6,0 g 3-(4-klór-fenil)-5-(3-klór-propil)-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítottunk, olajszerű anyag formájában.

b) 3-(4-Klór-fenil)-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol előállítása

5,15 g 3-(4-klór-fenil)-5-(3-klór-propil)-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 270 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 6,0 ml diizopropil-etil-amint, 4,29 g 4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-hidrokloridot és 117 mg nátrium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel, majd 80 °C-on tartottuk 12 órán keresztül. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – hozzáadtunk vizet és etil-acetátot. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A nyersteget szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint és 98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Az így kapott 1,11 g mennyiségű anyagot etil-acetát és etanol elegyből átkristályosítottuk. Az előállított 3-(4-klór-fenil)-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on olvadáspontja 152–155 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{28}H_{30}ClFN_2O_3$ összegképletre számított értékek:	67,67	6,08	5,64
– a mért értékek:	67,31	6,11	5,56

24. példa: 6,7-Dihidro-3-(4-fluor-fenil)-5-[3-(4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítása

8,44 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-(4-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 130 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 9,6 ml diizopropil-etil-amint, 6,87 g 1-(2-metoxi-fenil)-piperazint és 0,21 g nátrium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel, és 80 °C-on tartottuk 12 óra hosszat. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – vizet és etil-acetátot adtunk. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal.

A szerves fázisokat egyesítettük, sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A kapott nyers amint szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint és 98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Így olajszerű anyag formájában 5,0 g amint kaptunk, amelyet vízmentes dietil-éterrel és pentánnal eldörzsölve megszilárdítottunk. Az így előállított 6,7-dihidro-3-(4-fluor-fenil)-5-[3-(4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on olvadáspontja 107–108 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{27}H_{30}FN_3O_3$ összegképletre számított értékek:	69,96	6,52	9,06
– a mért értékek:	70,07	6,57	8,98

25. példa: 3-(4-Klór-fenil)-6,7-dihidro-5-[3-(4-(bisz[4-fluor-fenil]-metil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítás

5,2 g 3-(4-klór-fenil)-5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 130 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 6,0 g bisz(4-fluor-fenil)-metil-piperazint, 3,4 ml diizopropil-etil-amint és 0,12 g nátrium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel, és 80 °C-on tartottuk 12 óra hosszat. A reakcióelegyhez – miután lehült a környezet hőmérsékletére – hozzáadtunk vizet és etil-acetátot. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A kapott nyers amint szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint és 98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Így olajszerű anyag formájában 2,6 g amint kaptunk, amelyet vízmentes dietil-éterrel és pentánnal eldörzsölve megszilárdítottunk. A szilárd terméket leszűrtük, majd mostuk pentánnal. Az így előállított 3-(4-klór-fenil)-6,7-dihidro-5-[3-(4-(bisz[4-fluor-fenil]-metil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on olvadáspontja 150–152 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{33}H_{32}ClF_2N_3O_2$ összegképletre számított értékek:	68,80	5,60	7,29
– a mért értékek:	68,92	5,73	7,11

26. példa

a) 5-(3-Klór-propil)-6,7-dihidro-3-(3-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítás

A kiindulási ketont a 7. példa a)–d) pontjaiban leírtakhoz hasonlóan állítottuk elő, 3-fluor-benzaldehid-oximból kiindulva. 200 ml vízmentes tetrahydrofuranban feloldottunk 11,4 g 6,7-dihidro-3-(3-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont nitrogénatmoszférában, kevertetés közben. A keletkezett oldatot lehűtöttük –78 °C-ra, majd cseppenként hozzátettünk 49,4 ml 1,5 mólos ciklohexános lítium-diizopropilamid-oldatot. A keletkezett ol-

dathoz – miután 10 percen át kevertettük –78 °C-on – hozzáadtunk 6,4 ml 1-klór-3-jód-propánt. A reakcióelegyet – miután felmelegedett a környezet hőmérsékletére – víz és dietil-éter elegyébe öntöttük. Az elegy fázisait elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist kétszer diklór-metánnal, egyszer pedig dietil-éterrel extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A keletkezett nyersterméket szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként kezdetben 10 v% diklór-metánt és 90 v% hexánt tartalmazó elegyet használtunk, majd fokozatosan növeltük az eluálóelegy polaritását, és a végén 100%-os diklór-metánnal eluáltuk. Ilyen módon 4,5 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-(3-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont kaptunk.

b) 6,7-Dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(3-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidroklorid előállítás

4,50 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-(3-fluor-fenil)-2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 100 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 6,10 g vízmentes kálium-karbonátot, 4,30 g 4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-hidrokloridot és 0,11 g nátrium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel, és 80 °C-on tartottuk 12 óra hosszat. A reakcióelegyhez – miután lehült a környezet hőmérsékletére – vizet és etil-acetátot adtunk. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves rétegeket egyesítettük, sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Az így kapott nyers amint szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint és 98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Olajszerű anyagként 2,1 g amint kaptunk, amelyből izopropanolos oldatban dietil-éteres sósavoldattal készítettünk hidroklorid-sót. A sót leszűrtük, mostuk pentánnal. Az így előállított 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(3-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidroklorid olvadáspontja 186–188 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{28}H_{29}ClF_2N_2O_3$ összegképletre számított értékek:	65,30	5,68	5,44
– a mért értékek:	65,22	5,75	5,36

27. példa

a) 5-(3-Klór-propil)-6,7-dihidro-3-(4-fluor-fenil)-7-metil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítás

50 Nitrogénatmoszférában, kevertetés közben feloldottunk 4,20 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-(4-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont 140 ml vízmentes tetrahydrofuranban. Az oldatot lehűtöttük –78 °C-ra, majd cseppenként hozzáadtunk 14,0 ml 1,5 mólos ciklohexános lítium-diizopropilamid-oldatot. A kapott oldatot 10 percen át kevertettük –78 °C-on, majd hozzáadtunk 1,30 ml jód-metánt. A reakcióelegyet – miután felmelegedett a környezet hőmérsékletére – beleöntöttük víz és dietil-éter elegyébe. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist kétszer diklór-metánnal, majd egy-

szer dietil-éterrel extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Olajszerű nyersterméket kaptunk, amelyet szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálással tisztítottunk. Eluálószerként kezdetben 10 v% diklór-metánt és 90 v% hexánt tartalmazó elegyet használtunk, majd fokozatosan növeltük az eluálószer polaritását, és a végén 100%-os diklór-metánnal eluáltunk. Ilyen módon 4,00 g mennyiségű, olajszerű anyag formájában kaptuk meg az 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-(4-fluor-fenil)-7-metil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont.

b) *6,7-Dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(4-fluor-fenil)-7-metil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidroklorid előállítása*

4,5 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-(4-fluor-fenil)-7-metil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 100 ml dimetilformamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 4,9 ml diizopropil-etilamint, 4,9 g 4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-hidrokloridot és 0,10 g nátrium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel, és 26 óra hosszat 50 °C-on, majd 6 óra hosszat 80 °C-on tartottuk. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – hozzáadtunk vizet és etil-acetátot. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat sós vízzel mostuk, mangézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A zást nyers amint szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografáltuk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint és 98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Olajszerű anyag formájában 1,9 g amint kaptunk, amelyet dietil-éteres oldatban alakítottunk át hidrokloridsóvá dietil-éteres só-savoldattal. A hidrokloridsót pentánnal eldörzsölve szilárd formában kaptuk meg a cím szerinti terméket, amelyet leszűrés után pentánnal mostunk. Az így előállított 6,7-dihidro-5-[4-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(4-fluor-fenil)-7-metil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidroklorid olvadáspontja 111–113 °C.

