



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1439/86

(22) Indleveringsdag: 26 mar 1986

(41) Alm. tilgængelig: 28 sep 1986

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 18 apr 1994

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 27 mar 1985 US 717067

(73) Patenthaver: *JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; Turnhoutseweg 30; B-2340 Beerse, BE

(72) Opfinder: Ludo Edmond Josephine *Kennis; BE, Jan *Vandenberk; BE

(51) Int.Cl.5

C 07 D 471/04
C 07 D 413/14
C 07 D 513/04
//C 07 D 471/04,
C 07 D 211:00,
C 07 D 211:00,
C 07 D 239:00,
C 07 D 261:00)
(C 07 D 513/04,
C 07 D 211:00,
C 07 D 239:00,
C 07 D 261:00,
C 07 D 277:00)
(C 07 D 513/04,
C 07 D 211:00,
C 07 D 239:00,
C 07 D 261:00,
C 07 D 279:00)
(C 07 D 413/14,
C 07 D 211:00,
C 07 D 239:00,
C 07 D 261:00)

(74) Fuldmægtig: Th. Ostfeld Patentbureau A/S

(54) 1,2-benzisoxazol-3-yl- og 1,2-benzisothiazol-3-yl-derivater, en fremgangsmåde til fremstilling deraf og farmaceutiske præparater indeholdende sådanne derivater

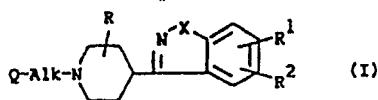
(56) Fremdragne publikationer

US patent nr. 4443451

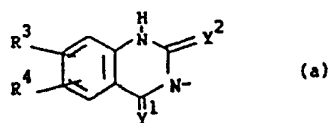
(57) Sammendrag:

1439-86

1,2-benzisoxazol-3-yl- og 1,2-benzothiazol-3-yl-derivater med
formlen



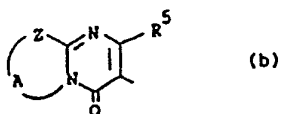
eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, hvor R er hydrogen eller C₁₋₆alkyl, R¹ og R² hver især uafhængigt er udvalgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, hydroxy, C₁₋₆alkyl-oxy og C₁₋₆alkyl, X er O eller S, Alk er C₁₋₄alkandiyli og Q er en gruppe med formelen



hvor Y¹ og Y² hver især uafhængigt er O eller S, R³ er udvalgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl-

fortsættes

oxy, trifluormethyl, nitro, cyano, hydroxy, (C₁₋₁₀alkylcarbonyl)oxy, amino, mono- og di(C₁₋₆alkyl)amino, (C₁₋₁₀alkylcarbonyl)amino, phenylmethoxy og azido, R⁴ er hydrogen eller halogen, eller en gruppe med formlen



hvor R⁵ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl, Z er -S-, -CH₂- eller -CR⁶=CR⁷-, hvor R⁶ og R⁷ hver især uafhængigt er hydrogen eller C₁₋₆alkyl og A er en bivalent gruppe -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- eller -CR⁸=CR⁹-, hvor R⁸ og R⁹ hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, amino eller C₁₋₆alkyl, fremstilles.

Forbindelserne har farmakologisk virkning.

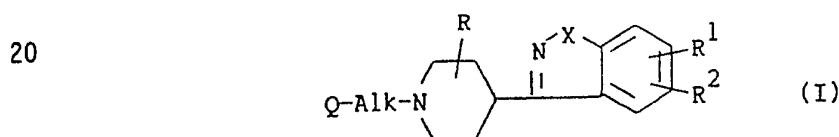
Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 1,2-benzisoxazol-3-yl- og 1,2-benzisothiazol-3-yl-derivater og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, farmaceutiske præparater indeholdende de omhandlede derivater samt en fremgangsmåde til fremstilling deraf.

5 I US-patentskrift nr. 4.352.811 og 4.458.076 omhandles 3-piperidiny-1,2-benzisoxazoler og 3-piperidiny-1,2-benzisothiazoler med antipsykotiske og analgetiske egenskaber.

I US patentskrift nr. 4.443.451 beskrives 1-[(bicyclisk kondenseret pyrimidinon)-alkyl]-4-arylpiperidiner, der antagoniserer en række neuro-
10 transmittere. Forbindelserne ifølge opfindelsen, der er nært beslægtede med disse kendte forbindelser, udviser en i forhold hertil uventet evne til at antagonisere neurotransmittere.

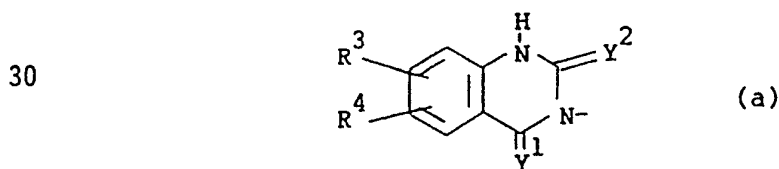
Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse adskiller sig ved gruppen i piperidinrestens 1-stilling fra de fra US-patentskrift nr.
15 4.352.811 og 4.458.076 kendte forbindelser.

Den foreliggende opfindelse angår således 1,2-benzazoler med formlen

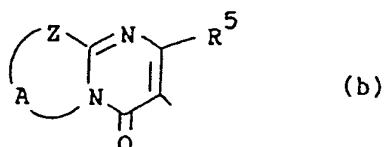


samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvor R er hydrogen eller C₁₋₆alkyl, R¹ og R² hver især uafhængigt er udvalgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, hydroxy, C₁₋₆alkyloxy og C₁₋₆-alkyl, X er O eller S, Alk er C₁₋₄alkandiyl og Q er en gruppe med formlen

25



hvor Y¹ og Y² hver især uafhængigt er O eller S, R³ er udvalgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, tri-
35 fluormethyl, nitro, cyano, hydroxy, (C₁₋₁₀alkylcarbonyl)oxy, amino, mono- og di(C₁₋₆alkyl)amino, (C₁₋₁₀alkylcarbonyl)amino, phenylmethoxy og azido, R⁴ er hydrogen eller halogen, eller en gruppe med formlen



5

hvor R^5 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl, Z er -S-, $-CH_2-$ eller $-CR^6=CR^7-$, hvor R^6 og R^7 hver især uafhængigt er hydrogen eller C_{1-6} alkyl og A er en bivalent gruppe $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ eller $-CR^8=CR^9$, hvor R^8 og R^9 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, amino eller C_{1-6} alkyl.

10

Med det ovenfor benyttede udtryk "halogen" menes fluor, chlor, brom og iod, med " C_{1-6} alkyl" menes uforgrenede og forgrenede mættede carbonhydridgrupper indeholde fra 1-6 carbonatomer, såsom fx. methyl, ethyl, 1-methylethyl, 1,1-dimethylethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl o.l., med " C_{1-4} alkandiyl" menes divalente uforgrenede eller forgrenede alkandiylgrupper med fra 1-4 carbonatomer, såsom fx. methylen, ethylen, propylen, butylen o.l., og med " C_{1-10} alkyl" menes alkylgrupper som de ovennævnte C_{1-6} alkylgrupper samt højere homologe deraf indeholdende fra 7-10 carbonatomer, såsom fx. heptyl, nonyl o.l.

Foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen er sådanne, hvor Q er en gruppe med formel (a), hvor R^3 er hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, trifluormethyl, hydroxy, amino eller azido og R^4 er hydrogen, eller hvor Q er en gruppe med formel (b), hvor R^5 er C_{1-6} alkyl og A er en divalent gruppe $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ eller $-CR^8=CR^9$, hvor R^8 og R^9 hver især uafhængigt er hydrogen eller C_{1-6} alkyl.

25

Særligt foretrukne forbindelser er sådanne blandt de foretrukne forbindelser, hvor R er hydrogen, R^1 er hydrogen eller halogen og R^2 er hydrogen, halogen, hydroxy eller C_{1-6} alkyloxy.

Mere foretrukne forbindelser er sådanne forbindelser blandt de særligt foretrukne forbindelser, hvor Q er en gruppe med formel (a), hvor R^3 er hydrogen, halogen eller methyl og Y^1 er O, eller hvor Q er en gruppe med formel (b), hvor -Z-A- er $-S-CH_2-CH_2-$, $-S-(CH_2)_3-$ eller $-S-CR^8=CR^9-$, hvor R^8 og R^9 hver især uafhængigt er hydrogen eller methyl, $-CH=CH-CR^8=CR^9-$, hvor R^8 og R^9 hver især uafhængigt er hydrogen eller methyl, eller $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$.

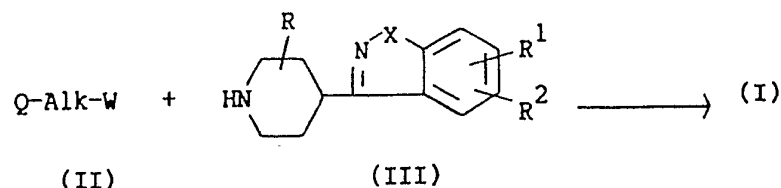
35

Specielt foretrukne forbindelser er sådanne forbindelser blandt de særligt foretrukne forbindelser, hvor R^1 er hydrogen og R^2 er hydrogen, halogen, hydroxy eller methoxy.

