



(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**214 032 B**

(21) A bejelentés ügyszám: P 92 01414

(22) A bejelentés napja: 1992. 04. 29.

(30) Elsőbbségi adatok:

07/693 168 1991. 04. 29. US

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

**C 07 D 413/12**

C 07 D 413/14

C 07 D 417/12

C 07 D 417/14

A 61 K 31/445

A 61 K 31/50

(40) A közzététel napja: 1993. 06. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1997. 12. 29.

(72) Feltalálók:

Hrib, Nicholas Joseph, Somerville, New Jersey (US)  
Jurcak, John G., Union City, New Jersey (US)

(73) Szabadalmas:

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

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,  
Budapest

## (54) Eljárás benzoizotiazol- és benzoizoxazol-3-karboxamid-származékok és e vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű vegyü-  
letek – ahol

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkil-  
csoport,

R<sup>2</sup> jelentése rövidszénláncú alkil- vagy (a), (b), (c), (d),  
(e), (f), (g) vagy (h) általános képletű csoport,

A jelentése rövidszénláncú alkilencsoport, vagy  
–CHR<sup>4</sup>CH=CHCHR<sup>4</sup>– vagy –CHR<sup>4</sup>C≡CCHR<sup>4</sup>– ál-  
talános képletű csoport, ahol

R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

W jelentése nitrogénatom vagy CH-csoport,

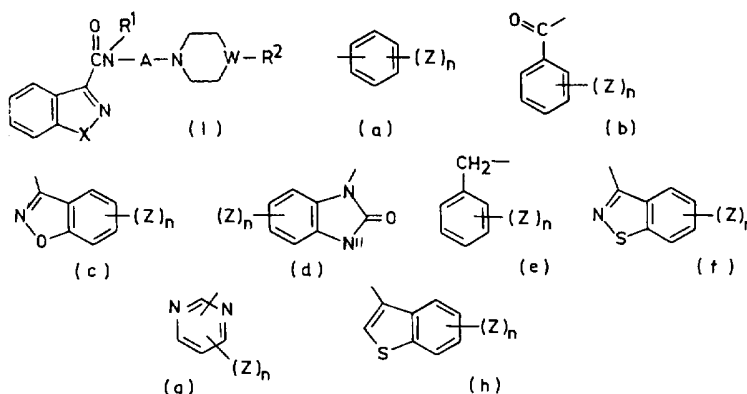
Z jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkoxycso-  
port, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport,

n értéke 1 vagy 2;

az egybefüggő vonal a csoport megjelölt tagjának kap-  
csolódási helyére utal –

és gyógyszerileg elfogadható sók, geometriai és optikai-  
lag aktív izomerjeik előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületek antipszichotikus  
hatással rendelkeznek.



A leírás terjedelme: 16 oldal (ezen belül 3 lap ábra)

**HU 214 032 B**

A találmány tárgya, eljárás új benzoizotiazol- és benzoxazol-3-karboxamid-származékok és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Az EP-A 0 091 511 sz. szabadalmi bejelentés benzoxazol-3-propilén-származékokat ír le. Az US-A-2 626 260 sz. szabadalmi leírás b-nitro-benzoxazol-3-karboxamid származékokra vonatkozik és az Ep-A 0 318 933 sz. szabadalmi bejelentés olyan 1,4-diszubsztituált piperazinokat említ, ahol az egyik szubsztituens a nitrogénatomon egy butilénláncon keresztül kapcsolódó aciklusos amid csoport és a másik szubsztituens pirimidinből, 1,2-benzizotiazolból, tieno [3,2-c]piridinből vagy furo[3,2-c]piridinből álló heterociklus.

A találmány szerint (I) általános képletű benzizotiazol és benzoxazol-3-karboxamidokat állítunk elő, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,

$R^2$  jelentése rövidszénláncú alkil- vagy (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) általános képletű csoport,

A jelentése rövidszénláncú alkilencsoport, vagy  $-CHR^4CH=CHCHR^4-$  vagy  $-CHR^4C\equiv CCHR^4-$  általános képletű csoport, ahol

$R^4$  jelentése hidrogénatom,

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

W jelentése nitrogénatom vagy CH-csoport,

Z jelentése hidrogénatom, vagy rövidszénláncú alkoxycsoport, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport, n értéke 1 vagy 2;

az egybefüggő vonal a csoport megjelölt tagjának kapcsolódási helyére utal.

A találmány kiterjed a vegyületek geometriai és optikailag aktív izomerjei és gyógyászatiilag elfogadható sói előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületek pszichózisok kezelésére alkalmasak önmagukban vagy inert segédanyagokkal együtt.

A találmány szerint előállított benzizotiazol és benzoxazol-3-karboxamidok előnyös csoportját képezik azok a vegyületek, ahol

a)  $R^2$  jelentése (a), (b) vagy (e) általános képletű csoport,

b)  $R^2$  jelentése (c), (f) vagy (h) általános képletű csoport,

c)  $R^2$  jelentése (d) általános képletű csoport, és

d)  $R^2$  jelentése (g) általános képletű csoport.

A leírásban és az igénypontokban a rövid szénláncú alkilcsoport kifejezés egyenes vagy elágazó láncú csoportra utal, amely telítetlen kötést nem tartalmaz, és 1–7 szénatomos, például metil-, etil-, 1-propil-, 2-propil-, 1-butil-, 1-pentil-, 2-pentil-, 3-hexil-, 4-heptil-csoport, a rövidszénláncú alkilencsoport a megfelelő kétértékű csoport. A rövid szénláncú alkoxi-csoport kifejezés olyan egyértékű szubsztituens, amely éteres oxigénnel keresztül kapcsolódó rövidszénláncú alkilcsoportot jelent, és szabad vegyértéke az éteres oxigénnel van, például metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, 1,1-dimetil-etoxi-, pentoxi-, 3-metil-pentoxi-, 2-etil-pentoxi-csoport. A halogénatom kifejezés lehet klór-, fluór-, bróm- vagy jódatom.

Azok a vegyületek, amelyek aszimmetrikus elemet tartalmaznak, optikailag aktív antipódok és racém for-

mák formájában fordulnak elő. Az optikai antipód előállítható a megfelelő racém formából ismert optikai rezolválási módszerrel, beleértve például a vegyületek diasztereoiszomer sóinak elválasztását, mely vegyületeket bázikus aminosóport és optikailag aktív sav jellemez, vagy pedig kiindulhatunk optikailag aktív prekursorokból is a szintézis során.

A találmány kiterjed valamennyi optikailag aktív izomerre és racém formára. A vegyületek magukban foglalják valamennyi lehetséges optikai izomert.

Az E és Z megjelölés az 1-piperazinil-2-butének szén-szén kettőskötéséhez kapcsolódó szubsztituensek elrendezésére utal. Az E megjelölés a buténeknél azt jelenti, hogy a hidrogénatomok a kettőskötés síkjának ellenkező oldalán helyezkednek el, azaz egymáshoz képest transz-helyzetben. A Z megjelölés a buténeknél azt jelenti, hogy a hidrogénatomok a kettőskötés azonos oldalán vannak, azaz egymáshoz képest cisz-helyzetben.

A találmány szerint a benzizotiazol és benzoxazol-3-karboxamidokat előnyösen úgy állítjuk elő, hogy egy (1) általános képletű vegyületet – ahol  $R^1$ , A, és X jelentése a fenti és  $R^2$  jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, vagy  $-OSO_2R^6$ , ahol  $R^6$  jelentése alkil-, fenil- vagy toлилcsoport, (2) általános képletű szekunder aminnal alkilezünk, ahol  $R^2$  és W jelentése a fenti, magasabb hőmérsékleten 50–200 °C-on, előnyösen 120–190 °C hőmérsékleten N-metil-pirrolidinonban, dipoláros aprotikus oldószerben.

Az N-metil-pirrolidonon kívül más dipoláros aprotikus oldószereket, például dimetil-acetamidot, dimetil-formamidot, hexametil-foszforamidot és dimetil-szulfoxidot használhatunk olyan kondenzálási hőmérsékleten, amely biztosítja a reakció megfelelő sebességét az alkalmazott oldószerrel kompatibilis hőmérsékleti tartományon belül. Használhatunk egy bázist is, például alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonátot vagy hidrogén-karbonátot, lítium-, nátrium- vagy kálium-karbonátot, vagy hidrogén-karbonátot önmagában, vagy pedig alkilezést elősegítő szerrel, például alkálifém-jodiddal, azaz lítium-, nátrium vagy kálium-jodiddal. Bázisként előnyösen kálium-karbonátot és nátrium-jodidot használunk, egyidejűleg kondenzálás elősegítőként is.

Ha egy bázist és alkilezést elősegítő szert használunk az alkilezés befolyásolására, akkor oldószerként alkalmazhatunk acetonitrilt, és az alkilezést a reakcióközeg refluxhőmérséklete és 50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 75 °C és a refluxhőmérséklet közötti tartományban hajtjuk végre.

Egy másik módszer szerint a benzizotiazol- és benzoxazolil-3-karboxamidokat előállíthatjuk úgy is, hogy egy (3) ált. képletű savhalogénidet, ahol X jelentése a fenti és Hal jelentése klór- vagy brómatom, (2a) ált. képletű heterociklusos aminnal kondenzálunk, ahol  $R^1$ ,  $R^2$  A és W jelentése a fenti, savmegkötőszer, például terciér-amin, például trialkil-amin, azaz trimetil-amin, trietil-amin vagy tri-n-propil-amin vagy heterociklusos amin, azaz piridin, pikolin, lutidin vagy kollidin jelenlétében megfelelő oldószerben. Megfelelő oldószerként használhatunk halogénezett szénhidrogént, például diklór-metánt, triklór-metánt, 1,1- és 1,2-diklór-etánt, di-

klór-metánt és aromás oldószert, például benzolt, toluolt és xilolt, előnyösen toluolt használunk. Savmegkötő-szerként előnyösek a trialkil-aminok, legelőnyösebb a trietil-amin.