Az elemvizelés eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{29}H_{31}ClF_2N_2O_3$ összegképletre számított értékek:	65,84	5,91	5,30
– a mért értékek:	65,49	6,11	5,11

28. példa: *6,7-Dihidro-5-[3-(4-(bisz[4-fluor-fenil]-metil)-1-piperazinil)-propil]-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítása*

5,3 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 100 ml dimetilformamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 6,5 g bisz(4-fluor-fenil)-metil-piperazint, 6,0 ml diizopropil-amint és 0,13 g nátrium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel, és 80 °C-on tartottuk 15,5 óra hosszat. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – vizet és etil-acetátot adtunk. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist háromszor mostuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Az így ka-

pott nyers amint szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint és 98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Az olajszerű anyag formájában kaptunk amint vízmentes dietil-éterrel és pentánnal eldörzsölve megszilárdítottuk, majd leszűrtük és mostuk pentánnal. Az így előállított 6,7-dihidro-5-[3-(4-(bisz[4-fluor-fenil]-metil)-1-piperazinil)-propil]-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on olvadáspontja 95–97 °C.

10 Az elemvizelés eredményei:

C, m% H, m% N, m%

– a $C_{33}H_{32}F_3N_3O_2$ összegképletre számított értékek:	70,83	5,76	7,51
– a mért értékek:	70,84	5,80	7,41

29. példa

a) *5-(Metoxi-karbonil)-6,7-dihidro-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítása*

Nitrogénatmoszférában feloldottuk 20,0 g 6,7-dihidro-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont 600 ml vízmentes tetrahydrofuranban. Az oldatot lehűtöttük –78 °C-ra, majd cseppenként hozzáadtunk 87 ml 1,5 mólos, ciklohexános lítium-diizopropilamid-oldatot. A kapott oldatot 10 percen át –78 °C-on kevertettük, majd hozzáadtunk 8,7 ml metil-klór-formiátot. A reakcióelegyet – miután felmelegedett a környezet hőmérsékletére – beleöntöttük víz és etil-acetát elegyibe. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist háromszor extraháltuk diklór-metánnal. A szerves fázisokat egyesítettük, sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként kezdetben 10 v% diklór-metánt és 90 v% hexánt tartalmazó elegyet használtunk, majd fokozatosan növeltük az eluálószer polaritását, és a végén 100%-os diklór-metánt használtunk. Ilyen módon 13,5 g mennyiségben kaptuk meg az 5-(metoxi-karbonil)-6,7-dihidro-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont.

b) *5-(Metoxi-karbonil)-5-[4-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-butil]-3-(2-fluor-fenil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-oxalát előállítása*

7,0 g 5-(metoxi-karbonil)-3-(2-fluor-fenil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 60 ml acetont tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 13,4 g kálium-karbonátot, 3,6 ml 1-brom-4-klór-butánt és 360 mg nátrium-jodidot. A kapott reakcióelegyet 6 órán keresztül forraltuk visszafolytatás mellett. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – vizet és etil-acetátot adtunk. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Az így kapott nyersterméket szilikagéllal preparatív HPLC-módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként 20 v% etil-acetátot és 80 v% hexánt tartalmazó elegyet használtunk. Így 7,3 g mennyiségben állítottunk elő 5-(metoxi-karbonil)-5-(4-klór-butil)-3-(2-fluor-fenil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont.

Az előző bekezdésben ismertetett módon előállított, 7,3 g mennyiségű terméket feloldottuk 100 ml dimetil-

formamidban, majd az így kapott oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzátettünk 5,2 g 4-(4-fluor-benzoil)-piperidint, 3,5 g kálium-karbonátot és 140 mg nátrium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel, és 80 °C-on tartottuk 10 órán keresztül. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – vizet és etil-acetátot adtunk. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A kapott nyersterméket szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint és 98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Így 3,6 g olajszerű anyagot kaptunk, amelyből etanolos oldatban oxalátsót készítettünk, amelyet csapadékként leszűrtünk és dietil-éter, valamint pentán elegyével mostunk. Így szilárd anyagként kaptuk meg az 5-(metoxi-karbonil)-5-[4-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-butil]-3-(2-fluor-fenil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-oxalátot, amelynek az olvadáspontja 208–210 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{33}H_{34}F_2N_2O_9$ összegképletre számított értékek:	61,87	5,35	4,37
– a mért értékek:	61,64	5,09	4,28

30. példa: 5-[3-[4-(6-Fluor-1,2-benzizoxazol-3-il)-1-piperidinil]-propil]-3-(2-fluor-fenil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-oxalát előállítása

3,4 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 100 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 3,2 g 6-fluor-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol, 3,9 ml diizopropil-etil-amint és 83 mg nátrium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel, és 80 °C-on tartottuk 17 óra hosszat. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – vizet és etil-acetátot adtunk. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A nyersterméket szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint és 98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Így 2,4 g mennyiségben állítottunk elő 5-[3-[4-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-il)-1-piperidinil]-propil]-3-(2-fluor-fenil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont, olajszerű anyag formájában. A kapott termékből etanolos oldatban oxálsavval képeztünk sót, amelyet csapadékként szűrtünk és mostunk dietil-éter, valamint pentán elegyével. Az így előállított termék olvadáspontja 201–203 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{30}H_{29}F_2N_3O_7$ összegképletre számított értékek:	61,96	5,03	7,23
– a mért értékek:	61,80	4,89	7,20

31. példa

a) 4,5,6,7-Tetrahidro-4-oxo-3-fenil-1,2-benzizoxazol-5-ecetsav-etil-észter előállítása

Nitrogénatmoszférában feloldottunk 2,44 g 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont 115 ml vízmentes tetrahidrofuránban. Az oldatot lehűtöttük –78 °C-ra, majd cseppenként hozzáadtunk 11,5 ml 1,5 mólos ciklohexános lítium-diizopropilamid-oldatot. A kapott oldatot 15 percen keresztül kevertettük –78 °C-on, majd hozzáadtunk 2,6 ml bróm-ecetsav-etil-észtert. A reakcióelegyet – miután felmelegedett a környezet hőmérsékletére – víz és dietil-éter elegyébe öntöttük. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist háromszor diklórmetánnal, majd egyszer dietil-éterrel extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 30 v% etil-acetátot és 70 v% hexánt tartalmazó elegyet használtunk. Ilyen módon 2,94 g mennyiségben kaptuk meg a 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxo-3-fenil-1,2-benzizoxazol-5-ecetsav-etil-észtert.

b) 4-Hidroxi-5-(2-hidroxi-etil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol előállítása

Egy 2 literes, gömbfenekű lombikban feloldottunk 3,0 g 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxo-3-fenil-1,2-benzizoxazol-5-ecetsav-etil-észtert 300 ml abszolút etanolban, szobahőmérsékleten. Az oldathoz hozzátettünk 6,07 g nátrium[tetrahidrido-borát]-ot, majd az így kapott elegyet a reflux-hőmérsékletére melegítettük. Ezt követően az oldatot szobahőmérsékletre hűtöttük, és addig adagoltunk bele telített ammónium-klorid-oldatot, amíg meg nem jelent benne szilárd anyag. A reakcióelegyet ezután 10 m%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk: a pH-ját 9-re állítottuk be. A keletkezett terméket dietil-éterrel extraháltuk, majd a vizes fázist is extraháltuk kétszer dietil-éterrel. A szerves fázisokat egyesítettük, sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Így 2,60 g mennyiségben kaptuk meg a 4-hidroxi-5-(2-hidroxi-etil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol.

