

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

B

(11) 191 366

A bejelentés napja: (22) 82. 11. 11.

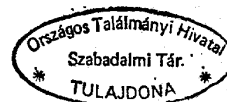
(21) (3630/82)

A bejelentés elsőbbsége:

(33)
US(32)
81. 11. 12.(31)
(319 872)

A közzététel napja: (41) (42) 83. 12. 28.

Megjelent: (45) 88. 05. 30.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄C 07 D 413/14;
C 07 D 413/04;
A 61 K 31/445

Feltaláló(k): (72)

Strupczewski Joseph Thomas, vegyész, Allen Richard Charles,
vegyész, Flemington, US

Szabadalmaz: (73)

Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Inc., Sommerville, US

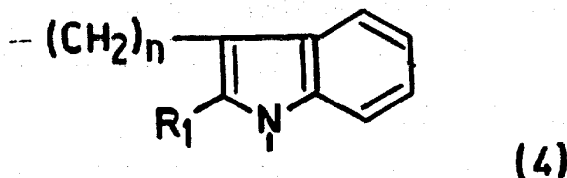
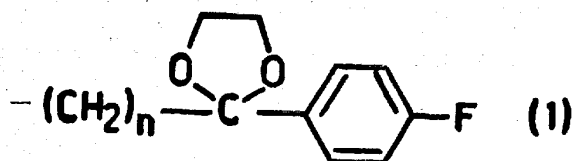
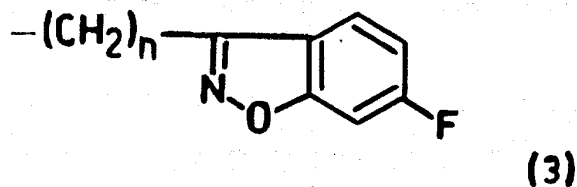
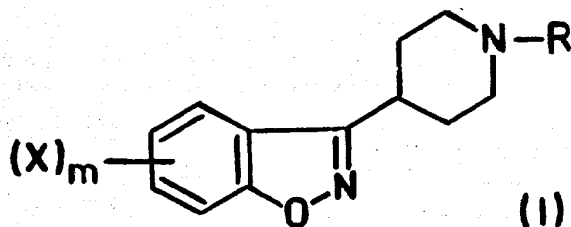
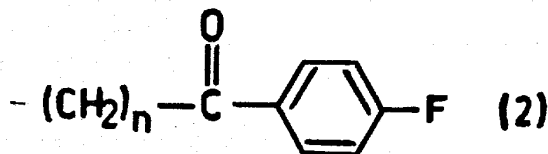
(54)

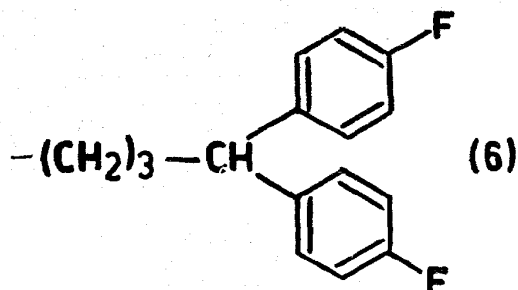
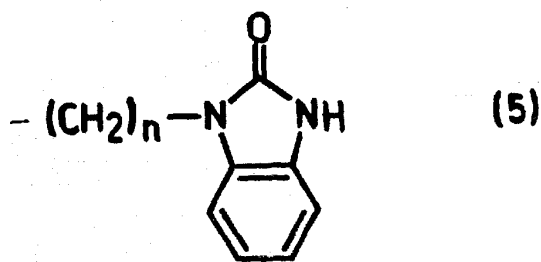
ELJÁRÁS 3-(1-SZUBSZTITUÁLT-4-PIPERIDIL)-1,2-BENZIZOXAZOLOK ÉS E VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ
GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű
vegyületek – aholX jelentése halogénatom, rövidszénláncú alkoxi- vagy
hidroxilcsoport;

m jelentése 0, 1 vagy 2 és

R jelentése (1) általános képletű csoport, ahol n je-
lentése 2 vagy 3, vagy (2) általános képletű cso-
port, ahol n jelentése 2 vagy 3, vagy (3) általános
képletű csoport, ahol n jelentése 2 vagy 3, vagy (4)
általános képletű csoport, ahol R₁ jelentése rövid-



szénláncú alkilcsoport, n jelentése 2 vagy 3, vagy (5) általános képletű csoport, ahol n jelentése 2 vagy 3, vagy (6) képletű csoport – gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sók előállítására. Az (I) általános képletű vegyületeket pszichózis kezelésére használjuk.

A találmány tárgya eljárás új 3-(1-szubsztituált-4-piperidil)-1,2-benzizoxazolok előállítására. A vegyületeket az (I) általános képlettel jelöljük – ahol a képletben X jelentése halogénatom, rövidszénláncú alkoxicsoporth vagy hidroxilcsoport; m jelentése 0, 1 vagy 2 és R jelentése (1) általános képletű csoport, ahol n jelentése 2 vagy 3, vagy (2) általános képletű csoport, ahol n jelentése 2 vagy 3, vagy (3) általános képletű csoport, ahol n jelentése 2 vagy 3, vagy (4) általános képletű csoport, ahol R₁ rövidszénláncú alkilcsoportot jelent, és n jelentése 2 vagy 3, vagy (5) általános képletű csoport, ahol n jelentése 2 vagy 3, vagy (6) képletű csoport.

Előállítjuk továbbá az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóit. A vegyületeket önmagukban vagy más inert pszichózis kezelő adjuvánssal pszichózis kezelésére használhatjuk.

A leírásban a „rövidszénláncú alkilcsoport” kifejezés egyenes- vagy elágazóláncú telített szénhidrogén-csoportot jelent, mely 1-4 szénatomot tartalmazhat, ilyenek például a metil-, etil-, 1-propil-, 2-propil-, 1-butil-csoport. A „rövidszénláncú alkoxicsoporth” kifejezés egyértékű szubsztituenst jelent, amely éter oxigénen keresztül kapcsolódó alkilcsoportot jelent és az éteres oxigénen található a szabad vegyérték. Példaképpen megemlíthetők a metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, 1,1-dimetil-etoxi-csoport. Az „alkanol” kifejezés az alkilcsoport és a hidroxilcsoport kombinációjából álló vegyületre utal. Alkanolokra példaképpen megemlíthető a metanol, etanol, 1- és 2-propanol, 2,2-dimetil-etanol. Az „alkán-

sav” kifejezés olyan vegyületre utal, amely egy karboxil-csoport és hidrogénatom vagy alkilcsoport kombinációjából áll. Alkánsavakra példa a hangyasav, ecetsav, propánsav, 2,2-dimetil-ecetsav stb. A „halogén” kifejezés 5 fluor-, bróm- vagy jódatomot takar. Az „alkanon” kifejezés a karbonilcsoport és két alkilcsoport kombinációjából álló vegyületre utal. Alkanonokra példaképpen megemlíthetők az acetone, 2-butanon stb. A „rövidszénláncú” kifejezés legfeljebb 4 szénatomos csoportra utal.

10 Az (I) általános képletű 3-(1-szubsztituált-4-piperidil)-1,2-benzizoxazolok új vegyületek, melyeknek előállítását az alábbiakban ismertetjük.

A piperidingyűrű nitrogénatomjához kapcsolódóan 4-fluorbenzoi-alkil-csoportot tartalmazó 3-(4-piperidil)-

15 -1,2-benzizoxazolok előállítására egy (II) általános képletű vegyületet – ahol X jelentése halogénatom, rövidszénláncú alkoxi- vagy hidroxilcsoport – egy (III) általános képletű 4-fluor-benzoi-alkil-halogenid-etilén-glikol-ketállal kondenzálunk – ahol Y jelentése klór- vagy

20 brómatom és n jelentése 2 vagy 3 – és így egy (IV) általános képletű 3-[1-(4-fluor-benzoi-alkil)-4-piperidil]-1,2-benzizoxazol-etilén-ketált kapunk – ahol X és n jelentése a fenti – melyet kívánt esetben (V) általános képletű 3-[1-(4-fluor-benzoi-alkil)-4-piperidil]-1,2-benzizo-

25 xazolá hidrolizálunk – X és n jelentése a fenti. A kondenzálást úgy végezzük, hogy egy (II) általános képletű N-szubsztituálatlan piperidint egy (III) általános képletű halogennel kezelünk savmegkötőszert, a reakciót elősegítő szer és megfelelő oldószer jelenlétében.

30 Savmegkötőszerként megemlíthetők az alkálifém-karbonátok és az alkálifém-hidrogén-karbonátok, például nátrium- és kálium-karbonát, valamint nátrium-kálium-hidrogén-karbonát. Előnyösen nátrium-hidrogén-karbonátot és kálium-karbonátot használunk. A reakciót elősegítő szerek közül megemlíthetők az alkálifém-halogenidek, például nátrium- és kálium-jodid és nátrium- és kálium-bromid. Előnyösen kálium-jodidot használunk.

Az alkalmas oldószerek közül megemlíthetők a poláros aprotikus anyagok, például dimetil-formamid, dimetil-acetamid és hexametil-foszforstriamid. Előnyös a dimetil-formamid. A hőmérséklet, amelyen a kondenzálást végezzük, nem döntő. Kíváncs az azonban a reakciót 50 és 130 °C között végezni, hogy megfelelő konverziós sebességet biztosítsunk. A reakció hőmérsékletét előnyösen 80 és 110 °C között választjuk meg.

45 Előnyös az a (III) általános képletű 4-fluor-benzoi-alkil-halogenid-etilén-glikol-ketál, ahol Y jelentése klór-atom.

A (IV) általános képletű benzizoxazol etilén-ketál csoportjának hidrolízisét kényelmesen elvégezzük ismert módszerekkel, például ásványi savval, sósavval, alkanolban, például metanolban, magasabb vagy szobahőmérsékleten, például a reakciórendszer reflux hőmérsékletén.

55 R helyén (3) általános képletű csoportot tartalmazó – n jelentése a fenti – (I) általános képletű 3-[1-(6-fluor-1, 2-benzizoxazolil-3-alkil) - 4-piperidil]-1,2-benzizoxazolok előállítására egy (II) általános képletű 3-(1-szubsztituálatlan-4-piperidil)-1,2-benzizoxazolil egy (VI) általános képletű 3-(ω-halogén-alkil)-6-fluor-1,2-benzizoxazollal – ahol Y jelentése bróm- vagy klóratom és n jelentése a fenti – előnyösen egy olyan (VI) általános képletű halogén-alkil-benzizoxazollal – ahol Y jelentése klóratom – kondenzálunk alkálifém-karbonát vagy alkálifém-hidrogén-karbonát, előnyösen kálium-karbonát

vagy nátrium-hidrogén-karbonát savmegkötőszert, alkálifém-halogenid, előnyösen kálium-jodid mint reakcióelősegítőszert jelenlétében, aprotikus poláros oldószerben, előnyösen dimetil-formamidban, kondenzálási hőmérsékleten, előnyösen 80–100 °C között.

R helyén (4) általános képletű csoportot – ahol R_1 , és n jelentése a fenti – tartalmazó (I) általános képletű 3- ω -[4-(1,2-benzizoxazol-3-il) - piperidil] -alkil -indolok előállítására, azaz az indol-3-il-alkil-csoport bevezetésére egy (II) általános képletű 3-(1-szubsztituátlan-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol – ahol X jelentése a fenti – egy (VII) általános képletű 3-(fenil-szulfonil-alkil)-indollal vagy 3-(alkil-fenil-szulfonil-alkil)-indollal – ahol Z jelentése (7) általános képletű csoport, ahol R' jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, és R_1 , és n jelentése a fenti – reagáltatunk.

A (7) általános képletű fenil-szulfonil-csoportot kizárító reakciót úgy végezzük, hogy egy (II) általános képletű N-szubsztituátlan piperidint (VII) általános képletű szulfonil-vegyülettel reagáltatunk aprotikus poláros oldószerben, például dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban vagy hexametil-foszfor-sav-triamidban, vagy alkanonban például acetonban, 2-butanonban, 3-pentanonban vagy előnyösen dimetil-formamidban és 2-butanonban, savmegkötőszert, például alkálifém-karbonát, például nátrium- vagy kálium-karbonát vagy alkálifém-hidrogén-karbonát jelenlétében, előnyösen kálium-karbonátban és nátrium-hidrogén-karbonátban, 70–110 °C-on, előnyösen 90 °C hőmérsékleten, ha aprotikus poláros oldószerrel használunk és a rendszer reflux hőmérsékletén, ha oldószerként alkanolt alkalmazunk.