A benzizotiazol- és benzizoxazol-3-karboxamidokat előállíthatjuk továbbá egy (4) ált. képletű benzizotiazol- és benzizoxazol-3-karbonsav-észter, ahol  $R^5$  jelentése alkilcsoport, X jelentése a fenti, (5) általános képletű amino-alkánnal – ahol A és  $R^1$  jelentése a fenti – történő aminálásával, és a kapott (6) ált. képletű hidroxil-alkil-amin-karboxamid benzizotiazol- és benzizoxazol-karboxamidá alakításával.

Az aminálást előnyösen aromás oldószerben, például benzolban, toluolban, xilolban vagy mezitilénben, alkoholban, például etanolban, 2-propanolban vagy 1-butanolban hajtjuk végre 100–140 °C közötti hőmérsékleten. Oldószerként előnyösen toluolt használunk. Ha a reakció hőmérséklete magasabb, akkor az aminálást előnyösen nyomás alatti edényben hajtjuk végre.

A (6) ált. képletű hidroxil-alkil-amino-karboxamid átalakítását benzizotiazollá vagy benzizoxazollá úgy hajtjuk végre, hogy egy, (6) képletű hidroxil-alkil-karboxamidot (7) ált. képletű szulfonil-kloriddal reagáltatjuk, ahol  $R^6$  jelentése alkil-, fenil- vagy tolicsoport, Ha1 jelentése klór- vagy brómatom, savmegkötőszer, például trialkil-amin, például trietil-amin jelenlétében aromás oldószerben, például benzolban, toluolban vagy xilolban, 0–25 °C hőmérsékleten, és így a (6) ált. képletű hidroxil-alkil-karboxamid (8) ált. képletű szulfonátját kapjuk, ahol A,  $R^1$ ,  $R^6$ , X jelentése a fenti, melyet előnyösen izolálás nélkül (2) ált. képletű piperidinnel vagy piperazinnal kezelünk oldószer nélkül vagy éteres oldószerben, például 1,2-dimetoxi-etánban, 2-metoxi-etil-éterben, tetrahydrofuránban vagy dioxánban 25 °C-tól a közeg reflux hőmérséklete közötti tartományban. Éteres oldószerként előnyösen tetrahydrofuránt használunk és reakcióhőmérsékletként előnyös a refluxhőmérséklet.

Társoldószerként a szulfonálási lépésben tetrahydrofuránt alkalmazhatunk például.

Előnyös (7) ált. képletű szulfonálószer az alkil-szulfonil-kloridok, különösen a metánszulfonil-klorid.

Az alábbi N-(hidroxil-alkil)-benzizoxazol- és benzizotiazol-3-karboxamid-szulfonátokat állítjuk elő in situ intermedierként a benzizotiazol- és benzizoxazol-3-karboxamidok előállításához:

a. N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid-metánszulfonát;

b. N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid-metánszulfonát;

c. N-(1-metil-etil)-N-(2-hidroxi-etil)-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid-metánszulfonát; és

d. N-(1-metil-etil)-N-(3-hidroxi-propil)-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid-metánszulfonát.

A találmány szerinti benzizotiazol- és benzizoxazol-3-karboxamid szintézisének kiindulási anyagai vagy kereskedelmi forgalomban hozzáférhető, vagy az irodalomból ismert módszerrel állíthatók elő. Például a (3) ált. képletű e-halogén-karbonil-benzizotiazolok és az (1) ált. képletű 3-(halogén-alkilamino-karbonil-benzizotiazolok) az L. Amoretti és munkatársai, *Il Farmaco* (Ed. Sc.), 27, 855

(1972) irodalmi helyen leírt eljárás szerint állíthatók elő. A megfelelő benzizoxazolok, azaz az (1) és (3) ált. képletű kiindulási anyagok, ahol X jelentése oxigénatom, előállíthatók az L. Amoretti és munkatársai, id., 859–861. irodalmi helyen leírt eljárás alkalmazásával, vagy pedig K. Sato és H. Hiraiin 4 758 503 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban leírt módszere szerint állíthatók elő.

Közelebbről, a (11) ált. képletű 3-(halogén-alkil-amino-karbonil-benzizotiazol vagy benzizoxazol), ahol  $R^1$  jelentése metilcsoport, és A jelentése 2–4 szénatomos alkilcsoport, és X, Hal jelentése a fenti, úgy állíthatók elő, hogy a (9) képletű benzoizotiazol- vagy benzizoxazol-3-karboxamidot, ahol  $R^1$  jelentése metilcsoport, és X, jelentése a fenti, (10) képletű, azaz Hal-A-Hal képletű dihalogén-alkánnal reagáltatjuk, ahol A és Halo jelentése a fenti, alkálifémhidrid, például nátrium-hidrid vagy ennek egy olajos diszperziója jelenlétében, dipoláros aprotikus oldószerben, például dimetil-formamidban, 0–25 °C közötti hőmérsékleten végzett alkilezésével (lásd az 1. reakcióvázlatot).

A reagenseket általában kereskedelmi forrásból kapjuk, vagy ismert módon állíthatók elő, így például a benzizotiazol és benzizoxazol-3-karboxamidok – ahol  $R^2$  jelentése (b) képletű csoport, és W jelentése CH – előállításához szükséges 4-(4-fluor-benzoil)-piperidin leírása a 3 576 810 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban található meg, míg az  $R^2$  helyén (c) képletű és W helyén CH csoportot tartalmazó találmány szerinti vegyületek előállításához szükséges 4-(6-klór-1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidin előállítása a 4 327 103 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint történik, és az  $R^2$  helyén (f) képletű csoportot és W helyén hidrogénatomot tartalmazó karboxamidok előállításához szükséges piperazinokat a 4 452 799 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint állíthatjuk elő.

Az A helyén  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$  vagy  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$  csoportot tartalmazó, azaz (12) és (13) ált. képletű benzizotiazol- és benzizoxazol-3-karboxamidok előállításához szükséges reagensek leírása a HR 1155 aktaszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben található.

A találmány szerinti előállított benzoizotiazol- és benzizoxazol-3-karboxamidok alkalmasak pszichózisok kezelésére oly módon, hogy az apomorfinnal indukált mázást gátolják az emlősökben.

Az antipszichotikus hatást a mászó egér teszt segítségével határozzuk meg P. Protais és munkatársai módszeréhez hasonlóan, melynek leírása megtalálható: *Psychopharmacol.*, 50, 1 (1976) és B. Costal, *Eur. J. Pharmacol.*, 50, 39 (1978).

23–27 g tömegű CK-1 hímnemű egereket standard laboratóriumi körülmények között csoportosan helyezünk el. Az egereket ezután egyénileg 4"×4"×10" méretű drótketrecbe helyezük, és alkalmazkodás és az új környezet felfedezése céljából 1 óráig hagyjuk nyugalomban. Ezután 1,5 mg/kg dózisban szubkután apomorfin fecskendezünk az egerekbe. Ez a dózis minden állatban 30 percig tartó mázást idéz elő. Az antipszichotikus

hatásra vizsgálandó vegyületeket intraperitoneálisan oltjuk be 30 perccel az apomorfinos kezelés előtt 10 mg/kg szűrő dózisban.

A mászás kiértékelésére 10, 20 és 30 perccel az apomorfin adagolás után három kiértékelést végzünk a következő skála szerint:

Mászási viselkedés	Pontszám
Egerek: mind a 4 manccsal a földön (nincs mászás)	0
2 manccsal a falon (mászás)	1
4 manccsal a falon (teljes mászás)	2

Az apomorfin injekció előtt összefüggően mászó egereket elkülönítjük. Amikor teljesen kifejlődik az apomorfin mászás, az állatok lógnak a ketrec falon szinte mozdulatlanul, elég hosszú ideig. Ezzel szemben a csupán motor stimulálásra bekövetkező mászás rendszerint csak néhány másodpercig tart. A mászási pontokat egyénilig összegezzük (maximális pontszám; a három leolvasás alatt egerenként 6), és a kontroll csoport összes pontszámát (a közeg intraperitoneálisan-apomorfin szubkután) 100-nak vesszük. Lineáris regressziós analízissel 95%-os biztonsággal számítjuk az ED<sub>50</sub> értékeket. Az antipszichotikus hatást a reprezentáns benzizotiazol és benzizoxazol-3-karboxamidok ED<sub>50</sub> értékében fejezzük ki, valamint két standard antipszichotikum ED<sub>50</sub> értékét is kiszámítjuk a I. táblázat szerint.

I. táblázat

Vegyület	Antipszichotikus hatás ED <sub>50</sub> (mg/kg)
N-[2-(1-(2-metoxi-fenil)-4-piperazinil)-etil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid	6,3
N-[4-(1-(1,2-benzizotiazol-3-il)-4-piperazinil)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid	8,3
N-metil-N-[4-(1-(2-metoxi-fenil)-4-piperazinil)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid	4,2
N-metil-N-[4-(1-(2-metoxi-fenil)-4-piperazinil)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid	9,6
N-metil-N-[4-(1-(6-fluor-benzo[b]-tiofén-3-il)-4-piperazinil)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid	4,5
N-[2-(1-(6-fluor-benzo[b]-tiofén-3-il)-4-piperazinil)-etil]-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid	4,9
N-metil-N-[4-(1-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-il)-4-piperidinil)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid	1,5
N-[2-(4-(4-fluor-benzoil)-piperidino)-etil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid	3,6

Vegyület	Antipszichotikus hatás ED <sub>50</sub> (mg/kg)
5 N-metil-N-[4-(1-(6-fluor-benzo[b]-tiofén-3-il)-4-piperazinil)-butil]-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid	5,0
Haloperidol (standard)	0,11
10 Sulpiride (standard)	4,5

Akkor érünk el antipszichotikus hatást; ha a találmány szerint előállított benzoizotiazol- és benzizoxazol-3-karboxamidokat kezelést igénylő szubjektumnak orálisan, parenterálisan vagy intravénásan 0,01 – 50 mg/testtömeg kg napi dózist adagolunk. Különösen előnyös hatásos dózis a 25 mg/testtömeg kg naponta. A dózis tartományokat természetesen az egyéni igényeknek megfelelően kell igazítani az orvos megítélése vagy az adagoló személy megítélése alapján. A fent említett dózisokat csak példaképpen említettük.