De mest foretrukne forbindelser er udvalgt fra gruppen bestående af

3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on og 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidin-4-on samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

- 5 Forbindelserne med formel (I) kan generelt fremstilles ved at omsætte en passende reaktiv ester med formel (II) med en passende substitueret piperidin med formel (III). I den reaktive ester (II) betegner W en reaktiv esterrest, såsom halogen, fx. chlor, brom eller iod, eller en sulfonyloxygruppe, fx. methylsulfonyloxy, (4-methylphenyl)sulfonyloxy
- 10 o.l.

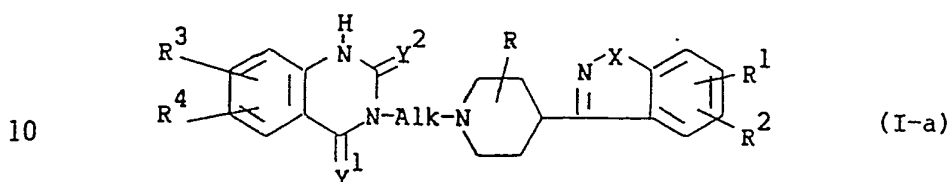
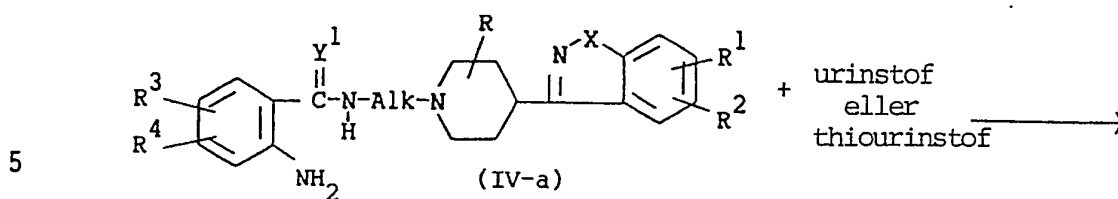


15

- Omsætningen af (II) med (III) kan passende udføres i et inert organisk opløsningsmiddel såsom et aromatisk carbonhydrid, fx. benzen, methylbenzen, dimethylbenzen o.l., en lavere alkanol, fx. methanol, ethanol, 1-butanol o.l., en keton, fx. 2-propanon, 4-methyl-2-pentanon
- 20 o.l., en ether, fx. 1,4-dioxan, 1,1'-oxybisethan, tetrahydrofuran o.l., N,N-dimethylformamid (DMF), N,N-dimethylacetamid (DMA), nitrobenzen, 1-methyl-2-pyrrolidinon, o.l. Tilsætning af en passende base som fx. et alkalimetal- eller jordalkalimetalscarbonat, -hydrogencarbonat, -hydroxid, -alkoxid eller -hydrid, fx. natriumcarbonat, natriumhydrogen-
- 25 carbonat, kaliumcarbonat, natriumhydroxid, natriummethoxid, natriumhydrid o.l. eller en organisk base såsom en tertiær amin, fx. N,N-diethylethanamin, N-(1-methylethyl)-2-propanamin, 4-ethylmorpholin o.l. kan anvendes til at neutralisere den syre, som frigøres under omsætningen. I nogle tilfælde er det hensigtsmæssigt at tilsætte et iodidsalt,
- 30 fortrinsvis et alkalimetalioidid. Hævede temperaturer kan forøge reaktionshastigheden.

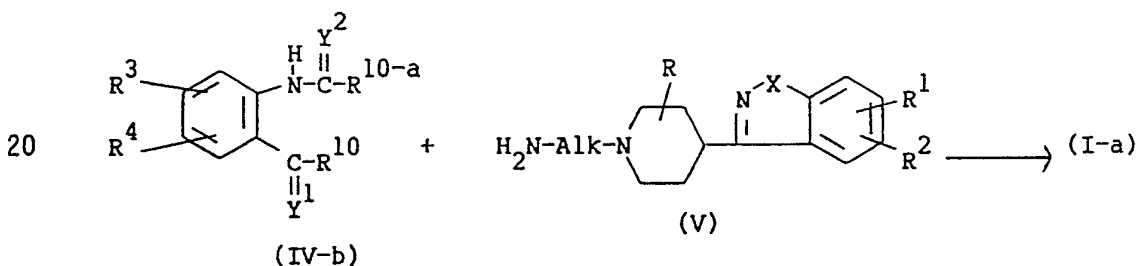
Forbindelserne med formel (I) kan også fremstilles ved hjælp af i teknikken kendte fremgangsmåder til fremstilling af forbindelser, i hvis opbygning indgår grupper med formel Q.

- 35 Forbindelserne med formel (I), hvor Q er en gruppe med formel (a), hvilke forbindelser er angivet ved formel (I-a), kan fx. fremstilles ved ringslutning af et passende 2-aminobenzamid eller 2-aminobenzenthioamid med formel (IV-a) med urinstof eller thiourinstof



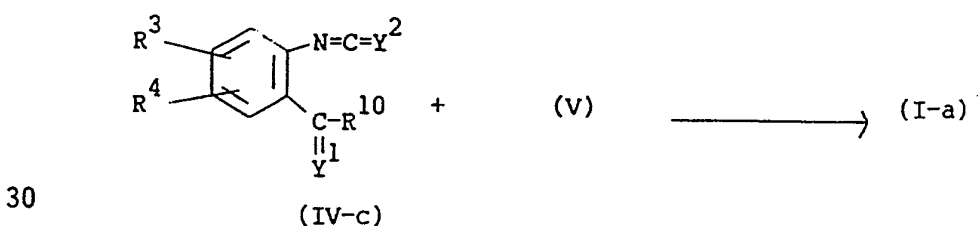
Forbindelserne med formel (I-a) kan også fremstilles ved ringslut-

15 ning af et passende mellemprodukt med formel (IV-b) med en amin med formel (V)



eller ved ringslutning af et isocyanat eller isothiocyanat med formel

25 (IV-c) med en primær amin med formel (V)



Nævnte ringslutningsreaktioner udføres passende ved at omrøre og om

ønsket opvarme reaktanterne sammen, eventuelt i et passende reaktions-

inert opløsningsmiddel med et relativt højt kogepunkt, såsom alifatiske

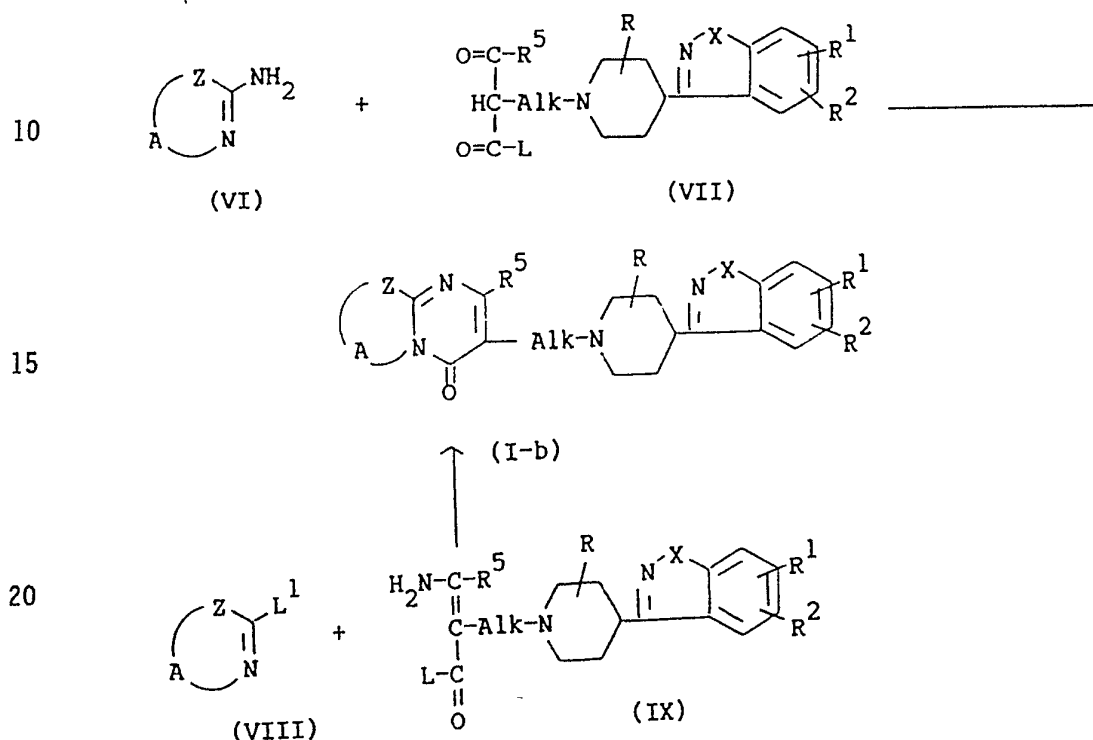
35 og aromatiske carbonhydrider, fx. petroleumsether, dimethylbenzen o.l.