Előnyös reakciópartner az a (VII) általános képletű fenil-szulfonil-alkil-indol, ahol R' jelentése hidrogénatom.

R helyén (5) általános képletű 1,3-dihidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il-alkil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű 3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazolok előállítására – ahol n jelentése a fenti – egy (II) általános képletű N-szubsztituátlan piperidint egy (VIII) általános képletű 1-(ω -halogén-alkil)-1,2-dihidro-2H-benzimidazol-2-onnal reagáltatunk – ahol Y jelentése bróm- vagy klóratom, és n jelentése a fenti – oldószerként bázis jelenlétében. Bázisként alkálifém-karbonátokat, például nátrium- vagy kálium-karbonátot, alkálifém-hidrogén-karbonátot, például nátrium- vagy kálium-hidrogén-karbonátot használunk. Előnyös a nátrium- és kálium-karbonát. Megfelelő oldószerként megemlíthetők az alkanonok, például aceton, 2-butanon vagy 4-metil-2-pentanon, előnyösen 4-metil-2-pentanon. A reakció megkönnyítésére például alkálifém-halogenidet, mint például kálium- vagy nátrium-jodidot használhatunk. Bár a reakció könnyen lejátszódik mérsékelt hőmérsékleten, magasabb hőmérsékleten is végezhetjük, például a rendszer reflux hőmérsékletén, és ezáltal a konverziót meggyorsítjuk.

Előnyösen olyan (VIII) általános képletű 1-(ω -klór-alkil)-1,2-dihidro-2H-benzimidazol-2-on-t használunk, ahol a képletben Y jelentése klóratom.

A (IX) általános képletű vegyület előállítására, azaz 4,4-bisz(4-fluor-fenil)-1-butil-csoport bevitelére egy 3-(1-szubsztituátlan-4-piperidil)-1,2-benzizoxazolba, egy (I) általános képletű 3-(1-szubsztituátlan-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol – ahol X jelentése a fenti – egy (X) általános képletű 4,4-bisz(4-fluor-fenil)-butil-halogeniddel –

ahol Y jelentése klór- vagy brómatom – reagáltatunk aprotikus poláros oldószerben, például dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, hexametil-foszfor-sav-triamidban, savmegkötőszert, például alkálifém-karbonát, például nátrium- vagy kálium-karbonát, vagy alkálifém-hidrogén-karbonát, pl. nátrium- vagy kálium-hidrogén-karbonát jelenlétében. Oldószerként előnyösen dimetil-formamidot és savmegkötőszerként előnyösen kálium-karbonátot vagy nátrium-hidrogén-karbonátot használunk. A reakció megkönnyítésére például alkálifém-halogenidet, például nátrium- vagy kálium-jodidot használunk. A reakciót meggyorsítja a magasabb hőmérséklet is, így 50–120 °C-on végezhetjük a reakciót, bár a reakció hőmérséklete nem döntő.

A (IV) általános képletű 3-[1-(4-fluor-benzoil)-alkil-4-piperidil]-1,2-benzizoxazol-etilén-ketálok és az (V) általános képletű 3-[1-(4-fluor-benzoil-alkil)-4-piperidil]-1,2-benzizoxazolok előállításához szükséges (III) általános képletű 4-fluor-benzoil-alkil-halogenid-etilén-glikol-ketálokat a kereskedelmi forgalomban levő (XI) általános képletű ω -halogén-4-fluor-butyro- vagy propiofenonokból állíthatjuk elő – ahol Y jelentése klór- vagy brómatom és n jelentése 2 vagy 3 – irodalmilag ismert módszerrel. Így például a γ -klór-4-fluor-butyrofenont etilén-glikollal reagáltathatjuk ásványi sav, például kénsav jelenlétében R. B. Wagner és H. D. Zook („Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley and Sons, Inc., New York, N. Y., 1953, 262. és 263. oldal) szerint γ -klór-4-fluor-butyrofenon-etilén-ketált kapunk.

A (VI) általános képletű 3-(ω -halogén-alkil)-6-fluor-1,2-benzizoxazol kiindulási anyagokat az (I) általános képletű 3-[1-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-alkil)-4-piperidil]-1,2-benzizoxazolok előállításához a 257 698 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés szerint kapjuk.

Az (I) általános képletű 3- ω -[4-(1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidil-1-il]-alkil -indolok előállításához szükséges (VI) általános képletű 3-(fenil-szulfonil-alkil)-indolok és 3-(alkil-fenil-szulfonil-alkil)-indolok előállítása ismert módon történik, oly módon, hogy egy (12) általános képletű hidrazint – (13) általános képletű ketosavval vagy aldehidsavval – ahol R_1 jelentése rövidszénláncú alkilcsoport és n jelentése 2 vagy 3 – reagáltatunk. Fischer-féle indol-szintézis körülményei között (R. B. Wagner és H. D. Zook, ibid., 844. oldal). Így (15) általános képletű indol-3-il-alkánsav-észtert kapunk – ahol R_1 , és n jelentése a fenti és R_6 jelentése alkilcsoport – majd a kapott (15) általános képletű vegyület észter-csoportját lítium-alumínium-hidriddel redukáljuk és így (16) általános képletű indol-3-il-alkanolt kapunk – ahol R_1 , és n jelentése a fenti – (R. B. Wagner és H. D. Zook, ibid., 155. oldal), mely utóbbit (18) általános képletű szulfonil-származékká alakítunk (17) általános képletű szulfonil-halogenid segítségével – ahol R_7 jelentése fenil- vagy alkil-fenil-csoport és V jelentése klór- vagy brómatom (R. B. Wagner és H. D. Zook, ibid., 823. oldal) (1. reakcióvázlat).

Az (I) általános képletű 3- ω -[1,3-dihidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il-alkil]-4-piperidil]-1,2-benzizoxazolok előállításához szükséges (VIII) általános képletű 1-(ω -halogén-alkil)-1,2-dihidro-2H-benzimidazol-2-onokat J. Davall és D. H. Lang módszere szerint állítjuk elő, lásd J. Chem. Soc., 314 (1960) és J. Vandenmark és tsai szerint, lásd 4 066 772 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírást.

Az (I) általános képletű 3-(1-[4,4-bisz(4-fluor-fenil)-1-alkil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazolak előállításához szükséges (X) általános képletű halogén-1,1-bisz(4-fluor-fenil)-alkánokat a 3 238 216 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás szerint, valamint a Chem. Abs., 65, 8922f (1966) szerint állítjuk elő. Így például a (19) képletű ciklopropil-etil-karboxilátot a (20) képletű 4-fluor-bróm-magnézium-benzol Grignard-reagenssel kezeljük és a kapott (21) képletű karbinolt tionil-halogeniddel kezeljük, így (22) képletű butenil-kloridot kapunk. A (22) képletű butenil-kloridot katalitikusan hidrogénezve (23) képletű 4,4-bisz(4-fluor-fenil)-butil-kloridot kapunk (2. reakcióvázlat). A (II) általános képletű vegyületeket például a következő reakciókkal állítjuk elő:

Egy (XII) általános képletű 4-klór-N-alkil-piperidint – ahol R jelentése rövidszálancú alkilcsoport – konvencionális Grignard technikával (XIII) általános képletű benzonitrilrel kondenzálunk – ahol X jelentése rövidszálancú alkoxycsoport vagy halogénatom vagy hidroxilcsoport, m jelentése 0, 1 vagy 2 és Z jelentése halogénatom – és az így kapott (XIV) általános képletű 4-benzoil-N-alkil-piperidint ciklizáljuk oly módon, hogy a vegyületet hidroxil-amin sóval mint bázissal kezeljük megfelelő oldószerben, és így (I) általános képletű 3-(1-alkil-4-piperidil)-1,2-benzizoxazolt kapunk.

A 3-(1-szubsztituálatlan-4-piperidil)-1,2-benzizoxazolt a fenti vegyület dezalkilezésével állítjuk elő, oly módon, hogy az 1-alkil-piperidint halogénhangyasav-fenil-észterrel kezelve (XV) általános képletű vegyület kvaterner piperidinium sóját kapjuk, melyet izolálás nélkül alakítunk át (XVI) általános képletű piperidin-karbonsav-fenil-észterre. Az így kapott vegyületet (II) általános képletű vegyületté hidrolizáljuk.

A 3-(1-szubsztituálatlan-4-piperidil)-1,2-benzizoxazolatok pszichózisok kezelésére használhatjuk, mert képesek említi állapotoknál neuroleptikus reakciók kiváltására.

A neuroleptikus hatást máshogyan kísérlettel határoztuk meg hasonló módszerrel, mint amelyet P. Protais és tsai írtak le [Psychopharmacol., 50, 1 (1976), és B. Costall, Eur. J. Pharmacol., 50, 39 (1978)] irodalmi helyen.

23–27 g testsúlyú, hímimű CK-1 egereket standard laboratóriumi körülmények között tartottunk csoportokra osztva. Az egereket egyenként 10X10X25 cm-es drótháló kalitkákba helyeztük és egy órát hagyjuk alkalmazkodni az új környezethez. Ezután szubkután 1,5 mg/kg dózis apomorfint fecskendezünk az egerekbe és ez a dózis valamennyi állatnál 30 percig tartó máshást idéz elő. A neuroleptikus hatásra vizsgált anyagokat intraperitoneálisan fecskendezzük be 30 perccel az apomorfinos fecskendezés előtt 10 mg/kg szkrinelő dózisban.

A máshás kiértékelésére az apomorfin adagolás után 10, 20 és 30 perccel olvassuk le az eredményeket, a következő értékelési lista szerint:

Máshási viselkedés	Skála
4 láb lent (máshás nincs)	0
2 láb a falon (ágaskodás)	1
4 láb a falon (teljes máshás)	2

Az apomorfin injekció előtt máshó egereket elkülönítjük.

Az apomorfin hatására teljesen máshó egerek a ketrec falán lógnak hosszabb ideig. Ezzel ellentétben a motor-

stimulálás következtében máshó egereknél ez a máshás csak néhány másodpercig tart.

Az egyes egereknél a máshással elért pontszámokat összeadtuk (maximális pontszám: három kísérletnél egyenként 6) és a kontroll-csoport maximális pontszámát 100 %-nak vettük (az oldószer adagolása intraperitoneálisan és az apomorfin adagolás szubkután történt). A találmány szerint előállított 4-piperidil-1,2-benzizoxazolak, valamint ismert neuroleptikumok ED₅₀ értékeit 95 %-os megbízhatósági határok között lineáris regressziós analízissel számítottuk ki. Az eredményeket az alábbi táblázat mutatja.

15

Táblázat

Vegyület	Neuroleptikus hatás (ED ₅₀ mg/kg)
20 3-[1-(4-fluor-benzil)-propil-4-piperidil]-6-klór-1,2-benzizoxazol-hidroklorid	0,27
25 6-fluor-3-(1-[4,4-bisz(4-fluor-fenil)-1-butil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidrobromid	0,58
3-(1-[1,3-dihidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il-etil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidrobromid	7,7
30 3-[1-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-propil)-4-piperidil]-5-fluor-1,2-benzizoxazol-hidroklorid	3,4
3-(3-[4-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidil]-propil)-2-metil-indol-hidroklorid	0,16
35 3-(1-[1,3-dihidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il-propil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol	0,36
3-[1-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-propil)-4-piperidil]-5-metoxi-1,2-benzizoxazol-hidrobromid	7,23
40 6-klór-3-(1-[4,4-bisz(4-fluor-fenil)-1-butil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidroklorid	6,4
45 3-(1-[4,4-bisz(4-fluor-fenil)-1-butil]-4-piperidil)-5-fluor-1,2-benzizoxazol-hidroklorid	1,6
haloperidol (standard)	0,11
szulpiird (standard)	14,5

50

A találmány szerint az alábbi vegyületeket is előállítjuk:

- a) 3-[1-(4-fluor-benzil)-propil]-4-piperidil-1,2-benzizoxazol;
- 55 b) 3-[1-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-propil)-4-piperidil]-1,2-benzizoxazol;
- c) 3-(2-[4-(1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidil]-etil)-2-metil-indol;
- d) 3-(3-[4-(1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidil]-propil)-indol;
- 60 e) 3-(3-[4-(1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidil]-propil)-1-metil-indol;
- f) 3-(3-[4-(1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidil]-propil)-5-metil-indol;

g) 3-(3-[4-(1,2-benzizoxazol-3-il)-piperid-1-il]-propil)-6-klór-indol;

h) 3-(1-[1,3-dihidro-3-metil-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il-propil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol;

i) 3-(1-[1,3-dihidro-6-klór-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il-propil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol;

j) 3-1-[1,3-dihidro-5-metil-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il-propil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol; és

k) 3-[1-(4-fluor-benzoil-propil)-4-piperidil]-5-metil-1,2-benzizoxazol.

