

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13.09.2000**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.09.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/396156**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.08.2002**
(Věstník č. 8/2002)
(86) PCT číslo: **PCT/US00/24949**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/19832**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 896

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 498/04
A 61 K 31/40
A 61 K 31/55
A 61 K 31/505
A 61 K 31/42
A 61 K 31/506
A 61 P 25/18

/(C 07 D 498/04, C 07 D 333:00, C 07 D 261:00)

(71) Přihlašovatel:
**AVENTIS PHARMACEUTICALS, INC., Bridgewater,
NJ, US;**

(72) Původce:
Lee George E., Somerville, NJ, US;
Ayers Timothy A., Loveland, OH, US;
Jurcak John G., Bethlehem, PA, US;

(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Thienoisoxazolyl-fenoxyethyl- a propylderiváty a
jejich použití jako antagonistů D4**

(57) Anotace:

Popisují se sloučeniny ze skupiny nesubstituovaných thienoisoxazolyl-fenoxyethyl-a propylderivátů, vhodné jako antagonisté D₄. Tyto sloučeniny jsou vhodné pro léčení onemocnění zprostředkovaných inhibicí receptoru D₄. Mezi tato onemocnění patří například porucha aktivity a pozornosti/hyperkinetická porucha chování, obsedantně-kompulzivní porucha, psychózy, zneužívání látek, závislost na látkách, Parkinsonova choroba, Parkinsonismus, tardivní diskinese, Gilles de la Touretteův syndrom, poruchy chování a porucha opozičního vzoru. Dále se popisují farmaceutické kompozice, meziprodukty a způsob přípravy těchto sloučenin.

CZ 2002 - 896 A3

Thienoisoxazoly-phenoxyethyl- a propyl-deriváty a jejich použití jako antagonistů D₄

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká sloučenin obecného vzorce I použitelných jako terapeutické přípravky pro onemocnění léčená pomocí antagonizace stimulace receptoru D₄, jako je např. porucha aktivity a pozornosti/hyperkinetická porucha chování, obsedantně-kompulzivní porucha a různé psychózy. Meziprodukty, způsoby výroby sloučenin a použití sloučenin jsou také předmětem vynálezu.

Dosavadní stav techniky

Relativně nový vědní obor, molekulární biologie, poskytuje nový pohled na mechanismy onemocnění CNS tím, že umožňuje izolovat a klonovat různé (sub)typy receptorů. Tedy zatímco dřívější funkční studie byly schopné rozlišit pouze dva subtypy dopaminových receptorů, v současnosti bylo identifikováno již pět odlišných subtypů těchto receptorů. Dopaminový receptor D₄ byl poprvé klonován v 1991 (Van Tol, Seeman, Civelli, a kol.) a bylo ukázáno, že je lokalizován v limbických oblastech mozku, což jsou oblasti spojené s kognitivními funkcemi a emočními funkcemi (Van Tol, H. H. M., Bunzow, J. R., Guan, H-C., Sunahara, R. K., P. Seeman, Niznik, H. B., Civelli, O., Cloning of the gene for a human dopamine D₄ receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. Nature, 350, 610, 1991).

Receptor D₄ byl také lokalizován ve frontálním kortexu, což by naznačovalo jeho roli v kognitivních a výkonných funkcích. Kromě toho bylo popsáno, že selektivní D₄ antagonist NGD-94-1 vedl ke zlepšení udržení výkonnosti v testu pasivní avoidance (pasivního vyhnutí) u hlodavců a ke zlepšení výkonu v testu

v prostorovém vodním bludišti (Tallman, J. NGD-94-1, A Specific Dopamine D₄ Antagonist. Catecholamines-Bridging Basic Science with Clinical Medicine. Goldstein, D. S., Eisenhofer, G., McCarty, R., Eds., Academic Press: New York, 1997). Účinky této sloučeniny v uvedených testech jsou v souladu s anatomicou lokalizací D₄ receptoru v kortexu, hipokampu a thalamu.

Byly prováděny výzkumy genetické vazby a asociační studie s využitím polymorfismu, aby byla odhalena možná role těchto receptorů v různých nemocech. Byla popsána pozitivní asociace mezi polymorfizmem sedmi opakovaných jednotek a celou řadou nemocí, které mají vysokou míru komorbidit (současného výskytu), jako je např. porucha aktivity a pozornosti/hyperkinetická porucha chování a obsedantně kompulzivní porucha s tiky (Cruz, C. a kol., Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D₄ receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neurosci. Lett.*, 231, 1, 1997. Van Tol, H. H. M. *Clin Neuropharmacol.* 18, S143-153, 1995).

Jedním z nejpozoruhodnějších polymorfismů v humánním dopaminovém D₄ receptoru je variabilní počet tandemových repetitivních velikostí 48bp v třetí cytoplazmatické kličce. Byly identifikováni jedinci s 2 až 10 tandemově opakovanými jednotkami. Zajímavé je, že tento polymorfismus se zdá být specifický pouze pro primáty a nebyl pozorován u hlodavců, což naznačuje, že tyto polymorfizmy jsou evolučně velmi „nové“ události (Asghari, V. a kol., Dopamine D₄ receptor repeat: analysis of different native and mutant forms of the human and rat genes *Mol. Pharm.*, 46, 364-373, 1994).

Humánní D₄ receptor se sedmi opakovanými jednotkami (repeticemi) má řadu jedinečných charakteristik, které ho odlišují od

ostatních D₄ polymorfismů. Varianta D4.7 má dvakrát až třikrát nižší afinitu pro endogenní ligand dopamin než varianta D4.2 (srovnej EC₅₀ = 40nM proti 15nM), avšak funkční důsledky nižší afinity nejsou dosud známy.

Porucha aktivity a pozornosti/hyperkinetická porucha chování (v tomto popisu dále zkracována ADHD, podle „Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder“)

Porucha aktivity a pozornosti/hyperkinetická porucha chování (ADHD) je nemoc, která zasahuje 3 až 5 % dětí školního věku. To je velmi vysoká prevalence, která představuje až 50 % dětské psychiatricky léčené populace. Nemoc může přetrvávat i do dospělosti a zasahuje tak 1 až 3 % dospělých. Diagnóza ADHD je založena na třech základních kritériích: nepozornost, hyperaktivita a impulzivnost. Přibližně u 50 až 70 % dětí školního věku s diagnózou ADHD se manifestují symptomy v průběhu střední adolescence a téměř jedna třetina vykazuje některé příznaky poruchy i v dospělosti.

Bylo ukázáno, že polymorfismus gen dopaminového D₄ receptoru je asociován s ADHD. Pacienti trpící ADHD měly významné zvýšení výskytu formy D₄ receptoru se 7násobnou repeticí, což je varianta, která je unikátní pro primáty (LaHoste, G. J., Swanson, J. M., Wigal, S. B., Glabe, C., Wigal, T., King, N., Kennedy, J. l., Dopamine D₄ receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. Mol. Psychiatry 1996, 1, 121). Je zajímavé, že nadbytek D4.7 alely je také asociován s osobnostními znaky jako je "hledání nových podnětů", jedinci s vyšším skóre než je průměr v této škále jsou charakterizováni jako impulzívní, exploratorní, nestálí, excitovatelní, vznětliví a extravagantní (Ebstein, R. P. a kol., Dopamine D₄ receptor (D₄DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking.

Nature Genetics, 12, 78, 1996, and Benjamin, J. a kol., Population and familial association between the D₄ dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. Nature Genetics., 12, 81, 1996).

Tato varianta D₄ receptoru může dysregulačně reagovat na dopamin, což by mohla být snad funkce tohoto receptoru (a) Van Tol, H. H. M., Wu, C. M., Guan, H-C., Ohara, K., Bunzow, J. R., Civelli, O., Kennedy, J., Seeman, P., Niznik, H. B., Jovanovic, V., Multiple dopamine D₄ receptor variants in the human population. Nature 1992, 352, 149. b) Van Tol, H. H. M., Structural and Functional characteristics of the Dopamine D₄ Receptor. In Catecholamines Bridging Basic Science with Clinical Medicine. Goldstein, D. S., Eisenhofer, G., McCarty, R., Eds., Academic Press: New York, 1997). Tudíž tyto údaje vedou k domněnce, že antagonist D₄ může být účinným prostředkem pro léčení ADHD, a to bez zatížení nežádoucími vedlejšími účinky, které jsou pozorovány u současné farmakoterapie.

Pacienti s ADHD také měly výrazně zvýšený výskyt poruch chování („Conduct disorder“) a poruch opozičního vzdoru („Oppositional Defiant disorder“). Poruchy chování je taková porucha, kdy pacient projevuje opakovaný a persistentní vzorec chování, při kterém jsou porušována základní práva ostatních nebo hlavní sociální normy a pravidla odpovídající příslušné věkové skupině. Tyto typy chování lze rozdělit do čtyřech základních skupin: agresivní chování, které vede k fyzickému poškození jiných osob nebo zvířat nebo hrozí takovým poškozením, neagresivní chování, které vede ke ztrátě nebo poškození majetku, nepoctivost a krádeže, a závažné porušování pravidel. Porucha opozičního vzdoru je taková porucha, při které pacient projevuje některé vzorce chování pozorované při poruše chování (např. neposlušnost, odpor vůči autoritám), avšak nepatří persistentní vzorce vážnějších forem chování, při

kterých jsou porušována základní práva ostatních nebo hlavní sociální normy a pravidla odpovídající příslušné věkové skupině. Ačkoliv děti s ADHD často projevují hyperaktivní a impulzivní chování, které může být rušivé, samo o sobě však nenarušuje sociální normy a pravidla odpovídající příslušné věkové skupině, a tudíž zpravidla nesplňuje kritéria pro poruchu chování. Dosud nejsou k dispozici žádná specifická data týkající se genové frekvence pro tyto poruchy, které jsou relativně refraktorní vůči současné farmakoterapii. Pokud jsou abnormality v neurotransmisi (nervovém přenosu) na D_4 součástí patogeneze ADHD, pak by pravděpodobně tyto D_4 abnormality mohly také hrát roli i v těchto nemocech.

Obsedantně-kompulzivní porucha („Obsessive-Compulsive disorder“, dále v popisu zkracována OCD)

Obsedantně-kompulzivní porucha (OCD) je neuróza, která je charakterizována přítomností rekurentních, vtíravých myšlenek a fantazií (obsese) a opakovanými impulzy nebo činy (kompulze), které pacienti rozpoznávají jako příznak nemoci a pociťují proti nim silný vnitřní odpor. Má se za to, že ve Spojených Státech jsou přibližně 4 milióny osob postiženy OCD, avšak méně než polovina je diagnostikována a podrobena léčení.

Stejná varianta genu dopaminového D_4 receptoru se sedmi repetitci byla nalezena se zvýšenou prevalencí u pacientů trpících obsedantně-kompulzivní poruchou s tiky (Cruz, C. a kol., Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D_4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. Neurosci. Lett., 231, 1, 1997. Van Tol, H. H. M., Clin Neuropharmacol., 18, S143-153, 1995). Bylo také popsáno, že adolescenti trpící OCD s tiky jsou náchylnější k násilí a agresivním obsesím ve srovnání s pacienty s OCD bez tiků (Cruz, C. a kol., Increased prevalence of the seven-re-

peat variant of the dopamine D₄ receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neurosci. Lett.*, 231, 1, 1997. Van Tol, H. H. M., *Clin Neuropharmacol.*, 18, S143-153, 1995). Jak již bylo zmíněno výše, bylo ukázáno, že tato D₄ varianta projevovала dysregulační reakci na dopamin. Tedy OCD může být také poruchou asociovanou se nárůstem funkce D₄ receptoru, která by mohla reagovat na léčení selektivním D₄ antagonistou.

Schizofrenie

Schizofrenie je těžké duševní onemocnění postihující přibližně 1 % světové populace. Nemoc má neurčitou patofyziologii zřejmě vedoucí k narušení dopaminergního nervového systému, a to v důsledku dosud málo prozkoumaných interakcí anatomických, metabolických a genetických abnormalit. Schizofreničtí pacienti trpí psychotickými symptomy zhruba rozdělenými do kategorií jako pozitivní, negativní nebo kognitivní. K pozitivním symptomům patří bludy, halucinace, iracionální úzkost a dezorganizace myšlení. K negativním nebo deficitním symptomům patří sociální uzavřenost, poškození normálních funkcí, oploštění afektivity, dezorganizace řeči, výrazný nedostatek iniciativy a energie a neschopnost prožívat radost. Ke kognitivním symptomům patří poruchy pozornosti, plynulosti řeči, vybavování z paměti a výkonných funkcí. Od objevu klinického antipsychotického účinku chlorpromazinu v roce 1950, farmakologický antagonismus centrálních dopaminových receptorů zůstává dosud jedinou průkaznou léčbou schizofrenie. Dokladem toho je celá řada činidel s různou chemickou strukturou, která mají společnou vlastnost antagonisty dopaminového D₂ receptoru a mají klinicky prospěšný účinek.

Nedávno byly užitím metod molekulární biologie objeveny dvě rodiny dopaminových receptorů, a sice konkrétně rodina dopa-

minu D_1 (receptory subtypů D_1 a D_5) a rodina dopaminu D_2 (receptory subtypů D_2 , D_3 a D_4). Bylo zjištěno, že všechna klinicky účinná antipsychotická činidla se vážou na receptory těchto subtypů s různými afinitami (Corbett, R. a kol., Iloperidone: Preclinical Profile and early clinical evaluation. CNS Drugs Reviews 3(2): 120-147, 1997). Bylo ukázáno, že řada nedávno zavedených antipsychotických léčiv s profilem snižujícím extrapyramidální vedlejší účinky má vyšší afinitu pro dopaminový receptor D_4 subtypu ve srovnání s dopaminovým receptorem D_2 subtypu. Vyšší afinita pro D_4 receptor ve srovnání s D_2 receptorem může přispívat k tomu, že tato léčiva mají vyšší účinnost a méně nežádoucích vedlejších účinků než tradiční typická antipsychotická léčiva (Seeman, P., Corbett, R. and Van Tol H.H.M., Atypical neuroleptics have low affinity for dopamine D_2 receptors or are selective for D_4 receptors. Neuropsychopharmacology 16(2): 93-135, 1997). Tudíž sloučeniny se selektivní afinitou pro D_4 mohou být účinnými léčivy proti schizofrenii bez toho, že by způsobovaly vedlejší účinky spojené s blokováním D_2 receptoru.

Zneužívání (abúzus) látek/závislost na látkách

Opakované podávání psychostimulačních látek jako je např. d-amfetamin, hlodavcům vede ke vzniku progresivní a dlouhodobé změny chování jako je např. zvýšení lokomoční aktivity, což je jev známý jako "behaviorální senzitivace" nebo "reverzní tolerance". Tato trvalá hypersenzitivita k psychostimulačním látkám byla také pozorována u lidí a má se za to, že je podkladem návyku na látky (adikce) (Robinson, T.E. and Berridge, K.C., The neural basis of drug craving: an incentive sensitization theory of addiction Brain Research Reviews 18: 247-291, 1993). Mesolimbický dopaminový systém hraje kritickou roli ve vývoji návyku na látky. Rozvinutí "behaviorální senzitivace" k amfetaminu je zřejmě odrazem neuroadaptivní bio-

chemické a genomické reakce, která je spuštěna při první expozici psychostimulační látky. Postsynaptická neuroplasticita má za následek změnu počtu dopaminových receptorů i změnu jejich senzitivity. Funkce všech dopaminových receptorů D_2 rodiny (receptory subtypů D_2 , D_3 a D_4) jsou změněny po podávání amfetaminu. Bylo ukázáno, že chronické podávání selektivního antagonisty dopaminového receptoru D_4 hlodavcům zastavilo rozvoj behaviorální senzitivace k d-amfetaminu, což ukazuje, že selektivní antagonisté dopaminu D_4 mohou být účinnými léčivy pro léčení abúzu látek/závislosti na látkách (Feldpausch D.L et al., The role of Dopamine D_4 receptor in the induction of behavioral sensitization to amphetamine and accompanying biochemical and molecular adaptations. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 266: 497-508, 1998).

Role D_4 receptoru v abúzu látek/závislosti na látkách je podpořena i zjištěním nadbytku „dlouhých“ alel (hlavně se 7 repeticemi) v polymorfismu exonu 3 D_4 u narkomanů a potenciálních alkoholiků (Ebstein RP, Belmaker RH. Saga of an adventure gene: novelty seeking, substance abuse and the dopamine D_4 receptor (D_4DR) exon III repeat polymorphism. *Mol Psychiatr.*, 2: 381-4, 1997, Kotler M, Cohen H, Segman R, et al., Nadbytek dopaminu D_4 receptor (D_4DR) exon III seven repeat allele in opioid-dependent subjects. *Mol Psychiatr* 2: 251-4, 1997, Mel H, Horowitz R, Ohel N, a kol., Další evidence for an association between the dopamine D_4 receptor (D_4DR) exon III seven-repeat allele and substance abuse in opioid dependent subjects: Relationship of treatment retention to genotype and personality. *Addiction Biology* 3: 473-81, 1998). Dlouhé alely polymorfismu exonu 3 D_4 mohou také být asociovány se zvýšenou obtížností ukončit kouření, což zřejmě souvisí s návykem na nikotin (Shields PG, Lerman C, Audrain J, et al., Dopamine D_4 receptors and the risk of cigarette smoking in African-Ameri-

cans and Caucasians. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 7, 453-8, 1998).

Parkinsonova nemoc/parkinsonismus

Parkinsonova nemoc je progresivní onemocnění nervového motorického systému, charakterizovaná zejména tremorem, rigiditou a bradykinezií. K dalším projevům patří deprese, demence (zejména v pokročilejších stadiích nemoci) a psychózy (zejména jakožto komplikace při dopaminergní léčbě). Parkinsonovou nemocí trpí přibližně 0,1 % populace a obvykle začíná po dosažení věku 50 let. Hlavní patologickou změnou je ztráta dopaminergních neuronů v *zona compacta* v *substantia nigra*. Hlavní způsob léčení představuje podávání prekurzorů dopaminu nebo agonistů dopaminu, ale tyto postupy nejsou příliš účinné a navíc jsou spojeny s nežádoucími vedlejšími účinky včetně dyskínie, psychózy a hypotenze. Anticholinergní léčiva se také příležitostně užívají, ale jejich účinek je velmi omezený a jsou špatně snášena.

Tradiční antipsychotická léčiva (neuroleptika) blokují dopaminový receptor D_2 a obecně tak vytvářejí symptomy Parkinsonovy nemoci, tzv. "parkinsonismus", a sice způsobem závislým na dávce, což odpovídá míře zablokování D_2 .

Syntéza dopaminu u myši v dorzálním striatum je zvýšena u „ D_4 knockout“ (s vyřazenou funkcí D_4) myši (Rubinstein M, Phillips TJ, Bunzow JR, et al. Mice lacking dopamine D_4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine. *Cell*, 90, 991-1001, 1997). To vede k předpokladu, že D_4 antagonisté by měly účinně působit v léčba Parkinsonovy nemoci, a to v léčení primárních symptomů, a také v léčení jak psychiatrických tak i motorických vedlejších účinků při standardní dopaminergní terapii.

Několik studií navrhovalo využít prospěšného účinku atypického antipsychotika clozapinu nejen pro léčení levodopou indukovaných psychóz, ale také pro léčení symptomy parkinsonismu, zejména tremoru. Tato zjištění byla shrnuta v publikaci Factora a Friedmana (Factor SA, Friedman JH. The emerging role of clozapine in the treatment of movement disorders. *Movement Disorders*, 12, 483-96, 1997). Clozapin, kromě toho, že je to hlavně D₄ blokátor, má účinky také na řadu dalších receptorů, zejména serotoninový 5-HT₂ a acetylcholinový muskarinový receptor. Není pravděpodobné, že anticholinergní účinky jsou příčinnou účinnosti clozapinu, jelikož i neodpovídaví na anticholinergní účinek odpovídali dramaticky na clozapin. Zatímco tento efekt může být částečně způsoben 5-HT₂ antagonismem, nahrazení clozapinu pomocí olanzapinu, což je silný antagonist 5-HT₂ (přestože má vyšší dopamin D₂ afinitu než clozapin), bylo spojeno se zvýšením symptomů Parkinsonismu ve studii s pacienty trpícími Parkinsonovou nemocí (Friedman JH, Goldstein S, Jacques C, Substituting clozapine for olanzapine in psychiatrically stable parkinson's disease patients: Results of an open label pilot study. *Clin Neuropharmacol*, 21, 285-8, 1998). Dyskinézie a dystonie, spojené s použitím levodopy byly také popsány jako zlepšující se po podání clozapinu (Factor SA, Friedman JH., The emerging role of clozapine in the treatment of movement disorders. *Movement Disorders* 12, 483-96, 1997).

Další podporou pro potenciální roli D₄ receptoru v Parkinsonově nemoci je zpráva o zvýšené incidenci dlouhých (≥ 6 repetit) alel v polymorfismu exonu 3 D₄ při Parkinsonově nemoci (Ricketts MH, Hamer RM, Manowitz P, a kol., Association long variants dopamin D₄ receptor exon 3 repeat polymorphismus s Parkinsons-disease. *Clinical Genetics*, 54, 33-8, 1998).

Tardivní dyskineze (v tomto popisu dále zkráceně TD)

Tardivní dyskineze je pohybová porucha, kterou tvoří bezděčné choreiformní, atetoidní nebo rytmické pohyby jazyka, čelisti nebo končetin, a která se rozvíjí jako důsledek (obvykle chronického) podávání neuroleptik a typicky přetrvává i po ukončení podávání těchto léčiv. Celková prevalence neuroleptiky indukované tardivní dyskineze u pacientů, kteří se podrobili dlouhodobému léčení neuroleptiky je přibližně 20 až 30% (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994).

Zvýšená koncentrace D_4 receptorů byla popsána v některých *post-mortem* studiích schizofreniků (obvykle po té, co byli dlouhodobě podrobeni působení tradičních neuroleptik) (Lahti RA, Roberts RC, Cochrane EV, a kol., Direct determination of dopamine D_4 receptors in normal and schizophrenic postmortem brain tissue: A (3H)NGD-94-1 study. Mol Psychiatr, 3, 528-33, 1998, Seeman P, Guan HC, Van Tol HM., Schizofrenie: elevation of dopamine D_4 -like sites, použití [^{3} H]nemonapride and [^{125} I]epidepride. Eur J Pharmacol, 286, 83-5, 1995). Zvýšení („up-regulation“) D_2 receptorů byla zaznamenána po chronickém podávání neuroleptika haloperidolu jak ve studiích se zvířaty tak v klinických studiích s pacienty (Schroder J, Silvestri S, Bubeck B, a kol. D_2 dopamine receptor up-regulation, treatment response, neurological soft signs, and extrapyramidal side effects in schizofrenie: a follow-up study with ^{123} I-iodobenzamide jednoduch photon emission computed tomography in the drug-naive state and after neuroleptic treatment., Biol Psychiatry, 43, 660-5, 1998). Použití těchto léčiv by také mohlo být zodpovědné za „up-regulaci“ D_4 receptorů.

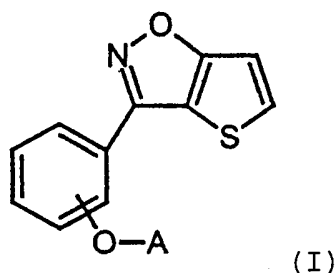
Zlepšení TD bylo pozorováno po podávání clozapinu (Bassitt DP, Louza-Neto MR. Clozapine efficacy in tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience*, 248, 209-11, 1998), což je léčivo zejména s účinkem jako D_4 antagonist. Zatímco clozapin má další farmakologické účinky, zejména je blokátor 5HT₂ receptorů, pro antagonisty 5HT₂/ D_2 receptorů jako je např. risperidon nebo olanzapin nebyl dosud zjištěn účinek na T.D. Lze se obávat, že chronické blokování D_4 by mohlo být také příčinou tardivní dyskineze, avšak tato komplikace je mimořádně vzácná u pacientů léčených clozapinem.

Gilles de la Touretteův Syndrom (v popisu dále zkráceně TS)

Gilles de la Touretteův syndrom je porucha, která se manifestuje zejména motorickými a vokálními tiky, s prevalencí přibližně 0,5 % (většinou u adolescentů), a se zvýšenou frekvencí byla pozorována u pacientů s ADHD a/nebo OCD a u členů rodin, kde se tyto nemoci vyskytovaly. Použití stimulačních léčiv (která vedou ke zvýšení synaptické koncentrace dopaminu) u pacientů s ADHD bylo spojeno se zvýšenou incidencí tiků a zřejmě i TS (Erenberg G, Cruse RP, Rottener AD. Gilles de la Tourette's syndrome: Effects of stimulant drugs. *Neurology*, 35, 1346-8, 1985). Při TS byl popsán zvýšený výskyt alely $D_4.7$ (Grice DE, Leckman JF, Pauls DL, et al. Linkage disequilibrium between an allele at the dopamine D_4 receptor locus and Tourette syndrome, by the transmission-disequilibrium test. *American Journal of Human Genetics* 59, 644-52, 1996), a bylo zjištěno, že haloperidol (antagonista D_2 / D_4 dopaminu) byl účinným léčivem vedoucím k omezení tiků.

Podstata vynálezu

Podle jednoho aspektu se předkládaný vynález týká sloučeniny obecného vzorce I:



její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího stereoizomeru, kde

A je skupina alkylen-N(R₁)(R₂) obsahující v alkylenové části 2 až 3 atomy uhlíku nebo 1-(fenylmethyl)pyrrolidin-3-yllová skupina;

R₁ je skupina (CH₂)_nQ, skupina CH₂CH(OH)Q, skupina CH(CH₃)Q, 1,2,3,4-tetrahydronaftylová skupina, indanylová skupina nebo adamantylová skupina, kde

Q je thienylová skupina, fenylová skupina, furanylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, cyklohexylová skupina, 1,2-methylenedioxy-fenylová skupina, cyklohexenylová skupina, 1H-pyrazolo[4,3-c]-pyridylová skupina; a

Q je popřípadě substituovaná jednou nebo dvěma skupinami nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, skupina S(O)₂NH₂, trifluormethylová skupina, nebo kyanoskupina, a

n je 1 nebo 2;

R₂ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo

R₁ a R₂, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R₁ a R₂ vázány, tvoří 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinylovou skupinu, 1,4-dioxa-8-azospiro[4,5]dekanylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, azokanylovou skupinu, azepanylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro-1H-β-karbolinylovou skupinu nebo 8-azabicyklo[3,2,1]oktanylovou skupinu, kdy každá z těchto skupin může být nezávisle mono- nebo disubstituovaná atomem halogenu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, C(O)fenylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, kyanoskupinou, O-fenylovou skupinou nebo skupinou (CH₂)_mZ,

Z je benzisoxazolylová skupina, indazolylová skupina, benzisothiazolylová skupina, benzthienylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridylová skupina, 1,2-methylenedioxyfenylová skupina nebo fenylová skupina a

skupina Z, CH(OH)fenylová skupina nebo O-fenylová skupina jsou popřípadě substituované jednou nebo dvěma skupinami nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, trifluormethylová skupina, skupina S(O)₂NH₂, nebo kyanoskupina a

m je 0 nebo 1.

