

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 13.09.2000
(32) Datum podání prioritní přihlášky: 14.09.1999
(31) Číslo prioritní přihlášky: 1999/396081
(33) Země priority: US
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 17.07.2002
(Věstník č. 7/2002)
(86) PCT číslo: PCT/US00/24962
(87) PCT číslo zveřejnění: WO01/19833

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 897

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 498/04
C 07 D 451/00
C 07 D 495/00
A 61 K 31/42
A 61 K 31/505
A 61 P 25/18
A 61 P 25/00

//(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:
Fink David M., Lebanon, NJ, US;
Freed Brian S., Phillipsburg, NJ, US;
Hrib Nicholas J., Somerville, NJ, US;
Kosley Raymond W. Jr., Bridgewater, NJ, US;
Lee George E., Somerville, NJ, US;
Merriman Gregory H., Phillipsburg, NJ, US;
Rauckman Barbara S., Flemington, NJ, US;

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

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Thienoisoxazolyl-, thienopyrazolyl-
fenoxypropylderiváty a jejich použití jako
antagonistů D₄**

(57) Anotace:

Popisují se sloučeniny ze třídy thienoisoxazolyl- a thienopyrazolyl-fenoxypropylderivátů 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 vzporu. Dále se popisují farmaceutické kompozice, meziprodukty a způsoby přípravy těchto sloučenin.

CZ 2002 - 897 A3

Thienoisoxazolyl- a thienopyrazolyl-fenoxypropyl-deriváty a jejich použití jako antagonistů D₄Oblast 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 antagonistista 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 Speci-

fic 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 komorbidity (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 $EC_{50} = 40nM$ 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 D_4 receptoru je asociován s ADHD. Pacienti trpící ADHD měly významné zvýšení výskytu formy D_4 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. I., Dopamine D_4 receptor gene polymorfism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. Mol. Psychiatry 1996, 1, 121). Je zajímavé, že nadbytek $D_4.7$ 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 impulzivní, exploratorní, nestálí, excitovatelní, vznětliví a extravagantní (Ebstein, R. P. a kol., Dopamine D_4 receptor (D_4DR) exon III polymorfism 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 D_4 dopamine recep-

tor 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 antagonistu 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 neurotransmisii (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 repetičemi 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-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). Jak již bylo zmíněno výše, bylo ukázáno, že tato D_4

varianta projevovala dysregulační reakci na dopamin. Tedy OCD může být také poruchou asociovanou se nárůstem funkce D_4 receptoru, která by mohla reagovat na léčení selektivním D_4 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 D_2 receptoru a mají klinicky prospěšný účinek.

Nedávno byly užitím metod molekulární biologie objeveny dvě rodiny dopaminových receptorů, a sice konkrétně rodina dopaminu 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 D₄ subtypu ve srovnání s dopaminovým receptorem D₂ subtypu. Vyšší afinita pro D₄ receptor ve srovnání s D₂ 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 D₂ receptors or are selective for D₄ receptors. Neuropsychopharmacology 16(2): 93-135, 1997). Tudíž sloučeniny se selektivní afinitou pro D₄ mohou být účinnými léčivy proti schizofrenii bez toho, že by způsobovaly vedlejší účinky spojené s blokováním D₂ 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 biochemické a genomické reakce, která je spuštěna při první expozici psychostimulační látce. Postsynaptická neuroplasticita má za následek změnu počtu dopaminových receptorů i změnu jejich senzitivity. Funkce všech dopaminových receptorů D₂ rodiny (receptory subtypů D₂, D₃ a D₄) 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 a kol., 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 repetičemi) v polymorfizmu 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 polymorfism. Mol Psychiatr., 2: 381-4, 1997, Kotler M, Cohen H, Segman R, a kol., Nadbytek dopamine 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 polymorfizmu 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, a kol., Dopamine D_4 receptors and the risk of cigarette smoking in African-Americans 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 (zej-

ména 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, a kol. 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 D_4 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 repetitiv) 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 polymorfismus 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 Ma-

nual 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.

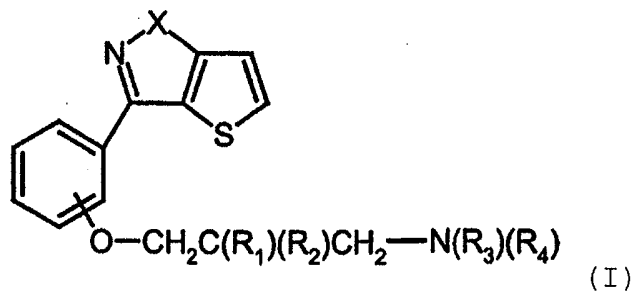
Zlepšení TD bylo pozorováno po podávání clozapinu (Bassitt DP, Louza-Neto MR. Clozapine efficacy in tardive dyskinesia in schizophrenic patients. European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience, 248, 209-11, 1998), což je léčivo zejména s účinkem jako D_4 antagonist. Zatímco clozapin má další 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 D4.7 (Grice DE, Leckman JF, Pauls DL, a kol. Linkage disequilibrium between an allele at the dopamine D₄ 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 D₂/D₄ dopaminu) byl účinným léčivem vedoucím k omezení tiků.

Podstata vynálezu

Podle jednoho aspektu předkládaný vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce I



její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo její stereoizomer,

kde

X je skupina N(CH₃) nebo atom kyslíku;

R₁ je hydroxylová skupina nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

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

R₃ 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-methylendioxy-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;

R₄ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo

R₃ a R₄, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R₃ a R₄ vázány, tvoří 1,4-dioxa-8-azo-spiro[4,5]dekanylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, azokanylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro-β-karbolinylovou skupinu, 4,5,6,7-tetrahydrothienyl[3,2-c]-pyridylovou skupinu nebo 8-azabicyklo[3,2,1]oktanovou skupinu, kdy každá z těchto skupin může být nezávisle mono- nebo disubstituovaná 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 $(CH_2)_mZ$,

Z je benzisoxazolylová skupina, indazolylová skupina, benzisothiazolylová skupina, benzothienylová 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;

pod podmínkou, že pokud R_1 je hydroxylová skupina, R_2 je atom vodíku:

(1) R_4 je atom vodíku, a R_3 je skupina $(CH_2)_nQ$, kde n je 1 nebo 2, potom Q nemůže být indolylová skupina nebo fenylová skupina; nebo

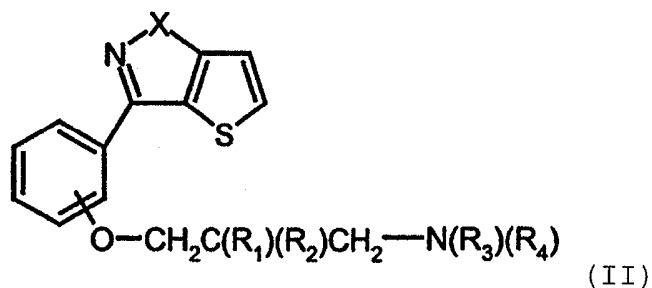
(2) R_3 a R_4 tvoří piperazinylovou skupinu substituovanou skupinou $(CH_2)_mZ$, kde m je 1, potom Z nemůže být fenylová skupina.

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

zornosti/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.

V dalším aspektu předkládaný vynález poskytuje meziprodukty obecného vzorce II a způsob jejich přípravy:



jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo jejich stereoizomery,

kde

X je skupina N(CH₃) nebo atom kyslíku;

R₁ je hydroxylová skupina nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

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

R₃ je skupina (CH₂)_nQ, skupina CH₂CH(OH)Q, skupina CH(CH₃)Q, 1,2,3,4-tetrahydronaftyllová skupina, indanylová skupina nebo adamantylová skupina, kde

Q je thienylová skupina, fenylová skupina, furanylová skupina, naftyllová skupina, pyridylová skupina, indolylová skupina, indazylová 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_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 1,4-dioxa-8-azo-spiro[4,5]dekanylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, azokanylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolinylovou skupinu, 4,5,6,7-tetrahydrothienyl[3,2-c]-pyridylovou skupinu nebo 8-azabicyklo[3,2,1]oktanovou skupinu, kdy každá z těchto skupin může být nezávisle mono- nebo disubstituovaná 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 $(CH_2)_mZ$,

Z je benzisoxazolylová skupina, indazolylová skupina, benzisothiazolylová skupina, benzothienylová 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, 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.

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 meziprojektu. 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, maleinová, 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 jakéhokoliv jejího meziprojektu. 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. Selekční kritéria pro výběr vhodné soli jsou odborníkovi známá.

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 způsobují 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.

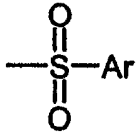
p) Termín „parkinsonismus“ označuje poruchu, kdy pacient vykazuje některé parkinsonovské znaky nebo symptomy (tj. tremor, svalovou rigiditu nebo akinezi), které se vyvíjejí v souvislosti s užíváním léků s neuroleptickým účinkem.

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.

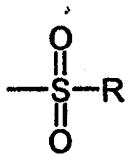
s) Pokud není uvedeno jinak, pak „halogen“ nebo „atom halogenu“ znamená atom chloru, atom fluoru, atom bormu nebo atom jodu.

t) „Arylsulfonylová skupina“ je následující skupina:



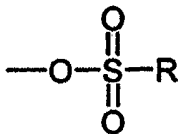
kde Ar je fenylová skupina popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří halogen, nitroskupina nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. „Brosylová skupina“ znamená skupinu, kde Ar je p-brombenzen. „Nosylová skupina“ znamená skupinu, kde Ar je p-nitrobenzen.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

„Alkylsulfonylová skupina“ je následující skupina:



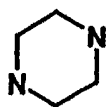
kde R je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. „Mesylová skupina“ znamená tuto skupinu kde R je CH₃.

u) „Ester sulfonové kyseliny“ je následující skupina:

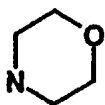


kde R je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo fenylová skupina volitelně substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří halogen, nitroskupina nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. „Estery sulfonové kyseliny“ jsou například brosylát, nosylát,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

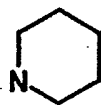
v) „Paralelní syntéza“ je termín označující simultánní syntézy desítek až milionů sloučeniny v roztoku nebo na pevné fázi. Klíčovou charakteristikou, která odlišuje tento způsob od sériových metod, je to, že se neužívají směsi. Termíny užívané k popisu specifických chemických skupin v předkládaném popisu jsou definovány pomocí kreseb chemických struktur uvedených dále:



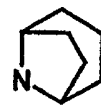
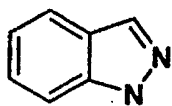
piperazinyl



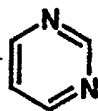
morfolinyl



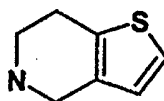
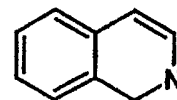
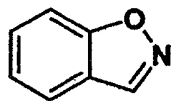
piperidinyl

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

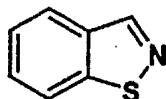
indazolyl



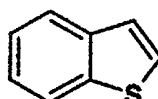
pyrimidinyl

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

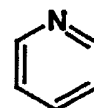
benzisoxazolyl



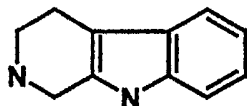
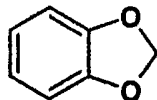
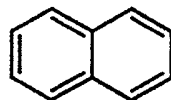
benzisothiazolyl



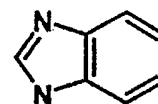
benzothienyl



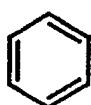
pyridyl

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

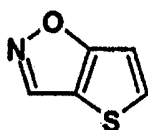
naftyl



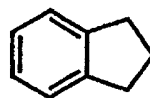
benzimidazolyl



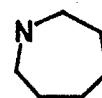
fenyl



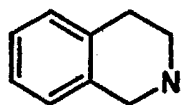
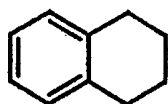
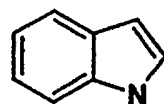
thieno[2,3-d]isoxazolyl



indanyl



azepanyl

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

indolyl



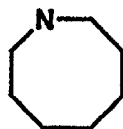
adamantyl



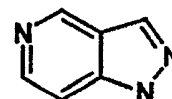
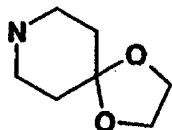
pyrrolidinyl



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_3 je skupina $(CH_2)_nQ$, skupina $CH_2CH(OH)Q$, skupina $CH(CH_3)Q$, indanylová skupina, adamantylová skupina nebo 1,2,3,4-tetrahydronaftylová skupina, kde Q je thienylová skupina, pyridylová skupina, fenylová skupina, furanylová skupina, naftylová skupina, cyklohexylová skupina nebo benzimidazolylová skupina; nebo kde R_3 a R_4 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_3 a R_4 vázány, tvoří piperidinylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolinylovou skupinu, 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinylovou skupinu a 8-aza-bicyklo[3,2,1]oktanovou skupinu.

Výhodnějším provedením podle předkládaného vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 je hydroxylová skupina; R_2 je atom vodíku; R_3 je skupina $(CH_2)_nQ$, kde n je 1 a Q je thienylová skupina nebo pyridylová skupina; nebo R_3 a R_4 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_3 a R_4 vázány, tvoří piperidinylovou skupinu.

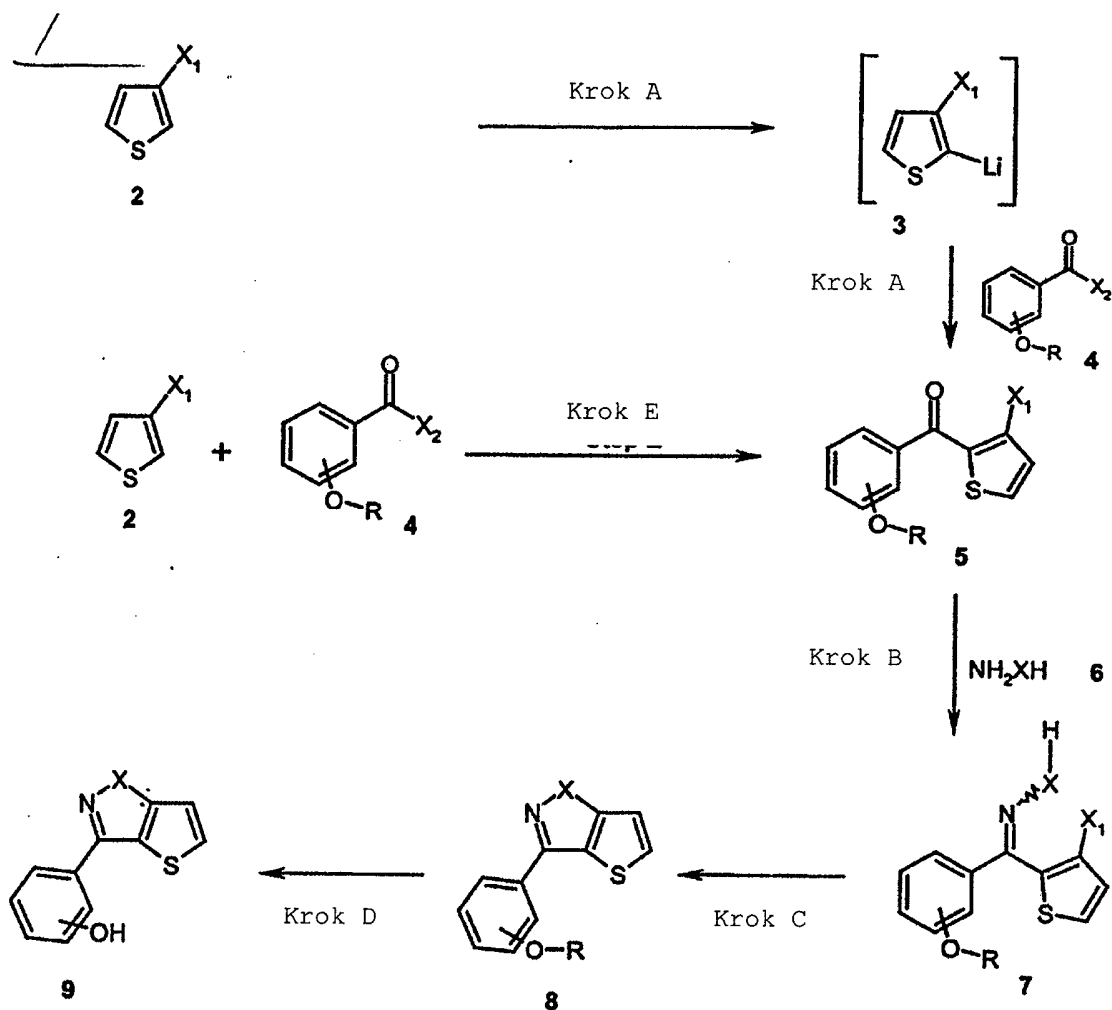
Nejvýhodnějším provedením předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vzorce I uvedené v tabulce 1, které mají zvýšený D_4 účinek.

Kyselá 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 kyselá adiční soli. Vynález zahrnuje také solvované a hydratované formy.

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

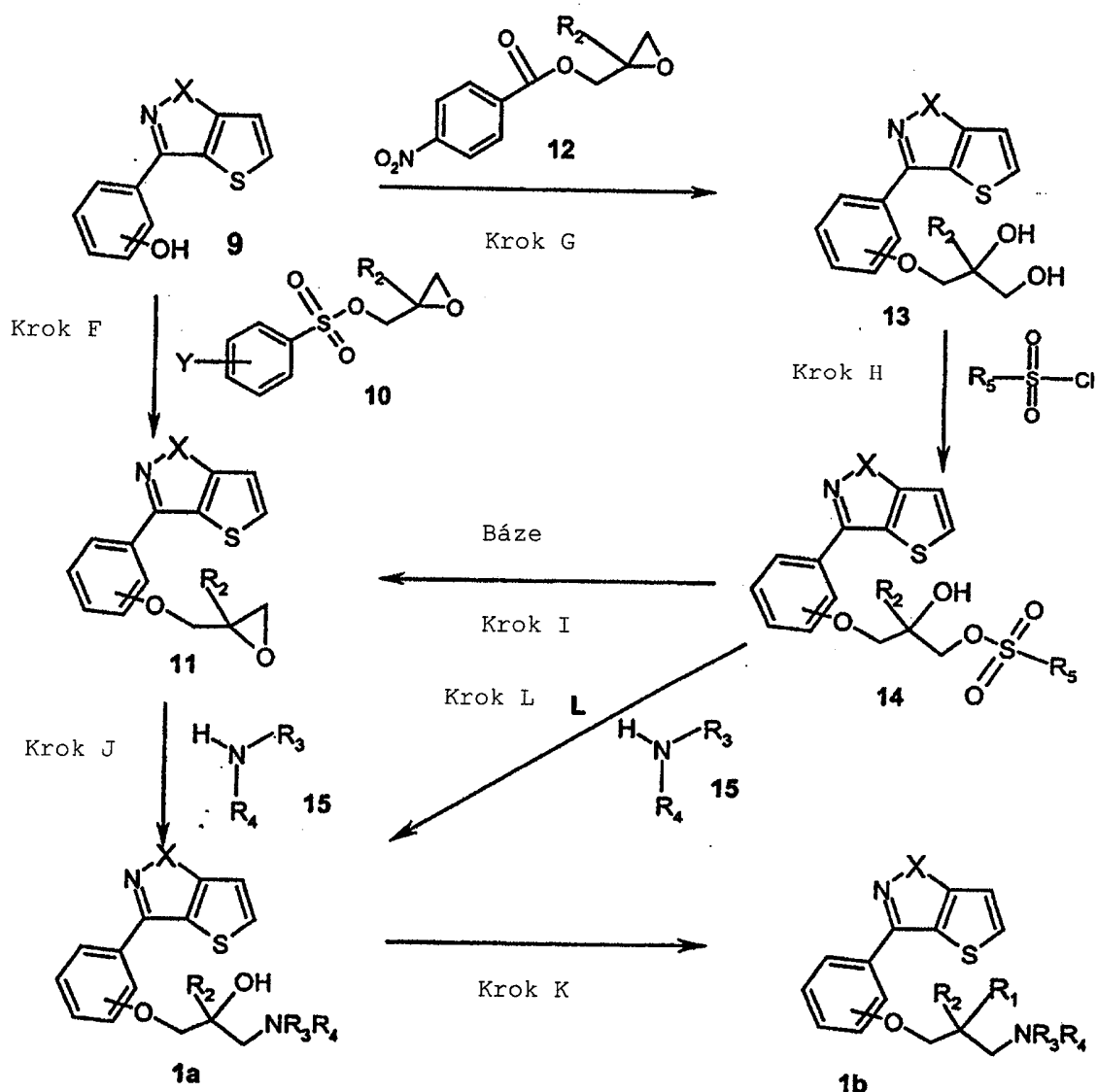
Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou připravit způsoby analogickými způsobům, které jsou odborníkům známy. Dále uvedená schémata I, II a III ilustrují způsoby syntézy sloučeniny obecného vzorce I.

Schéma I



X = atom halogenu, s výhodou atom bromu; X_2 = atom bromu, atom chloru nebo atom jodu, s výhodou atom chloru; X = atom kyslíku, skupina $\text{N}(\text{CH}_3)$; R = alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

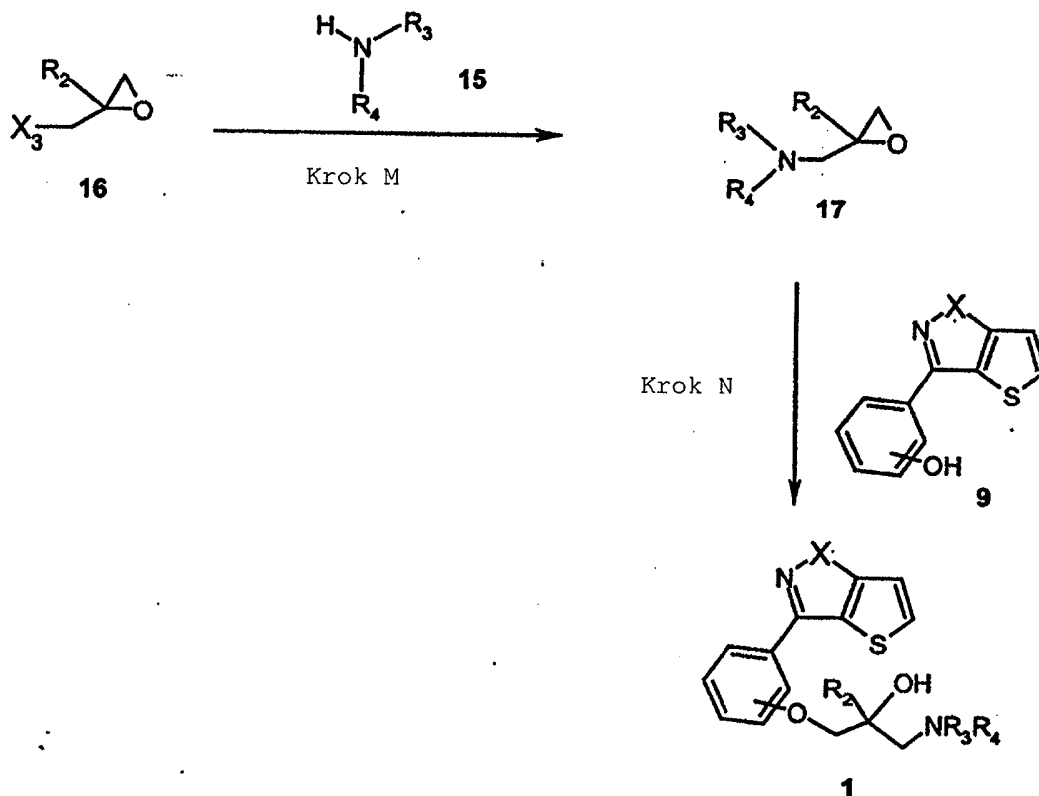
Schéma II



X = atom kyslíku, skupina $N(CH_3)$; Y = skupina 4- CH_3 , skupina 3- NO_2 ; R_1 = alkokyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, R_2 = atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; R_3 je skupina $(CH_2)_nQ$, skupina $CH_2CH(OH)Q$, skupina $CH-(CH_3)Q$, 1,2,3,4-tetrahydronaftyllová skupina, indanylová skupina, nebo adamantylová skupina; Q je thienylová skupina, fenyllová skupina, furanylová skupina, naftyllová skupina, pyridylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, cyklo-

hexylová skupina, 1,2-methyldioxyfenylová skupina, cyklohexenylová skupina, benzimidizolylová 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_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 1,4-dioxa-8-azospiro[4,5]dekanylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, azokanylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolinylovou skupinu, 4,5,6,7-tetrahydrothienyl[3,2-c]pyridylovou skupinu, nebo 8-azabicyklo[3,2,1]oktanovou 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 $(CH_2)_mZ$; Z je benzisoxazolylová skupina, indazolylová skupina, benzisothiazolylová skupina, benzothienylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridylová skupina, 1,2-methyldioxyfenylová skupina, nebo fenylová skupina; R_5 = skupina CH_3 , skupina CF_3 , atom fluoru, p-brombenzenová skupina, p-nitrobenzenová skupina nebo p-methylbenzenová 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.

Schéma III



X = atom kyslíku, skupina N(CH₃); X₃ = atom halogenu, p-toluensulfonyloxyskupina, 3-nitrobenzonsulfonyloxyskupina; R₂ = atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; R₃ = skupina (CH₂)_nQ, skupina CH₂CH(OH)Q, skupina CH-(CH₃)Q, 1,2,3,4-tetrahydnaftylová skupina, indanylová skupina nebo adamantylová skupina; Q je thienylová skupina, fenylová skupina, furanylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, cyklohexylová skupina, 1,2-methylendioxyfenylová skupina, cyklohexenylová skupina, benzimidizolylová skupina, 1H-pyrazolo[4,3-c]-pyridylová skupina; 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, trifluormetylová skupina ne-

bo kyanoskupina a n je 1 nebo 2; R_4 = 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 1,4-dioxa-8-azospiro[4,5]dekanylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, azokanylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolinylovou skupinu, 4,5,6,7-tetrahydrothienyl[3,2-c]pyridylovou skupinu nebo 8-azabicyklo[3,2,1]oktanovou 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, kyanoskupinou, O-fenylovou skupinou nebo skupinou $(CH_2)_mZ$; Z je benzisoxazolylová skupina, indazolylová skupina, benzisothiazolylová skupina, benzothienylová 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, 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.

Ve schématu I, kroku A, se diarylketon 5 připraví reakcí vhodného benzoylhalogenidu substituovaného alkoxykupinou 4 s aniontem 3-halogenthiofenu za použití postupů, které jsou odborníkům pracujícím v této oblasti známé.

Například se může roztok fenyllithia ve směsi cyklohexanu a etheru reagovat s halogenthiofenem struktury 2, jako je 3-bromthiofen, při 5 °C, za získání lithiovaného meziproduktu 3.

Lithiovaný meziprodukt se může potom přikapat během 3 hodin k roztoku benzoylhalogenidu substituovaného alkoxykupinou struktury 4, jako je 3-methoxybenzoylchlorid, a vhodného aprotického bezvodého rozpouštědla, jako je tetrahydrofuran, při $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Získaný keton struktury 5 se může z reakční směsi izolovat pomocí extrakčních postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známé. Čištění ketonu struktury 5 se může provádět pomocí kolonové chromatografie na alumině 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 E se může vhodně substituovaný diarylketon 5 také připravit reakcí roztoku 3-halogenthiofenu 2, jako je 3-bromthiofen, ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan, s roztokem chloridu titaničitého ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethane, při $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přidá se roztok vhodně substituovaného 4-methoxybenzoylchloridu ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan, takovou rychlostí, aby se teplota udržela pod $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční směs se rozloží vodným roztokem kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková a diarylketon 5 se může izolovat pomocí extrakčních postupů a čistit pomocí známých způsobů.

V kroku B se oximový derivát 7 ($X=O$) diarylketonu 5 připraví reakcí diarylketonu 5 a hydrochloridu hydroxylaminu 6 (X je O).

Například se může diarylketon 5, jako je (3-bromthiofen-2-yl-(3-methoxyfenyl)methanon a hydrochlorid hydroxylaminu reagovat ve vhodném aprotickém rozpouštědle, jako je pyridin. Reaktanty se typicky míchají při teplotě místnosti obvykle přes noc, potom se zahřívají na teplotu $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ asi 4 hodiny. Vznikající oxim struktury 7 se může izolovat z reakční směsi pomocí extrakčních postupů, které jsou odborníkům v této ob-

lasti známé. Surový oxim struktury 7 se může čistit pomocí rekrystalizace.

V kroku C se oxim struktury 7 ($X=O$) cyklizuje vhodnými činidly za získání odpovídajícího thieno[2,3-d]isoxazolu struktury 8 ($X=O$).

Například se může oxim struktury 7, jako je (3-bromthiofen-2-yl)-(3-methoxyfenyl)methanonoxim, reagovat s vhodnou bází, jako je hydroxid draselný v protickém rozpouštědle, jako je 2-methoxyethanol. Reaktanty se typicky míchají a zahřívají na teplotu 105 až 110 °C v usíkové atmosféře po dobu 1 hodiny. Směs se potom reaguje s vhodným katalyzátorem, jako je chlorid měďnatý a reakční směs se zahřívá čtyři hodiny. Reakční směs se rozloží kyselinou chlorovodíkovou, filtruje a vznikající thieno[2,3-d]isoxazol struktury 8 se může izolovat z reakční směsi pomocí extrakčních postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známé. Surový thieno[2,3-d]isoxazol struktury 8 se může pomom čistit pomocí chromatografie.