A találmány szerint előállított 3-(1-szubsztituált-4-piperidil)-1,2-benzizoxazolonak antipszichotikus reakció kiváltására orálisan, parenterálisan vagy intravénásan 0,01–50 mg/testsúly kg napi dózisban adagolhatjuk. Különösen előnyös hatásos mennyiség a 25 mg/testsúly kg naponta. A találmány szerinti hatóanyagokat azonban az egyéni szükségletnek megfelelően és az orvos megítélése szerint ettől eltérő adagolásban is adagolhatjuk. Az adagolás különböző módon történhet, például orálisan kapszula vagy tableta formájában, parenterálisan steril oldat vagy szuszpenzió formájában és bizonyos esetekben intravénásan steril oldatok formájában. A gyógyszerkészítményekben használhatjuk a szabad bázist, de gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik formájában is, amikor stabil készítményre, kristályosítható készítményre vagy jobban oldódó készítményre van szükség.

Gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóként használhatjuk az ásványi savak, például sósav, kénsav, salétromsav vagy egyértékű karbonsavak, például ecetsav, propionsav vagy kétértékű karbonsavak, például maleinsav, fumsav vagy háromértékű karbonsavak, például karboxi-borostyánkősav, citromsav stb. sóit.

A hatóanyagokat orálisan, például inert hígítóval vagy ehető hordozóval összekeverve adagolhatjuk, zselatin-kapszulák vagy tabletták formájában is használhatók. Orális gyógyászati alkalmazás céljából a fenti hatóanyagokat segédanyagokkal keverjük össze és tableta, kapszula, elixír, szuszpenzió, szirup, ostya, rágógumi vagy pasztilla formájában adagolhatjuk. A készítmények hatóanyag-tartalma legalább 0,5 %, de az adagolási formától függően változhat és egységenként előnyösen 4–75 súly% között lehet. Az előnyös készítmények orális dózisége 1–300 mg hatóanyagot tartalmaz.

A tabletták, pirulák, kapszulák és pasztillák a következő komponenseket tartalmazhatják: kötőanyagot, például mikrokristályos cellulózt, tragantmégát vagy zselatint, továbbá keményítőt vagy laktózt; szétesést elősegítő szerként aliginsavat, kukoricakeményítőt; csúszást elősegítő anyagként magnézium-sztearátot vagy kolloid-szilícium-dioxidot; édesítőszerként például szacharózt vagy szacharint vagy ízesítőszerként fodormentát, metil-szalicilátot vagy narancsízest. Ha a dózisége kapszula, akkor tartalmazhat a fenti anyagokon kívül folyékony hordozót, például zsírolajat is. Más dózisége formák különböző anyagokat tartalmazhatnak, melyek a dózisége fizikai formáját változtatják. Tartalmazhatnak például bevonóanyagot. A tablettákat vagy pirulákat bevonhatjuk cukorral, sellakkal vagy más bevonószerezrel. A szirup a hatóanyagokon kívül édesítőszerként szacharózt és más tartósítószerrel, festéket és színezéket, valamint ízesítőszereket tartalmazhat. A fenti anyagokkal szemben támasztott követelmény, hogy gyógyászatilag tiszták és nem-toxikusak legyenek a felhasznált mennyiségben.

Parenterális gyógyászati alkalmazásra a hatóanyagokat oldatban vagy szuszpenzióban készíthetjük ki. Ezek a készítmények legalább 0,1 % hatóanyagot tartalmaznak, de ennek mennyisége előnyösen 0,5 és 50 súly% között változhat. Az előnyös készítmények parenterális dózisége 0,5–100 mg hatóanyagot tartalmaz.

Az oldatok vagy szuszpenziók tartalmazhatnak steril hígítót, például injekciós vizet, fiziológiás sóoldatot, szilárd olajokat, polietilén-glikolokat, glicerint, propilén-glikolt vagy más szintetikus oldószereket; antibakteriális szereket, például benzil-alkoholt vagy metil-parabéneket; antioxidánsokat, például aszkorbinsavat vagy nátrium-hidrogén-szulfidot; kelátképző szereket, például etilén-diamin-tetraecetsavat; puffereket, például acetátokat, citrátokat vagy foszfátokat és toluolbeállító szereket, például nátrium-kloridot vagy dextrózt. A parenterális készítményt ampullákban, eldobható fecskendőkben vagy többszörösen használható üveg vagy műanyag ampullákban készíthetjük ki.

A találmány további részleteit az alábbi példákkal szemléltetjük. A félig telített nátrium-klorid-oldatot úgy állítjuk elő, hogy telített nátrium-klorid-oldathoz egyenlő térfogatban vizet adunk.

1. példa

3 [1-(4-fluor-benzoil-propil)-4-piperidil]-1,2-benzizoxazol-hidrogén-klorid

4,3 g 3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol, 5,5 g nátrium-hidrogén-karbonátot, 3,0 g kálium-jodidot és 5,7 g γ -klór-4-fluor-butiropfenon-etilén-glikol-ketált 90 ml dimetil-formamidban keverünk 20 óra hosszat 80 °C-on. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, leszűrjük és 1 liter vízbe öntjük, háromszor extraháljuk éterrel. Az étert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a maradékot szobahőmérsékleten 15 percig keverjük 100 ml metanolban és 50 ml 3 n sósavban. A reakcióelegyet leszűrjük. A szilárd anyagot éterben feloldjuk és előzőleg az éterbe sósavgázt buborékoltatunk. A csapadékot leszűrjük és kétszer kristályosítjuk át etanolból. 3,0 g (37 %) terméket kapunk, op.: 231–233 °C.

Analízis a $C_{22}H_{23}FN_2O_2HCl$ képletre

számított: C = 65,85 %; H = 6,00 %; N = 6,96 %;
talált: C = 65,77 %; H = 5,99 %; N = 7,00 %.

2. példa

3-[1-(4-fluor-benzoil-propil)-4-piperidil]-6-fluor-1,2-benzizoxazol-hidrogén-klorid

a) 3,95 g 3-(4-piperidil)-6-fluor-1,2-benzizoxazol, 5,0 g nátrium-hidrogén-karbonát, 2,7 g kálium-jodid és 5,2 g γ -klór-4-fluor-butiropfenon-etilén-glikol-ketál elegyet 81 ml dimetil-formamidban keverjük 20 óra hosszat 80–90 °C-on, majd leszűrjük és 1,2 liter víz, 300 ml telített nátrium-klorid-oldat és 40 ml etanol elegyében öntjük. Az olajat összegyűjtjük, feloldjuk 50 ml diklór-metánban és az oldatot 100 ml kálium-karbonáttal és 200 ml vízzel mossuk. Bepárlás után 7,8 g 3-[1-(4-fluor-benzoil-propil)-4-piperidil]-6-fluor-1,2-benzizoxazol-etilén-ketált kapunk olaj formájában.

b) 7,8 g ketált 300 ml metanol és 150 ml sósav ele-

gyében szobahőmérsékleten keverjük 15 percig és visszafolyatódó hűtő alatt szintén 15 percig. 20 perc múlva 300 ml metanol-víz elegyét desztilláljuk le. Egyforma rézletekben 80 °C-on 2,5 liter forró vizet adunk hozzá és háromszor dekantáljuk. A szuszpenziót leszűrjük és háromszor extraháljuk 1600 ml éterrel. A vizes fázist nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, háromszor 2 liter diklór-metánnal extraháljuk és az oldószerek bepárlása után maradékot kapunk, melyet izopropanolból átkristályosítunk és így 2,1 g (31,3 %) szabad bázist kapunk, amely 101–103 °C-on olvad.

c) 3,1 g bázismintát feloldunk 80 ml metanolban és 1,5 ml koncentrált sósavat adunk hozzá. 5 perc múlva az oldatot vákuumban bepároljuk és 80 ml benzolt adagolunk hozzá. A benzol lepárlása után a maradékot 100 ml éterrel eldörzsöljük és 100 ml metanol és 40 ml izopropanol elegyből átkristályosítjuk. 2,53 g hidrogénklór-sót kapunk, amely 224–225 °C-on olvad. Az anyalúgokból további 0,42 g-ot kapunk. Össztermelés 2,95 g (39,2 %).

Analízis: a $C_{22}H_{22}F_2N_2O_2HCl$ képlet alapján

számított: C = 62,80 %; H = 5,27 %; N = 6,65 %;

Cl = 8,42 %;

talált: C = 62,35 %; H = 5,50 %; N = 6,56 %;

Cl = 8,21 %.

3. példa

3-[1-(4-fluor-benzoil-propil)-4-piperidil]-6-klór-1,2-benzizoxazol-hidrogénklór

4,26 g 3-(4-piperidil)-6-klór-1,2-benzizoxazol, 2,3 g vízmentes kálium-karbonát és 6,3 g γ -klór-4-fluor-buti-rofenon-etilén-ketál elegyét 45 ml dimetil-formamidban keverjük 5,5 óra hosszat 100–110 °C-on, majd lehűtjük 20 °C-ra és 35 ml dimetil-formamidot vákuumban desztillálunk. A maradékot 800 ml félig telített nátrium-klorid-oldathoz és 40 ml etanolhoz adjuk. Az olajat elkülönítjük és háromszor eldörzsöljük 600 ml vízzel, majd feloldjuk 300 ml diklór-metánban. Az oldatot 350 ml félig telített nátrium-klorid-oldattal és vízzel mossuk és 200 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített diklór-metános extraktumokat desztillálva 9,7 g 3-[1-(4-fluor-benzoil-propil)-4-piperidil]-6-klór-1,2-benzizoxazol-etilén-ketált kapunk. 9,7 g ketál fenti minta 80 ml metanollal, 15 ml vízzel és 7,5 ml koncentrált sósavval készített elegyét visszafolyatódó hűtő alatt melegítjük 1 óra hosszat. A metanolt és a vizet ledesztilláljuk. 80 ml benzol hozzáadása után az elegyet desztilláljuk. A maradékot kétszer eldörzsöljük 100 ml éterrel. A maradékot 200 ml izopropanolban és 150 ml metanolban oldjuk. Az oldószereket lassan ledesztilláljuk, mintegy 100 ml végső térfogatra, eközben a hidrogénklór-só kiválik. 18 óra múlva a szilárd anyagot elkülönítjük, izopropanollal mossuk és szárítjuk. 50 ml izopropanol és 20 ml metanol elegyből, majd 30 ml izopropanol és 20 ml etanol, valamint 100 ml éter elegyből átkristályosítva 4,5 g (57,2 %) terméket kapunk, amely 234–235 °C-on olvad.

Analízis: a $C_{22}H_{23}FCl_2N_2O_2$ képlet alapján

számított: C = 60,41 %; H = 5,30 %; N = 6,45 %;

talált: C = 60,65 %; H = 5,41 %; N = 6,29 %.

4. példa

3-(1-[4,4-bisz(4-fluor-fenil)-1-butil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidroklorid

3,94 g 3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidroklorid, 4,60 g 4-klór-1,1-bisz(4-fluor-fenil)-bután, 4,95 g vízmentes kálium-karbonát, néhány kálium-jodid kristály és 85 ml dimetil-formamid elegyét 90 °C-on keverjük és melegítjük 8 óra hosszat, majd szobahőmérsékleten egész hétvégén. Az elegyet vízbe öntjük és etilacetáttal és telített nátrium-klorid-oldattal extraháljuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítva olajat kapunk. Az oldajat vízmentes dietil-éterben feloldjuk és telített hidrogén-klorid/éter oldatot csepegtetünk hozzá és így egy gumiszerű termék válik ki. Ezt a terméket etilacetát és éter elegyből átkristályosítjuk és így szilárd anyagot kapunk. Az anyalúgot besűrítve további terméket kapunk. Ezeket egyesítjük és kétszer átkristályosítjuk etilacetát és éter elegyből. 2,35 g (29,5 %) terméket kapunk, amely 156–157 °C-on olvad.

Analízis: a $C_{28}H_{28}F_2N_2OHCl$ képlet alapján

számított: C = 69,63 %; H = 6,05 %; N = 5,80 %;

talált: C = 69,65 %; H = 6,10 %; N = 5,94 %.