I de ovenfor viste reaktionsskemaer betegner R^{10} og R^{10-a} hver især

uafhængigt en passende fraspaltelig gruppe såsom C_{1-6} alkyloxy, amino og

mono- og di(C_{1-6} alkyl)amino.

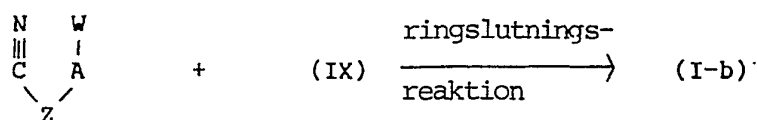
Forbindelserne med formel (I), hvor Q er en gruppe med formel (b), hvilke forbindelser er angivet ved formel (I-b), kan fremstilles i overensstemmelse med de i teknikken kendte ringslutningsmetoder til fremstilling af pyrimidin-4-oner som fx. omsætning af et amin med formel (VI) med et ringslutningsmiddel med formel (VII) eller ved ringslutning af et reagens med formel (VIII) med en amin med formel (IX)



25 Nævnte ringslutningsreaktioner kan generelt udføres ved at røre reaktanterne sammen, om ønsket i nærvær af et passende reaktionsinert opløsningsmiddel såsom et alifatisk, alicyklisk eller aromatisk carbonhydrid, fx. hexan, cyclohexan, benzen o.l., pyridin, N,N-dimethylformamid og lignende amider. Hævede temperaturer kan være hensigtsmæssige til forøgelse af reaktionshastigheden. I nogle tilfælde kan det være fordelagtigt at udføre omsætningen ved reaktionsblandings tilbagelagstemperatur.

I ovenstående reaktionsskemaer betegner L og L¹ hver især uafhængigt en passende fraspaltelig gruppe såsom (C₁₋₆alkyl)oxy, hydroxy, halogen, amino, mono- og di(C₁₋₆alkyl)amino o.l.

Ved samme ringslutningsmetode kan forbindelserne med formel (I-b) også fremstilles ved ringslutning af et mellemprodukt med formel (IX) med et reagens med formel (X)

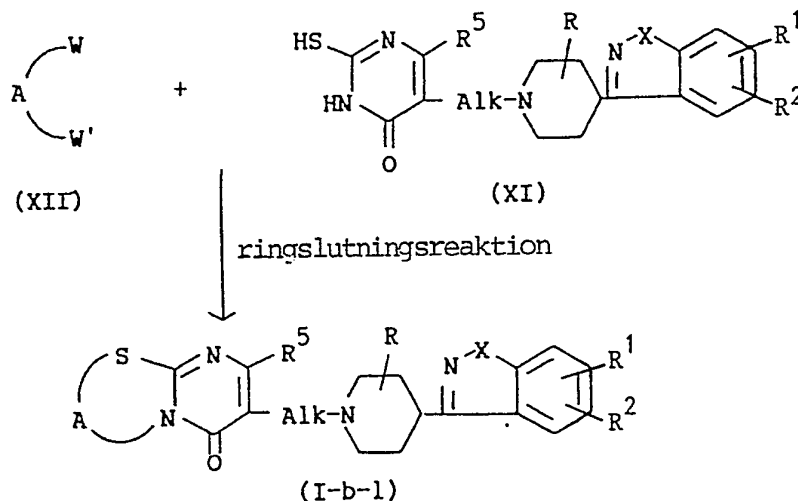


5

(X)

Forbindelserne med formel (I-b), hvor Z er S, hvilke forbindelser er angivet ved formel (I-b-1), kan også fremstilles ved ringslutning af en 2-mercaptopyrimidinon med formel (XI) med et reagens med formel (XII)

10



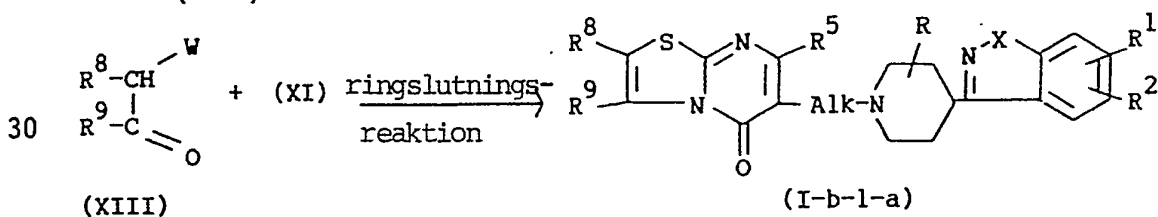
15

20

I (XII) har W' samme betydning som angivet ovenfor i forbindelse med W.

Forbindelser med formel (I-b-1), hvor A er $\begin{array}{c} \text{R}^8 \\ | \\ \text{C} = \text{C} \\ | \\ \text{R}^9 \end{array}$, hvilke forbindelser

25 delser er angivet ved formel (I-b-1-a), kan også fremstilles ved ringslutning af en 2-mercaptopyrimidinon med formel (XI) med et reagens med formel (XIII)



30

Ringslutningsreaktionerne til fremstilling af forbindelserne med formel (I-b-1) og (I-b-1-a) kan generelt udføres ved at røre reaktanterne sammen, om ønsket i nærvær af et passende reaktionsinert opløsningsmiddel såsom et alifatisk, alicyklisk eller aromatisk carbonhydrid, fx. hexan, cyclohexan, benzen o.l., pyridin, N,N-dimethylformamid og lignende amider. Hævede temperaturer kan være hensigtsmæssige

35

til forøgelse af reaktionshastigheden. I nogle tilfælde kan det være hensigtsmæssigt at udføre omsætningen ved reaktionsblandingsens tilbagesvalingstemperatur.

Ved hjælp af i teknikken kendte fremgangsmåder til omdannelse af funktionelle grupper kan forbindelser med formel (I) også omdannes til andre forbindelser med formel (I).

Fx. kan forbindelser med formel (I-a), hvor R^3 er amino, opnås ud fra de tilsvarende nitro-substituerede quinazoliner ved hjælp af i teknikken kendte nitro-til-amin reduktionsmetoder. En passende nitro-til-amin reaktionsmetode er fx. katalytisk hydrogenering i et relativt polært opløsningsmiddel, såsom en alkohol, fx. methanol eller ethanol, i nærvær af en passende katalysator, fx. platin-på-aktivkul. I nogle tilfælde kan det være nyttigt at tilsætte en passende katalysatorgift, fx. thiophen.

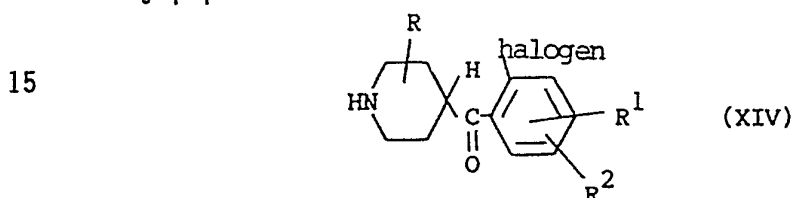
Forbindelserne med formel (I-a), hvor R^3 er phenylmethoxy, kan omdannes til forbindelser med formel (I-a), hvor R^3 er hydroxy, ved hjælp af i teknikken kendte katalytiske hydrogenolysemetoder, og forbindelserne med formel (I-a), hvor R^3 er amino eller hydroxy, kan omdannes til forbindelser med formel (I-a), hvor R^3 hhv. er $(C_{1-10}\text{alkylcarbonyl})\text{amino}$ eller $(C_{1-10}\text{alkylcarbonyl})\text{oxy}$, ved at omsætte førstnævnte forbindelser med et passende acyleringsmiddel, fx. et syrehalogenid eller syreanhydrid, og forbindelserne med formel (I-a), hvor R^3 er en aminogruppe, kan omdannes til forbindelser med formel (I-a), hvor R^3 er en azidogruppe, ved at omdanne aminogruppen til en diazoniumgruppe med salpetersyring eller et passende alkalimetal- eller jordalkalimetalsalt deraf og derpå omdanne diazoniumgruppen til en azidgruppe med natriumazid eller et andet passende alkalimetal- eller jordalkalimetalazid.