A benzizotiazol- és benzizoxazol-3-karboxamidok antipszichotikus profilja fokozható annak eredményeképpen, hogy nem várt módon kevésbé hajlamosak a vegyületek nemkívánatos extrapiramidális mellékhatások okozására. Az alacsony extrapiramidális mellékhatás potenciálját az apomorfin gátlás sztereotípiá kísérlettel lehet meghatározni N. E. Anden és munkatársai, J. Pharma. Pharmacol., 19, 627 (1967) és A. M. Ernst és munkatársai, Psychopharmacologia (Berl.), 10, 316 (1967) módszeréhez hasonlóan.

Ebben a kísérletben 125–200 g testtömegű hímnemű Wistar patkányokból álló csoportokat alkalmazunk, és tettség szerinti táplálékot és vizet adagolunk. A gyógyszert desztillált vízből állítjuk elő, és ha oldhatatlan, megfelelő felületaktív anyagot is adunk hozzá. Az adagolás módját változtatjuk, és a dózis térfogat 10 ml/kg. Első szkrineléshez hat patkányból álló csoportot alkalmazunk. A gyógyszer a kiértékelés előtt 1 órával adagoljuk, és az állatokat egyénilig tiszta, 24×14×13 cm-es műanyag ketrecekbe helyezük. A kontroll csoport üres oldószert kap. Az apomorfin hidroklorid oldatot 15 mg/10 ml koncentrációban állítjuk elő egy 0,03%-os aszkorbinsav törzs oldatban (30 mg aszkorbinsav 100 ml 1%-os fiziológiás konyhasó oldatban), ezáltal növeljük az apomorfin hidroklorid stabilitását, míg oldatban van. Az apomorfin hidroklorid oldatot 1,5 mg/kg dózisban adagoljuk szubkután, 1 ml/kg dózis volumennel. 50 perccel a gyógyszer dozírozás után sztereotípiás viselkedést észlelünk. A sztereotipikus hatást úgy definiáljuk, hogy olyan szimatoló, nyaló vagy rágó viselkedés, amely ismétlődően fellép, és a következőképpen osztályozzuk: állandó szimatolás, nyalás vagy rágás megszakítás nélkül; az állatot akkor tekintjük védettnek, ha ez a viselkedés megszakad.

A gyógyszer hatékonysági százalékát az egyes csoportokban védett állatok számával határozzuk meg. A kísérlet során kevésbé hatásos antipszichotikumnak tartjuk azokat a szereket, melyek kevésbé hajlamosak nemkívánatos extrapiramidális mellékhatás és/vagy késleltetett mozgás-

zavar előidézésére emlősökben [N. C. Moore és S. Gershon, *Clinical Neuropharmacology*, 12, 67 (1989)].

Egy dózis-válasz kísérletet hasonló módon végzünk, mint az elsődleges szkrínélést, azzal az eltéréssel, hogy 10 állatból álló csoportot használunk, és az állatokat tetszőleges módon dozírozzuk. Az egyik csoport oldószert kap. A sztereotípiá ED<sub>50</sub> értékét probit analízissel számítjuk ki.

Néhány reprezentatív benzizotiazol- és benzizoxazol-3-karboxamid és két standard apomorfinnal előidézett sztereotípiá gátlását a II. táblázat mutatja be.

II. táblázat

Vegyületek	Dózis (mg/test-tömeg kg)	Apomorfinnal indukált sztereotípiá gátlás (%)
N-[2-(1-(2-metoxi-fenil)-4-piperazinil)-etil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid	51,8	50
N-[4-(1-(1,2-benzizotiazol-3-il)-4-piperazinil)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid	40	17
N-metil-N-[4-(1-(2-metoxi-fenil)-4-piperazinil)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid	39,2	50
N-metil-N-[4-(1-(1,2-benzizotiazol-3-il)-4-piperazinil)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid	40	100
N-metil-N-[4-(1-(6-fluor-benzo[b]-tiofén-3-il)-4-piperazinil)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid	40	100
N-[2-(1-(6-fluor-benzo[b]-tiofén-3-il)-4-piperazinil)-etil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid	80	0
N-metil-N-[4-(4-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidino)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid	20	100
N-[2-(4-(4-fluor-benzoil)-piperidino)-etil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid	20	67
N-metil-N-[4-(1-(6-fluor-benzo[b]tiofén-3-il)-4-piperazinil)-butil]-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid	52	50
Haloperidol (standard)	0,2	50
Sulpiride (standard)	16	50

A találmány szerinti vegyületek közül a következőket soroljuk fel:

- N-{2-[1-(3-metil-benzil)-4-piperazinil]-etil}-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid;
- 5 N-{2-[1-(3,4-diklór-benzil)-4-piperazinil]-etil}-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid;
- N-{2-[1-(2-hidroxi-benzil)-4-piperazinil]-etil}-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid;
- 10 N-{2-[1-(4-trifluor-metil)-benzil-4-piperazinil]-etil}-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid;
- N-{4-[1-(2-metoxi-fenil)-4-piperazinil]-2-butenil}-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid;
- N-{3-[1-(1,2-benzizotiazol-3-il)-4-piperazinil]-propil}-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid; és
- 15 N-metil-N-{2-[(1-benzo[b]tiofén-3-il)-4-piperazinil]etil}-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid.
- A találmány szerinti előállított vegyületek hatásos mennyiségét különböző módszerekkel adagolhatjuk, például orálisan kapszula vagy tableta formájában, parenterálisan steril oldat vagy szuszpenzió formájában és bizonyos esetekben intravénásan steril oldat formájában. A szabad bázis végtermékek gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik formájában is adagolhatók kikészített formában, hogy ezzel is javítsuk a stabilitást, a kristályosíthatóságot, növeljük az oldékonyságot stb.
- 20 Gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sók közül előnyösek az ásványi savak, például sósav, kénsav, salétromsav sói, továbbá az egyértékű karbonsavak sói, például ecetsav, propionsav sói, kétértékű karbonsavak sói, például maleinsav, fumársav, oxálsav sói, a háromértékű karbonsavak sói, például karboxi-borostyánkősav, citromsav stb.
- 30 A hatóanyagok adagolhatók orálisan, például inert hígítóval vagy ehető hordozóval összekeverve, bezárható zselatin kapszulába vagy tabletták formájában adagolhatók. Orális alkalmazás céljából a fenti vegyületeket segédanyagokkal keverhetjük össze, és alkalmazhatók tableta, pirula, kapszula, elixír, szuszpenzió, szirup, osztya, rágógumi stb. formájában. A készítmények legalább 0,5 % hatóanyagot tartalmaznak, de az adagolási formától függően az egység tömegére vonatkoztatva 4–75% között változhat a dózis. Az ilyen készítményekben lévő hatóanyag mennyisége olyan, hogy megfelelő dózist kapjunk. Az előnyös készítmények orális dóziségség formájában 1–300 mg hatóanyagot tartalmaznak. A tabletták, pirulák, kapszulák, pasztillák, stb. tartalmazhatnak még további komponenseket, például kötőanyagot, például mikrokristályos cellulózt, tragantmégzát vagy zselatint, továbbá keményítőt vagy laktózt, szétesést elősegítő szert, például alginsavat, primogélt, kukorica keményítőt stb., kenőanyagot, például magnézium-sztearátot vagy Sterotes-t; csúszást elősegítő szert, például kolloid szilícium-dioxidot, édesítőszert, például szacharózt vagy szacharint, vagy ízesítőszert, például fodormentát, metil-szalicilátot vagy narancs ízesítést. Ha a dóziségség forma kapszula, akkor a fenti típusú anyagokon kívül folyékony hordozóként például zsírolajat tartalmazhat. Más dóziségség formák különböző egyéb anyagokat is tartalmazhatnak, melyek a dóziségség forma fizikai formáját módosítják, például bevonatokat tar-

talmazhatnak. Így a tablettákat vagy pirulákat bevonhatjuk cukorral, sellakkal vagy más enteroszolvens bevonószerezrel. A szirupok a hatóanyagon kívül tartalmazhatnak szacharózt édesítőszerként és bizonyos konzerváló anyagokat, festékeket, színezékeket és ízesítő anyagokat. A különböző készítmények előállításához használatos anyagok kritériuma a tisztaság, és hogy az alkalmazott mennyiségben ne legyenek toxikusak.

Parenterális adagolás céljából a hatóanyag oldat vagy szuszpenzió formájában kerülhet alkalmazásra. Ezek a készítmények legalább 0,1% hatóanyagot tartalmaznak, de ez 0,5–50 tömeg% között változhat. A hatóanyag mennyisége olyan, hogy megfelelő dózist kapjunk. Az előnyös készítmények parenterális dózisegység forma esetén 0,5–100 mg hatóanyagot tartalmaznak.

Az oldatok vagy szuszpenziók még tartalmazhatnak steril hígítószerrel, például injekciós vizet, fiziológiás sóoldatot, rögzített olajat, polietilén-glikolt, glicerint, propilén-glikolt vagy más szintetikus oldószert, antibakteriális szert, például benzil-alkoholt vagy metil-parabént, antioxidáns, például aszkorbinsavat vagy nátrium-hidrogén-szulfítot, kelátképzőszert, például etilén-diamin-tetraecetsavat; puffert, például acetátokat, citrátokat vagy foszfátokat, vagy tónust beállító szert, például nátrium—kloridot vagy dexrózt. A parenterális készítményt ampullába, eldobható fecskendőbe vagy többszöri dózisú fiolába zárhatjuk, mely utóbbi üvegből vagy műanyagból készül.