5. példa

6-fluor-3-(1-[4,4-bisz(4-fluor-fenil)-1-butil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidrogénbromid

3,9 g 6-fluor-3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidrogénklór, 5,5 g 4-klór-1,1-bisz(4-fluor-fenil)-bután, 5,5 g vízmentes kálium-karbonát és 45 ml dimetil-formamid elegyét 100 °C-on 8 óra hosszat keverjük és melegítjük. A reakcióelegyet vízbe öntjük és a vizes elegyet éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot vízzel mossuk és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az étert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és így olajat kapunk. Az olajat éterben feloldjuk és sósav hozzáadásával gumiszerű termék válik ki. Ezt a terméket etilacetáttal eldörzsöljük és így szilárd anyagot kapunk. A sötét szabad bázissá alakítjuk nátrium-hidroxid-oldattal és 100 g szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként kloroformot használunk. A kapott olajat abszolút éterben feloldjuk és telített etanolos hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá, ameddig a kicsapódás nem fejeződik be. A terméket etanol és éter elegyből átkristályosítjuk, 2,2 g (26,8 %) terméket kapunk, amely 202–204 °C-on olvad.

Analízis: a $C_{28}H_{27}F_3N_2OHBr$ képlet alapján

számított: C = 61,65 %; H = 5,17 %; N = 5,14 %;

talált: C = 61,61 %; H = 5,23 %; N = 4,99 %.

6. példa

3-(1-[4,4-bisz(4-fluor-fenil)-1-butil]-4-piperidil)-5-fluor-1,2-benzizoxazol-hidrogénklór

3,3 g 5-fluor-3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidrogénklór, 3,9 g 4-klór-1,1-bisz(4-fluor-fenil)-bután, 3,9 g vízmentes kálium-karbonát, néhány kálium-jodid kristály és 65 ml dimetil-formamid elegyét nitrogén-atmoszférában keverjük 8 óra hosszat 90 °C-on. A reakcióelegyet

vízbe öntjük és a vizes szuszpenziót etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel, telített konyhasó-oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert bepárolva olajat kapunk, melyet étérsav eleggyel hidrogénklorid-sóvá alakítunk. A só két-szer átkristályosítjuk etanol és éter elegyéből, majd etanolból és 2,1 g (32,3 %) terméket kapunk, amely 190–192 °C-on olvad.

Analízis: a $C_{27}H_{27}F_3N_2O \cdot HCl$ képlet alapján:

számított: C = 67,12 %; H = 5,63 %; N = 5,59 %;
talált: C = 66,45 %; H = 5,62 %; N = 5,97 %.

7. példa

3-(1-[4,4-bisz(4-fluor-fenil)-1-butil]-4-piperidil)-5-metoxi-1,2-benzizoxazol-hidrogénbromid

3,5 g 5-metoxi-3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidrogénklorid, 3,9 g 4-klór-1,1-bisz(4-fluor-fenil)-bután, 3,9 g vízmentes kálium-karbonát, néhány kálium-jodid kristály és 65 ml dimetil-formamid elegyét 90 °C-on keverjük és melegítjük 8 óra hosszat. A reakcióelegyet vízbe öntjük és a vizes elegyet etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos extraktumot vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. Olajat kapunk, melyet szilikagél-oszlopon (90 g) leszűrünk és eluálószerként acetont használunk. Az olajat vízmentes éterben feloldjuk és a só kicsapására telített hidrogén-bromid/éter oldatot adunk hozzá. A só két-szer átkristályosítjuk metanol és éter elegyéből. 2,8 g (38,8 %) terméket kapunk, amely 214–216 °C-on olvad.

Analízis: a $C_{29}H_{30}F_2N_2O_2 \cdot HBr$ képlet alapján

számított: C = 62,48 %; H = 5,61 %; N = 5,03 %;
talált: C = 62,47 %; H = 5,67 %; N = 5,03 %.

8. példa

3-(1-[4,4-bisz(4-fluor-fenil)-1-butil]-4-piperidil)-5-hidroxi-1,2-benzizoxazol-hidrogénklorid

1,5 g 5-hidroxi-3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidrogénbromid, 0,84 g nátrium-hidrogén-karbonát, 25 ml dimetil-formamid, néhány kálium-jodid kristály és 1,4 g 4-klór-1,1-bisz(4-fluor-fenil)-bután elegyét 90 °C-on keverjük 8 óra hosszat. Az elegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, majd vízbe öntjük és a vizes elegyet etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos oldatot vízzel és telített nátrium-karbonát-oldattal mossuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott terméket éterrel eldörzsöljük és leszűrjük. A szűrési maradékot részben feloldjuk etanolban és telített metanol-hidrogénklorid oldatot adunk hozzá, majd melegítéssel oldatot kapunk. A só éter hozzáadásával csapjuk ki. Etanol és éter elegyéből két-szer átkristályosítva 1,0 g (40 %) terméket kapunk, amely 234–236 °C-on olvad.

Analízis: a $C_{28}H_{28}F_2N_2O_2 \cdot HCl$ képlet alapján:

számított: C = 67,39 %; H = 5,86 %; N = 5,62 %;
talált: C = 67,24 %; H = 5,86 %; N = 5,44 %.

9. példa

5-klór-3-(1-[4,4-bisz(4-fluor-fenil)-1-butil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidrogénklorid

16,5 g 6-klór-3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol, 22,4 g 4-klór-1,1-bisz(4-fluor-fenil)-bután, 22,0 g kálium-karbonát és 200 ml dimetil-formamid elegyét 75 °C-on keverjük és melegítjük 5 óra hossza. A reakcióelegyet hagyjuk lehűlni, majd leszűrjük. A szűrletet vákuumban olajjára sűrítjük, melyet 300 ml éterben felvesszünk és azonos adag telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Az éteres réteget vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban olajjára koncentrálnak. Az olajat feloldjuk 65 ml etanolban, az oldatot lehűtjük és 20 ml sósavval telített étert csepegtetünk hozzá. 400 ml éter hozzáadásával az elegy megzavarosodik. Az oldatot oltókristállyal beoltjuk, majd fél óra hosszat keverjük és így só-t kapunk. 800 ml etanol és éter 3:5 arányú elegyéből átkristályosítva 11,3 g (31 %) terméket kapunk, amely 205–207 °C-on olvad.

Analízis: a $C_{28}H_{27}ClF_2N_2 \cdot OHCl$ képlet alapján:

számított: C = 64,99 %; H = 5,45 %; N = 5,41 %;
talált: C = 64,75 %; H = 5,43 %; N = 5,51 %.

10. példa

5,6-dimetoxi-3-(1-[4,4-bisz(4-fluor-fenil)-1-butil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidrobromid

7,60 g 5,6-dimetoxi-3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidrogénbromid, 3,30 g kálium-karbonát, 0,25 g kálium-jodid, 2,20 g 4-klór-1,1-bisz(4-fluor-fenil)-bután és 75 ml dimetil-formamid elegyét 90 °C-ra melegítjük 8 óra hosszat és szobahőmérsékleten melegítjük egész éjjel. A reakcióelegyet 500 ml vízbe öntjük és éterrel extraháljuk. Vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott olajat szilikagél-oszlopon (25:1) kromatografáljuk, azaz 25 g szilikagél használunk 1 g oszlopon leszűrt olajra, és eluálószerként diklór-metánt használunk. Az eluálószerrel lepároljuk és a maradékot feloldjuk éterben, hozzá-csepegtetünk telített hidrogén-bromid/éter oldatot és így kicsapjuk a só-t. A só-t elkülönítjük és 3,0 g éterrel mossuk Toluol és éter elegyéből átkristályosítva 2,2 g (48,3 %) terméket kapunk, op.: 195–197 °C.

Analízis: a $C_{30}H_{32}F_2N_2O_3 \cdot HBr$ képlet alapján:

számított: C = 61,34 %; H = 5,45 %; N = 4,77 %;
talált: C = 61,18 %; H = 5,66 %; N = 4,65 %.

11. példa

3-(3-[4-(1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidil]-propil)-2-metil-indol

1,67 g 3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidroklorid, 2,47 g 2-metil-3-(fenil-szulfonil-propil)-indol, 40 ml dimetil-formamid és 5,0 g kálium-karbonát elegyét nitrogén-áramban 90 °C-on keverjük 4 óra hosszat. A reakció-elegyet vízbe öntjük, a csapadékot etilacetáttal extraháljuk és az etilacetátos fázist telített nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott olajat

1,39 g egy előző, azonos körülmények között végrehajtott kísérletben kapott anyaggal egyesítjük és a mintát 120 g szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 1 %-os metanol-kloroform oldatot használunk. Az eluálószerzert lepároljuk és a maradékot kétszer átkristályosítjuk etanol és víz elegyéből. 1,60 g (15,4 %) terméket kapunk. Op.: 110–112 °C.

Analízis: a $C_{24}H_{27}N_3O$ képlet alapján:

számított: C = 77,18 %; H = 7,23 %; N = 11,25 %;
talált: C = 76,76 %; H = 7,29 %; N = 11,09 %.

12. példa

3- (3-[4-(6-fluor-1, 2-benzizoxazol-3-il)-piperid-1-il]-propil)-2-metil-indol

3,1 g 2-metil-3-(3-fenil-szulfonil-propil-indol), 2,1 g 6-fluor-3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidrogénklorid, 6,3 g kálium-karbonát és 50 ml 2-butanon kevert elegyét visszafolyató hűtő alatt 24 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet vízbe öntjük és a vizes elegyet diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószerzt csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott olajat izo-propil-éterrel eldörzsöljük és a szilárd anyagot elkülönítjük. A szilárd anyagot 1,6 g előző, azonos körülmények között végzett kísérletben készített mintával egyesítjük és az egyesített mintát 100 g szilikagél-oszlopon kromatografáljuk és eluálószerként 2 %-os metanol-kloroform elegyet használunk. Az eluálószerzert lepároljuk és a szilárd anyagot 125 ml toluolban feloldjuk és telített hidrogén-klorid/toluol oldatot adunk hozzá, amíg több csapadék már nem keletkezik. A csapadékot leszűrjük és szárítjuk. Acetonból átkristályosítva 2,7 g (31,5 %) terméket kapunk. Op.: 208–210 °C.

Analízis: a $C_{24}H_{26}FN_3O$ HCl képlet alapján

számított: C = 67,36 %; H = 6,36 %; N = 9,82 %;
talált: C = 67,30 %; H = 6,40 %; N = 9,60 %.

13. példa

3- (3-[4-(6-klór-1, 2-benzizoxazol-3-il)-piperid-1-il]-propil)-2-metil-indol

Nitrogén-áramban 27,0 g 3-(4-piperidil)-6-klór-1,2-benzizoxazol, 31,3 g 2-metil-3-(3-fenil-szulfonil-propil)-indol és 27,6 g vízmentes kálium-karbonát és 500 ml metil-etil-kezon kevert elegyét visszafolyató hűtő alatt melegítjük 6 óra hosszat. Az elegyet lehűtjük és 150 ml vízzel kezeljük. A szerves fázist elkülönítjük, vízzel extraháljuk és olajos maradékká koncentrálnak. A maradékot 50 ml etilacetátban feloldjuk és etilacetáttal töltött, 300 g szilikagél tartalmazó oszlopon abszorbeáltatjuk. Etilacetáttal eluáljuk, majd az eluátumot koncentrálnak, éterrel eldörzsöljük és 12,1 g (31 %) terméket kapunk. Kistérfogató toluolból átkristályosítva analitikai mintát kapunk. Op.: 108–110 °C.

Analízis: a $C_{24}H_{26}ClN_3O$ képlet alapján:

számított: C = 70,66 %; H = 6,42 %; N = 10,30 %;
talált: C = 70,76 %; H = 6,43 %; N = 10,25 %.

14. példa

3- (3- [4-(5-metoxi-1, 2-benzizoxazol-3-il)-piperid-1-il]-propil)-2-metil-indol-hidrogénklorid

5 4,0 g 2-metil-3-(3-fenil-szulfonil-propil)-indol, 3,0 g 5-metoxi-3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidrogénklorid, 8,0 g kálium-karbonát és 70 ml 2-butanon elegyét visszafolyató hűtő alatt melegítjük keverés közben és nitrogén-áramban visszafolyató hűtő alatt 16 óra hosszat melegítjük. A reakcióelegyet vízbe öntjük és a vizes szuszpenziót etilacetáttal extraháljuk. Az oldhatatlan anyagot összegyűjtjük és híg nátrium-hidroxiddal mossuk. Az etilacetátos extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószerzt vákuumban eltávolítva további terméket kapunk. Az egyesített szilárd anyagokat telített sósav-toluol oldattal kezelve sót kapunk. A sót acetonnal eldörzsöljük és etanol és éter elegyéből átkristályosítva etanolátot kapunk, amely habzás közben 163–165 °C-on olvad. Az alkoholátot acetonnitrilből átkristályosítjuk, majd a mintát 100 °C-on és kb. 1,33 mbar nyomáson szárítjuk, 1,60 g (33 %) terméket kapunk. Op.: 130–132 °C.