V krocích B a C se thieno[3,2-c]pyrazol 8 ($X=N-CH_3$) může připravit reakcí diarylketonu 5 a methylhydrazinu 6 (X je N).

Například se směs diarylketonu 5, jako je (3-bromthiofen-2-yl)-(3-methoxyfenyl)methanon, methylhydrazinu a vhodného rozpouštědla, jako je ethylenglykol, zahřívá na teplotu 120 až 130 °C po dobu 2,5 hodiny. Reakční směs se rozloží vodou a vznikající thieno[3,2-c]pyrazol struktury 8 ($X=N-CH_3$) se může izolovat z reakční směsi pomocí extrakčních postupů a čistit pomocí způsobů, které jsou odborníkům v této oblasti známé.

V kroku D se thieno[2,3-d]isoxazolová sloučenina struktury 8 ($X=O$) dealkyluje vhodnými činidly za získání odpovídajícího fenolu 9 ($X=O$).

Například se thieno[2,3-d]isoxazol struktury 8, jako je 3-(4-methoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazol, může reagovat s vhodným činidlem, jako je chlorid hlinitý nebo bromid boritý, ve vhodném rozpouštědle, jako je 1,2-dichlorethan nebo trichlormethan, za odštěpení alkoxykupiny. Reaktanty se typicky míchají a zahřívají na teplotu 70 °C po dobu 1,5 hodiny. Vznikající thieno[2,3-d]isoxazol struktury 9 se může izolovat z reakční směsi filtrací a extrakčními postupy, které jsou známé. Surový thieno[2,3-d]isoxazol struktury 9 (X=O) se potom může čistit pomocí chromatografie.

V kroku D se thieno[3,2-c]pyrazol struktury 8 (X=N-CH₃) O-dealkyluje vhodnými činidly za získání odpovídajícího fenolu 9 (X=N-CH₃).

Například se roztok thieno[3,2-c]pyrazolu struktury 8, jako je 3-(3-methoxyfenyl)-1-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol a vhodné rozpouštědlo, jako je dichlormethan, reaguje po kapkách v dusíkové atmosféře s roztokem bromidu boritého v dichlormethanu a míchá se při teplotě místnosti 2,5 hodiny. Reakční směs se rozloží vodou a vznikající thieno[3,2-c]pyrazol struktury 9 (X=N-CH₃) se může izolovat z reakční směsi pomocí extrakčních postupů, které jsou známé. Surový thieno[3,2-c]pyrazol struktury 9 se může potom čistit pomocí chromatografie.

Ve schématu II, kroku F se epoxid thieno[2,3-d]isoxazolu 11 připraví pomocí kondenzace vhodně substituovaného thieno[2,3-d]isoxazolu 9 s vhodným glycidylsulfonylesterem 10.

Například se roztok thieno[2,3-d]isoxazolu 9, jako je 3-(4-hydroxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazol, ve vhodném aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid, reaguje s vhodnou bází, jako je hydrid sodný, a vznikající anion se reaguje s roztokem glycidylsulfonylesteru 10, jako je (2R)-(-)glycidyltosylát,

při teplotě místnosti. Vznikající epoxid thieno[2,3-d]isoxazolu 11 se může izolovat z reakční směsi rozložením vodou a extrakčními postupy, které jsou odborníkům v této oblasti známé. Surový epoxid thieno[2,3-d]isoxazolu 11 se potom může čistit pomocí chromatografie.

V kroku F, se epoxid thieno[3,2-c]pyrazolu 11 ($X=N-CH_3$) připraví kondenzací thieno[3,2-c]pyrazolu s vhodným glycidylsulfonylesterem 10.

Například se thieno[3,2-c]pyrazol 9, jako je 3-(1-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)fenol ve vhodném aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid, reaguje s vhodnou bází, jako je hydrid sodný, a vznikající anion se reaguje s roztokem glycidylsulfonylesteru, jako je (2R)(-)-glycidyltosylát při teplotě místnosti. Vznikající epoxid thieno[3,2-c]pyrazolu 11 se může izolovat z reakční směsi rozložením vodou a extrakčními postupy, které jsou odborníkům v této oblasti známé. Surový epoxid thieno[3,2-c]pyrazolu 11 se potom čistí pomocí chromatografie.

Alternativně se může v krocích G, H, a I epoxid thieno[2,3-d]isoxazolu struktury 11 ($X=O$) připravit kondenzací thieno[2,3-d]isoxazolu 9 s glycidylbenzylesterem 12 konverzí meziproduktu thieno[2,3-d]isoxazoldiolu 13 na monosulfonylester 14, a bazickým uzavřením kruhu monosulfonylesteru 14 na epoxid 11.

Například v kroku G se roztok thieno[2,3-d]isoxazolu 9, jako je 3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenol, ve vhodném aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid, reaguje s vhodnou bází, jako je t-butoxid draselný při teplotě místnosti. Vznikající anion se reaguje s roztokem glycidylbenzoyl esteru 12, jako je (2S)(+)-2-methylglycidyl-4-nitrobenzoát, při teplotě místnosti a potom se 2 hodiny zahřívá na 50 °C. Vznikající

thieno[2,3-d]isoxazoldiol 13 se může izolovat z reakční směsi vodným rozložením a extrakčními způsoby, které jsou odborníkům v této oblasti známé. Surový thieno[2,3-d]isoxazoldiol 13 se potom může čistit pomocí chromatografie. V kroku H se thieno[2,3-d]isoxazoldiol 13, jako je (R)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3]-d-isoxazol-3-ylfenoxy)propan-1,2-diol, ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan, reaguje se sulfonylchloridem, jako je p-toluensulfonylchlorid a vhodnou bází, jako je pyridin, při teplotě místnosti, a potom následuje míchání při teplotě místnosti po dobu 48 hodin. Vznikající sulfonylester thieno[2,3-d]isoxazolu 14 se může izolovat z reakční směsi zředěním rozpouštědle, jako je dichlormethan, vodným rozložením a extrakčními postupy, které jsou odborníkům v této oblasti známé. Surový sulfonylester thieno[2,3-d]isoxazolu 14 (X=O) se může potom čistit pomocí chromatografie. V kroku I se roztok sulfonylesteru thieno[2,3-d]isoxazolu 14, jako je (S)-2-hydroxy-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propylester toluen-4-sulfonové kyseliny ve vhodném aprotickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, reaguje s bází, jako je t-butoxid draselný, při teplotě 0 °C. Po 1 hodině míchání při 0 °C se reakční směs rozloží pomocí extrakčních postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známé. Surový epoxid thieno[2,3-d]isoxazolu struktury 11 (X=O) se může potom čistit pomocí rekrystalizace nebo chromatografie podle známých postupů.

V kroku J se 1-amino-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)-propan-2-olová sloučenina struktury 1a (X=O) připraví reakcí epoxidu thieno[2,3-d]isoxazolu struktury 11 s vhodným primárním nebo sekundárním aminem 15.

Například se epoxid thieno[2,3-d]isoxazolu 11, jako je (R)-3-(3-epoxymethoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazol ve vhodném rozpouštědle, jako je ethanol, reaguje s vhodným aminem 15, jako je N-benzyl-N-methylamin v inertní atmosféře, jako je dusík nebo

argon. Po míchání směsi při 60 °C po dobu 0,5 hodiny a při 80 °C po dobu 0,5 hodiny se může reakční směs odpařit a surový 1-amino-3-[3-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]propan-2-ol 1a se může čistit pomocí chromatografie. Vznikající 1-amino-3-[3-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]propan-2-ol struktury 1a se může také izolovat z reakční směsi vodným rozložením a známými extrakčními postupy. V některých případech vznikající 1-amino-3-[3-(thieno[2,3d]isoxazol-3-yl)fenoxy]propan-2-ol struktury 1a krystalizuje z reakční směsi buď přímo nebo po vodném rozložení a může se izolovat filtrací a čistit pomocí známých postupů.

V kroku J se 1-amino-3-[3-(1-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)fenoxy]propan-2-ol struktury 1a ($X=N-CH_3$) může připravit reakcí epoxidu thieno[3,2-c]pyrazolu struktury 11 s vhodným primárním nebo sekundárním aminem 15.

Například se roztok aminu 15, jako je 1,2,3,4tetrahydroisochinolin, ve vhodném rozpouštědle, jako je ethanol, reaguje s roztokem epoxidu thieno[3,2-c]pyrazolu struktury 11 ve vhodném rozpouštědle, jako je ethanol. Směs se v inertní atmosféře, jako je argonová atmosféra, třepe a vhodnou dobu, obvykle přes noc, se zahřívá na teplotu varu reakční směsi. Směs se odpaří a 1-amino-3-[3-(1-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)fenoxy]propan-2-ol struktury 1a ($X=N-CH_3$) se izoluje ze zbytku chromatografickými postupy, které jsou odborníkům v této oblasti známe.

V kroku K se 2-alkoxy-3-[3-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]propylamin 1b ($X=O$) připraví reakcí 1-amino-3-[3-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]propan-2-olu 1a s vhodnou bází a vhodným alkylačním činidlem.

Například se roztok 1-amino-3-[3-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)-fenoxy]propan-2-olu struktury 1a, jako je (2R)-1-benzylamino-3-[3-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]propan-2-olu, ve vhodném aprotickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, reaguje s ekvivalentem vhodné báze, jako je bis(trimethylsilyl)amid draselný, při $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, v atmosféře dusíku. Po 1 hodině míchání při $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ se směs reaguje s ekvivalentem vhodné alkylačního činidla, jako je dimethylsulfát, a nechá se 2 hodiny ohřívát na teplotu místnosti. Vznikající (2R)-benzyl[2-methoxy-3-[3-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]propyl]amin 1b ($X=O$, $R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=R_4=H$) se může izolovat z reakční směsi vodným rozložením a extrakčními postupy, které jsou odborníkům v této oblasti známé, a potom se čistí pomocí chromatografie. Za použití dvou ekvivalentů vhodné báze, jako je bis(trimethylsilyl)amid draselný a dvou ekvivalentů vhodného alkylačního činidla, jako je dimethylsulfát, za podobných podmínek se může získat odpovídající (2R)-benzyl[2-methoxy-3-(3-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy)propyl]methylamin struktury 1b ($X=O$, $R_1=OCH_3$, $R_3=CH_3$, $R_2=R_4=H$).

Ve schématu II, kroku L, se 1-amino-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)-propan-2-ol 1a ($X=O$) připraví reakcí monosulfonylesteru primární alkoholové skupiny 1-hydroxy-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)propan-2-olu 14 s vhodným primárním nebo sekundárním aminem 15.

Například roztok (S)-2-hydroxy-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy)propylesteru toluen-4-sulfonové kyseliny a vhodného rozpouštědla, jako je tetrahydrofuran, se po kapkách reaguje při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ s roztokem primárního aminu 15, jako je benzylamin a vhodným rozpouštědlem, jako je tetrahydrofuran. V případě potřeby se může jako lapač kyselin přidat vhodná báze, jako je uhličitán draselný. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, odpaří se ve vakuu a extrahuje se

mezi 100 ml ethylacetátu a 100 ml vody. organická fáze se odpaří a vznikající (2R)-(-)-1-benzylamino-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol 1a (X=O) se izoluje ze zbytku pomocí chromatografických postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známé.

Ve schématu III, kroku M, se oxiranmethanamin struktury 17 připraví pomocí postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známé.

V kroku N se 1-amino-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)propan-2-ol 1 (X=O) připraví reakcí oxiranmethanaminu 17 s aniontem vhodně substituovaného thieno[2,3-d]isoxazolu 9.

Například se roztok thieno[2,3-d]isoxazolu 9, jako je 3-thieno[2,3d]isoxazol-3-ylfeno, ve vhodném rozpouštědle, jako je dimethylformamid, reaguje s vhodnou bází, jako je t-butoxid draselný, při teplotě místnosti. Vznikající roztok se reaguje s oxiranmethanaminem struktury 17, jako je N-methyl-N-(fenylmethyl)oxiranmethanamin, a míchá se dvě hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se rozloží vodou a 1-amino-3-[3-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]propan-2-ol struktury 1a se může izolovat pomocí známých extrakčních postupů.

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 antagonistu D_4 , který zahrnuje krok podávání množství sloučeniny obecného vzorce II, které je účinné pro antagonizaci stimulace receptoru D_4 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 D_4 .

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, vybra-

ného 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 koloidní oxid křemičitý; a sladidla, jako je sacharóza nebo sacharin; příchutě, jako je mentol, methyلسalicylát 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 příchutě.

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; pufrý, jako jsou acetáty, citráty nebo fosfáty a činidla upravující tonicitu, jako je chlorid sodný nebo dextróza. Parenterální přípravky 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

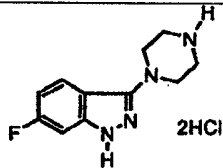
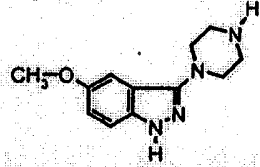
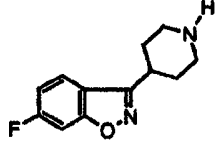
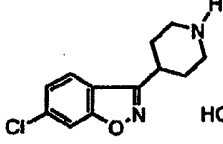
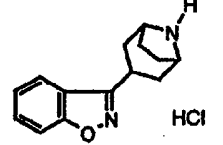
Následující příklady představují typické syntézy, které jsou popsány ve schématech I, II a III. Tyto příklady je třeba chápat jako ilustrativní a nelze je považovat za omezení rozsahu předkládaného vynálezu. Podle vynálezu mají následující zkratky následující významy: "g" znamená gram; "mmol" znamená milimoly; "ml" znamená mililitr; μ l znamená mikrolitr; "°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 částí milionu; "TMS" znamená tetramethylsilan; "GS/MS" znamená ply-

nová chromatografie/hmotová spektroskopie; "Hz" znamená hertz; "MHz" znamená megahertz; "NMR" znamená nukleární magnetickou rezonanci; "M/S" znamená hmotové spektrum; "IČ" znamená infračervené spektrum.

Následující tabulka uvádí odkazy na odpovídající výchozí látky pro syntézy popsané dále. Pokud není uveden žádný způsob přípravy výchozí látky, je výchozí látka buď známá, komerčně dostupná nebo se může připravit běžnými postupy. US patenty citované v tabulce a kdekoli v přihlášce jsou zde uvedeny formou odkazů.

Tabulka 1

Odkazy na výchozí látky

Název sloučeniny	Struktura	Odkaz	Př. č. (pokud se použije)
dihydrochlorid 4-(6-fluor-1H-indazol-3-yl)piperazinu		U.S. 4,954,503, příklad 33	11
4-(5-methoxy-1H-indazol-3-yl)piperazin		U.S. 4,954,503, příklad 10	12
4-(6-fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin		U.S. 4,355,037, příklad 35	13, 65, 90
hydrochlorid 4-(6-chlorbenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidinu		U.S. 4,355,037, příklad 40	14
hydrochlorid 3-(1,2-benzisoxazol-3-yl)-8-azabicyklo[3,2,1]-oktanu		U.S. 5,234,931, U.S. 5,340,936, U.S. 5,334, 599, Příklad 1	15

Název sloučeniny	Struktura	Odkaz	Př. č. (pokud se použije)
3-(1-piperazinyl)-1,2-benzisothiazol		J. Med. Chem., 1986, 29, 359- 369	16
4-(6-fluor-1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperidinkarboxaldehyd		Tetrahedron Letters, 1993, 34(41), 6525- 6528	17
mateát 1-(6-fluorbenzo[b]thien-3-yl)piperazinu		U.S. 5,143,923 příklad 26	18
1-[2-(trifluormethyl)-fenyl]piperazin		J. Med. Chem. 1997, 40, 2674-2687	52
3-(3-epoxymethoxyfenyl)thieno-[2,3-d]isoxazol (racemický)		U.S. 4,728,651, příklad 25	56
3-aminomethylthiofen		M. R. Bryce kol., Synthetic Metals, 1988, 26, 153-168	24, 59, 83
4-(3-chlorfenoxy)piperidin		J. Med. Chem., 1978, 21, 309- 312	89
hydrobromid 4-(6-methoxybenzo[d]isoxzaol-3-yl)piperazinu		U.S. 5,852,022, příklad 1	92
(±)-N-methyl-N-(fenylmethyl)-oxiranmethanamin		U.S. 3,336,196	112

Kapalinová chromatografie s vysokým rozlišením (HPLC - atmosférický tlak

Analýza sloučenin z příkladů pomocí chemické ionizační hmotové spektrometrie (APCI/MS)

Podmínky analýzy produktů může odborník pracující v této oblasti snadno ověřit. Běžně se použily následující podmínky, které představují typické analytické parametry.

Pokud je to uvedeno, analýza sloučenin uvedených v příkladech se prováděla za použití systému Waters HPLC a hmotového spektrometru Finnigan TSQ-700 (podmínky 1, 3, 4, 5) nebo hmotového spektrometru TSQ-710 (podmínky 2, 6) opatřeného zdrojem chemické ionizace za atmosférického tlaku (dále označováno jako "APCI"). HPLC kolony nebo patrony se získaly od YMC Inc., 3233 Burnt Mill Drive, Wilmington, NC 28403, a Waters Corporation, 34 Maple Street, Milford, MA 01757. Podmínky analýzy jsou přehledně uvedeny dále a konkrétní použité podmínky jsou uvedeny odkazem v popise příkladu.

HPLC-APCI/MS Podmínky 1:

- A) 95/5/0,1 % Voda/Acetonitril/Trifluoroctová kyselina
- B) 5/95/0,85 % Voda/Acetonitril/Trifluoroctová kyselina

Kolonou byla patrona YMCbasic (4 mm x 50 mm). Počáteční podmínky HPLC sestávají z 100 % A při průtoku 1 ml/minuta. Po nástřiku 5 μ l se použije lineární gradient tak, aby byly ve 4 minutách podmínky HPLC 100 % B. Tyto podmínky se zachovají 1,9 minuty, kdy se systém přepne zpátky na počáteční podmínky a ekvilibruje se pro další analýzu 5 minut.

HPLC-APCI/MS Podmínky 2:

- C) 95/5/0,5 % Voda/Acetonitril/Kyselina octová

D) 5/95/0,5 % Voda/Acetonitril/Kyselina octová

Kolonou byla patrona YMC ODS-A (4 mm x 50 mm). Počáteční HPLC podmínky sestávají z 70 % C a 30 % D při průtoku 1 ml/minuta. Po nástřiku 5 μ l se použije lineární gradient tak, aby ve 4 minutách byly podmínky HPLC 100 % D. Tyto podmínky se zachovávají 2 minuty, kdy se systém přepne zpět na původní podmínky a ekvilibruje se pro další analýzu.

HPLC-APCI/MS Podmínky 3:

E) 95/5/0,1 % Voda/Acetonitril/Trifluoroctová kyselina

F) 5/95/0,85 % Voda/Acetonitril/Trifluoroctová kyselina

Kolonou byla patrona YMC ODS-AQ (4 mm x 50 mm). Počáteční HPLC podmínky sestávaly z 100 % E při průtoku 1 ml/minuta. Po nástřiku 5 μ l se použil lineární gradient tak, aby ve 4 minutách byly podmínky HPLC 100 % F. Tyto podmínky se potom zachovaly 5 minut, kdy se systém přepnul zpět na původní podmínky a ekvilibroval se pro další analýzu.

HPLC-APCI/MS Podmínky 4:

G) 95/5/0,1 % Voda/Acetonitril/Trifluoroctová kyselina

H) 5/95/0,85 % Voda/Acetonitril/Trifluoroctová kyselina

Kolonou byla patrona YMC ODS-AQ (4 mm x 50 mm). Počáteční HPLC podmínky sestávaly z 100 % G při průtoku 1 ml/minuta. Po nástřiku 5 μ l se použil lineární gradient tak, aby ve 4 minutách byly podmínky HPLC 100 % H. Tyto podmínky se potom zachovaly 2 minuty, kdy se systém přepnul zpět na původní podmínky a ekvilibroval se pro další analýzu.

HPLC-APCI/MS Podmínky 5:

I) 95/5/0,1 % Voda/Acetonitril/Trifluoroctová kyselina

J) 5/95/0,85 % Voda/Acetonitril/Trifluoroctová kyselina

Kolonou byla patrona YMC ODS-AQ (4 mm x 50 mm). Počáteční HPLC podmínky sestávaly z 95 % G a 5 % J při průtoku 1 ml/minuta. Po nástřiku 5 μ l se použil lineární gradient tak, aby ve 4 minutách byly podmínky HPLC 100 % J. Tyto podmínky se potom zachovaly 2 minuty, kdy se systém přepnul zpět na původní podmínky a ekvilibroval se pro další analýzu.

HPLC-APCI/MS Podmínky 6:

K) 95/5/0,1 % Voda/Acetonitril/Trifluoroctová kyselina

L) 5/95/0,85 % Voda/Acetonitril/Trifluoroctová kyselina

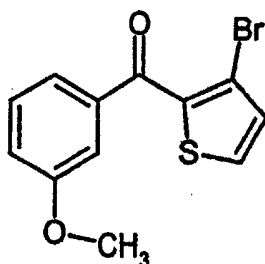
Kolonou byla patrona YMC ODS-A (4 mm x 50 mm). Počáteční HPLC podmínky sestávaly z 60 % K a 40 % L při průtoku 1 ml/minuta. Po nástřiku 5 μ l se použil lineární gradient tak, aby ve 4 minutách byly podmínky HPLC 100 % L. Tyto podmínky se potom zachovaly 4 minuty, kdy se systém přepnul zpět na původní podmínky a ekvilibroval se pro další analýzu.

Příklad 1

Příprava 3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenolu (Schéma 1, sloučenina 9)

KROK A:

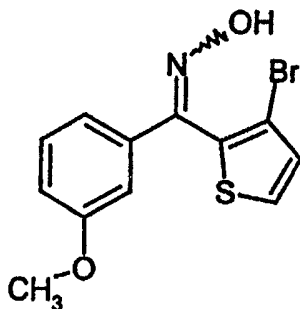
Příprava (3-bromthiofen-2-yl)(3-methoxyfenyl)methanonu (Schéma 1, sloučenina 5)



210 ml (0,44 mol) 2,1M roztoku fenyllithia v cyklohexanu se během 2 hodin přikape ke studené směsi (5 °C) 66 g (0,40 mol) 3-bromthiofenu a 400 ml etheru a získá se tak lithiovaný thiofenový meziprodukt. Ten se během 3 hodin přidá ke studené (-70 °C) směsi tetrahydrofuranu a m-methoxybenzoylchloridu, potom se reakční směs rozloží vodou a extrahuje se etherem. Ether se promyje 10 % roztokem hydroxidu sodného, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří za získání oleje. Olej se čistí pomocí kolonové chromatografie na alumině za eluce směsí hexan až 50 % etheru v hexanu. Produkt se destiluje ve vakuu a rekrystalizuje se ze směsi etheru a hexanu a získá se 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 I, sloučenina 7)

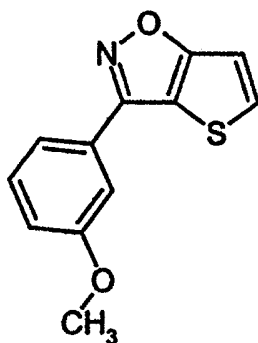


Směs 7 g (0,024 mol) (3-bromthiofen-2-yl)-(3-methoxyfenyl)methanonu, 3,09 g (0,048 mol) hydrochloridu hydroxylaminu a 40 ml pyridinu se míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se čtyři hodiny zahřívá na 100 až 105 °C. TLC analýza (dichlormethan) ukazuje, že je reakce dokončená. Reakční směs se rozloží vodou a extrahuje se třikrát etherem. Etherová fáze se promyje 3N roztokem kyseliny chlorovodíkové a vodou, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se za získání oleje, kte-

rý tuhne. Pevná látka se rekrystalizuje ze směsi etheru a hexanu a získá se 6,4 g (výtěžek 87 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 102 až 103 °C.

KROK C:

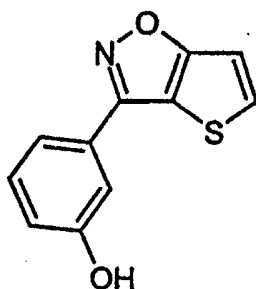
Příprava 3-(3-methoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu (Schéma I, sloučenina 8)



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 100 ml 2-ethoxyethanolu se v dusíkové atmosféře zahřívá 1 hodinu k varu na 105 až 110 °C. Přidá se 0,16 g (0,0016 mol) chloridu měďnatého a reakční směs změní barvu na tmavě hnědou. Reakční směs se zahřívá další jednu hodinu. Přidá se voda a organické podíly se extrahují do etheru. Etherová fáze se promyje vodou, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se za získání oleje. Olej se čistí pomocí kolonové chromatografie na alumině za eluce směsí 15 % etheru v hexanu a získají se bílé krystaly. Ty se rekrystalizují ze směsi etheru a hexanu a získá se 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 9)



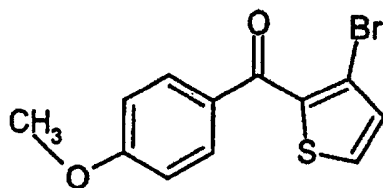
Smísí se 8 g (0,035 mol) 3-(3-methoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu a 80 g (0,69 mol) hydrochloridu pyridinu a směs se míchá v dusíkové atmosféře při 140 °C 9 hodin. Podle TLC analýzy (ethylacetát:dichlormethan) je reakce dokončená. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a nalije se do vody. Organické podíly se extrahují do směsi ethylacetátu a etheru (50:50) a promyjí se jednou 3N roztokem kyseliny chlorovodíkové, třikrát vodou, suší se nad síranem hořčatým 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 etheru a hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě oranžovo hnědé pevné látky v množství 3 g (výtěžek 40 %), která má teplotu tání 114 až 116 °C.

Příklad 2

Příprava 3-(4-hydroxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu

Krok E:

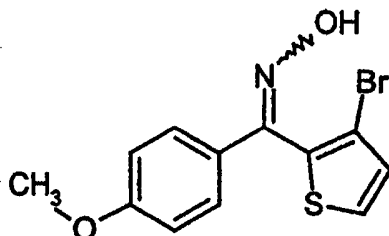
Příprava (3-brom-thiofen-2-yl)(4-methoxyfenyl)methanonu (Schéma I, sloučenina 5)



Reaguje se a míchá studený roztok (0 °C) 20 g (0,123 mol) 3-bromthiofenu a 150 ml dichlormethanu s 184 ml 1,0M roztoku chloridu titaničitého v dichlormethanu tak aby se teplota pohybovala pod 5 °C. Přikape se roztok 20,9 g (0,123 mol) 4-methoxybenzoylchloridu a 75 ml dichlormethanu takovou rychlostí, aby teplota nepřestoupila 5 °C. Směs se míchá 1 hodinu při 0 až 5 °C, potom se rozloží přidáním 100 ml ledu a 6N kyseliny chlorovodíkové tak, aby vnitřní teplota nepřekročila 10 °C. Přidá se dalších 100 ml vody, organická fáze se oddělí, promyje se vodou, suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří za získání oleje, který tuhne. Pevná látka se rekrytalizuje z etheru a získá se 19,7 g (54 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bělavých krystalů.

Krok B

Příprava oximu (3-bromthiofen-2-yl)(4-methoxyfenyl)methanonu (Schéma I, sloučenina 7)

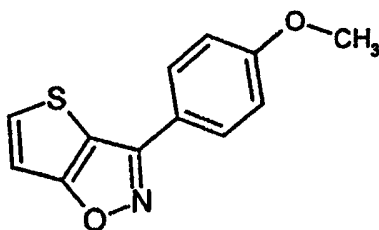


Roztok 19,65 g (0,066 mol) (3-bromthiofen-2-yl)(4-methoxyfenyl)methanonu, 6,89 g (0,099 mol) hydrochloridu hydroxylaminu a 30 ml pyridinu se míchá a zahřívá v dusíkové atmosféře 5 hodin na 85 °C. Reakční směs se nalije do směsi 120 ml vody a

180 ml toluenu a ochladí se na 0 °C. Za chlazení se přikape asi 30 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové do pH 1 až 2. Směs se filtruje a pevná látka se promyje toluenem a vodou. Fáze se oddělí a kyselá vodná fáze se extrahuje toluenem. Spojené toluenové fáze se promyjí dvakrát vodou, suší se nad síranem sodným, filtrují se a odpaří. Spojí se zbytek z toluenových extraktů s dříve získaným pevným filtračním koláčem a směs setrituruje petroletherem. Směs se filtruje a suší ve vakuu při 60 °C za získání 19,6 g (výtěžek 95 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé, pevné látky.

KROK C:

Příprava 3-(4-methoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu (Schéma I, sloučenina 8)



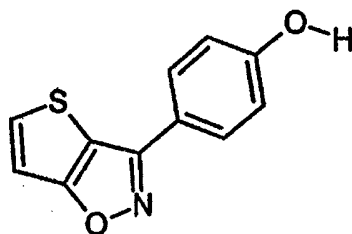
K roztoku 20 ml vody a 7,2 g (0,128 mol) hydroxidu draselného se přidá 19,6 g (0,0628 mol) oximu (3-bromthiofen-2-yl)(4-methoxyfenyl)methanonu a 200 ml 2-methoxyethanolu. Směs se míchá a potom se pod dusíkem reaguje s 1,0 g (0,0157 g, 0,25 ekvivalentu)práškové mědi. Směs se míchá a zahřívá na 60 °C čtyři hodiny a potom se nalije do směsi 800 ml vody a 450 ml dichlormethanu. Přidá se 10 ml 6N kyseliny chlorovodíkové, směs se filtruje a měď se promyje dichlormethanem a vodou. Filtrát se oddělí a organická fáze se promyje dvakrát vodou, suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu a chromatograficky se čistí na koloně aluminy za eluce směsí 4:1 heptanu a dichlormethanu a potom 3:1 heptanu a dichlormethanu. Frakce se odpaří, zbytek se trituruje

heptanem, pevná látka se odfiltruje a suší při 60 °C a získá se 9,3 g (výtěžek 64 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 93 až 94 °C.