c) 3-Fenil-5-(2-tozil-oxi-etil)-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol előállítása

30 ml piridinben feloldottunk 1,2 g 4-hidroxi-5-(2-hidroxi-etil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol, és a keletkezett oldatot lehűtöttük 0 °C-ra, majd 1,54 g tozil-kloridot (vagyis p-toluolszulfonil-kloridot) adtunk hozzá. A kapott oldatot 0 °C-on kevertettük 30 percen keresztül. A reakcióelegyet ezután jeges vízbe öntöttük, és a kapott elegyet négyszer extraháltuk dietil-éterrel. A szerves fázisokat egyesítettük, nátrium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk szobahőmérsékleten. Így 2,67 g mennyiségben kaptuk meg a 3-fenil-5-(2-tozil-oxi-etil)-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol.

d) 5-[2-(4-(4-Fluor-benzoil)-1-piperidinil)-etil]-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-4-hidroxi-1,2-benzizoxazol és 5-[2-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-etil]-3-fenil-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidroklorid előállítása

8,0 g 3-fenil-5-(2-tozil-oxi-etil)-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol és 100 ml dimetil-formamidot

tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben hozzáadtunk 6,7 ml diizopropil-etil-amint és 7,1 g 4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-hidrokloridot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel, majd 80 °C-on tartottuk 4,5 óra hosszat. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – vizet és etil-acetátot adtunk. A fázisokat elválasztottuk egymástól, majd a vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A kapott nyersterméket szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint és 98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Így 1,3 g mennyiségben állítottunk elő 5-[2-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-etil]-3-fenil-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol.

Az előző bekezdés szerint előállított 1,3 g termékből 25 ml dimetil-formamiddal oldatot készítettünk, amelyhez hozzáadtunk 10 ml dimetil-formamidban feloldott, 1,9 g tömegű piridínium-dikromátot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel, és nitrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten 17 óra hosszat kevertettük, majd víz és etil-acetát elegybe öntöttük. A fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist négyszer mostuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A kapott maradékot szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografáltuk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint és 98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Ilyen módon 0,8 g mennyiségben állítottuk elő az 5-[2-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-etil]-3-fenil-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont. A színes szennyező anyagokat úgy távolítottuk el, hogy a terméket dietil-éterrel átmostuk alumínium-oxidon. A hidrokloridsót izopropanolos oldatban képeztük, dietil-éteres sósavoldattal. A csapadékot szűréssel eltávolítottuk és pentánnal mostuk. Az előállított só olvadáspontja 211–215°

Az elemámalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{27}H_{28}ClFN_2O_3$ összegképletre számított értékek:	67,14	5,84	5,80
– a mért értékek:	67,31	6,03	5,70

32. példa: 5-[2-(4-(4-Fluor-benzoil)-1-piperidinil)-etil]-3-(2-fluor-fenil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-szalicilát előállítás

2,5 g 5-(2-klór-etil)-3-(2-fluor-fenil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 85 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben hozzáadtunk 0,6 g vízmentes kálium-karbonátot, 2,2 ml diizopropil-etil-amint, 2,3 g 4-(4-fluor-benzoil)-piperidint és 70 mg kálium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel, majd 80 °C-on tartottuk 19 óra hosszat. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – vizet és etil-acetátot adtunk. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist háromszor mostuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A maradékként kapott nyersterméket szilika-

géllel töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint és 98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Így olajszerű anyag alakjában 1,5 g 5-[2-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-etil]-3-(2-fluor-fenil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont kaptunk, amelyet dietil-éterrel átmostunk alumínium-oxidon, majd dietil-éteres oldatban szalicilátsót készítettünk belőle, amelyet dietil-éter és pentán elegyével mostunk. A kapott termék olvadáspontja 80–82 °C.

10 Az elemámalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{34}H_{32}F_2N_2O_6$ összegképletre számított értékek:	67,76	5,35	4,65
– a mért értékek:	67,26	5,31	4,78

15 33. példa: 5-[3-[4-(1,2-Benzizotiazol-3-il)-1-piperazinil]-propil]-3-(2-fluor-fenil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidroklorid előállítás

20 1,36 g 5-(3-klór-propil)-3-(2-fluor-fenil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 40 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 0,3 g vízmentes kálium-karbonátot, 0,8 ml diizopropil-etil-amint, 1,26 g 3-piperazinil-25 1,2-benzizotiazolt és 27 mg kálium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel, és 80 °C-on tartottuk 12 óra hosszat. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – vizet és etil-acetátot adtunk. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Az így kapott nyers-30 termékét szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 20 v% trietil-amint és 80 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Így hab formájában 1,0 g mennyiségű 5-[3-[4-(1,2-benzizotiazol-3-il)-1-piperazinil]-propil]-3-(2-fluor-fenil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont kaptunk, amelyet átmostunk alumínium-oxidon diklór-metánnal. Az így 40 kapott szabad amint feloldottuk metanolban, és dietil-éteres sósavoldat hozzáadásával hidrokloridsót képeztünk belőle, amelyet szűrés után pentánnal mostunk. A termék olvadáspontja: 215 °C, bomlás közben.

Az elemámalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{27}H_{28}ClFN_4O_2S$ összegképletre számított értékek:	61,53	5,35	10,63
– a mért értékek:	61,12	5,34	10,52

50 34. példa: 6,7-Dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-fenil)-1-piperazinil)-propil]-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidroklorid-monohidrát előállítás

55 5,8 g 5-(3-klór-propil)-3-(2-fluor-fenil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 100 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 1,3 g vízmentes kálium-karbonátot, 4,9 ml diizopropil-etil-amint, 4,1 g 1-(4-fluor-fenil)-piperazint és 0,3 g kálium-jodidot. A reakcióelegyet átöblítettük nitrogénnel, majd 80 °C-on tartottuk 13,5 óra hosszat.

A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – vizet és etil-acetátot adtunk. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, először kétszer vízzel, majd sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A kapott nyerterméket szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint és 98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Ilyen módon olajszerű anyag formájában 4,0 g 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-fenil)-1-piperazinil)-propil]-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont kaptunk, amelyet átmostunk alumínium-oxidon dietil-éterrel, majd hidrokloridsót készítettünk belőle dietil-éteres oldatban, dietil-éteres sósavoldattal. A kapott csapadékot leszűrtük és pentánnal mostuk. A termék olvadáspontja 161–164 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{26}H_{30}ClF_2N_3O_3$ összegképletre számított értékek:	61,72	5,98	8,30
– a mért értékek:	61,70	5,64	8,27

35. példa: 6,7-Dihidro-3-(2-fluor-fenil)-5-[3-(4-(2-piridil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítása

6,4 g 5-(3-klór-propil)-3-(2-fluor-fenil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 100 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 1,4 g vízmentes kálium-karbonátot, 5,4 ml diizopropil-etil-amint, 4,8 ml 1-(2-piridil)-piperazint és 0,4 g kálium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel, majd 80 °C-on tartottuk 16 óra hosszat. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – vizet és etil-acetátot adtunk. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, először kétszer vízzel, majd sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Az így kapott nyerterméket szilikagéllal töltött oszlopon preparatív HPLC-módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként 3 v% metanol és 97 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Így olajszerű anyag formájában 4,2 g mennyiségű 6,7-dihidro-3-(2-fluor-fenil)-5-[3-(4-(2-piridil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont kaptunk, amely állás közben megszilárdult. A terméket dietil-éterből kristályosítottuk át. Az olvadáspontja 94–96 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{25}H_{27}FN_4O_2$ összegképletre számított értékek:	69,11	6,26	12,89
– a mért értékek:	68,88	6,25	12,84

36. példa: 5-[3-(4-(3-klór-fenil)-1-piperazinil)-propil]-6,7-dihidro-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidroklorid előállítása

6,0 g 5-(3-klór-propil)-3-(2-fluor-fenil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 100 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 1,4 g vízmentes kálium-karbonátot,

5,1 ml diizopropil-etil-amint, 4,9 g 1-(3-klór-fenil)-piperazint és 0,3 g kálium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel, majd 80 °C-on tartottuk 18 óra hosszat. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – vizet és etil-acetátot adtunk. A fázisokat elválasztottuk egymástól, és a vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, kétszer vízzel, majd kétszer sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A kapott nyerterméket szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatográfiával tisztítottuk. Így olajszerű anyag formájában 3,4 g 5-[3-(4-(3-klór-fenil)-1-piperazinil)-propil]-6,7-dihidro-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont kaptunk, amelyből metanolos oldatban etil-acetátos sósavoldattal készítettünk hidrokloridsót. A csapadékként kiváló hidrokloridsót szűréssel eltávolítottuk, majd vízmentes dietil-éterrel mostuk. Az így előállított termék olvadáspontja 104–106 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{26}H_{28}Cl_2FN_3O_2$ összegképletre számított értékek:	61,91	5,59	8,33
– a mért értékek:	61,75	5,63	8,30

37. példa: 6,7-Dihidro-3-(2-fluor-fenil)-5-[3-(4-(2-pirimidil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítása

7,3 g 5-(3-klór-propil)-3-(2-fluor-fenil)-6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 100 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben hozzáadtunk 1,6 g vízmentes kálium-karbonátot, 6,2 ml diizopropil-etil-amint, 5,8 g 1-(2-pirimidil)-piperazint és 0,4 g kálium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel, majd 80 °C-on tartottuk 16 óra hosszat. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – vizet és etil-acetátot adtunk. A fázisokat elválasztottuk egymástól, majd a vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, kétszer vízzel, majd sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A nyerterméket szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint és 98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Így olajszerű anyag formájában 4,0 g 6,7-dihidro-3-(2-fluor-fenil)-5-[3-(4-(2-pirimidil)-1-piperazinil)-propil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont kaptunk, amely állás közben megszilárdult. A dietil-éterből átkristályosított szilárd termék olvadáspontja 115–117 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{24}H_{26}FN_5O_2$ összegképletre számított értékek:	66,19	6,02	16,08
– a mért értékek:	65,96	5,88	15,94

38. példa: 6,7-Dihidro-5-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-metil-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítása

1,86 g 6,7-dihidro-5-(dimetil-amino-metil)-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidrokloridot és 18,5 ml desztillált vizet tartalmazó oldathoz hozzáad-

tunk 2,78 g 4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-hidrokloridot és 0,80 g kálium-karbonátot, majd a keletkezett reakcióelegyet 3 óra hosszat forraltuk visszafolyatás mellett. A reakcióelegyhez – amint lehűlt a környezet hőmérsékletére – etil-acetátot adtunk. A fázisokat elválasztottuk egymástól, majd a vizes fázist kétszer extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepárooltuk. A nyersterméket szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 40 v% etil-acetátot és 60 v% hexánt tartalmazó elegyet használtunk. Így 1,20 g 6,7-dihidro-5-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-metil-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont kaptunk, amelyet diklór-metánnal átmostunk alumínium-oxidon. Az így kapott olajszerű anyag állás közben megszilárdult. A szilárd anyagot átkristályosítottuk dietil-éter és hexán elegyből. Az átkristályosított termék olvadáspontja 99–102 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{26}H_{24}F_2N_2O_3$ összegképletre számított értékek:	69,32	5,37	6,22
– a mért értékek:	69,41	5,52	6,20

39. példa: 6,7-Dihidro-3-(2-fluor-fenil)-5-[(4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil)-metil]-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-maleát előállítás

2,40 g 6,7-dihidro-5-(dimetil-amino-metil)-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-hidrokloridot és 24 ml desztillált vizet tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben, hozzáadtunk 3,38 g 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin-hidrokloridot és 1,02 g kálium-karbonátot. A reakcióelegyet 25 percig forraltuk visszafolyatás mellett, majd hagytuk, hogy lehűljön a környezet hőmérsékletére. A reakcióelegyhez ezután hozzáadtunk dietil-étert, és a fázisokat elválasztottuk egymástól. A vizes fázist kétszer extraháltuk dietil-éterrel. A szerves fázisokat egyesítettük, mostuk sós vízzel, nátrium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepárooltuk. A kapott nyersterméket szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként dietil-étert használtunk. Így hab formájában 2,45 g mennyiségben kaptunk meg a 6,7-dihidro-3-(2-fluor-fenil)-5-(4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil)-metil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont, amelyet diklór-metánnal átmostunk alumínium-oxidon. Az így kapott olajszerű anyagból etanolos oldatban képeztünk maleátsót, amelyet dietil-éterrel mostunk. A termék olvadáspontja: 153–155 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{29}H_{30}FN_3O_7$ összegképletre számított értékek:	63,15	5,48	7,62
– a mért értékek:	63,04	5,53	7,56

40. példa

a) 5-(3-Klór-propil)-6,7-dihidro-3-metil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítása

Nitrogénatmoszférában feloldottunk 2,2 g 6,7-dihidro-3-metil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont 100 ml vízmentes tetrahidrofuránban, a keletkezett oldatot lehűtöttük

0 °C-ra, majd cseppenként hozzáadtunk 10,2 ml 1,5 mólos ciklohexános lítium-diizopropilamid-oldatot. A kapott oldatot 2,5 óra hosszat kevertettük 0 °C-on, majd a reakciót hirtelen befagyasztottuk 1,6 ml 1-klór-3-jódpropán beadagolásával. Az oldatot ezután levettük a jeges fürdőről, majd nitrogénatmoszférában 40 °C-ra melegítettük. A reakcióelegyet – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – víz és dietil-éter elegybe öntöttük. A fázisokat elválasztottuk egymástól, majd a vizes fázist háromszor diklór-metánnal, egyszer pedig dietil-éterrel extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, először vízzel, majd sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepárooltuk. A nyersterméket szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 15 v% etil-acetátot és 85 v% hexánt tartalmazó elegyet használtunk. Ilyen módon 850 mg mennyiségben kaptunk meg az 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-metil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont.

b) 6,7-Dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-metil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on előállítása

0,85 g 5-(3-klór-propil)-6,7-dihidro-3-metil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont és 20 ml dimetil-formamidot tartalmazó oldathoz szobahőmérsékleten, kevertetés közben hozzáadtunk 0,52 g vízmentes kálium-karbonátot, 0,33 ml diizopropil-etil-amint, 0,92 g 4-(4-fluor-benzoil)-piperidint és 62 mg kálium-jodidot. A reakcióelegyet átmostuk nitrogénnel, majd 80 °C-on tartottuk 24 óra hosszat. A reakcióelegyhez – miután lehűlt a környezet hőmérsékletére – vizet és etil-acetátot adtunk. A fázisokat elválasztottuk egymástól, majd a vizes fázist háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, kétszer vízzel, majd egyszer sós vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepárooltuk. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon flash-kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 2 v% trietil-amint és 98 v% dietil-étert tartalmazó elegyet használtunk. Így olajszerű anyag formájában 0,70 g 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-metil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-ont kaptunk, amely állás közben megszilárdult. A szilárd terméket feloldottuk diklór-metánban, és – ugyancsak diklór-metánnal – átmostuk alumínium-oxidon, majd dietil-éter és hexán elegyből átkristályosítottuk. A keletkezett szilárd termék olvadáspontja 81–83 °C.