A további példákban a találmány további részleteit világítjuk meg.

#### 1. példa

*N-Metil-N-[4-(4-(4-fluor-benzoil)-piperidino)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid-hidroklorid*

5,12 g N-metil-N-(4-bróm-butil)-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid, 3,75 g 4-(4-fluor-benzoil)-piperidin, 6,77 g kálium-karbonát, 0,350 g nátrium-jodid és 75 ml dimetil-formamid elegyét 70 °C hőmérsékleten 17 óra hosszat melegítjük nitrogén áramban. A reakcióelegyet 300 ml vízzel és 20 ml 5%-os nátrium-hidroxid-oldattal hígítjuk és éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel, telített sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium—szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 5–10% metanolt tartalmazó diklór-metánt használunk. A megfelelő frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk, a hidroklorid-sót úgy állítjuk elő, hogy a maradékot etanolos sósavval kezeljük. Diklór-metán és etil-acetát elegyből átkristályosítva 3,15 g, 45,9% terméket kapunk, amely 148–150 °C közötti hőmérsékleten bomlás közben olvad.

Elemanalízis a  $C_{25}H_{29}ClFN_3O_2S$  képletre számítva: számított: C % = 61,28, H % = 5,96, N % = 8,57; talált: C % = 61,22, H % = 5,98, N % = 8,54.

#### 2. példa

*N-[1-(4-(6-Klór-1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidino)-etil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid*

2,9 g N-(2-klór-etil)-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid és 3,48 g 4-(6-klór-1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidin és

125 ml vízmentes N-metil-pirrolidon elegyét 180 °C hőmérsékletre melegítjük keverés közben nitrogén áramban. 5 óra múlva a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, vízzel hígítjuk, telített vizes nátrium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilícium-dioxidon kromatografáljuk, és eluálószerként étert használunk. A megfelelő frakciókat összegyűjtjük és bepároljuk. A maradékot diklór-metán és éter elegyével eldörszöljük. 2,38 g, 44,6% terméket kapunk.

Op.: 132–134 °C.

Elemanalízis a  $C_{22}H_{21}ClN_4O_2S$  képletre számítva:

15 számított: C % = 59,93, H % = 4,80, N % = 12,71; talált: C % = 59,98, H % = 4,91, N % = 12,65.

#### 3. példa

*N-[3-(4-(6-Klór-1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidino)-propil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid-hidroklorid*

20 5 g N-(3-klór-propil)-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid, 5,40 g 4-(6-klór-1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidin-hidroklorid és 5,40 g kálium-karbonát és 100 mg nátrium-jodid 100 ml vízmentes N-metil-pirrolidinonnal készített elegyét 180 °C hőmérsékletre melegítjük keverés közben nitrogén áramban. 36 óra múlva a reakcióelegyet hagyjuk lehűlni szobahőmérsékletre és etil-acetát és víz között kirázzuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilícium-dioxidon kromatografáljuk és etil-acetáttal eluáljuk. A megfelelő frakciókat összegyűjtjük és bepároljuk. A szűrletet sósav éteres elegyével kezeljük. A sót metanol, diklór-metán és éter elegyből átkristályosítva 2,87 g, 29,4% terméket kapunk, amely 221–223 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a  $C_{23}H_{24}Cl_2N_4O_2S$  képletre számítva: számított: C % = 56,21, H % = 4,92, N % = 11,40; talált: C % = 55,85, H % = 4,95, N % = 11,19.

#### 4. példa

*N-Metil-N-[4-(4-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidino)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid-hidroklorid*

45 4,84 g N-metil-N-(4-bróm-butil)-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid, 3,15 g 4-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidin, 4,50 g kálium-karbonát és 0,56 g nátrium—jodid, valamint 200 ml acetonitril elegyét 75 °C hőmérsékleten 21 óra hosszat melegítjük nitrogén áramban. A reakcióelegyet leszűrjük, a szűrési lépényt diklór-metánnal mossuk és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot diklór-metánban felvesszük, 5%-os nátrium-hidroxid-oldattal és vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként metanolt tartalmazó 5–10%-os diklór-metán oldatot használunk. A megfelelő frakciókat összegyűjtjük és bepároljuk. A maradékot etanolos sósavval kezeljük. Diklór-metán és etil-acetát elegyből átkristályosítva

2,60 g, 39,7% terméket kapunk, amely bomlás közben 204–205 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a  $C_{25}H_{28}ClFN_4O_2S$  képletre számítva: számított: C % = 59,69, H % = 5,61, N % = 11,14; talált: C % = 59,37, H % = 5,57, N % = 11,06.

#### 5. példa

*N*-[2-(4-(2-Oxo-1-benzimidazol-1-yl)-piperidin-1-yl)-1,2-benzotiazol-3-karboxamid

5,0 g 1,2-benzotiazol-3-[N-(2-klór-etil)-karboxamid és 5,87 g 4-(2-oxo-1-benzimidazol-1-yl)-piperidin 150 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal készített elegyét keverés közben nitrogén áramban 180 °C hőmérsékleten melegítjük. 18 óra múlva az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és vízbe öntjük. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetáttól átkristályosítjuk, 4,03 g, 46% terméket kapunk, amely 174–177 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a  $C_{17}H_{14}N_4O_2S$  képletre számítva: számított: C % = 62,69, H % = 5,50, N % = 16,61; talált: C % = 62,54, H % = 5,43, N % = 16,39.

#### 6. példa

*N*-[2-(1-Metil-4-piperazinil)-etil]-1,2-benzotiazol-3-karboxamid-dihidroklorid

3,9 g N-(2-klór-etil)-1,2-benzotiazol-3-karboxamid és 3,6 ml 1-metil-piperazin 150 ml vízmentes N-metil-pirrolidinonnal készített elegyét 180 °C hőmérsékleten keverés közben nitrogén áramban melegítjük. 18 óra múlva az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, vízzel hígítjuk, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és a szűrletet vákuumban koncentrálnak. A maradékot szilícium-dioxidon kromatografáljuk, eluálószerként metanol és etil-acetát 1:1 arányú elegyét használjuk. A megfelelő frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk. A maradékot éterben felvesszük, éteres sósavat adunk hozzá, és a csapadékot metanol, diklór-metán és etil-acetát elegyéből átkristályosítva 2,33 g, 37,9% sötét terméket kapunk, amely 227–230 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a  $C_{15}H_{22}Cl_2N_4OS$  képletre számítva: számított: C % = 47,75, H % = 5,88, N % = 14,85; talált: C % = 47,86, H % = 5,95, N % = 14,80.

#### 7. példa

*N*-[2-(1-Benzil-4-piperazinil)-etil]-1,2-benzotiazol-3-karboxamid-dihidroklorid-hemihidrát

3 g N-(2-klór-etil)-1,2-benzotiazol-3-karboxamid és 2,6 ml 1-benzil-piperazin 100 ml vízmentes N-metil-pirrolidinonnal készített elegyét 180 °C hőmérsékleten keverés közben nitrogén áramban melegítjük, 5 óra múlva az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, vízzel hígítjuk és telített vizes nátrium-klorid-oldattal meglúgosítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilícium-dioxidon kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetátot használunk. A megfelelő

frakciókat összegyűjtjük és bepároljuk. A maradékot feloldjuk éterben, és sósav éteres oldatát adjuk hozzá. A csapadékot metanol, diklór-metán és éter elegyéből átkristályosítva 2,36 g, 40,9% terméket kapunk, amely 207–210 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a  $C_{21}H_{27}Cl_2N_4O_{1,5}S$  képletre számítva: számított: C % = 54,53, H % = 5,88, N % = 12,11; talált: C % = 54,86, H % = 5,69, N % = 12,36.

#### 8. példa

*N*-[2-(1-(2-Metoxi-fenil)-4-piperazinil)-etil]-1,2-benzotiazol-3-karboxamid-dihidroklorid

2,24 g N-(2-klór-etil)-1,2-benzotiazol-3-karboxamid és 1,8 g 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin 100 ml vízmentes 1-metil-2-pirrolidinonnal készített elegyét keverés közben 120 °C hőmérsékleten nitrogén áramban melegítjük. 24 óra múlva az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, telített vizes nátrium-karbonát-oldatba öntjük és éterrel extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilícium-dioxidon kromatografáljuk, miközben eluálószerként étert használunk. A megfelelő frakciókat egyesítjük, bepároljuk. A maradékot éterben felvesszük és sósavas étert adunk hozzá. A csapadékot éter és diklór-metán elegyéből átkristályosítva 1,34 g, 30,6% terméket kapunk, amely 205–208 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a  $C_{21}H_{24}O_4O_2S \cdot 2HCl$  képletre számítva: számított: C % = 53,73, H % = 5,58, N % = 11,93; talált: C % = 53,52, H % = 5,35, N % = 11,73.

#### 9. példa

*N*-[2-(1-(3-Klór-fenil)-4-piperazinil)-etil]-1,2-benzotiazol-3-karboxamid

4,23 g N-(2-klór-etil)-1,2-benzotiazol-3-karboxamid és 4,15 g 1-(3-klór-fenil)-piperazin 125 ml vízmentes 1-metil-2-pirrolidinonnal készített elegyét 180 °C hőmérsékleten keverés közben nitrogén áramban melegítjük. 18 óra múlva a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és telített vizes nátriumkarbonát-oldatba öntjük. A vizes fázist éterrel extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilícium-dioxidon kromatografáljuk, miközben eluálószerként étert használunk. A megfelelő frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk. A maradék megszilárdul. Éter és diklór-metán elegyéből átkristályosítva 2,62 g, 37,2% terméket kapunk.

Op. 115–117 °C.