Elementární analýza: Vypočteno pro $C_{12}H_9NO_2S$: 62,32 % C, 3,92 % H, 6,06 % N. Nalezeno 62,23 % C, 3,73 % H, 5,96 % N.

KROK D

Příprava 3-(4-hydroxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu (Schéma I, sloučenina 9)



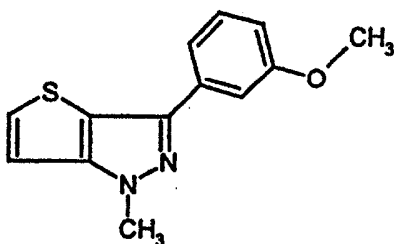
Reaguje se míchající se roztok 9,10 g (0,0394 mol) 3-(4-methoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu v 100 ml 1,2-dichlorethanu po částech s 15,74 g (0,118 mol) chloridu hlinitého. Směs se míchá 1,5 hodiny při 70 °C, ochladí se na teplotu místnosti, a slije se do směsi 50 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 160 g ledu. Směs se míchá 0,5 hodiny, filtruje se přes křemelinu, fáze se oddělí a filtrační koláč se extrahuje dichlormethanem. Dichlormethan se také použije pro extrakci vodné fáze. Organické fáze se spojí, dvakrát se promyjí vodou, suší se nad síranem sodným, filtrují se a odpaří. Surová látka se čistí pomocí flash chromatografie na silikagelu za použití gradientu směsi 1 až 2 % methanolu v dichlormethanu jako eluentu. příslušné frakce se odpaří a získá se 7,1 g (výtěžek 83 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě hnědé, pevné látky.

Příklad 3

Příprava 3-(1-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)fenolu

Kroky B a C

Příprava 3-(3-methoxyfenyl)-1-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazolu
(sloučenina 8, schéma I),

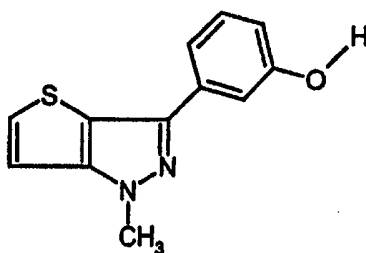


Směs 20 g (0,067 mol; příklad 1, krok A) (3-bromthiofen-2-yl)-(3-methoxyfenyl)methanonu, 134 ml ethylenglykolu a 17 g (0,37 mol) methylhydrazinu se v dusíkové atmosféře míchá 2,5 hodiny při 120 až 130 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, rozloží se 200 ml vody a extrahuje se čtyřikrát 200 ml etheru. Spojené etherové extrakty se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří za získání oleje. Olej se čistí pomocí HPLC (3:1 hexan/ethylacetát) za získání 9 g pevné látky, která se rekrystalizuje z etheru za získání 8,2 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě krystalů o teplotě tání 99 až 101 °C.

Elementární analýza: vypočteno pro $C_{13}H_{12}N_2OS$: 63,90 % C, 4,95 % H, 11,47 % N. Nalezeno: 63,63 % C, 5,03 % H, 11,52 % N.

Krok D

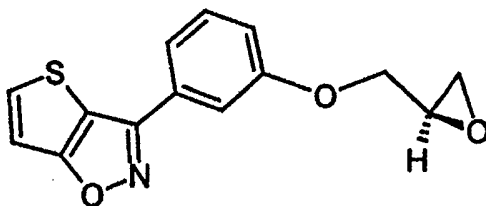
Příprava 3-(1-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)fenolu
(sloučenina 9, schéma I).



Roztok 7,5 g (0,031 mol) 3-(3-methoxyfenyl)-1-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazolu a 51 ml dichlormethanu se v dusíkové atmosféře za míchání reaguje po kapkách se 41 ml (0,041 mol) 1,0M roztoku bromidu boritého v dichlormethanu. Po 2,5 hodinách se reakční směs rozloží přidáním 50 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a 50 ml směsi etheru a ethylacetátu a obě fáze se míchají, dokud se nevyčeří. Organická fáze se promyje vodou, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří za získání oleje. Olej se čistí pomocí HPLC (silikagel, eluce směsí 10 % methanolu v dichlormethanu) za získání světle hnědé, pevné látky. Pevná látka se čistí pomocí další kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí 5 % methanolu v dichlormethanu a získá se 3,5 g (výtěžek 49 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé, pevné látky.

Příklad 4

Příprava (R)-3-(3-epoxymethoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu (sloučenina 11, schéma II) MDL 812673



Krok F, schéma II: z (2R)-(-)glycidyltosylátu:

Roztok 0,42 g (0,0019 mol, příklad 1) 3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenolu a 4 ml dimethylformamidu se v dusíkové atmosféře přikape ke směsi 0,051 g (0,0021 mol, 60% disperze v oleji) hydridu sodného a 4 ml dichlormethanu. Směs se míchá 20 minut a přidá se roztok (2R)-(-)glycidyltosylátu (nejprve se rekrytalizuje ze směsi dichlormethan/heptan) a 4 ml dimethylformamidu. Směs se míchá v dusíkové atmosféře přes noc při teplotě místnosti, nalije se do 100 ml vody a extrahuje se ethylacetá-

tem. Extrakt se suší nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se a zbytek se čistí pomocí flash chromatografie na silikagelu za eluce gradientem směsi 0 až 1 % methanolu v dichlormethanu) a izolovaný produkt se rekrystalizuje z ethanolu a získá se 0,47 g (výtěžek 89 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 86 až 87 °C; $[\alpha]_D^{20}$ -3,5 °C ($c=0,985$, chloroform). Elementární analýza: vypočteno: 61,53 % C, 4,06 % H, 5,12 % N. Načteno: 61,66 % C, 3,68 % H, 5,02 % N.

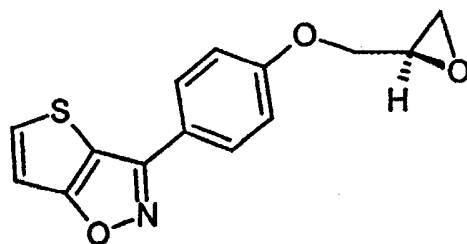
Krok F, Schéma II: z (2R)-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonátu

Roztok 1,36 g (0,0063 mol, příklad 1) 3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenolu a 14 ml suchého dimethylformamidu se přidá k míhající se suspenzi 0,27 g (0,0068 mol, 60 % v oleji) hydridu sodného ve 14 ml suchého dimethylformamidu. Směs se ochladí na 0 °C a přikape se roztok 1,62 g (0,0062 mol, rekrystalizováno dvakrát z absolutního ethanolu) (2R)-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonátu a 14 ml dimethylformamidu. Směs se míchá 0,5 hodiny při 0 °C, ohřeje se během 40 minut na teplotu místnosti a míchá se při teplotě místnosti 10 minut. Směs se naliže na led/chlorid amonný, extrahuje se etherem, promyje se 0,5N roztokem hydroxidu sodného a solankou, suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se za získání bílé, pevné látky. Pevná látka se čistí pomocí flash chromatografie na silikagelu rozpuštěním v ethylacetátu, nanesením na kolonu a elucí směsí 25 % ethylacetátu v heptanu za získání 1,15 g (výtěžek 68 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé, pevné látky. Čistota >98% ee podle chirální HPLC (Chiralcel OD kolona, 0,75 ml/min, 90 % heptan/10 % isopropylalkohol, UV detektor (237 nm)). Látka se může rekrystalizovat z absolutního ethanolu.

Příklad 5

Příprava (R)-3-(4-epoxymethoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu
(sloučenina 11, schéma II)

MDL 812943



Krok F, Schéma II

V dusíkové atmosféře, při teplotě místnosti se 0,95 g (0,039 mol, 1,2 ekvivalentu, 60% disperze v oleji) hydridu sodného přidá k míchajícímu se roztoku 7,1 g (0,0329 mol, příklad 2) 3-(4-hydroxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu a 50 ml dimethylformamidu. Po 20 minutách se přikape roztok (2R)-(-)glycidyltosylátu a 35 ml dimethylformamidu a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Nalije se do 700 ml ledu, míchá se 20 minut, filtruje se a promyje se vodou. Pevná látka se rozpustí v dichlormethanu, promyje se solankou, suší se nad sírname sodným, filtruje se a odpaří se. Surová látka se čistí pomocí preparativní HPLC (silikagel, gradient směsí 0 až 1 % methanolu v dichlormethanu), příslušné frakce se spojí a odpaří a rekrystalizují se z ethylacetátu a získá se 5,6 g (výtěžek 62 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 130 až 133 °C, $[\alpha]_D^{20} -5,1^\circ$ ($c=0,59$, chloroform).

Elementární analýza: vypočtena pro $C_{14}H_{11}NO_3S$: 61,53% C, 4,06%H, 5,12%N. Nalezeno: 61,36%C, 3,98%H, 5,06%N.

Příklad 6

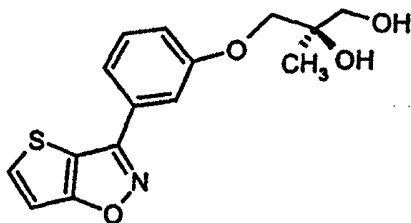
Příprava (R)-3-[3-(2-methyloxiranylmethoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu (sloučenina 11, schéma II)

MDL 812724

Krok G, Schéma II

Příprava (R)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)-propan-1,2-diolu (sloučenina 13, schéma II)

MDL 812722

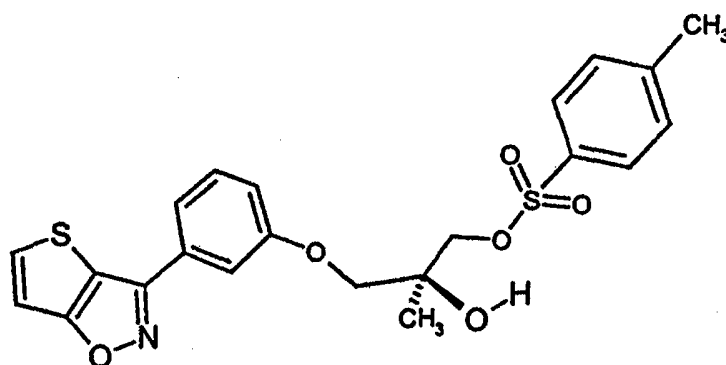


2,83 g (0,0253 mol t-butoxidu draselného se po malých částech přidá k 5,5 g (0,0253 mol, příklad 1) 3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenolu a 50 ml dimethylformamidu a potom se přidá 2,0 g (0,00843 mol) (2S)-(+)-2-methylglycidyl-4-nitrobenzoátu (Aldrich Chemical Company). Směs se míchá 30 minut, ohřeje se na 50 °C a míchá se dvě hodiny. Směs se ochladí na teplotu místnosti, nalije se do 100 ml vody a extrahuje se mezi 500 ml ethylacetátu a 500 ml vody. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje dvakrát 300 ml ethylacetátu. organické fáze se spojí, suší se nad síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří se ve vakuu. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 18:1 dichlormethan:methanol a příslušné frakce se odpaří za získání 2,7 g tmavého oleje. Olej se trituruje směsí dichlormethan/hexan a získá se 2,0 g (výtěžek 78 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě hnědé, pevné látky o teplotě tání 97 až 98 °C. MS (chemická ionizace, CH₄) MH⁺ 306.

Elementární analýza: vypočteno pro $C_{15}H_{15}NO_4S$: 59,00% C, 4,95%H, 4,59%N. Nalezeno: 59,23%C, 4,73%H, 4,51 %N.

Krok H, Schéma II

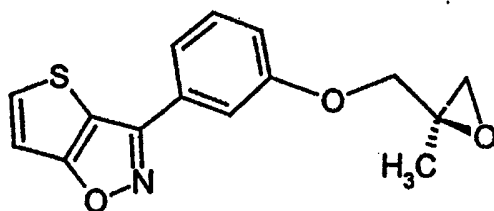
Příprava (S)-2-hydroxy-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propylesteru toluen-4-sulfonové kyseliny (sloučenina 14, schéma II)



Roztok 1,95 g (0,0064 mol) (R)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-1,2-diolu a 20 ml dichlormethanu se reaguje s 2,44 g (0,0127 mol) p-toluensulfonylchloridu a potom s 1,0 ml (0,013 mol) pyridinu. Reakční směs se míchá 48 hodin při teplotě místnosti, zředí se 200 ml dichlormethanu a promyje se 200 ml 2N kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí pomocí flash chromatografie na silikagelu za eluce směsí 1:2 ethylacetát:petrolether a získá se 2,45 g monotosylátu uvedeného v názvu.

Krok I, Schéma II

Příprava (R)-3-[3-(2-methyloxiranylmethoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu (sloučenina 11, schéma II)



0,67 g (0,006 mol) t-butoxidu draselného se po malých částech přidá ke studenému (0 °C) míchajícímu se roztoku 2,45 g (0,00533 mol) (S)-2-hydroxy-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)propylesteru toluen-4-sulfonové kyseliny a 40 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá 1 hodinu při 0 °C a extrahuje se mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se ve vakuu. Zbytek se rekrystalizuje ze směsi etheru a hexanu a získá se 1,33 g (výtěžek 87 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 84 až 85 °C. MS (chemická ionizace, CH₄) MH⁺ 288.

Elementární analýza: vypočteno pro C₁₅H₁₃NO₃S: 62,70%C, 4,56%H, 4,87%N; nalezeno: 62,21 %C, 4,41 %H, 4,70%N.

Příklad 7

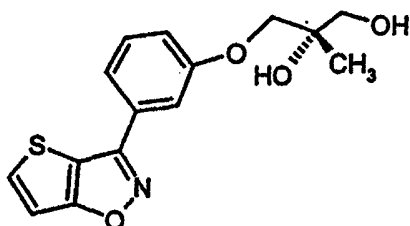
Příprava (S)-3-[3-(2-methyloxiranylmethoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu (sloučenina 11, schéma II)

MDL 813101

Krok G, Schéma II

Příprava (S)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)-propan-1,2-diolu (sloučenina 13, schéma II)

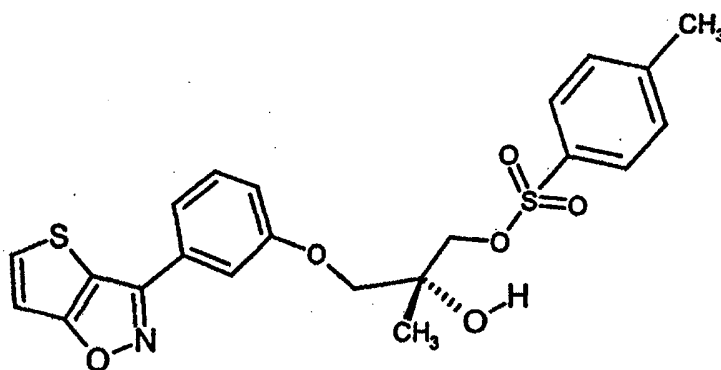
MDL 812722



14,2 g (0,126 mol) t-butoxidu draselného se v dusíkové atmosféře po malých částech přidá k míchajícímu se roztoku 27,5 g (příklad 1, 0,126 mol) 3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenolu a 200 ml dimethylformamidu. Po 10 minutách se přidá 10,0 g (0,00422 mol, Aldrich Chemical Company) (2R)-(-)-2-methylglycidyl-4-nitrobenzoátu a promyje se 50 ml dimethylformamidu. Směs se zahřívá na 50 °C a míchá se dvě hodiny. Nalije se do 1200 ml ledové vody a extrahuje se ethylacetátem (aby se usnadnilo oddělení, přidá se chlorid amonný). Organická fáze se oddělí, suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za eluce směsí 4 až 7 % methanolu v dichlormethanu a příslušné frakce se odpaří. Zbytek se znovu čistí pomocí preparativní chromatografie (silikagel, eluce 3 až 5 % methanolu v dichlormethanu) a získá se 6,8 g (výtěžek 53 %) hnědé, pevné látky.

Krok H, Schéma II

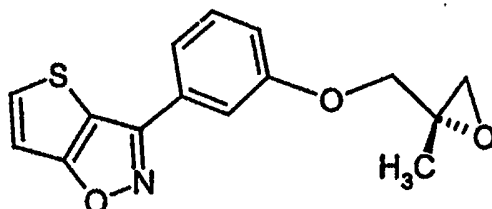
Příprava (R)-2-hydroxy-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylphenoxy)propyesteru toluen-4-sulfonové kyseliny (sloučenina 14, Schéma II)



Míchající se roztok 6,70 g (0,00219 mol) (S)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-1,2-diolu a 75 ml dichlormethanu se v dusíkové atmosféře reaguje s 8,37 g (0,0439 mol) p-toluensulfonylchloridu a potom s 3,47 g (0,0439 mol) pyridinu. Směs se míchá 48 hodin při teplotě místnosti v dusíkové atmosféře, zředí se 200 ml dichlormethanu a promyje se dvakrát 1N kyselinou chlorovodíkovou. Organické fáze se oddělí, suší se nad síranem sodným, filtrují se a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí pomocí preparativní HPLC na silikagelu za eluce směsí 0 až 5 % methanolu v dichlormethanu a získá se 6,8 g (výtěžek 67 %) monotosylátu uvedeného v názvu ve formě hnědého oleje.

Krok I, Schéma II

Příprava (S)-3-[3-(2-methyloxiranylmethoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu (sloučenina 11, schéma II)



1,99 g (0,0178 mol) t-butoxidu draselného se po malých částech, v dusíkové atmosféře přidá k míchajícímu se studenému (0 °C) roztoku 6,80 g (0,0148 mol) (R)-2-hydroxy-2-methyl-3-

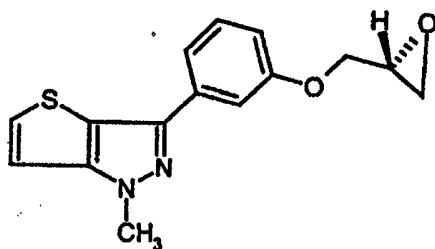
(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propylesteru toluen-4-sulfonové kyseliny a 75 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 30 minut při 0 °C, nalije se do 300 ml vody a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se oddělí, suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se ve vakuu. Získaná žlutá pevná látka se rekrystalizuje z ethylacetátu a získá se 4,1 g (výtěžek 96 %) epoxidu uvedeného v názvu o teplotě tání 85 až 86 °C, $[\alpha]_D^{20} -8,37^\circ$ ($c=0,645$, chloroform); chirální HPLC (Chiracel OD kolona, 90:10 heptan:isopropylalkohol, 0,75 ml/min., UV detekce při 237 nm) 94,4 % ee.

Elementární analýza: vypočteno pro $C_{15}H_{13}NO_3S$: 62,70%C, 4,56%H, 4,87%N; nalezeno: 62,60%C, 4,52%H, 4,76%N.

Příklad 8

Krok F, Schéma II

Příprava (R)-1-methyl-3-(3-oxiranylmethoxyfenyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazolu (sloučenina 11, schéma II)



0,14 g (0,0059 mol) hydridu sodného se při 0 °C v dusíkové atmosféře přidá k míchajícímu se roztoku 1,13 g (0,0049 mol) 3-(1-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)fenolu (příklad 3) a 50 ml dimethylformamidu. Směs se míchá 15 minut a přidá se 1,12 g (0,0049 mol, Aldrich Chemical Company) (R)-(-)-glycidyltosylátu a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Nalije se do 400 ml vody, přidá se malé množství chloridu amonného a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se su-

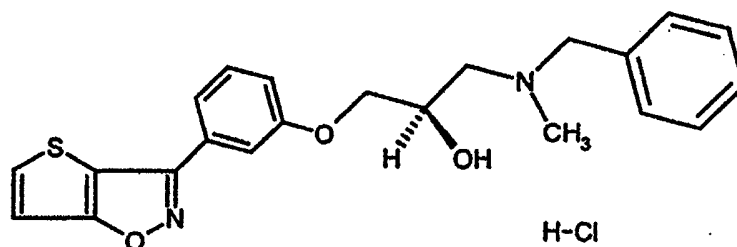
ší nad síranem sodným, filtruje se a extrakt se odpaří a zbytek se čistí pomocí flash chromatografie na silikagelu za eluce dichlormethanem a potom směsí 2 % methanolu v dichlormethanu. Po odpaření příslušných frakcí se získá 0,85 g (výtěžek 60 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé, pevné látky.

Příklad 9

Krok J, Schéma II

Příprava hydrochlorid (2R)-1-[(N-benzyl-N-methyl)amino]-3-[3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]-2-propanolu (sloučenina 1a, schéma II)

MDL 812684



0,47 g (0,0039 mol, Aldrich Chemical Company) N-benzyl-N-methylaminu se přidá k suspenzi 0,902 g (0,0033 mol) (R)-3-(3-epoxymethoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu (příklad 4) a 11,5 ml 95% ethanolu. Suspenze se míchá 0,5 hodiny při 60 °C a potom se míchá 0,5 hodiny při 80 °C. Roztok se odpaří za získání oleje, který se rozpustí v ethylacetátu a čistí se pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za eluce směsí 25 % ethylacetátu v heptanu. Příslušné frakce se spojí a odpaří se za získání 0,98 g (výtěžek 75 %) oleje. Podle HPLC analýzy na koloně Chiracel OJ (237 nM, 0,75 ml/min., 70 % heptan/30 % (0,5 % diethylaminu v ethanolu) je enantiomerní výtěžek 98 % ee. Olej se převede na hydrochlorid pomocí etherického roztoku chlorovodíku, suší se ve vysokém vakuu a rekrystalizuje se

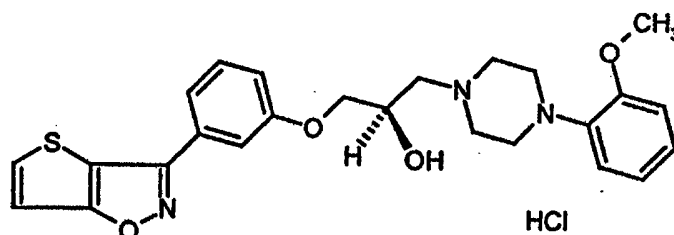
z isopropanolu a získá se sloučenina uvedená v názvu o teplotě tání 150 až 152 °C, $[\alpha]_D^{21} +22,1^\circ$ ($c=1,07$, methanol); MS (chemická ionizace, CH_4) MH^+ 395. Elementární analýza: vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$: 61,32%C, 5,38%H, 6,50%N; nalezeno: 61,14%C, 5,28%H, 6,43%N.

Příklad 10

Krok J, Schéma II

Příprava hydrochloridu (2R)-1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu (sloučenina 1a, schéma II)

MDL 812828



1,12 g (0,010 mol) t-butoxidu draselného se přidá k míchajícímu se, ochlazenému (10 °C) roztoku 2,17 g (0,010 mol, příklad 1) 3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenolu a 30 ml N-methylpyrrolidinonu. Po 0,5 hodině se směs ochladí na 0 až 5 °C a přidá se 2,59 g (0,010 mol, 99 % ee, Aldrich Chemical Company) (2R)-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonátu. Po 2 hodinách se přidá 0,2 ekvivalentu t-butoxidu draselného a 0,1 ekvivalentu (2R)-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonátu a směs se míchá 2 hodiny, kdy je reakce dokončená z 96 % (reakce se sleduje pomocí HPLC [Waters μ -Bondpack C-18 kolona, 0,1N mravenčnan amonný/acetónitril (40:60), průtok 1 ml/min., UV detekce při 240 nm]. Roztok (R)-3-(3-epoxymethoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu se reaguje s 5,80 g (0,030 mol, Aldrich Chemical Company) 1-

(2-methoxyfenyl)piperazinu a směs se šest hodin zahřívá na 70 °C. Reakční směs se ochladí na 23 °C, nalije se do 300 ml vody a extrahuje se jedenkrát 300 ml a dvakrát 100 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se promyjí 3,50 ml 5% roztoku chloridu sodného, suší se nad uhličitanem draselným, filtrují se a odpaří ve vakuu. Zbytek se dvakrát čistí pomocí chromatografie na silikagelu za eluce ethylacetátem a získá se 4,15 g (výtěžek 89 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě volné báze. Ta se převede na hydrochlorid reakcí volné báze rozpuštěné v 20 ml absolutního ethanolu s 0,74 ml 37% roztoku chlorovodíku při 25 °C. Suspenze se odpaří na 10 ml konečného objemu, ochladí se na -20 °C na dobu 0,5 hodiny, izoluje se a filtrační koláč se suší 4 hodiny při 90 °C za získání 3,55 g (výtěžek 79 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 179 až 181 °C, >98% ee podle HPLC, MS (chemická ionizace, CH₄), MH⁺ 466; NMR (DMSO-d₆) a IČ (KBr) odpovídají struktuře sloučeniny uvedené v názvu.

Elementární analýza: vypočteno pro C₂₅H₂₇N₃O₄S.HCl: 59,81 %C, 5,62%H, 8,37%N; nalezeno: 59,53%C, 5,51 %H, 8,18%N.

Příklady 11-22

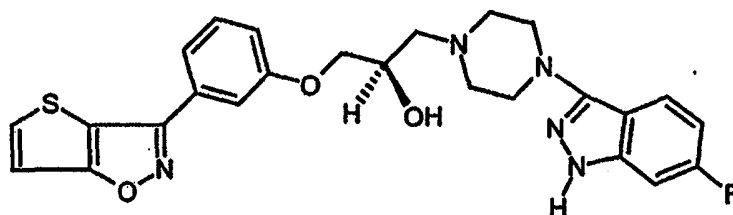
Krok J, Schéma II

Sloučeniny z příkladů 11 až 22 se připraví podle stejného postupu pomocí techniky paralelní syntézy. Experimentální podmínky jsou popsány podrobně v příkladu 11, přičemž všechny variace postupů jsou poznamenány přímo u příkladů 12 až 22.

Příklad 11

Příprava (2R)-1-[4-(6-fluor-1H-indazol-3-yl)piperazin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813301



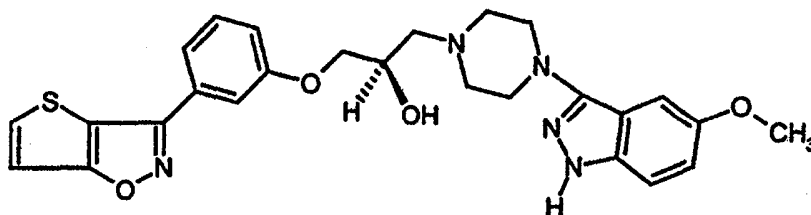
6 ml roztoku 0,22 g (0,008 mol, příklad 4) (R)-3-(3-epoxymethoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu ve směsi acetonitril-voda (4:1) se přidá ke směsi 0,37 g (0,0012 mol, příprava popsaná v U.S. 4,954,503, příklad 33) dihydrochloridu 4-(6-fluor-1H-indazol-3-yl)piperazinu a 0,40 g (0,0029 mol) uhličitanu draselného a směs se třepa 4,5 a zahřívá se na 70 °C. Směs se nechá ochladnout přes noc na teplotu místnosti a odpaří se pod dusíkem za odstranění acetonitrilu. Zbytek se extrahuje přidáním 5 ml ethylacetátu a 2 ml vody, fáze se oddělí a znovu se extrahuje 5 ml ethylacetátu. Organická fáze se suší nad síranem sodným, filtruje se a odpaří. Zbytek se čistí pomocí 5 g silikagelové patrony SepPak za eluce ethylacetátem. Příslušné frakce se znovu čistí na 5g silikagelové patroně SepPak za eluce směsí heptan:ethylacetát (1:2) a potom ethylacetát za získání 0,32 g (výtěžek 81 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 97 až 99 °C, LC/MS (APCI), m/e 494 (MH⁺), retenční čas 4,21 min.

Elementární analýza: vypočteno pro C₂₅H₂₄FN₅O₃S: 60,84%C, 4,90%H, 14,19%N; nalezeno: 60,47%C, 4,85%H, 13,79%N.

Příklad 12

Příprava (2R)-1-[4-(5-methoxy-1H-indazol-3-yl)piperazin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)propan-2-olu

MDL 813302



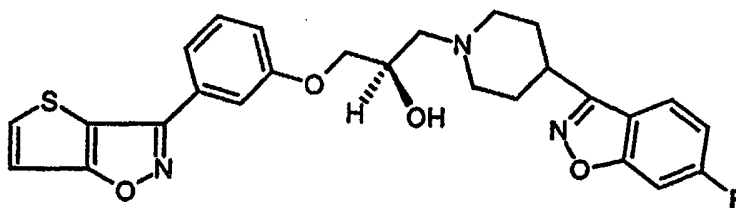
Postupuje se podle způsobu popsaného v příkladu 11 za použití 4-(5-methoxy-1H-indazol-3-yl)piperazinu jako volné báze, bez uhličitanu draselného a získá se 0,29 g (výtěžek 72 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 84 až 86 °C, LC/MS (APCI) m/e 506 (MH⁺), retenční čas 4,15 min.

Elementární analýza: vypočteno pro C₂₆H₂₇N₅O₄S: 61,77%C, 5,38%H, 13,85%N; nalezeno: 61,37%C, 5,15%H, 13,66%N.