Az elemanalízis eredményei:

	C, m%	H, m%	N, m%
– a $C_{23}H_{27}FN_2O_3$ összegképletre számított értékek:	69,33	6,83	7,03
– a mért értékek:	69,51	6,65	7,01

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

55 1. Eljárás (I) általános képletű 6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-származékok előállítására szabad bázisok vagy farmakológiai szempontból elfogadható savaddíciós sók formájában, és adott esetben geometriai vagy optikai izomerek vagy racém izomeregyek alakjában – ahol a

60 képletben

- X jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy (1) általános képletű csoport, ahol
 - Y jelentése hidrogén- vagy halogénatom;
- R jelentése hidrogénatom, ha a vele szomszédos oxigénatom és az ahhoz kapcsolódó szénatom között egy kovalens kötés van, illetve R jelentés nélküli szimbólum, ha a vele szomszédos oxigénatom és az ahhoz kapcsolódó szénatom között kettős kötés van, vagyis, ha a szaggatott vonal egy kovalens kötést jelöl;
- R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;
- R₂ és R₃ jelentése – egymástól függetlenül – 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy az R₂ és R₃ szubsztituensek egyike hidrogénatom is lehet, vagy R₂ és R₃ a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt piperidino-, pirrolidino-, morfolino-, piperazinocsoport, adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített imidazolilcsoport, vagy (2) vagy (8) általános képletű csoport lehet, ahol
 - R⁶ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal egyszerűen helyettesített fenilcsoport, vagy (3), (5), (6), (7) vagy (9) képletű csoport lehet,
 - R⁷ jelentése halogénatommal, trifluor-metil- vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport, halogénatommal helyettesített benzoilcsoport, (4) vagy (10) képletű csoport,
 - Z jelentése hidrogénatom, klóratom, bróm-atom vagy fluoratom;
 - R⁸ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;
- m jelentése 1, 2, 3 vagy 4;
- R₄ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy ha R jelentése hidrogénatom, akkor R₄ is hidrogénatomot jelent, *azzal jellemezve*, hogy

a) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező olyan 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-származékok előállítására esetén, amelyeknek (Ia) általános képletében X jelentése olyan (1) általános képletű csoport, amelyben Y jelentése a már megadott, R₁ jelentése hidrogénatom, R₂ és R₃ jelentése ugyancsak a már megadott, R₄ jelentése hidrogénatom és m jelentése 1, egy (VI) általános képletű vegyületet – ahol Y jelentése a már megadott – paraformaldehid jelenlétében reagáltatunk egy (VIIc) általános képletű aminnal – ahol R₂ és R₃ jelentése a fenti –, illetve erős szerves sav jelenlétében reagáltatunk olyan aminnal, amelynek (IX) általános képletében R₂ és R₃ jelentése a fenti; vagy

b) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező olyan 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-származékok előállítására esetén, amelyek (Ia) általános képletében X, R₁, R₂, R₃, R₄ és m jelentése a tárgyi kör szerinti, egy (XVI) általános képletű halogén-származékot – ahol X, R₁, R₄ és m jelentése a fenti, és Hal jelentése klóratom, fluoratom, brómatom vagy jód-atom – reagáltatunk egy (VIIc) általános képletű

aminnal, amelyek képletében R₂ és R₃ jelentése a fenti; vagy

c) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező olyan (Ia) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₂ és R₃ a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, piperidino-, pirrolidino-, morfolino-, (2) vagy (8) általános képletű vagy adott esetben a tárgyi kör szerint helyettesített 1-imidazolilcsoportot képez, X, R₁, R₄, m jelentése a tárgyi körben megadott, egy (Ia) általános képletű vegyületet – amelynek képletében R₂ és R₃ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport – egy, az itt megadottnak megfelelő, heterociklusos bázissal reagáltatunk;

d) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező olyan 4,5,6,7-tetrahidro-4-hidroxi-1,2-benzizoxazol-származékok előállítására – amelyek (Ib) általános képletében X, R₁, R₂, R₃ és m jelentése a tárgyi körben megadott, és R₄ jelentése hidrogénatom – redukálunk egy olyan 6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-származékot, amelynek (Ia) általános képletében X, R₁, R₂, R₃, R₄ és m jelentése az itt megadott; vagy

e) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező olyan (Ib) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₄ jelentése hidrogénatom és X, R₁, R₂, R₃ és m jelentése a tárgyi körben megadott, egy (XVI) általános képletű vegyületet – amelyben R₄ jelentése hidrogénatom és R₁, X, Hal és m jelentése a fenti – nátrium[tetrahidrido-borát]-tal redukálunk, majd az így kapott 4-hidroxiszármazékot egy (VIIc) általános képletű aminnal – amely képletben R₂ és R₃ jelentése a fenti – reagáltatjuk; vagy