Forbindelserne med formel (I) har basiske egenskaber og kan følgelig omdannes til terapeutisk aktive, ikke toksiske syreadditionssalte deraf ved behandling med passende syrer såsom organiske syrer, såsom halogenbrintesyre, fx. saltsyre, brombrintesyre o.l. og svovlsyre, salpetersyre, phosphorsyre o.l., eller organiske syrer, såsom eddikesyre, propansyre, hydroxyeddikesyre, 2-hydroxypropansyre, 2-oxopropansyre, ethandisyre, propandisyre, butandisyre, (Z)-2-butendisyre, (E)-2-buten-3-disyre, 2-hydroxybutandisyre, 2,3-dihydroxybutandisyre, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylsyre, methansulfonsyre, ethansulfonsyre, benzensulfonsyre, 4-methylbensensulfonsyre, cyclohexanaminosvovlsyre, 2-hydroxybenzoesyre, 4-amino-2-hydroxybenzoesyre og lignende syrer. Omvendt kan

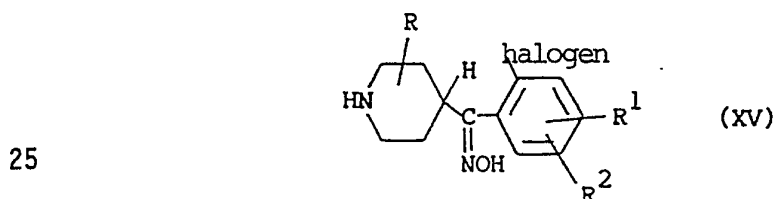
saltformen omdannes til den frie baseform ved behandling med alkali.

Et antal mellemprodukter og udgangsmaterialer ved fremstillingen af de omhandlede forbindelser er kendte og kan fremstilles i overensstemmelse med i teknikken kendte fremgangsmåder til fremstilling af sådanne mellemprodukter og udgangsmaterialer eller lignende forbindelser. Fx. er mellemprodukterne med formel (II) og fremstillingen deraf beskrevet i US-patentskrift nr. 4.335.127, 4.342.870, 4.443.451 og 4.485.107. Andre mellemprodukter kan fremstilles i overensstemmelse med i teknikken kendte fremgangsmåder til fremstilling af lignende forbindelser og præparative metoder til fremstilling af nogle af disse forbindelser er beskrevet i det følgende.

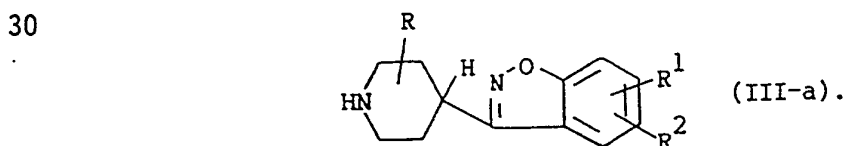
Mellemprodukterne med formel (III) kan generelt opnås ud fra benzoylpiperidin med formel



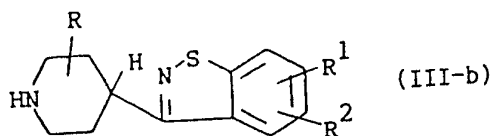
hvor halogen fortrinsvis er fluor, ved i teknikken kendte fremgangsmåder, fx. ved at omsætte benzoylpiperidinet (XIV) med hydroxylamin og ringslutte den således opnåede oxim



på i teknikken kendt måde og således tilvejebringe mellemprodukter med formel (III), hvor X er O, hvilke mellemprodukter kan angives ved formlen



35 Mellemprodukterne med formel (III), hvor X er S, hvilke mellemprodukter kan angives ved formlen



5

kan fremstilles ved en fremgangsmåde, som er analog med fremgangsmåden omhandlet i US-patentskrift nr. 4.458.076.

Forbindelserne med formel (I) og de farmaceutisk acceptable syre-additionssalte deraf er kraftige antagonistter til en række neurotransmittorer og har derfor nyttige farmakologiske egenskaber. Fx. besidder
10 forbindelserne med formel (I) og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf stærk psykoaktivitet og antiserotoninaktivitet.

Som følge af den farmakologiske aktivitet kan forbindelserne med formel (I) og de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf anven-
15 des ved behandlingen af psykotiske lidelser og ved behandlingen af forskellige sygdomme, hvor serotoninfrigørelse er af fremherskende betydning såsom selvblokering af serotonin-inducerede kontraktioner af bronkialvæv og af blodkar, arterier såvel som vener. De omhandlede forbindelser besidder også nyttige egenskaber som sedationsmidler, anxiolytiske midler, antiaggressionsmidler, antistressmidler, muskulære be-
20 skyttelsesmidler og kardiovaskulære beskyttelsesmidler, og de er følgelig egnet til beskyttelse af varmblodede dyr, fx. i stress-situationer såsom under transport og i lignende situationer. Hertil kommer, at de omhandlede forbindelser er nyttige som beskyttelsesmidler over for endo-
25 toxine chocktilstande samt som antidiarrémidler.

Som følge af de omhandlede forbindelsers nyttige farmakologiske egenskaber kan de til administreringsformål formuleres i forskellige farmaceutiske præparatformer. Ved fremstillingen af farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen forenes en effektiv mængde af den aktive for-
30 bindelse på baseform eller som syreadditionssalt i intim blanding med en farmaceutisk acceptabel bærer, hvis art afhænger af den præparatform, som ønskes til administrering. Disse farmaceutiske præparater er hensigtsmæssigt udformet som enhedsdoser, fortrinsvis til oral, rektal, perkutan eller parenteral administrering. Således kan ved fremstilling
35 af præparater på oral dosisform ethvert af de sædvanlige farmaceutiske medier såsom vand, glycoler, olier, alkoholer o.l. anvendes i tilfælde af orale flydende præparater, såsom suspensioner, siruper, eleksirer og opløsninger eller faste bærere, såsom stivelsesarter, sukkerarter,

kaolin, smøremidler, bindemidler, desintegreringsmidler o.l. anvendes i tilfælde af pulvere, piller, kapsler og tabletter. Da tabletter og kapsler nemt administreres, udgør disse den mest fordelagtige orale dosis-

5 tiske bærere. Til parenterale præparater vil i det mindst størstedelen af bæreren normalt omfatte sterilt vand, skønt andre bestanddele, fx. til hjælp for opløselighed, også kan indgå i sådanne præparater. Fx. kan injicerbare opløsninger, hvor bæreren omfatter saltvandsopløsning, glucoseopløsning eller en blanding af saltvands- og glucoseopløsning, frem-

10 stilles. Der kan også fremstilles injicerbare suspensioner, i hvilket tilfælde passende flydende bærere, suspensionsmidler o.l. kan finde anvendelse. I præparater, der er indrettet til perkutan administrering, omfatter bæreren eventuelt et penetrationsforøgende middel og/eller et passende befugtningsmiddel, om ønsket i forbindelse med mindre mængder

15 af egnede additiver af enhver art, hvilke additiver ikke medfører nogen signifikant skadelig virkning på huden. Nævnte additiver kan lette den perkutane administrering og/eller være nyttige ved fremstillingen af de ønskede præparater. Disse præparater kan administreres på forskellig måde, fx. som et transdermalt plaster, som spot-on eller som salve.

20 Syreadditionssalte af (I) er som følge af større vandopløselighed tydeligvis mere egnede til fremstilling af vandige præparater end de tilsvarende baseformer.

Det er af hensyn til hensigtsmæssig administrering og ensartet dosering specielt fordelagtigt at formulere førnævnte farmaceutiske præ-

25 parater på dosisenhedsform. En dosisenhedsform betegner i det foreliggende fysiske diskrete enheder, der er egnede som enhedsdoseringer, idet hver enhed ud over den nødvendige farmaceutiske bærer indeholder den aktive bestanddel i en forudbestemt mængde, der er beregnet til at frembringe den ønskede terapeutiske virkning. Eksempler på sådanne dosisen-

30 hedsformer er tabletter (herunder tabletter med kærve eller overtrukne tabletter), kapsler, piller, pulverpakker, oblater, injicerbare opløsninger eller suspensioner, teskefulde, spiseskefulde o.l. samt særskilte multipler deraf.

De omhandlede forbindelser kan anvendes til behandling af varmblo-

35 dede dyr, der lider af psykotiske sygdomme, hvilken behandling omfatter systemisk administrering af en farmaceutisk effektiv mængde af en forbindelse med formel (I) eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf i blanding med en farmaceutisk bærer. Fagmanden vil ved

behandling af psykotiske sygdomme let kunne bestemme den effektive mængde ud fra de i det foreliggende anførte testresultater. En mængde i området fra 0,01 mg/kg til 4 mg/kg legemsvægt eller mere foretrukket fra 0,04 mg/kg til 2 mg/kg legemsvægt betragtes i almindelighed som en effektiv mængde.

Opfindelsen belyses i det følgende ved eksempler. Medmindre andet er angivet, er alle dele vægtdele og alle temperaturer angivet i °C.

A. Fremstilling af mellemprodukter

10

Eksempel 1

Til en omrørt blanding af 65 dele 1,3-difluorbenzen, 130 dele aluminiumchlorid og 195 dele dichlormethan sættes dråbevis under afkøling en opløsning af 95 dele 1-acetyl-4-piperidincarbonylchlorid i 65 dele dichlormethan. Derefter fortsættes omrøringen i 3 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen udhældtes i en blanding af knust is og saltsyre. Produktet ekstraheredes med dichlormethan. Det organiske lag tørredes, filtreredes og inddampedes, hvilket gav 48 dele (36%) 1-acetyl-4-(2,4-difluorbenzoyl)piperidin som en remanens (mellemprodukt 1).