Příklad 13

Příprava (2R)-1-[4-(6-fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813303

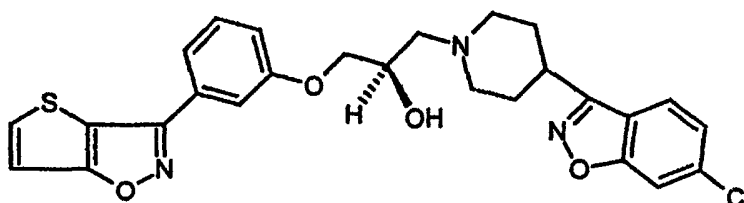


Postupuje se podle způsobu popsaného v příkladu 11 za použití 4-(6-fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidinu jako volné báze, bez použití uhličitanu draselného a získá se 0,34 g (výtěžek 86 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI) m/e 494 (MH⁺), retenční čas 4,28 min.

Příklad 14

Příprava (2R)-1-[4-(6-chlorbenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813304

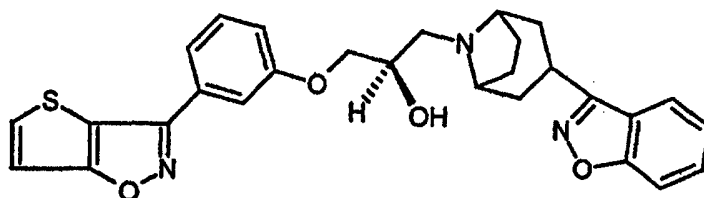


Postupuje se podle způsobu popsaného v příkladu 11 za použití hydrochloridu 4-(6-chlorbenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidinu s 0,20 g (0,0015 mol) uhličitanu draselného. Sraženina se po ochlazení reakční směsi filtruje, filtrát se extrahuje, sraženina se spojí s organickým extraktem a pokračuje se podle postupu popsaného v příkladu 11 a získá se 0,37 g (výtěžek 91 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI) m/e 510 (MH⁺), retenční čas 4,37 min.

Příklad 15

Příprava (2R)-1-(3-benzo[d]isoxazol-3-yl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-8-yl)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813305



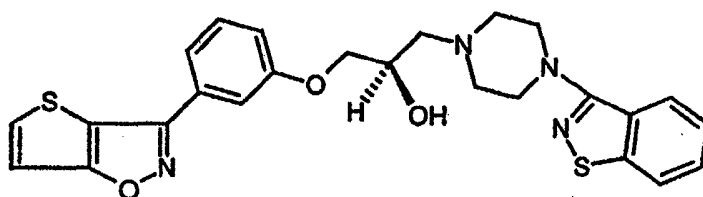
Postupuje se podle způsobu popsaného v příkladu 11 za použití hydrochloridu 3-(1,2-benzisoxazol-3-yl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-8-yl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu s 0,20 g (0,0015 mol) uhličitanu draselného a získá se

0,24 g (výtěžek 60 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI) m/e 502 (MH⁺), retenční čas 4,29 min.

Příklad 16

Příprava (2R)-1-(4-benzo[d]isothiazol-3-ylpiperazin-1-yl)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813306

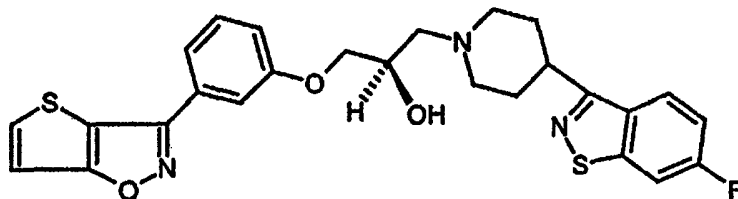


Postupuje se podle způsobu popsaného v příkladu 11 za použití 3-(1-piperazinyl)-1,2-benzisothiazolu ve formě volné báze. Po ochlazení reakční směsi se sraženina filtruje, filtrát se extrahuje, sraženina se spojí s organickým extraktem a pokračuje se podle postupu popsaného v příkladu 11 a získá se 0,35 g (89 %) sloučeniny uvedené v názvu; LC/MS (APCI) m/e 493 (MH⁺), retenční čas 4,32 min.

Příklad 17

Příprava (2R)-1-[4-(6-fluorbenzo[d]isothiazol-3-yl)piperdin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813307

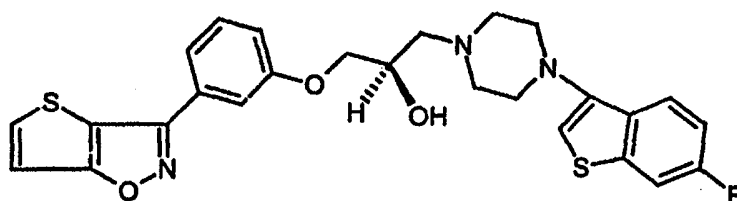


Roztok 12 g (0,045 mol) 4-(6-fluor-1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperidinkarboxaldehydu (Tetrahedron Lett., 1993, 34, 6525-6528), 3N kyselina chlorovodíková a 100 ml ethanolu se tři hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti, přidá se voda a míchání pokračuje za chlazení ledovou lázní za přidávání vodného roztoku hydroxidu sodného do bazické reakce směsi. Směs se extrahuje ethylacetátem, extrakt se promyje vodou, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří za získání oleje, který tuhne stáním a získá se 9,2 g 6-fluor-3-(4-piperidinyl)-1,2-benzisothiazolu. 6-fluor-3-(4-piperidinyl)-1,2-benzisothiazol se reaguje za podmínek popsaných v příkladu 11 a získá se 0,25 g (výtěžek 61 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI) m/e 510 (MH⁺), retenční čas 4,38 min.

Příklad 18

Příprava (2R)-1-[4-(6-fluorbenzo[b]thiofen-3-yl)piperazin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813308

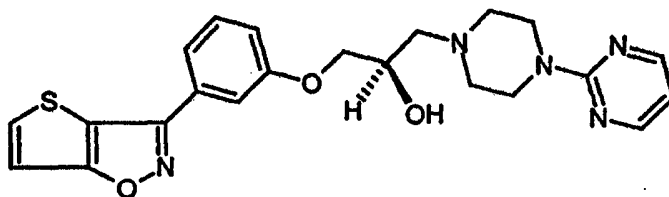


Postupuje se podle způsobu popsaného v příkladu 11 za použití maleátu 1-(6-fluorbenzo[b]thien-3-yl)piperazinu a 0,20 g (0,0015 mol) uhličitanu draselného a získá se 0,38 g (výtěžek 93 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI) m/e 510 (MH⁺), retenční čas 4,44 min.

Příklad 19

Příprava (2R)-1-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813309

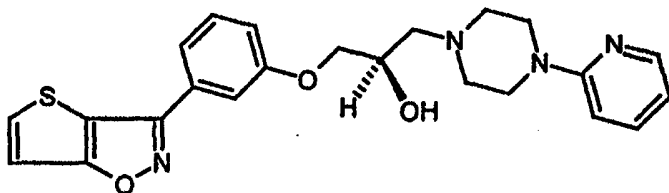


Postupuje se podle způsobu popsaného v příkladu 11 za použití 0,29 g (0,0012 mol, Aldrich Chemical Company) dihydrochloridu 1-(2-pyrimidyl)piperazinu a 0,40 g (0,0029 mol) uhličitanu draselného a získá se 0,28 g (výtěžek 80 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI) m/e 438 (MH⁺), retenční čas 4,04 min.

Příklad 20

Příprava (2R)-1-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813310

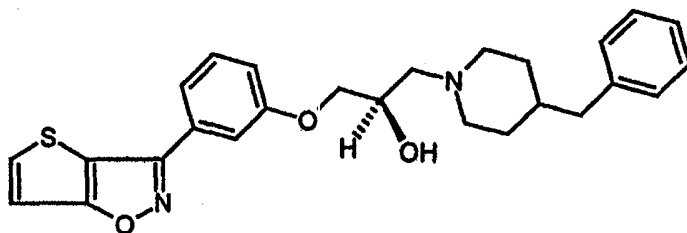


Postupuje se podle způsobu popsaného v příkladu 11 za použití 0,20 g (0,0012 mol, Aldrich Chemical Company) 1-(2-pyridyl)piperazinu a získá se 0,29 g (výtěžek 83 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI) m/e 437 (MH⁺), retenční čas 3,41 min.

Příklad 21

Příprava (2R)-1-(4-benzylpiperidin-1-yl)-3-(3-thieno[2,3-d]-isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813312

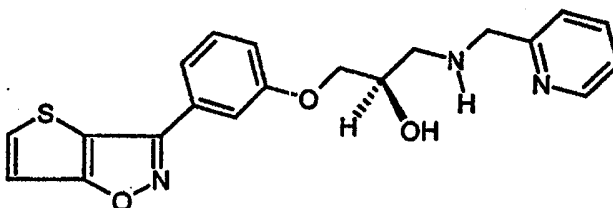


Postupuje se podle způsobu popsaného v příkladu 11 za použití 0,21 g (0,0012 mol, Aldrich Chemical Company) 4benzylpiperidinu a získá se 0,31 g (výtěžek 86 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI) m/e 449 (MH⁺), retenční čas 4,39 min.

Příklad 22

Příprava (2R)-1-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813313



Postupuje se podle způsobu popsaného v příkladu 11 za použití 0,44 g (0,004 mol, Aldrich Chemical Company) 2-(aminomethyl)pyridinu a získá se 0,24 g (výtěžek 79 %) sloučeniny uvedené v názvu, tenkovrstvá chromatografie na silikagelu (ethylacetát: methanol 19:1) R_f 0,10; LC/MS (APCI) m/e 382 (MH⁺), retenční čas 4,0 min.

Příklady 23 až 26

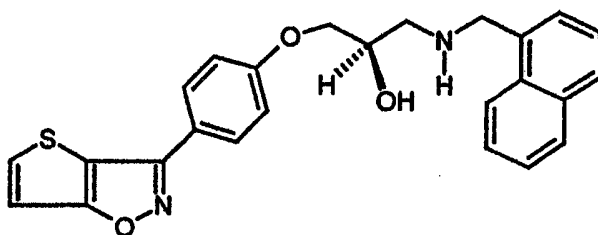
Krok J, Schéma II

Sloučeniny z příkladů 23 až 26 se připraví ve stejném měřítku pomocí techniky paralelní syntézy. experimentální podmínky jsou podrobně popsány v příkladu 23 a jakékoli variace postupů jsou uvedeny přímo u příkladů 24 až 26.

Příklad 23

Příprava (2R)-1-[(naftalen-1-ylmethyl)amino]-3-(4-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813117

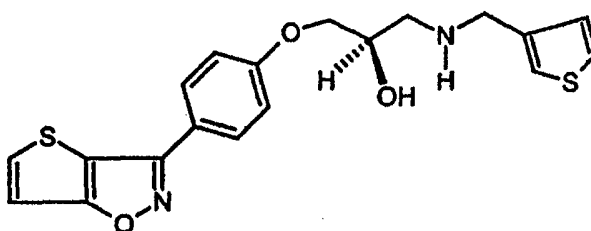


připraví se roztok 0,129 g (0,000823 mol, Aldrich Chemical Company) 1-naftalenmethylaminu v dostatečném množství ethanolu, aby se získaly 3 ml roztoku (0,2774 M). Tento roztok se přidá k roztoku 0,15 g (0,000549 mol, příklad 5) (R)-3-(4-epoxymethoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu a 3 ml ethanolu. reakční směs se třepe v atmosféře argonu za varu pod zpětným chladičem 4 hodiny. Reakční směs se ochladí a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí pomocí flash chromatografie na 40 g silikagelu za eluce gradientem směsi 3 % methanolu v dichlormethanu, 5 % methanolu v dichlormethanu, 10 % methanolu v dichlormethanu a nakonec 85:15:1 dichlormethanu:methanolu:hydroxidu amonného. Příslušné frakce se spojí a odpaří a získá se 0,0925 g (výtěžek 39 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 431 (MH⁺), retenční čas 2,31 min.

Příklad 24

Příprava (2R)-1-(4-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)-3-[(thiofen-3-ylmethyl)amino]propan-2-olu

MDL 813127

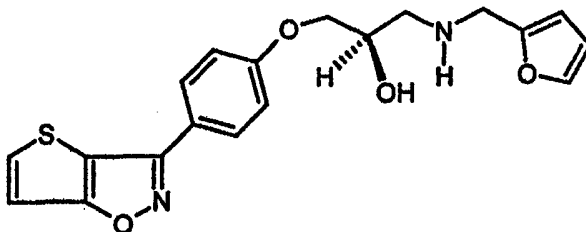


Podle postupu pospaného v M. R. Bryce a kol., *Synthetic Metals* (1988), 26, 153-168 se připraví hydrochlorid 3-(aminomethyl)-thiofenu. 0,000823 mol hydrochloridu 3-(aminomethyl)thiofenu se kondenzuje s 0,000549 mol epoxidu z příkladu 5 a mírným přebytkem triethylaminu za podmínek popsanych v příkladu 23 a získá se 0,103 g (výtěžek 49 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 387 (MH⁺), retenční čas 1,43 min.

Příklad 25

Příprava (2R)-1-[(furan-2-ylmethyl)amino]-3-(4-thieno[2,3-d]-isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813128



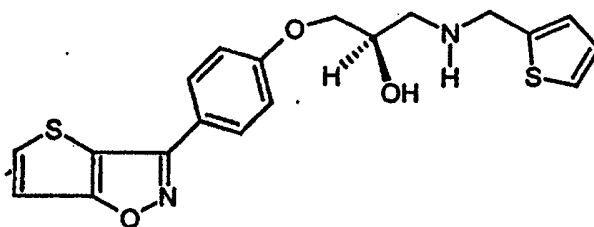
Kondenzuje se 0,000823 mol furfurylaminu s 0,000549 mol epoxidu z příkladu 5 za podmínek popsanych v příkladu 23 a získá se

0,148 g (výtěžek 73 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 371 (MH⁺), retenční čas 1,15 min.

Příklad 26

Příprava (2R)-1-(4-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)-3-[(thiofen-2-ylmethyl)amino]propan-2-olu

MDL 813129

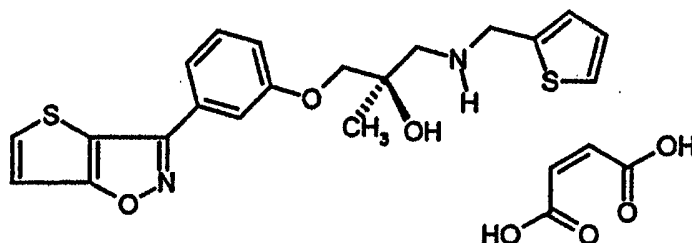


Kondenzuje se 0,000823 mol 2-(aminomethyl)thiofenu s 0,000549 mol epoxidu z příkladu 5 za podmínek popsanych v příkladu 23 a získá se 0,166 g (výtěžek 78 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 387 (MH⁺), retenční čas 1,35 min.

Příklad 27

Příprava maleátu (2R)-2-methyl-1-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)-3-(thienofen-2-ylmethyl)aminopropan-2-olu

MDL 812726, MDL 813035



Roztok 0,25 g (0,00105 mol, příklad 6) (R)-3-[3-(2-methyloxiranylmethoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu a 5 ml acetonitrilu se při teplotě místnosti reaguje s 0,0985 g (0,00105 mol) tet-

rafluoroborátu lithného a potom se přidá 108 μl (0,00105 mol) 2-(aminomethyl)thiofenu. Reakční směs se míchá přes noc, zředí se 100 ml ethylacetátu a promyje se 50 ml vody. Fáze se oddělí, organická fáze se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Po čištění pomocí flash chromatografie na silikagelu za eluce směsí dichlormethan:methanol 9:1 a odpaření příslušných frakcí se získá 0,20 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě volné báze. Volná báze se reaguje s kyselinou maleinovou a rekrystalizuje se za získání 0,27 g (výtěžek 50 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 120 až 121 °C; MS (Cl, CH₄), m/e 401 (MH⁺).

Elementární analýza: vypočteno pro C₂₄H₂₄N₂O₇S₂: 55,80%C, 4,68% H, 5,42%N; nalezeno: 55,59%C, 4,60%H, 5,24%N.

Příklady 28 až 40

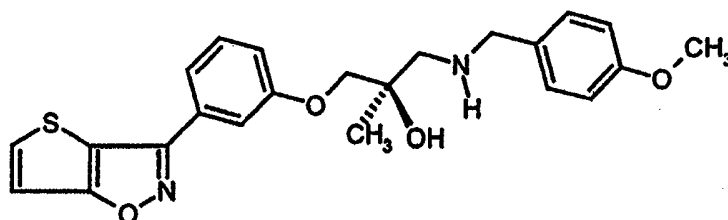
Krok J, Schéma II

Sloučeniny z příkladů 28 až 40 se připraví ve stejném měřítku pomocí techniky paralelní syntézy. Experimentální podmínky jsou popsány podrobně v příkladu 28 a jakékoli variace postupu jsou uvedeny u každého konkrétního příkladu 29 až 40.

Příklad 28

Příprava (2R)-1-(4-methoxybenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813022

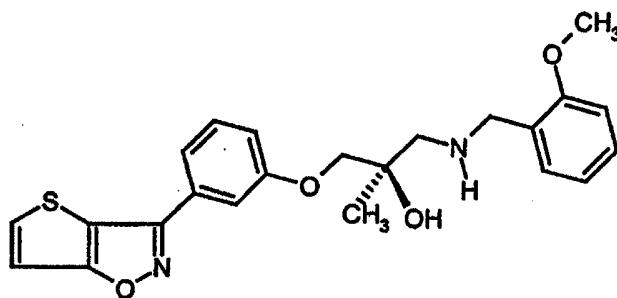


1 ml roztoku 0,048 g (0,00035 mol, Aldrich Chemical Company) 4-methoxybenzylaminu v ethanolu se přidá k 3 ml roztoku 0,10 g (0,00035 mol) (R)-3-[3-(2-methyloxirany(methoxy)fenyl]-thieno[2,3-d]isoxazolu (příklad 6) a ethanolu. Reakční směs se třepe v atmosféře argonu za varu pod zpětným chladičem čtyři hodiny v Bohdanově aparatuře. Reakční směs se ochladí a odpaří ve vakuu. Zbytek se čistí pomocí flash chromatografie (Waters SepPak, silikagel) za eluce postupným gradientem směsi 2:1 heptan:ethylacetát a potom 10:1 dichlormethan:methanol a po odpaření se získá 0,063 g (výtěžek 42 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 29

Příprava (2R)-1-(2-methoxybenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813023

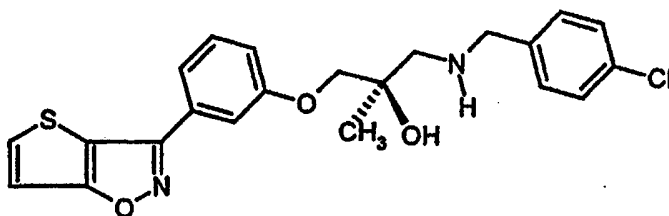


Za podmínek popsanych v příkladu 28 se kondenzuje 0,00035 mol (Aldrich Chemical Company) 2-methoxybenzylaminu s 0,00035 mol epoxidu z příkladu 6 a získá se 0,061 g (výtěžek 40 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 30

Příprava (2R)-1-(4-chlorbenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813024

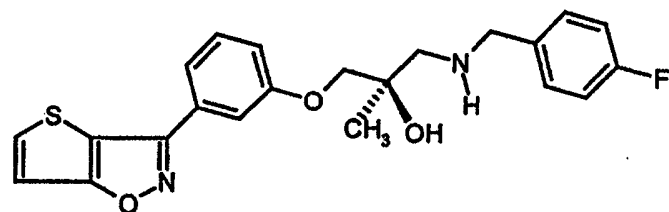


Za podmínek popsaných v příkladu 28 se kondenzuje 0,00035 mol 4-chlorbenzylaminu (Aldrich Chemical Company) s 0,00035 mol epoxidu z příkladu 6 a získá se 0,063 g (výtěžek 42 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 31

Příprava (2R)-1-(4-fluorbenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)phenoxy)propan-2-olu

MDL 813025

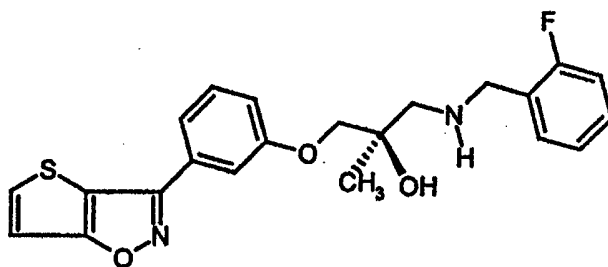


Za podmínek popsaných v příkladu 28 se kondenzuje 0,00035 mol 4-fluorbenzylaminu (Aldrich Chemical Company) s 0,00035 mol epoxidu z příkladu 6 a získá se 0,051 g (výtěžek 35 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 32

Příprava (2R)-1-(2-fluorbenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)phenoxy)propan-2-olu

MDL 813026

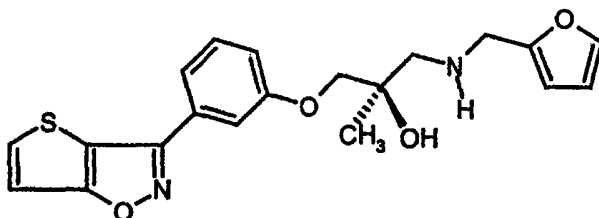


Za podmínek popsaných v příkladu 28 se kondenzuje 0,00035 mol 2-fluorbenzylaminu (Aldrich Chemical Company) s 0,00035 mol epoxidu z příkladu 6 a získá se 0,045 g (výtěžek 31 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 33

Příprava (2R)-1-[(furan-2-ylmethyl)amino]-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813027

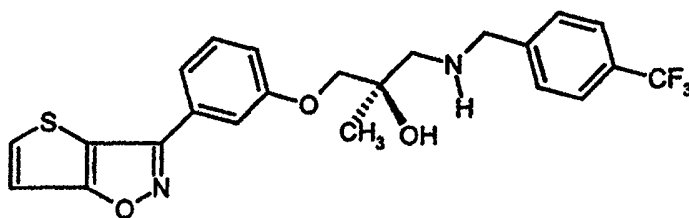


Za podmínek popsaných v příkladu 28 se kondenzuje 0,00035 mol furfurylaminu (Aldrich Chemical Company) s 0,00035 mol epoxidu z příkladu 6 a získá se 0,049 g (výtěžek 36 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 34

Příprava (2R)-2-methyl-1-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)-3-(4-trifluormethylbenzylamino)propan-2-olu

MDL 813028

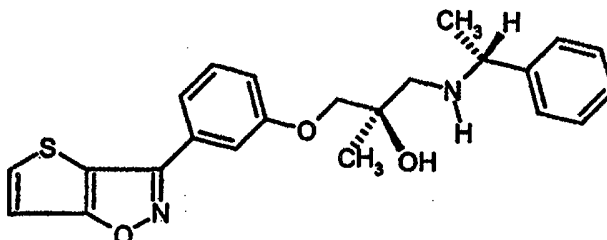


Za podmínek popsanych v příkladu 28 se kondenzuje 0,00035 mol 4-(trifluormethyl)benzylaminu (Aldrich Chemical Company) s 0,00035 mol epoxidu z příkladu 6 a získá se 0,067 g (výtěžek 41 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 35

Příprava (2R)-2-methyl-1-(1-(R)-fenylethylamino)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol)-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813029

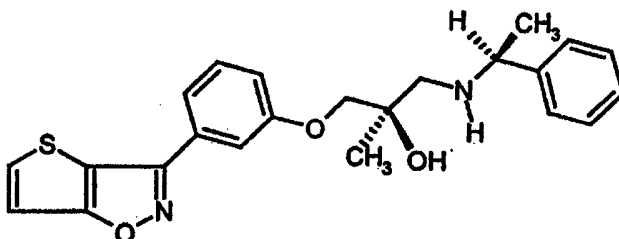


Za podmínek popsanych v příkladu 28 se kondenzuje 0,00035 mol (R)-(+)- α -methyl)benzylaminu (Aldrich Chemical Company) s 0,00035 mol epoxidu příkladu 6 a získá se 0,067 g (výtěžek 57 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 36

Příprava (2R)-2-methyl-1-[1-(S)-fenylethylamino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol)-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813030

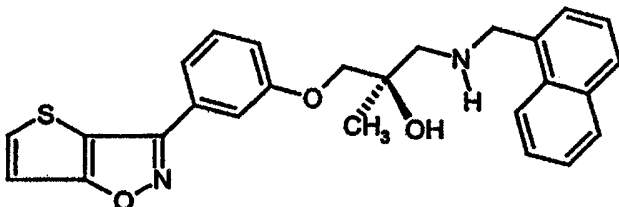


Za podmínek popsanych v příkladu 28 se kondenzuje 0,00035 mol (S)-(-)- α -methyl)benzylaminu (Aldrich Chemical Company) s 0,00035 mol epoxidu z příkladu 6 a získá se 0,065 g (výtěžek 45 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 37

Příprava (2R)-2-methyl-1-[(naftalen-1-ylmethyl) amino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813031

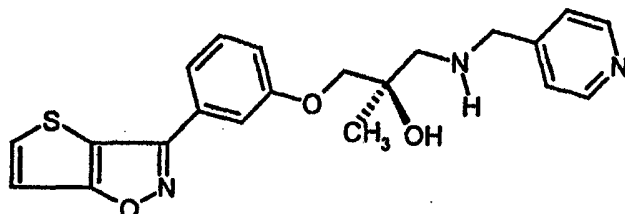


Za podmínek popsanych v příkladu 28 se kondenzuje 0,00035 mol 1-naftalenemethylaminu (Aldrich Chemical Company) s 0,00035 mol epoxidu z příkladu 6 a získá se 0,066 g (výtěžek 42 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 38

Příprava (2R)-2-methyl-1-[(pyridin-4-ylmethyl) amino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813032

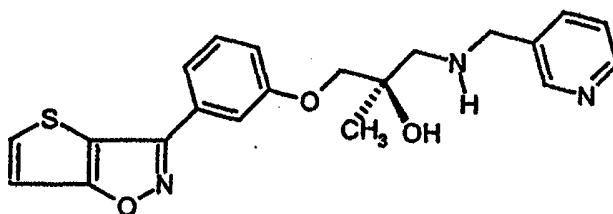


Za podmínek popsaných v příkladu 28 se kondenzuje 0,00035 mol 4-(aminomethyl)pyridinu (Aldrich Chemical Company) s 0,00035 mol epoxidu z příkladu 6 a získá se 0,009 g (výtěžek 7 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 39

Příprava (2R)-2-methyl-1-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]-3-(3-thi-eno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813033

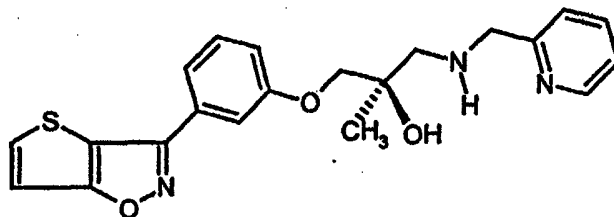


Za podmínek popsaných v příkladu 28 se kondenzuje 0,00035 mol 3-(aminomethyl)pyridinu (Aldrich Chemical Company) s 0,00035 mol epoxidu z příkladu 6 a získá se 0,035 g (výtěžek 25 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 40

Příprava (2R)-2-methyl-1-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]-3-(3-thi-eno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813034



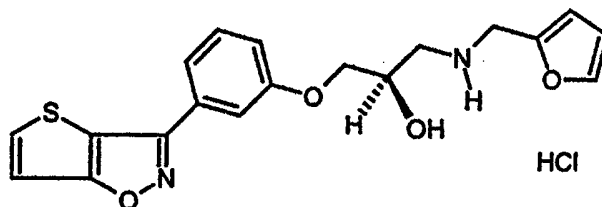
Za podmínek popsaných v příkladu 28 se kondenzuje 0,00035 mol 2-(aminomethyl)pyridinu (Aldrich Chemical Company) s 0,00035 mol epoxidu z příkladu 6 a získá se 0,124 g (výtěžek 90 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 41

Krok J, Schéma II

Příprava hydrochloridu (2R)-1-[(furan-2-ylmethyl)amino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylphenoxy)propan-2-olu

MDL813054



Roztok 0,55 g (0,002 mol, příklad 4) (R)-3-(3-epoxymethoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu, 0,58 g (0,006 mol, Aldrich Chemical Company) furfurylaminu a 20 ml absolutního ethanolu se v dusíkové atmosféře zahřívá 8 hodin na 50 °C. Ze směsi se odpaří ethanol, zbytek se rozpustí v 50 ml ethylacetátu a promyje se 50 ml vody. Fáze se oddělí a vodná fáze se promyje 30 ml ethylacetátu. Ethylacetátové fáze se spojí, suší se nad síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří se za získání surového produktu. Ten se čistí pomocí kolonové chromatografie (1x12 palců (2,54x30,48 cm), silikagel, eluce ethylacetátem).

Příslušné frakce se odpaří, zbytek se rozpustí v 20 ml ethanolu, reaguje se s jedním ekvivalentem kyseliny chlorovodíkové, zředí se etherem a sraženina se odfiltruje a suší za získání 0,53 g (36 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 152 až 157 °C; MS (Cl, methan) m/e 371 (MH⁺); HPLC: Nucleosil C₁₈ kolona, acetonitril/0,1N formiát amonný (60:40), průtok 1 ml/min, retenční čas 6,6 min.