Další aspekt předkládaného vynálezu se týká farmaceutického přípravku, který obsahuje sloučeninu vzorce I v množství, kte-

ré je účinné pro antagonizaci stimulace D_4 receptoru, a farmaceuticky přijatelný nosič.

Ještě další aspekt předkládaného vynálezu se týká použití sloučeniny vzorce I jakožto antagonisty D_4 receptoru pro léčení nemocí a poruch zprostředkovaných inhibicí D_4 receptoru. K takovým nemocem a poruchám patří zejména porucha aktivity a pozornosti/hyperkinetická porucha chování, obsedantně-kompulzivní porucha, psychózy, abúzus látek, závislost na látkách, Parkinsonova nemoc, Parkinsonismus, tardivní dyskineze, Gilles de la Touretteův Syndrom, poruchy chování a porucha opozičního vzdoru.

Další aspekt vynálezu se týká také meziproduktů a dále způsobu výroby sloučeniny vzorce I.

Podrobný popis předkládaného vynálezu

Termíny použité v předkládaném popisu mají následující význam:

a) Termín „farmaceuticky přijatelné soli“ znamená kyselé adiční soli nebo bazické adiční soli, které jsou kompatibilní se zamýšleným použitím k léčení pacienta.

„Farmaceuticky přijatelná kyselá adiční sůl“ je jakákoliv netoxická organická nebo anorganická kyselá adiční sůl báze sloučeniny vzorce I nebo jakéhokoliv jejího meziproduktu. K příkladům anorganických kyselin, které tvoří vhodné soli, patří kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová a fosforečná, a kyselé soli kovů jako je např. hydrogenfosforečnan sodný a hydrogensíran draselný. K příkladům organických kyselin, které tvoří vhodné soli, patří mono-, di- a trikarboxylové kyseliny. Příkladem takových kyselin je kyselina octová, glykolová, mléčná, pyrohroznová, malonová, jantarová, glutarová, fumarová, jablečná, vinná, citronová, askorbová, maleino-

vá, hydroxymaleinová, benzoová, hydroxybenzoová, fenylactová, skořicová, salicylová, 2-fenoxybenzoová, p-toluensulfonová kyselina a sulfonové kyseliny jako je methansulfonová, naftalensulfonová a 2-hydroxyethansulfonová kyselina. Mohou se tvořit buďto mono- nebo di-kyselé soli, které mohou existovat buďto v hydratované, solvatované nebo v podstatě bezvodé formě. Obecně kyselé adiční soli těchto sloučenin jsou lépe rozpustné ve vodě a různých hydrofilních organických rozpouštědlech. Kromě toho, ve srovnání s jejich volnými bazickými formami, kyselé adiční soli mají obecně vyšší teploty tání.

„Farmaceuticky přijatelná bazická adiční sůl“ znamená netoxickou organickou nebo anorganickou bazickou adiční sůl sloučeniny vzorce I nebo jakéhokoli jejího meziproduktu. Příkladem jsou hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin jako je hydroxid sodný, draselný, vápenatý, hořečnatý nebo barnatý, amonium a alifatické, alicyklické nebo aromatické organické aminy jako je methylamin, trimethylamin a pikolin. Selektivní kritéria pro výběr vhodné soli jsou odborníkovi známa.

b) „Stereoizomer“ je obecný termín pro všechny izomery jednotlivých molekul, které se liší pouze v prostorové orientaci svých atomů. Tento termín tedy zahrnuje „zrcadlové“ izomery (tj. enantiomery), geometrické (cis/trans) izomery a izomery sloučenin s více než jedním chirálním centrem, které však nejsou navzájem „zrcadlovými obrazy“ (tj. diastereoizomery).

c) Termín „alkylová skupina“ v tomto popisu znamená alkylovou skupinu (monovalentní) s rozvětveným nebo přímým řetězcem nebo alkylenovou (divalentní) skupinu, jak to odpovídá vzorci, specifikovanou počtem atomů uhlíku v alkylové skupině. Tedy např. alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku znamená alkylovou nebo alkylenovou skupinu s rozvětveným nebo přímým řetězcem obsahujícím jeden, dva, tři, čtyři, pět nebo šest

atomů uhlíku, nebo obsahuje libovolný počet atomů uhlíku v uvedeném rozsahu, např. 1 až 2, 1 až 3, 1 až 4, 1 až 5, 2 až 3, 2 až 4, 2 až 5, 2 až 6, 3 až 4, 3 až 5, 3 až 6, 4 až 5, 4 až 6, 5 až 6 atd., avšak tento výčet není omezující.

d) Termín „pacient“ označuje teplokrevného živočicha, např. potkana/krysu, myš, psa, kočku, morče, a primáty, např. člověka.

e) Termíny „léčit“ nebo „léčba“ se týkají zmírnění symptomů, odstranění příčin symptomů buďto dočasně nebo trvale, a také se týkají prevence nebo zpomalení nástupu symptomů poruchy nebo nemoci.

f) „Terapeuticky účinné množství“ znamená takové množství sloučeniny, které je účinné v léčbě poruchy nebo nemoci.

g) Termín „farmaceuticky přijatelný nosič“ označuje netoxické rozpouštědlo, dispergující činidlo, excipient, adjuvans nebo jinou látku, která je smíchána s účinnou složkou, aby byla možná její formulace do farmaceutického přípravku, tj. lékové formy vhodné pro podávání pacientovi. Jedním příkladem takového nosiče je farmaceuticky přijatelný olej typicky používaný pro přípravky pro parenterální podávání.

h) Termín „psychózy“ označuje onemocnění, kdy pacient trpí těžkou duševní poruchou organického a/nebo emočního původu, která je charakteristická rozpadem osobnosti a ztrátou kontaktu s realitou, často s bludy, halucinacemi nebo klamnými myšlenkami. K příkladům psychotických onemocnění patří schizofrenie, schizofreniformní porucha, schizoafektivní porucha, porucha projevující se bludy, krátká psychotická porucha, sdílená psychotická porucha, psychotická porucha nespecifikovaná jinak a látkou-indukovaná psychotická porucha. (Viz např. příručka „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,

4th ed., American Psychiatric Association, zahrnuta zde formou odkazu).

i) Porucha aktivity a pozornosti/hyperkinetická porucha chování, ADHD (podle „Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder“), je nemoc, kdy pacient projevuje trvalé vzorce nepozorného chování a/nebo hyperaktivity a impulzivity, které jsou častější a výrazněji vyjádřeny než u ostatních jedinců na srovnatelném stupni vývoje. Patří sem ADHD kombinovaného typu, ADHD s převažující poruchou pozornosti a ADHD s převažující hyperaktivitou-impulzivitou.

j) „Porucha chování (\"Conduct disorder\") je porucha, kdy pacient projevuje opakovaný a persistentní vzorec chování, při kterém jsou porušována základní práva ostatních nebo hlavní sociální normy a pravidla odpovídající příslušné věkové skupině. Tyto typy chování lze rozdělit do čtyřech základních skupin: agresivní chování, které vede k fyzickému poškození jiných osob nebo zvířat nebo hrozí takovým poškozením, neagresivní chování, které vede ke ztrátě nebo poškození majetku, nepoctivost a krádeže, a závažné porušování pravidel.

k) „Porucha opozičního vzdoru\" („Oppositional Defiant disorder“) je porucha, při které pacient projevuje některé vzorce chování pozorované při poruše chování definované výše (např. neposlušnost, odpor vůči autoritám), avšak nepatří sem persistentní vzorce vážnějších forem chování, při kterých jsou porušována základní práva ostatních nebo hlavní sociální normy a pravidla odpovídající příslušné věkové skupině.

l) „Obsedantně-kompulzivní porucha“, OCD (podle „Obsessive-Compulsive Disorder“) je neuróza, která je charakterizována přítomností rekurentních obsesí a kompulzí, které jsou natolik silné, že zabírají čas (tj. více než hodinu denně) nebo způ-

sobují značné utrpení nebo až silné poškození. Obsese jsou persistentní ideje, vtíravé myšlenky, impulzy nebo obrazy, které jsou pacientem vnímány jako rušivé a nepatřičné, a způsobují mu úzkost nebo utrpení. Kompulze jsou opakované vzorce chování (např. mytí rukou, uspořádávání věcí, kontrolování) nebo mentální úkony (např. modlení, počítání, tiché opakování slov), jejichž cílem je zabránit nebo alespoň zmenšit úzkost a utrpení, nikoliv poskytnout radost nebo uspokojení.

m) „Závislost na látce“ znamená poruchu, kdy pacient projevuje maladaptivní vzorec užívání látky, vedoucí ke klinicky významnému poškození nebo obtížím. Jde o opakovaný vzorec autoaplikace (samoužívání), který má za následek toleranci, abstinenční syndrom a kompulzivní užívání látky.

n) „Abúzus látky“ nebo též „zneužívání látky“ znamená poruchu, kdy pacient projevuje maladaptivní vzorec užívání látky projevující se opakovanými a škodlivými účinky v důsledku opakovaného užití látky. Může se jednat o opakované selhávání v plnění základních povinností, opakované užívání v situacích, kdy je to fyzicky nebezpečné, četné právní a neustálé sociální a interpersonální problémy. Na rozdíl od kritérií pro závislost na látce kritéria pro abúzus látky neobsahují toleranci, abstinenční syndrom ani kompulzivní užívání látky, obsahují pouze škodlivé důsledky opakovaného užití.

o) „Parkinsonova nemoc“ je pomalé progresivní neurologické onemocnění, charakterizované tremorem, rigiditou, bradykinezi a posturální nestabilitou. K dalším projevům patří deprese a demence.

p) Termín „parkinsonismus“ označuje poruchu, kdy pacient vykazuje některé parkinsonovské znaky nebo symptomy (tj. tremor,

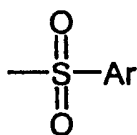
svalovou rigiditu nebo akinezi), které se vyvíjejí v souvislosti s užíváním léků s neuroleptickým účinkem.

q) „Neurolepticky-indukovaná tardivní dyskineze“ je porucha charakterizovaná nechtěnými pohyby jazyka, čelisti, trupu nebo končetin, která se vyvíjejí v souvislosti s užíváním léků s neuroleptickým účinkem. Nechtěné pohyby mohou být choreiformní, atetoidní nebo rytmické.

r) „Gilles de la Touretteův syndrom“ je porucha, která se projevuje motorickými a vokálními tiky (Tik je náhlý, rychlý, opakující se, nerytmický, stereotypní motorický pohyb nebo vokalizace). Tato porucha způsobuje značné utrpení nebo významné poškození v sociální oblasti, v zaměstnání a v dalších činnostech. Nástup poruchy je obvykle před 18. Rokem věku a porucha není způsobena fyziologicky nebo účinky látek nebo obecně zdravotním stavem.

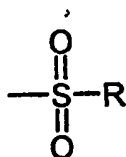
s) Pokud není uvedeno jinak, pak „halogen“ nebo „atom halogenu“ znamená atom chloru, atom fluoru, atom bormu nebo atom jodu.

t) „Arylsulfonylová skupina“ je následující skupina:



kde Ar je fenylová skupina popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří halogen, nitroskupina nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. „Brosylová skupina“ znamená skupinu, kde Ar je p-brombenzen. „Nosylová skupina“ znamená skupinu, kde Ar je p-nitrobenzen. „Tosylová skupina“ znamená skupinu, kde Ar je p-toluen.

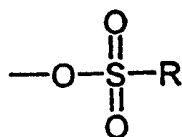
„Alkylsulfonylová skupina“ je následující skupina:



kde R je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

„Mesylová skupina“ znamená tuto skupinu kde R je CH₃.

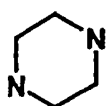
u) „Ester sulfonové kyseliny“ je následující skupina:



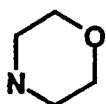
kde R je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo fenylová skupina volitelně substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří halogen, nitro-skupina nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. „Estery sulfonové kyseliny“ jsou například brosylát, nosylát, tosylát a mesylát.

v) „Paralelní syntéza“ je termín označující simultánní syntézy desítek až milionů sloučeniny v roztoku nebo na pevné fázi. Klíčovou charakteristikou, která odlišuje tento způsob od sériových metod, je to, že se neužívají směsi.

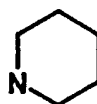
Termíny užívané k popisu specifických chemických skupin v předkládaném popisu jsou definovány pomocí kreseb chemických struktur uvedených dále:



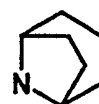
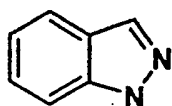
piperazinyl



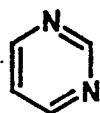
morfolinyl



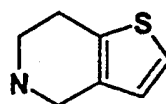
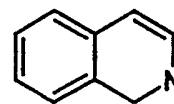
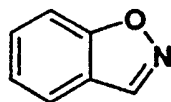
piperidinyl

8-aza-bicyklo
[3,2,1]oktanyl

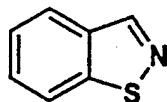
indazolyl



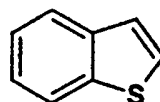
pyrimidinyl

4,5,6,7,-tetrahydro
thieno[3,2,c]pyridinyl1,2-dihydro
isochinolinyl

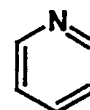
benzisoxazolyl



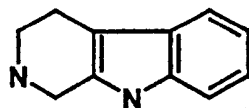
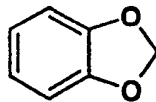
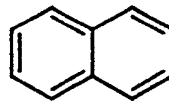
benzisothiazolyl



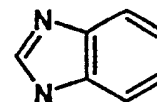
benzothienyl



pyridyl

1,2,3,4-tetrahydro-1H-
beta-karbolinyl1,2-methylen
dioxyfenyl

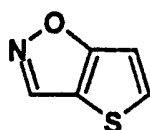
naftyl



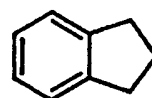
benzimidazolyl



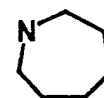
fenyl



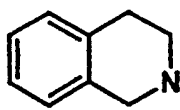
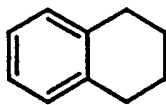
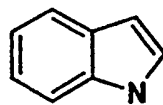
thieno[2,3-d]isoxazolyl



indanyl



azepanyl

1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolinyl1,2,3,4-tetrahydro-
naftyl

indolyl



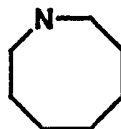
adamantyl



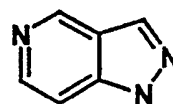
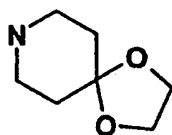
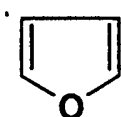
pyrrolidinyl



cyklohexenyl



azokanyl

1H-pyrazolo[4,3-c]
pyridinyl1,4-dioxa-8-azaspiro
[4,5]dekanyl

furanyl

Specifická provedení předkládaného vynálezu jsou sloučeniny základního vzorce I uvedené v tabulce 1.

Výhodným provedením podle předkládaného vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 a R_2 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_1 a R_2 vázány, tvoří piperazinylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinyllovou skupinu nebo azepanylovou skupinu.

Dalším výhodným provedením podle předkládaného vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 je adamantylová skupina.

Dalším výhodným provedením podle předkládaného vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 je indanylová skupina.

Dalším výhodným provedením podle předkládaného vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde A je 1-(fenylmethyl)-pyrrolidin-3-yllová skupina.

Výhodnějším provedením podle předkládaného vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde Q je thienylová skupina, fenylová skupina, nebo pyridylová skupina; nebo R_1 a R_2 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_1 a R_2 vázány, tvoří morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, nebo azokanylovou skupinu.

Ještě dalším výhodným provedením podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde A je skupina alkylen- $N(R_1)(R_2)$ obsahující v alkylenové části 2 až 3 atomy uhlíku; R_1 je skupina $(CH_2)_nQ$; n je 1; R_2 je atom vodíku; Q je thienylová skupina, fenylová skupina, nebo pyridylová skupina, nebo R_1 a R_2 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_1 a R_2 vázány, tvoří morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu nebo azokanylovou skupinu.

Nejvýhodnějším provedením předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vzorce I uvedené v tabulce 1, které mají zvýšený D_4 účinek.

Kyselé adiční soli sloučeniny vzorce I se nejvýhodněji připravují pomocí farmaceuticky přijatelných kyselin a patří k nim např. soli připravené s anorganickými kyselinami, jako je např. kyselina chlorovodíková, sírová nebo fosforečná, a organickými kyselinami, jako je např. kyselina jantarová, maleinová, octová nebo fumarová. Další soli, které však nejsou farmaceuticky přijatelné, např. soli kyseliny šťavelové, mohou být použity například pro izolaci sloučenin vzorce I pro laboratorní použití nebo pro následnou konverzi na farmaceuticky

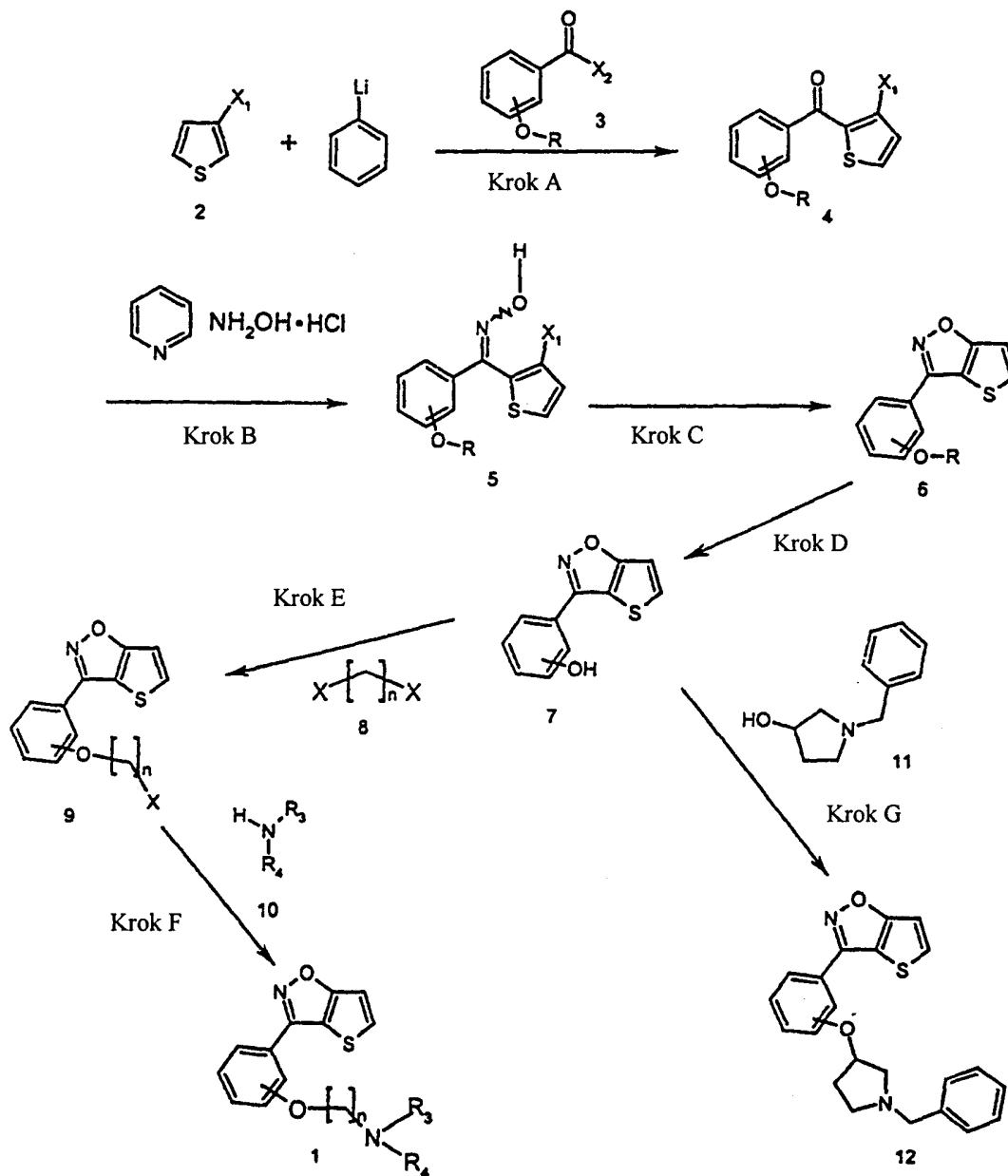
přijatelné kyselé adiční soli. Vynález zahrnuje také solvato-
vané a hydratované formy.

Konverze takových solí na požadované soli se provádí stan-
dardními způsoby, kdy se na vodný roztok soli působí roztokem
báze, např. uhličitanu sodného nebo hydroxidu draselného, čímž
se uvolní volná báze, která se pak extrahuje do vhodného roz-
pouštědla, např. etheru. Volná báze se pak oddělí od vodné
frakce, usuší a pak se na ní působí vhodnou kyselinou k zís-
kání požadované soli.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou připravit
způsoby analogickými způsobům, které jsou odborníkům známy.
Dále uvedená schémata I, Ia, Ib a II ilustrují způsoby syntézy
sloučeniny obecného vzorce I.

Pokud není uveden způsob přípravy výchozí látky, je výchozí
látkou buď známá, komerčně dostupná nebo se může připravit
pomocí známých postupů. US Patenty citované v této přihlášce
zde uvádíme formou odkazů.

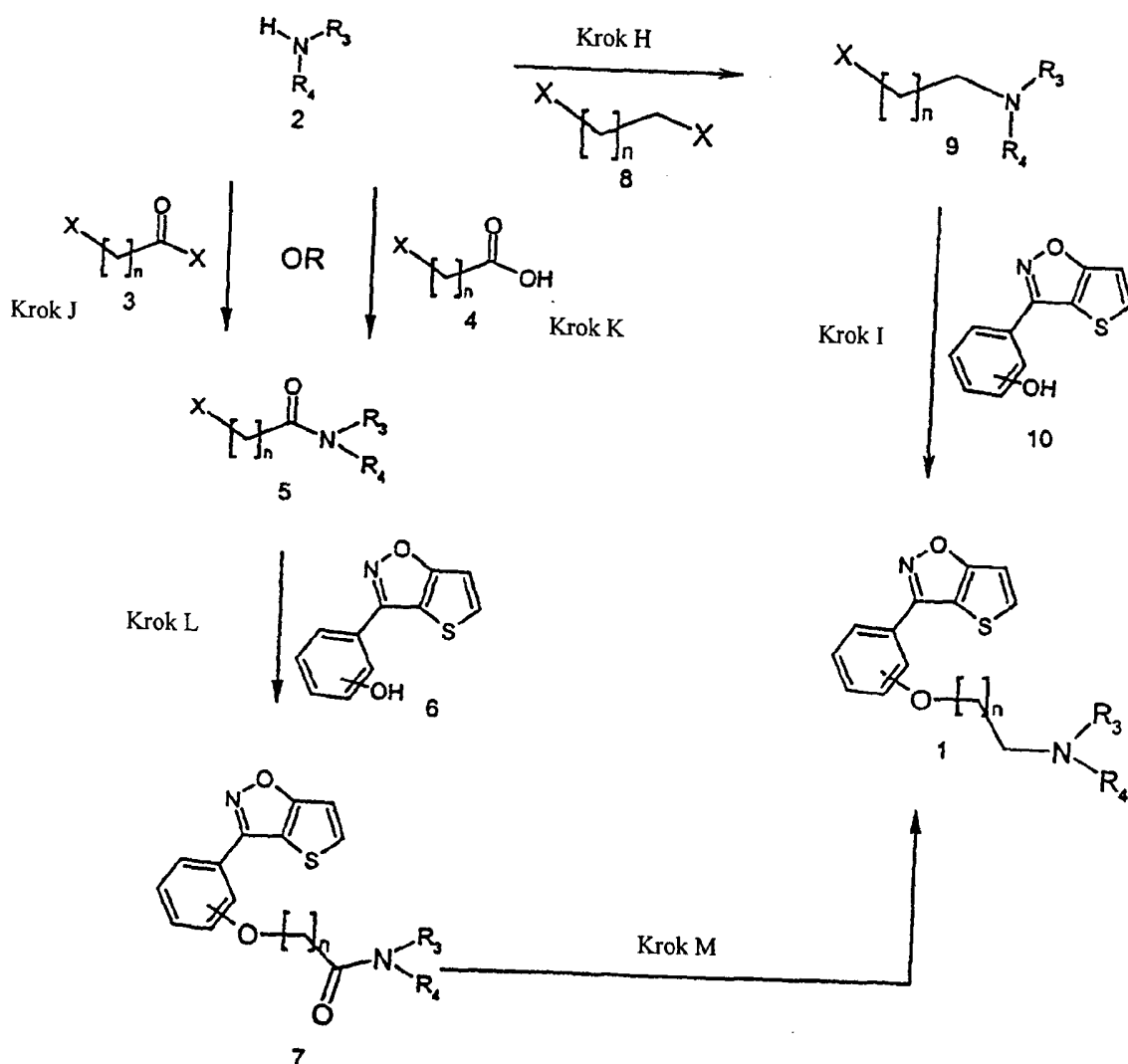
Schéma I



X je vždy nezávisle atom bromu, atom chloru nebo atom jodu, s výhodou atom bromu; X_2 je atom bromu, chloru nebo jodu, s výhodou atom chloru; n je 2 nebo 3; R je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; R_3 je skupina $(CH_2)_yQ$, skupina $CH_2-CH(OH)Q$, skupina $CH(CH_3)Q$, indanylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydronaftylová skupina, nebo adamantylová skupina, kde Q je thienylová skupina, fenylová skupina, furanylová skupina, naf-

tylová skupina, pyridylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, cyklohexylová skupina, 1,2-methylenedioxyfenylová skupina, cyklohexenylová skupina, 1H-pyrazolo[4,3-c]pyridylová skupina, a Q je popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, skupina $S(O)_2NH_2$, trifluormethylová skupina, nebo kyanoskupina, a y je 1 nebo 2; R_4 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; R_3 a R_4 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou skupiny R_3 a R_4 vázány, tvoří 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinylovou skupinu, 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dekanylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, azepanylovou skupinu, azokanylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro-1H-beta-karbolinylinylovou skupinu, nebo 8-aza-bis-[3,2,1]oktanylovou skupinu, kdy každá z nich může být nezávisle mono- nebo di-substituovaná atomem halogenu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, $C(O)$ fenylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, kyanoskupinou, O-fenylovou skupinou nebo skupinou $(CH_2)_m-Z$, Z je benzisoxazolylová skupina, indazolylová skupina, benzisothiazolylová skupina, benzthienylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridylová skupina, 1,2-methylenedioxyfenylová skupina nebo fenylová skupina, a Z, $CH(OH)$ fenylová skupina nebo O-fenylová skupina jsou popřípadě substituované nezávisle na sobě jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, trifluormethylová skupina, skupina $S(O)_2NH_2$, nebo kyanoskupina; m je 0 nebo 1.