Elemanalízis a  $C_{20}H_{21}ClN_4OS$  képletre számítva: számított: C % = 59,92, H % = 5,28, N % = 13,97; talált: C % = 59,84, H % = 5,15, N % = 13,93.

#### 10. példa

*N*-[3-(1-(2-Metoxi-fenil)-4-piperazinil)-propil]-1,2-benzotiazol-3-karboxamid-dihidroklorid

4,2 g N-(3-klór-propil)-1,2-benzotiazol-3-karboxamid, 3,3 g 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin, 4,55 g kálium-karbonát és 100 mg nátrium-jodid 150 ml vízmen-

tes N-metil-pirrolidinonnal készített elegyét 180 °C hőmérsékleten keverés közben nitrogén áramban melegítjük. 24 óra múlva a reakcióelegyet hagyjuk lehűlni szobahőmérsékletre és éter és víz között kirázzuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilícium-dioxidon kromatografáljuk, éterrel eluáljuk. A megfelelő frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk. A maradékot éterben felvesszük, és sósavas étert adunk hozzá. A csapadékot metanol/diklór-metán és éter elegyből átkristályosítva 2,12 g, 26,6% terméket kapunk. Op.: 191–194 °C.

Elemanalízis a  $C_{22}H_{28}Cl_2N_4O_2S$  képletre számítva: számított: C % = 54,66, H % = 5,84, N % = 11,59; talált: C % = 54,60, H % = 5,75, N % = 11,51.

#### 11. példa

*N-Metil-N-[3-(1-(2-metoxi-fenil)-4-piperazinil)-propil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid-dihidroklorid*

3,4 g N-metil-N-(3-bróm-propil)-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid, 2,09 g 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin, 3 g kálium-karbonát és 100 mg nátrium-jodid 125 ml vízmentes acetonitriles elegyét 80 °C hőmérsékleten melegítjük keverés közben nitrogén áramban. 24 óra múlva az elegyet hagyjuk lehűlni szobahőmérsékletre, és vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetát és víz között kirázzuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilícium-dioxidon kromatografáljuk, eluálászerként etil-acetátot használunk. A megfelelő frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk. A maradékot éterben felvesszük és sósavas étert adunk hozzá. A csapadékot diklór-metán, etil-acetát és éter elegyből átkristályosítva 1,62 g, 30% terméket kapunk.

Op.: 166–169 °C.

Elemanalízis a  $C_{23}H_{28}N_4O_2S \cdot HCl$  képletre számítva: számított: C % = 55,53, H % = 6,08, N % = 11,26; talált: C % = 55,21, H % = 5,90, N % = 11,16.

#### 12. példa

*N-[4-(1-(2-Metoxi-fenil)-4-piperazinil)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid-dihidroklorid*

2,44 g 1,2-benzizotiazol-3-karbonsav-klorid, 3,26 g 1-(2-metoxi-fenil)-4-(4-amino-butyl)-piperazin és 6 ml trietil-amin 100 ml szitán szárított toluollal készített elegyét 80 °C hőmérsékleten keverés közben egész éjjel melegítjük. 24 óra múlva a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, vízbe öntjük. A szerves fázist elkülönítjük, és a vizes fázist éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat és a toluolos fázist egyesítjük. Vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilícium-dioxidon kromatografáljuk, eluálászerként etil-acetátot használunk. A megfelelő frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk. A maradékot éterben felvesszük és sósavas étert adunk hozzá, a csapadékot etanol és etil-acetát elegyből átkristályosítjuk, és 13,3322 Pa nyomáson toluol visszafolytatási hőmérsékletén szárítjuk. 2,13 g, 34,6% terméket kapunk, amely 175–178 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a  $C_{23}H_{28}N_4O_2S \cdot HCl$  képletre számítva: számított: C % = 55,53, H % = 6,08, N % = 11,26; talált: C % = 55,49, H % = 5,80, N % = 11,19.

#### 5 13. példa

*N-Metil-N-[4-(1-(2-metoxi-fenil)-4-piperazinil)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid-dihidroklorid-hemihidrát*

3,42 g N-metil-N-(4-bróm-butyl)-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid, 2,01 g 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin, 2,9 g kálium-karbonát, és 20 mg nátrium-jodid 100 ml vízmentes acetonitrillel készített elegyét 80 °C hőmérsékleten keverés közben nitrogén áramban melegítjük. 18 óra múlva a reakcióelegyet hagyjuk lehűlni szobahőmérsékletre és vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetát és víz között kirázzuk, és a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékot éterben felvesszük. Sósavas étert adunk hozzá, és a csapadékot diklór-metán és éter elegyből átkristályosítva 1,87 g, 34,3% terméket kapunk, amely 169–171 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a  $C_{24}H_{30}N_4O_2S \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$  képletre számítva:

25 számított: C % = 55,37, H % = 6,38, N % = 10,76; talált: C % = 55,64, H % = 6,42, N % = 10,75.

#### 14. példa

*N-[2-(1-(1,2-benzizotiazol-3-il)-4-piperazinil-etil)-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid*

30 1,2 g 1,2-benzizotiazol-3-[N-(2-klór-etil)]-karboxamid és 1,3 g 1,2-benzizotiazol-3-il-piperazin 25 ml 1-metil-2-pirrolidinonnal készített elegyét 190 °C hőmérsékleten melegítjük keverés közben nitrogén áramban. 2 óra múlva a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és telített vizes nátrium-karbonát-oldatba öntjük. A vizes fázist éterrel extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilícium-dioxidon kromatografáljuk, éterrel eluáljuk. A megfelelő frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk. A visszamaradó szilárd anyagot éterből átkristályosítjuk és 1,33 g, 62,8% terméket kapunk, amely 160–163 °C hőmérsékleten olvad.

45 Elemanalízis a  $C_{21}H_{21}N_5OS_2$  képletre számítva: számított: C % = 59,55, H % = 5,00, N % = 16,53; talált: C % = 59,20, H % = 4,99, N % = 16,31.

#### 15. példa

50 *N-[4-(1-(1,2-benzizotiazol-3-il)-4-piperazinil)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid-hidroklorid*

2,6 g 1,2-benzizotiazol-3-karbonsav-klorid, 3,45 g 1-(1,2-benzizotiazol-3-il)-4-(4-amino-butyl)-piperazin és 5 ml trietil-amin 100 ml szitán szárított toluollal készített elegyét 80 °C hőmérsékleten melegítjük keverés közben egész éjjel. 24 óra múlva a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és vizet adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumokat és a toluolos fázist egyesítjük, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárít-



juk. A szerves fázist leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilícium-dioxidon kromatografáljuk, etil-acetátot használunk eluálószerként. A megfelelő frakciókat egyesítjük, vákuumban bepároljuk. A maradékot éterben feloldjuk, és sósavas étert adunk hozzá. A csapadékot diklór-metán és éter elegyéből átkristályosítjuk, és 0,1 Hgmm nyomáson izopropanol visszafolyatási hőmérsékletén szárítjuk. 1,60 g, 27,1% terméket kapunk.

Op.: 203–205 °C.

Elemanalízis a  $C_{23}H_{23}N_5OS_2 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$  képletre számítva:

számított: C % = 55,57, H % = 5,47, N % = 14,09;

talált: C % = 55,32, H % = 5,20, N % = 13,86.

#### 16. példa

*N-Metil-N-[4-(1-(6-fluor-benzo[b]tiofén-3-il)-4-piperazinil)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid-hidroklorid*

4,0 g N-metil-N-(4-bróm-butil)-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid, 4 g 6-fluor-3-piperazino-benzo[b]tiofén, 5,0 g kálium-karbonát, 350 mg nátrium-jodid és 250 ml acetonitril elegyét visszafolyató hűtő alatt nitrogén áramban melegítjük. 156 óra múlva az elegyet leszűrjük, a szűrőleplenyt diklór-metánnal mossuk, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot diklór-metánban felvesszük, 5% nátrium-hidroxid-oldattal és vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, a szűrletet bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 7,5% metanolt tartalmazó diklór-metánt használunk. A megfelelő frakciókat összeöntjük, bepároljuk. Éteres sósavat adunk a maradékhoz, majd a csapadékot diklór-metán és etil-acetát elegyéből átkristályosítjuk. 2,80 g, 44,2% terméket kapunk.

Op.: 183–185 °C.

Elemanalízis a  $C_{25}H_{28}ClFN_4OS_2$  képletre számítva:

számított: C % = 57,85, H % = 5,44, N % = 10,79;

talált: C % = 57,66, H % = 5,21, N % = 10,61.

#### 17. példa

*N-Metil-N-[4-(1-(1,2-benzizotiazol-3-il)-4-piperazinil)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid-hidroklorid*

4,0 g N-metil-N-(4-bróm-butil)-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid, 3,13 g 1-(1,2-benzizotiazol-3-il)-piperazin-hidroklorid, 5,10 g kálium-karbonát és 20 mg nátrium-jodid 100 ml vízmentes acetonitrillel készített elegyét 80 °C hőmérsékletre melegítjük keverés közben nitrogén áramban. 18 óra múlva a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni és vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetát és víz között kirázzuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilícium-dioxidon kromatografáljuk, eluálószerként 10% metanol és 90% etil-acetát elegyét használjuk. A megfelelő frakciókat egyesítjük, bepároljuk. A maradékot éterben felvesszük. Éteres sósavat adunk hozzá, diklór-metán és éterből átkristályosítjuk. 3,36 g, 55,7% terméket kapunk.

Op.: 210–211 °C.

Elemanalízis a  $C_{24}H_{28}ClN_5OS_2$  képletre számítva:

számított: C % = 57,41, H % = 5,62, N % = 13,95;

talált: C % = 57,22, H % = 5,49, N % = 13,83.