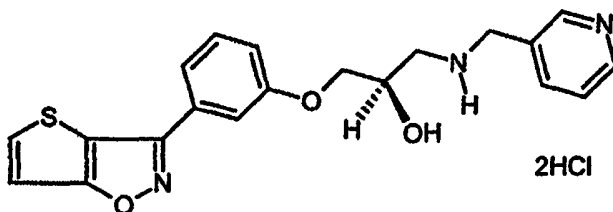
Elementární analýza: vypočteno pro C₁₉H₁₈N₂O₄S.HCl: 56,09%C, 4,71 %H, 6,88%N; nalezeno: 56,0%C, 4,55%H, 6,74%N.

Příklad 42

Krok J, Schéma II

Příprava dihydrochloridu (2R)-1-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813055



0,012 mol 3-methylaminopyridinu (Aldrich Chemical Company) se při 90 °C kondenzuje s 0,003 mol epoxidu z příkladu 4 za podmínek popsaných v příkladu 41. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie (1x12 palců (2,54x30,48 cm), silikagel, eluce směsí dichlormethan a methanol (3 %, 6 %, 10 %) a získá se čistá volná báze. Podle popsaného postupu se báze převede na dihydrochlorid pomocí přebytku koncentrované kyseliny chlorovodíkové a získá se 0,90 g (výtěžek 45 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 210 až 213 °C; HPLC:

Nucleosil C₁₈ kolona, acetonitril/0,1N formiát amonný (60:40), průtok 1 ml/min, retenční čas 6,8 min.

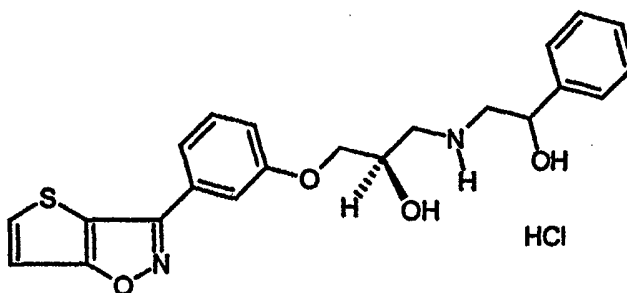
Elementární analýza: vypočteno pro C₂₀H₁₉N₃O₃S.2HCl: 52,87%C, 4,66%H, 9,25%N; nalezeno: 52,66%C, 4,85%H, 8,91 %N.

Příklad 43

Krok J, Schéma II

Příprava hydrochloridu (2R)-1-(2-hydroxy-2-fenylethylamino)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813056



0,012 mol (\pm)-2-amino-1-fenylethanolu (Aldrich Chemical Company) se kondenzuje s 0,003 mol epoxidu z příkladu 4 v 25 ml ethanolu za varu po dobu 8,5 hodiny, za podmínek popsanych v příkladu 41. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie na silikagelu za eluce ethylacetátem a potom směsí ethylacetát:methanol 4:1) a převede se na hydrochlorid podle postupu popsaneho v příkladu 41 a získá se 0,20 g (výtěžek 15 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 140 až 142 °C; MS (Cl, methan) m/e 411 (MH⁺); HPLC: Nucleosil C₁₈ kolona, acetonitril/0,1N mravenčnan amonný (60:40), průtok 1 ml/min, retenční čas 6,4 min.

Elementární analýza: vypočteno pro C₂₂H₂₂N₂O₄S.HCl: 59,12%C, 5,19%H, 6,27%N; nalezeno: 58,90%C, 5,10%H, 6,17%N.

Příklady 44-52

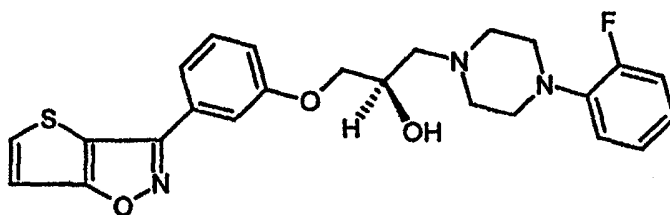
Krok J, Schéma II

Sloučeniny z příkladů 44 až 52 se připraví ve stejném měřítku za použití technik paralelní syntézy. Experimentální podmínky jsou podrobně popsány v příkladu 44 a jakékoli variace způsobu jsou popsány přímo u příkladů 45 až 52.

Příklad 44

Příprava (2R)-1-[4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813082



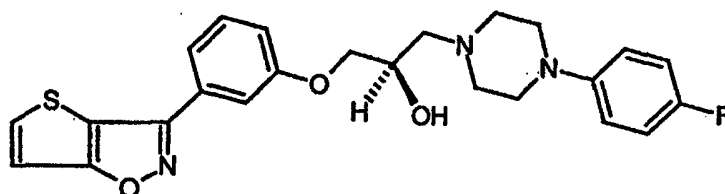
K 0,135 g (0,00075 mol) 1-(2-fluorfenyl)piperazinu (Aldrich Chemical Company) se přidá roztok 0,1367 g (0,0005 mol) (R)-3-(3-epoxymethoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu (příklad 4) a 5 ml směsi acetonitril:voda (4:1). Směs se zahřívá v uzavřené scintilační víalce 4,5 hodiny na 70 °C, ochladí se, část acetonitrilu se odpaří v proudu dusíku a přidá se 5 ml vody. Směs se extrahuje ethylacetátem a suší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří v proudu dusíku. Zbytek se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (Supelco Chamber, eluce ethylacetátem) a odpaří se za získání 0,10 g (79 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 96 až 99 °C, MS (Cl, methan) m/e 454 (MH⁺).

Elementární analýza: vypočteno pro C₂₄H₂₄FN₃O₃S: 63,56%C, 5,33 % H, 6,26%N; nalezeno: 63,41%C, 5,42%H, 9,07%N.

Příklad 45

Příprava (2R)-1-[4-(4-fluorfenyl)piperzain-1-yl]-3-(3-thieno-[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813083



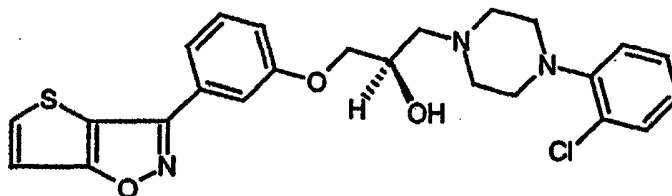
Za podmínek popsaných v příkladu 44 se kondenzuje 0,00075 mol 1-(4-fluorfenyl)piperazinu (Aldrich Chemical Company) a 0,0005 mol) epoxidu z příkladu 4. K odpařenému reakčnímu roztoku se přidá voda a sraženina se odfiltruje a suší za získání 0,11 g (výtěžek 81 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 117 až 119 °C, MS (Cl, methan) m/e 454 (MH⁺).

Elementární analýza: vypočteno pro C₂₄H₂₄FN₃O₃S: 63,56%C, 5,33% H, 6,26%N; nalezeno: 63,38%C, 5,32%H, 9,21 %N.

Příklad 46

Příprava (2R)-1-[4-(2-chlorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(3-thieno-[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813084



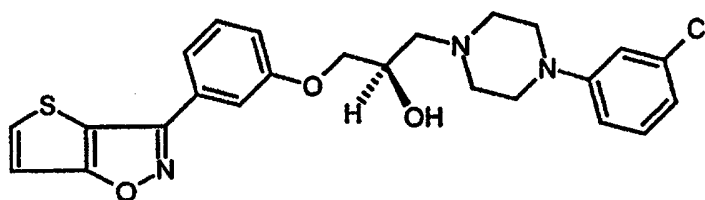
Podle postupu popsaného v příkladu 44 se kondenzuje 0,00075 mol hydrochloridu 1-(2-chlorfenyl)piperazinu (Aldrich Chemical

Company) a 0,0005 mol epoxidu z příkladu 4 a 1,2 ekvivalentu uhličitanu draselného a získá se 0,10 g (výtěžek 81 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 83 až 86 °C, MS (Cl, methan) m/e 470 (MH⁺). Elementární analýza: vypočteno pro C₂₄H₂₄ClN₃O₃S: 61,33%C, 5,15%H, 8,94%N; nalezeno: 61,25%C, 5,22% H, 8,76%N.

Příklad 47

Příprava (2R)-1-[4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813085

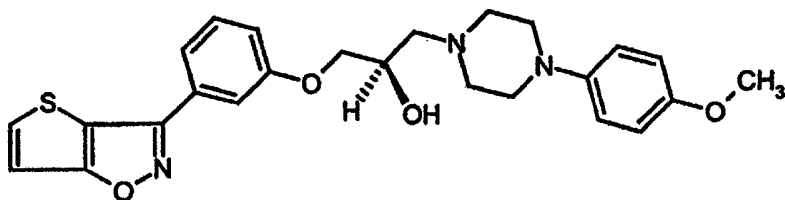


Podle postupu popsaného v příkladu 44 se kondenzuje 0,00075 mol hydrochloridu 1-(3-chlorfenyl)piperazinu (Aldrich Chemical Company) s 0,0005 mol epoxidu z příkladu 4 a 1,2 ekvivalentu uhličitanu draselného. K odpařenému reakčnímu roztoku se přidá vodavoda a sraženina se odfiltruje a suší za získání 0,11 g (výtěžek 60 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 118 až 120 °C, MS (Cl, methan) m/e 470 (MH⁺). Elementární analýza: vypočteno pro C₂₄H₂₄ClN₃O₃S: 61,33%C, 5,15%H, 8,94%N; nalezeno: 61,25%C, 5,22%H, 8,76%N.

Příklad 48

Příprava (2R)-1-[4-(4-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL813086

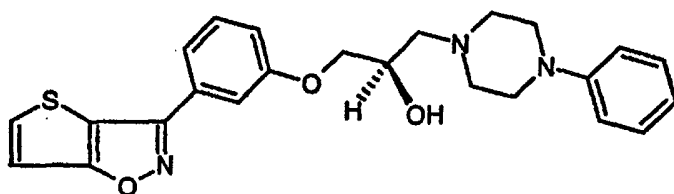


Podle postupu popsaného v příkladu 44 se kondenzuje 0,00075 mol dihydrochloridu 1-(4-methoxyfenyl)piperazinu (Aldrich Chemical Company) s 0,0005 mol epoxidu z příkladu 4 a 2,4 ekvivalentu uhličitanu draselného. K odpařené reakční směsi se přidá voda a sraženina se odfiltruje a suší za získání 0,12 g (84 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 110 až 113 °C; MS (Cl, methan) m/e 466 (MH⁺). Elementární analýza: Vypočteno pro C₂₅H₂₇N₃O₄S: 64,50%C, 5,85%H, 9,03%N; nalezeno: 64,14%C, 5,75%H, 8,95%N.

Příklad 49

Příprava (2R)-1-(4-fenylpiperazin-1-yl)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)propan-2-olu

MDL 813087

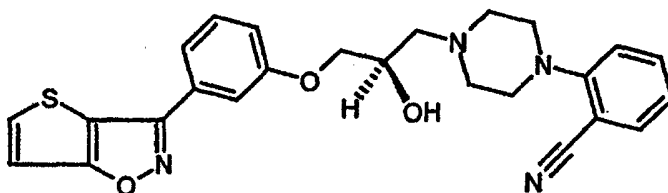


Podle postupu popsaného v příkladu 44 se kondenzuje 0,00075 mol 1-fenylpiperazinu (Aldrich Chemical Company) s 0,0005 mol epoxidu z příkladu 4. K odpařené reakční směs se přidá voda a sraženina se odfiltruje a suší a získá se 0,13 g (výtěžek 84 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 127 až 129 °C, MS (Cl, methan) m/e 436 (MH⁺). Elementární analýza: vypočteno pro C₂₄H₂₅N₃O₃S: 66,18%C, 5,79%H, 9,65%N; nalezeno: 65,96%C, 5,69%H, 9,61 %N.

Příklad 50

Příprava 2-{4-[(R)-2-hydroxy-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)propyl]piperazin-1-yl}benzonnitrilu

MDL 813088



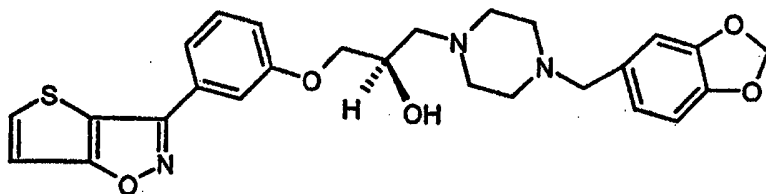
Podle postupu popsaného v příkladu 44 se kondenzuje 0,00075 mol 2-aminobenzonnitrilu (Aldrich Chemical Company) s 0,0005 mol epoxidu z příkladu 4 a získá se 0,09 g (výtěžek 81 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 87 až 89 °C, MS (Cl, methan) m/e 461 (MH⁺).

Elementární analýza: vypočteno pro C₂₅H₂₄N₄O₃S: 65,20%C, 5,25%H, 12,16%N; nalezeno: 64,81 %C, 5,18%H, 11,99%N.

Příklad 51

Příprava (2R)-1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylpiperazin-1-yl)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813089



2HCl

Podle postupu popsaného v příkladu 44 se kondenzuje 0,00075 mol piperonylpiperazinu (Aldrich Chemical Company) s 0,0005 mol epoxidu z příkladu 4. Surový produkt se čistí pomocí chro-

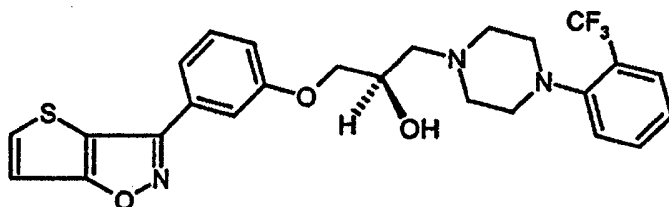
matografie na silikagelu (patrona Biotage, eluce postupně heptan:ethylacetát (1:3), ethylacetát, ethylacetát:2 % methanol, ethylacetát:5 % methanol, ethylacetát:10 % methanol), příslušné frakce se odpaří a zbytek se pomocí známých postupů převede na dihydrochlorid a získá se 0,07 g (výtěžek 35 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 225 až 227 °C, MS (Cl, methan) m/e 494 (MH⁺).

Elementární analýza: Vypočteno pro C₂₆H₂₇N₃O₅S.2HCl: 55,13%C, 5,16%H, 7,42%N; nalezeno: 54,95%C, 5,06%H, 7,27%N.

Příklad 52

Příprava (2R)-1-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)-3-[4-(2-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-olu

MDL 813090



Podle postupu popsaného v příkladu 44 se kondenzuje 0,00075 mol 1-(2-trifluormethylfenyl)piperazinu (J. Med. Chem. 1997, 40, 2674-2687) s 0,0005 mol epoxidu z příkladu 4 a získá se 0,13 g (výtěžek 71 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 77 až 79 °C, MS (Cl, methan) m/e 504 (MH⁺).

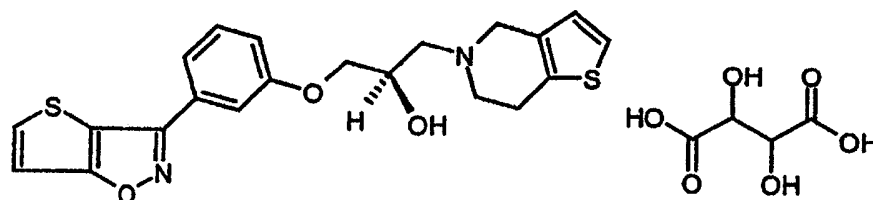
Elementární analýza: vypočteno pro C₂₅H₂₄ClF₃N₃O₃S: 59,63%C, 4,80%H, 8,34%N; nalezeno: 59,38%C, 4,90%H, 8,23%N.

Příklad 53

Krok J, Schéma II

Příprava L-tartrátu (2R)-1-(6,7-dihydro-4H-thieno[3,2-c]pyridin-5-yl)-3-(3-thieno[2,3d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813100



Míchající se roztok 10 g (0,0786 mol) 2-thiofeneethylaminu (Aldrich Chemical Company) a 20 ml vody se reaguje s 6,8 ml 37% vodného roztoku formaldehydu. Reakční směs se 5 hodin zahřívá na 90 °C, ochladí se na teplotu místnosti a potom se 12 hodin míchá. Přidá se 200 ml vody a extrahuje se dvakrát 200 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří se ve vakuu. Zbytek se reaguje se 100 ml směsí 5 až 6N isopropanol/HCl a míchá se 5 hodin při 60 °C, ochladí se na 0 °C a sraženina se odfiltruje a získá se 5,0 g hydrochloridu 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu.

Roztok 0,79 g (0,0029 mol) epoxidu z příkladu 4, 0,40 g (0,0029 mol) 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu jako volné báze, 0,27 g (0,0029 mol) tetrafluorboritanu lithného a 50 ml acetonitrilu se míchá přes noc při teplotě místnosti. Směs se nalije do 300 ml vody a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se suší nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se a čistí se pomocí flash chromatografie na silikagelu za eluce směsí 3 % methanolu v dichlormethanu) a získá se žlutý olej. Olej se rozpustí v ethanolu, reaguje se s 1 molárním ekvivalentem kyseliny L-vinné, zahřívá se za získání roztoku a ochladí se a odfiltruje se 0,34 g (výtěžek 21 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě krystalů o teplotě tání 81 až 83 °C.

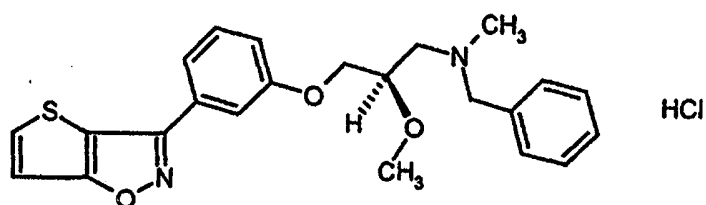
Elementární analýza: vypočteno pro $C_{21}H_{20}N_2O_3S_2 \cdot C_4H_6O_6$ 53,37%C, 4,66%H, 4,98%N; nalezeno: 53,84%C, 5,15%H, 4,85%N.

Příklad 54

Krok K, Schéma II

Příprava hydrochloridu (2R)-benzyl[2-methoxy-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]methylaminu

MDL 813107



Z 0,05 mol 3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenu, 0,05 mol t-butoxidu draselného a 0,05 mol (2R)-(-)-glycidyl-3-nitrobenzen-sulfonátu v 250 ml N-methylpyrrolidinonu se připraví epoxid z příkladu 4. Získaný epoxid se reaguje s 16,4 ml (0,15 mol) benzylaminu a reakční směs se zahřívá 12 hodin na 65 °C. Reakční směs se ochladí na 23 °C, nalije se do 1200 ml vody a extrahuje se jednou 750 ml a dvakrát 500 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se promyjí třikrát 500 ml 5% roztoku chloridu sodného a odpaří se ve vakuu. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie na silikagelu za eluce ethylacetátem a získá se 15,0 g (79 %) 2(R)-1-benzyiarnino-3-[3-(thieno[2,3d]-isoxazol-3-yl)fenoxy]-2-propanolu, který má podle HPLC čistotu 99,6 % [Waters microbondapak C-18 kolona, acetonitril:0,1N mravenčnan amonný (60:40), průtok 1 ml/min, UV detekce při 240 nm, teplota tání 179 až 181 °C, chirální HPLC čistota >98 % ee.

Ochlazený (-20 °C) roztok 1,5 g (0,004 mol) (2R)-1-benzylamino-3-[3-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]-2-propanolu a 30 ml suchého tetrahydrofuranu se v dusíkové atmosféře reaguje s 1,8 g (0,00088 mol) bis(trimethylsilyl)amidu draselného. Po půl hodině se směs reaguje s 1,06 g (0,00084 mol) dimethylsulfátu, udržuje se 1 hodinu při -20 °C a potom se nechá ohřívát 2 hodiny na teplotu místnosti. Směs se rozloží přidáním 7,5 ml nasyceného roztoku uhličitanu draselného, extrahuje se dvakrát 50 ml ethylacetátu a spojené extrakty se odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí pomocí chromatografie na silikagelu za eluce směsí ethylacetát:heptan (50:50 objemově) a získá se 1,2 g sloučeniny uvedené v názvu. Hydrochlorid se připraví rozpuštěním volné báze v 10 ml ethylacetátu a reakcí s 37% kyselinou chlorovodíkovou. Po krystalizaci z ethylacetátu při 0 °C a osmi hodinách sušení při 85 °C se získá sloučenina uvedená v názvu o teplotě tání 155 až 157 °C, čistota podle chirální HPLC > 98 % ee.

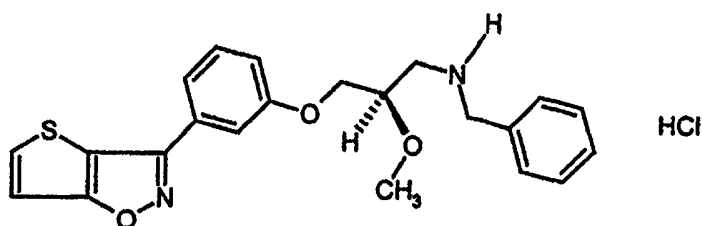
Elementární analýza: vypočteno pro $C_{23}H_{24}N_2O_3S \cdot HCl$ 62,08%C, 5,66%H, 6,30%N; nalezeno: 61,79%C, 5,51 %H, 6,15%N.

Příklad 55

Krok K, Schéma II

Příprava 0,25 hydrátu hydrochloridu (2R)-benzyl[2-methoxy-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]aminu

MDL 813108



Ochlazený (-20 °C) roztok 1,52 g (0,004 mol, připraveno podle postupu popsaneho v příkladu 54) (2R)-1-benzylamino-3-[3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]-2-propanolu a 30 ml suchého tetrahydrofuranu se reaguje s 0,88 g (0,0044 mol) bis(trimethylsilyl)amidu draselného, nechá se míchat 0,5 hodiny a potom se reaguje s 0,53 g (0,0042 mol) dimethylsulfátu. Reakční směs se 1 hodinu udržuje při -20 °C, nechá se 2 hodiny ohřívát na 23 °C, rozloží se 75 ml vody a extrahuje se 50 ml a potom dvakrát 20 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší se nad síranem draselným, filtrují se a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie na 80 g silikagelu za eluce směsí ethylacetát:heptan (50:50) a příslušné frakce se odpaří za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě volné báze. Roztok volné báze v 5 ml ethanolu se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a krystalizuje se při -10 °C z ethylacetátu a získá se 0,50 g (66 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 85 až 87 °C, MS (Cl, methan) m/e 395 (MH⁺). Titrace podle Karl Fishera naznačuje přítomnost 0,9 % vody.

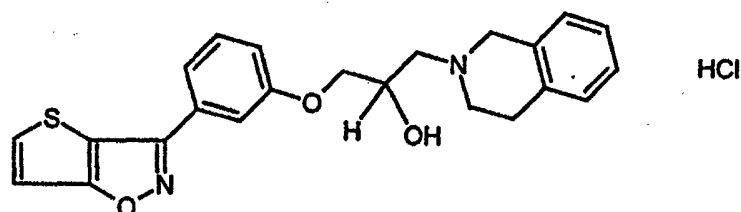
Elementární analýza: vypočteno pro C₂₂H₂₂N₂O₃S.HCl.0,25 H₂O
60,68% C, 5,44%H, 6,43%N; nalezeno 60,55%C, 5,46%H, 6,35%N.

Příklad 56

Krok J, Schéma II

Příprava hydrochloridu (±)-1-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-3-[3-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]-2-propanolu

MDL 812531



Roztok 1,0 g (0,0037 mol) (\pm)-3-(3-epoxymethoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu (U.S. Pat. 4,728,651, příklad 25) a 10 ml acetonitrilu se při 0 °C reaguje s 3,66 ml (0,00366 mol) 1M roztoku tetrafluorboritanu lithného v acetonitrilu. Přikape se 0,53 g, 0,004 mol 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu (Aldrich Chemical Company) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se rozloží přidáním vody a extrahuje se ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou a solankou, suší se nad síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří za získání oleje. Olej se čistí pomocí radiálně urychlené preparativní tenkovrstvé chromatografie dále označované zkratkou "RAP TLC" (Chromatotron, 6 mm deska, eluce ethylacetátem) a získá se 0,88 g (výtěžek 59 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě volné báze. Roztok volné báze v isopropanolu se reaguje s ethanolickým roztokem chlorovodíku, přičemž sloučenina uvedená v názvu krystalizuje a odfiltruje se a suší za získání 0,79 g sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 200 až 202 °C za rozkladu, MS (Cl, methan) m/e 407 (MH⁺), tenkovrstvá chromatografie (silikagel): R_f = 0,40 (ethylacetát).

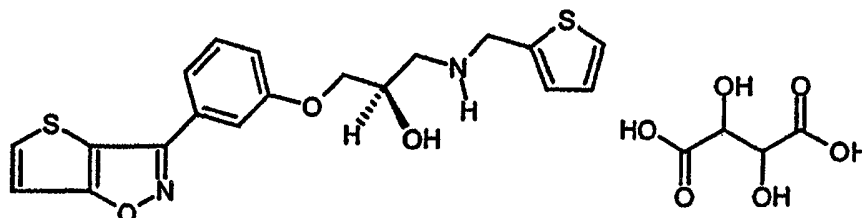
Elementární analýza: vypočteno pro C₂₃H₂₃N₂O₃S.HCl 62,36%C, 5,23%H, 6,32%N; nalezeno 62,22%C, 5,21 %H, 6,28%N.

Příklad 57

Krok J, Schéma II

Příprava L-tartrátu (2R)-1-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)-3-[(thiofen-2-ylmethyl)amino]propan-2-olu

MDL 812794



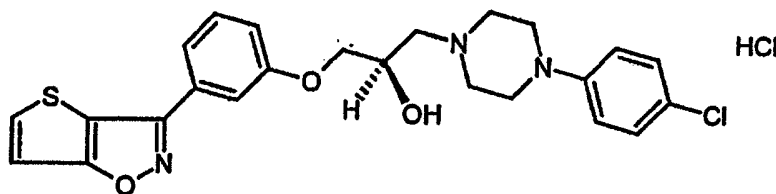
Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 53, ale vychází se z 0,00915 mol epoxidu z příkladu 4 a stejného molárního množství 2-thiofenmethylaminu (Acros). Produkt se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za eluce gradientem směsi 3 až 7 % methanolu v dichlormethanu a převede se na L-tartrát a získá se 1,3 g (výtěžek 52 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 189 až 192 °C; $[\alpha]_D^{20} = +5,38^\circ$ ($c = 0,130$, methanol); chirální HPLC volné báze (> 99 % ee, Chiracel OJ kolona, 70 % hexan/30 % (0,5 % Et₂NH/ethanol), 0,75 ml/min., detektor 237 nm, retenční čas 36,375 min.); MS (Cl, methan) m/e 387 (MH⁺) Elementární analýza: vypočteno pro C₁₉H₁₈N₂O₃S.C₄H₆O₆ 51,48%C, 4,51 %H, 5,22%N; nalezeno: 51,62%C, 4,50%H, 5,07%N.

Příklad 58

Kroky F a J, Schéma II

Příprava hydrochloridu (2R)-1-[4-(4-chlorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 812827



Roztok 2,17 g (0,010 mol) fenolu z příkladu 1 a 30 ml N-methylpyrrolidinonu se při 10 °C reaguje s 1,12 g (0,010 mol) pevného t-butoxidu draselného. Po 30 minutách se reakční směs ochladí na 0 až 5 °C a reaguje se s 2,59 g (0,010 mol) (2R)-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonátu (99 % ee, Aldrich Chemical Company). Průběh reakce se sleduje pomocí HPLC (Waters μ -Bondapak C-18 kolona, 0,1N mravenčnan amonný/acetonitril (40:60); průtok 1 ml/min., UV detekce při 240 nm). Po 2 hodinách se přidá 0,1 ekvivalentu t-butoxidu draselného a glycidylnitrobenzensulfonátu a směs se míchá 1 hodinu. Podle HPLC je konverze na epoxidový meziprodukt > 98 %. Přidá se 5,93 g (0,030 mol) 1-(4-chlorfenyl)piperazinu a 3 ml vody a směs se zahřívá na 70 °C. Podle HPLC je po 5 hodinách konverze na epoxidový produkt > 98 %. Směs se ochladí na 23 °C, nalije se do 250 ml vody a extrahuje se 150 ml a potom dvakrát 100 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se promyjí 5% roztokem chloridu sodného, odpaří se ve vakuu a surový produkt se čistí pomocí chromatografie na silikagelu za eluce ethylacetátem. Produkt se rekrystalizuje ze směsi ethylacetát:heptan (50:50) a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě volné báze. Suspenze volné báze v 25 ml methanolu se reaguje při 23 °C s 37% kyselinou chlorovodíkovou (0,67 ml, 1,05 ekvivalentu) a po sušení (90 °C, 6 hodin) se získá 3,62 g (výtěžek 76 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 163 až 165 °C, čistota podle chirální HPLC > 98 % ee; MS (Cl, methan) m/e 470 (MH⁺)

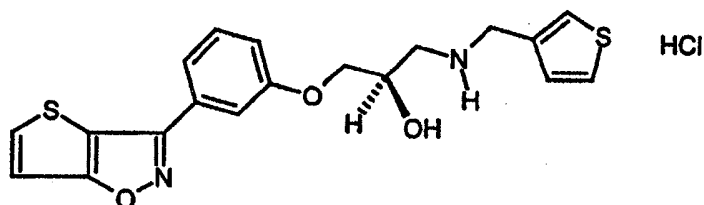
Elementární analýza: Vypočteno pro C₂₄H₂₄ClN₃O₃S.HCl 56,92%C, 4,98%H, 8,30%N; nalezeno: 56,74%C, 4,74%H, 8,20%N.