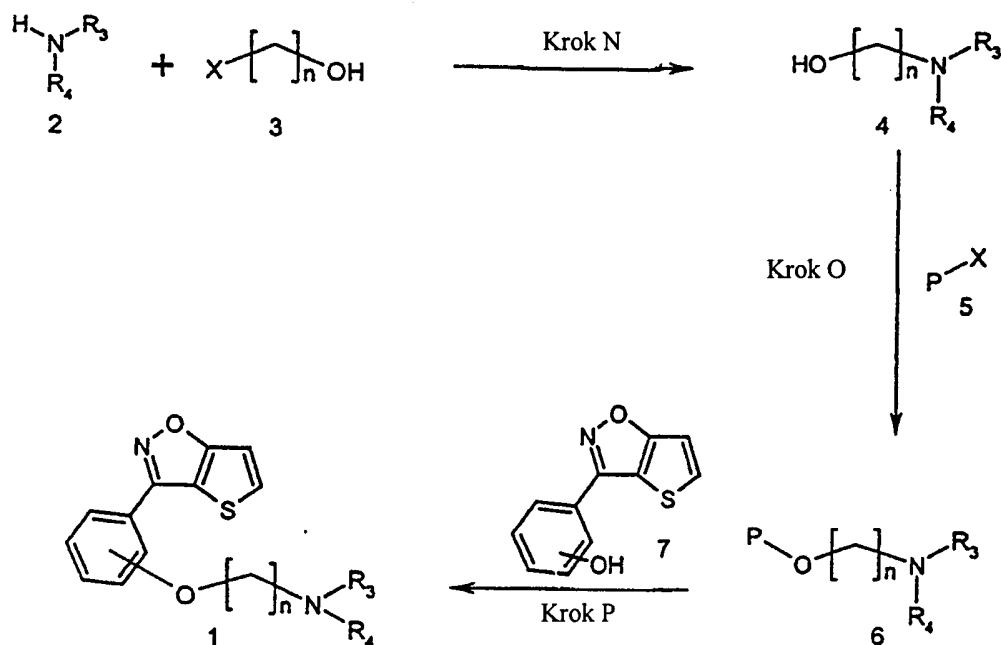
Schéma Ia



X je každá nezávisle atom bromu, atom chloru nebo atom jodu; n je 1 nebo 2; R_3 je skupina $(\text{CH}_2)_y\text{Q}$, skupina $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Q}$, skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$, indanylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydronaftylová skupina, nebo adamantylová skupina, kde Q je thienylová skupina, fenylová skupina, furanylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, cyklohexylová skupina, 1,2-methylenedioxyfenylová skupina, cyklohexenylová skupina, 1H-pyrazolo[4,3-c]pyridylová skupina, a Q je popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu,

alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, skupina $S(O)_2NH_2$, trifluormethylová skupina, nebo kyanoskupina, a y je 1 nebo 2; R_4 je atom vodíku alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo R_3 a R_4 společně a atomem dusíku, ke kterému jsou R_3 a R_4 vázány, tvoří 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinylovou skupinu, 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dekanylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, azepanylovou skupinu, azokanylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro-1H-beta-karbolinylovou skupinu nebo 8-aza-bicyklo[3,2,1]oktanylovou skupinu, kdy každá z těchto skupin může být nezávisle mono- nebo di-substituovaná atomem halogenu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, C(O)-fenylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, kyanoskupinou, O-fenylovou skupinou nebo skupinou $(CH_2)_mZ$, kde Z je benzisoxazolylová skupina, indazolylová skupina, benzisothiazolylová skupina, benzthienylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridylová skupina, 1,2-methylenedioxyfenylová skupina, nebo fenylová skupina, a Z, $CH(OH)$ fenylová skupina nebo O-fenylová skupina jsou popřípadě substituované jednou nebo dvěma skupinami nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, trifluormethylová skupina, skupina $S(O)_2NH_2$, nebo kyanoskupina; m je 0 nebo 1.

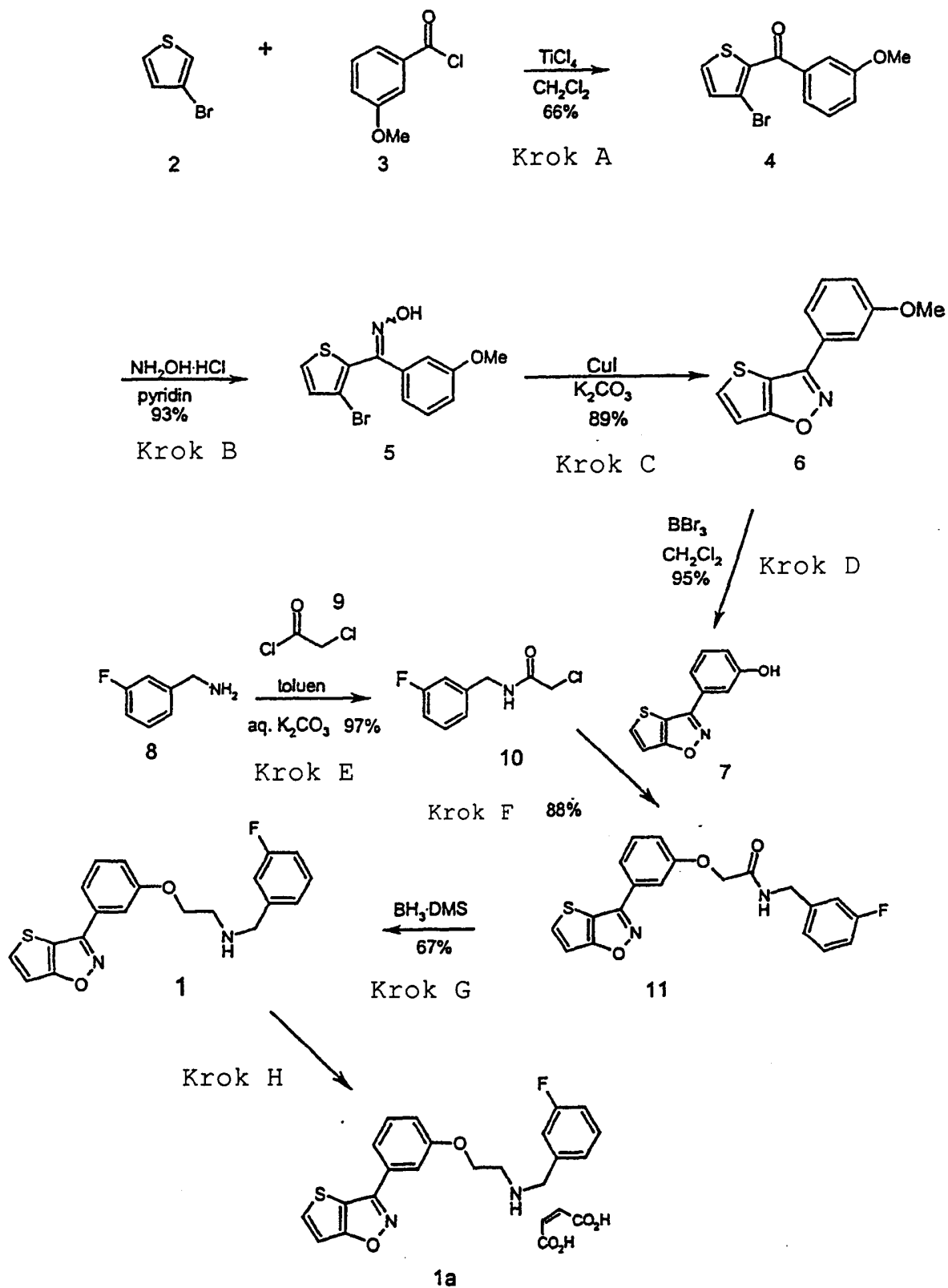
Schéma Ib



P je alkylsulfonylová skupina (jako je mesylová skupina), nebo arylsulfonylová skupina (jako je tosylová skupina, nosylová skupina, brosylová skupina); X je vždy nezávisle na sobě atom bromu, atom chloru nebo atom jodu; n je 2 nebo 3; R_3 je skupina $(CH_2)_yQ$, skupina $CH_2CH(OH)Q$, skupina $CH(CH_3)Q$, indanylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydronaftylová skupina nebo adamantylová skupina, kde Q je thienylová skupina, fenylová skupina, fura-nylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, cyklohexylová skupina, 1,2-methylenedioxyfenylová skupina, cyklohexenylová skupina, 1H-pyrazolo[4.3-c]pyridylová skupina, a Q je popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami nezávisle na sobě vybranými ze skupony, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, skupina $S(O)_2NH_2$, trifluor-methylová skupina, nebo kyanoskupina, a y je 1 nebo 2; R_4 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo R_3 a R_4 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_3

a R_4 vázány, tvoří 4,5,6,7-tetrahydrothieno-[3,2,c]pyridinylovou skupinu, 1,4-dioxa-8-azo-spiro[4.5]dekanylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, azepanylovou skupinu, azokanylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro-1H-beta-karbolinylovou skupinu, nebo 8-aza-bicyklo[3.2.1]oktanylovou skupinu, kdy každá z těchto skupin může být nezávisle mono- nebo di-substituovaná atomem halogenu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, C(O)fenylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, fenylovou skupinou, kyanoskupinou, O-fenylovou skupinou nebo skupinou $(CH_2)_mZ$, kde Z je benzisoxazolylová skupina, indazolylová skupina, benzisothiazolylová skupina, benzthienylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridylová skupina, 1,2-methylenedioxyfenylová skupina, nebo fenylová skupina, a Z, CH(OH)fenylová skupina, fenylová skupina nebo O-fenylová skupina jsou popřípadě substituované jednou nebo dvěma skupinami nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, trifluormethylová skupina, skupina $S(O)_2NH_2$ nebo kyano skupina; m je 0 nebo 1.

Schéma II



Ve schématu I, kroku A se anion vhodně substituovaného thiofenu struktury 2 může acylovat vhodně substituovaným halogenidem kyseliny struktury 3 za získání odpovídajícího ketonu struktury 4.

Například se může vhodně substituovaný thiofen struktury 2 metalovat při teplotě 5 °C, za použití například fenyllithia nebo lithiumdiisopropylamidu, za vzniku aniontu. Anion se může acylovat reakcí s vhodným halogenidem kyseliny struktury 3. Například se vhodný halogenid kyseliny ve vhodném rozpouštědle, jako je terahydrofuran, ochladí na -70 °C. Lithiovaný meziprodukt se může potom přikapat během 1 až 3 hodin k halogenidu kyseliny. Vznikající keton struktury 4 se může izolovat z reakční směsi pomocí extrakčních postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známe. Čištění ketonu struktury 4 se může provádět na chromatografické koloně za použití aluminy jako stacionární fáze, za eluce vhodným rozpouštědlem, jako je hexan, nebo směsí rozpouštědel, jako je směs etheru a hexanu. Další čištění se může provádět pomocí vakuové destilace a/nebo rekrystalizace.

V kroku B se reaguje vhodný keton struktury 4 a hydrochlorid hydroxylaminu za získání odpovídajícího oximu struktury 5.

Například se mohou vhodný keton struktury 4 a hydrochlorid hydroxylaminu reagovat ve vhodném aprotickém rozpouštědle, jako je pyridin. Zvláště toto rozpouštědlo může při reakci působit také jako báze. Reaktanty se obvykle míchají dohromady při teplotě místnosti přes noc, potom se zahřejí na 100 až 105 °C na 1 až 4 hodiny. Vznikající oxim struktury 5 se může izolovat z reakční směsi pomocí extrakčních způsobů, které jsou odborníkům v této oblasti známe. Surový oxim struktury 5 se potom může čistit pomocí rekrystalizace.

V kroku C se oxim struktury 5 cyklizuje pomocí vhodných činidel za vzniku odpovídajícího fenylisoxazolu struktury 6.

Například se může oxim struktury 5 reagovat s vhodnou bází, jako je hydroxid draselný, katalyzátorem, jako je chlorid měďnatý, a protickým rozpouštědlem, jako je 2-ethoxyethanol. Reaktanty se obvykle míchají při teplotě 105 °C až 110 °C, v dusíkové atmosféře, po dobu 2 až 6 hodin. Vznikající isoxazol struktury 6 se může izolovat z reakční směsi pomocí extrakčních způsobů, které jsou odborníkům v této oblasti známe. Surový fenylisoxazol struktury 6 se může potom čistit pomocí chromatografie.

V kroku D se fenylisoxazolová sloučenina struktury 6 dealkuje vhodnými činidly za získání odpovídající fenylisoxazolové sloučeniny struktury 7.

Například se může fenylisoxazol struktury 6 reagovat s vhodným dealkylačním činidlem, jako je bromid boritý. Mezi další alternativní činidla patří hydrochlorid pyridinu nebo chlorid boritý. Reaktanty se obvykle míchají a zahřívají na teplotu 135 až 140 °C, v dusíkové atmosféře, po dobu 4 až 9 hodin. Vznikající fenylisoxazol struktury 7 se může izolovat z reakční směsi pomocí extrakčních postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známe. Surový fenylisoxazol struktury 7 se potom může čistit pomocí chromatografie.

V kroku E se vhodný fenylisoxazol struktury 7 a vhodný alkylhalogenid struktury 8 reagují za získání odpovídajícího haloalkoxyfenylisoxazolu struktury 9.

Například se vhodný fenylisoxazol struktury 7 a vhodný alkylhalogenid struktury 8 mohou reagovat v přítomnosti uhličitanu draselného. Reaktanty se obvykle míchají za varu pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře po dobu pěti hodin až přes noc.

Vznikající halogenalkoxyfenylisoxazol struktury 9 se může izolovat z reakční směsi pomocí extrakčních postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známe. Surový halogenalkoxyfenylisoxazol struktury 9 se potom může čistit pomocí chromatografie.

V kroku F se vhodný halogenalkoxyfenylisoxazol struktury 9 a vhodný amin struktury 10 reagují za získání odpovídajícího aminoalkoxyfenylisoxazolu struktury 1.

Například se může vhodný halogenalkoxyfenylisoxazol struktury 9 a vhodný amin struktury 10 může reagovat v přítomnosti uhlíčitanu draselného ve vhodném bezvodém, aprotickém rozpouštědle, jako je acetonitril. Reaktanty se obvykle míchají a zahřívají na teplotu 65 až 80 °C, v atmosféře dusíku, po dobu 16,5 až 30 hodin. Vznikající aminoalkoxyfenylisoxazol struktury 1 se může izolovat z reakční směsi pomocí extrakčních postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známe nebo se vznikající aminoalkoxyfenylisoxazol struktury 1 raději izoluje odstraněním rozpouštědla, po kterém následuje přímé nanesení na kolonu silikagelu za eluce vhodným rozpouštědlem nebo směsí rozpouštědel. Surový aminoalkoxyfenylisoxazol struktury 1 se potom může čistit pomocí chromatografie, vzniku soli nebo rekrystalizace.

V kroku G se vhodný fenylisoxazol struktury 7 a pyrrolidin struktury 11 reagují za získání odpovídajícího pyrrolidinyloxyfenylisoxazolu struktury 12.

Například se vhodný fenylisoxazol struktury 7 a pyrrolidin struktury 11 mohou reagovat v přítomnosti trifenylfosfinu a diethylazodikarboxylátu ve vhodném bezvodém, aprotickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran. Reaktanty se typicky míchají při teplotě místnosti, v usíkové atmosféře, po dobu 4 hodin až přes noc. Vznikající pyrrolidinyloxyfenylisoxazol

struktury 12 se může získat z reakční směsi pomocí extrakčních způsobů, které jsou odborníkům v této oblasti známe. Surový pyrrolidinyloxyfenylisoxazol struktury 12 se může potom čistit pomocí chromatografie.

Alternativně se ve schématu Ia, kroku H reaguje vhodný alkylhalogenid struktury 8 a vhodný amin struktury 2 za vzniku halogenalkylaminu struktury 9.

Například se vhodný alkylhalogenid struktury 8 a vhodný amin struktury 2 mohou reagovat v přítomnosti vhodné báze, jako je kondenzovaný octan sodný. Reaktanty se typicky míchají několik hodin za varu pod zpětným chladičem. Vznikající halogenalkylamin struktury 9 se může izolovat z reakční směsi pomocí extrakčních postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známe. Surový halogenalkylamin struktury 9 se může potom čistit pomocí destilace, chromatografie nebo dalších extrakčních postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známe.

V kroku I se vhodný halogenalkylamin struktury 9 a vhodný fenylisoxazol struktury 10 reagují za vzniku odpovídajícího alkoxyfenylisoxazolu struktury 1.

Například se vhodný fenylisoxazol struktury 10 může reagovat v přítomnosti hydroxidu sodného ve vhodném aprotickém rozpouštědle, jako je dichlormethan, za vzniku vhodné sodné soli fenylisoxazolu struktury 10. Vhodná sodná sůl struktury 10 se potom smísí s vhodným halogenalkylaminem struktury 9 ve vhodném aprotickém rozpouštědle, jako je toluen. Reaktanty se typicky míchají a zahřívají k varu pod zpětným chladičem po dobu asi 24 hodin. Reakční směs se potom může ochladit a filtrovat za získání aminoalkoxyfenylisoxazolu struktury 1. Surový aminoalkoxyfenylisoxazol struktury 1 se může potom čistit pomocí chromatografie, rekrytalizace nebo vzniku soli.

V kroku J se vhodný amin struktury 2 může reagovat s vhodnou sloučeninou struktury 3 za získání odpovídající sloučeniny struktury 5 za podmínek, které jsou analogické podmínkám uvedeným pro schéma II, krok E.

V kroku K, jako alternativě kroku J, se vhodná sloučenina struktury 4 a vhodný amin struktury 2 reagují za získání odpovídající sloučeniny struktury 5.

Například se vhodná sloučenina struktury 4 může kondenzovat s a vhodným aminem struktury 2, v přítomnosti vhodného kondenzačního činidla, jako je 1,3-dicyklohexylkarbodiimid, a vhodného rozpouštědla, jako je dichlormethan. Při použití určitých kondenzačních činidel může být vhodné použít vhodnou bázi, jako je hydrát 1-hydroxybenzotriazolu. Činidla se typicky míchají dohromady po dobu 2,0 hodin, při teplotě -35 až -30 °C. Surová sloučenina struktury 5 se může izolovat pomocí, které jsou odborníkům v této oblasti známe.

V kroku L se vhodná sloučenina struktury 5 může reagovat s vhodným fenylisoxazolm struktury 6 za získání odpovídající sloučeniny struktury 7 za podmínek, které jsou analogické podmínkám uvedeným ve schématu II, kroku F.

V kroku M se vhodná sloučenina struktury 7 může redukovat pomocí vhodného redukčního činidla, jako je komplex boran-tetrahydrofuran nebo komplex boran-dimethylsulfid za vzniku odpovídajícího alkoxyfenylisoxazolu struktury 1 za podmínek, které jsou analogické podmínkám popsáním ve schématu II, kroku G.

Jako druhá alternativa se ve schématu Ib, kroku N reaguje vhodný amin struktury 2 a vhodný halogenalkohol struktury 3 za získání odpovídajícího hydroxyalkylaminu struktury 4.

Například se vhodný amin struktury 2 může reagovat v přítomnosti vody, ve vhodném protickém rozpouštědle, jako je 2-chlorethanol. Reaktanty se typicky míchají a zahřívají po dobu asi 5 hodin. Obvykle se směs ochladí a potom se přidá hydroxid sodný, a míchání pokračuje dalších asi 30 minut. Vznikající hydroxyalkylamin struktury 4 se může izolovat z reakční směsi pomocí extrakčních postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známe. Může se odstranit voda a hydroxyalkylamin struktury 4 se může čistit pomocí destilace nebo chromatografie.

V kroku O se vhodný hydroxyalkylamin struktury 4 a vhodný sulfonátesterhalogenid struktury 5 reagují za získání odpovídajícího sulfonátesteralkylaminu struktury 6. V případě, kdy R_4 je atom vodíku, může být vhodné chránit aminoskupinu pomocí vhodné chránicí skupiny. Vhodné chránicí skupiny jsou popsány například v *Protective Groups in Organic Synthesis*, druhé vydání, Theodora W. Greene a kol., John Wiley and Sons, Inc., přičemž tento dokument zde uvádíme jako odkaz.

Například se vhodný hydroxyalkylamin struktury 4 a vhodný sulfonátesterhalogenid struktury 5 mohou reagovat v přítomnosti triethylaminu ve vhodném aprotickém rozpouštědle, jako je dichlormethan. Reaktanty se obvykle míchají při teplotě místnosti. Vznikající sulfonátesteralkylamin struktury 6 se může izolovat z reakční směsi pomocí extrakčních postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známe. Surový sulfonátesteralkylamin struktury 6 se potom může čistit pomocí chromatografie.

V kroku P se vhodný sulfonátesteralkylamin struktury 6 a vhodný fenylisoxazol struktury 7 reagují za získání odpovídajícího aminoalkoxyfenylisoxazolu struktury 1.

Například se vhodný sulfonátesteralkylamin struktury 6 a vhodný fenylisoxazol struktury 7 mohou reagovat v přítomnosti uhlíčitanu draselného ve vhodném aprotickém rozpouštědle, jako je acetonitril. Reaktanty se typicky míchají a zahřívají na teplotu 75 °C přes noc. Vznikající aminoalkoxyfenylisoxazol struktury 1 se může izolovat z reakční směsi pomocí extrakčních postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známe. Surový aminoalkoxyfenylisoxazol struktury 1 se může čistit pomocí chromatografie, tvorby soli nebo rekrystalizace.

Výchozí látky pro použití při obecných syntetických postupech popsaných ve schématech I, Ia, Ib a II jsou (pokud není v příkladové části uvedeno jinak) pro odborníka pracujícího v této oblasti snadno dostupné.

D₄ vazebný profil sloučenin podle předkládaného vynálezu naznačuje možnost jejich využití jako léčiv, která jsou vhodná jako neuroleptika pro léčení různých onemocnění, při kterých je zahrnuta stimulace receptoru D₄, jako je léčba úzkosti a schizofrenie. Podle dalšího aspektu tedy předkládaný vynález poskytuje farmaceutickou kompozici vhodnou pro léčení onemocnění souvisejících s D, ve kterých je sloučenina obecného vzorce I přítomna v množství účinném pro antagonizaci stimulace receptoru D₄, společně s farmaceuticky přijatelným nosičem. V dalším aspektu předkládaný vynález poskytuje způsob léčení onemocnění, při kterých je indikován antagonist D₄, který zahrnuje krok podávání množství sloučeniny obecného vzorce II, které je účinné pro antagonizaci stimulace receptoru D₄ pacientovi, a farmaceuticky přijatelného nosiče.

Pro použití v medicíně se sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou podávat prostřednictvím běžných farmaceutických kompozic. Předkládaný vynález proto poskytuje, jako další aspekt, farmaceutickou kompozici obsahující farmaceuticky přijatelný

nosič a sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát nebo hydrát, v množství, které je účinné pro antagonizaci stimulace receptoru D₄.

Při léčení pacienta trpícího onemocněním popsaným výše se může sloučenina obecného vzorce I podávat v jakékoli formě nebo pomocí jakéhokoli způsobu, který umožňuje biologické využití sloučeniny v terapeuticky účinném množství, včetně orálního, podjazykového, bukalního, subkutánního, intramuskulárního, nitrožilního, transdermálního, intranasálního, rektálního, topického a dalšího podávání. Odborník pracující v oblasti přípravy farmaceutických kompozic může snadno určit vhodnou formu a způsob podávání v závislosti na konkrétních vlastnostech sloučeniny vybrané pro stav nebo onemocnění, které se má léčit, na stupni onemocnění, stavu pacienta a dalších odpovídajících okolnostech. Vhodné podmínky jsou podrobně popsány například v Remington's Pharmaceutical Sciences, osmnácté vydání, Mack Publishing Co. (1990), který zde uvádíme formou odkazu.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou podávat samotné nebo ve formě farmaceutické kompozice v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými nosiči, jejichž poměr a povaha se určí podle rozpustnosti a chemických vlastností vybrané sloučeniny, vybraného způsobu podávání, běžné farmaceutické praxe a dalších vhodných kritérií.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou podávat orálně, například ve formě tablet, pastilek, kapsulí, elixírů, suspenzí, roztoků, sirupů, oplatek, zvykaček a podobně a mohou obsahovat jednu nebo více následujících přísad: pojiva, jako je mikrokryсталická celulóza, tragakant nebo želatina; přísady, jako je škrob nebo laktóza, rozvolňovadla, jako je kyselina alginová, Primogel, kukuřičný škrob a podobně; lubrikanty,

jako je stearát hořečnatý nebo Sterotex; klouzky, jako je kolloidní oxid křemičitý; a sladidla, jako je sacharóza nebo sacharin; příchutě, jako je mentol, methylsalicylát nebo pomerančová příchut'. Pokud je dávkovací jednotkou kapsule, může obsahovat kromě látek uvedených výše kapalný nosič, jako je polyethylenglykol nebo mastný olej. Další jednotkové dávkovací formy mohou obsahovat různé další látky, které upravují fyzikální formu jednotkové dávky, jako je například potah. Tablety nebo pilulky mohou být tedy potaženy cukerným, šelakovým nebo jiným enterickým potahovacím činidlem. Sirup může kromě sloučenin podle předkládaného vynálezu obsahovat jako sladící činidlo sacharózu a určité konzervační látky, barviva a příchut'.