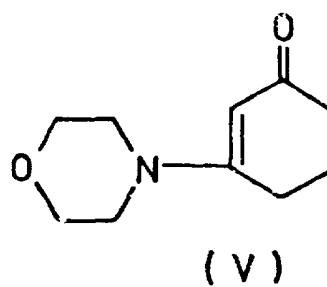
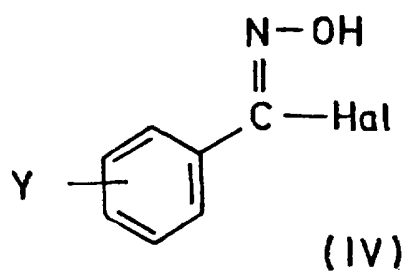
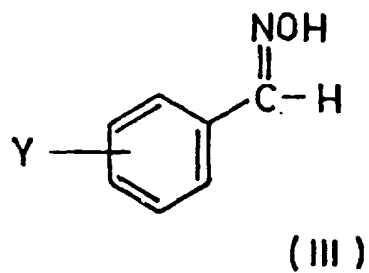
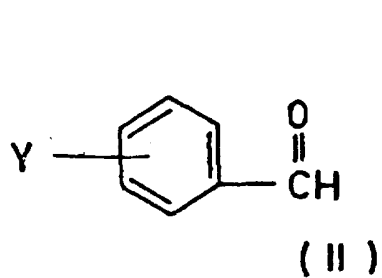
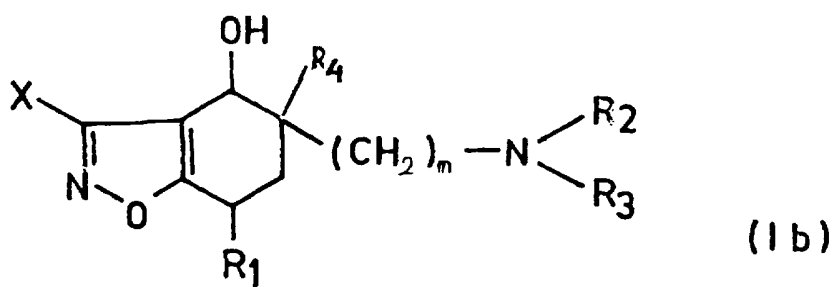
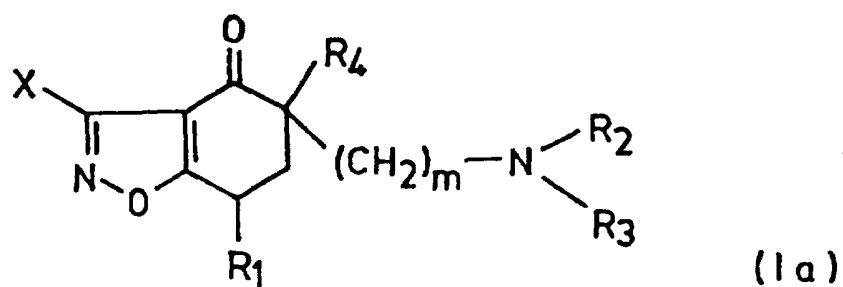
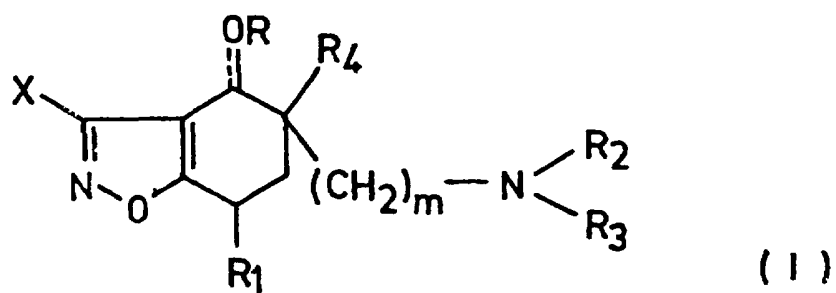
f) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező olyan (Ib) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R₁ és R₄ jelentése hidrogénatom, és X, R₂, R₃ és m jelentése a tárgyi körben megadott, egy megfelelően helyettesített 5-[ω-tozil-oxi-(1–4 szénatomos alkil)]-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-származékot egy (VIIc) általános képletű vegyülettel reagáltatunk,

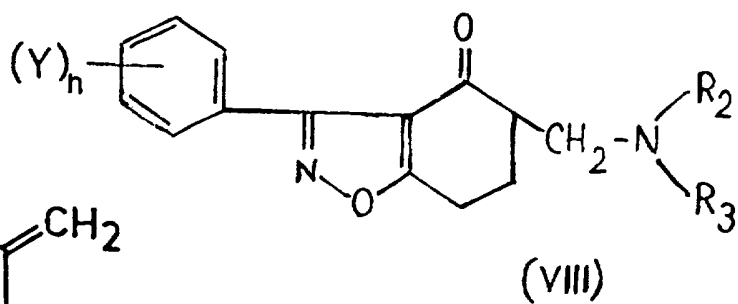
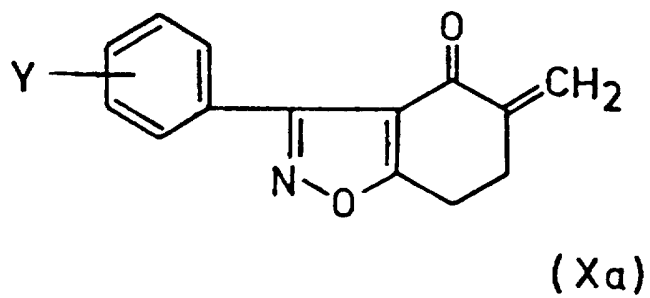
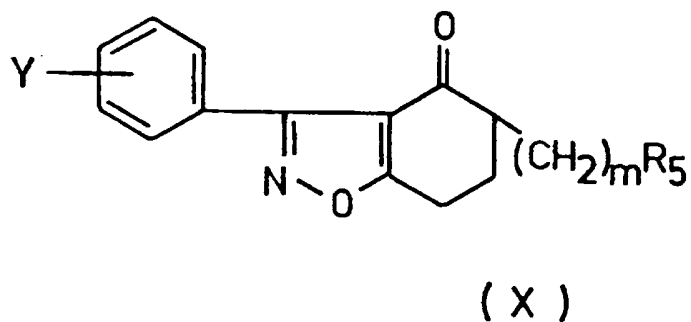
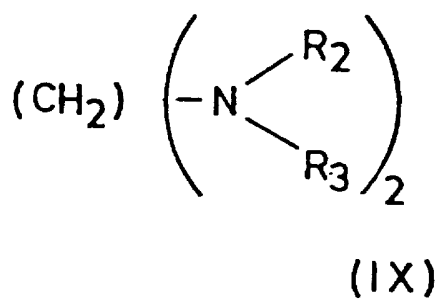
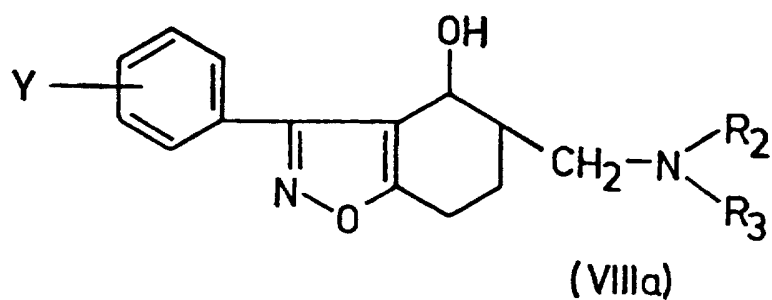
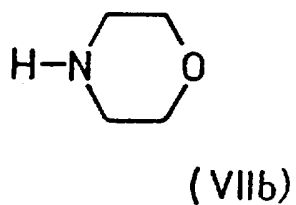
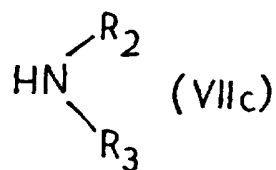
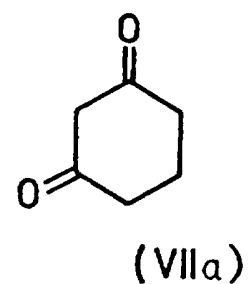
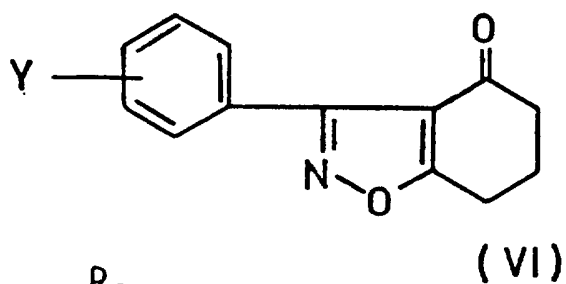
g) majd az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező olyan (Ia) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X, R₁, R₂, R₃ és R₄ jelentése a fenti, az így kapott (Ib) általános képletű vegyületet oxidáljuk, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet farmakológiailag elfogadható savaddíciós sójává alakítjuk. (Elsőbbsége: 1991. 04. 26.)