Příklad 59

Kroky F a J, Schéma II

Příprava hydrochloridu (2R)-1-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)-3-[(thiofen-3-ylmethyl)amino]propan-2-olu

MDL 812829



Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 58 za použití 3-(aminomethyl)thiofenu a zahřívání na 75 °C. Po chromatografii se získá volná báze a rekrystalizuje se z *n*-butylacetátu za získání 2,36 g látky. Ta se převede na hydrochlorid pomocí reakce roztoku volné báze v absolutním ethanolu s 37% kyselinou chlorovodíkovou, ochladí se na 0 °C a produkt se filtruje a suší a získá se 1,55 g (výtěžek 69 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 139 až 141 °C, čistota podle chirální HPLC > 99,1 % ee, MS (Cl, methan) *m/e* 387 (MH⁺).

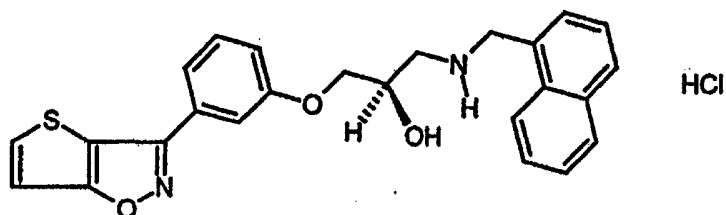
Elementární analýza: vypočteno pro C₁₉H₁₈N₂O₃S.HCl 53,96%C, 4,53 % H, 6,62%N; nalezeno 53,88%C, 4,46%H, 6,59%N.

Příklad 60

Kroky F a J, Schéma II

Příprava hydrochloridu (2R)-1-[(naftalen-1-ylmethyl)amino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 812858



Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 58, za použití 1-naftalenmethylaminu (Aldrich Chemical Company) a směs se zahřívá 16 hodin na 65 °C. Po chromatografii se získá sloučenina ve formě volné báze, která se rekrystalizuje z ethylacetátu a získá se 3,0 g látky. Ta se převede na hydrochlorid reakcí suspenze volné báze v absolutním ethanolu s 37% kyselinou chlorovodíkovou a produkt se odfiltruje a suší za získání 2,20 g (výtěžek 73 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 176 až 177 °C, čistota podle chirální HPLC 98 % ee, MS (Cl, methan) m/e 431 (MH⁺).

Elementární analýza: vypočteno pro C₂₅H₂₂N₂O₃S.HCl 64,30%C, 4,96 % H, 6,00%N; nalezeno: 64,00%C, 4,82%H, 5,86%N.

Příklad 61 až 65

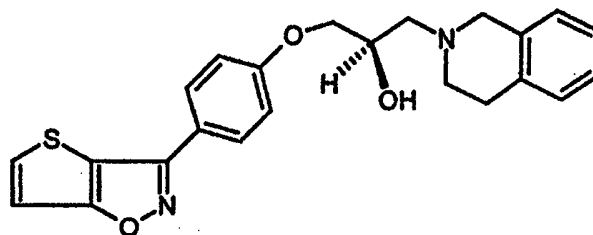
Krok J, Schéma II

Sloučeniny z příkladů 61 až 65 se připraví ve stejném měřítku za použití techniky paralelní syntézy stejně, jako v příkladech 23 až 26. Experimentální podmínky jsou podrobně popsány v příkladu 23 a jakékoli varianty postupu jsou uvedeny v příkladech 61 až 65.

Příklad 61

Příprava (2R)-1-(1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)-3-[4-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]-2-propanolu

MDL 813152

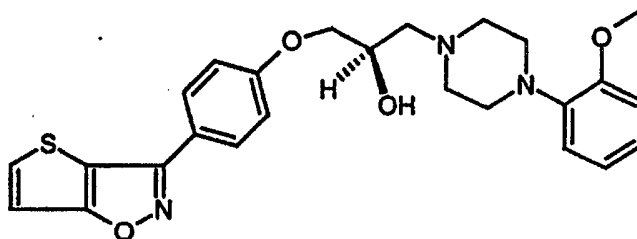


Za podmínek popsaných v příkladu 23 se kondenzuje 0,000823 mol 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu (Aldrich Chemical Company) s 0,000549 mol epoxidu z příkladu 5. Produkt se čistí pomocí flash chromatografie (patrona Biotage obsahující 40 g silikagelu, eluce postupným gradientem 1 %, 3 % a 6% methanolu v dichlormethanu a potom 90:9:1 dichlormethan:methanol:hydroxid amonný) a získá se 0,17 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 407 (MH⁺), retenční čas 1,73 min.

Příklad 62

Příprava (2R)-1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(4-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)propan-2-olu

MDL 813153

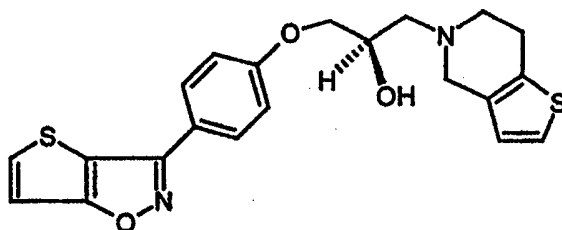


Za podmínek popsaných v příkladu 23 se kondenzuje 0,000823 mol 1-(2-methoxyfenyl)piperazinu (Aldrich Chemical Company) s 0,000549 mol epoxidu z příkladu 5. Produkt se čistí pomocí flash chromatografie tak, jak je popsáno v příkladu 61 a získá se 0,17 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 466 (MH⁺), retenční čas 1,87 min.

Příklad 63

Příprava (2R)-1-(6,7-dihydro-4H-thieno[3,2-c]pyridin-5-yl)-3-(4-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813154

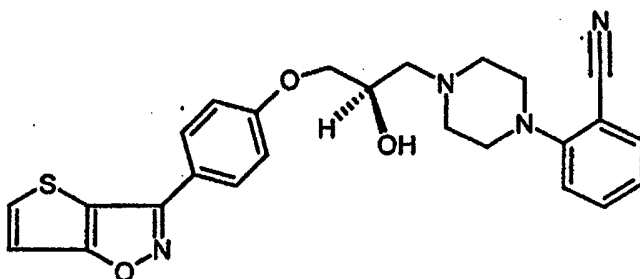


Za podmínek popsanych v příkladu 23 se kondenzuje 0,00823 mol hydrochloridu 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu s 0,549 mmol epoxidu z příkladu 5 a mírným přebytkem triethylaminu. Produkt se čistí pomocí flash chromatografie tak, jak je popsáno v příkladu 61 a získá se 0,057 g, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 413 (MH⁺), retenční čas 1,52 min.

Příklad 64

Příprava 2-{4-[(R)-2-hydroxy-3-(4-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]piperazin-1-yl}benzonitrilu

MDL 813157



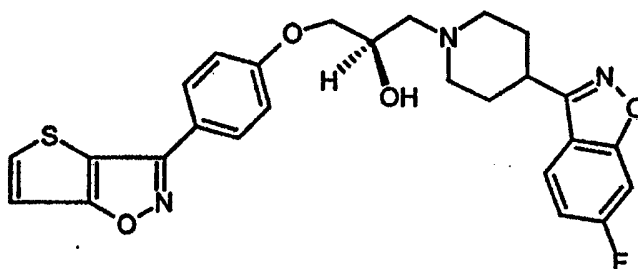
Za podmínek popsanych v příkladu 23 se kondenzuje 0,000823 mol 2-(1-piperazinyl)benzonitrilu (Emka-Chemie) s 0,000549 mol epoxidu z příkladu 5. Produkt se čistí pomocí flash chromato-

grafie tak, jak je popsáno v příkladu 61 a získá se 0,19 g, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 461 (MH⁺), retenční čas 1,95 min.

Příklad 65

Příprava (2R)-1-[4-(6-fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]-3-(4-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813158



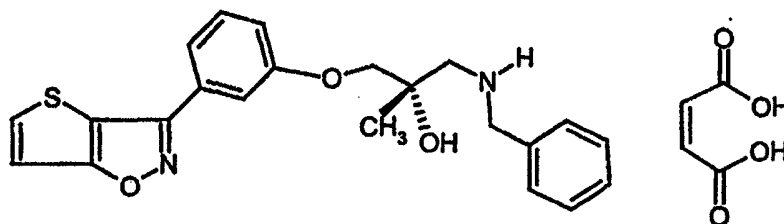
Za podmínek popsaných v příkladu 23 se kondenzuje 0,00823 mol (U.S.4,355,037) hydrochloridu 4-(6-fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidinu s 0,000549 mol epoxidu z příkladu 5 a mírným přebytkem triethylaminu. Produkt se čistí pomocí flash chromatografie tak, jak je popsáno v příkladu 61, a získá se 0,22 g, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 494 (MH⁺), retenční čas 2,30 min.

Příklad 66

Krok J, Schéma II

Příprava maleátu (2S)-(+)-1-benzylamino-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 812723



Roztok 0,24 g (0,00083 mol) (S)-3-[3-(2-methyloxiranylmethoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu (příklad 7) a 5 ml acetonitrilu se při teplotě místnosti kondenzuje s 0,00083 mol tetrafluoroboritanu lithného a potom se přidá 0,00083 mol benzylaminu (Aldrich Chemical Company). Směs se míchá přes noc a extrahuje se mezi 100 ml ethylacetátu a 100 ml vody. Organická fáze se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí pomocí flash chromatografie na silikagelu za eluce směsí 9:1 dichlormethan:methanol) a získá se 0,16 g (výtěžek 49 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě volné báze. Volná báze se převede na maleát reakcí s jedním ekvivalentem kyseliny maleinové a rekrystalizuje se z ethylacetátu a získá se 0,20 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 137 až 138 °C, $[\alpha]_D^{20} = +4,0^\circ$ (c = 0,28, methanol), MS (Cl, methan) m/e 395 (MH⁺).

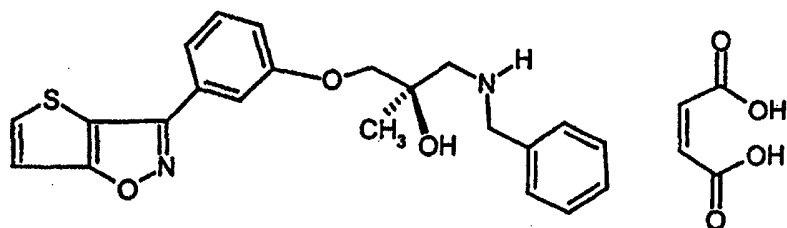
Elementární analýza: vypočteno pro C₂₂H₂₂N₂O₃S·C₄H₄O₄ 61,16%C, 5,13%H, 5,49%N; nalezeno 60,75%C, 4,88%H, 5,36%N.

Příklad 67

Krok J, Schéma II

Příprava maleátu (2R)-(-)-1-benzylamino-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 812725



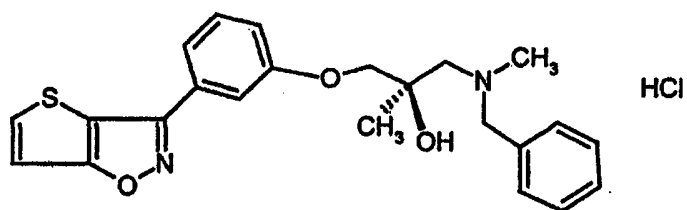
Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 66 z (0,00105 mol) (R)-3-[3-(2-methoxyphenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu (příklad 6) a 0,00105 mol benzylaminu (Aldrich Chemical Company) a získá se 0,25 g (výtěžek 47 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 137 až 138 °C, $[\alpha]_D^{20} = -4,0^\circ$ (c 0,28, methanol), MS (Cl, methan) m/e 395 (MH⁺). Elementární analýza: vypočteno pro C₂₂H₂₂N₂O₃S.C₄H₄O₄ 61,16%C, 5,13%H, 5,49%N; Found 60,99%C, 5,05%H, 5,35%N.

Příklad 68

Krok J, Schéma II

Příprava hydrochloridu (2R)-1-(benzylmethylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 812883



Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 66 z 0,00105 mol (R)-3-[3-(2-methoxyphenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu (příklad 6) a 0,00105 mol benzylmethylaminu (Aldrich Chemical Company) a získá se 0,20 g (výtěžek 56 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 172 až 173 °C, MS (Cl, methan) m/e 409 (MH⁺).

Elementární analýza: vypočteno pro $C_{23}H_{24}N_2O_3S \cdot HCl$ 62,08%C, 5,66%H, 6,30%N; nalezeno 61,88%C, 5,59%H, 6,25%N.

Příklady 69 až 90

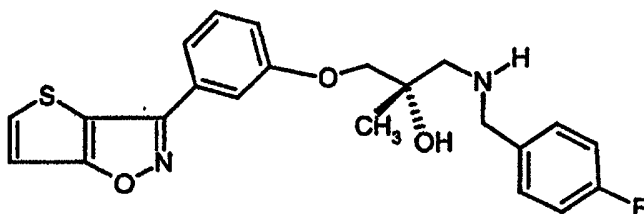
Krok J, Schéma II

Sloučeniny z příkladů 69 až 90 se připraví ve stejném měřítku za použití techniky paralelní syntézy. Experimentální podmínky jsou popsány podrobně v příkladu 69 a jakékoli varianty postupů jsou uvedeny přímo u příkladů 70 až 90.

Příklad 69

Příprava (2S)-1-(4-fluorbenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813267



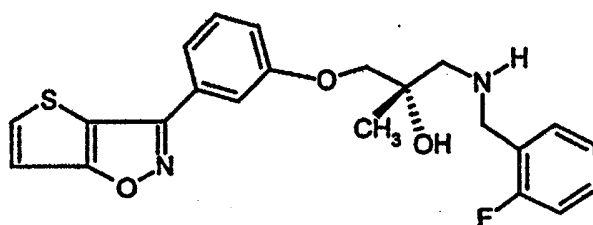
Roztok 4-fluorbenzylaminu (Aldrich Chemical Company) ve 3 ml ethanolu (0,2774M, 1,77 ekvivalentu) se umístí do reakční zkumavky. Do reakční zkumavky se přidají 3 ml ethanolu a roztok 1,38 ml (0,337M) (S)-3-[3-(2-methoxyfenoxy)fenyl]thieno[2,3-d]isoxazolu (příklad 7) a dichlormethanu. Reakční směs se třepá v atmosféře argonu za varu přes noc v Bohdanově aparatuře. Směs se ochladí a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí pomocí flash chromatografie na silikagelu za eluce postupným gradientem směsi 1 %, 3 %, 6 %, a 10 % methanolu v dichlormethanu. Příslušné frakce se spojí a odpaří a získá se 0,18 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6)

m/e 413 (MH⁺), retenční čas 2,23 min. Příprava většího množství produktu a převedení na hydrochlorid je popsána v příkladu 102.

Příklad 70

Příprava (2S)-1-(2-fluorbenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813268

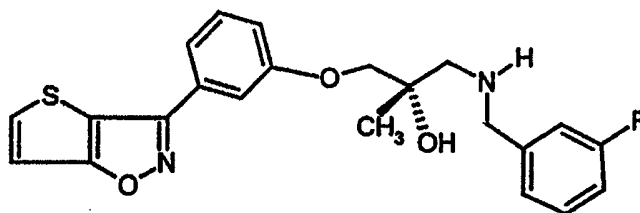


Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 69 z 2-fluorbenzylaminu (Aldrich Chemical Company) za získání 0,067 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI) m/e 413 (MH⁺), retenční čas 2,08 min.

Příklad 71

Příprava (2S)-1-(3-fluorbenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813269



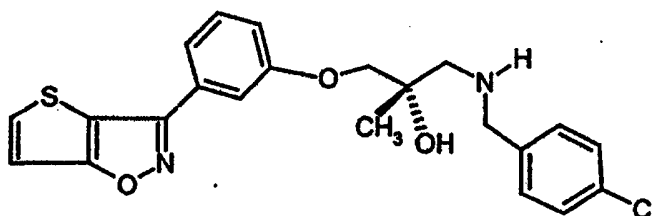
Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 69 z 3-fluorbenzylaminu (Aldrich Chemical Company) a získá se

0,00425 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 413 (MH⁺), retenční čas 2,12 min.

Příklad 72

Příprava (2S)-1-(4-chlorbenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813270

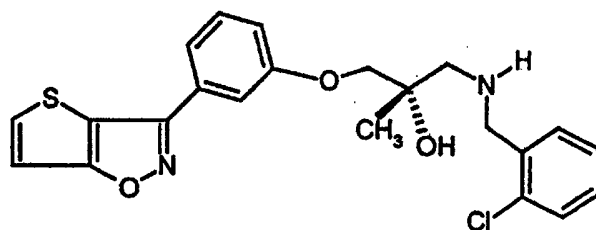


Sloučenina se připraví podle postupu popsánoho v příkladu 69 z 4-chlorbenzylaminu (Aldrich Chemical Company) a získá se 0,0924 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 429 (MH⁺), retenční čas 2,33 min.

Příklad 73

Příprava (2S)-1-(2-chlorbenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813271



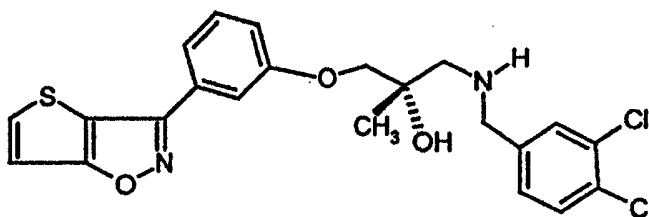
Sloučenina se připraví podle postupu popsánoho v příkladu 69 z 2-chlorbenzylaminu (Aldrich Chemical Company) a získá se

0,0522 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 429 (MH⁺), retenční čas 2,23 min.

Příklad 74

Příprava (2S)-1-(3,4-dichlorbenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)propan-2-olu

MDL 813272

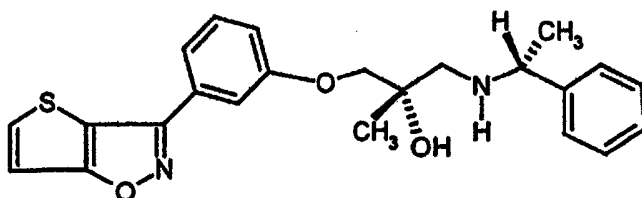


Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 69 z 3,4-dichlorobenzylaminu (Aldrich Chemical Company) a získá se 0,0596 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 463 (MH⁺), retenční čas 2,48 min.

Příklad 75

Příprava (2S)-2-methyl-1-[1(R)-fenylethylamino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol]-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813273



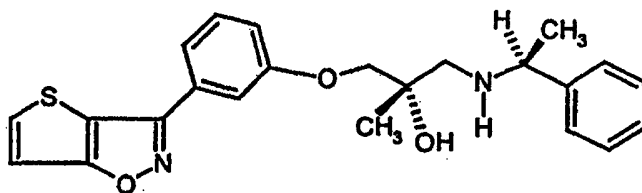
Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 69 z (R)-(+)- α -methylbenzylaminu (Aldrich Chemical Company) a získá

se 0,113 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 409 (MH⁺), retenční čas 2,18 min.

Příklad 76

Příprava (2S)-2-methyl-1-[1(S)-fenylethylamino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813274

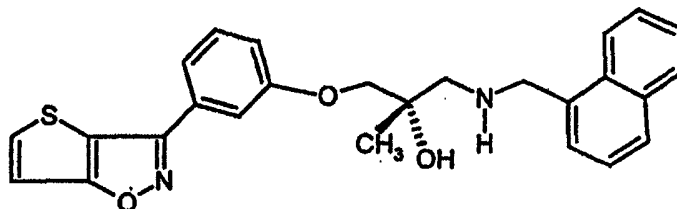


Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 69 z (S)-(-)- α -methylbenzylaminu (Aldrich Chemical Company) a získá se 0,174 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 409 (MH⁺), retenční čas 2,22 min.

Příklad 77

Příprava (2S)-2-methyl-1-[(naftalen-1-yl(methyl)amino)]-3-(3-thieno[2,3d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813275

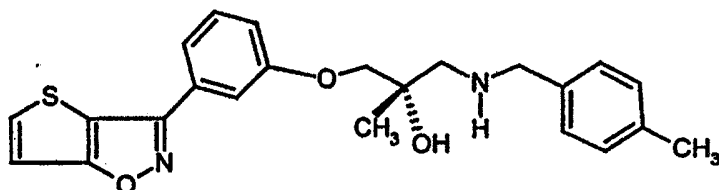


Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 69 z 1-naftalenmethylaminu (Aldrich Chemical Company) a získá se 0,0248 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 445 (MH⁺), retenční čas 2,43 min.

Příklad 78

Příprava (2S)-2-methyl-1-(4-methylbenzylamino)-3-(3-thieno-[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813276

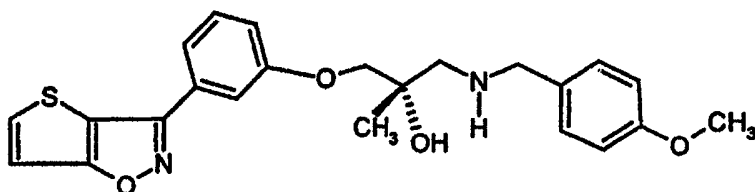


Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 69 z 4-methylbenzylaminu (Aldrich Chemical Company) a získá se 0,124 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 409 (MH⁺), retenční čas 2,33 min.

Příklad 79

Příprava (2S)-1-(4-methoxybenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno-[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)propan-2-olu

MDL 813277

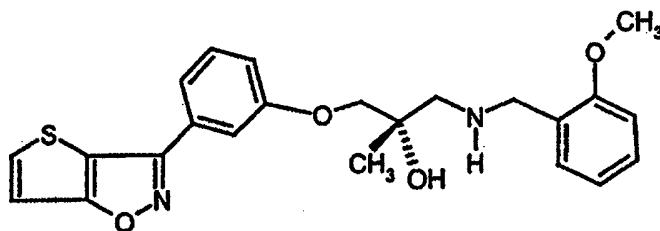


Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 69 z 4-methoxybenzylaminu (Aldrich Chemical Company) a získá se 0,122 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 425 (MH⁺), retenční čas 2,10 min.

Příklad 80

Příprava (2S)-1-(2-methoxybenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813278

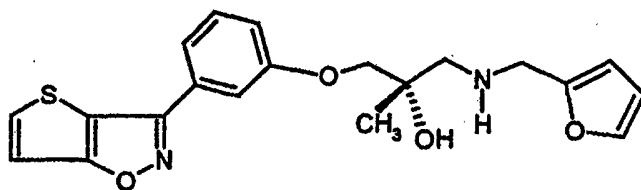


Sloučenina se připraví podle postupu popsánoho v příkladu 69 z 2-methoxybenzylaminu (Aldrich Chemical Company) a získá se 0,083 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 425 (MH⁺), retenční čas 2,23 min.

Příklad 81

Příprava (2S)-1-[(furan-2-ylmethyl)amino]-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)propan-2-olu

MDL 813279

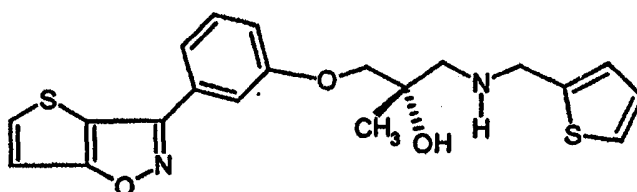


Sloučenina se připraví podle postupu popsánoho v příkladu 69 z furfurylaminu (Aldrich Chemical Company) a získá se 0,1098 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 385 (MH⁺), retenční čas 1,36 min.

Příklad 82

Příprava (2S)-1-(2-thienylmethylamino)-2-methyl-3-(3-thieno-[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813280

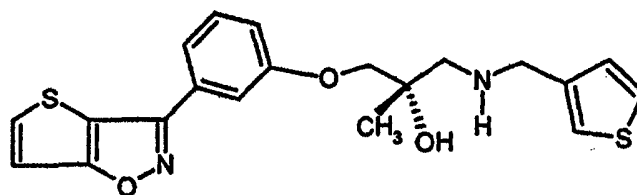


Sloučenina se připraví podle postupu popsaneho v příkladu 69 z 2-aminomethylthiofenu (Acros) a získá se 0,1153 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 401 (MH⁺); retenční čas 1,68 min.

Příklad 83

Příprava (2S)-1-(3-thienylmethylamino)-2-methyl-3-[3-thieno-[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy]propan-2-olu

MDL 813281

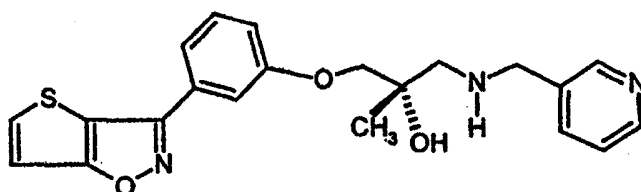


Sloučenina se připraví podle postupu popsaneho v příkladu 69 z 3-aminomethylthiofenu [M. R. Bryce a kol., Synthetic Metals, 1988, 26, 153-168) a získá se 0,066 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 401 (MH⁺), retenční čas 1,80 min.

Příklad 84

Příprava (2S)-2-methyl-1-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813282

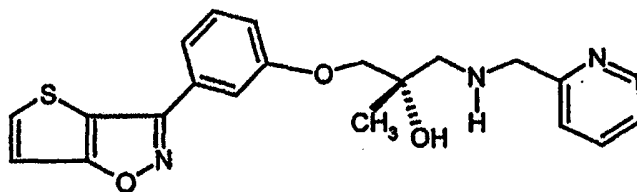


Sloučenina se připraví podle postupu popsaneho v příkladu 69 z 3-(aminomethyl)pyridinu (Aldrich Chemical Company) a získá se 0,066 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 396 (MH⁺), retenční čas 0,62 min.

Příklad 85

Příprava (2S)-2-methyl-1-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 813283

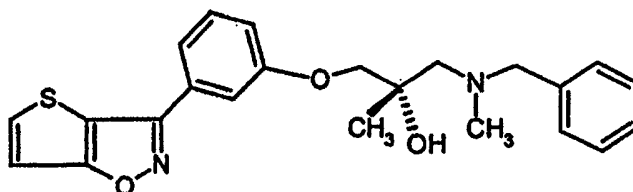


Sloučenina se připraví podle postupu popsaneho v příkladu 69 z 2-(aminomethyl)pyridinu (Aldrich Chemical Company) a získá se 0,116 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 396 (MH⁺), retenční čas 1,28 min.

Příklad 86

Příprava (2S)-1-(benzylmethylamino)-2-methyl-3-[3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy]propan-2-olu

MDL 813284

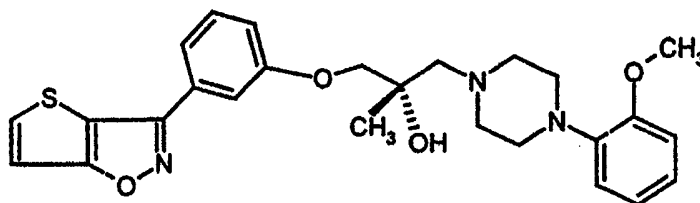


Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 69 z N-benzylmethylaminu (Aldrich Chemical Company) a získá se 0,151 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 409 (MH⁺), retenční čas 2,12 min.

Příklad 87

Příprava (2S)-1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-methyl-3-[3-thieno[2,3d]isoxazol-3-ylfenoxy]propan-2-olu

MDL 813288

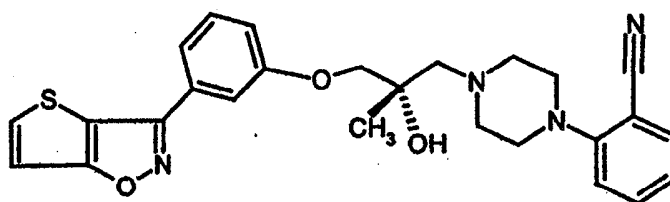


Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 69 z 1-(2-methoxyfenyl)piperazinu (Aldrich Chemical Company; použijí se 2 ml 0,2744M roztoku v dichlorethanu, 1,18 ekvivalentu) a získá se 0,027 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 480 (MH⁺), retenční čas 2,33 min.

Příklad 88

Příprava (2S)-1-[4-(2-kyanofenyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-3-[3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy]propan-2-olu

MDL 813289

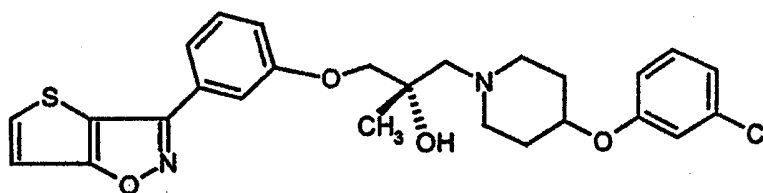


Sloučenina se připraví podle postupu popsaneho v příkladu 87 z 1-(2-kyanofenyl)piperazinu (EmkaChemie; použijí se 2 ml 0,2744M roztoku v dichlorethanu, 1,18 ekvivalentu) a získá se 0,152 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 475 (MH⁺), retenční čas 2,32 min.

Příklad 89

Příprava (2S)-1-[4-(3-chlorfenoxy)-1-piperidinyl]-2-methyl-3-[3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy]propan-2-olu

MDL 813291

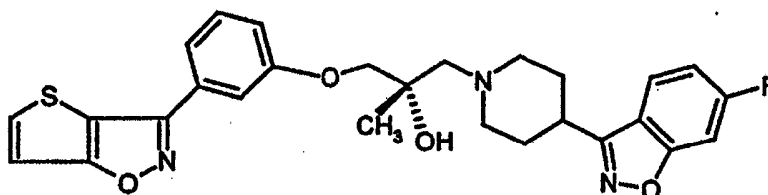


Sloučenina se připraví podle postupu popsaneho v příkladu 87 z 4-(3-chlorfenoxy)piperidinu (J. Med. Chem., 1978, 21, 309-312, použijí se 2 ml 0,2744M roztoku v dichlorethanu, 1,18 ekvivalentu) a získá se 0,074 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 6) m/e 499 (MH⁺), retenční čas 2,68 min.