Sloučeniny obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu se mohou také podávat topicky a pokud se podávají tímto způsobem, mohou vhodně tvořit roztok, mast nebo gelovou bázi. Báze může například obsahovat jednu nebo více látek, mezi které patří vazelína, lanolin, polyethylenglykoly, včelí vosk, minerální olej, ředidla, jako je voda a alkohol a emulgátory a stabilizátory.

Roztoky nebo suspenze mohou také obsahovat jednu nebo více následujících přísad: sterilní roztoky, jako je voda pro injekční podávání, roztok salinu, stabilizované oleje, polyethylenglykoly, glycerin, propylenglykol nebo další syntetická rozpouštědla; antibakteriální činidla, jako je benzylalkohol nebo methylparaben; antioxidanty, jako je kyselina askorbová nebo siřičitan sodný; chelatující činidla, jako je ethylendi-amintetraoctová kyselina; pufry, jako jsou acetáty, citráty nebo fosfáty a činidla upravující tonicitu, jako je chlorid sodný nebo dextróza. Parenterální přípravy mohou být upraveny do formy ampulí, stříkaček pro jedno použití nebo do formy viálek pro více použití.

Rozmezí dávek, při kterých vykazují sloučeniny podle předkládaného vynálezu schopnost terapeuticky působit, se může měnit v závislosti na konkrétním onemocnění nebo stavu, který se má léčit, a jeho závažnosti, pacientovi, přípravku, dalších onemocněních, kterými pacient trpí, a na dalších léčivech, která se mohou pacientovi současně podávat. Obecně bude sloučenina obecného vzorce I vykazovat terapeutickou aktivitu při dávkách 0,001 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta a den až 100 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta a den.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady představují typické syntézy, které jsou popsány ve schématech Ia, Ib a II. Tyto příklady je třeba chápat jako ilustrativní a nelze je považovat za omezení rozsahu předkládaného vynálezu. Podle vynálezu mají následující zkratky následující významy: "g" znamená gram; "mmol" znamená milimoly; "ml" znamená mililitr; "°C" znamená stupeň Celsia; "TLC" znamená chromatografii na tenké vrstvě; "LC/MS" znamená kapalinová chromatografie/ hmotová spektroskopie; "APCI" chemickou ionizací za atmosférického tlaku; "t.t." znamená teplotu tání; "ppm" znamená části milionu; "TMS" znamená tetramethylsilan; "GS/MS" znamená plynová chromatografie/hmotová spektroskopie; "Hz" znamená hertz; "MHz" znamená megahertz; "NMR" znamená nukleární magnetickou rezonanci; "M/S" znamená hmotové spektrum; "IČ" znamená infračervené spektrum.

Příklad 1

Příprava maleát (3-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]aminu (schéma II, sloučenina 1)

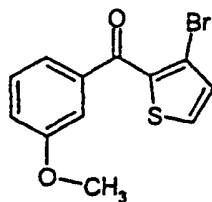
MDL 814009

Obecně pro kroky A, B, a D platí: NMR spektra se zaznamenávají pomocí spektrometru Varian XL-300 při 300 MHz pro ^1H a 75 MHz ^{13}C . Všechny chemické posuny jsou zaznamnány v ppm vzhledem k tetramethylsilanu. GC/MS se provádí pomocí přístroje Hewlett Packard Model 5972 při následujících parametrech: třicetimetrová HP 5MS kolona, i.d. 0.25 mm, tloušťka filmu 0,25 μm ; rychlost zahřívání 50 $^{\circ}\text{C}$ 1 minutu, potom 20 $^{\circ}\text{C}$ 1 minutu až do 300 $^{\circ}\text{C}$; teplota nástřiku 250 $^{\circ}\text{C}$; teplota detektoru 280 $^{\circ}\text{C}$. Hmotové spektrum se získá na spektrometru Finnigan Mat TSQ 700. Elementární analýza se provádí na zařízení od Robertson Microlit, Madison, NJ.

Pro kroky C, E, F, G a H platí: NMR spektra se zaznamenávají pomocí spektrometru Gemini 300. IČ spektra se zaznamenávají pomocí přístroje Mattson Galaxy 500 FTIR. Hmotová spektra se získají pomocí spektrometru Finnigan MAT4600. Elementární analýza se provádí na zařízení od Robertson Microlit, Inc., Madison, NJ.

Krok A:

Příprava (3-bromthiofen-2-yl)-(3-methoxyfenyl)methanonu (schéma II, sloučenina 4)

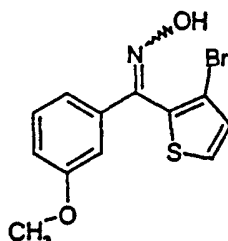


Smísí se 1,5 kg (9,2 mol) 3-bromthiofenu a 10 l dichlormethanu v dvaadvacetilitrové tříhrdlé baňce opatřené míchadlem, teploměrem, přikapávací nálevkou a nepřetržitým přívodem dusíku. Směs se ochladí na -5 $^{\circ}\text{C}$ a roztok se míchá za nepřetržitého přivádění dusíku a potom se přikapou během 30 minut 3,0 kg

(15,8 mol) chloridu cíničitého. Teplota na konci přidávání je $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ke studenému roztoku ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) se přidá během 60 minut 1,73 kg (10,1 mol) m-anisoylchloridu v 2,5 litrech dichlormethanu. Postup reakce se sleduje pomocí GC/MS (retenční časy: 2 = 2,2 minuty, 3 = 5,1 minuty, 4 = 21,4 minuty). V jiném zařízení se současně provádí stejná reakce. Po 20 hodinách se reakční směs převede do 136litrového reaktoru obsahujícího 40 kg míchající se ledové vody. Směs se míchá 30 minut, fáze se oddělí a spodní organická fáze se promyje 20 l 10% roztoku hydroxidu sodného. Vodná bazická fáze o pH 10 se extrahuje 6 l dichlormethanu, organické extrakty se spojí, suší se nad 1 kg bezvodého síranu hořečnatého a filtrační koláč se promyje 5 l dichlormethanu. Spojené filtráty se odpaří ($35\text{ }^{\circ}\text{C}/13,3\text{ kPa}$) a získá se 6,25 kg surové sloučeniny ve formě oleje. V dvacetidvoulitrové baňce se zředí surová sloučenina 6 l t-butylmethyletheru. Roztok se naočkuje a nechá se stát při $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 64 hodin. Po zkrystalizování produktu, se pevná látka odfiltruje a promyje se 2 l studeného ($5\text{ }^{\circ}\text{C}$) t-butylmethyletheru a suší se při $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ za získání 3,785 kg (výtěžek 69 %) požadované konečné sloučeniny 4. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7,56 d, 1H; 7,39 m, 3H; 7,15 m, 2H; 3,87 s, 3H. M/S (Cl , CH_4): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 297$.

Krok B:

Příprava oximu (3-bromthiofen-2-yl)(3-methoxyfenyl)methanonu (schéma II, sloučenina 5)

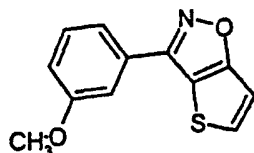


V 22litrové tříhrdlé baňce opatřené míchadlem, teploměrem, topným pláštěm a kontinuálním přívodem dusíku se smísí 1,77 kg

(25,5 mol) hydrochloridu hydroxylaminu, 3,785 kg (12,6 mol) sloučeniny 4 a 12 l pyridinu. Směs se míchá a zahřívá na 80 °C. Postup reakce se sleduje pomocí GC/MS (retenční časy: 5 = 16,4 minut, 4 = 21,4 minut). Reakce je dokončená po 7 hodinách. Míchající se reakční směs se chladí přes noc na teplotu místnosti. Reakční směs se zředí 20 l dichlormethanu a dvakrát se promyje 20 l 3N roztoku kyseliny chlorovodíkové (pH po druhém promytí je kyselé). Organická fáze se třikrát promyje 10 l vody (pH po druhém promytí je neutrální), suší se nad 1 kg bezvodého síranu hořečnatého, filtruje se a filtrační koláč se promyje 6 l dichlormethanu. Filtrát se odpaří (35 °C/ 13,3 kPa) a získá se 4,9 kg surové sloučeniny. Surová sloučenina se rozpustí ve 4 l horkého (80 °C) toluenu. Míchající se roztok se pomalu ochladí na teplotu místnosti a potom se udržuje 16 hodin při 5 °C. Produkt se filtruje, promyje se 2 l studeného (5 °C) toluenu a suší se na vzduchu za získání 3,45 kg (výťažek 87 %) požadované sloučeniny 5. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,62 šs, 1H; 7,22 m, 6H; 3,81 d, 3H. M/S (Cl , CH_4): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 312$.

Krok C:

Příprava 3-(3-methoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu (schéma II, sloučenina 6)

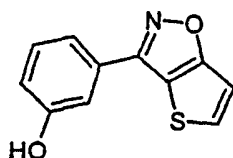


Smísí se 50 g (0,16 mol) sloučeniny 5, 33 g (0,24 mol) uhlíčitánu draselného a 2,0 g (0,011 mol) jodidu měďnatého v 0,5 l isopropylalkoholu (0,5 L) a směs se 2,5 hodiny zahřívá k varu

pod zpětným chladičem. Provede se GC/MS analýza alikvotu přidávaného do vody a extrahovaného ethylacetátem potvrdí úplnou konverzi. Směs se ochladí na 40 °C a přidají se 4 l vody obsahující 0,1 l hydroxidu amonného. Po 0,5 hodině se pevná látka odfiltruje a promyje se 0,2 l vody. Pevná látka se suší na vzduchu a získá se 35,9 g sloučeniny ve formě hnědé pevné látky. Pevná látka se rozpustí v 0,3 l ethylacetátu (zůstane nerozpustný zbytek) a reaguje se s aktivním uhlím. Směs se filtruje přes křemelinu a odpaří se za získání 32,9 g (výtěžek 89 %) požadované sloučeniny 6.

Krok D

Příprava 3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenolu (schéma II, sloučenina 7)

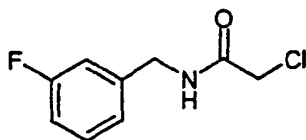


Rotzok 139,4 g (0,6 mol) sloučeniny 6 v 3,15 l dichlormethanu se míchá v dvanáctilitrové, tříhrdlé baňce opatřené míchadlem, digitálním teploměrem, přikapávací nálevkou a kontinuální příívodem dusíku. Roztok se ochladí a udržuje se při teplotě -12 °C až -5 °C, přičemž se přidává během 36 minut 450 g (1,8 mol bromidu boritého. Směs se míchá 12 minut při -5 °C a potom se odstraní chladicí lázeň a míchá se při teplotě místnosti. Průběh reakce se sleduje pomocí tenkovrstvé chromatografie (silikagel Merck, dichlormethan, R_f 6 = 0,71, R_f 7 = 0,19). Reakce je dokončená po 1,5 hodině (teplota = 15,4 C). Míchající se reakční směs se ochladí na -10 °C a udržuje se při této teplotě po dobu 15 minut, kdy se přidává 835 ml (20,7 mol) methanolu. Reakční směs se míchá dalších 15 minut a během 50 minut se při teplotě -10 až 0 °C přidá 715 g 25% roztoku hy-

droxidu sodného. pH na konci přidávání je 7,25. Methanol a dichlormethan se odpaří při 30 °C/1 kPa a získaná hnědá pevná látka se suspenduje ve vodné fázi. Pevná látka se odfiltruje, promyje se vodou a suší se při 35 °C/1 kPa a získá se 129,1 g (výtěžek 99 %) požadované sloučeniny 7. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 9,97 s, 1 H; 8,18 dd, 1 H; 7,35 m, 4H; 6,97 d, 1 H. M/S (Cl, CH₄): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 218$.

Krok E:

Příprava N-(3-fluorbenzyl)-2-chloracetamidu (schéma II, sloučenina 10)

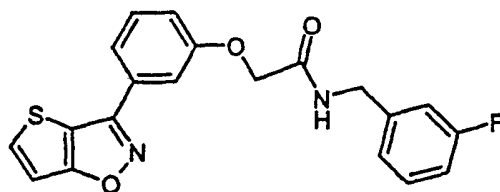


Smísí se 5,0 g (40 mmol) sloučeniny 8 v 50 ml toluenu s 7,0 g uhličitanu draselného v 25 ml vody. Během 5 minut se pomocí stříkačky přidá 5,0 g (44 mmol) 2-chloracetylchloridu. Podle GC/MS je konverze organické fáze dokončená po 1 hodině. Organická fáze se promyje 20 ml vody, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se za získání oleje. Aby se vyvolala krystalizace, přidá se několik očkovacích krystalů, a odfiltruje se 7,8 g (97 %) požadované sloučeniny 10.

T.t. 53 až 55 °C; ^1H NMR (CDCl₃) δ 7,37–7,23 (m, 1), 7,12–6,92 (m, 3), 4,46 (d, 2, $J = 6$ Hz), 4,09 (s, 2); ^{19}F NMR (CDCl₃) δ -113,9 (m); IČ (KBr) 3309, 1647, 1539 cm^{-1} ; MS (APCI) m/z (relativní intenzita) 202 (M+H) (100), 109 (31).

Krok F:

Příprava (3-fluorbenzyl)-[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)-2-(oxo)ethyl]-amin (schéma II, sloučenina 11)

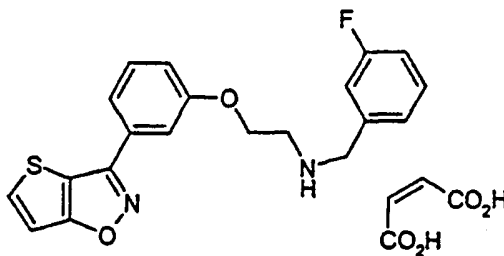


Smísí se 16 g (74 mmol) sloučeniny 7, 15,5 g (77 mmol) sloučeniny 10, 20,3 g (147 mmol) uhličitanu draselného a 2,3 g (15,3 mmol) jodidu sodného v 300 ml acetonu a zahřívá se 22 hodin k varu pod zpětným chladičem. Pod GC/MS došlo k úplné konverzi. Reakční směs se nalije do 1 l ethylacetátu, 0,2 l heptanu a 1 l vody. Vrstvy se oddělí a organická fáze se promyje 0,5 l solanky, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se. Pevná látka se rozpustí v 200 ml horkého toluenu a nechá se stát přes noc. Pevná látka se odfiltruje a získá se 24,8 g (88 %) požadované sloučeniny 11.

T.t. 94 až 96 °C; ^1H NMR (CDCl_3) 7,73–6,94 (m, 9), 4,63 (s, 3), 4,58 (d, 2, $J = 6$ Hz); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -113,9 (m); IČ (KBr) 3314, 1653, 1531, 1497 cm^{-1} ; MS (APCI) m/z (relativní intenzita) 383 (M+H) (100), 285 (7), 207 (10), 109 (9). Elementární analýza vypočtena pro $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{FS}$: C, 62,82; H, 3,95; N, 7,33. Nalezeno: C, 62,70; H, 3,76; N, 7,21.

Kroky G a H;

Příprava maleátu (3-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]aminu (schéma II, sloučenina 1a)



K roztoku 4,0 g (10,5 mmol) sloučeniny 11 v 20 ml tetrahydrofuranu se přidá 3,2 ml (32 mmol) 10M komplexu boranmethylylsulfidu v tetrahydrofuranu a směs se 2 hodiny zahřívá na 60 °C. Podle HPLC analýzy se ve směsi vyskytuje směs přibližně 2:1 komplexu boranu a sloučeniny 1 a volného aminu struktury 1. Roztok se ochladí na 25 °C a během 10 minut se přidá 6 ml methanolu, což způsobí exotermní reakci a zvýšení teploty na 48 °C. Přidají se 4 ml diethylenetriaminu a směs se zahřívá 1 hodinu na 60 °C. Podle HPLC je dokončena konverze na volný amin. Směs se ochladí na 45 °C, odpaří se (40 °C/2,7 kPa), přidá se 15 ml tetrahydrofuranu, 10 ml methanolu a 10 ml 3M roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá 1 hodinu a odpaří se. Ke zbytku se přidá 20 ml ethylacetátu, 10 ml heptanu a 15 ml solanky. Organická fáze se oddělí a přidá se 8 g silikagelu. Po 1 hodině se směs filtruje a silikagel se promyje 200 ml ethylacetátu. Filtrát se odpaří za získání 3,05 g (výtěžek 79 %, čistota podle HPLC 95 %) surové sloučeniny 1. Surová sloučenina 1 se rozpustí v 10 ml horkého isopropylalkoholi, přidá se 1,0 g (8,6 mmol) kyseliny maleinové v 10 ml isopropylalkoholu a směs se ochladí. Výhodnou formou soli je také mesylát (z methansulfonové kyseliny v tetrahydrofuranu) a hydrochlorid (z chlorovodíku v acetonitrilu). Po 2 hodinách se pevná látka odfiltruje a suší se ve vakuu (60 °C/1,33 kPa) 4 hodiny za získání 3,39 g (výtěžek 67 %, čistota podle HPLC 97,9 %) sloučeniny 1a. T.t. 144 až 145 °C; ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 8,20 (d, 1, J = 5 Hz), 7,63–7,20 (m, 9), 6,02 (s, 2), 4,37 (m, 2), 4,29 (s, 2), 3,40 (m, 2); ^{19}F NMR (d_6 -DMSO) δ -113,0 (m); IČ (KBr) 1702, 1617; 1587, 1531, 1486 cm^{-1} ; MS (APCI) m/z (relativní intenzita) 369 (M+H) (100). Elementární analýza vypočtena pro $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{FS}\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 59,50; H, 4,37; N, 5,78. Nalezeno: C, 59,46; H, 4,45; N, 5,79. HPLC podmínky: kolona: Fenomenex Luna 3 micron Fenyl-Hexyl (100 X 4,6 mm): Pufr: 20mM NH_4Oac , pH upraveno na 5,2 pomocí HOAc. Eluent: isokraticky 1:1 MeCN a

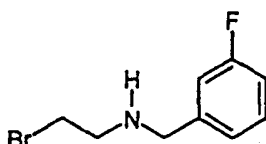
pufr, 1,0 ml/min. UV detektor nastaven na 230 nm. sloučenina 1: RT = 4,2 min; sloučenina 10: RT = 7,6 min; sloučenina 1: komplexovaná s boranem, RT = 23,3 min.

Příklad 1A

Alternativní způsob přípravy (3-fluor-benzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]aminu (schéma I(a), sloučenina 1)

Krok H:

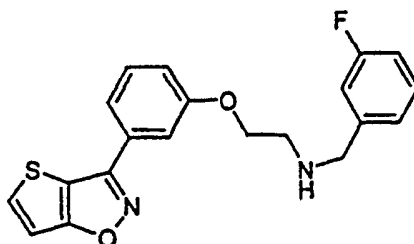
Příprava (2-bromethyl)(3-fluorbenzyl)aminu (schéma Ia, sloučenina 9)



Smísí se 5,0 g, (0,0400 mol) 3-fluorbenzylaminu kondenzovaného s 3,28 g (0,0400 mol) octanu sodného a 7,51 g (0,0400 mol) 1,2-dibromethanu a zahřívá se několik hodin k varu pod zpětným chladičem. Směs se nalije do vody a přidá se uhličitán sodný a pH se tak upraví na alkalické. Nezreagovaný 1,2-dibromethan se oddestiluje. Zbytek se extrahuje etherem a odpaří se za získání konečné požadované sloučeniny. Sloučenina může tvořit hydrochlorid.

Krok I:

Příprava (3-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]aminu (schéma Ia, sloučenina 1)



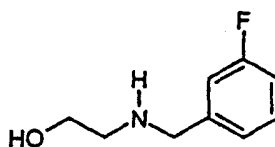
Dichlormethan se přidá k 10 g (0,046 mol) 3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenolu nebo vhodně chráněnému 3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenou a míchá se s 28 ml 1M roztoku hydroxidu sodného za získání sodné soli. Smísí se sůl z 3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenolu, 37,5 g (0,161 mol) (2-bromethyl)(3-fluorbenzyl)aminu v 100 ml toluenu a zahřívá se 24 hodin k varu pod zpětným chladičem. Směs se nechá vychladnout, filtruje se a rozpouštědlo se dopaří za získání požadované sloučeniny. Sloučenina se může čistit pomocí destilace za sníženého tlaku.

Příklad 1B

Alternativní způsob přípravy (3-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)ethyl]aminu (schéma 1b, sloučenina 1)

Krok N:

Příprava 2-(3-fluorbenzylamino)ethanolu (schéma 1b, sloučenina 4)

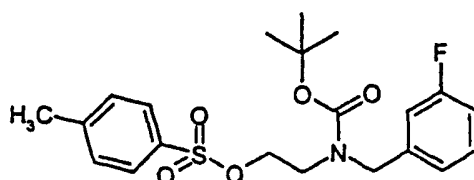


Smísí se 31,1 g (0,248 mol) 3-fluorbenzylaminu, 10 g (0,124 mol) 2-chlorethanolu a 30 g (1,66 mol) vody a zahřívá se na prní lázni asi 5 hodin. K ochlazené směsi se přidá 15 g (0,373 mol) hydroxidu sodného a získaná směs se zahřívá na parní lázni asi 30 minut. Přidá se 50 ml vody za rozpuštění anorganic-

kých solí a dvoufázová směs se extrahuje dvakrát 25 ml a 13 ml benzenu. Extrakty se spojí a voda se odstraní pomocí společné destilace s benzenem pomocí modifikované Claisenovy baňky. Konečná požadovaná sloučenina se čistí pomocí další destilace.

Krok O:

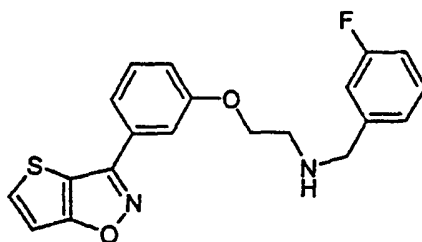
Příprava 2-[terc-butoxykarbonyl(3-fluorbenzyl)amino)ethylesteru toluen-4-sulfonové kyseliny (schéma Ib, sloučenina 6)



Po částech se přidá 0,71 g (3,71 mmol) p-toluensulfonyl-chloridu ke směsi 1 g (3,71 mmol) dimethyl-ethylesteru (3-fluorbenzyl)-(2-hydroxyethyl)karbamové kyseliny (připravené z 2-(3-fluorbenzylamino)-ethanolu pomocí způsobu, který je odborníkům v této oblasti známý), 0,751 g (7,4 mmol) triethylaminu a 6 ml dichlormethanu. Získaná suspenze se energicky míchá přes noc při teplotě místnosti. Přidá se 10 ml vody, organická fáze se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dvakrát 5 ml dichlormethanu. Organické vrstvy se spojí a promyjí se 5 ml 20% roztoku kyseliny citronové ve vodě, suší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za získání požadované sloučeniny. Tato sloučenina se čistí pomocí chromatografie.

Krok P:

Příprava (3-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]aminu (schéma Ib, sloučenina 1)



Příklad 2

Krok A:

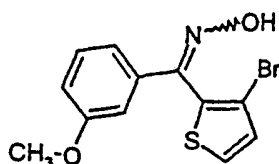
COc1ccc(cc1)C(=O)c2cc(Br)sc2

Během 2 hodin se přikape 210 ml (0,44 mol) fenyllithia ke studené (5 °C) směsi 66 g (0,40 mol) 3-bromthiofenu a 400 ml etheru za vzniku lithiovaného thiofenového meziproduktu. Směs lithiovaného thiofenového meziproduktu se během 3 hodin přidá ke studené (-70 °C) směsi tetrahydrofuranu a m-methoxybenzoylchloridu, potom se reakční směs rozloží přidáním vody a extra-

huje se etherem. Etherová vrstva se promyje 10% roztokem hydroxidu sodného a vodou, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se za vzniku oleje. Olej se čistí pomocí kolonové chromatografie na alumině za eluce hexanem až 50 % etheru v hexanu. Produkt se destiluje ve vakuu a rekrystalizuje se ze směsi ether:hexan za získání 89,1 g (výtěžek 75 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 40 °C.

Krok B:

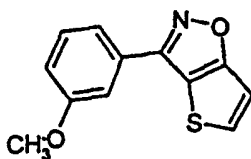
Příprava oximu (3-bromthiofen-2-yl)(3-methoxyfenyl)methanonu (schéma 1, sloučenina 5)



Směs 7 g (0,024 mol) (3-bromthiofen-2-yl)(3-methoxyfenyl)methanonu, 3,09 g (0,048 mol) hydrochloridu hydroxylaminu a 40 ml pyridinu se míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se 4 hodiny zahřívá na teplotu 100 až 105 °C. Podle TLC (v dichlormethanu) se zjistí, že je reakce dokončená. Reakční směs se rozloží přidáním vody a extrahuje se třikrát etherem. Etherová fáze se promyje 3N kyselinou chlorovodíkovou, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří za získání oleje, který tuhne. Pevná látka se rekrystalizuje ze směsi ether:hexan za získání 6,4 g (87 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 102 až 103 °C.

Krok C

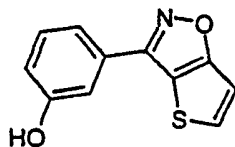
Příprava 3-(3-methoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu (schéma I, sloučenina 6)



Směs 10 g (0,032 mol) oximu (3-bromthiofen-2-yl)-(3-methoxyfenyl)methanonu, 3,6 g (0,064 mol) hydroxidu draselného rozpustěného v 10 ml vody a 40 ml 2-ethoxyethanolu se v dusíkové atmosféře zahřívá jednu hodinu na 105 až 110 °C. Přidá se 0,16 g (0,0016 mol) chloridu měďnatého, přičemž reakční směs zhnědne. Reakční směs se zahřívá další 4 hodiny. Podle TLC je reakce dokončená. Přidá se voda a organické látky se extrahují do etheru. Etherová fáze se promyje vodou, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se za získání oleje. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie na alumině za eluce 15 % etheru v hexanu a získá se produkt ve formě bílých krystalů. Krystaly se rekrystalizují ze směsi ether:hexan za získání 5 g (výtěžek 68 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 51 až 52 °C.