Analízis: a $C_{25}H_{29}N_3O_2$ HCl képlet alapján:

25 számított: C = 68,24 %; H = 6,87 %; N = 9,55 %;
talált: C = 68,16 %; H = 7,01 %; N = 9,31 %.

15. példa

3- (3- [4-(5-hidroxi-1,2-benzizoxazol-3-il)-piperid-1-il]-propil)-2-metil-indol-hidrogénklorid

35 3,4 g 5-hidroxi-3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidrogénklorid, 2,5 g nátrium-hidrogén-karbonát és 4,1 g (0,013 mól) 2-metil-3-(fenil-szulfonil-propil)-indol és 50 ml dimetil-formamid elegyét nitrogén-áramban 90 °C-on 4 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet vízbe öntjük és a szilárd anyagot elkülönítjük. A szilárd anyagot etilacetáttal eldörzsöljük és az éteres sósavat az etilacetáthoz adjuk, így kiválik a hidrogénklorid-só. A sót etanol és éter elegyéből átkristályosítjuk, etilacetáttal eldörzsöljük és 1,6 g (34,0 %) terméket kapunk, amely 230–232 °C-on olvad.

45 Analízis: a $C_{24}H_{27}N_3O_2$ HCl képlet alapján:

számított: C = 67,67 %; H = 6,63 %; N = 9,87 %;
talált: C = 67,29 %; H = 6,57 %; N = 9,74 %.

16. példa

3- (1-[1,3-dihidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il-propil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol

55 5,0 g 3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol nitrogén-atmoszférában kevert elegyéhez hozzáadunk 300 ml metil-izobutil-kezon, 0,41 g kálium-jodidot, 5,25 g nátrium-hidrogén-karbonátot és 4,93 g 1-(3-klór-propil)-1,2-dihidro-2H-benzimidazol-2-ont. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt melegítjük 6 óra hosszat és éjjel szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet vízbe öntjük, diklór-metánnal extraháljuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószerzt vákuumban eltávolítva szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot átalakítjuk hidrogén-bromid-sóvá és a szabad bázist regeneráljuk. 3,10 g min-

tát kétszer átkristályosítunk etilacetátból és így 2,10 g (22,6 %) terméket kapunk, amely 184–186 °C-on olvad.

Analízis: a $C_{22}H_{24}N_4O_2$ képlet alapján:

számított: C = 70,19 %; H = 6,43 %; N = 14,88 %;

talált: C = 70,27 %; H = 6,44 %; N = 14,81 %;

17. példa

3-(1-[1,3-dihidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il-etil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidrogénbromid

5,0 g 3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol nitrogénatmoszférában kevert elegyéhez hozzáadunk 4,60 g 1-(2-klór-etil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ont, 5,25 g vízmentes kálium-karbonátot, néhány kálium-jodid kristályt és 300 ml 4-metil-2-pentanont. A reakcióelegyet 500 ml vízbe öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános réteget telített nátrium-karbonát-oldattal mossuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott olajat etanolban feloldjuk és éter-hidrogénbromidos oldatot hozzácepegtetve szilárd anyagot kapunk. Etanol és éter elegyéből, majd metanolból átkristályosítva 2,20 g (20,1 %) terméket kapunk, amely 244–245 °C-on olvad.

Analízis a $C_{21}H_{22}N_4O_2$ HBr képlet alapján:

számított: C = 56,89 %; H = 5,23 %; N = 12,64 %;

talált: C = 56,62 %; H = 5,10 %; N = 12,49 %.

18. példa

6-klór-3-(1-[1,3-dihidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il-propil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidrogénbromid

Nitrogén-áramban 18,9 g 3-(4-piperidil)-6-klór-1,2-benzizoxazol, 16,9 g 1-(3-klór-propil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on, 17,0 g vízmentes nátrium-karbonát és 1,33 g porított kálium-jodid 1000 ml 2-metil-4-pentanonnal készített kevert elegyét visszafolyató hűtő alatt melegítjük 6 óra hosszat. Az oldószert eltávolítjuk, a maradékot 500 ml diklór-metánnal és 250 ml vízzel kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, háromszor mossuk telített nátrium-karbonát-oldattal és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk először 100 °C-os fürdőn, majd nagyvákuum-szivattyúval és így olajat kapunk, melyet 150 ml etanolban oldunk. Az oldatot lehűtjük, keverjük és eközben 50 ml etanolt, frissen telített gáz állapotú hidrogén-bormidot adunk hozzá 5 perc alatt. Több mint 1 órát hidegen keverjük, majd a sötét elkülönítjük, leszűrjük és kétszer mossuk etanollal. Szárítás után 16,0 g (53 %) terméket kapunk, amely bomlás közben 231–237 °C-on olvad.

Analízis a $C_{22}H_{23}ClN_4O_2$ HBr képlet alapján:

számított: C = 53,73 %; H = 4,92 %; N = 11,39 %;

talált: C = 53,47 %; H = 4,94 %; N = 11,16 %.

19. példa

6-klór-3-(1-[1,3-dihidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il-etil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidrogénklorid

Nitrogén-áramban 10,7 g 3-(4-piperidil)-6-klór-1,2-benzizoxazol, 8,3 g 1-(2-klór-etil)-1,3-dihidro-2H-benz-

imidazol-2-on, 9,54 g vízmentes nátrium-karbonát és 0,75 g porított kálium-jodid 500 ml 2-metil-4-pentanonnal készített kevert elegyét visszafolyató hűtő alatt melegítjük 6 óra hosszat és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot 300 ml diklór-metánnal és 300 ml vízzel kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük és háromszor mossuk telített nátrium-karbonát-oldattal, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk először 100 °C-os fürdőn, majd nagyvákuum-szivattyúval és olajat kapunk, melyet 70 ml etanolban oldunk melegítés közben. Az oldatot lehűtjük és mialatt 50 ml telített éteres sósavat adunk hozzá 10 perc alatt, az oldatot keverjük. További 150 ml étert adagolunk. A sötét összegyűjtjük, kétszer mossuk etanol és éter 1:4 arányú elegyével, majd kétszer éterrel, kétszer hexánnal és szárítás után 8,1 g (42 %) terméket kapunk, amely 252–254 °C-on olvad. Metanolból történő átkristályosítás után analitikai mintát kapunk, amely 253–255 °C-on olvad.

Analízis: a $C_{21}H_{21}ClN_4O_2$ HCl képlet alapján:

számított: C = 58,21 %; H = 5,12 %; N = 12,93 %;

talált: C = 58,06 %; H = 5,20 %; N = 12,97 %.

20. példa

5-fluor-3-(1-[1,3-dihidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il-propil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol

3,9 g 5-fluor-3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol, 3,8 g 1-(3-klór-propil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on, 2,7 g nátrium-karbonát, néhány kálium-jodid kristály és 140 ml 2-metil-4-pentanon elegyét keverjük és melegítjük visszafolyató hűtő alatt, nitrogén-atmoszférában 8 óra hosszat. Szobahőmérsékleten 12 óra hosszat keverjük az elegyet, majd leszűrjük és a szűrési maradékot 200 ml vízzel keverjük. A szilárd anyagot összegyűjtjük és szárítjuk. Metanol és dimetil-formamid, valamint víz elegyéből átkristályosítva 2,5 g (35,8 %) terméket kapunk. A terméket 1,0 g másik szarzból kapott termékkel egyesítjük és így összesen 3,5 g terméket kapunk, amely 202–204 °C-on olvad.

Analízis: a $C_{22}H_{23}FN_4O_2$ képlet alapján:

számított: C = 66,99 %; H = 5,88 %; N = 14,21 %;

talált: C = 66,91 %; H = 6,03 %; N = 14,10 %.

21. példa

6-fluor-3-(1-[1,3-dihidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il-propil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol

5,0 g 6-fluor-3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol, 1-(3-klór-propil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on, 4,8 g nátrium-karbonát, néhány kálium-jodid kristály és 175 ml 2-metil-4-pentanon elegyét visszafolyató hűtő alatt melegítjük 12 óra hosszat. Az elegyet vízbe öntjük és a szerves fázist elkülönítjük. A vizes elegyet diklór-metánnal extraháljuk és az előzőleg elkülönített szerves fázishoz adjuk. A szerves extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítva szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot Waters Prep 500 (két szilikagél-oszlopon) kromatografáljuk és 5 %-os metanol-diklór-metánnal eluáljuk. A kapott szilárd anyagot etanol és víz elegyéből, majd etanolból (csontszén) átkristályosítjuk, majd 2,4 g terméket kapunk, op.: 175–177 °C.

Analízis: a $C_{22}H_{23}FN_4O_2$ képlet alapján:

számított: C = 66,99 %; H = 5,88 %; N = 14,21 %;

talált: C = 66,95 %; H = 5,94 %; N = 13,88 %.

22. példa

6-metoxi-3-(1-[1,3-dihidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il-propil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol

4,1 g 6-metoxi-3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol, 3,7 g 1-(3-klór-propil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on, 3,1 g nátrium-karbonát, néhány kálium-jodid kristály és 125 ml 2-metil-4-pentanon elegyét visszafolyatósító hűtő alatt nitrogén-áramban keverjük és melegítjük 16 óra hosszat. A reakcióelegyet 300 ml vízbe öntjük és a réteget elkülönítjük. A vizes réteget kétszer extraháljuk diklór-metánnal. A szerves rétegeket összeöntjük, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott olajat éterrel eldörzsölve a szilárd anyagot elkülönítjük. A szilárd anyagot kétszer átkristályosítjuk toluolból és így 2,7 g (37,7 %) terméket kapunk, amely 176–178 °C-on olvad.

Analízis: a $C_{23}H_{26}N_4O_3$ képlet alapján

számított: C = 67,96 %; H = 6,44 %; N = 13,78 %;

talált: C = 68,32 %; H = 6,48 %; N = 13,57 %.

23. példa

3-[1-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-propil)-4-piperidil]-1,2-benzizoxazol-hidrobromid

1,55 g 3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidrogénklorid, 2,00 g 3-(3-klór-propil)-6-fluor-1,2-benzizoxazol, 1,95 g kálium-karbonát és néhány kálium-jodid kristály elegyét 90 °C-on keverjük 8 óra hosszat, majd éjjel szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 100 ml vízbe öntjük és etilacetáttal extraháljuk. Az éteres extraktumot vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk és az oldószert vákuumban elkülönítjük. A kapott olajat szilikagél-oszlopon (30:1) kromatografáljuk és eluálószerként kloroformot használunk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és olajat kapunk. Az olajat éterben feloldjuk és éter-hidrogénbromid-oldatot csepegtetünk hozzá. A kapott sötét metanol és éter elegyből átkristályosítva 242–244 °C-on olvadó terméket kapunk.

Analízis: a $C_{22}H_{22}N_3O_2F$ képlet alapján:

számított: C = 57,40 %; H = 5,00 %; N = 9,14 %;

talált: C = 57,33 %; H = 5,03 %; N = 9,11 %.

24. példa

3-[1-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-propil)-4-piperidil]-5-fluor-1,2-benzizoxazol-hidrogénklorid

6,0 g 5-fluor-3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidrogénklorid, 7,6 g (80 %-os tisztaságú) 3-(3-klór-propil)-6-fluor-1,2-benzizoxazol, 7,5 g kálium-karbonát és 75 ml dimetil-formamid elegyét 100 °C-on 4 óra hosszat keverjük. A lehűtött elegyet 250 ml vízbe öntjük és a vizes szuszpenziót kétszer extraháljuk etilacetáttal. Az extraktumot vízzel telített nátrium-karbonáttal mossuk és víz-

mentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és szilárd anyagot kapunk, melyet éterben feloldva sóvá alakítunk, éter-sav-oldat hozzáadásával. A sötét kétszer átkristályosított dimetil-formamid és éter elegyből és így 3,1 g (31,0 %) terméket kapunk, amely 244–245 °C-on olvad.

Analízis: a $C_{22}H_{21}F_2N_3O_2$ képlet alapján

számított: C = 60,89 %; H = 5,11 %; N = 9,68 %;

talált: C = 60,52 %; H = 5,10 %; N = 9,82 %.