Příklad 90

Příprava (2S)-1-[4-(6-fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]-2-methyl-3-[3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy]propan-2-olu

MDL 813292



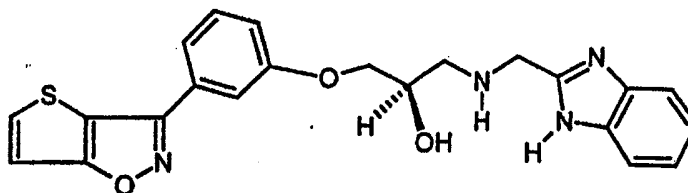
Sloučenina se připraví podle postupu popsánoho v příkladu 87 z 4-(6-fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidinu (za použití 2 ml 0,2744M roztoku v dichlorethanu, 1,18 ekvivalentů, U.S. 4,355,037) a získá se 0,186 g sloučeniny uvedené v názvu, LCIMS (APCI, podmínky 6) m/e 508 (MH⁺), retenční čas 2,50 min.

Příklad 91

Krok J, Schéma II

Příprava (2R)-1-[(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)amino]-3-[3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy]propan-2-olu

MDL 813669



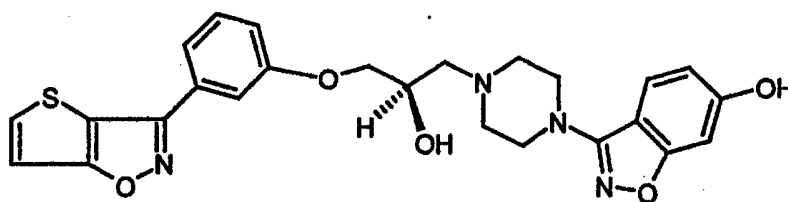
Směs 0,82 g (0,003 mol) (R)-3-(3-epoxymethoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu (příklad 4), 2,64 g (0,012 mol) dihydrochloridu 2-(aminomethyl)benzimidazolu (Aldrich Chemical Company), 2,5 g

(0,024 mol) triethylaminu a 25 ml absolutního ethanolu se 8,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Směs se ochladí a odpaří a hnědý zbytek se rozpustí v 80 ml ethylacetátu. Promyje se dvakrát 25 ml vody a spojené vodné fáze se promyjí 30 ml ethylacetátu. Organické fáze se spojí, suší se nad síranem sodným, filtrují se a odpaří se za získání hnědé, pevné látky. Zbytek se čistí pomocí flash chromatografie na 10 g silikagelu (patrona SepPak, eluce postupně 3 % a 5 % methanolu v dichlormethanu) a příslušné frakce se odpaří a získá se červenohnědá pevná látka. Tato látka se dále čistí pomocí flash chromatografie na 5 g silikagelu (patrona SepPak, eluce postupně 2 % a 3 % methanolu v dichlormethanu) a získá se 0,26 g (výtěžek 21 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI) m/e 421 (MH⁺), retenční čas 4,00 min.

Příklad 92

Příprava 3-((R)-4-[2-hydroxy-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]propyl)piperazin-1-yl)benzo[d]isoxazol-6-ol

MDL 813670



4-(6-methoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)piperazin se připraví pomalým přidáním 57,2 g (0,823 mol) hydrochloridu hydroxylaminu a 600 ml vody k roztoku 76,9 g (1,92 mol) hydroxidu sodného v 300 ml vody. Potom se přidá roztok 100 g (0,55 mol) methyl-4-methoxysalicylátu (Aldrich Chemical Co.) a 800 ml etheru, směs se míchá přes noc, ether se odpaří, okyselí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, ochladí se na 0 °C a filtruje se.

Filtrační koláč se rekrystalizuje z methanolu a získá se 78 g 2-hydroxy-p-anisohydroxamové kyseliny. Roztok 78 g hydroxamové kyseliny a 500 ml tetrahydrofuranu se při 50 °C, v dusíkové atmosféře reaguje s roztokem 138,1 g (0,85 mol) karbonyldiimidazolu a 500 ml tetrahydrofuranu, zahřívá se 3,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem, rozloží se 1000 ml vody, okyselí se na pH 3, přidí se 1000 ml vody a nechá se přes noc v lednici. Pevná látka se odfiltruje, promyje se vodou a rekrystalizuje se z methanolu a získá se 54 g 3-hydroxy-6-methoxy-1,2-benzisoxazolu. Míchající se směs 54 g 3-hydroxy-6-methoxy-1,2-benzisoxazolu a 100,3 g POCl₃ (d 1,645) se zahřívá na 95 °C v dusíkové atmosféře, ochladí se na 30 °C, přidá se 33 g triethylaminu, zahřívá se na 140 °C přes noc, za míchání se nalije do ledové vody a filtruje se. Filtrační koláč se rozpustí v 2000 ml cyklohexanu, filtruje se, odpaří se a rekrystalizuje se z petroletheru a získá se 33 g 3-chlor-6-methoxy-1,2-benzisoxazolu. Produkt se reaguje s piperazinem tak, jak je popsáno v U.S. 5,852,022, jehož obsah zde uvádíme jako odkaz, a získá se 6-methoxy-3-(1-piperazinyl)-1,2-benzisoxazol.

Směs 0,1 mol 6-methoxy-3-(1-piperazinyl)-1,2-benzisoxazolu a 116,5 ml 62% (hmotnostně) kyseliny bromovodíkové se zahřívá v dusíkové atmosféře 6 hodin na 115 °C. Směs se částečně odpaří za sníženého tlaku (2 až 2,6 kPa) při 50 až 60 °C, přidá se 100 ml vody a směs se znovu odpaří. Tento postup se zospakuje dvakrát. Zbývající heterogenní suspenze se reaguje s 150 ml vody, nechá 0,5 hodiny stát při 5 °C a pevná zbytek se odfiltruje za vakua. Filtrační koláč se dvakrát promyje studenou vodou a suší se za získání 33,7 g hydrobromidu 6-hydroxy-3-(1-piperazinyl)-1,2-benzisoxazolu. Surová látka se suspenduje v 830 ml vody, zahřívá se na 95 až 97 °C, reaguje se s 6,64 g aktivního uhlí, nechá se stát 0,25 hodiny při 95 až 97 °C, filtruje se za vakua přes křemelinu, filtrát se ochladí na

5 °C a po 0,5 hodině se produkt odfiltruje ve vakuu. Filtrační koláč se dvakrát promyje studenou vodou a suší se při 80 °C za vysokého vakua 4 hodiny a získá se 23,5 g (výtěžek 79 %) hydrobromidu 6-hydroxy-3-(1-piperaziny)-1,2-benzisoxazolu. Látka má podle HPLC (Nucleosil C-18 kolona, 5 mikronů, 4,6x25 cm; mobilní fáze: NH₄H₂PO₄ (0,05N):acetonitril, 55:45 objemově; průtok 1 ml/min, UV detekce při 220/240 nm) čistotu 99,8 %, MS (EI) 219 (M⁺)

Elementární analýza: vypočteno pro C₁₁H₁₃N₃O₂.HBr: 44,02%C, 4,70%H, 14,00%N, 26,62%Br; nalezeno 44,01 %C, 4,62%H, 14,01 %N, 26,44% Br.

Sloučenina uvedená v názvu se připraví za podmínek popsaných v příkladu 11 za použití hydrobromidu 6-hydroxy-3-(1-piperaziny)-1,2-benzisoxazolu a 0,20 g (0,0015 mol) uhličitanu draselného. Z odpařené reakční směsi se odfiltruje sraženina, filtrát se extrahuje, sraženina se spojí s organickým extraktem a pokračuje se podle postupu popsaného v příkladu 11 a získá se 0,12 g (výtěžek 30 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 4) m/e 493 (MH⁺).

Příklady 93 až 98

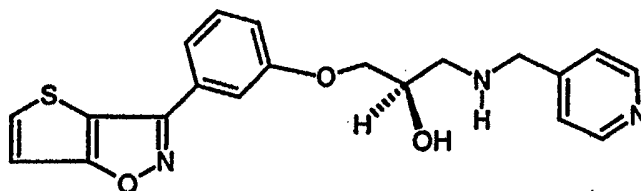
Krok J, Schéma II

Sloučeniny z příkladů 93 až 98 se připraví ve stejném měřítku za použití techniky paralelní syntézy. Experimentální podmínky jsou popsány podrobně v příkladu 93 a jakékoli vyrianty postupu jsou uvedeny přímo u příkladů 94 až 98.

Příklad 93

Příprava (2R)-1-[(pyridin-4-yl)methylamino]-3-[3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy]propan-2-olu

MDL 813674

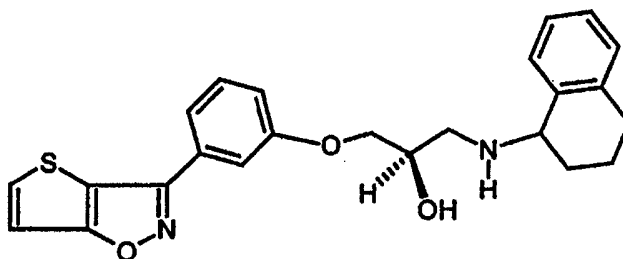


8 ml roztoku (R)-3-(3-epoxymethoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu (příklad 4, 0,22 g, 0,0008 mol) ve směsi acetonitril-voda (4:1) se přidá k 0,435 g (0,0040 mol) 4-(aminomethyl)pyridinu a třepe se 4 hodiny při 70 °C. Směs se ochladí na teplotu místnosti a zpracuje se podle postupu popsaného v příkladu 11. Surový produkt se čistí pomocí 5g silikagelové patrony SepPak za eluce postupně dichlormethanem a potom 3 % a 5 % methanolu v dichlormethanu. Příslušné frakce se spojí, odpaří a potom se čistí opět na 5g silikagelové patroně SepPak za eluce postupně 2 %, 3 % a 5 % methanolu v dichlormethanu a získá se 0,083 g (výtěžek 27 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 4), m/e 382 (MH⁺), retenční čas 3,52 min.

Příklad 94

Příprava (2R)-1-(1,2,3,4-tetrahydropentalen-1-ylamino)-3-[3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]propan-2-olu

MDL 813675



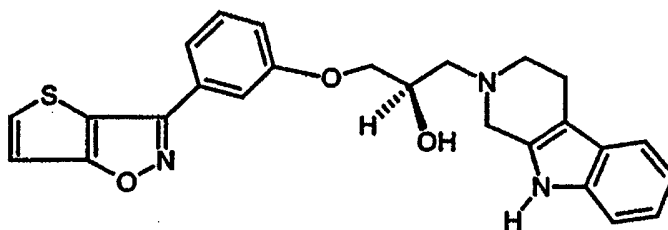
Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 93 za použití 0,004 mol 1,2,3,4-tetrahydro-1-naftylaminu (Aldrich

Chemical Company). Surový produkt se čistí na 5g silikagelové patroně SepPak za eluce postupně směsí heptan:ethylacetát 2:3 a potom ethylacetátem. Příslušné frakce se spojí, odpaří a dále čistí na 5g silikagelové patroně SepPak za eluce postupně směsí heptan:ethylacetát 2:1, heptan:ethylacetát 1:2 a potom ethylacetátem a získá se 0,20 g (výtěžek 60 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 4), m/e 421 (MH⁺), retenční čas 4,27 min.

Příklad 95

Příprava (2R)-1-(1,2,3,4-tetrahydro-β-karbolin-2-yl)-3-[3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]propan-2-olu

MDL 813676

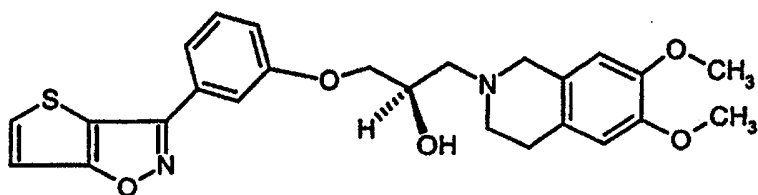


Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 93 za použití 0,0012 mol 1,2,3,4-tetrahydro-β-karbolinu (Aldrich Chemical Company). Reakční směs se ochladí a sraženina se odfiltruje a suší ve vakuu při 50 °C a získá se 0,276 g (výtěžek 77 %) sloučeniny uvedené v názvu. LC/MS (APCI, podmínky 4), m/e 446 (MH⁺), retenční čas 4,28 min.

Příklad 96

Příprava (2R)-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-3-[3-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]propan-2-olu

MDL 813677

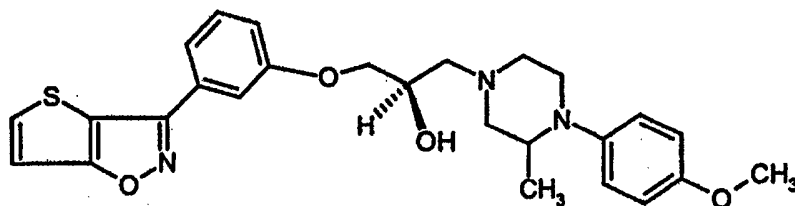


Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 93 za použití 0,0012 mol hydrochloridu 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu (Aldrich Chemical Company). Po extrakci se uschová vodná fáze. Organická fáze se odpaří a surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce postupně směsí heptan:ethylacetát 2:1, heptan:ethylacetát 1:2, ethylacetát a potom ethylacetát:methanol 9:1. Příslušné frakce se spojí a odpaří za získání zbytku. Vodná fáze se znovu extrahuje směsí dichlormethan:methanol 9:1 a dichlormethanem. Dichlormethanové extrakty se spojí, suší a odpaří a zbytek se čistí pomocí chromatografie. Spojené produkty se dále čistí na 5 g silikagelu za eluce postupně 2 % a 5 % methanolu v dichlormethanu. Příslušné frakce se spojí, odpaří a zbytek se čistí pomocí chromatografie na 5 g silikagelu za eluce postupně směsí heptan:dichlormethan 1:1, dichlormethan, a 2 % methanolu v dichlormethanu a získá se 0,046 g (výtěžek 12 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 4), m/e 467 (MH⁺), retenční čas 4,05 min.

Příklad 97

Příprava (2R)-1-[4-(4-methoxyfenyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-3-[3-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]propan-2-olu

MDL 813678

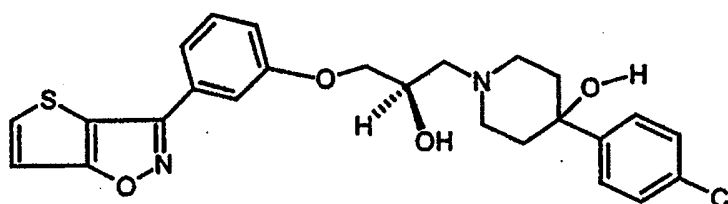


Sloučenina se připraví podle postupu popsáno v příkladu 93 za použití 0,0012 mol racemického 1-(4-methoxyfenyl)-2methylpiperazinu (Acros). Surový produkt se čistí za použití patrony SepPak obsahující 5 g silikagelu za eluce postupně směsí heptan:ethylacetát 2:1 a potom heptan:ethylacetát 1:1 a ethylacetát a získá se 0,21 g (výtěžek 55 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 4), m/e 480 (MH⁺), retenční čas 4,18 min.

Příklad 98

Příprava 4-(4-chlorfenyl)-1-{(R)2-hydroxy-3-[3-(thieno[2,3-d]-isoxazol-3-yl)fenoxy]propyl}piperidin-4-olu

MDL 813679



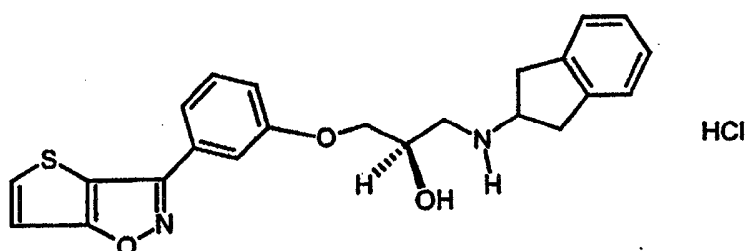
Sloučenina se připraví podle postupu popsáno v příkladu 93 za použití 0,0012 mol 4-(4-chlorfenyl)-4-hydroxypiperidinu (Aldrich Chemical Company). Surový produkt se čistí pomocí chromatografie na 5 g silikagelu za eluce postupně směsí heptan:ethylacetát 2:3 a potom ethylacetátem a získá se 0,25 g (výtěžek 64 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 4), m/e 485 (MH⁺), retenční čas 4,19 min.

Příklad 99

Krok J, Schéma II

Příprava (2R)-1-(indan-2-ylamino)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 814157



Směs 0,186 g (0,0011 mol) hydrochloridu 2-aminoindanu (Aldrich Chemical Company), 0,15 g (0,00055 mol) (R)-3-(3-epoxy-methoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu (Příklad 4) 0,265 g (0,00192 mol) uhličitanu draselného a 6 ml ethanolu se přes noc zahřívá na 80 °C. Reakční směs se odpaří v proudu dusíku, Surový produkt se čistí převedením do směsi methanol:ethylacetát (10:90) a eluuje se přes 10g silikagelovou patronu SepPak a získá se 0,139 g (výtěžek 62 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky. LC/MS (APCI, podmínky 1), m/e 407 (MH⁺), retenční čas 6,58 min.

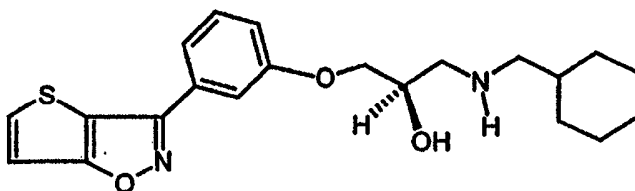
103 ml volné báze se rozpustí ve směsi ethylacetát:methanol a reaguje se s etherickým roztokem chlorovodíku dokud se nedosáhne pH reakční směsi asi 1. Směs se míchá 15 minut, odpaří se ve vakuu, zbytek se rozpustí v methanolu a po kapkách se reaguje s ethylacetátem a získá se bílá sraženina. Sraženina se odfiltruje a suší ve vakuu a získá se 96,6 mg (výtěžek 86 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě hydrochloridu. LC/MS (APCI, podmínky 3), m/e 407 (MH⁺), retenční čas 5,31 min.

Příklad 100

Krok J, Schéma II

Příprava (2R)-1-(cyklohexylmethylamino)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 814160



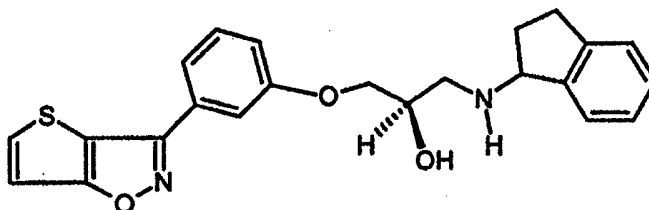
Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 99 za použití 0,0011 mol cyklohexanmethylaminu (Aldrich Chemical Company) bez uhličitanu draselného. Reakční směs se odpaří v proudu dusíku. Surový produkt se čistí převedením do ethylacetátu a eluuje se přes 10g silikagelovou patronu SepPak a získá se 0,128 g (výtěžek 60 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky. LC/MS (APCI, podmínky 1), m/e 387 (MH⁺), retenční čas 6,59 min.

Příklad 101

Krok J, Schéma II

Příprava (2R)-1-(indan-1-ylamino)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)propan-2-olu

MDL 814161



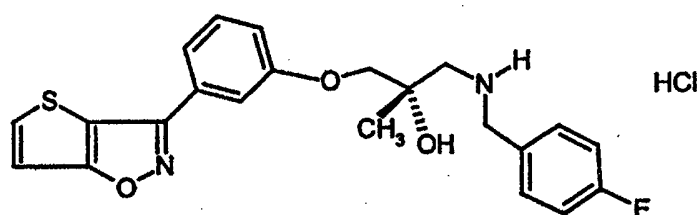
Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 99 za použití 0,0011 mol racemického 1-aminoindanu (Aldrich Chemical Company) bez uhličitanu draselného. Reakční směs se odpaří v proudu dusíku. Surový produkt se čistí převedením do ethylacetátu a eluuje se přes 10g silikagelovou patronu SepPak za získání 0,147 g (výtěžek 66 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 1), m/e 407 (MH⁺), retenční čas 6,31 min.

Příklad 102

Krok J, Schéma II

Příprava hydrochloridu (2S)-1-(4-fluorbenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL814196



Roztok 0,80 g (0,0028 mol) epoxidu z příkladu 7, 0,52 g (0,0042 mol, 1,5 ekvivalentu) 4-fluorbenzylaminu (Aldrich Chemical Company) a 50 ml ethanolu se přes noc zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Odpaří se ve vakuu a surový produkt se čistí pomocí flash chromatografie na silikagelu (eluze gradientem směsi 2 % až 4 % methanolu) a získá se volná báze z příkladu 69. Roztok volné báze a absolutního ethanolu se reaguje s přebytkem etherického roztoku chlorovodíku, odpaří se do sucha a rekrystalizuje se z isopropanolu a získá se 0,34 g (výtěžek 27 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 129 až 132 °C, jeden pík podle chirální HPLC (kolona Chiracel OJ, eluce směsí heptan:ethanol, 70:30, 0,75 ml/min, detekce při 237 nm).

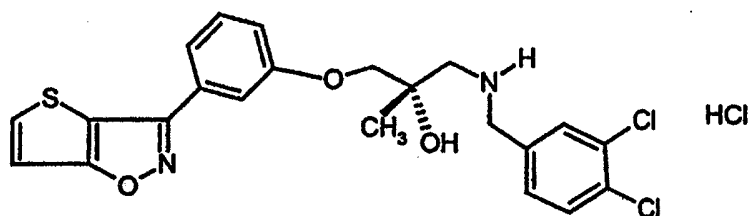
Elementární analýza: vypočteno pro $C_{22}H_{21}FN_2O_3S \cdot HCl$ 58,86%C, 4,94%H, 6,24%N; nalezeno 58,44%C, 5,27%H, 5,86%N

Příklad 103

Krok J, Schéma II

Příprava hydrochloridu (2S)-1-(3,4-dichlorbenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 814197



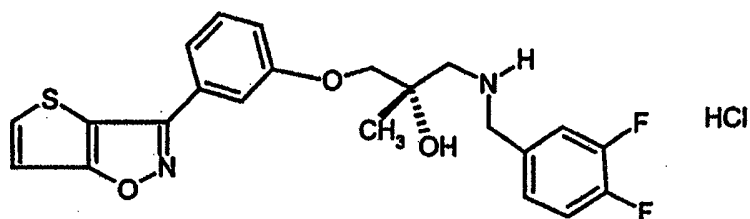
0,0028 mol epoxidu z příkladu 7 se kondenzuje s 0,0042 mol 3,4-dichlorobenzylaminu (Aldrich Chemical Company), a čištěná volná báze (příklad 74) se převede na hydrochlorid podle postupu popsaného v příkladu 102 a získá se 0,66 g (výtěžek 47 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 185 až 187 °C, podle chirální HPLC jeden pík (kolona Chiracel OJ, eluce směsí heptan:ethanol, 70:30, 0,75 ml/min, detekce při 237 nm). Elementární analýza: vypočteno pro $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_3S \cdot HCl$ 52,87%C, 4,23%H, 5,60%N; nalezeno 52,88%C, 4,26%H, 5,53%N

Příklad 104

Krok J, Schéma II

Příprava hydrochloridu (2S)-1-(3,4-difluorbenzylamino)-2-methyl-3-[3-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl) fenoxy]propan-2-olu

MDL 814198



0,0023 mol epoxidu z příkladu 7 se kondenzuje s 0,0035 mol 3,4-difluorbenzylaminu (Aldrich Chemical Company), a čištěná volná báze se převede na hydrochlorid podle postupu popsaného v příkladu 102 a získá se 0,44 g (výtěžek 40 %) sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 177 až 179 °C; podle chirální HPLC jeden pík (kolona Chiracel OJ, eluce směsí heptan:ethanol, 70:30, 0,75 ml/min, detekce při 237 nm), MS (Cl, methan) m/e 431 (MH⁺).

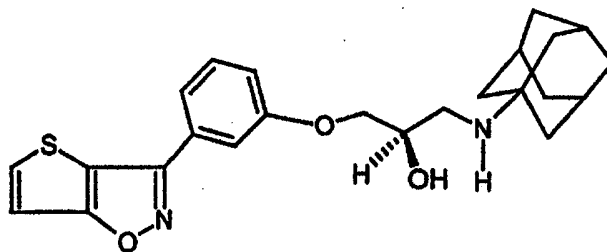
Elementární analýza: vypočteno pro C₂₂H₂₀FN₂O₃S.HCl 56,59%C, 4,53%H, 6,00%N; nalezeno 56,53%C, 4,50%H, 5,95%N

Příklad 105

Krok J, Schéma II

Příprava (2R)-1-(adamantan-1-ylamino)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 814310



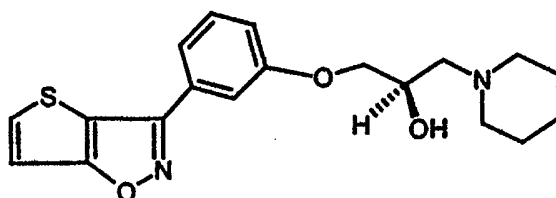
Směs 0,166 g (0,0011 mol) 1-adamantanaminu (Aldrich Chemical Company), 0,15 g (0,00055 mol) (R)-3-(3-epoxymethoxyfenyl)thieno[2,3-d]isoxazolu (příklad 4) a 6 ml ethanolu se zahřívá

přes noc na 80 °C. Reakční směs se odpaří v proudu dusíku. Surový materiál se čistí převedením do ethylacetátu a eluuje se přes 10g silikagelovou patronu SepPak a získá se 0,17 g (výtěžek 76 %) sloučeniny uvedené v názvu. LC/MS (APCI, podmínky 2), m/e 425 (MH⁺), retenční čas 3,33 min.

Příklad 106

Příprava (2R)-1-piperidin-1-yl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu

MDL 814316



Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 105 za použití 105 mg (0,0011 mol) piperidinu (Aldrich Chemical Company). Po odpaření se surový produkt trituruje ethyletherem a pevná látka se odfiltruje. Pevná látka se suší ve vakuu a získá se 0,16 g (výtěžek 83 %) sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 2), m/e 359 (MH⁺), retenční čas 2,12 min.

Příklady 107-111

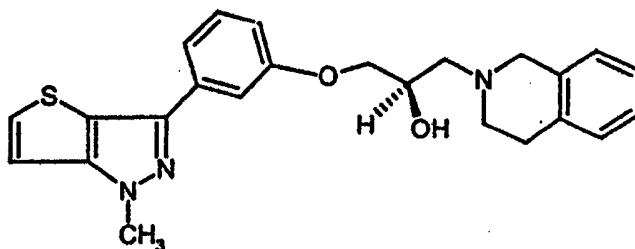
Krok J, Schéma II

Sloučeniny z příkladů 107 až 111 se připraví ve stejném měřítku za použití techniky paralelní syntézy. Experimentální podmínky jsou podrobně popsány v příkladu 107 a jakékoli varianty postupu jsou uvedeny přímo u příkladů 108 až 111.

Příklad 107

Příprava (2R)-1-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-3-[3-(1-methyl-1H-thieno[3,2c]pyrazol-3-yl)fenoxy]propan-2-olu

MJL 814911

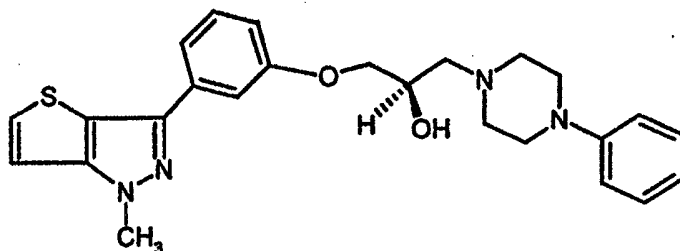


Roztok 0,0465 g 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu (Aldrich Chemical Company) v absolutním ethanolu (0,200M roztok, 1,745 ml, 2,0 ekvivalentu) se umístí do reakční zkumavky. Do reakční zkumavky se přidají 3 ml absolutního ethanolu a potom roztok 0,050 g (R)-1-methyl-3-(3-oxiranylmethoxyfenyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazolu a absolutního ethanolu (příklad 8, 0,200M roztok, 0,875 ml). Reakční směs se třepe v Bohdanově aparatuře v argonové atmosféře za varu přes noc. Směs se ochladí a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na 5g silikagelové patroně SepPak za eluce postupným gradientem směsi 2 % a 5 % methanolu v dichlormethanu a dichlormethan:methanol:hydroxid amonný, 90:9:1. Příslušné frakce se spojí a odpaří a získá se 0,0796 g sloučeniny uvedené v názvu, LCIMS (APCI, podmínky 3) m/e 420 (MH⁺), retenční čas 5,16 min.