Krok D:

Příprava 3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenolu (schéma I, sloučenina 7)



Při teplotě 140 °C se v dusíkové atmosféře smísí 8 g (0,035 mol) 3-(3-methoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu a 80 g (0,69 mol) hydrochloridu pyridinu a reakční směs se míchá 9 hodin. Podle TLC (ethylacetát: dichlormethan) je reakce dokončená. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a nalije se do vody. Organické podíly se extrahují do směsi ethylacetát:ether

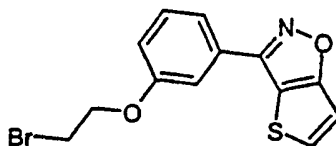
(50:50) a promyjí se jednou 3N roztokem kyseliny chlorovodíkové, třikrát vodou, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se za získání oleje. Olej se čistí pomocí kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí 5 % ethylacetátu v dichlormethanu a získá se pevná látka. Ta se rekrystalizuje ze směsi ether:hexan a získají se 3 g (výtěžek 40 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 114 až 116 °C.

Příklad 3

Příprava hydrochloridu (R)-(-)-3-[3-(1-Benzylpyrrolidin-3-yl-oxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu a hydrochloridu (3-fluor-benzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]aminu

Schéma I - Krok E:

Příprava 3-[3-(2-bromethoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazol (schéma I, sloučenina 9)

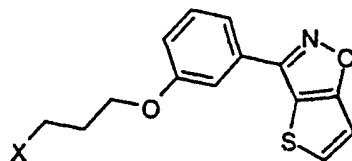


Smísí se 8,5 g (39,1 mmol) 3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenolu, 10,8 g (78,1 mmol) uhličitanu draselného a 65 ml (754 mmol) 1,2-dibromethanu a směs se zahřívá v dusíkové atmosféře k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se přes noc ochladí na teplotu místnosti. Podle TLC (50 % ethylacetátu v heptanu) je v reakční směsi stále přítomno malé množství výchozí látky. Reakční směs se zahřívá k varu další 3 hodiny. 1,2-dichlormethan se odstraní pomocí vakuové destilace při 45 °C. Reakční směs se zředí 300 ml vody a dvakrát se extrahuje 150 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se promyjí 150 ml vody, 150 ml nasy-

ceného vodného roztoku chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu za získání sloučeniny 12 ve formě černého zbytku. Černý zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie na silikagelu (30 % ethylacetátu v heptanu). Příslušné frakce se spojí za získání jantarového oleje, který tuhne za získání 8,52 g (výtěžek 67 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě hnědé pevné látky.

Schéma I - Krok E:

Příprava 3-[3-(3-brompropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu a 3-[3-(3-chlorpropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu (schéma I, sloučenina 9)

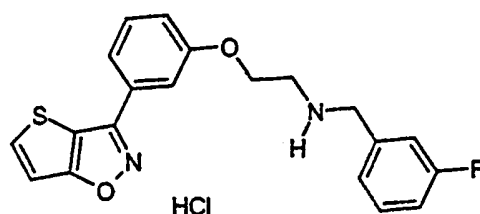


X=Cl, Br

Směs 10,0 g (46,0 mmol) 3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenolu, 12,7 g (92,0 mmol) uhličitanu draselného, 11,4 ml (115 mmol) 1-brom-3-chlorpropanu a 70 ml N-methylpyrrolidinu se v dusíkové atmosféře zahřívá za míchání na teplotu 90 až 95 °C po dobu 18 hodin. Reakční směs se ochladí a nalije se do 500 ml vody a extrahuje se jednou 200 ml a jednou 100 ml ethylacetátu. Ethylacetátové extrakty se spojí a promyjí se třikrát 200 ml 5% vodného roztoku chloridu sodného a odpaří se ve vakuu za získání tmavě hnědého oleje. Surový produkt se čistí pomocí chromatografie na silikagelu [dichlormethan:heptan/(50:50)] za získání 6,5 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě jantarového oleje. Tento jantarový olej je podle NMR analýzy směsí 2,21 g (6,65 mol) 3-[3-(3-brompropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu a 3,77 g (12,8 mmol) 3-[3-(3-chlorpropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu.

Schéma I - Krok F:

Příprava hydrochloridu (3-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

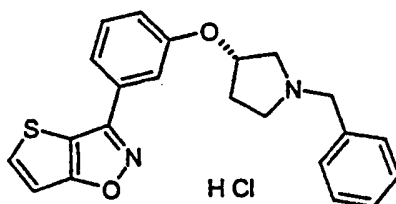


Smísí se 8,70 g (26,8 mmol) 3-[3-(2-bromethoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 15,0 g (120 mmol) 3-fluorbenzylaminu, 9,30 g (67,3 mmol) uhličitanu draselného a 90 ml bezvodého acetonitrilu a směs se zahřívá přes noc na 75 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti. Podle TLC v dichlormethanu je reakce dokončená. Reakční směs se zředí 200 ml ethylacetátu, filtruje se a odpaří za získání sloučeniny 1 ve formě volné báze jako viskózního, jantarového oleje. Olej se čistí pomocí chromatografie (3:1/ethylacetát:heptan) a okyselí se etherickým roztokem chlorovodíku ve směsi ethanol:chloroform (200 ml : 300 ml) na pH = 2 až 3. Získaná suspenze se filtruje, odpaří a rekrystalizuje se z 250 ml methanolu za získání 5,85 g (54 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílého prášku, který se suší 6 hodin při 60 °C a tlaku 133 Pa. Elementární analýza (C, H, N) odpovídá konečnému požadovanému produktu. produkt má teplotu tání 217 až 220 °C.

Schéma I - Krok G:

Příprava hydrochloridu (S)-(+)-3-[3-(1-benzylpyrrolidin-3-yl-oxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu (schéma I, sloučenina 12)

MDL 813808

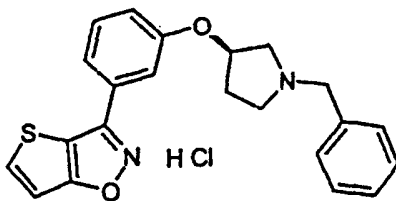


K roztoku 500 mg (2,30 mmol) 3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenolu, 417 mg (2,35 mmol) R-(+)-1-benzyl-3-pyrrolidinu, 604 mg (2,30 mmol) trifenylfosfinu a 5 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti, v dusíkové atmosféře přidá 409 mg (2,35 mmol) diethylazodikarboxylátu a směs se míchá přes noc. Reakční směs se odpaří ve vakuu. Zbytek se převede do 40 ml etheru, promyje se 20 ml 5% roztoku hydroxidu sodného a 20 ml solanky, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se ve vakuu za získání oranžového zbytku. Oranžový zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 50 % ethylacetátu v heptanu. Příslušné frakce se spojí a odpaří a získá se 597 mg (výtěžek 69 %) oranžového oleje. Volná báze se rozpustí v horkém ethanolu, ochladí se na teplotu místnosti a pomocí etherického roztoku chlorovodíku se okyselí na pH 2 až 3. Reakční směs se odpaří ve vakuu a získá se oranžový olej, který se trituruje ethylacetátem a rekrystalizuje se ze směsi methanolu a ethylacetátu za získání 325 mg (výtěžek 34 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě krystalů. Elementární analýza (C, H, N) odpovídá požadovanému produktu. $[\alpha]_D^{21} = +28,9$ (methanol, c = 0,985). Teplota tání 169 až 170 °C).

Schéma I - Krok G:

Příprava hydrochloridu (R)-(-)-3-[3-(1-benzylpyrrolidin-3-yl-oxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu (schéma I, sloučenina 12)

MDL 813809



Sloučenina uvedená v názvu se připraví z S-(-)-1-benzyl-3-pyrrolidinu, trifenylfosfinu a diethylazodikarboxylátu podle postupu popsaného v příkladu 1, schéma I, krok B. Elementární analýza (C, H, N) odpovídá požadovanému produktu. $[\alpha]_D^{21} = -26,3$ (methanol, $c=0,985$). Teplota tání = 168 až 170 °C.

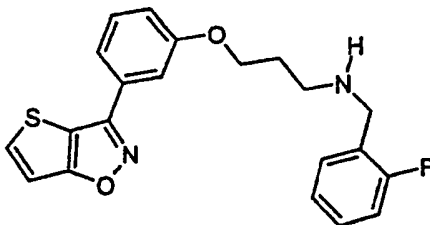
Příklady 4 až 17

Sloučeniny z příkladů 4 až 17 se připraví za použití techniky paralelní syntézy. Experimentální podmínky jsou podrobně popsány v příkladu 4, přičemž v příkladech 5 až 17 jsou uvedeny drobné variace postupu.

Příklad 4

Příprava (2-fluorbenzyl)[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813518-001



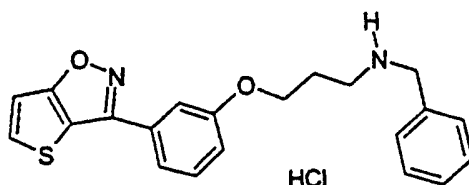
Smísí se směs (1 mmol celkem) 3-[3-(3-brompropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 3-[3-(3-chlorpropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu s 0,63 g (5,0 mmol) 2-fluorbenzylaminu, 0,41 g (3,0 mmol) uhličitany draselného a směsí 80:20 acetonitrilu a vody a zahřívá se 30 hodin na 80 °C. Reakční směs se ochladí a

odpaří se. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie na silikagelu za eluce ethylacetátem. Příslušné frakce se spojí a odpaří se za získání 0,36 g (výtěžek 94 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje. Čistota podle LC/MS (APCI) = 100 % plochy, $[M+H]^+ = 383$ g/mol.

Příklad 4A

Příprava hydrochloridu benzyl[3-(3-theino[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)propyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813221



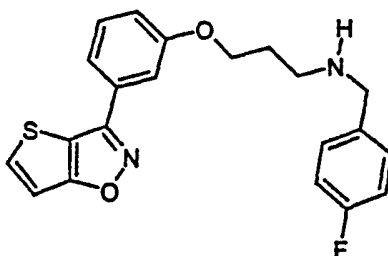
Směs 3 g (13,8 mmol) 3-(3-hydroxyfenyl)theino[2,3-d]isoxazolu, 25 ml N-methylpyrrolidinonu, 3,8 g (27,6 mmol, 2 ekvivalenty) mletého uhličitanu draselného a 2,72 g (1,25 ekvivalentů, 17,25 mmol) 1-brom-3-chlorpropanu se v dusíkové atmosféře zahřívá na 90 °C. Po 1 hodině se přidá dalších 1,25 ekvivalentů 1-brom-3-chlorpropanu a směs se zahřívá dalších 16 hodin. Reakční směs se ochladí a nalije se do 125 ml vody a extrahuje se 125 ml ethylacetátu. Ethylacetátový extrakt se promyje třikrát 50 ml vody a odpaří se ve vakuu. Surový produkt se čistí pomocí chromatografie na 50 g silikagelu za eluce ethylacetátem a čisté frakce se spojí. Po odpaření se získá 3 g jantarového oleje, který je podle NMR a HPLC analýzy směsí 57:32 3-[3-(3-chlorpropoxy)fenyl]theino[2,3-d]isoxazolu: 3-[3-(3-brompropoxy)fenyl]theino[2,3-d]isoxazolu. Tato látka se použije v následujícím kroku. 7 g (65 mmol) benzylaminu se přidá při teplotě místnosti k míchající se směsi 3 g (13 mmol) 3-[3-(3-chlorpropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu (57% čistota

podle HPLC), 5,4 g (39,0 mmol) mletého v 20 ml N-methylpyrrolidinonu. Reakční směs se zahřívá na 110 °C. Po 2 hodinách se ochladí a nalije se do vody a extrahuje se třikrát 100 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se promyjí 5% vodným roztokem chloridu sodného a odpaří se ve vakuu. Surový produkt se čistí pomocí chromatografie na silikagelu za eluce ethylacetátem za získání 2,11 g (výtěžek 49 %, čistota podle HPLC 99 %) benzyl-[3-(3-theino[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)propyl]aminu ve formě jantarového oleje. 1,9 g (5,2 mmol) volné báze se rozpustí v 20 ml ethylalkoholu a okyselí se 37% kyselinou chlorovodíkovou. Sloučenina se krystalizuje z ethylalkoholu při 5 °C a potom se suší při 90 °C po dobu 8 hodin a získá se 1,69 g (výtěžek 81 %) hydrochloridu benzyl-[3-(3-theino[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]aminu o teplotě tání 195 až 197 °C. Hydrochlorid má podle HPLC analýzy čistotu 99,6 %. IČ (KBr), NMR (DMSO-d₆) a MS (M+1=365) odpovídají očekávanému produktu. Elementární analýzy vypočtena pro C₂₁H₂₁ClN₂O₂S: 62,91 %C, 5,28 %H, 6,99 %N, nalezeno: 62,95 %C, 5,20 %H a 6,83 %N.

Příklad 5

Příprava (4-fluorbenzyl)[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813519-001



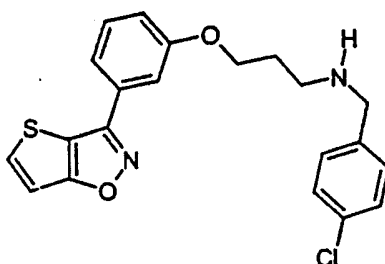
Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze směsi 3-[3-(3-brompropoxy)fenyl]-thieno[2,3-d]isoxazolu, 3-[3-(3-chlorpropoxy)-

fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 4-fluorbenzylaminu a uhličitanu draselného podle postupu popsaneho v příkladu 4. Příslušné frakce se spojí a odpaří za získání 0,36 g (výtěžek 94 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje. Čistota podle LC/MS (APCI) = 100 % plochy, $[M+H]^+ = 383$ m/e.

Příklad 6

Příprava (4-chlorbenzyl)[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813520-001

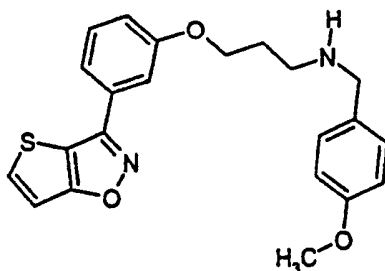


Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze směsi 3-[3-(3-brompropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 3-[3-(3-chlorpropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 4-chlorbenzylaminu a uhličitanu draselného podle postupu popsaneho v příkladu 4. Čistota podle LC/MS (APCI) = 100 %, $[M+H]^+ = 399$ m/e.

Příklad 7

Příprava (4-methoxybenzyl)-[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813521-001

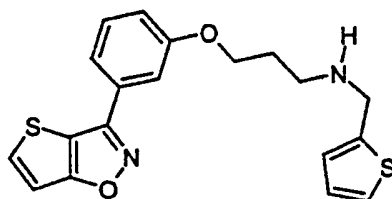


Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze směsi 3-[3-(3-brompropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 3-[3-(3-chlorpropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 4-methoxybenzylaminu a uhličitanu draselného podle postupu popsaneho v příkladu 4. Příslušné frakce se spojí a získá se 0,44 g (100% výtěžek) sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky. Čistota podle LC/MS (APCI) = 100 % plochy, $[M+H]^+ = 395$ m/e.

Příklad 8

Příprava [3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]-thiofen-2-ylmethylaminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813522-001

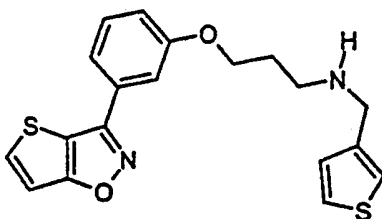


Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze směsi 3-[3-(3-brompropoxy)fenyl]-thieno[2,3-d]isoxazolu, 3-[3-(3-chlorpropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 2-thiofenmethylaminu a uhličitanu draselného podle postupu popsaneho výše v příkladu 4. příslušné frakce se spojí a odpaří a získá se 0,35 g (výtěžek 94 %) sloučeniny uvedené v názvu Čistota podle LC/MS (APCI) = 100 % plochy, $[M+H]^+ = 371$ m/e.

Příklad 9

Příprava [3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]-thiofen-3-ylmethylaminu (schéma 1, sloučenina 1)

MDL 813523-001

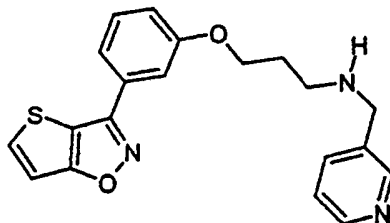


Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze směsi 3-[3-(3-brompropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 3-[3-(3-chlorpropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 3-thiofenmethylaminu a uhličitanu draselného podle postupu popsaného v příkladu 4. Příslušné frakce se spojí a odpaří za získání 0,32 g (výtěžek 86 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje. Čistota podle LC/MS (APCI) = 98 %, $[M+H]^+ = 371$ m/e.

Příklad 10

Příprava pyridin-3-ylmethyl[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813524-001



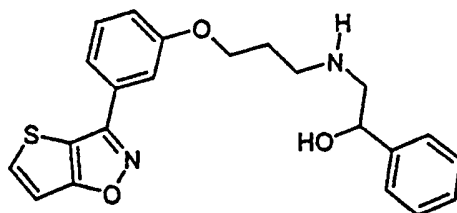
Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze směsi 3-[3-(3-brompropoxy)fenyl]-thieno[2,3-d]isoxazolu, 3-[3-(3-chlorpropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 3-(aminomethyl)pyridinu a

uhličitanu draselného podle postupu popsaneho v příkladu 4. Příslušné frakce se spojí a odpaří za získání 0,28 g (výtěžek 77 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje. Čistota podle LC/MS (APCI) = 98 % plochy, $[M+H]^+=366$ m/e.

Příklad 11

Příprava 1-fenyl-2-[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)-propylamino]ethanolu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813525

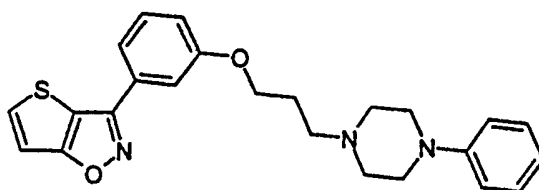


Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze směsi 3-[3-(3-brompropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 3-[3-(3-chlorpropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 2-amino-1-fenylethanolu a uhličitanu draselného podle postupu popsaneho v příkladu 4, kromě toho, že se kolonová chromatografie provádí za eluce směsí dichlormethan:metanol (95:5). Příslušné frakce se spojí a odpaří za získání 0,62 g (výtěžek 100 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky. Čistota podle LC/MS (APCI) = 100 % area, $[M+H]^+=395$ m/e.

Příklad 12

Příprava 3-{3-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propoxy]fenyl}-thieno[2,3-d]isoxazolu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813526-001

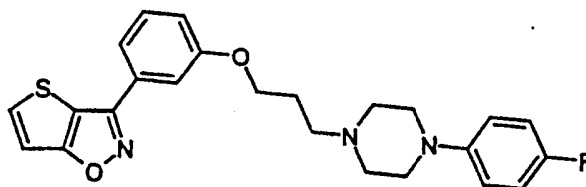


Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze směsi 3-[3-(3-brompropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 3-[3-(3-chlorpropoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 1-fenylpiperazinu a uhličitany draselného podle postupu popsaného v příkladu 4 kromě toho, že se kolonová chromatografie provádí za eluce směsí dichlormethan:methanol (98:2). Příslušné frakce se spojí a odpaří a získá se 0,36 g (výtěžek 94 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje. Příslušné frakce se spojí a odpaří a získá se 0,50 g (výtěžek 100 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky. Čistota podle LC/MS (APCI) = 100 % plochy, $[M+H]^+ = 420$ m/e.

Příklad 13

Příprava 3-(3-{3-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-yl]propoxy}-fenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813527-001



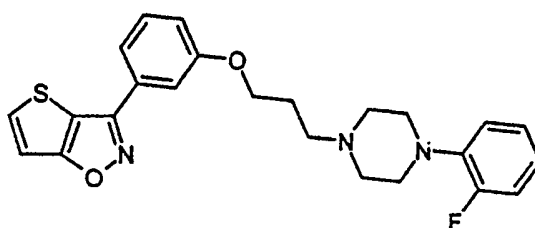
Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze směsi 3-[3-(3-brompropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 3-[3-(3-chlorpropoxy)-fenyl]-thieno[2,3-d]isoxazolu, 1-(4-fluorfenyl)piperazinu a uhličitany draselného podle postupu popsaného v příkladu 4, kromě toho, že se kolonová chromatografie provádí za eluce směsí dichlormethan:methanol (99:1). Příslušné frakce se spojí

a odpaří a získá se 0,44 g (výtěžek 100 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky. Čistota podle LC/MS (APCI) = 100 % plochy, $[M+H]^+ = 438$ m/e.

Příklad 14

Příprava 3-(3-{3-[4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl]propoxy}-fenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813528-001

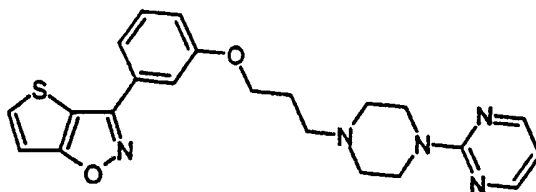


Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze směsi 3-[3-(3-brompropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 3-[3-(3-chlorpropoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 1-(2-fluorfenyl)piperazinu a uhličitanu draselného podle postupu popsaného v příkladu 4, kromě toho, že se kolonová chromatografie provádí za eluce směsí dichlormethan:methanol (98:2). příslušné frakce se spojí a odpaří za získání 0,45 g (výtěžek 100 %) sloučeniny uvedenév názvu ve formě pevné látky. Čistota podle LC/MS (APCI) = 100 % plochy, $[M+H]^+ = 438$ m/e.

Příklad 15

Příprava 3-{3-[3-(4-pyrimidin-2-ylpiperalin-1-yl)propoxy]-fenyl}thieno[2,3-d]isoxazolu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813529-001

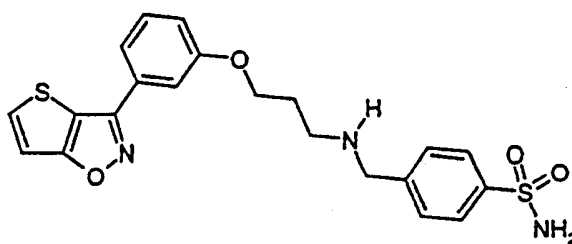


Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze směsi 3-[3-(3-bromopropoxy)fenyl]-thieno[2,3-d]isoxazolu, 3-[3-(3-chloropropoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, dihydrochloridu 2-(pyrimidyl)piperazinu a uhličitanu draselného podle postupu popsaného v příkladu 4, kromě toho, že se kolonová chromatografie provádí za eluce směsí 50 % ethylacetátu v heptanu. Příslušné frakce se spojí a odpaří za získání 0,50 g (výtěžek 100 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky. Čistota podle LC/MS (APCI) = 100 % plochy, $[M+H]^+ = 422$ m/e.

Příklad 16

Příprava 4-{{[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]-propylamino}methyl}benzensulfonamidu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813530-001



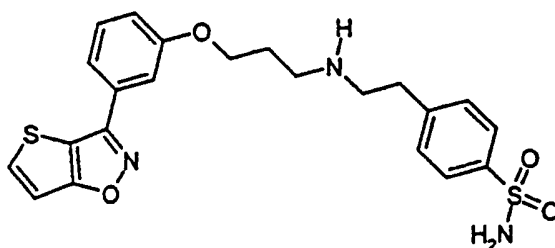
Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze směsi 3-[3-(3-bromopropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 3-(3-(3-chloropropoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, monohydrátu hydrochloridu 4-(aminomethyl)benzensulfonamidu a uhličitanu draselného podle postupu popsaného v příkladu 4, kromě toho, že se kolonová chromatografie provádí za eluce směsí dichlormethan:metanol (95:5). Příslušné frakce se spojí a odpaří za získání 0,12 g

(výtěžek 27 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky. Čistota podle LC/MS (APCI)=100 % plochy, $[M+H]^+=444$ m/e.

Příklad 17

Příprava 4-{2-[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)-propyl-amino]ethyl}benzensulfonamidu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813531-001



Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze směsi 3-[3-(3-brompropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 3-[3-(3-chlorpropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 4-(2-aminoethyl)benzensulfonamidu a uhličitanu draselného podle postupu popsaneho v příkladu 4 kromě toho, že se kolonová chromatografie provádí za eluce směsí dichlormethan:methanol (90:10). Příslušné frakce se spojí a odpaří a získá se 0,16 g (výtěžek 35 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky. Čistota podle LC/MS (APCI) = 96 % plochy, $[M+H]^+=458$ m/e.

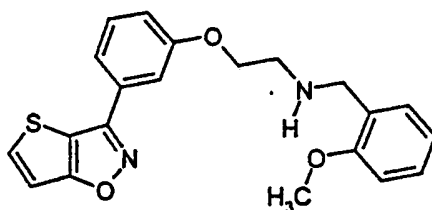
Příklady 18 až 26

Sloučeniny z příkladů 18 až 26 se připraví pomocí postupů paralelní syntézy. Experimentální podmínky jsou podrobně popsány v příkladu 18, přičemž jakékoli úpravy postupů jsou uvedené u příkladů 19 až 26.

Příklad 18

Příprava (2-methoxybenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)-ethyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813732-001

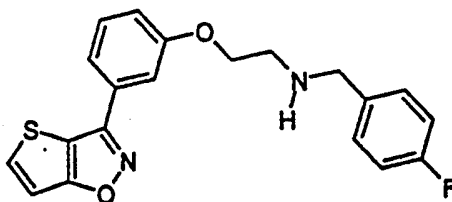


Smísí se 0,324 g (1 mmol) 3-[3-(2-bromethoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 0,28 g (2 mmol) uhličitanu draselného, 0,686 g (5 mmol) 2-methoxybenzylaminu a 4 ml bezvodého acetonitrilu a směs se zahřívá 16,5 hodiny na 75 °C. Reakční směs se ochladí a filtruje se přes 1g silikagelovou patronu Waters Sep-Pak za eluce ethylacetátem. Příslušné frakce se spojí a odpaří za získání zbytku. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie na 10 g silikagelu za použití směsi 60 % ethylacetátu v heptanu až 100 % ethylacetátu jako eluentu. Získá se 342 mg (výtěžek 90 %) sloučeniny uvedené v názvu. Čistota podle LC/MS (APCI) = 99 %, $[M+H]^+=381$.