25. példa

3-(3-[4-(5-fluor-1,2-benzizoxazol-3-il)-piperid-1-il]-1-propil)-2-metil-indol

5,0 g 5-fluor-3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidrogénklorid, 14,0 g kálium-karbonát, 7,0 g 2-metil-3-(3-fenil-szulfonil-propil)-indol és 75 ml dimetil-formamid elegyét nitrogén-áramban 90 °C-on 14 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet vízbe öntjük és etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel telített sóval mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítva szilárd anyagot kapunk. Ezt a szilárd terméket éterrel eldörzsöljük és kétszer átkristályosítjuk etanol és víz elegyből. 3,3 g (43,4 %) terméket kapunk. Op.: 144–146 °C.

Analízis: a $C_{24}H_{23}FN_3O$ képlet alapján

számított: C = 73,63 %; H = 6,70 %; N = 10,73 %;

talált: C = 73,62 %; H = 6,71 %; N = 10,84 %.

26. példa

3-[1-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-propil)-4-piperidil]-6-fluor-1,2-benzizoxazol-hidrogénklorid

2,21 g 3-(4-piperidil)-6-fluor-1,2-benzizoxazol, 6,13 g nátrium-hidrogén-karbonát, néhány kálium-jodid kristály és 2,13 g 3-(3-klór-propil)-6-fluor-1,2-benzizoxazol 20 ml dimetil-formamiddal készített elegyét 2 óra hosszat keverjük 90–100 °C-on. A reakcióelegyet leszűrjük és a szűrési maradékot 30 ml diklór-metánnal mossuk. Az oldószereket vákuumban lepároljuk és a maradékot 30 ml etanolban oldjuk. Hozzáadjuk 400 ml félig telített nátrium-klorid-oldathoz. A csapadékot elkülönítjük, kétszer 40 ml vízzel mossuk, vákuumban foszfor-pentoxid felett szárítjuk. A csapadékot éter és diizopropil-éter elegyével eldörzsöljük. A csapadékot 50 ml etanolban feloldjuk és 0,7 ml koncentrált sósavat adunk hozzá. Az elegyet 60 °C-ra melegítjük és az oldószert vákuumban desztilláljuk. A maradékot éterrel eldörzsöljük, leszűrjük és izopropanol, metanol és éter elegyből átkristályosítjuk. 1,6 g (36,0 %) terméket kapunk, amely 220 °C-on olvad.

Analízis: a $C_{22}H_{21}ClF_2N_3O_2$ képlet alapján

számított: C = 60,89 %; H = 5,11 %; N = 9,68 %;

talált: C = 60,33 %; H = 5,09 %; N = 9,78 %.

27. példa

3-[1-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-propil)-4-piperidil]-5-metoxi-1,2-benzizoxazol-hidrogénbromid

2,5 g 5-metoxi-3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidro-

génklorid, 2,8 g kálium-karbonát, 40 ml dimetil-formamid, néhány kálium-jodid kristály és 2,2 g 3-(3-klór-propil)-6-fluor-1,2-benzizoxazol elegyét nitrogén-áramban 100 °C-on keverjük 8 óra hosszat. Az elegyet lehűtjük szobahőmérsékletre és vízbe öntjük, a vizes elegyet háromszor 100 ml éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat összeöntjük, vízzel és telített nátrium-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az étert csökkentett nyomáson lepárolva olajat kapunk, melyet szilikagél-oszlopon (128 g) kromatografálunk. Eluálószerként 2 %-os diklór-metán – metanol oldatot használunk. Olajos anyagot kapunk, melyet vízmentes éterben feloldunk és telített hidrogén-bromid éteres oldatát adjuk hozzá, hogy a söt kicsapjuk. A söt etanolból átkristályosítva 1,8 g (40,7 %) terméket kapunk, amely 192–194 °C-on olvad.

Analízis: a $C_{23}H_{24}FN_3O_3$ HBr képlet alapján
számított: C = 56,33 %; H = 5,14 %; N = 8,57 %;
talált: C = 56,39 %; H = 5,13 %; N = 8,57 %.

28. példa

3-[1-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-propil)-4-piperidil]-6-klór-1,2-benzizoxazol-hidrogénklorid

16,5 g 6-klór-3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol, 17,0 g 3-(γ-klór-propil)-6-fluor-1,2-benzizoxazol, 28,0 g kálium-karbonát, 0,4 g kálium-jodid és 200 ml dimetil-formamid elegyét 80 °C-on keverjük és melegítjük 5 óra hosszat. A reakcióelegyet hagyjuk lehűlni és leszűrjük. A szűrletet vákuumban olajja koncentrálnak, melyet 300 ml éterben felveszünk és egyenlő térfogatú telített nátrium-karbonáttal mosunk. Az éteres réteget vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban koncentrálnak. Állás hatására a kapott olaj megszilárdul. A szilárd anyagot minimális mennyiségű etanolban feloldjuk. Az etanolos oldatot jegesfürdőn lehűtjük és hozzácepegetünk 40 ml sósavval telített étert. Az oldatot 250 ml-re koncentrálnak és jéggel hűtjük. Az oldatot oltókristállyal beoltva és 300 ml éter hozzáadása után söt kapunk, melyet éter és etanol 2:1 arányú elegyből átkristályosítva 10,0 g (32 %) termék keletkezik. Op.: 220–222 °C.

Analízis: a $C_{22}H_{21}ClFN_3O_2$ HCl képlet alapján
számított: C = 58,68 %; H = 4,92 %; N = 9,33 %;
talált: C = 58,84 %; H = 4,83 %; N = 9,36 %.

29. példa

(2-metil-indol-3-il)-etil-propionát

378 g fenil-hidrazin-hidrogénklorid, 340 g 4-acetil-vajsav, 16 ml koncentrált kénsav és 90 ml abszolút etanol elegyét visszafolyató hűtő alatt melegítjük nitrogén-áramban 5 óra hosszat. Az elegyet hagyjuk lehűlni, 400 ml vízbe öntjük és a szuszpenziót háromszor 300 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat híg nátrium-hidroxid-oldattal és vízzel mossuk. Az éteres réteget vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az elegyet leszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 0,2 mbar-nál desztilláljuk, 416 g (61 %) terméket kapunk, amely 145–154 °C-on forr.

30. példa

2-metil-indol-3-il-propanol

27,3 g (2-metil-indol-3-il)-etil-propionát 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát lassan hozzáadjuk 4,3 g lítium-alumínium-hidrid és 120 ml tetrahidrofurán szuszpenziójához keverés közben. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet csökkentett nyomáson 2 óra hosszat melegítjük és jegesfürdőn hűtjük. 17 ml vizet adunk óvatosan jégfürdő hőmérsékleten hozzá. Az elegyet leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 0,267 mbar nyomáson desztillálva 15,6 g (68,8 %) terméket kapunk, amely 180 °C-on forr.

31. példa

(2-metil-indol-3-il)-propanol-fenil-szulfonát

143,8 g (2-metil-indol-3-il)-propanol, 100 ml piridin és 750 ml toluol elegyéhez jegesfürdőn 30 °C-ra hűtve, hozzácepegetünk 20 perc alatt 116,5 ml benzol-szulfonil-kloridot, miközben a reakció hőmérsékletét 7 °C alatt tartjuk. A reakcióelegyet 7 °C-on tartjuk 1,5 óra hosszat. A jég-só fürdőt eltávolítjuk és az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. 2,5 óra múlva 72 g nátrium-karbonát és 650 ml víz oldatát adjuk hozzá. A rétegeket elkülönítjük és a szerves réteget két részben 1,2 liter 5 %-os sósavval mossuk. A szerves réteget vízmentes kálium-karbonát felett szárítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban 100 ml-re koncentrálnak. 110 g Merck gyártmányú szilikagél adunk a koncentrátumhoz. Keverés után az elegyet leszűrjük és a szűrletet bepárolva 201 g (80,4 %) terméket kapunk.

32. példa

4,4-bisz(4-fluor-fenil)-butil-klorid

98,2 g magnézium-fémet 100 ml vízmentes éterrel keverünk nitrogén-áramban 1 óra hosszat. 700 g 4-fluor-bróm-benzolt feloldunk 1750 ml vízmentes éterben. Az oldat 20 ml-es részét hozzáadjuk a magnézium-fémhez a reakció beindítása céljából. Ahogy a visszafolyatás beindul, 4-fluor-bróm-benzol-oldatot adunk hozzá olyan sebességgel, hogy enyhe refluxot tartsunk fenn. Az adagolás befejezése után az elegyet visszafolyató hűtő alatt 1 óra hosszat melegítjük. 180,6 g etil-ciklopropil-karboxilátot feloldunk 500 ml vízmentes éterben. Miután a Grignard-oldatot lehűtöttük szobahőmérsékletre, az oldatot hozzácepegetjük olyan sebességgel, hogy enyhe refluxot tartsunk fenn. Az észter teljes hozzáadása után az elegyet visszafolyató hűtő alatt melegítjük 45 percig, majd lehűtjük szobahőmérsékletre. A reakcióelegyet 500 ml telített, vizes ammónium-kloriddal és 2 liter jegesvízzel kezeljük. Az éteres réteget elkülönítjük és a vizes réteget kétszer extraháljuk éterrel. Az éteres extraktumokat összeöntjük és vízzel, majd telített nátrium-karbonáttal mossuk. Az éteres elegyet nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az oldószeret vákuumban elavolítjuk. Ciklopropil-bisz(4-fluor-fenil)-metanolat kapunk kvantitatív termeléssel.

430 g ciklopropil-bisz(4-fluor-fenil)-metanol 875 ml vízmentes benzollal készített oldatához 140 g tionil-kloridot csepegtetünk olyan sebességgel, hogy lassú refluxot tartsunk fenn. Az adagolás befejezése után az elegyet

visszafolyató hűtő alatt addig melegítjük, amíg kéndioxid már nem fejlődik (5 óra). A benzolt vákuumban eltávolítjuk. 2,27 mbar nyomáson desztillálva 157–159 °C-on 300 g (65,4 %) 1,1-bisz(4-fluor-fenil)-1-butén-3-il-kloridot kapunk, amely 2,27 mbar nyomáson 157–159 °C-on forr. 150 g 1,1-bisz(4-fluor-fenil)-1-butén-3-il-klorid, 1 liter izopropil-alkohol és 10 g 10 %-os palládium/csontszén katalizátor szuszpenzióját szobahőmérsékleten rázzuk 2,7 atmoszféra hidrogénnyomáson. A hidrogénfelvétel 5 óra múlva szűnik meg. Az elegyet leszűrjük és az oldószert bepároljuk. A kapott olajat desztillálva 140,2 g (92,8 %) 4,4-bisz(4-fluor-fenil)-butil-kloridot kapunk. Fp.: 1,73 mbar nyomáson 155–158 °C.

33. példa

3- [1-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-propil)-4-piperidil]-5,6-dimetoxi-1,2-benzizoxazol

5,0 g 5,6-dimetoxi-3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol, 7,34 g 3-(3-klór-propil)-6-fluor-1,2-benzizoxazol (80 %-os tisztaságú), 15 g vízmentes kálium-karbonát, 0,25 g kálium-jodid és 120 ml dimetil-formamid kevert elegyét 90 °C-on melegítjük 6 óra hosszat. A lehűtött elegyet 400 ml vízbe öntjük és etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott szilárd anyagot szilikagél-oszlopon (20:1) tisztítjuk, eluálószerként 1 %-os diklór-metán-metanolt használunk. Etanol és víz elegyéből átkristályosítva 2,70 g (32 %) terméket kapunk. Op.: 149–151 °C.

Analízis: a $C_{24}H_{26}FN_3O_4$ képlet alapján

számított: C = 65,60 %; H = 5,92 %; N = 9,57 %;
talált: C = 65,53 %; H = 5,98 %; N = 9,26 %.

34. példa

3-(3-[4-(5,6-dimetoxi-1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidil]-1-il)-propil)-2-metil-indol

5,0 g 5,6-dimetoxi-3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol, 6,78 g 2-metil-3-(fenil-szulfonil-propil)-indol, 120 ml dimetil-formamid és 15,0 g vízmentes kálium-karbonát kevert elegyét 90 °C-ig melegítjük 6 óra hosszat, majd szobahőmérsékleten egész éjjel. Az elegyet 300 ml vízbe öntjük és etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban lepároljuk. A kapott szilárd anyagot szilikagél-oszlopon keresztül tisztítjuk (20:1) és 1 %-os diklór-metán-metanol eleggyel eluáljuk.

Kétszer átkristályosítjuk etanol és víz elegyéből és így 2,0 g (24 %) terméket kapunk, amely 176–178 °C-on olvad.