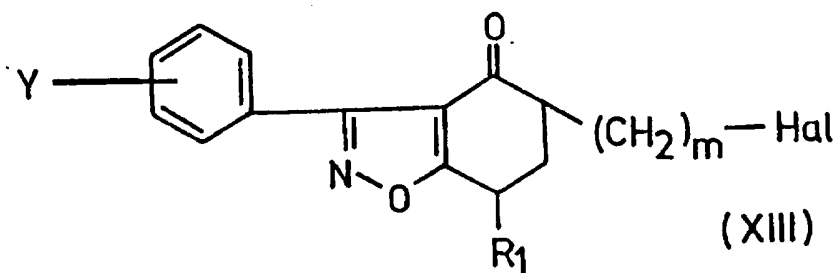
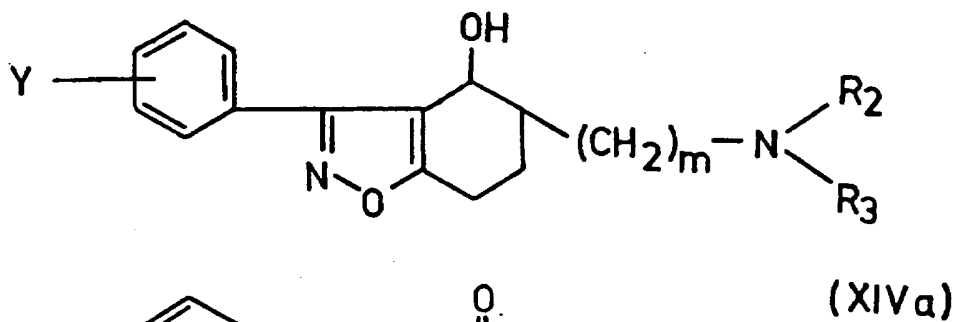
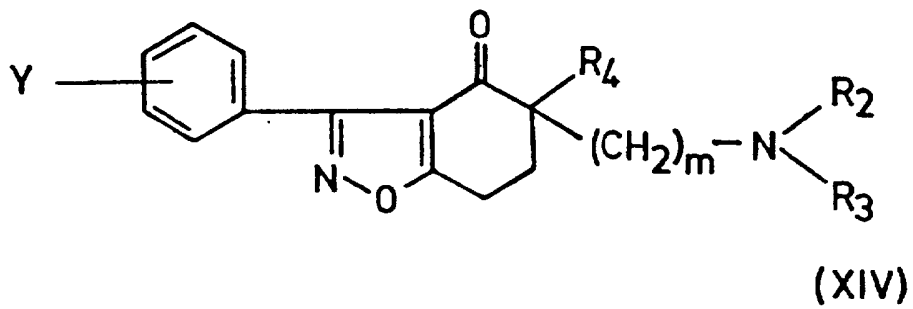
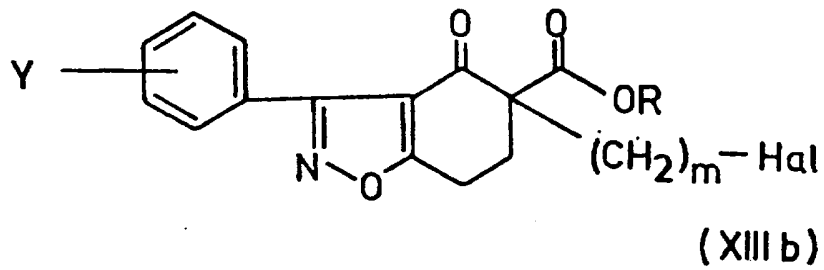
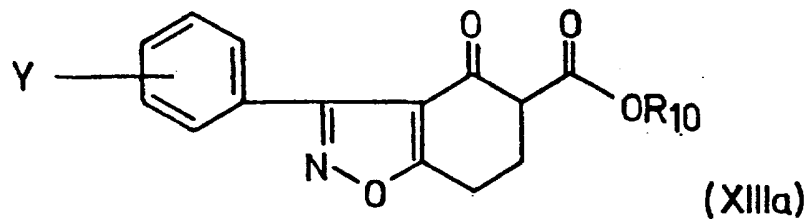
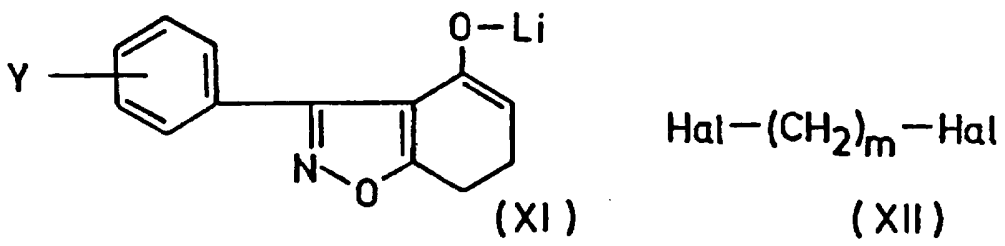
2. Az 1. igénypont szerinti a), b), c), d) vagy e) eljárás (Ic) általános képletű benzizoxazol-származékok előállítására szabad bázisok vagy farmakológiai szempontból elfogadható savaddíciós sók formájában és adott esetben geometriai vagy optikai izomerek vagy racém izomerelegyek alakjában – ahol az (Ic) általános képletben

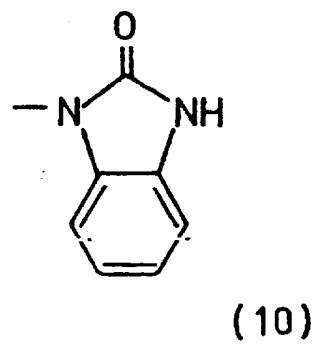
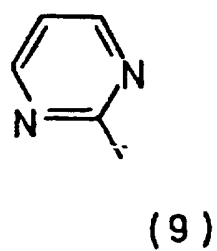
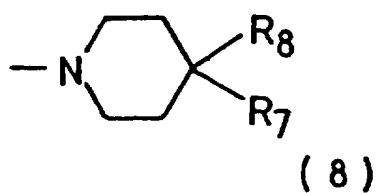
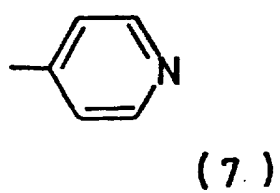
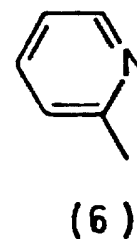
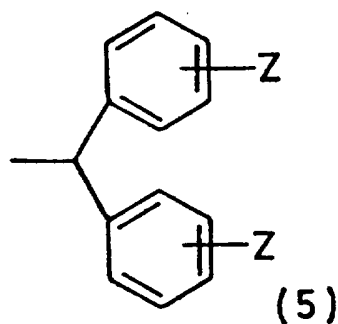
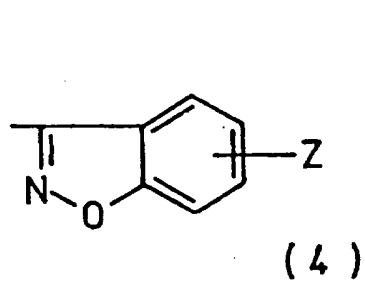
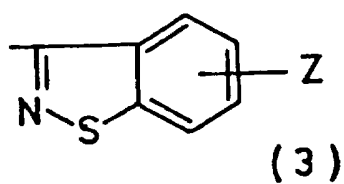
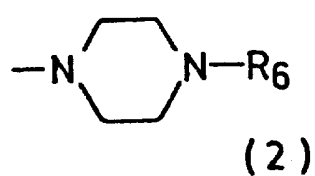
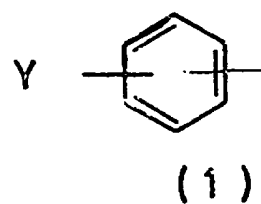
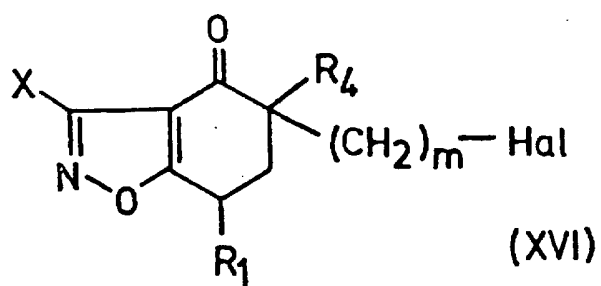
- Y jelentése hidrogén- vagy halogénatom;
- R jelentése hidrogénatom, ha p jelentése 0 és q jelentése 1;
- R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;
- R₂ és R₃ jelentése egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy az R₂ és R₃ szubsztituensek