Příklad 19

Příprava (4-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813728-001

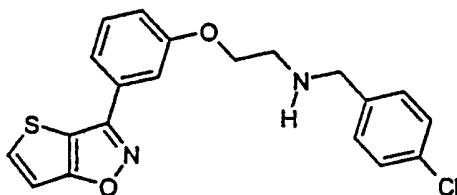


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 4-fluorbenzylaminu a acetonitrilu podle postupu, který je v podstatě popsán v příkladu 18, kromě toho, že se kolonová chromatografie provádí za použití gradientu směsi 40 % ethylacetátu v heptanu, až 100 % ethylacetátu. Čistota podle LC/MS (APCI) = 100 %, $[M+H]^+=369$.

Příklad 20

Příprava (4-chlorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813729-001

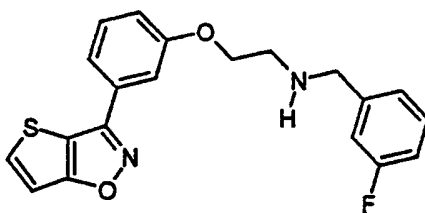


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 4-chlorbenzylaminu a acetonitrilu podle postupu popsáného v příkladu 18, kromě toho, že se kolonová chromatografie provádí za eluce gradientem směsi 40 % ethylacetátu v heptanu, až 100 % ethylacetátu. Čistota podle LC/MS (APCI) = 100 %, $[M+H]^+=385$.

Příklad 21

Příprava (3-fluorbenzyl)-[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813730-001

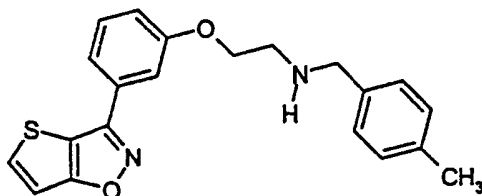


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 3-fluorbenzylaminu a acetonitrilu podle postupu popsaneho v příkladu 18, kromě toho, že se kolonová chromatografie provádí za eluce gradientem směsi 40 % ethylacetátu v heptanu až 100 % ethylacetátu. Čistota podle LC/MS (APCI) = 100 %, $[M+H]^+=369$.

Příklad 22

Příprava (4-methylbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)phenoxy]ethan-1-aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813731-001

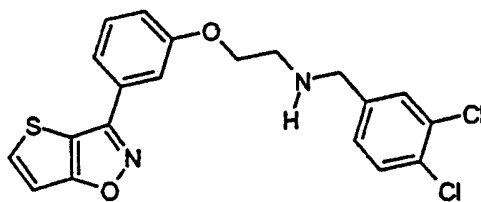


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 4-methylbenzylaminu a acetonitrilu podle postupu popsaneho v příkladu 18. Čistota podle LC/MS (APCI) = 100 %, $[M+H]^+=365$.

Příklad 23

Příprava (3,4-dichlorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)phenoxy]ethan-1-aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813733-001

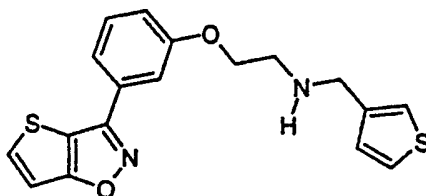


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 3,4-dichlorbenzylaminu a acetonitrilu podle postupu popsaného v příkladu 18, kromě toho, že se kolonová chromatografie provádí za eluce gradientem směsi 40 % ethylacetátu v heptanu, až 100 % ethylacetátu. Čistota podle LC/MS (APCI) = 100 %, $[M+H]^+ = 419$.

Příklad 24

Příprava [2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]thiofen-3-ylmethylaminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813734-001

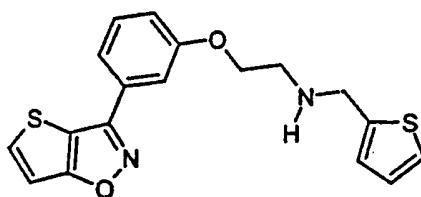


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, thiofen-3-ylmethylaminu (připraveného podle postupu popsaného v *Synthetic Metals*, 26 (1988) 153-168) a acetonitrilu podle postupu popsaného v příkladu 18, kromě toho, že se před zahříváním k reakční směsi přidá 0,40 ml vody. Čistota podle LC/MS (APCI) = 100 %, $[M+H]^+ = 357$.

Příklad 25

Příprava [2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]thiofen-2-ylmethylaminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813735-001

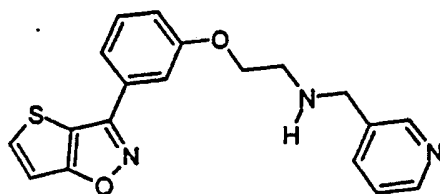


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, C-thiofen-2-yl-methylaminu a acetonitrilu podle postupu popsaného výše v příkladu 18, kromě toho, že se kolonová chromatografie provádí za eluce gradientem směsi 40 % ethylacetátu v heptanu až 100 % ethylacetátu. Čistota podle LC/MS (APCI) = 100 %, $[M+H]^+ = 357$.

Příklad 26

Příprava pyridin-3-ylmethyl[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813736-001



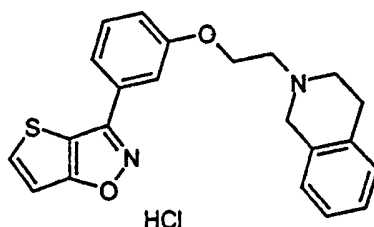
Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 3-(aminomethyl)pyridinu a acetonitrilu podle postupu popsaného v příkladu 18 výše, kromě toho, že se filtrace přes patronu Waters

Sep-Pak provádí za eluce směsí 10 % methanolu v dichlormethanu a při kolonové chromatografii se použije gradient směsi 2 % methanolu v dichlormethanu, až 6 % methanolu v dichlormethanu jako eluent. Čistota podle LC/MS (APCI) = 100 %, $[M+H]^+ = 352$.

Příklad 27

Příprava 2-[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813841

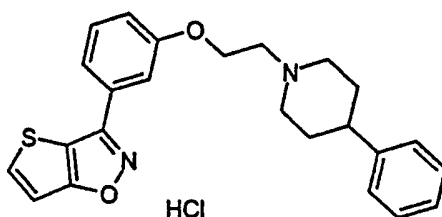


Smísí se 0,400 g (1,23 mmol) 3-[3-(2-bromethoxy)fenyl]-thieno[2,3-d]isoxazolu, 0,345 g (2,50 mmol) uhličitanu draselného, 0,532 g (3,99 mmol) 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu a 5,0 ml acetonitrilu a směs se zahřívá přes noc na 75 °C. Reakční směs se ochladí a filtruje se přes patronu Waters Sep-Pak obsahující 1 g silikagelu za eluce ethylacetátem. Příslušné frakce se spojí a odpaří za získání zbytku. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie na 10 g silikagelu za eluce gradientem směsi 10 % ethylacetátu v dichlormethanu až 20 % ethylacetátu v dichlormethanu. Volná báze se rozpustí v ethanolu a okyselí se etherickým roztokem chlorovodíku, odpaří se za získání lepkavého zbytku, trituruje se směsí methanol:ethylacetát za získání prášku. Prášek se rekrystalizuje ze směsi methanol:ethylacetát za získání 0,285 g (56 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě krystalů. Teplota tání je 202 až 204 °C. Elementární analýza (C, H, N) odpovídá požadované konečné sloučenině.

Příklad 28

Příprava hydrochloridu 3-{3-[2-(4-fenylpiperidin-1-yl)ethoxy]fenyl}-thieno[2,3-d]isoxazolu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 813930

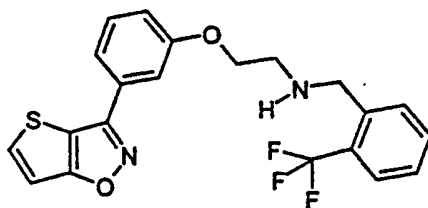


Smísí se 0,400 g (1,23 mmol) 3-[3-(2-bromethoxy)fenyl]-thieno[2,3-d]isoxazolu, 0,345 g (2,50 mmol) uhličitanu draselného, 0,595 g (3,69 mmol) 4-fenylpiperidinu a 5 ml acetonitrilu a směs se zahřívá přes noc na 65 °C. Reakční směs se ochladí a filtruje se přes patronu Waters Sep-Pak obsahující 1 g silikagelu za eluce ethylacetátem. Příslušné frakce se spojí a odpaří za získání zbytku. Ten se čistí pomocí kolonové chromatografie na 10 g silikagelu za eluce směsí 60 % ethylacetátu v dichlormethanu. Volná báze se rozpustí v chloroformu a okyselí se etherickým roztokem chlorovodíku a odpaří se za získání béžové pěny. Béžová pěna se trituruje a rekrystalizuje se ze směsi methanol:ethylacetát za získání 0,366 g (výtěžek 67 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílých krystalů. Elementární analýza (C, H, N) odpovídá požadované konečné sloučenině. Teplota tání je 185 až 187 °C.

Příklad 29

Příprava [2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl](2-trifluormethylbenzyl)aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814359-001



Sloučenina se připraví z 0,250 g (0,771 mmol) 3-[3-(2-bromethoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 0,205 g (1,48 mmol) uhličitanu draselného, 0,676 mg (3,86 mmol) 2(trifluormethyl)benzylaminu a 4 ml acetonitrilu podle postupu popsaneho v příkladu 18, kromě toho, že se reakce provádí přes noc a sloučenina se čistí pomocí kolonové chromatografie ta eluce směsí 5 % ethylacetátu v dichlormethanu až 10 % methanolu v ethylacetátu a získá se 0,311 g (výtěžek 96 %) sloučeniny uvedené v názvu. Čistota podle LC/MS (APCI) = 99 %, $[M+H]^+ = 419$.

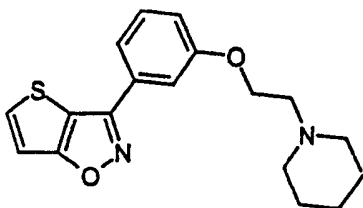
Příklady 30 až 34

Sloučeniny z příkladů 30 až 34 se připraví pomocí techniky paralelní syntézy. Experimentální podmínky jsou podrobně popsány v příkladu 18 a jednotlivé varianty způsobu jsou označovány vždy u každého příkladu 30 až 34.

Příklad 30

Příprava 3-[3-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814356-001

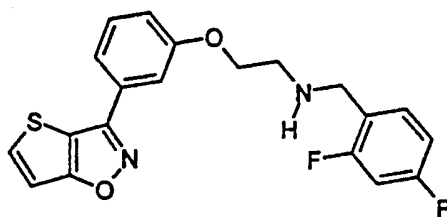


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, piperidinu a acetonitrilu podle postupu popsaného v příkladu 18, kromě toho, že se reakce provádí přes noc a sloučenina se čistí pomocí kolonové chromatografie za použití gradientu směsi 5 % ethylacetátu v dichlormethanu až 10 % methanolu v ethylacetátu. Čistota podle LC/MS (APCI) = 98 %, $[M+H]^+=329$.

Příklad 31

Příprava (2,4-difluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)ethyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814357-001

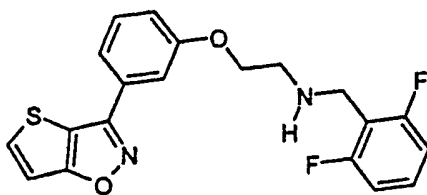


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]-thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 2,4-difluorbenzylaminu a acetonitrilu podle postupu popsaného v příkladu 18, kromě toho, že se reakce provádí přes noc a sloučenina se čistí pomocí kolonové chromatografie za použití gradientu směsi 5 % ethylacetátu v dichlormethanu až 10 % methanolu v ethylacetátu jako eluentu. Čistota podle LC/MS (APCI) = 98 %, $[M+H]^+=387$.

Příklad 32

Příprava (2,6-difluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)ethyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814358-001

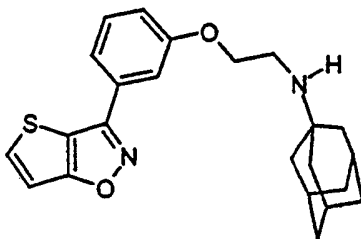


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 2,6-difluorbenzylaminu a acetonitrilu podle postupu popsaneho v příkladu 18, kromě toho, že se reakce provádí přes noc a sloučenina se izoluje pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 5 % ethylacetátu v dichlormethanu až 10 % methanolu v ethylacetátu. Čistota podle LC/MS (APCI) = 99 %, $[M+H]^+ = 387$.

Příklad 33

Příprava adamantan-1-yl[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814355-001

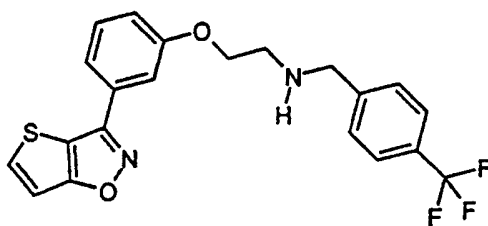


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu; uhličitanu draselného, 1-adamantanaminu a acetonitrilu podle postupu popsaneho v příkladu 18, kromě toho, že se reakce provádí přes noc a sloučenina se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 5 % ethylacetátu v dichlormethanu až 10 % methanolu v ethylacetátu. Čistota podle LC/MS (APCI) = 97 %, $[M+H]^+ = 395$.

Příklad 34

Příprava [2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl](4-trifluormethylbenzyl)aminu (schéma 1, sloučenina 1)

MDL 814360-001



Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 4-(trifluormethyl)benzylaminu a acetonitrilu podle postupu popsaného v příkladu 18 kromě toho, že se reakce provádí přes noc a sloučenina se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 5 % ethylacetátu v dichlormethanu až 10 % methanolu v ethylacetátu. Čistota podle LC/MS (APCI) = 98 %, $[M+H]^+=419$.

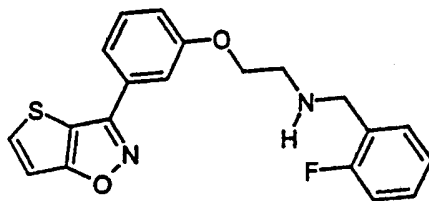
Příklady 35 až 39

Sloučeniny z příkladů 35 až 39 se připraví za použití techniky paralelní syntézy. Experimentální podmínky jsou podrobně popsány v příkladu 35 a jednotlivé varianty postupů jsou popsány u příkladů 36 až 39.

Příklad 35

Příprava (2-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814224-001

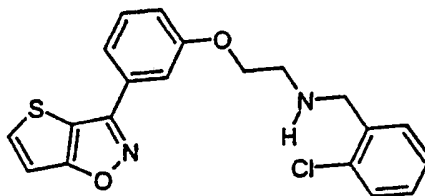


Smísí se 0,40 g (1,23 mmol) 3-[3-(2-brom-ethoxy)fenyl]-thieno-[2,3-d]isoxazolu, 0,341 g (2,47 mmol) uhličitanu draselného, 0,626 g (5,0 mmol) 2-fluorbenzylaminu a 5 ml acetonitrilu a směs se zahřívá přes noc na teplotu 80 °C. Reakční směs se ochladí a filtruje přes patronu Waters Sep-Pak obsahující 1 g silikagelu za eluce ethylacetátem. Příslušné frakce se spojí a odpaří za získání zbytku. Ten se čistí pomocí kolonové chromatografie na 10 g silikagelu za použití gradientu směsi 40 % ethylacetátu v heptanu až 100 % ethylacetátu jako eluentu a získá se 0,378 g (výtěžek 83 %) sloučeniny uvedené v názvu. Čistota podle LC/MS (APCI) = 99 %, $[M+H]^+=369$.

Příklad 36

Příprava (2-chlorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814225-001

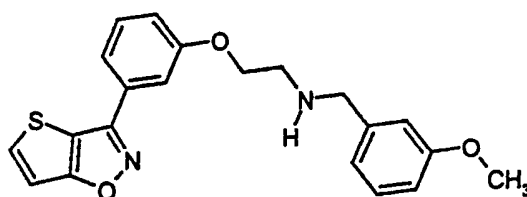


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 2-chlorbenzylaminu a acetonitrilu podle postupu, který je popsán v příkladu 35. Čistota podle LC/MS (APCI) = 99%, $[M+H]^+=385$.

Příklad 37

Příprava (3-methoxybenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814226-001

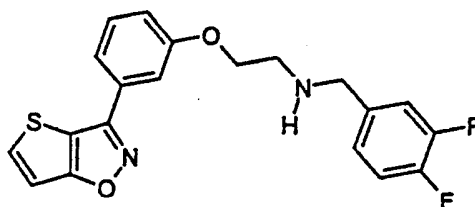


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 3-methoxybenzylaminu a acetonitrilu podle postupu popsaneho v příkladu 35, kromě toho, že se použije gradient směsi 50 % ethylacetátu v heptanu až 100 % ethylacetátu jako eluent. Čistota podle LC/MS (APCI) = 99 %, $[M+H]^+ = 381$.

Příklad 38

Příprava (3,4-difluorbenzyl)-[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 81422 7-001

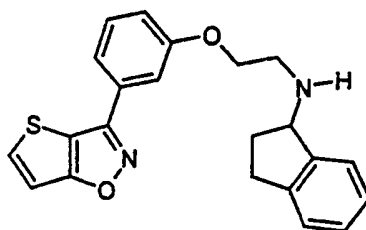


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 3,4-difluorbenzylaminu a acetonitrilu podle postupu popsaneho v příkladu 35. Čistota podle LC/MS (APCI) = 100 %, $[M+H]^+ = 387$.

Příklad 39

Příprava indan-1-yl-[2-(3-thifen[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)-ethyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814228-001



Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 1-amino-indanu a acetonitrilu podle postupu popsaného v příkladu 35. Čistota podle LC/MS (APCI) = 99 %, $[M+H]^+ = 377$.

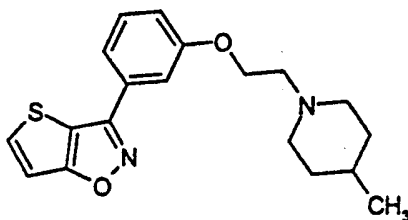
Příklady 40 až 44

Sloučeniny z příkladů 40 až 44 se připraví za použití techniky paralelní syntézy. Experimentální podmínky jsou podrobně popsány v příkladu 40 a různé varianty postupů jsou popsány přímo u příkladů 41 až 44.

Příklad 40

Příprava 3-{3-[2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethoxy]fenyl}thieno[2,3-d]isoxazolu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814790-001

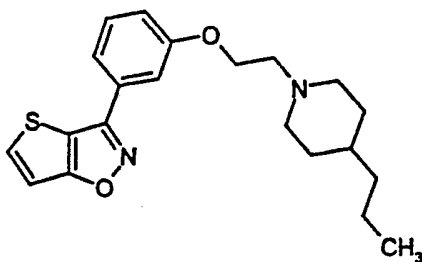


Smísí se 0,250 g (0,77 mmol) 3-[3-(2-bromethoxy)fenyl]-thieno-[2,3-d]isoxazolu, 0,22 g (1,59 mmol) uhličitanu draselného, 0,382 g (3,85 mmol) 4-methylpiperidinu a 4 ml acetonitrilu a směs se zahřívá přes noc na 75 °C. Reakční směs se ochladí a filtruje se přes patronu Waters Sep-Pak obsahující 1 g silikagelu za eluce ethylacetátem. Příslušné frakce se spojí a odpaří se za získání zbytku. Ten se čistí pomocí kolonové chromatografie na 10 g silikagelu za použití gradientu směsi dichlormethan až 10 % methanolu v dichlormethanu jako eluentu a získá se 0,254 g (výtěžek 96 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě jantarového oleje. Čistota podle LC/MS (APCI) = 99 %, $[M+H]^+=343$.

Příklad 41

Příprava 3-{3-[2-(4-propylpiperidin-1-yl)ethoxy]fenyl}thieno-[2,3-d]isoxazolu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814791-001

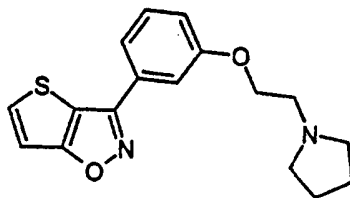


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 4-N-propylpiperidinu a acetonitrilu podle postupu popsaného v příkladu 40. Čistota podle LC/MS (APCI) = 96 %, $[M+H]^+=371$.

Příklad 42

Příprava 3-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)fenyl]thieno[2,3-d]-isoxazolu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814793-001

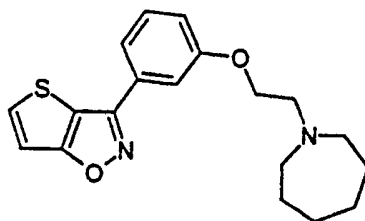


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, pyrrolidinu a acetonitrilu podle postupu popsaného v příkladu 40. Čistota podle LC/MS (APCI) = 100 %, $[M+H]^+ = 315$.

Příklad 43

Příprava 3-[3-(2-azepan-1-ylethoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814794-001

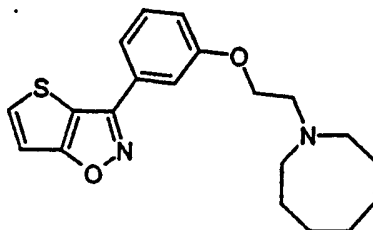


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, hexamethyleniminu a acetonitrilu podle postupu popsaného v příkladu 40. Čistota podle LC/MS (APCI) = 99 %, $[M+H]^+ = 343$.

Příklad 44

Příprava 3-[3-(2-azokan-1-ylethoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814795-001

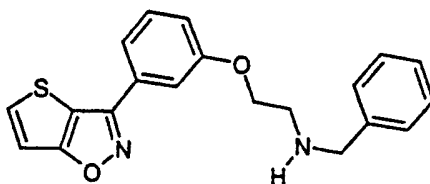


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, heptamethyleniminu a acetonitrilu podle postupu popsaného v příkladu 40. Čistota podle LC/MS (APCI) = 99 %, $[M+H]^+ = 357$.

Příklad 45

Příprava benzyl-[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]-aminu (schéma 1, sloučenina 1)

MDL 813644

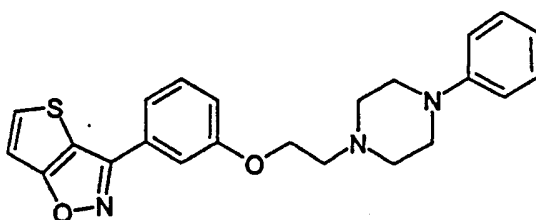


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného a benzylaminu ve dvou oddělených reakcích za použití acetonitrilu a 90% acetonitrilu podle postupu popsaného v příkladu 18, kromě toho, že se reakční směs filtruje přes 2 g silikagelu za eluce ethylacetátem a potom dichlormethanem. Příslušné frakce se spojí a odpaří. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie na silikagelu. Kolona se eluuje gradientem směsi 50 % ethylacetátu v heptanu až 100 % ethylacetátu a získá se 0,350 g (výtěžek 81 %) sloučeniny uvedené v názvu. Elementární analýza (C, H, N) odpovídá požadované konečné sloučenině.

Příklad 46

Příprava 3-{3-[2-(4-fenylpiperazin-1-yl)ethoxy]fenyl}thieno[2,3-d]isoxazolu (schéma 1, sloučenina I)

MDL 813840

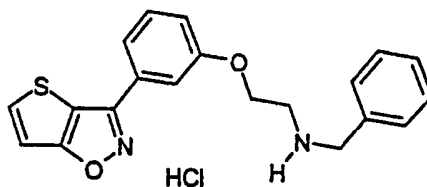


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, a N-fenylpiperazinu podle postupu popsaneho v příkladu 27, kromě toho, že se volná báze suší za získání 330 mg (výtěžek 66 %) sloučeniny uvedené v názvu. Teplota tání = 91 až 93 °C. Elementární analýza (C, H, N) odpovídá požadované konečné sloučenině.

Příklad 47

Příprava hydrochloridu benzyl[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)ethyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814008



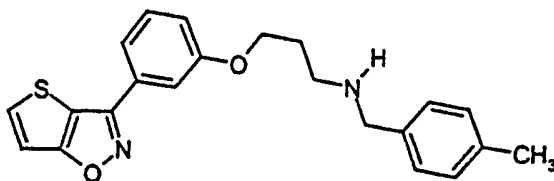
Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3d]isoxazolu, uhličitanu draselného, a benzylreakční směs se zahřívá na 70 °C a kolona se eluuje gradientem směsi 75 % ethylacetátu v heptanu až 100 % ethylacetátu. Volná

báze se rozpustí ve směsi ethanol/chlorform a okyselí se za získání bílé, pevné látky. Pevná látka se rekrystalizuje ze směsi methanol:ethylacetát a získá se 0,374 g (výtěžek 62 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílého prášku. Teplota tání = 202 až 204 °C. Elementární analýza (C, H, N) odpovídá požadované konečné sloučenině.

Příklad 48

Příprava (4-methylbenzyl)[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814229

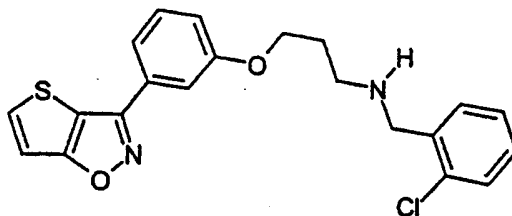


Smísí se 0,400 g (1,18 mmol) 3-[3-(3-brompropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 0,326 g (2,36 mmol) uhličitanu draselného, 0,606 g (5,00 mmol) 4-methylbenzylaminu a 5 ml acetonitrilu a směs se zahřívá přes noc na 75 °C. Reakční směs se ochladí a filtruje se přes patronu Waters Sep-Pak obsahující 1 g silikagelu za eluce ethylacetátem. Příslušné frakce se spojí a odpaří se za získání zbytku. Ten se rozpustí ve směsi 50 % ethylacetátu v dichlormethanu a chromatograficky se čistí na 10 g silikagelu za eluce ethylacetátem a získá se 356 mg (výtěžek 80 %) sloučeniny uvedené v názvu. Čistota podle LC/MS (APCI) = 98 %, $[M+H]^+ = 379$.