#### 5 18. példa

*N-[4-(1-(2-Metoxi-fenil)-4-piperazinil)-2-butinil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid-dihidroklorid*

2 g 1,2-benzizotiazol-3-karbonsav-klorid és 2,63 g 1-(2-metoxi-fenil)-4-(4-amino-2-butinil)-piperazin 100 ml diklór-metánnal készített elegyét keverjük, miközben hozzácepegtetünk 2,83 ml trieti-amint. A keverést egész éjjel folytatjuk, és 24 óra múlva a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, majd diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilícium-dioxidon kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetátot használunk. A megfelelő frakciókat összegyűjtjük és bepároljuk. A maradékot éter és diklór-metán elegyében felvesszük. Éteres sósavat adunk hozzá, a csapadékot metanol és diklór-metán valamint éter elegyéből átkristályosítva 2,27 g, 45,7% terméket kapunk.

Op.: 162–164 °C.

Elemanalízis a  $C_{23}H_{26}Cl_2N_4O_2S$  képletre számítva:

számított: C % = 55,98, H % = 5,31, N % = 11,35;

talált: C % = 55,84, H % = 5,06, N % = 11,25.

#### 19. példa

*Z-N-[4-(1-(2-Metoxi-fenil)-4-piperazinil)-2-butenil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid-dihidroklorid*

1,77 g 1,2-benzizotiazol-3-karbonsav-klorid és 2,34 g Z-1-(2-metoxi-fenil)-4-(4-amino-2-butenil)-piperazin 100 ml diklór-metánnal készített elegyét keverjük, miközben hozzácepegtetünk 2,51 ml trietil-amint. Egész éjjel keverjük az elegyet, és 24 óra múlva vízzel hígítjuk és telített vizes nátrium-karbonát-oldatot is adunk hozzá, majd diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot diklór-metán és éter elegyében felvesszük és sósavas étert adunk hozzá. A csapadékot metanol, diklór-metán és éter elegyéből átkristályosítva 2,31 g, 51% terméket kapunk.

Op.: 184–187 °C.

Elemanalízis a  $C_{23}H_{28}Cl_2N_4O_2S$  képletre számítva:

számított: C % = 55,76, H % = 5,70, N % = 11,31;

talált: C % = 55,52, H % = 5,65, N % = 11,21.

#### 20. példa

*N-[4-(1-(2-Pirimidil)-4-piperazinil)-2-butinil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid*

2,55 g 1,2-benzizotiazol-3-karbonsav-klorid és 3 g 1-(2-pirimidil)-4-(4-amino-2-butinil)-piperazin 100 ml diklórmetánnal készített elegyét keverjük, miközben hozzácepegtetünk 3,62 ml trietil-amint. Egész éjjel keverjük, és 24 óra múlva az elegyet vízzel hígítjuk. Vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot diklór—metán, éter és hexán elegyéből átkristályosítjuk, 3,67 g, 72,3% terméket kapunk.

Op.: 102–104 °C.

Elemanalízis a  $C_{20}H_{20}N_6OS$  képletre számítva:  
számított: C % = 61,21, H % = 5,14, N % = 21,41;  
talált: C % = 61,10, H % = 4,92, N % = 21,25.

21. példa

*N-Metil-N-[4-(1-(6-fluor-benzo[b]tiofén-3-il)-4-piperazinil)-butil]-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid-hidroklorid*

4,22 g N-metil-N-(4-bróm-butil)-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid, 3,89 g 1-(6-fluor-benzo[b]tiofén-3-il)-piperazin, 5 g kálium-karbonát, 0,80 g nátrium-jodid és 200 ml acetonitril elegyét 75 °C hőmérsékleten 17 óra hosszat nitrogén áramban melegítjük. Az elegyet leszűrjük, a szűrőlepenyt diklór—metánnal mossuk, a szűrletet bepároljuk. A maradékot diklór-metánban felvesszük, 5%-os nátrium-hidroxid-oldattal és vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk. 7,5% metanolt tartalmazó etil-acetátot használunk eluálószerként. A megfelelő frakciókat elkülönítjük és bepároljuk. Etanolos sósavat adunk hozzá, és a csapadékot etanol és etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. 2,11 g, 30,8% terméket kapunk.  
Op.: 145–147 °C.

Elemanalízis a  $C_{25}H_{28}ClFN_4O_2S$  képletre számítva:  
számított: C % = 59,69, H % = 5,61, N % = 11,14;  
talált: C % = 59,72, H % = 5,72, N % = 11,15.

22. példa

*N-[2-(1-(2-Metoxi-fenil)-4-piperazinil)-etil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid*

4,0 g N-(2-klór-etil)-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid, 4,15 g N-(2-metoxi-fenil)-piperazin és 10 ml N-metil-pirrolidinon elegyét 170 °C hőmérsékleten 4,5 óra hosszat melegítjük. Az elegyet hagyjuk lehűlni, 5%-os 400 ml nátrium-hidroxid-oldattal hígítjuk, a vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel és telített sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk. 5% metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluáljuk. A megfelelő frakciókat elkülönítjük, bepároljuk. A maradékot éter és hexánok elegyből átkristályosítjuk. 2,22 g, 32,8% terméket kapunk.  
Op.: 107–110 °C.

Elemanalízis a  $C_{21}H_{24}N_4O_3$  képletre számítva:  
számított: C % = 66,30, H % = 6,36, N % = 14,73;  
talált: C % = 66,38, H % = 6,22, N % = 14,72.

23. példa

*N-[2-(1-(6-Fluor-benzo[b]tiofén-3-il)-4-piperazinil)-etil]-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid-hidroklorid*

4,40 g N-(2-klór-etil)-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid, 5,90 g 6-fluor-3-(1-piperazinil)-benzo[b]tiofén és 100 ml N-metil-pirrolidinon elegyét 160 °C hőmérsékleten 3 óra hosszat melegítjük. Az elegyet hagyjuk lehűlni, 350 ml vízzel hígítjuk, 25%-os nátrium-hidroxiddal pH = 8-ra lúgosítjuk és éterrel extraháljuk. Az egyesített

extraktumokat vízzel, telített sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és leszűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 75% etil-acetát hexános oldatát használjuk. A megfelelő frakciókat elkülönítjük, bepároljuk. Etanolos sósavat adunk a maradékhoz. A csapadékot metanol és etanol elegyből átkristályosítva 2,13 g, 23,6% terméket kapunk.

5 Op.: 225–228 °C (bomlás).

Elemanalízis a  $C_{22}H_{22}ClFN_4O_2S$  képletre számítva:  
számított: C % = 57,32, H % = 4,81, N % = 12,15;  
talált: C % = 57,24, H % = 4,45, N % = 12,07.

15 24. példa

*N-[2-(4-Fluor-benzoil)-piperidino)-etil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid-hidroklorid-hemihidrát*

3,5 g N-(2-klór-etil)-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid és 3,63 g 4-(4-fluor-benzoil)-piperidin 125 ml vízmentes 1-metil-2-pirrolidinon elegyét keverés közben 180 °C hőmérsékleten melegítjük nitrogén áramban. 3 óra múlva a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, telített vizes nátrium-kloridoldatba öntjük. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot éterrel eldörzsöljük, a szűrletet bepároljuk. A maradékot szilícium-dioxidon kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetátot használunk. A megfelelő frakciókat egyesítjük, bepároljuk. A maradékot éterben felvesszük és sósavas étert adunk hozzá. A csapadékot metanol, diklór-metán és éter elegyből átkristályosítjuk, 1,21 g, 18,1% terméket kapunk.

25 Op.: 188–190 °C.

Elemanalízis a  $C_{22}H_{24}ClFN_3O_2,5S$  képletre számítva:  
számított: C % = 57,82, H % = 5,29, N % = 9,19;  
talált: C % = 57,73, H % = 5,06, N % = 9,09.

40 25. példa

*N-Metil-N-(4-bróm-butil)-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid*

1,09 g nátrium-hidrid 60%-os olajos diszperzió és 10 ml dimetil-formamid szuszpenziójához, melyet jeges fürdőn hűtünk, hozzáadunk 4,38 g N-metil-1,2-benzizotiazol-3-karboxamidot 10 ml dimetil-formamidban oldva, keverés közben, olyan sebességgel, hogy enyhe hidrogénfejlődés maradjon fenn. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet jeges fürdő hőmérsékleten 10 percig keverjük. A jeges fürdőt eltávolítjuk, és az elegyet hozzácsepegtetjük 7,8 ml 1,4-dibrom-bután 10 ml dimetil-formamiddal készített oldatához keverés közben. Az elegyet egész éjjel keverjük szobahőmérsékleten, majd hozzáadunk 250 ml vizet. Éterrel extraháljuk, az egyesített extraktumokat vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük. A szűrletet bepároljuk, a maradékot 500 g szilikagélen kromatografáljuk. Az oszlopot 5% etil-acetát diklór-metán elegyével eluáljuk. A megfelelő frakciókat

összegyűjtjük, és bepárolva 4,28 g, 55% terméket kapunk olaj formájában.

*26. példa*

*6-Fluor-3-(1-piperazinil)-benzo[b]tiofén-maleát*

20,1 g metil-6-fluor-3-amino-benzo[b]tiofén-2-karboxilát, 13,1 g 1-metil-piperazin és 100 ml 1-metil-2-pirrolidinon elegyét 176 °C hőmérsékleten 2 óra hosszat melegítjük nitrogén áramban. Az oldatot 400 ml vízzel hígítjuk és étterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel, telített sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepárolva 9,32 g 3-amino-6-fluor-benzo[b]tiofént kapunk.

9,32 g 3-amino-6-fluor-benzo[b]tiofén, 15 g piperazin és 100 ml 1-metil-2-pirrolidinon elegyét 186–192 °C-ra melegítjük 14 óra hosszat nitrogén áramban. Az elegyet lehűtjük, 500 ml vízzel hígítjuk és étterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel és telített sóoldattal mossuk, vízmentes kálium-karbonát felett szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Eluálószerként 30% metanolt tartalmazó diklór-metánt használunk. 3,03 g szabad bázist kapunk olaj formájában.