Analízis a $C_{26}H_{31}N_3O_3$ képlet alapján:

számított: C = 72,06 %; H = 7,16 %; N = 9,70 %;
talált: C = 71,85 %; H = 7,41 %; N = 8,91 %.

35. példa

5,6-dimetoxi-3-(1-[1,3-dihidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il-propil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol

4,40 g 5,6-dimetoxi-3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol,

3,35 g 1-(3-klór-propil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on, 3,56 g nátrium-karbonát, 300 ml 4-metil-2-pentanon és 0,20 g kálium-jodid elegyét visszafolyató hűtő alatt 6 óra hosszat keverjük és éjjel szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 300 ml vízbe öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítva olajat kapunk. Az olajat nagynyomású folyadékkromatografálással tisztítjuk (Waters Prep 500, két szilikagél-oszlop) és eluálószerként diklór-metán 5 % metanolt tartalmazó oldatát használjuk. A szabad bázist éterben feloldjuk és hozzácsépegtetünk telített hidrogén-bromid/éter oldatot és így kicsapjuk a hidrogénbromid-sót. A sót leszűrjük és éterrel mossuk. Toluol és éter elegyéből átkristályosítjuk. 2,50 g (28,1 %) terméket kapunk, amely 147–149 °C-on olvad.

Analízis: a $C_{24}H_{28}N_4O_4$ HBr képlet alapján:

számított: C = 55,72 %; H = 5,42 %; N = 10,83 %;
talált: C = 55,51 %; H = 5,58 %; N = 10,43 %.

36. példa

4-fluor-3-(1-[1,3-dihidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il-propil]-4-piperidil)-1,2-benzizoxazol

5,05 g 4-fluor-3-(4-piperidil)-1,2-benzizoxazol-hidrogénklorid, 3,90 g 1-(3-klór-propil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on, 100 ml dimetil-formamid, 6,0 g kálium-karbonát és néhány kálium-jodid kristály elegyét 90 °C-ra melegítjük 6 óra hosszat, és éjjel szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vízbe öntjük és etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Szilárd anyagot kapunk, melyet szabad bázisként tisztítunk oly módon, hogy szilikagél-oszlopon leszűrjük (10:1) és 1 %-os diklór-metán-metanolt használunk eluálószerként. 2-propanol és víz elegyéből átkristályosítva 2,20 g (26 %) cím szerinti terméket kapunk, amely 174–175 °C-on olvad.

Analízis a $C_{22}H_{23}FN_4O_2$ képlet alapján:

számított: C = 67,01 %; H = 5,84 %; N = 14,21 %;
talált: C = 66,50 %; H = 5,84 %; N = 14,07 %.

Szabadalmi igénypontok

- Eljárás (I) általános képletű vegyületek – ahol
X jelentése halogénatom, rövidszénláncú alkoxi- vagy hidroxilcsoport;
n jelentése 0, 1 vagy 2 és
R jelentése (1) általános képletű csoport, ahol n jelentése 2 vagy 3, vagy (2) általános képletű csoport, ahol n jelentése 2 vagy 3, vagy (3) általános képletű csoport, ahol n jelentése 2 vagy 3, vagy (4) általános képletű csoport, ahol R_1 rövidszénláncú alkilcsoport, n jelentése 2 vagy 3, vagy (5) általános képletű csoport, ahol n jelentése 2 vagy 3, vagy (6) képletű csoport –
és gyógyszeratilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet – ahol X jelentése halogénatom, rövidszénláncú alkoxi- vagy hidroxilcsoport – savmegkötő-szer, a reakciót elősegítő szer és oldószer jelenlétében egy (III) általános képletű 4-fluor-benzoil-alkil-haloge-

nid-etilén-glikol-ketállal – ahol Y jelentése klór- vagy
brómatom és n jelentése 2 vagy 3 – vagy egy (VI) általá-
nos képletű 3-(ω -halogén-alkil)-6-fluor-1,2-benzizoxazol-
lal – ahol Y és n jelentése a fenti – vagy egy (VII) általá-
nos képletű 3-(fenil-szulfonil-alkil)-indollal vagy 3-(alkil-
-fenil-szulfonil-alkil)-indollal – ahol R_1 , és n jelentése a
fenti és Z jelentése (7) általános képletű csoport, ahol
 R' jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport – vagy egy
(VIII) általános képletű 1-(ω -halogén-alkil)-1,2-dihidro-
-3H-benzimidazol-2-onnal – ahol Y jelentése bróm- vagy
klóratom, és n jelentése a fenti – vagy egy (X) általános
képletű 4,4-bisz(4-fluor-fenil)-butil-halogeniddel – ahol
Y jelentése a fenti – reagáltatunk és kívánt esetben a ka-

5

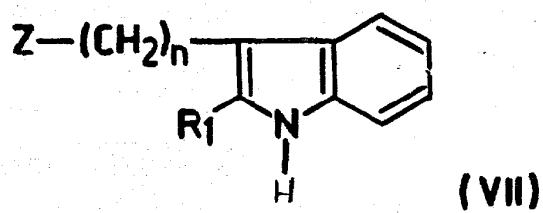
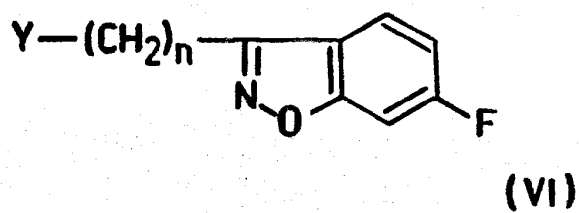
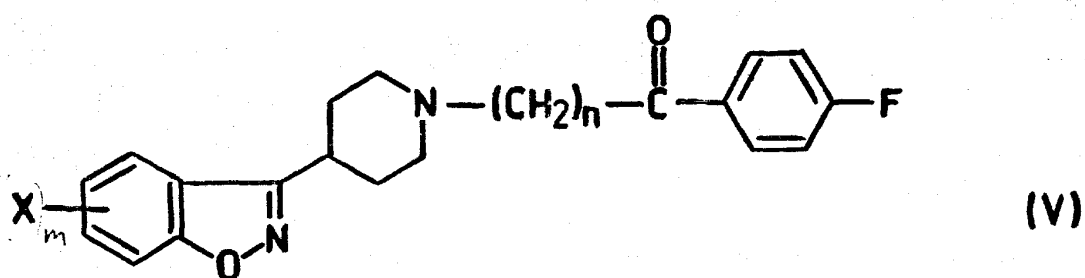
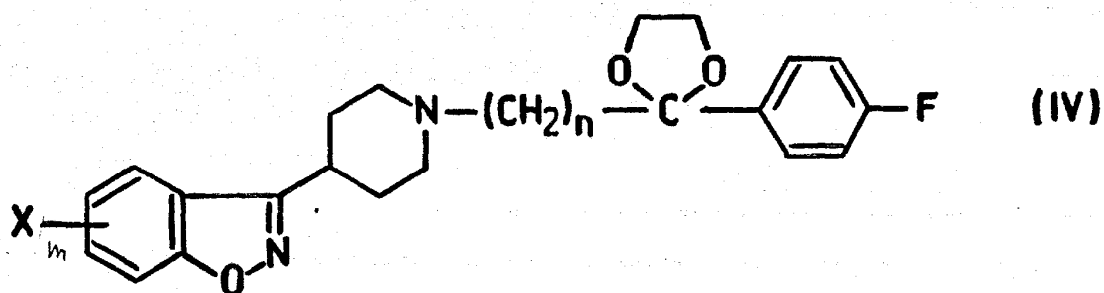
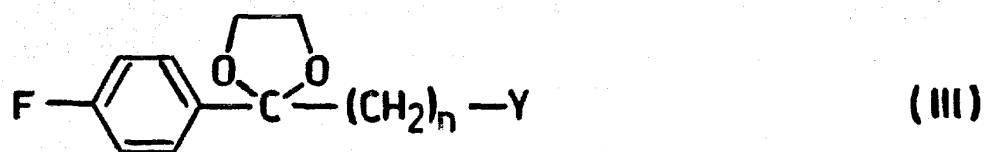
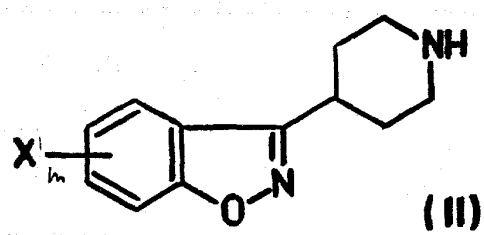
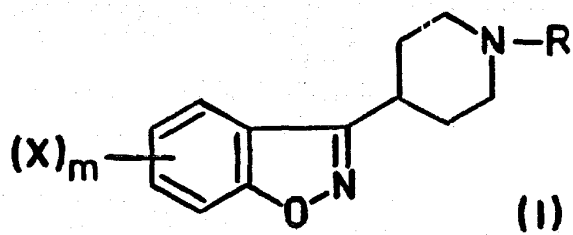
10

pott (I) általános képletű vegyületet – ahol R jelentése
(1) általános képletű csoport, ahol n jelentése a fenti –
(I) általános képletű, R helyén (2) általános képletű cso-
portot tartalmazó vegyületté hidrolizáljuk, és kívánt
esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet sav-
addíciós sóvá alakítjuk.

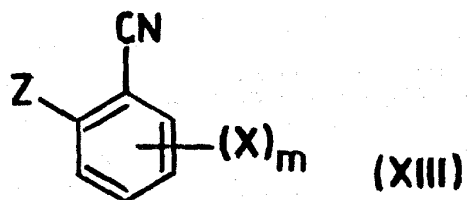
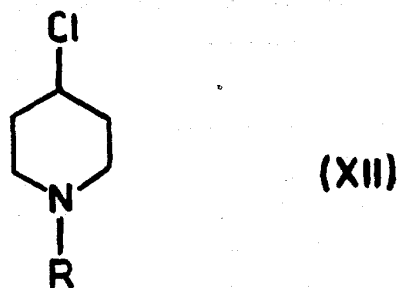
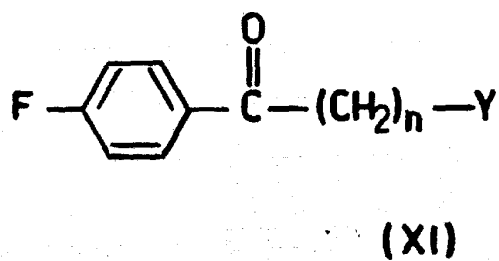
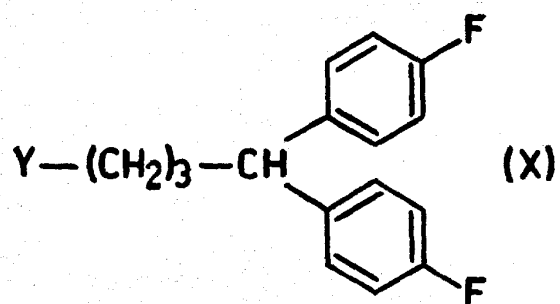
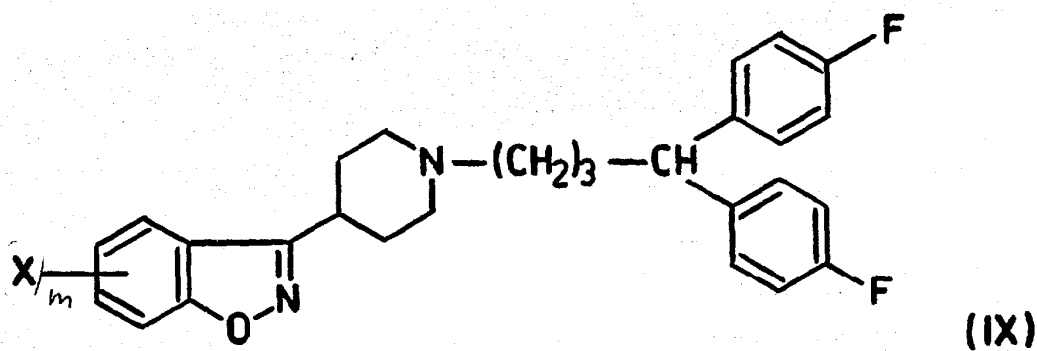
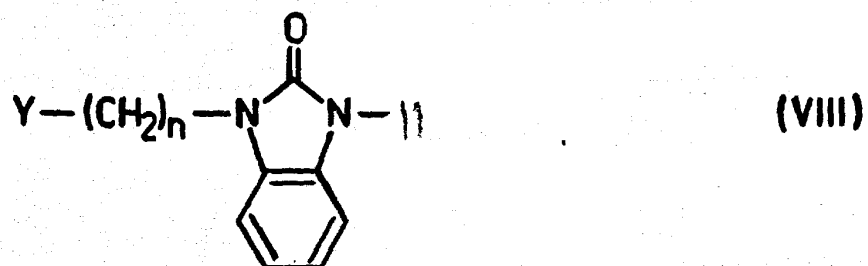
2. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal*
jellemezve, hogy hatóanyagként valamely, az 1. igény-
pont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet
– ahol X, m és R jelentése az 1. igénypont szerinti – a
gyógyászatban szokásos hordozóanyagokkal összekever-
jük és gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