Příklad 49

Příprava (2-chlorbenzyl)[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814230

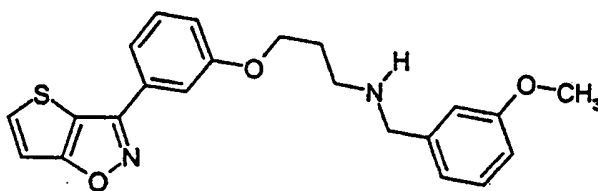


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(3-brompropoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 2-chlorbenzylaminu a acetonitrilu podle postupu popsaneho v příkladu 48 kromě toho, že se surový produkt rozpustí v dichlormethanu a čistí se pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 50 % ethylacetátu v heptanu až 100 % ethylacetátu. Čistota podle LC/MS (APCI) = 98 %, $[M+H]^+=399$.

Příklad 50

Příprava (3-methoxybenzyl)-[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)propyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814231

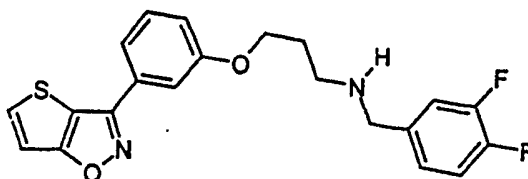


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(3-brompropoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 3-methoxybenzylaminu a acetonitrilu v podstatě podle postupu popsaneho v příkladu 48. Čistota podle LC/MS (APCI) = 93 %, $[M+H]^+=395$.

Příklad 51

Příprava (3,4-difluorbenzyl)-[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)propyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814232

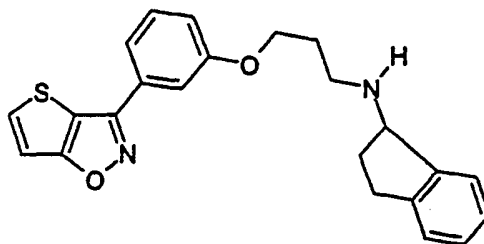


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(3-brompropoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 3,4-difluorbenzylaminu a acetonitrilu podle postupu popsaného v příkladu 48. Čistota podle LC/MS (APCI) = 98 %, $[M+H]^+ = 401$.

Příklad 52

Příprava indan-1-yl[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)-propyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814233

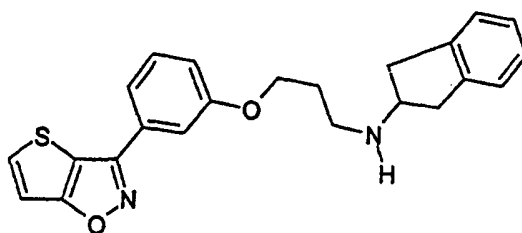


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(3-brompropoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 1-amino-indanu a acetonitrilu podle postupu popsaného v příkladu 48. Čistota podle LC/MS (APCI) = 97 %, $[M+H]^+ = 391$.

Příklad 53

Příprava indan-2-yl[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)-propyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814234

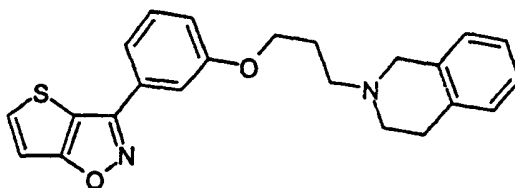


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(3-brompropoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 2-aminoindanu a acetonitrilu podle postupu popsaného v příkladu 48. Čistota podle LC/MS (APCI) = 99 %, $[M+H]^+ = 391$.

Příklad 54

Příprava 2-[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814235



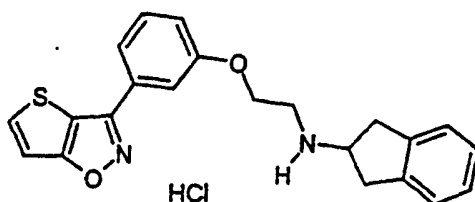
Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(3-brom-propoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu a acetonitrilu podle postupu uvedeného výše v příkladu 48 kromě toho, že se surový produkt rozpustí v dichlormethanu a čistí se pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 50 % ethylacetátu v heptanu

až 100 % ethylacetátu. Čistota podle LC/MS (APCI) = 96 %, $[M+H]^+ = 391$.

Příklad 55

Příprava hydrochloridu indan-2-yl[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814299

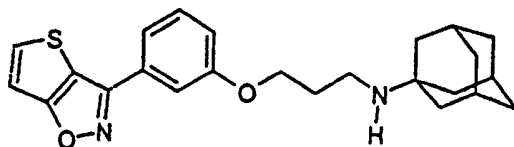


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(2-bromethoxy)-fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného a 2-aminoindanu podle postupu popsaného v příkladu 27 kromě následujícího: Kolona se eluuje gradientem směsi 50 % ethylacetátu v heptanu až 100 % ethylacetátu. Volná báze se rozpustí ve směsi ethanol/chloroform a okyselí se za získání hnědé, pevné látky. pevná látka se rekrystalizuje z methanolu za získání 0,295 g (výtěžek 46 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bělavé pevné látky o teplotě tání 214 až 218 °C. Elementární analýza (C, H, N) odpovídá požadované konečné sloučenině.

Příklad 56

Příprava adamantan-1-yl[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814762

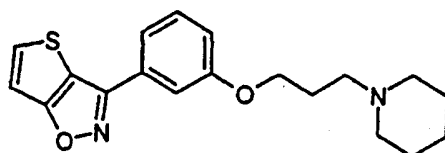


Smísí se 0,250 g (0,739 mmol) 3-[3-(3-brompropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, 0,205 g (1,48 mmol) uhličitanu draselného, 0,560 g (3,70 mmol) 1-adamantanaminu a 4 ml acetonitrilu a směs se zahřívá přes noc na 75 °C. Reakční směs se ochladí a filtruje se přes patronu Waters Sep-Pak obsahující 1 g silikagelu za eluce ethylacetátem. Příslušné frakce se spojí a odpaří se za získání zbytku. ten se čistí pomocí kolonové chromatografie na 10 g silikagelu za eluce gradientem směsi 40 % ethylacetátu v dichlormethanu až 100 % ethylacetátu až 20 % methanolu v ethylacetátu a získá se 132 mg (výtěžek 44 %) sloučeniny uvedené v názvu. Čistota podle LC/MS (APCI) = 98 %, $[M+H]^+=409$.

Příklad 57

Příprava 3-[3-(3-piperidin-1-ylpropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814763

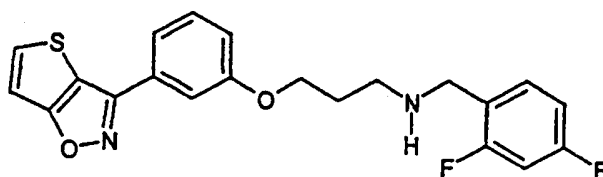


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(3-brompropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, piperidinu, a acetonitrilu podle postupu popsaného v příkladu 56. Čistota podle LC/MS (APCI) = 98 %, $[M+H]^+=343$.

Příklad 58

Příprava (2,4-difluorbenzyl)[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)propyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814764

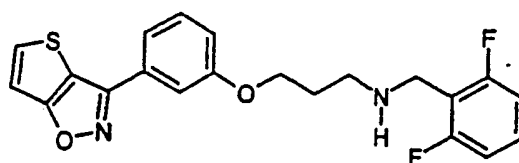


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(3-brom-propoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 2,4-difluorbenzylaminu a acetonitrilu podle postupu popsaneho v příkladu 56. Čistota podle LC/MS (APCI) = 95 %, $[M+H]^+=401$.

Příklad 59

Příprava (2,6-difluorbenzyl)[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)propyl]aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814765

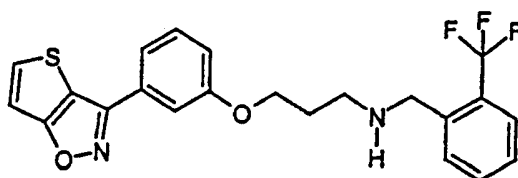


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(3-brom-propoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 2,6-difluorbenzylaminu a acetonitrilu podle postupu popsaneho v příkladu 56. Čistota podle LC/MS (APCI) = 97 %, $[M+H]^+=401$.

Příklad 60

Příprava [3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl](2-trifluormethylbenzyl)aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814766

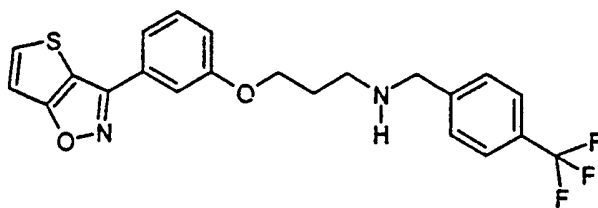


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(3-brom-propoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 2-(trifluormethyl)benzylaminu, a acetonitrilu podle postupu popsaného v příkladu 56. Čistota podle LC/MS (APCI) = 98 %, $[M+H]^+=433$.

Příklad 61

Příprava [3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl] (4-trifluormethylbenzyl)aminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814767

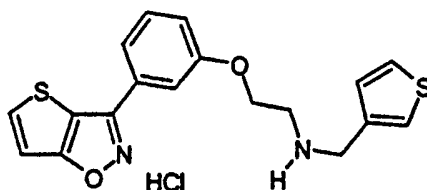


Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[3-(3-brompropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu, uhličitanu draselného, 4-(trifluormethyl)benzylaminu a acetonitrilu podle postupu popsaného v příkladu 56. Čistota podle LC/MS (APCI) = 98 %, $[M+H]^+=433$.

Příklad 62

Příprava hydrochloridu [2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]thiofen-3-ylmethylaminu (schéma I, sloučenina 1)

MDL 814223



205 mg (0,575 mmol) produktu z příkladu 24, a to [2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]thiofen-3-ylmethyl-aminu, se rozpustí v 5 ml ethanolu a okyselí se etherickým roztokem chlorovodíku. Roztok se zředí 10 ml etheru a nechá se stát 3 hodiny při teplotě místnosti a získá se 180 mg sloučeniny uve-
dené v názvu ve formě hnědého prášku o teplotě tání 202 až 204 °C. Elementární analýza (C, H, N) odpovídá konečnému požadovanému produktu.

Vazebné testy receptorů

Vazebné afinity sloučenin k receptoru D₄ byly vyhodnocovány na základě jejich schopnosti snižovat vazbu ³H-spiperonu ve srovnání s referenční sloučeninou clozapinem. Účinek testované sloučeniny na snížení vazby ³H-spiperonu přímo koreloval s její vazebnou afinitou pro receptor.

Příprava receptoru D₄

Buňky HEK 298 (buňky humánních embryonálních ledvin) byly stabilně transfekovány humánním receptorem D₄ (subtypu D4.2) byly pěstovány v kultivačních nádobách „cell factories“ firmy NUNC po dobu 5 dnů (75% konfluence) bez výměny média a pak odstraněny pomocí versenu (přibližně 19 mg buněk na jednu destičku „factory tray“). Buňky pak byly stočeny v centrifuze Sorval po dobu 10 min při 5000 ot./min. (rpm) (GS₃ rotor) a buňčný pelet byl rychle zmražen v kapalném dusíku a uložen v -80°C až do okamžiku použití ve vazebném testu. Když byl použit v testu, buňky byly ponechány po dobu 20 min roztát na ledu a pak bylo přidáno 10 ml inkubačního pufru (50mM Tris, 1mM EDTA, 4mM MgCl₂, 5mM KCl, 1,5mM CaCl₂, 120mM NaCl, pH 7,4). Buňky pak byly třepány (vortex), aby se resuspendoval pelet a homogenizovány po dobu 15 sekund pomocí homogenizátoru Kinematica, CH-6010 Kriens-LU, s nastavením na stupeň 7. Koncentrace

receptorového proteinu byla určena pomocí BCA testu od firmy Pierce.

Test celkové vazby spiperonu

Inkubace byla zahájena přidáním 100 μ l (50 μ g proteinu) membránového homogenátu roztoku 300 μ l inkubačního pufru a 100 μ l (0,25nM konečná koncentrace) ^{3} H-spiperonu (90 Ci/mmol, Amersham, naředěn ve viálce z borosilikátového skla) na 96jamkové polypropylenové destičce (s 1ml jamkami). Destičky byly vortexovány a pak inkubovány při teplotě místnosti po dobu 90 minut. Vazebná reakce byla zastavena pomocí filtrace použitím zařízení Packard Harvester. Vzorky byly vakuově filtrovány přes destičky s filtry ze skleněných vláken (Whatman GF/B), které byly předem 2 hodin inkubovány v 0,3% polyethyleniminu (PEI) v 50mM Tris pufru (pH 7,4). Filtrační destičky pak byly promyty 6 krát užitím 7 ml ledově chladného 50mM Tris pufru (pH 7,4). Filtrační destičky byly usušeny přes noc a bylo přidáno 35 μ l roztoku Microscint-O (Packard). Filtrační destičky pak byly uzavřeny a scintilace byla vyhodnocena na počítači Packard Top Count (3 minuty každá jamka).

Test nespecifické vazby D_4

Inkubace byla zahájena přidáním 100 μ l (50 μ g proteinu) membránového homogenátu k roztoku 200 μ l inkubačního pufru, 100 μ l ^{3} H-spiperonu (90 Ci/mmol, Amersham, Amersham, naředěn ve viálce z borosilikátového skla na 0,25nM konečnou koncentraci) a 100 μ l (konečná koncentrace 30 μ M.) čerstvého dopaminu (Research Biochemicals Inc., chráněn před světlem a rozpuštěn v inkubačním pufru) na 96jamkové polypropylenové destičce (s 1ml jamkami). Destičky byly vortexovány a pak inkubovány při teplotě místnosti po dobu 90 minut a pak vazebná reakce byla zastavena pomocí filtrace. Filtrační destičky pak byly promyty

scintilace byla vyhodnocena stejně jako ve výše popsaném testu celkové vazby, čímž byla stanovena velikost nespecifické vazby (NSB).

Výměnný vazebný test

Inkubace byla zahájena, a sice na 96jamkových destičkách s 1ml jamkami) přidáním 100 μ l (50 μ g proteinu) membránového homogenátu k roztoku 200 μ l inkubačního pufru, 100 μ l ^{3} H-spiperonu (90 Ci/mmol, Amersham, Amersham, naředěn na 0,25nM konečnou koncentraci ve viálce z borosilikátového skla) a 100 μ l testované sloučeniny, které byly připraveny z 1mM zásobního roztoku testované sloučeniny rozpuštěné v DMSO a uložené v $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ v polypropylenových kryogenních 1 skladovacích lahvičkách, dokud nebyl naředěn v inkubační pufru na 96jamkovové polypropylenové destičce. Destičky byly vortexovány a pak inkubovány při teplotě místnosti po dobu 90 minut a pak vazebná reakce byla zastavena pomocí filtrace. Filtrační destičky pak byly promyty scintilace byla vyhodnocena stejně jako ve výše popsaném testu celkové vazby, čímž byla stanovena velikost výměnné vazby („displacement binding“, B_D)

Výpočty

Testované sloučeniny byly zpočátku testovány v 1 μ M a 0,1 μ M koncentracích a pak v rozsahu koncentrací vybraném tak, aby střední dávka vedla přibližně k 50% inhibici vazby ^{3} H-spiperonu. Specifická vazba v nepřítomnosti testované sloučeniny (B_0) byla určena jako rozdíl mezi celkovou vazbou (B_T) a nespecifické vazby (NSB) a podobně specifická vazba (v přítomnosti testované sloučeniny) (B) byla určena jako rozdíl výměnné vazby (B_D) a nespecifické vazby (NSB). Hodnota IC_{50} byla určena z inhibiční reakčních závislostí (křivek) typu logaritmického vynesení $\%B/B_0$ v závislosti na koncentraci testované sloučeniny.

Hodnota K_i byly vypočteny pomocí transformace podle Chenga a Prustoffa:

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D),$$

kde $[L]$ je koncentrace ^3H -spiperonu použitá v testu a K_D je disociační konstanta ^3H -spiperonu stanovená nezávisle ve stejných vazebných podmínkách.

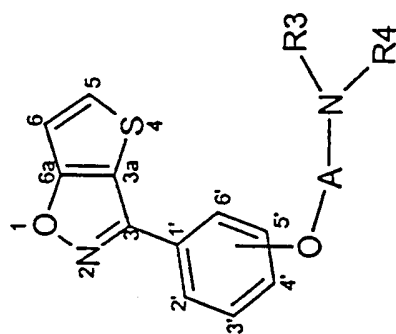
MK-801 indukované stereotypy u myší

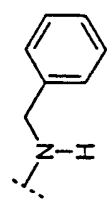
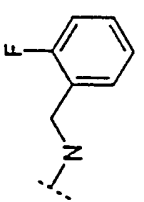
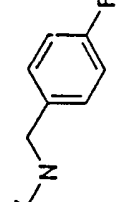
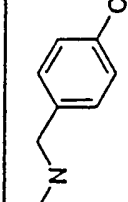
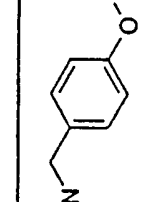
Mk-801 indukovala charakteristické stereotypy vyznačující se lokomocí a pády, a sice způsobem závislým na dávce. Toto chování indukované MK-801 může být antagonizováno pomocí nových neuroleptických přípravků (neuroleptik). Takovýto test může také vyhodnocovat účinky časový průběh účinků po podání léčiva.

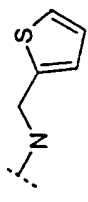
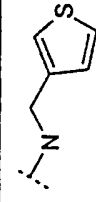
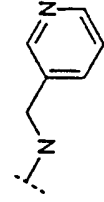
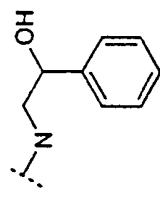
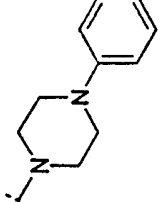
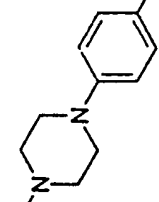
Samci myší CD-1 nebo C57 byly jednotlivě umístěni do aktivitních boxů (vždy 8 myší pro jedno léčivo) a byly ponechány k aklimaci po dobu 60 minut. Pak jim byla podávány testované sloučeniny buďto i.p., s.c. nebo p.o., a sice 15, 30 nebo 60 minut před podáním MK-801 (0,2 mg/kg). Myši byly pozorovány zejména z hlediska jejich lokomoce a pádů 15 minut po podání MK-801. Ve studii přetrvávání účinku byly testované sloučeniny podávány i.p., s.c. nebo p.o., v intervalu 30, 60, 120, 180 a 240 minut před podáním MK-801. Hodnoty ED_{50} a 95% meze spolehlivosti byly vypočteny metodou podle Litchfielda a Wilcoxonova.

Následující tabulka obsahuje informace o přípravě sloučenin podle předkládaného vynálezu. Číslo příkladu (sloupec 3) se týká přesného nebo analogického postupu, který může být použit k přípravě sloučeniny uvedeného čísla (sloupec 1).

Ethylové a propylové deriváty nesubstituovaných thienoisoxazolfenoxysloučenin vhodné jako antagonisté D_4

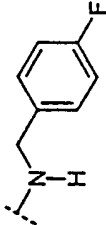
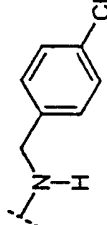
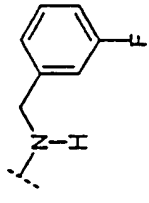
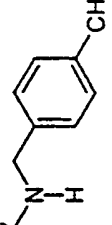
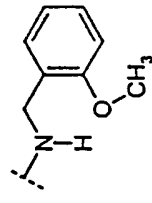
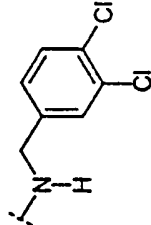


Sl. č.	MDL č.	Př. č.	A	$N(R)_3(R)_4$	Číslo polohy kyslíkové substituce	D_4 RBA K_i (μ M)	D_4 RBA % Inhibice (@ 1 μ M)	In vivo způsob	Antag. MK 801 Stereotypy % Inhib. @ 20 mg/kg	In Vivo ED50 (mg/kg)
1	813221	4A			3'	0,012		PO		14,61
2	813518	4			3'	0,062				
3	813519	5			3'	0,017		PO	37,5	
4	813520	6			3'	0,045				
5	813521	7			3'	0,092				

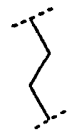
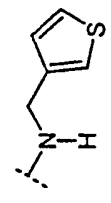
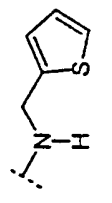
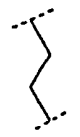
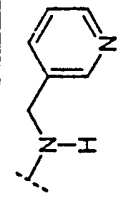
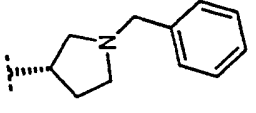
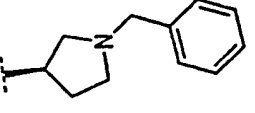
6	813522	8			3'	0,027					
7	813523	9			3'	0,018	PO	75			
8	813524	10			3'	0,076					
9	813525	11			3'			73			
10	813526	12			3'			95			
11	813527	13			3'			91			

12	813528	14			3'		94		IP	37,5		
13	813529	15			3'	0,055						
14	813530	16			3'		60					
15	813531	17			3'		65					
16	813644	45			3'	0,0076			PO			

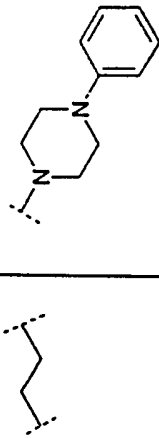
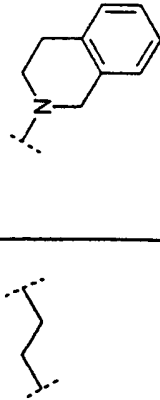
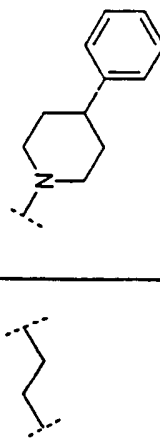
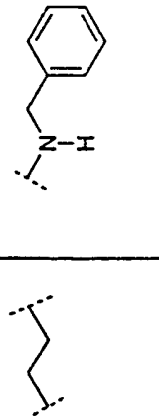
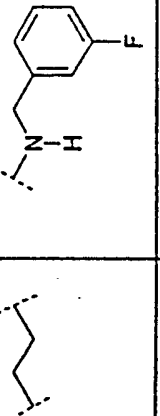
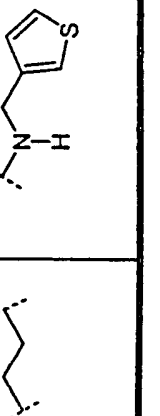
25.04.02

17	813728	19			3'	0,012		PO	62,5	14,14
18	813729	20			3'	0,034		PO	37,5	
19	813730	21			3'	0,015		PO	75	
20	813731	22			3'	0,0052 7		PO	37,5	
21	813732	18			3'	0,0142				
22	813733	23			3'		99			

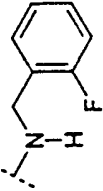
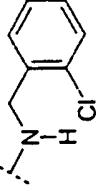
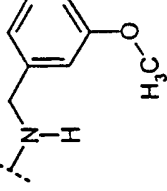
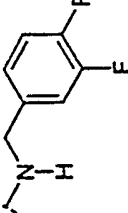
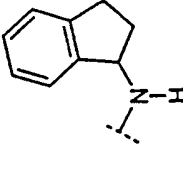
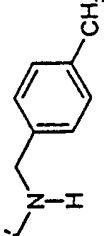
25.04.02

23	813734	24			3'	0,0082				
24	813735	25			3'		95			
25	813736	26			3'		93			
26	813808	3		--	3'		92			
27	813809	3		--	3'		89			

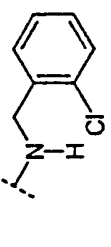
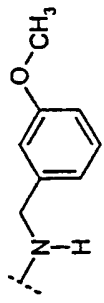
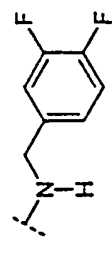
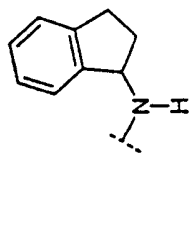
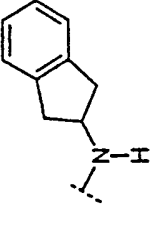
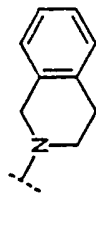
25.04.00

28	813840	46		3'		78				
29	813841	27		3'		60				
30	813930	28		3'		68				
31	814008	47		3'		100*	PO	37,5		
32	814009	1		3'		0,0105*	PO	62,5		
33	814223	62		3'		0,015*				

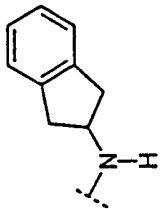
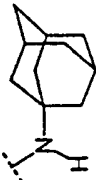
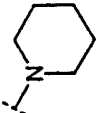
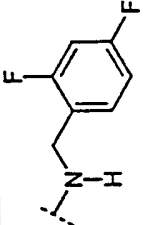
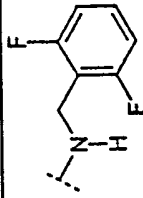
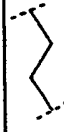
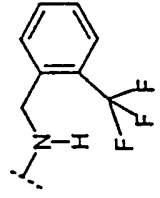
25.04.02