1,49 g maleinsav 20 ml 2-propanollal készített oldatát adjuk a 3,03 g szabad bázis 20 ml 2-propanollal készített oldatához. Az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot metanol és etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. 2,72 g, 8,80% terméket kapunk.

Op.: 173–175 °C.

Elemanalízis a  $C_{16}H_{17}FN_2O_4S$  képletre számítva:

számított: C % = 54,54, H % = 4,86, N % = 7,95;

talált: C % = 54,53, H % = 4,69, N % = 8,01.

*27. példa*

*N-(1-Metil-etil)-N-(2-hidroxi-etil)-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid*

10 g etil-1,2-benzizoxazol-3-karboxilát, 16,1 g 2-(1-metil-etil-amino)-etanol és 80 ml toluol elegyét 140 °C-on melegítjük 4 óra hosszat egy bombában. Az oldatot 50 ml étterrel hígítjuk, 5% nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és telített sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, 60% etil-acetátot tartalmazó hexánokkal eluáljuk, 10,6 g, 81,4% terméket kapunk. Diklór-metán és hexánok elegyből átkristályosítva kapjuk az analitikai mintát, amely 92–94 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a  $C_{13}H_{16}N_2O_3$  képletre számítva:

számított: C % = 62,89, H % = 6,50, N % = 11,28;

talált: C % = 63,00, H % = 6,51, N % = 11,24.

*28. példa*

*N-Metil-N-[2-(4-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidinol)-etil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid-hidroklorid-hemihidrát*

4,00 g N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid és 2,48 ml trietil-amin 100 ml szitán szárított toluollal készített elegyéhez, melyet 0 °C hő-

mérsékleten nitrogén áramban keverünk, hozzácsépegtetünk 1,34 ml metánszulfonil-kloridot. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük és melegítjük. 45 perc után 3,72 g 4-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidint adunk hozzá, és az elegyet visszafolyató hűtő alatt keverés közben 18 óra hosszat melegítjük. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, hozzáadunk 2% nátrium-hidroxid-oldatot. A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilícium-dioxidon kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetátot használunk. A megfelelő frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk. A maradékot diklór-metánban feloldjuk, sósavas etanolt adunk hozzá, majd étert adagolunk. A söt diklór-metán és éter elegyből átkristályosítjuk, 1,45 g, 14% terméket kapunk.

Op.: 211–214 °C (bomlás).

Elemanalízis a  $C_{23}H_{23}N_4O_2S \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$  képletre számítva:

számított: C % = 57,07, H % = 5,21, N % = 11,58;

talált: C % = 57,04, H % = 5,08, N % = 11,52.

*29. példa*

*N-Metil-N-[2-(4-(4-fluor-benzoil)-piperidino)-etil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid-hidroklorid-hemihidrát*

3,43 g N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid és 2,13 ml trietil-amin 100 ml szitán szárított toluollal készített elegyéhez 0 °C hőmérsékleten nitrogénáramban 1,15 ml metánszulfonil-kloridot csépegtetünk, és az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, miközben keverjük. 45 percig adagolunk hozzá 3,01 g 4-(4-fluor-benzoil)-piperidint, és az elegyet visszafolyató hűtő alatt keverés közben 18 óra hosszat melegítjük. Hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, és hozzáadunk 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat-hoz. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves frakciókat vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és leszűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékot szilícium-dioxidon kromatografáljuk. Eluálószerként etil-acetátot használunk. A megfelelő frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk. A maradékot feloldjuk diklór-metánban és hozzáadunk sósavas etanolt, majd étert. A söt diklór-metán és etil-acetát elegyből átkristályosítjuk, és 1,54 g, 22,6% terméket kapunk, amely 214–217 °C hőmérsékleten olvad bomlás közben.

Elemanalízis a  $C_{23}H_{24}FN_3O_2S \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$  képletre számítva:

számított: C % = 58,65, H % = 5,56, N % = 8,92;

talált: C % = 58,28, H % = 5,68, N % = 8,78.

*30. példa*

*N-Metil-N-[2-(4-(4-fluor-benzoil)-piperidino)-etil]-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid-hidroklorid*

4,98 g N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid, 2,36 g trietil-amin és 55 ml toluol oldatához 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 2,60 g metánszulfonil-kloridot. Az elegyet 25 percig keverjük 0 °C hő-

mérsékleten. 6,48 g 4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-hidrokloridot és 6,46 g trietil-amint adunk hozzá, és visszafolyató hűtő alatt melegítjük 13 óra hosszat. Leszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot feloldjuk 225 ml diklór-metánban, 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal és vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és leszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, és 0–10% etanolt tartalmazó etil-acetáttal eluáljuk. A megfelelő frakciókat összegyűjtjük és bepárolva 3,74 g szabad bázist kapunk. A szabad bázist etanolos sósavval hidrokloriddá alakítjuk. Metanol és etil-acetát elegyből átkristályosítva 2,24 g, 22,2% terméket kapunk, amely 218–221 °C hőmérsékleten bomlás közben olvad.

Elemanalízis a  $C_{23}H_{25}ClFN_3O_3$  képletre számítva: számított: C % = 61,95, H % = 5,65, N % = 9,42; talált: C % = 61,82, H % = 5,57, N % = 9,37.

### 31. példa

*N-(1-Metil-etil)-N-[2-(4-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidino)-etil]-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid*

Nitrogén atmoszférában gyorsan hozzáadunk 3,70 g metán-szulfonil-kloridot 8 g N-(1-metil-etil)-N-(2-hidroxi-etil)-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid, 3,27 g trietil-amin és 150 ml tetrahydrofuran oldatához 0 °C hőmérsékleten, és az elegyet 0 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük. Az elegyhez gyorsan hozzáadunk 7,80 g 4-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidint és 6,53 g trietil-amint, 60 ml tetrahydrofuranban szuszpendálva, és az elegyet visszafolyató hűtő alatt 12 óra hosszat melegítjük. Hozzáadunk vizet, és az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot feloldjuk 150 ml diklór-metánban és 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal és vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és leszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 80% etil-acetátot tartalmazó hexánokat használunk. A megfelelő frakciókat elkülönítjük, bepároljuk, és a maradékot éterből átkristályosítjuk. 2,33 g, 16% terméket kapunk.

Op.: 118–120 °C.

Elemanalízis a  $C_{25}H_{27}FN_4O_3$  képletre számítva: számított: C % = 66,65, H % = 6,04, N % = 12,44; talált: C % = 66,63, H % = 6,04, N % = 12,41.

### 32. példa

*N-Metil-N-[2-(4-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidino)-etil]-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid*

Nitrogénatmoszférában 3,70 g metánszulfonil-kloridot adunk gyorsan hozzá 7,10 g N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid, 3,27 g trietil-amin és 100 ml tetrahydrofuran oldatához 0 °C hőmérsékleten, és az elegyet 0 °C hőmérsékleten 60 percig keverjük. Gyorsan hozzáadjuk 8,10 g 4-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidin, 7,26 g trietil-amin és 80 ml tetrahydrofuran szuszpenzióját, és az elegyet 16 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Vizet adunk hozzá, és az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot

10%-os nátrium-hidroxid-oldattal hígítjuk és 50%-os éter toluolos oldatával extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel és telített sóoldattal mossuk, vízmentes kálium-karbonát felett szárítjuk, leszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetátot használunk. A megfelelő frakciókat elkülönítjük és bepároljuk. A maradékot éterből átkristályosítjuk. 3,01 g, 22,1% terméket kapunk.

10 Op.: 94–97 °C.

Elemanalízis a  $C_{23}H_{23}FN_4O_3$  képletre számítva: számított: C % = 65,39, H % = 5,49, N % = 13,26; talált: C % = 65,30, H % = 5,51, N % = 13,18.

15 33. példa

*N-(1-Metil-etil)-N-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-piperidino)-propil]-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid-hidroklorid-hemihidrát*

7,80 g N-(1-metil-etil)-N-(3-hidroxi-propil)-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid, 3,05 g trietil-amin és 200 ml toluol oldatához nitrogénatmoszférában 0 °C hőmérsékleten gyorsan hozzáadunk 3,40 g metánszulfonil-kloridot, és az elegyet 0 °C hőmérsékleten keverjük. 35 perc múlva 7,95 g 4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-hidrokloridot és 8,71 g trietil-amin adunk hozzá, és az elegyet visszafolyató hűtő alatt 16 óra hosszat melegítjük. A reakcióelegyet 10%-os nátrium-hidroxiddal, vízzel, majd telített sóoldattal mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, 5–10% metanolt tartalmazó etil-acetáttal eluáljuk. A megfelelő frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk. A maradék metanolos oldatát sósavas etanolos oldattal megsavanyítjuk és éterrel hígítjuk. Az elegyet lehűtjük, a szilárd anyagot izoláljuk. A szilárd anyagot etanol és etil-acetát elegyből átkristályosítva 1,50 g, 10,2% terméket kapunk.

Op.: 177–179 °C.

Elemanalízis a  $C_{26}H_{31}ClFN_3O_3 \cdot 0,5H_2O$  képletre számítva:

számított: C % = 62,83, H % = 6,49, N % = 8,45; talált: C % = 62,86, H % = 6,28, N % = 8,30.

### 34. példa

45 *N-Metil-N-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-piperidino)-propil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid-dihidroklorid*

7,13 g N-metil-N-(3-klór-propil)-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid, 6,44 g 4-(4-fluor-benzoil)-piperidin, 7,33 g kálium-karbonát és 300 mg nátrium-jodid 150 ml vízmentes 1-metil-2-pirrolidinonnal készített oldatát 120 °C hőmérsékleten keverés közben melegítjük nitrogén áramban. 24 óra múlva az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, és a maradékot etil-acetáttal és vízzel kirázzuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyersterméket kétszer kromatografáljuk szilícium-dioxidon, eluálószerként 10:90 arányú metanol:etil-acetát elegyet használunk. A megfelelő frakciókat izoláljuk és bepároljuk. A maradékot éterben feloldjuk és sósavas etanolt adunk hozzá.