5 db ábra

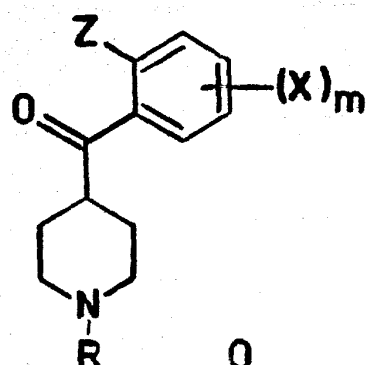
NSZO₄: C 07 D 413/14;
C 07 D 413/04;
A 61 K 31/445



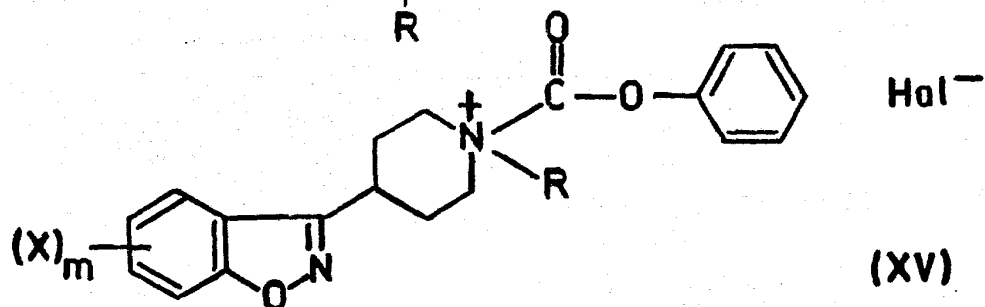
NSZO₄: C 07 D 413/14;
C 07 D 413/04;
A 61 K 31/445



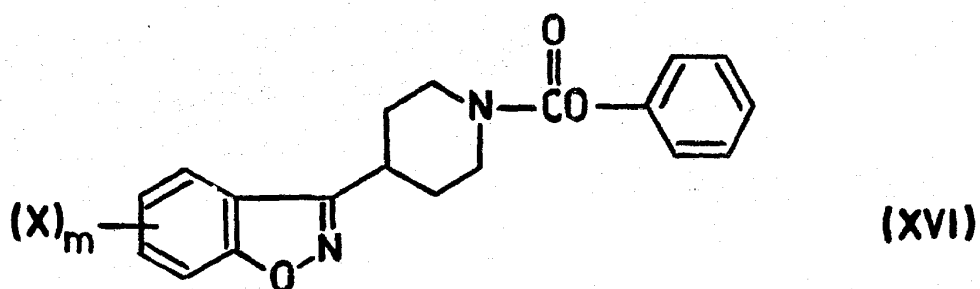
NSZO₄: C 07 D 413/14;
C 07 D 413/04;
A 61 K 31/445'



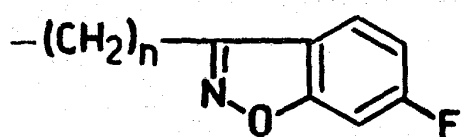
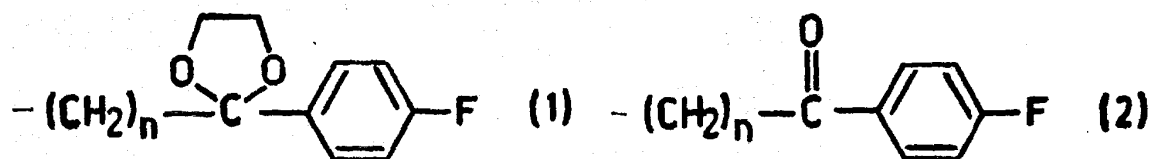
(XIV)



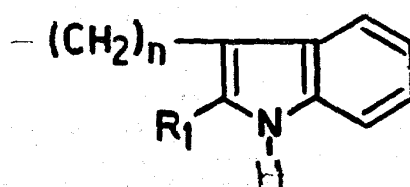
(XV)



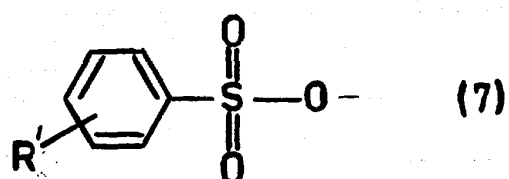
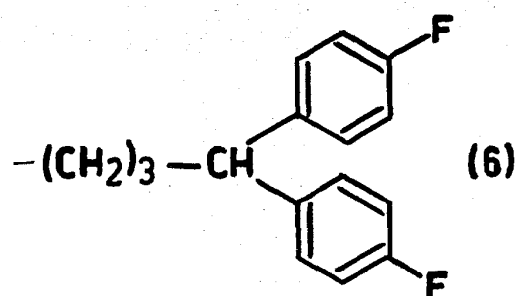
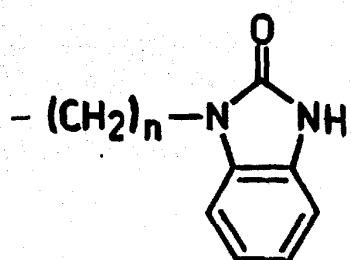
(XVI)



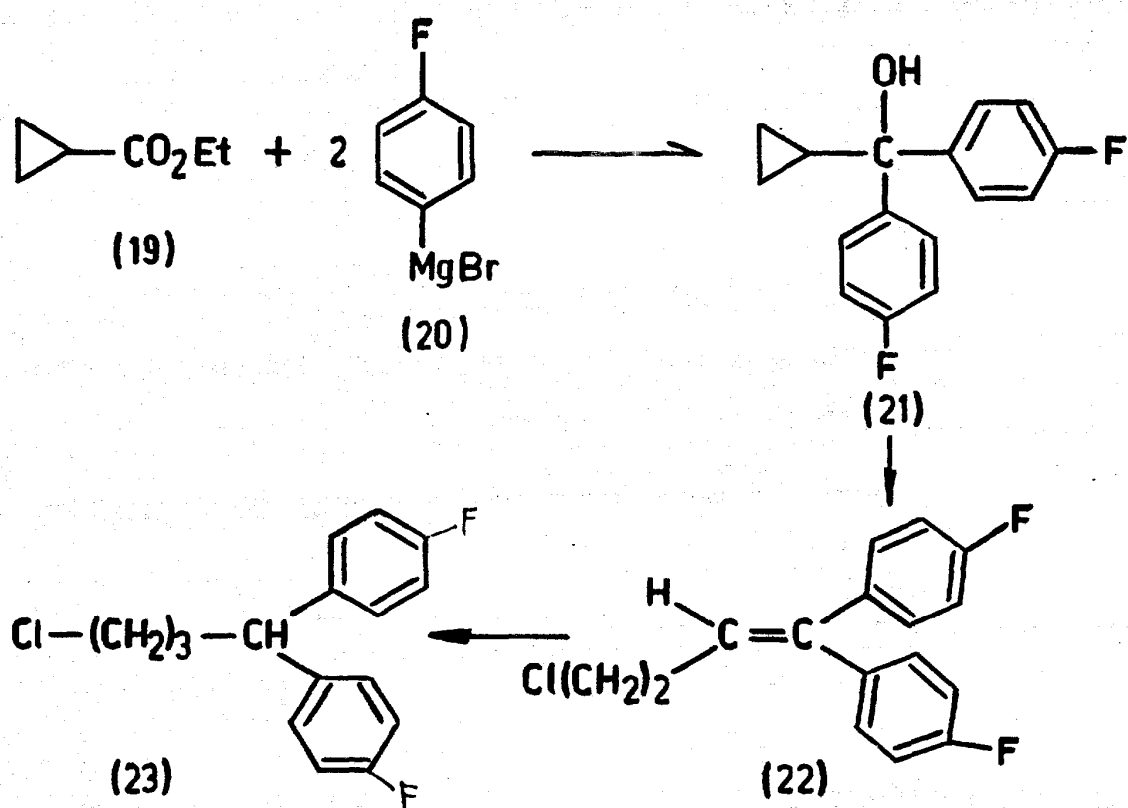
(3)



(4)

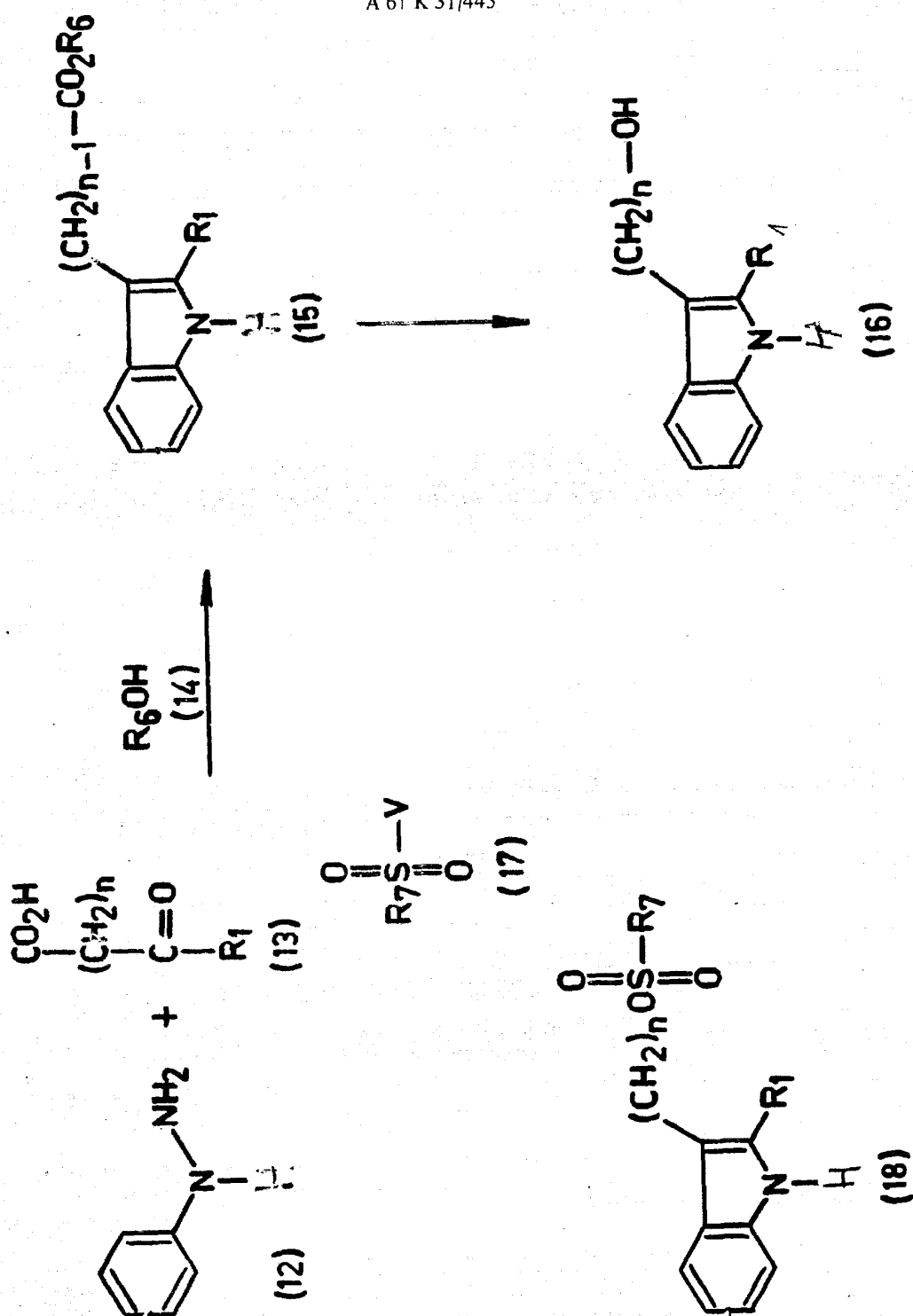


2. reakcióvázlat



NSZO₄: C 07 D 413/14;
C 07 D 413/04;
A 61 K 31/445

1. reakcióvázlat



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Ilmer Zoltán osztályvezető
Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

COPYLUX Nyomdaipari és Sokszorosító Kiszövetkezet