En blanding af 48 dele 1-acetyl-4-(2,4-difluorbenzoyl)piperidin og 180 dele 6N saltsyreopløsning omrørtes og tilbagesvaledes i 5 timer. Reaktionsblandingen inddampedes og remanensen omrørtes i 2-propanol. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 39 dele (83%) (2,4-difluorphenyl)(4-piperidiny)l)methanon.hydrochlorid (mellemprodukt 2).

En blanding af 12 dele (2,4-difluorphenyl)(4-piperidiny)l)methanon,hydrochlorid, 12 dele hydroxylaminhydrochlorid og 120 dele ethanol omrørtes ved stuetemperatur og 10,5 dele N,N-diethylethanamin tilsattes. Den opnåede blanding omrørtes og tilbagesvaledes i 3 timer. Efter afkøling frafiltreredes det udfældede produkt og tørredes, hvilket gav 11 dele (100%) (2,4-difluorphenyl)(4-piperidiny)l)methanon,oxim (mellemprodukt 3).

En blanding af 11 dele (2,4-difluorphenyl)(4-piperidiny)l)methanon,oxim, 25 dele kaliumhydroxid og 25 dele vand omrørtes og tilbagesvaledes i 2 timer. Reaktionsblandingen afkøledes og ekstraheredes med methylbenzen. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen krystalliseredes fra petroleumsether, hvilket gav 6,8 dele 6-fluor-3-(4-piperidiny)l)-1,2-benzisoxazol (mellemprodukt 4).

Eksempel 2

En blanding af 50 dele 2-thiazolamin, 76 dele 3-acetyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon, 1,2 dele koncentreret saltsyre og 270 dele methylbenzen omrørtes og tilbagesvales i 2 timer under anvendelse af en vandudskiller. Reaktionsblandingen afkøledes og 340 dele phosphorylchlorid tilsattes ved en temperatur imellem 20 og 30°C. Den resulterende blanding opvarmedes langsomt til 100-110°C og omrøringen fortsattes i 2 timer ved denne temperatur. Reaktionsblandingen inddampedes og remanensen udhældtes i en blanding af knust is og ammoniumhydroxid. Produktet ekstraheredes med trichlormethan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og indampedes. Remanensen rensedes ved hjælp af søjlekromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (95:5 på volumenbasis) som elueringsmiddel. De rene fraktioner samledes og elueringsmidlet afdampedes. Remanensen krystalliseredes fra en blanding af 2-propanol og 1,1'-oxybisethan, hvilket gav 36 dele 6-(2-chlor-ethyl)-7-methyl-5H-thiazol[3,2-a]pyrimidin-5-on (mellemprodukt 5).

Eksempel 3

En blanding af 30 dele 4-hydroxy-2-mercapto-6-methyl-5-pyrimidin-ethanol, 25 dele kaliumcarbonat, 270 dele N,N-dimethylacetamid og 75 dele vand omrørtes ved stuetemperatur og 36 dele 1,3-dibrompropan tilsattes på én gang, hvorved temperaturen steg til 50°C. Den opnåede blanding omrørtes natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen indampedes og remanensen tilsattes vand. Det faste produkt vaskedes med vand og tørredes i vakuum ved 100°C, hvilket gav 21 dele (58%) 3,4-dihydro-7-(2-hydroxyethyl)-8-methyl-2H,6H-pyrimido-[2,1-b][1,3]thiazin-6-on, smp. 155°C (mellemprodukt 6).

På samme måde og under anvendelse af tilsvarende mængder passende udgangsmaterialer fremstilledes ligeledes 2,3-dihydro-6-(2-hydroxyethyl)-7-methyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on, smp. 148,7°C (mellemprodukt 7).

Eksempel 4

En blanding af 20 dele 3,4-dihydro-7-(2-hydroxyethyl)-8-methyl-2H,6H-pyrimido[2.1-b][1,3]thiazin-6-on, 50 dele eddikesyre og 180 dele af en brombrintesyreopløsning 67% i eddikesyre omrørtes og opvarmedes til tilbagesvaling. Omrøringen fortsattes natten over ved tilbagesvalingstemperatur. Reaktionsblandingen indampedes og den faste remanens

tritureredes i 2-propanon. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 24 dele (100%) 7-(2-bromethyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2H,6H-pyrimido-[2,1-b][1,3]thiazin-6-on, monohydrobromid, smp. 215⁰C (mellemprodukt 8).

På samme måde og under anvendelse af tilsvarende mængder passende udgangsmaterialer fremstilledes ligeledes 6-(2-bromethyl)-2,3-dihydro-7-methyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on, monohydrochlorid, smp. 237,2⁰C (mellemprodukt 9).

B. Fremstilling af slutforbindelser

10

Eksempel 5

En blanding af 5,3 dele 3-(2-chlorethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, monohydrochlorid, 4,4 dele 6-fluor-3-(4-piperidiny1)-1,2-benzisoxazol, 8 dele natriumcarbonat, 0,1 dele kaliumiodid og 90 dele N,N-dimethylformamid omrørtes natten over ved 85-90⁰C. Efter afkøling udhældtes reaktionsblandingen i vand. Produktet frafiltreredes og krystalliseredes fra en blanding af N,N-dimethylformamid og 2-propanol. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 3,8 dele (46%) 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny1]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, smp. 170,0⁰C (forbindelse 1).

På samme måde og under anvendelse af tilsvarende mængder passende udgangsmaterialer fremstilledes ligeledes

6-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny1]ethyl]-7-methyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on, smp. 165,1⁰C (forbindelse 2),

3-[2-[4-(1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny1]ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, smp. 177,9⁰C (forbindelse 3),

3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny1]ethyl]-2,7-dimethyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, smp. 186,9⁰C (forbindelse 4),

3-[2-[4-(1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny1]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, smp. 183,1⁰C (forbindelse 5),

3-[2-[4-(1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny1]ethyl]-2,4(1H,3H)-quinazolindion, monohydrochlorid, smp. >300⁰C (dek.) (forbindelse 6),

3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny1]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, smp. 145,7⁰C (forbindelse 7),

3-[2-[4-(6-hydroxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, smp. 213,1°C (forbindelse 8).

På lignende måde fremstilledes

- 5 3-[2-[4-(5-methoxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, (forbindelse 9),

3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, (forbindelse 10).

10 Eksempel 6

- En blanding af 3,3 dele 3-(2-chlorethyl)-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, 3,3 dele 6-fluor-3-(4-piperidinyl)-1,2-benzisoxazol, 8 dele natriumcarbonat, 1 del kaliumiodid og 120 dele 4-methyl-2-pentanon omrørtes og tilbagesvales i 3 timer. Reaktionsblandingen afkøledes, vand tilsattes og lagene separeredes. Den organiske fase tørredes, filtreredes og indampedes. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (95:5 på volumenbasis) som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes og elueringsmidlet afdampedes. Remanensen krystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon, hvilket gav 1,2 dele (19%) 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, smp. 170,4°C (forbindelse 11).

Eksempel 7

- 25 En blanding af 6,75 dele 3-(2-chlorethyl)-2,4(1H,3H)quinazolindion, 6,6 dele 6-fluor-3-(4-piperidinyl)-1,2-benzisoxazol, 10 dele natriumhydrogencarbonat, 0,1 dele kaliumiodid og 90 dele N,N-dimethylformamid omrørtes og opvarmedes natten over ved 100-110°C. Efter afkøling udhældtes reaktionsblandingen i vand. Efter omrøring frafiltreredes produktet og krystalliseredes fra N,N-dimethylformamid, hvilket gav 4,8 dele (39%) 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-2,4(1H,3H)-quinazolindion, smp. 253,4°C (forbindelse 12).

Eksempel 8

- 35 En blanding af 7,4 dele 6-(2-bromethyl)-3,7-dimethyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on, monohydrobromid, 4,4 dele 6-fluor-3-(4-piperidinyl)-1,2-benzisoxazol, 10 dele natriumcarbonat og 90 dele N,N-dimethylformamid omrørtes natten over ved 80-85°C. Efter afkøling udhældtes

reaktionsblandingen i vand. Produktet frafiltreredes og rensedes ved søjlekromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af tri-chlormethan og methanol (95:5 på volumenbasis) som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes og elueringsmidlet afdampedes. 2-propanol
 5 sattes til remanensen. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 5,3 dele (62%) 6-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-3,7-dimethyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on, smp. 231,0°C (forbindelse 13).

På lignende måde fremstilledes ligeledes

10 6-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-2,3-dihydro-7-methyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on, smp. 135,0°C (forbindelse 14),

7-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2H,6H-pyrimido[2,1-b]thiazin-6-on, smp. 169,3°C
 15 (forbindelse 15),

6-[2-[4-(1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-2,3-dihydro-7-methyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on, smp. 254,5°C (forbindelse 16),

3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, (forbindelse
 20 17),

3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-2,3-dihydro-2-thioxo-4(1H)quinazolinon (forbindelse 18).