A csapadékot diklór-metán és éter elegyből átkristályosítjuk. 0,642 g, 5,09% terméket kapunk.

Op.: 189–191 °C.

Elemanalízis a  $C_{24}H_{27}ClFN_3O_2S$  képletre számítva:

számított: C % = 60,56, H % = 5,72, N % = 8,83;

talált: C % = 60,32, H % = 5,75, N % = 8,70.

### 35. példa

*N-Metil-N-[3-(4-(4-fluor-benzoil)-piperidino)-propil]-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid*

4,42 g N-metil-N-(3-klór-propil)-1,2-benzizoxazol-3-karboxamid, 4,40 g 4-(4-fluor-benzoil)-piperidin-hidroklorid, 8,12 g kálium-karbonát, 0,40 g nátrium-jodid és 250 ml acetonitril elegyét 100 °C hőmérsékleten 27,5 óra hosszat melegítjük nitrogén áramban. A reakcióelegyet leszűrjük, a szűrőleplenyt diklór-metánnal mossuk. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot feloldjuk diklór-metánban, 10%-os nátrium-hidroxiddal és vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, 5% metanolt tartalmazó diklór-metánt használunk eluálószerként. A megfelelő frakciókat elkülönítjük és bepároljuk. A maradékot etanol és hexánból átkristályosítva 1,55 g, 16,2% terméket kapunk, amely 85–87 °C hőmérsékleten olvad bomlás közben.

Elemanalízis a  $C_{24}H_{26}FN_3O_3$  képletre számítva:

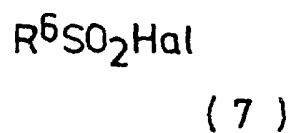
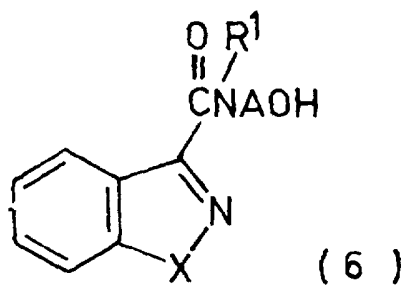
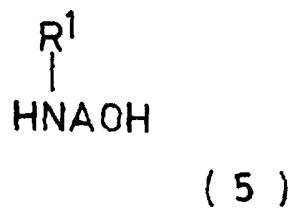
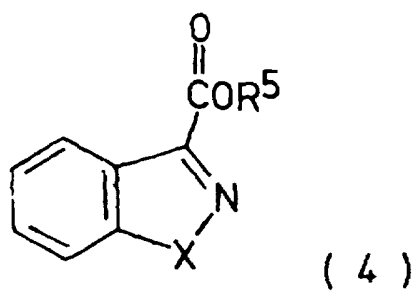
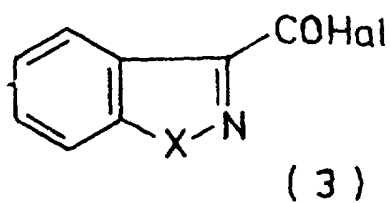
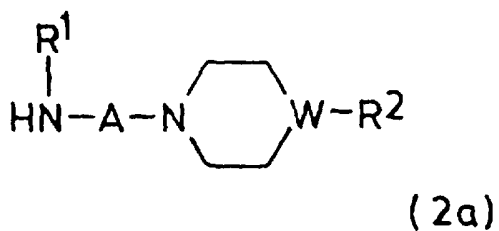
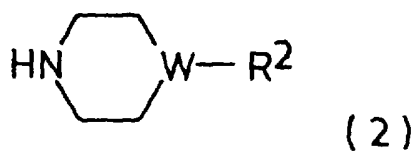
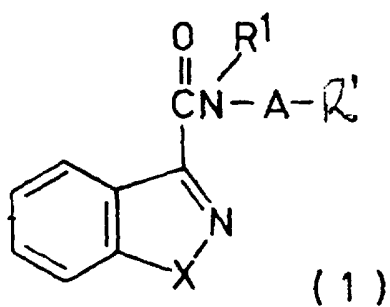
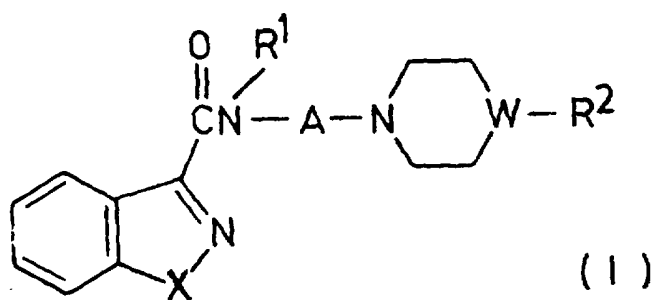
számított: C % = 68,07, H % = 6,19, N % = 9,92;

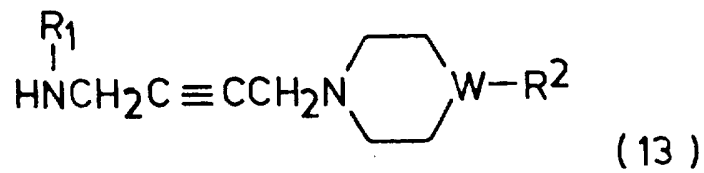
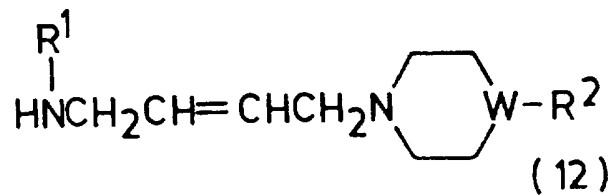
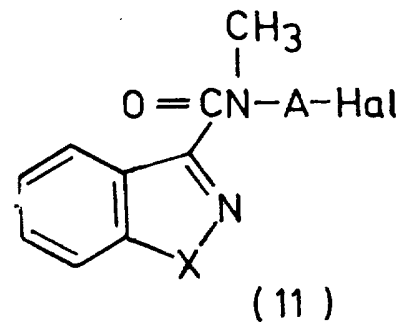
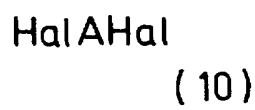
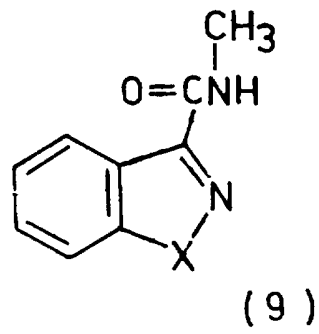
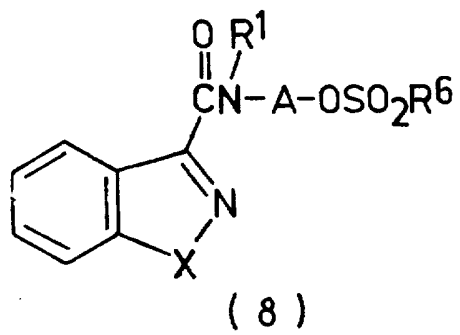
talált: C % = 68,02, H % = 6,14, N % = 9,89.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek – ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,  $R^2$  jelentése rövidszénláncú alkil- vagy (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) vagy (h) általános képletű csoport, A jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, vagy  $-CHR^4CH=CHCHR^4$ - vagy  $-CHR^4C\equiv CCHR^4$ - általános képletű csoport, ahol  $R^4$  jelentése hidrogénatom, X jelentése oxigén- vagy kénatom, W jelentése nitrogénatom vagy CH-csoport, Z jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkoxi-csoport, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport, n értéke 1 vagy 2; az egybefüggő vonal a csoport megjelölt tagjának kapcsolódási helyére utal –, geometriai és optikailag aktív izomerjeik, és gyógyászati lag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

- a) egy (1) általános képletű vegyületet, ahol  $R^1$ , A és X jelentése a fenti és  $R^1$  klór-, bróm- vagy jódatom vagy  $-OSO_2R^6$ , ahol  $R^6$  jelentése alkil-, fenil- vagy tolicsoport lehet – egy (2) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol  $R^2$  és W jelentése a fenti, vagy
- 5 b) egy (3) képletű vegyületet – ahol X jelentése a fenti és Hal klór- vagy brómatomot jelent – egy (2a) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol A,  $R^1$ ,  $R^2$ , W jelentése a fenti.
- 10 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Z jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkoxicsoport vagy halogénatom, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.
- 15 3. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X jelentése kénatom, A jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport és  $R^2$  jelentése (a), (b), (c), (f) vagy (h) általános képletű csoport, ahol n értéke 1 és Z jelentése hidrogénatom, fluoratom vagy metoxicsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.
- 20 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-metil-N-[4-(1-(2-metoxi-fenil)-4-piperazinil)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid vagy gyógyászati lag elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.
- 25 5. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-metil-N-[4-(1-(6-fluor-benzo[b]tiofén-3-il)-4-piperazinil)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid vagy gyógyászati lag elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.
- 30 6. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-metil-N-[4-(4-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidino)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid vagy gyógyászati lag elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.
- 35 7. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[2-(4-(4-fluor-benzoil)-piperidino)-etil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid vagy gyógyászati lag elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.
- 40 8. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-metil-N-[4-(1-(1,2-benzizoxazo-3-il)-4-piperazinil)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-karboxamid vagy gyógyászati lag elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.
- 45 9. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol  $R^1$ ,  $R^2$ , A,  $R^4$ , X, W és Z jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy gyógyászati lag elfogadható sóját gyógyászati lag elfogadható hordozókkal összekeverünk és gyógyszerkészítmény alakítunk.
- 50





1.) reakcióvázlat