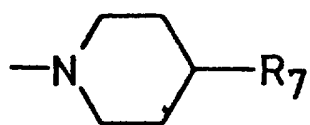
- egyike hidrogénatom is lehet, vagy R_2 és R_3 a szomszédos nitrogénatommal együtt piperidino-, pirrolidino-, morfolino-, piperazinocsoport, 1H-imidazol-1-il- vagy (2) képletű, 4-es helyzetben szubsztituált 1-piperazinilcsoportot vagy (11) képletű 4-szubsztituált 1-piperidinilcsoportot jelent, amelyekben
- R_6 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport vagy (5), (6), (7) vagy (9) képletű csoport,
 - R_7 jelentése 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal helyettesített fenilcsoport;
- R_4 jelentése hidrogénatom vagy (1–6 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport;
- m jelentése 1-től 4-ig terjedő egész szám;
- p jelentése 0 vagy 1; és
- q jelentése 0 vagy 1;
- azzal a megkötéssel, hogy $p+q=1$, és ha R jelentése hidrogénatom, akkor R_4 jelentése is hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk egymással. (Elsőbbsége: 1990. 08. 23.)
3. Az 1. igénypont szerinti a), b), c) eljárás olyan 6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-származékok előállítására – szabad bázisok vagy farmakológiai szempontból elfogadható savaddíciós sók formájában és adott esetben geometriai izomerek, optikai izomerek vagy racém izomerelegyek formájában –, amelyek (Ia) általános képletében
- X jelentése olyan csoport, amelynek (1) általános képletében Y jelentése hidrogénatom vagy halogénatom;
 - R_1 jelentése hidrogénatom;
 - R_2 és R_3 jelentése – egymástól függetlenül – 1–6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, vagy R_2 és R_3 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt piperidino-, pirrolidino-, morfolino-, piperazino- vagy 1H-imidazol-1-il-csoportot képez, vagy R_2 és R_3 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt olyan, a 4-es helyzetben szubsztituált 1-piperazinilcsoportot képez, amelynek (2) általános képletében R_6 jelentése 1–6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal egyszerűen helyettesített fenilcsoport vagy az (5), (6), (7) vagy (9) általános képletű csoportok valamelyike, Z jelentése hidrogén-, klór-, bróm- vagy fluoratom, vagy R_2 és R_3 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt olyan, a 4-es helyzetben szubsztituált 1-piperidinilcsoportot képez, amelynek (8) általános képletében R_7 jelentése halogénatommal, 1–6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoporttal vagy trifluor-metil-csoporttal helyettesített fenilcsoport, halogénatommal helyettesített benzoilcsoport, (10) képletű csoport vagy olyan csoport, amelynek (4) általános képletében Z jelentése a fenti, R_8 jelentése pedig hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;
 - R_4 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-karbonil-csoport; és
 - m jelentése 1, 2 vagy 3;
- 5 *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk egymással. (Elsőbbsége: 1991. 04. 26.)
4. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan 6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on-származékok előállítására, amelyeknek (Ia) általános képletében X jelentése (1) általános képletű csoport, Y jelentése fluoratom, R_2 és R_3 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt (2) vagy (8) általános képletű csoportot jelent, R_4 hidrogénatom és m jelentése 3, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk egymással. (Elsőbbsége: 1991. 04. 26.)
5. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-fenil)-1-piperidinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on vagy valamilyen, fiziológiai szempontból elfogadható savaddíciós sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk egymással. (Elsőbbsége: 1991. 04. 26.)
- 20 6. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on vagy valamilyen, fiziológiai szempontból elfogadható savaddíciós sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk egymással. (Elsőbbsége: 1991. 04. 26.)
- 30 7. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(4-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on vagy valamilyen, fiziológiai szempontból elfogadható savaddíciós sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk egymással. (Elsőbbsége: 1991. 04. 26.)
- 35 8. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-(3-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on vagy valamilyen, fiziológiai szempontból elfogadható savaddíciós sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk egymással. (Elsőbbsége: 1991. 04. 26.)
- 40 9. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás 6,7-dihidro-5-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil)-propil]-3-fenil-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on vagy valamilyen, fiziológiai szempontból elfogadható savaddíciós sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk egymással. (Elsőbbsége: 1991. 04. 26.)
- 50 10. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű 6,7-dihidro-1,2-benzizoxazol-4(5H)-on- vagy 4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1,2-benzizoxazol-származékokat vagy azok fiziológiai szempontból elfogadható sóit tartalmazó 55 gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti bármely eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet a gyógyszerkészítésben szokásos módon hordozó- és/vagy segédanyagokkal keverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1991. 04. 26.)
- 60



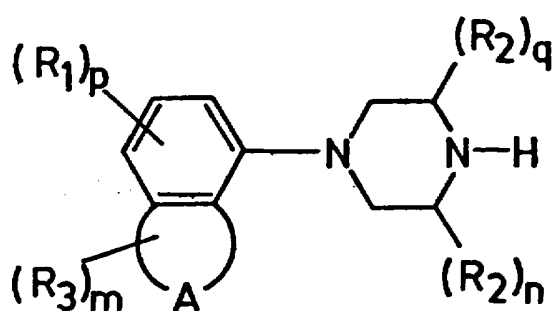




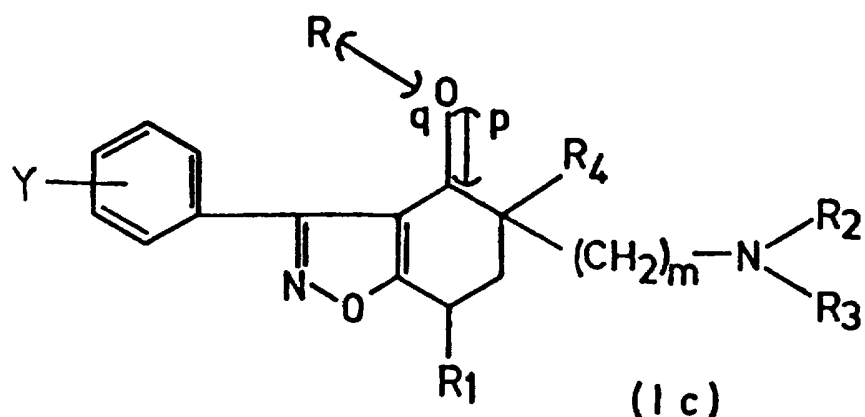




(11)



(12)



(1c)