C. Farmakologiske eksempler

25 De omhandlede forbindelsers virkning som psyko-aktive midler påvistes eksperimentelt ved mindst én af to forskellige testmetoder, nemlig de kombinerede apomorphin-, tryptamin- og norepinephrin-tests med rotter og apomorphintesten med hunde. De pågældende tests udførtes som beskrevet i det følgende og de opnåede forsøgsdata er anført i tabel 1.

30

Eksempel 9

De kombinerede apomorphin (APO)-, tryptamin (TRY)- og norepinephrin (NOR)-tests med rotter.

De ved denne test anvendte forsøgsdyr var voksne Wister hanrotter
 35 (vægt 240 ± 10 g). Efter faste natten over behandledes dyrene subkutant (1 ml/100 g) med en vandig opløsning af testforbindelsen (tid = nul) og anbragtes i isolerede observationsbure. 30 minutter efter (tid = 30 minutter) injiceredes 1,25 mg/kg apomorphin,hydrochlorid (APO) intra-

venøst og rotterne observeredes i et tidsrum på 1 time for nærvær eller fravær af følgende apomorphin-inducerede fænomener: Uro og stereotyp tyggen. Ved afslutningen af denne 1 times periode (tid = 90 minutter) injiceredes de samme dyr intravenøst med 40 mg/kg tryptamin (TRY) og

5 nærvær af typiske tryptamin-inducerede bilaterale toniske anfald bemærkedes. 2 timer efter forbehandlingen (tid = 120 minutter) behandledes til slut de samme dyr intravenøst med 1,25 mg/kg norepinephrin (NOR) og der blev holdt øje med mulig mortalitet i op til 60 minutter.

I tabel 1 vises ED_{50} -værdierne for et antal af de omhandlede forbindelser. ED_{50} -værdien angiver i det foreliggende den dosis, som beskytter 50% af dyrene mod det apomorphin-, tryptamin- eller norepinephrin-inducerede fænomen.

Apomorphintesten med hunde (APO-hund)

15 Den anvendte metode er beskrevet af P.A.J. Janssen og C.J.R. Niemegeers i *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, 9, 765-767 (1959). De i tabel 1 anførte forbindelser administreredes subkutan til beagle-hunde i forskellige doser og dyrene blev 1 time senere indgivet en standarddosis (subkutan) på 0,31 mg/kg apomorphin.

20 ED_{50} -værdierne for et antal undersøgte forbindelser anføres i tabel 1. ED_{50} -værdien betegner i det foreliggende den dosis, som beskytter 50% af dyrene imod emesis.

De nyttige farmakologiske virkninger af forbindelserne med formel (I) fremgår således af tabel 1.

Tabel 1

Forbindelse nr.	ED ₅₀ (APO)-rotte i mg/kg s.c.	ED ₅₀ (TRY)-rotte i mg/kg s.c.	ED ₅₀ (NOR)-rotte i mg/kg s.c.	ED ₅₀ (APO)-hund i mg/kg s.c.
				Varighed
1	0,08	0,08	0,16	1h. 0,008 2h. 0,005 4h. 0,015 8h. 0,018 16h. 0,02
2	0,02	0,005	0,31	1h. 0,004 4h. 0,008 16h. 0,16
11	0,02	0,01	0,16	1h. 0,015 4h. 0,03 1h. 0,015
13	0,02	0,02	0,08	4h. 0,06 1h. 0,004 4h. 0,004
14	0,02	0,005	0,31	1h. 0,015 4h. 0,06
15	0,08	0,01	0,31	1h. 0,004 4h. 0,015 4h. 0,06

D. Præparateksempler

Typiske farmaceutiske præparater på dosisenhedsform og egnet til systemisk administrering til dyr og mennesker er eksemplificeret i det følgende.

- 5 Udtrykket "aktiv bestanddel" (A.B.) betegner i disse eksempler en forbindelse med formel (I) eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

Eksempel 10: Orale dråber

- 10 500 g A.I. opløstes i 0,5 l 2-hydroxypropansyre og 1,5 l polyethylenglycol ved 60-80°C. Efter afkøling til 30-40°C tilsattes 35 l polyethylenglycol og blandingen omrørtes grundigt. Derpå tilsattes en opløsning af 1750 g natriumsaccharin i 2,5 l rensat vand og under omrøring tilsattes 2,5 l kakaoaroma og polyethylenglycol q.s. til et volumen
15 på 50 l, hvilket gav en oral dråbe-opløsning indeholdende 10 mg A.I. per ml. Den resulterende opløsning fyldtes på passende beholdere.

Eksempel 11: Oral opløsning

- 20 9 g methyl-4-hydroxybenzoat og 1 g propyl-4-hydroxybenzoat opløstes i 4 l kogende, rensat vand. I 3 l af denne opløsning opløstes først 10 g 2,3-dihydroxybutandisyre og derefter 20 g A.I. Sidstnævnte opløsning forenedes med den resterende del af førnævnte opløsning og 12 l 1,2,3-propantriol og 3 l sorbitol 70% opløsning tilsattes. 40 g natriumsaccharin opløstes i 0,5 l vand og 2 ml hindbæressens og 2 ml stikkelsbæressens tilsattes. Sidstnævnte opløsning forenedes med førstnævnte og
25 vand tilsattes q.s. til et volumen på 20 l, hvilket gav en oral opløsning indeholdende 20 mg af den aktive bestanddel per teskefuld (5 ml). Den resulterende opløsning fyldtes på passende beholdere.

30 Eksempel 12: Kapsler

- 20 g A.I., 6 g natriumlaurylsulfat, 56 g stivelse, 56 g laktose, 0,8 g kolloidt siliciumdioxid og 1,2 g magnesiumstearat rørtes kraftigt sammen. Den resulterende blanding fyldtes derefter på 1000 passende
hærdede gelatinekapsler, hvorved hver kapsel kom til at indeholde 20 mg
35 af den aktive bestanddel.

Eksempel 13: Filmovertrukne tabletterFremstilling af tabletterne

En blanding af 1000 g A.I., 570 g laktose og 200 g stivelse blandedes grundigt og befugtedes derefter med en opløsning af 5 g natriumdodecylsulfat og 10 g polyvinylpyrrolidon (Kollidon® K 90) i ca. 200 ml vand. Den våde pulverblanding sigtedes, tørredes og sigtedes igen. Derpå tilsattes 100 g mikrokrySTALLinsk cellulose (Avicel®) og 15 g hydrogeneteret vegetabilsk olie (Sterotex®). Efter grundig blanding pressedes det opnåede produkt til tabletter, hvilket gav 10.000 tabletter, der hver indeholdt 10 mg af den aktive bestanddel.

Overtrækning

Til en opløsning af 10 g methylcellulose (Methocel® 60 HG) i 75 ml denatureret ethanol sættes en opløsning af 5 g ethylcellulose (Ethocel® 22 cps) i 150 ml dichlormethan. Derpå tilsattes 75 ml dichlormethan og 2,5 ml 1,2,3-propantriol. 10 g polyethylenglycol smeltedes og opløstes i 75 ml dichlormethan. Sidstnævnte opløsning sættes til førstnævnte opløsning og derpå tilsattes 2,5 g magnesiumoctadecanoat, 5 g polyvinylpyrrolidon og 30 ml koncentreret farvesuspension (Opaspray® K-1-2109) og blandingen homogeniseredes. Tabletkernene blev herefter overtrukket i et overtrækningsapparat med den således opnåede blanding.

Eksempel 14: Injicerbar opløsning

1,8 g methyl-4-hydroxybenzoat og 0,2 g propyl-4-hydroxybenzoat opløstes i ca. 0,5 l kogende vand til injektion. Efter afkøling til ca. 50°C tilsattes 4 g mælkesyre, 0,05 g propylenglycol og 4 g A.I. under omrøring. Opløsningen afkøledes til stuetemperatur og der tilsattes vand til injektion q.s. til et volumen på 1 l, hvilket gav en opløsning indeholdende 4 mg A.I. per ml. Opløsningen steriliseredes ved filtrering (U.S.P. XVII p. 811) og fyldtes på sterile beholdere.