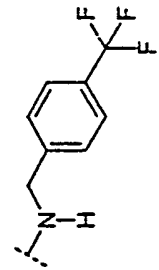
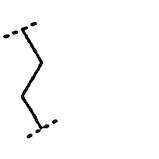
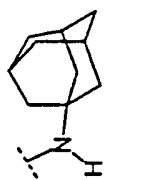
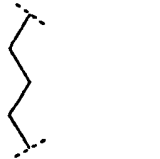
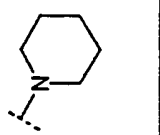
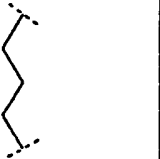
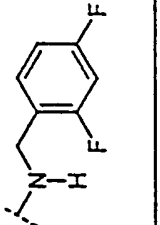
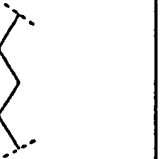
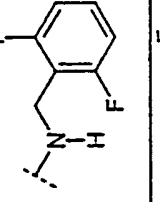
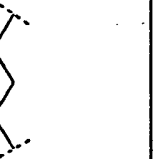
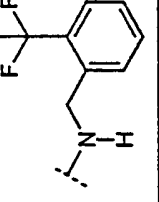
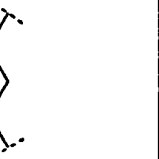
34	814224	35			35	
35	814225	36			36	
36	814226	37			37	
37	814227	38			38	
38	814228	39			39	
39	814229	48			48	

25.04.02

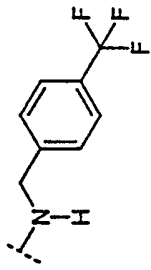
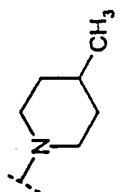
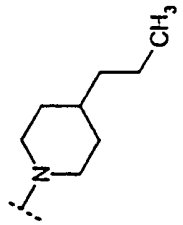
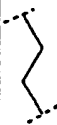
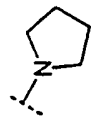
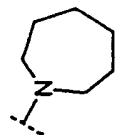
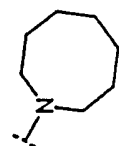
40	814230	49			3'			89			
41	814231	50			3'	0,044					
42	814232	51			3'	0,047					
43	814233	52			3'			94			
44	814234	53			3'			96			
45	814235	54			3'			52			

25.04.02

46	814299	55			3'	0,0361				
47	814355	33			3'	0,023				
48	814356	30			3'		83			
49	814357	31			3'		95			
50	814358	32			3'		65			
51	814359	29			3'		58			

52	814360	34			96	3'			
53	814762	56			94	3'			
54	814763	57			94	3'			
55	814764	58			92	3'			
56	814765	59			64	3'			
57	814766	60			46	3'			

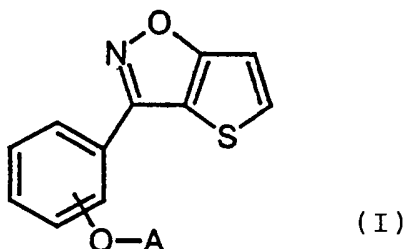
25.04.02

58	814767	61			3'	77			
59	814790	40			3'	90			
60	814791	41			3'	82			
61	814793	42			3'	41			
62	814794	43			3'	90			
63	814795	44			3'	54			

* znamená hydrochlorid

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I:



její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její stereoizomer, kde

A je skupina alkylen- $N(R_1)(R_2)$ obsahující v alkylenové části 2 až 3 atomy uhlíku nebo 1-(fenylmethyl)-pyrrolidin-3-yllová skupina;

R_1 je skupina $(CH_2)_nQ$, skupina $CH_2CH(OH)Q$, skupina $CH(CH_3)Q$, 1,2,3,4-tetrahydronaftylová skupina, indanylová skupina nebo adamantylová skupina, kde

Q je thienylová skupina, fenylová skupina, furanylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, cyklohexylová skupina, 1,2-methylenedioxy-fenylová skupina, cyklohexenylová skupina, 1H-pyrazolo[4,3-c]-pyridylová skupina; a

Q je popřípadě substituovaná jednou nebo dvěma skupinami nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, skupina $S(O)_2NH_2$, trifluormethylová skupina, nebo kyanoskupina, a

n je 1 nebo 2;

R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo

R_1 a R_2 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_1 a R_2 vázány, tvoří 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinylovou skupinu, 1,4-dioxa-8-azospiro[4,5]dekanylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, azokanylovou skupinu, azepanylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro-1H- β -karbolinylovou skupinu nebo 8-azabicyklo[3,2,1]oktanylovou skupinu, kdy každá z těchto skupin může být nezávisle mono- nebo disubstituovaná atomem halogenu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, C(O)fenylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, kyanoskupinou, O-fenylovou skupinou nebo skupinou $(CH_2)_mZ$,

Z je benzisoxazolylová skupina, indazolylová skupina, benzisothiazolylová skupina, benzthienylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridylová skupina, 1,2-methylendioxyfenylová skupina nebo fenylová skupina a

skupina Z, CH(OH)fenylová skupina nebo O-fenylová skupina jsou popřípadě substituované jednou nebo dvěma skupinami nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, trifluormethylová skupina, skupina $S(O)_2NH_2$, nebo kyanoskupina a

m je 0 nebo 1.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde R_1 a R_2 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou skupiny R_1 a R_2 vázány, tvoří piperazinylovou skupinu.

3. Sloučenina podle nároku 2, kterou je 3-{3-[3-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)propoxy]fenyl}thieno[2,3-d]isoxazol.
4. Sloučenina podle nároku 2, kterou je 3-{3-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propoxy]fenyl}thieno[2,3-d]isoxazol.
5. Sloučenina podle nároku 2, kterou je 3-(3-{3-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-yl]propoxy}fenyl)thieno[2,3-d]isoxazol.
6. Sloučenina podle nároku 2, kterou je 3-(3-{3-[4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl]propoxy}fenyl)thieno[2,3-d]isoxazol.
7. Sloučenina podle nároku 2, kterou je 3-{3-[2-(4-fenylpiperazin-1-yl)ethoxy]fenyl}thieno[2,3-d]isoxazol.
8. Sloučenina podle nároku 1, kde R_1 je indanylová skupina.
9. Sloučenina podle nároku 8, kterou je indan-2-yl-[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.
10. Sloučenina podle nároku 8, kterou je indan-1-yl[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.
11. Sloučenina podle nároku 8, kterou je indan-1-yl-[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]amin.
12. Sloučenina podle nároku 8, kterou je indan-2-yl-[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]amin.
13. Sloučenina podle nároku 1, kde R_1 a R_2 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_1 a R_2 vázány, tvoří 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylovou skupinu.
14. Sloučenina podle nároku 13, kterou je 2-[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin.
15. Sloučenina podle nároku 13, kterou je 2-[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin.

16. Sloučenina podle nároku 1, kde R_1 a R_2 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou skupiny R_1 a R_2 vázány, tvoří azepanylovou skupinu.

17. Sloučenina podle nároku 16, kterou je 3-[3-(2-azepan-1-yl-ethoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazol.

18. Sloučenina podle nároku 1, kde R_1 je adamantylová skupina.

19. Sloučenina podle nároku 18, kterou je adamantan-1-yl-[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]amin.

20. Sloučenina podle nároku 18, kterou je adamantan-1-yl-[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.

21. Sloučenina podle nároku 1, kde Q je thienylová skupina, fenylová skupina, nebo pyridylová skupina; nebo

R_1 a R_2 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_1 a R_2 vázány, tvoří morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu nebo azokanylovou skupinu.

22. Sloučenina podle nároku 21, kterou je 1-fenyl-2-[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propylamino]ethanol.

23. Sloučenina podle nároku 21, kterou je 4-{2-[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propylamino]ethyl}benzensulfonamid.

24. Sloučenina podle nároku 1, kde A je skupina alkylen- $N(R_1)(R_2)$ obsahující v alkylenové části 2 až 3 atomy uhlíku;

R_1 je skupina $(CH_2)_nQ$;

n je 1;

R_2 je atom vodíku;

Q je thienylová skupina, fenylová skupina, nebo pyridylová skupina; nebo

R₁ a R₂, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R₁ a R₂ vázány, tvoří morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu nebo azokanylovou skupinu.

25. Sloučenina podle nároku 24, kde Q je thienylová skupina.

26. Sloučenina podle nároku 25, kterou je [3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]thiofen-2-ylmethylamin.

27. Sloučenina podle nároku 25, kterou je [2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]thiofen-2-ylmethylamin.

28. Sloučenina podle nároku 25, kterou je [2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]thiofen-3-ylmethylamin.

29. Sloučenina podle nároku 25, kterou je [3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]thiofen-3-ylmethylamin.

30. Sloučenina podle nároku 24, kde Q je fenylová skupina.

31. Sloučenina podle nároku 30, kterou je benzyl-[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]amin.

32. Sloučenina podle nároku 30, kterou je benzyl-[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.

33. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (2-methoxy-benzyl)-[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.

34. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (3-fluorbenzyl)-[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.

35. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (2,6-difluorbenzyl)-[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.

36. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (2,6-difluorbenzyl)-[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxyp)propyl]amin.
37. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (2-fluorbenzyl)[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxyp)propyl]amin.
38. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (4-fluorbenzyl)[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxyp)propyl]amin.
39. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (4-chlorbenzyl)[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxyp)propyl]amin.
40. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (4-methoxybenzyl)-[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxyp)propyl]amin.
41. Sloučenina podle nároku 30, kterou je 4-([3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxyp)propylamino]methyl)benzensulfonamid.
42. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (4-chlorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxyp)ethyl]amin.
43. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (4-methylbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxyp)ethyl]amin.
44. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (3,4-dichlor-benzyl)-[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxyp)ethyl]amin.
45. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (2,4-difluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxyp)ethyl]amin.
46. Sloučenina podle nároku 30, kterou je [2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxyp)ethyl](4-trifluormethylbenzyl)amin.
47. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (2-fluorbenzyl)-[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxyp)ethyl]amin.
48. Sloučenina podle nároku 30, kterou je 2-chlorbenzyl)-[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxyp)ethyl]amin.

49. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (3-methoxybenzyl)-[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.
50. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (3,4-difluor-benzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.
51. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (4-methylbenzyl)-[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]amin.
52. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (2-chlorbenzyl)[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]amin.
53. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (3-methoxybenzyl)-[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]amin.
54. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (3,4-difluorbenzyl)-[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]amin.
55. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (2,4-difluorbenzyl)-[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]amin.
56. Sloučenina podle nároku 30, kterou je [3-(3-thieno[2,3-d]-isoxazol-3-ylfenoxy)propyl](2-trifluormethylbenzyl)amin.
57. Sloučenina podle nároku 30, kterou je [3-(3-thieno[2,3-d]-isoxazol-3-ylfenoxy)propyl](4-trifluormethylbenzyl)amin.
58. Sloučenina podle nároku 30, kterou je (4-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.
59. Sloučenina podle nároku 30, kterou je [2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl](2-trifluormethylbenzyl)amin.
60. Sloučenina podle nároku 30, kterou je benzyl-[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.
61. Sloučenina podle nároku 24, kde Q je pyridylová skupina.

62. Sloučenina podle nároku 61, kterou je pyridin-3-ylmethyl-[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.
63. Sloučenina podle nároku 61, kterou je pyridin-3-ylmethyl-[3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]amin.
64. Sloučenina podle nároku 24, kde R_1 a R_2 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou skupiny R_1 a R_2 vázány, tvoří piperidinylovou skupinu.
65. Sloučenina podle nároku 64, kterou je 3-[3-(3-piperidin-1-ylpropoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazol.
66. Sloučenina podle nároku 64, kterou je 3-{3-[2-(4-fenylpiperidin-1-yl)ethoxy]fenyl}thieno[2,3-d]isoxazol.
67. Sloučenina podle nároku 64, kterou je 3-[3-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazol.
68. Sloučenina podle nároku 64, kterou je 3-{3-[2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethoxy]fenyl}thieno[2,3-d]isoxazol.
69. Sloučenina podle nároku 64, kterou je 3-{3-[2-(4-propylpiperidin-1-yl)ethoxy]fenyl}thieno[2,3-d]isoxazol.
70. Sloučenina podle nároku 24, kde R_1 a R_2 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou skupiny R_1 a R_2 vázány, tvoří pyrrolidinylovou skupinu.
71. Sloučenina podle nároku 70, kterou je 3-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazol.
72. Sloučenina podle nároku 24, kde R_1 a R_2 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou skupiny R_1 a R_2 vázány, tvoří azokanylovou skupinu.

73. Sloučenina podle nároku 72, kterou je 3-[3-(2-azokan-1-yl-ethoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazol.

74. Sloučenina podle nároku 24, kde R_1 a R_2 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_1 a R_2 vázány, tvoří morfolinylovou skupinu.

75. Sloučenina podle nároku 1, kde A je 1-(fenylmethyl)-pyrrolidin-3-ylová skupina.

76. Sloučenina podle nároku 75, kterou je (S)-(+)-3-(3-(1-benzylpyrrolidin-3-yloxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazol.

77. Sloučenina podle nároku 75, kterou je (R)-(-)-3-[3-(1-benzylpyrrolidin-3-yloxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazol.

78. Způsob antagonizace účinku dopaminu na D_4 receptor, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který takovou léčbu potřebuje.

79. Způsob podle nároku 78, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeninou je (3-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.

80. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 ve směsi s inertním nosičem.

81. Kompozice podle nároku 80, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jmenovaným inertním nosičem je farmaceutický nosič.

82. Způsob léčení psychóz, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který takovou léčbu potřebuje.

83. Způsob podle nároku 82, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeninou je (3-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.

84. Způsob léčení poruchy aktivity a pozornosti/hyperkinetické poruchy chování, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který takovou léčbu potřebuje.

85. Způsob podle nároku 84, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeninou je (3-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.

86. Způsob léčení obsedantně-kompulzivní poruchy, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který takovou léčbu potřebuje.

87. Způsob podle nároku 86, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeninou je (3-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.

88. Způsob léčení zneužívání látek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který takovou léčbu potřebuje.

89. Způsob podle nároku 88, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeninou je (3-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.

90. Způsob léčení závislosti na látkách, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který takovou léčbu potřebuje.

91. Způsob podle nároku 90, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeninou je (3-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.

92. Způsob léčení Parkinsonovy choroby, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který takovou léčbu potřebuje.

93. Způsob podle nároku 92, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeninou (3-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.

94. Způsob léčení parkinsonismu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který takovou léčbu potřebuje.

95. Způsob podle nároku 94, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeninou je (3-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.

96. Způsob léčení tardivní dyskinese, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který takovou léčbu potřebuje.

97. Způsob podle nároku 96, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeninou je (3-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.

98. Způsob léčení Gilles de la Touretteova syndromu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který takovou léčbu potřebuje.

99. Způsob podle nároku 98, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeninou je (3-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.

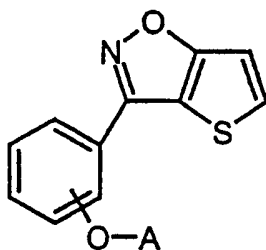
100. Způsob léčení poruchy chování, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který takovou léčbu potřebuje.

101. Způsob podle nároku 100, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeninou je (3-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.

102. Způsob léčení poruchy opozičního vzdoru, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který takovou léčbu potřebuje.

103. Způsob podle nároku 102, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeninou je (3-fluorbenzyl)[2-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)ethyl]amin.

104. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I:



(I)

její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího stereoizomeru, kde

A je skupina alkylen- $N(R_1)(R_2)$ obsahující v alkylenové části 2 až 3 atomy uhlíku;

R_1 je skupina $(CH_2)_nQ$, skupina $CH_2CH(OH)Q$, skupina $CH(CH_3)Q$, 1,2,3,4-tetrahydronaftylová skupina, indanylová skupina nebo adamantylová skupina, kde

Q je thienylová skupina, fenylová skupina, furanylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, cyklohexylová skupina, 1,2-methylenedioxy-fenylová skupina, cyklohexenylová skupina, 1Hpyrazolo[4,3-c]-pyridylová skupina; a

Q je popřípadě substituovaná jednou nebo dvěma skupinami nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy-skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, skupina $S(O)_2NH_2$, trifluormethylová skupina, nebo kyanoskupina, a

n je 1 nebo 2;

R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo

R_1 a R_2 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_1 a R_2 vázány, tvoří 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinylovou skupinu, 1,4-dioxa-8-azospiro[4,5]dekanylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, azokanylovou skupinu, azepanylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro-1H- β -karbolinylovou skupinu nebo 8-azabicyklo[3,2,1]oktanylovou skupinu, kdy každá z těchto skupin může být nezávisle mono- nebo disubstituovaná atomem halogenu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyku-

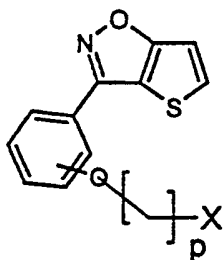
pinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, C(O)fenylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, kyanoskupinou, O-fenylovou skupinou nebo skupinou $(CH_2)_mZ$,

Z je benzisoxazolylová skupina, indazolylová skupina, benzisothiazolylová skupina, benzthienylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridylová skupina, 1,2-methylenedioxyfenylová skupina nebo fenylová skupina a

skupina Z, CH(OH)fenylová skupina nebo O-fenylová skupina jsou popřípadě substituované jednou nebo dvěma skupinami nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, trifluormethylová skupina, skupina $S(O)_2NH_2$, nebo kyanoskupina a

m je 0 nebo 1;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje krok kondenzace sloučeniny obecného vzorce II

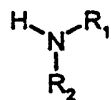


(II)

kde X je atom bromu, atom chloru nebo atom jodu; a

p je 2 nebo 3;

se sloučeninou obecného vzorce III

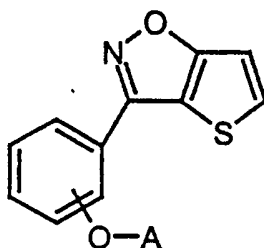


(III)

kde R_1 a R_2 jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeniny vzorce I;

a získá se sloučenina obecného vzorce I.

105. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I:

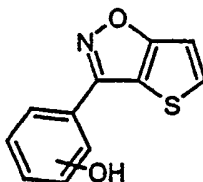


(I)

její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího stereoizomeru, kde

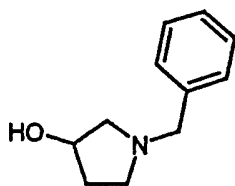
A je 1-(fenylmethyl)pyrrolidin-3-yllová skupina;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje krok kondenzace sloučeniny vzorce II



(II)

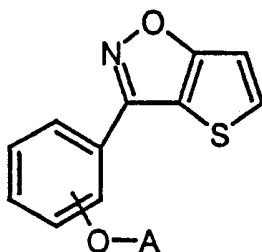
se sloučeninou vzorce III



(III)

za získání sloučeniny obecného vzorce I I.

106. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I:



(I)

její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího stereoizomeru, kde

A je skupina alkylen- $N(R_1)(R_2)$ obsahující v alkylenové části 2 až 3 atomy uhlíku;

R_1 je skupina $(CH_2)_nQ$, skupina $CH_2CH(OH)Q$, skupina $CH(CH_3)Q$, 1,2,3,4-tetrahydronaftylová skupina, indanylová skupina nebo adamantylová skupina, kde

Q je thienylová skupina, fenylová skupina, furanylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, cyklohexylová skupina, 1,2-methylenedioxy-fenylová skupina, cyklohexenylová skupina, 1Hpyrazolo[4,3-c]-pyridylová skupina; a

Q je popřípadě substituovaná jednou nebo dvěma skupinami nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halo-

genu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy-
skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina,
skupina $S(O)_2NH_2$, trifluormethylová skupina, nebo kyanoskupina,
a

n je 1 nebo 2;

R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů
uhlíku; nebo

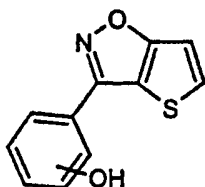
R_1 a R_2 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_1 a R_2 vázá-
ny, tvoří 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinylovou skupi-
nu, 1,4-dioxa-8-azospiro[4,5]dekanylovou skupinu, piperaziny-
lovou skupinu, morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupi-
nu, pyrrolidinylovou skupinu, azokanylovou skupinu, azepanylo-
vou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylovou skupinu,
1,2,3,4-tetrahydro-1H- β -karbolinylovou skupinu nebo 8-azabicyk-
lo[3,2,1]oktanylovou skupinu, kdy každá z těchto skupin může
být nezávisle mono- nebo disubstituovaná atomem halogenu, al-
kylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy-
skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, $C(O)$ fenylovou skupinou,
hydroxylovou skupinou, kyanoskupinou, O-fenylovou skupinou ne-
bo skupinou $(CH_2)_mZ$,

Z je benzisoxazolylová skupina, indazolylová skupina, benzis-
thiazolylová skupina, benzthienylová skupina, pyrimidinylová
skupina, pyridylová skupina, 1,2-methyldioxyfenylová skupina
nebo fenylová skupina a

skupina Z, $CH(OH)$ fenylová skupina nebo O-fenylová skupina jsou
popřípadě substituované jednou nebo dvěma skupinami nezávisle
na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, al-
kylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy-
skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, trifluor-
methylová skupina, skupina $S(O)_2NH_2$, nebo kyanoskupina a

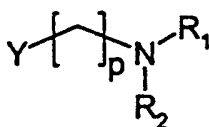
m je 0 nebo 1;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje krok kondenzace
sloučeniny obecného vzorce II



(II)

se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

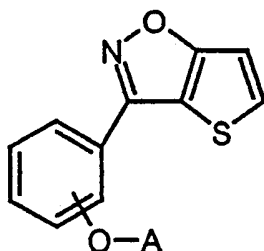
kde R_1 a R_2 jsou definovány stejně, jako pro sloučeninu obecného vzorce I;

p je 2 nebo 3; a

Y je atom bromu, atom chloru, atom jodu, arylsulfonátová skupina nebo alkylsulfonátová skupina;

a získá se sloučenina obecného vzorce I.

107. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I:



(I)

její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího stereoizomeru, kde

A je skupina alkylen-N(R₁)(R₂) obsahující v alkylenové části 2 až 3 atomy uhlíku;

R₁ je skupina (CH₂)_nQ, skupina CH₂CH(OH)Q, skupina CH(CH₃)Q, 1,2,3,4-tetrahydronaftylová skupina, indanylová skupina nebo adamantylová skupina, kde

Q je thienylová skupina, fenylová skupina, furanylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, indolylová skupina, indazylová skupina, cyklohexylová skupina, 1,2-methylenedioxy-fenylová skupina, cyklohexenylová skupina, 1Hpyrazolo[4,3-c]-pyridylová skupina; a

Q je popřípadě substituovaná jednou nebo dvěma skupinami nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy-skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, skupina S(O)₂NH₂, trifluormethylová skupina, nebo kyanoskupina, a

n je 1 nebo 2;

R₂ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo

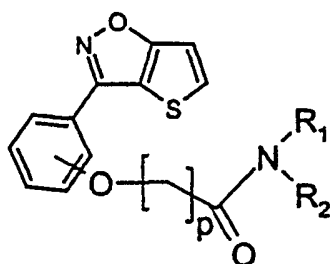
R_1 a R_2 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_1 a R_2 vázány, tvoří 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinylovou skupinu, 1,4-dioxa-8-azospiro[4,5]dekanylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, azokanylovou skupinu, azepanylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro-1H- β -karbolinylovou skupinu nebo 8-azabicyklo[3,2,1]oktanylovou skupinu, kdy každá z těchto skupin může být nezávisle mono- nebo disubstituovaná atomem halogenu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, C(O)fenylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, kyanoskupinou, O-fenylovou skupinou nebo skupinou $(CH_2)_mZ$,

Z je benzisoxazolylová skupina, indazolylová skupina, benzisothiazolylová skupina, benzthienylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridylová skupina, 1,2-methylendioxyfenylová skupina nebo fenylová skupina a

skupina Z, CH(OH)fenylová skupina nebo O-fenylová skupina jsou popřípadě substituované jednou nebo dvěma skupinami nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, trifluormethylová skupina, skupina $S(O)_2NH_2$, nebo kyanoskupina a

m je 0 nebo 1;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje krok redukce sloučeniny obecného vzorce II



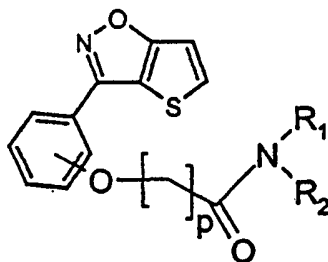
(II)

kde p je 1 nebo 2; a

R_1 a R_2 jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeniny obecného vzorce I;

a získá se sloučenina obecného vzorce I.

108. Sloučenina obecného vzorce



kde

p je 1 nebo 2; a

R_1 je skupina $(CH_2)_nQ$, skupina $CH_2CH(OH)Q$, skupina $CH(CH_3)Q$, 1,2,3,4-tetrahydronaftylová skupina, indanylová skupina nebo adamantylová skupina, kde

Q je thienylová skupina, fenylová skupina, furanylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, cyklohexylová skupina, 1,2-methylenedioxy-fenylová skupina, cyklohexenylová skupina, 1Hpyrazolo[4,3-c]-pyridylová skupina; a

Q je popřípadě substituovaná jednou nebo dvěma skupinami nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, skupina $S(O)_2NH_2$, trifluormethylová skupina, nebo kyanoskupina, a

n je 1 nebo 2;

R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo

R_1 a R_2 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_1 a R_2 vázány, tvoří 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinylovou skupinu, 1,4-dioxa-8-azospiro[4,5]dekanylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, azokanylovou skupinu, azepanylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro-1H- β -karbolinylovou skupinu nebo 8-azabicyklo[3,2,1]oktanylovou skupinu, kdy každá z těchto skupin může být nezávisle mono- nebo disubstituovaná atomem halogenu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, $C(O)$ fenylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, kyanoskupinou, O-fenylovou skupinou nebo skupinou $(CH_2)_mZ$,

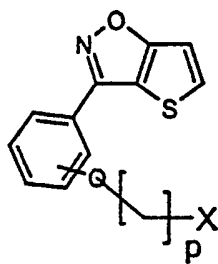
Z je benzisoxazolylová skupina, indazolylová skupina, benzisothiazolylová skupina, benzthienylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridylová skupina, 1,2-methylendioxyfenylová skupina nebo fenylová skupina a

skupina Z, $CH(OH)$ fenylová skupina nebo O-fenylová skupina jsou popřípadě substituované jednou nebo dvěma skupinami nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupina

obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, trifluor-methylová skupina, skupina $S(O)_2NH_2$, nebo kyanoskupina a

m je 0 nebo 1.

109. Sloučenina obecného vzorce



kde X je atom bormu, atom chloru nebo atom jodu; a

p je 2 nebo 3.