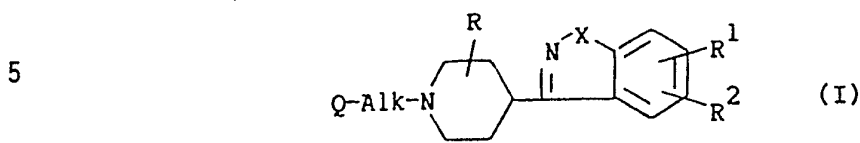
Eksempel 15: Suppositorier

3 g A.I. opløstes i en opløsning af 3 g 2,3-dihydroxybutandisyre i 25 ml polyethylenglycol 400. 12 g overfladeaktivt middel (SPAN®) og triglycerider (Witepsol® 555) q.s. ad 300 g smeltedes sammen. Sidstnævnte blanding sammenbandedes grundigt med førstnævnte opløsning. Den således opnåede blanding udhældtes ved en temperatur på 37-38°C i forme til

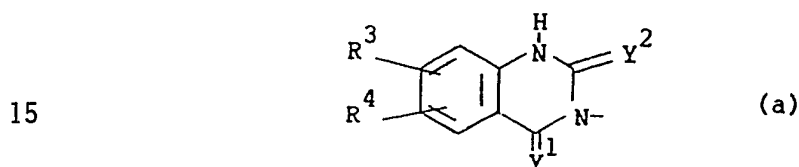
dannelse af 100 suppositorier, som hver indeholdt 30 mg af den aktive bestanddel.

PATENTKRAV

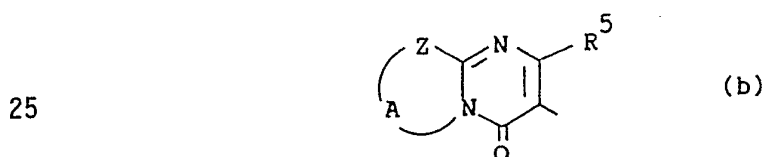
1. 1,2-benzisoxazol-3-yl- og 1,2-benzisothiazol-3-yl-derivat med formelen



eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, hvor R er hydrogen eller C₁₋₆alkyl, R¹ og R² hver især uafhængigt er udvalgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, hydroxy, C₁₋₆alkyloxy og C₁₋₆alkyl, X er O eller S, Alk er C₁₋₄alkandiyl og Q er en gruppe med formelen



hvor i Y¹ og Y² hver især uafhængigt er O eller S, R³ er udvalgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, tri-
20 fluormethyl, nitro, cyano, hydroxy, (C₁₋₁₀alkylcarbonyl)oxy, amino, mono- og di(C₁₋₆alkyl)amino, (C₁₋₁₀alkylcarbonyl)amino, phenylmethoxy og azido, R⁴ er hydrogen eller halogen, eller en gruppe med formelen



hvor R⁵ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl, Z er -S-, -CH₂- eller -CR⁶=CR⁷-, hvor R⁶ og R⁷ hver især uafhængigt er hydrogen eller C₁₋₆alkyl og A er en bivalent gruppe -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- eller -CR⁸=CR⁹-, hvor R⁸ og
30 R⁹ hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, amino eller C₁₋₆alkyl.

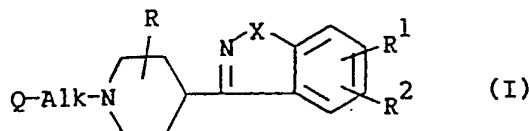
2. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at Q er en gruppe med formel (a), hvor R³ er hydrogen, halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, trifluormethyl, hydroxy, amino eller azido og R⁴ er hydrogen, eller Q er
35 en gruppe med formel (b), hvor R⁵ er C₁₋₆alkyl og A er en divalent gruppe -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- eller -CR⁸=CR⁹-, hvor R⁸ og R⁹ hver især uafhængigt er hydrogen eller C₁₋₆alkyl.

3. Forbindelse ifølge krav 2, KENDETEGNET ved, at R er hydrogen, R¹ er hydrogen eller halogen og R² er hydrogen, halogen, hydroxy eller C₁₋₆alkyloxy.

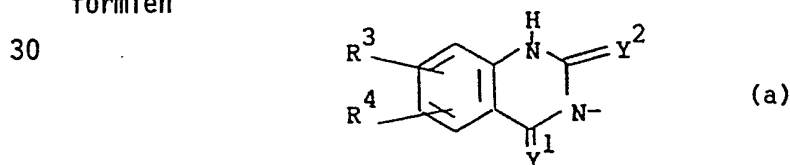
5 4. Forbindelse ifølge krav 3, KENDETEGNET ved, at Q er en gruppe med formel (a), hvor R³ er hydrogen, halogen eller methyl og Y¹ er O, eller Q er en gruppe med formel (b), hvor -Z-A- er -S-CH₂-CH₂-, S-(CH₂)₃- eller -S-CR⁸=CR⁹-, hvor R⁸ og R⁹ hver især uafhængigt er hydrogen eller methyl, -CH=CH-CR⁸=CR⁹-, hvor R⁸ og R⁹ hver især uafhæn-
10 gigt er hydrogen eller methyl, eller -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

5. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at forbindelsen er 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on eller 3-[2-[4-(6-
15 fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-2-methyl-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-on.

6. Farmaceutisk præparat, KENDETEGNET ved, at det omfatter en inert bærer og som aktiv bestanddel en farmaceutisk effektiv mængde af et 1,2-
20 benzisoxazol-3-yl- eller 1,2-benzisothiazol-3-yl-derivat med formlen

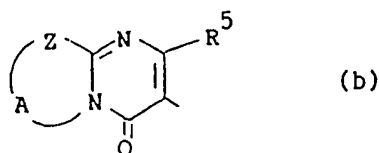


25 eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, hvor R er hydrogen eller C₁₋₆alkyl, R¹ og R² hver især uafhængigt er udvalgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, hydroxy, C₁₋₆alkyloxy og C₁₋₆alkyl, X er O eller S, Alk er C₁₋₄alkandiyl og Q er en gruppe med
formlen



hvor Y¹ og Y² hver især uafhængigt er O eller S, R³ er udvalgt fra
35 gruppen bestående af hydrogen, halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, tri-fluormethyl, nitro, cyano, hydroxy, (C₁₋₁₀alkylcarbonyl)oxy, amino, mono- og di(C₁₋₆alkyl)amino, (C₁₋₁₀alkylcarbonyl)amino, phenylmethoxy og azido, R⁴ er hydrogen eller halogen, eller en gruppe med formlen

23



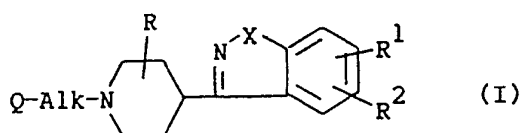
5 hvor R^5 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl, Z er -S-, $-CH_2-$ eller $-CR^6=CR^7-$, hvor R^6 og R^7 hver især uafhængigt er hydrogen eller C_{1-6} alkyl og A er en bivalent gruppe $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ eller $-CR^8=CR^9-$, hvor R^8 og R^9 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, amino eller C_{1-6} alkyl.

10 7. Farmaceutisk præparat ifølge krav 6, KENDETEGNET ved, at Q er en gruppe med formel (a), hvor R^3 er hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, trifluormethyl, hydroxy, amino eller azido og R^4 er hydrogen, eller Q er en gruppe med formel (b), hvor R^5 er C_{1-6} alkyl og A er en divalent gruppe $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ eller $-CR^8=CR^9-$, hvor R^8 og R^9
 15 hver især uafhængigt er hydrogen eller C_{1-6} alkyl.

8. Farmaceutisk præparat ifølge krav 6, KENDETEGNET ved, at forbindelsen er 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on eller 3-[2-
 20 [4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on.

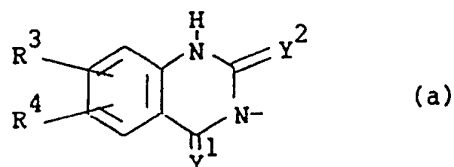
9. Fremgangsmåde til fremstilling af et 1,2-benzisoxazol-3-yl- eller 1,2-benzisothiazol-3-yl-derivat med formlen

25

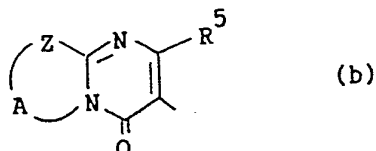


eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, hvor R er
 30 hydrogen eller C_{1-6} alkyl, R^1 og R^2 hver især uafhængigt er udvalgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, hydroxy, C_{1-6} alkyloxy og C_{1-6} alkyl, X er O eller S, Alk er C_{1-4} alkandiy l og Q er en gruppe med formlen

35



- hvor Y^1 og Y^2 hver især uafhængigt er O eller S, R^3 er udvalgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, tri-fluormethyl, nitro, cyano, hydroxy, (C_{1-10} alkylcarbonyl)oxy, amino, mono- og di(C_{1-6} alkyl)amino, (C_{1-10} alkylcarbonyl)amino, phenylmethoxy og
 5 azido, R^4 er hydrogen eller halogen, eller en gruppe med formelen



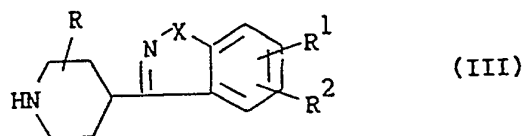
- 10 hvor R^5 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl, Z er -S-, -CH₂- eller -CR⁶=CR⁷-, hvor R^6 og R^7 hver især uafhængigt er hydrogen eller C_{1-6} alkyl og A er en bivalent gruppe -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- eller -CR⁸=CR⁹-, hvor R^8 og R^9 hver især uafhængigt er hydrogen, halogen, amino eller C_{1-6} alkyl, KENDETEGNET ved, at man

- 15 a) omsætter et esterderivat med formel



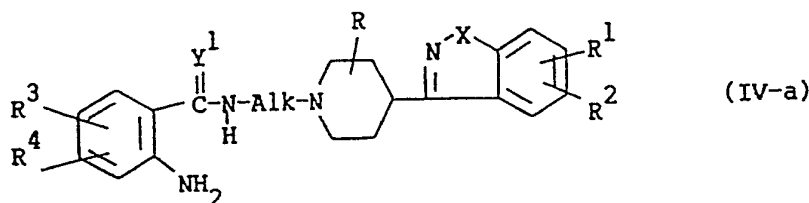
hvor W er en reaktiv esterrest, med en piperidin med formelen

20



i et reaktionsinert opløsningsmiddel,

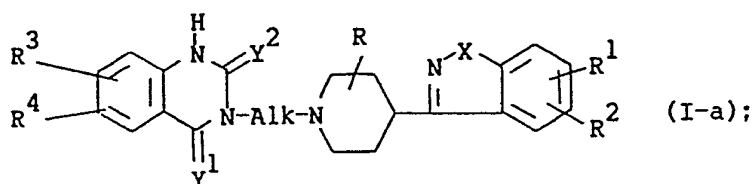
- 25 b) ringslutter et mellemprodukt med formelen



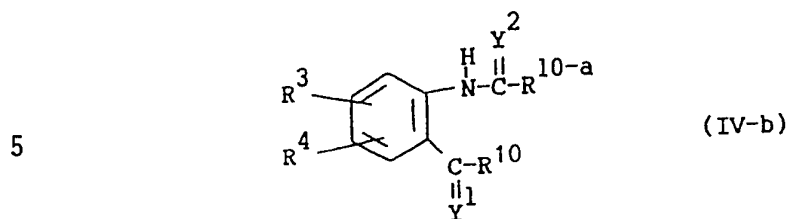
30

med urinstof eller thiourinstof, om ønsket i et reaktionsinert opløsningsmiddel til fremstilling af en forbindelse med formelen

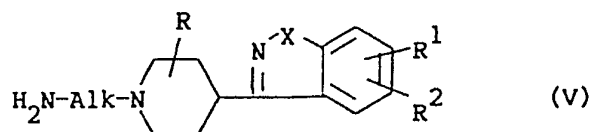
35



c) ringslutter et mellemprodukt med formlen

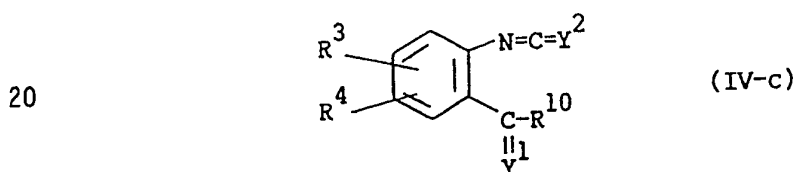


hvor R^{10} og R^{10-a} hver især uafhængigt er en fraspaltelig gruppe, såsom C_{1-6} alkyloxy, amino eller mono- eller di(C_{1-6} alkyl)amino, med en amin
10 med formlen



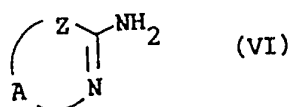
15 om ønsket i et reaktionsinert opløsningsmiddel til fremstilling af en forbindelse med formel (I-a),

d) ringslutter et isocyanat eller isothiocyanat med formlen

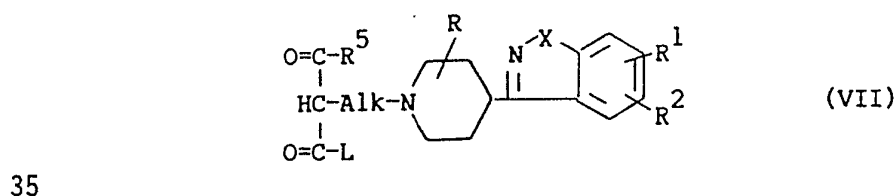


med en amin med formel (V), om ønsket i et reaktionsinert opløsnings-
middel, til dannelsen af en forbindelse med formel (I-a),

25 e) omsætter en amin med formlen

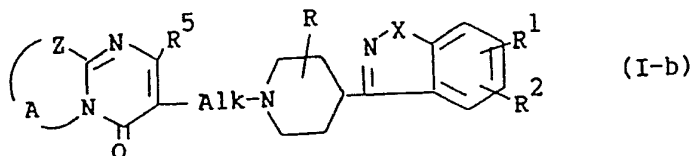


30 med et α -carbonylcarboxylsyrederivat med formlen

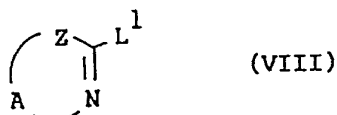


hvor L betegner en fraspaltelig gruppe, såsom C_{1-6} alkyloxy, hydroxy, halogen, amino, mono- og di(C_{1-6} alkyl)amino, til fremstilling af en forbindelse med formlen

26

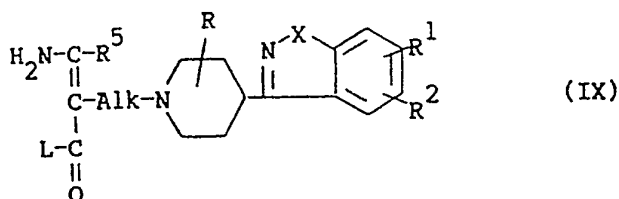


5 f) ringslutter et reagens med formlen



med et β -aminocarboxylsyrederivat med formlen

10



15 hvor L og L¹ hver især uafhængigt betegner en fraspaltelig gruppe, såsom C₁₋₆alkyloxy, hydroxy, halogen, amino, mono- og di(C₁₋₆alkyl)amino til fremstilling af en forbindelse med formel (I-b),

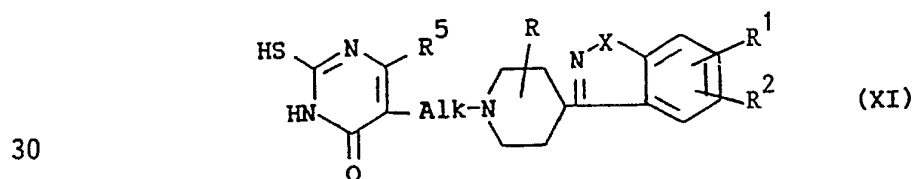
g) ringslutter et nitril med formlen



med et β -aminocarboxylsyrederivat med formel (IX), hvor L betegner en fraspaltelig gruppe såsom C₁₋₆alkyloxy, hydroxy, halogen, amino, mono- og di(C₁₋₆alkyl)amino, til fremstilling af en forbindelse med formel

25 (I-b),

h) ringslutter en 2-mercaptopyrimidinon med formlen

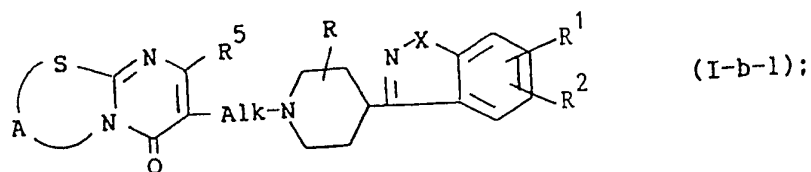


med et reagens med formlen



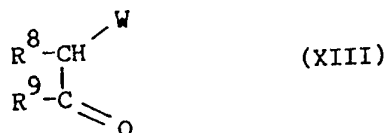
til fremstilling af en forbindelse med formel (I-b), hvor Z er S, hvilken forbindelse kan angives ved formlen

27



5 eller

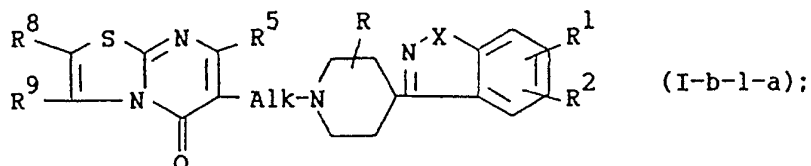
i) ringslutter en 2-mercaptopyrimidinon med formel (XI) med et reagens med formelen



10

til fremstilling af en forbindelse med formel (I-b), hvor Z er S og A er -C = C-, hvilke forbindelser kan angives ved formelen

15



20 eller om ønsket omdanner en forbindelse med formel (I) til en anden forbindelse med formel (I) ved gruppetransformation på i og for sig kendt måde og om ønsket omdanner en forbindelse med formel (I) til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf ved behandling med en passende syre eller omvendt omdanner et syreadditionssalt til en forbindelse med formel (I) på fri baseform ved hjælp af alkali og/eller fremstiller stereokemisk isomere former deraf.

30