Příklad 108

Příprava (2R)-1-[3-(1-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)fenoxy]-3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propan-2-olu

MDL 814913

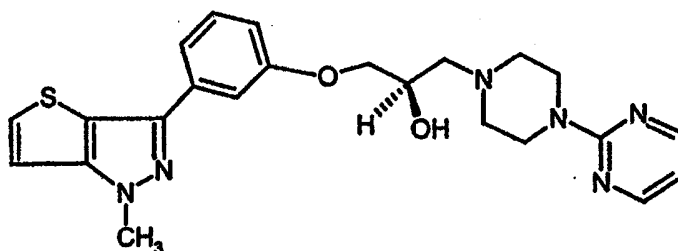


Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 107 za použití 1-fenylpiperazinu (Aldrich Chemical Company) a získá se 0,0643 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 3) m/e 449 (MH⁺), retenční čas 5,22 min.

Příklad 109

Příprava (2R)-1-[3-(1-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-fenoxy]-3-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)propan-2-olu

MDL 814914

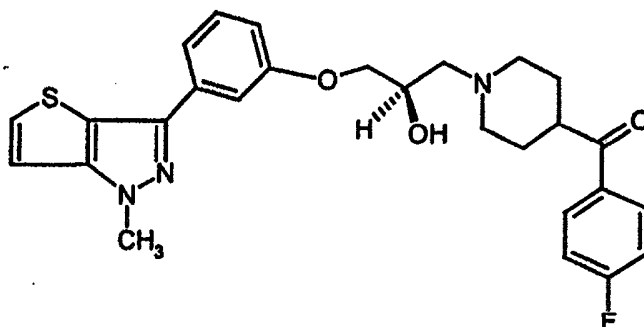


Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 107 z 1-(2-pyrimidyl)piperazinu (Acros) a získá se 0,0501 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 3) m/e 451 (MH⁺), retenční čas 5,00 min.

Příklad 110

Příprava (4-fluorfenyl-{1-(2(R)-hydroxy-3-[3-(1-methyl-1H-thieno[3,2c]pyrazol-3-yl) fenoxy]propyl}piperidin-4-yl}methanonu

MDL 814915

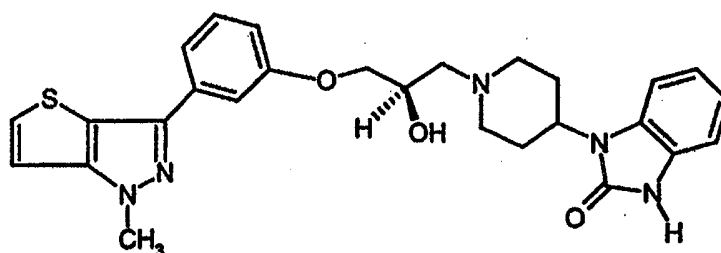


Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 107 z 4-(4-fluorbenzoyl)piperidinu (Maybridge) a získá se 0,0633 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 3) m/e 494 (MH⁺), retenční čas 5,29 min.

Příklad 111

Příprava 1-(1-(1-(2-(R)-hydroxy-3-[3-(1-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)phenoxy]propyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-yl)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-onu

MDL 814916



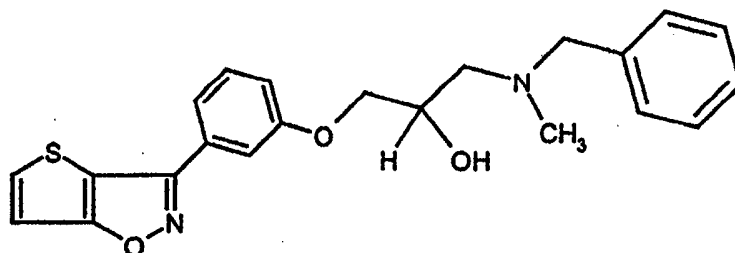
Sloučenina se připraví podle postupu popsaného v příkladu 107 z 4-(2-keto-1-benzimidazolinyl)piperidinu (Aldrich Chemical Company) a získá se 0,1027 g sloučeniny uvedené v názvu, LC/MS (APCI, podmínky 3) m/e 504 (MH⁺), retenční čas 5,08 min.

Příklad 112

Krok N, Schéma III

Příprava (\pm)-1-[(N-Benzyl-N-methyl)amino]-3-[3-thieno[2,3-d]-isoxazol-3-yl]fenoxy]-2-propanolu

Sloučenina 1, Schéma III

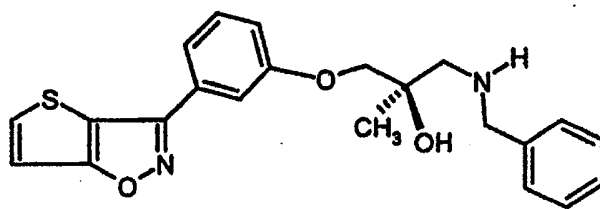


2,83 g (0,025 mol) t-butoxidu draselného se po malých částech přidá k roztoku 5,5 g (0,025 mol) 3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenolu (příklad 1; Sloučenina 10, Schéma III) a 50 ml dimethylformamidu a potom se přidá 1,5 g (0,0085 mol) (\pm)-N-methyl-N-(fenylmethyl)oxiranmethanaminu (připraveného podle postupu popsaneho v U.S. patentu 3,336,196; sloučenina 18, schéma III). Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti, zředí se 100 ml vody a extrahuje se mezi 500 ml ethylacetátu a 500 ml vody. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje dvakrát 300 ml ethylacetátu. Organické fáze se spojí, suší se nad síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí pomocí chromatografie na silikagelu za eluce směsí 18:1 dichlormethan:methanol a příslušné frakce se odpaří za získání sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 113

Krok L, Schéma II

Příprava (2R)-(-)-1-benzylamino-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]-isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-olu



Roztok 2,45 g (0,00533 mol) (S)-2-hydroxy-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylphenoxy)propylesteru toluen-4-sulfonové kyseliny (meziprodukt připravený podle postupu popsaneho v příkladu 6) a 40 ml tetrahydrofuranu se míchá a reaguje při 0 °C po kapkách s roztokem 0,57 g (0,00533 mol) benzylaminu (Aldrich Chemical Company) a 10 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, odpaří se ve vakuu a extrahuje se mezi 100 ml ethylacetátu a 100 ml vody. Organická fáze se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří ve vakuu. Zbytek se čistí pomocí flash chromatografie (silikagel, eluce směsí 9:1 dichlormethan:methanol) a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě volné báze. Maleát se připraví podle postupu popsaneho v příkladu 66.

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) ³H-spiperonu (90 Ci/mmol, Amersham, naředěn ve víalce 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. Vzorke 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-0 (Packard). Filtrační destičky pak byly uzavřeny a scintilace byla vyhodnocena na počítači Packard Top Count (3 minuty každá jamka).

Test nespecifické vazby D₄

Inkubace byla zahájena přidáním 100 μ l (50 μ g proteinu) membránového homogenátu k roztoku 200 μ l inkubačního pufru, 100 μ l ³H-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 ³H-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 °C v polypropylenových kryogenních 1 skladovacích lahvičkách, dokud nebyl naředěn v inkubační pufru na 96jamkové 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 $1\mu\text{M}$ a $0,1\mu\text{M}$ koncentracích a pak v rozsahu koncentrací vybraném tak, aby střední dávka vedla přibližně k 50% inhibici vazby ^3H -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:

$$K_i = \text{IC}_{50} / (1 + [L]/K_D),$$

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 myši

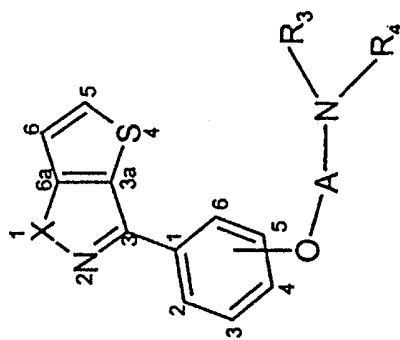
Mk-801 indukovala charakteristické stereotypy vyznačující se lokomocí a pády, a sice způsobem závislým na dávce. Toto chování indukované MK-801 může být antagonizováno pomocí nových neuroleptických přípravků (neuroleptik). Takovýto test může také vyhodnocovat účinky časový průběh účinků po podání léčiva.

Samci myši CD-1 nebo C57 byly jednotlivě umístěni do aktivitních boxů (vždy 8 myši 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

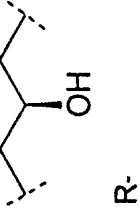
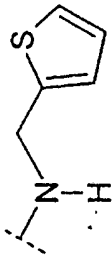
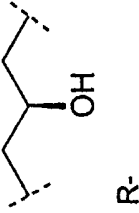
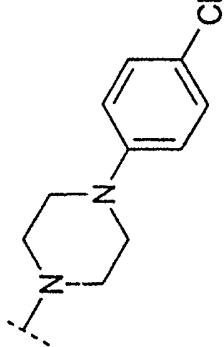
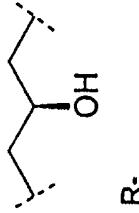
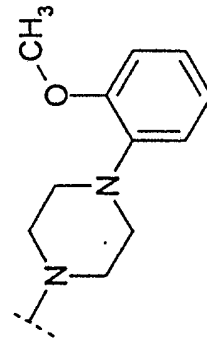
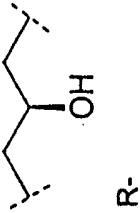
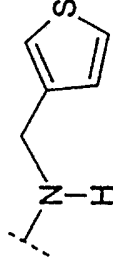
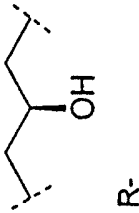
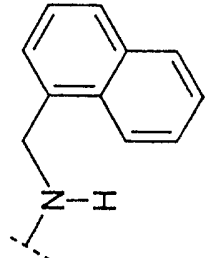
zejména z hlediska jejich lokomoce a pádů 15 minut po podání MK-801. Ve studii přetrvávání účinku byly testované sloučeniny podávány i.p., s.c. nebo p.o., v intervalu 30, 60, 120, 180 a 240 minut před podáním MK-801. Hodnoty ED₅₀ a 95% meze spolehlivosti byly vypočteny metodou podle Litchfielda a Wilcoxonova.

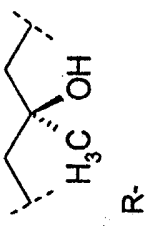
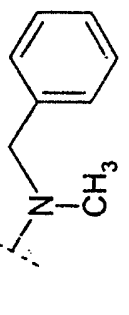
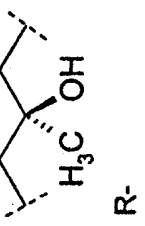
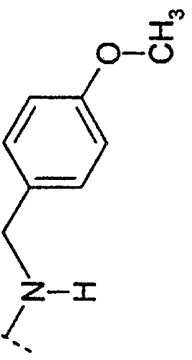
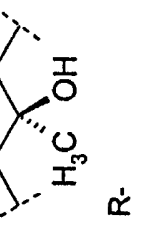
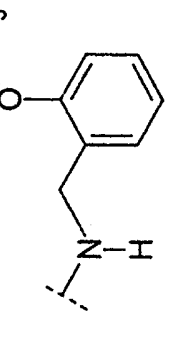
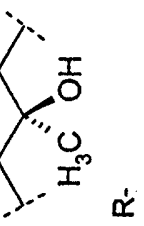
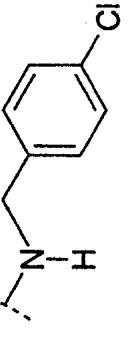
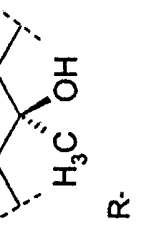
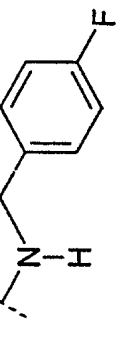
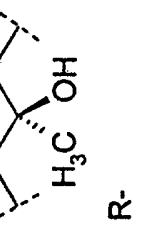
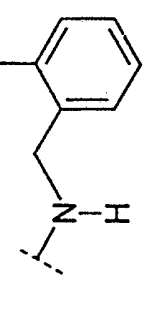
Následující tabulka obsahuje informace o přípravě sloučenin podle předkládaného vynálezu. Číslo příkladu (sloupec 2) se týká přesného nebo analogického postupu, který může být použit k přípravě sloučeniny uvedeného čísla (sloupec 1). Symbol „R“ znamená konfiguraci R a symbol „S“ znamená konfiguraci S.

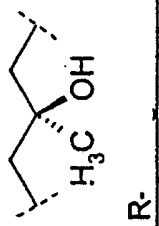
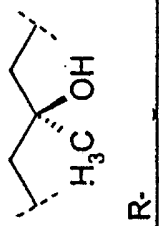
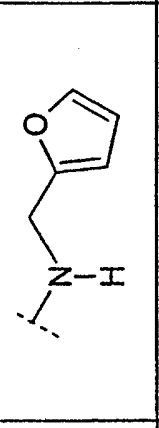
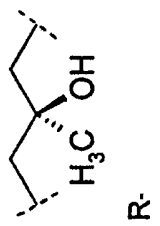
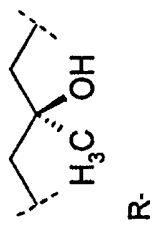
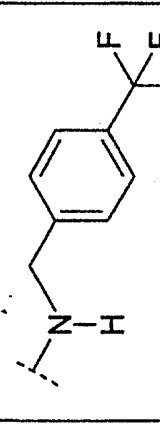
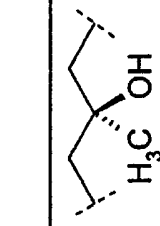
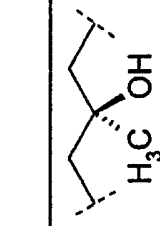
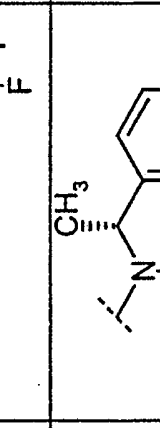
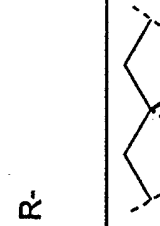
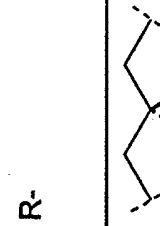
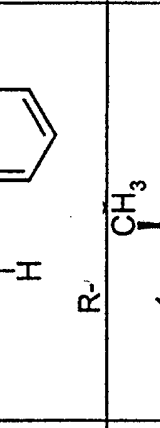
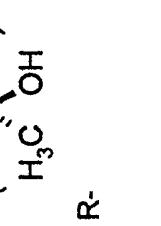
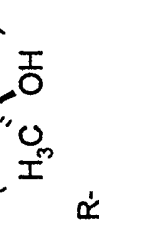
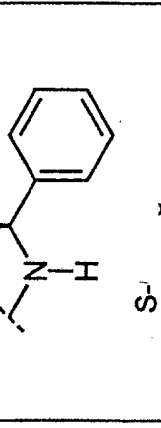
Thienisoxazolyl- a thienopyrazolyl-fenoxypropylderiváty
vhodné jako antagonisté D₄

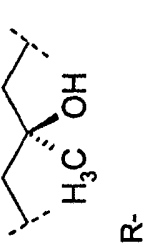
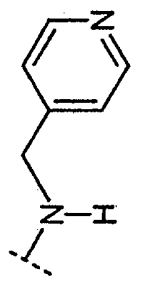
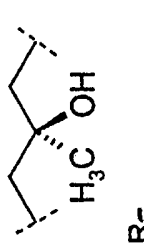
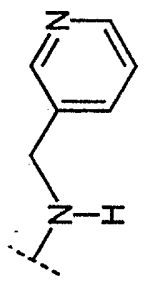
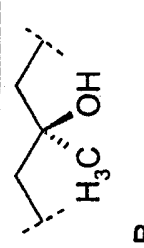
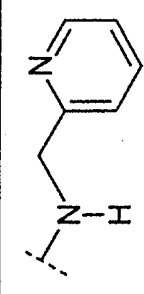
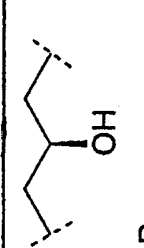
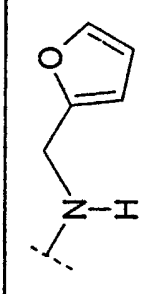
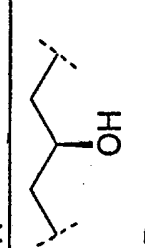
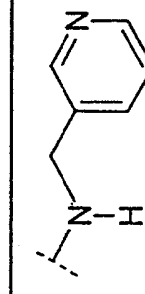
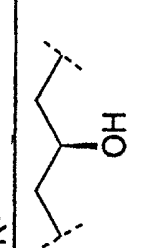
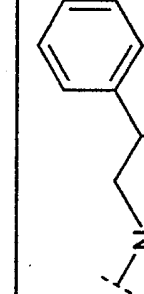


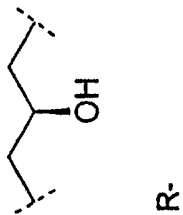
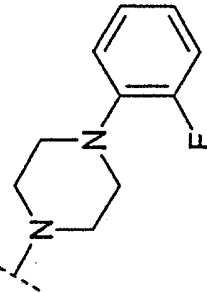
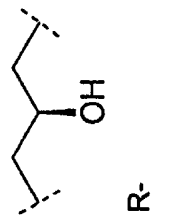
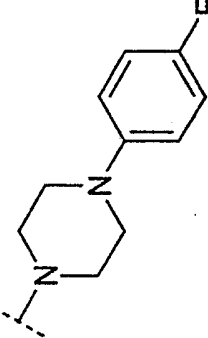
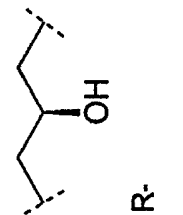
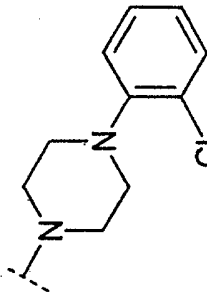
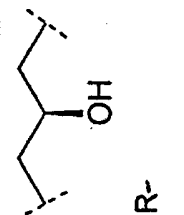
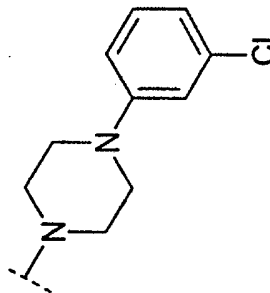
Tab. č.	Př. č.	MDL č.	X	$O \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} A \begin{array}{l} \diagdown \\ \diagup \end{array} NR_3R_4$	NR ₃ R ₄	Poloha -O-A-NR ₃ R ₄	D ₄ RBA K _i (μM)	D ₄ RBA % Inhib. @ 1 μM	Antag. MK801 stereotypu % Inhib. @ 20 mg/kg (způsob)
1	56	812531	O			3		58	
2	9	812684	O			3	0,106		
3	66	812723	O			3	0,0033		37,5 (ip)
4	67	812725	O			3	0,0377		12,5 (ip)
5	27 (maleát) Volná báze	812726 (maleát) 813035	O			3	0,0592 (maleát) 0,026 Volná báze		37,5 (ip)

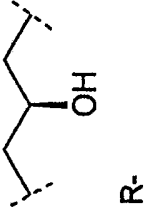
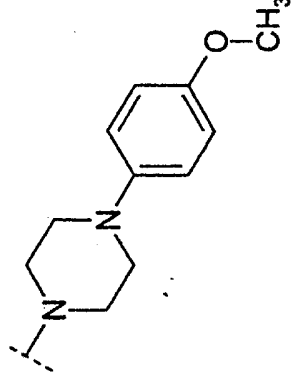
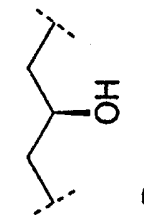
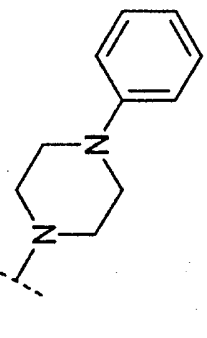
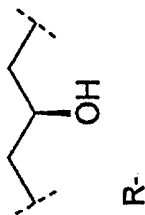
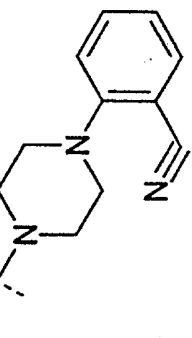
6	57	Volná báze	O			3	0,0126	25 (ip)
7	58		O			3	0,0296	
8	10		O			3	0,0017	
9	59		O			3	0,0076	12 (ip)
10	60		O			3	0,103	

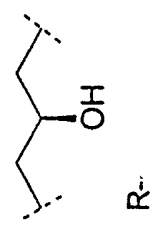
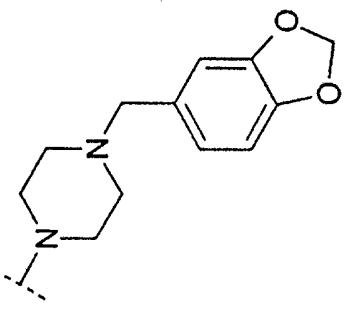
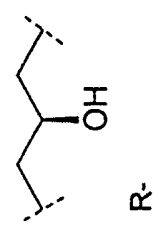
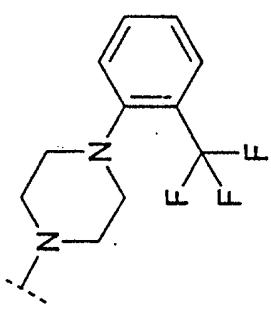
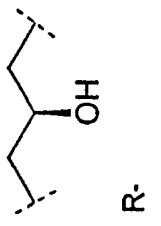
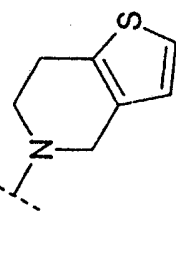
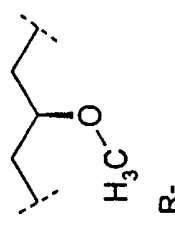
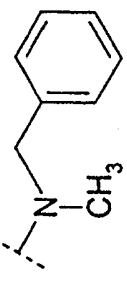
11	68	812883	O			3	0,0098		
12	28	813022	O			3	0,039		
13	29	813023	O			3	0,025		
14	30	813024	O			3	0,071		
15	31	813025	O			3	0,011	50 (sc)	
16	32	813026	O			3	0,031		

17	33	813027	O				3	0,045		
18	34	813028	O				3		67	
19	35	813029	O				3		69	
20	36	813030	O				3	0,134		
21	37	813031	O				3	0,055		

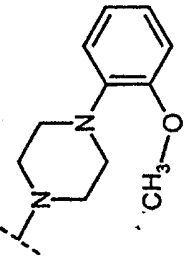
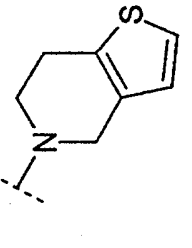
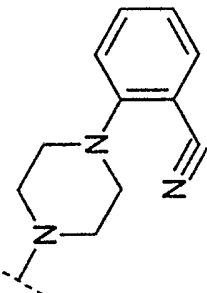
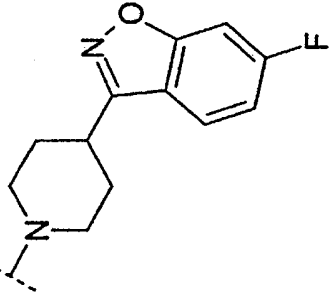
22	38	813032	O			3		56	
23	39	813033	O			3	0,077		
24	40	813034	O			3	0,079		
25	41	813054	O			3	0,057		
26	42	813055	O			3	0,121		
27	43	813056	O			3	0,131	75 (sc)	

28	44	813082	O	 R-		3	0,022		
29	45	813083	O	 R-		3	0,085		
30	46	813084	O	 R-		3	0,029		
31	47	813085	O	 R-		3	0,069		

32	48	813086	O	 R- OH	 O-CH ₃	3	0,057	
33	49	813087	O	 R- OH		3	0,020	
34	50	813088	O	 R- OH	 N≡C	3	0,003	

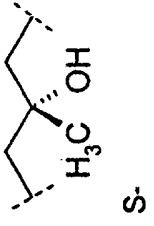
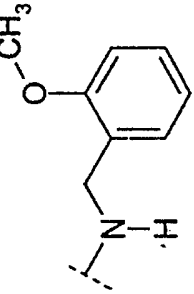
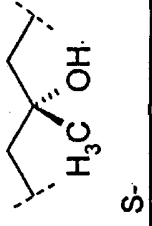
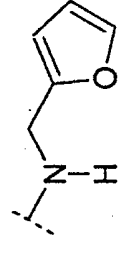
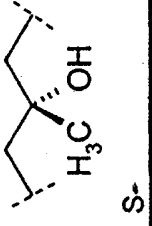
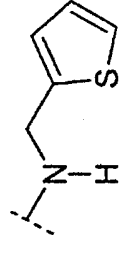
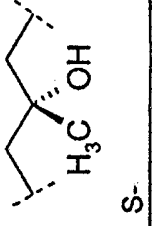
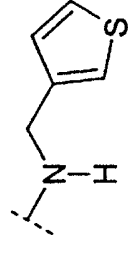
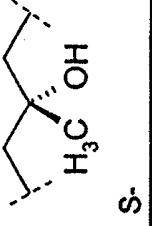
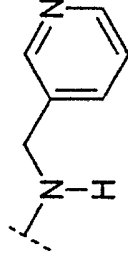
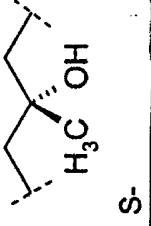
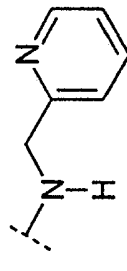
35	51	813089	O			3		57	
36	52	813090	O			3	0,084		
37	53	813100	O			3	0,067		
38	54	813107	O			3	0,177		

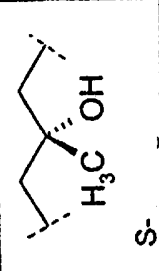
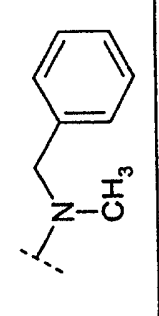
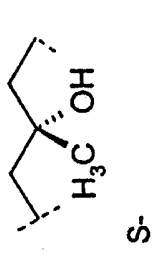
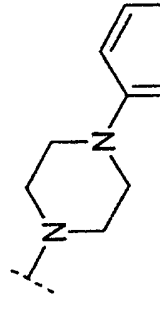
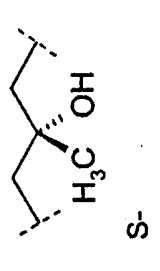
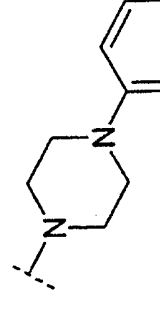
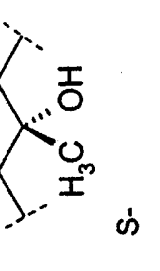
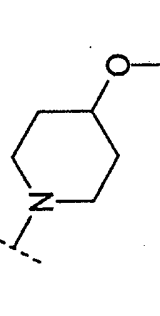
39	55	813108	O		3	0,026		
40	23	813117	O		4	0,175		
41	24	813127	O		4		62	
42	25	813128	O		4		44	
43	26	813129	O		4	0,171		
44	61	813152	O		4		64	

45	62	813153	O		4	0,080		
46	63	813154	O		4		73	
47	64	813157	O		4	0,055		
48	65	813158	O		4		57	

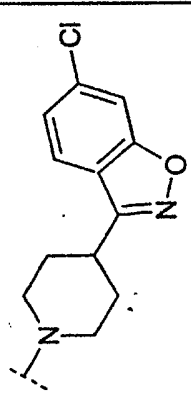
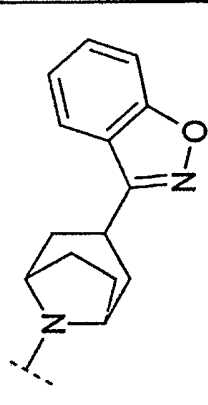
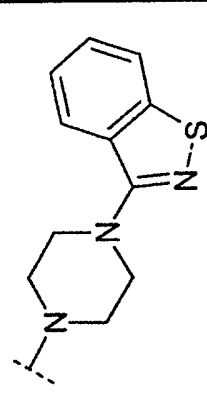
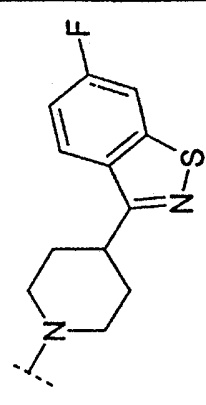
49	69	813267	O			3		100	37,5 (po)
50	70	813268	O			3		98	50 (po)
51	71	813269	O			3		99	37,5 (po)
52	72	813270	O			3		98	37,5 (po)
53	73	813271	O			3		96	50 (po)
54	74 (báze) HCl sůl je př. 103	813272	O			3	0,013		62,5 (po)

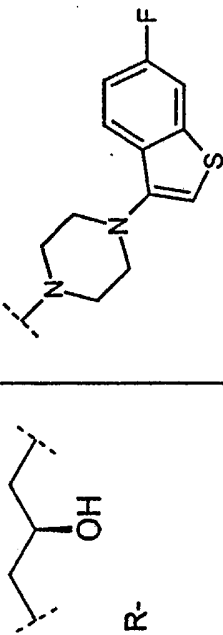
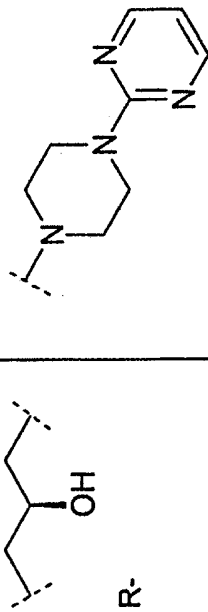
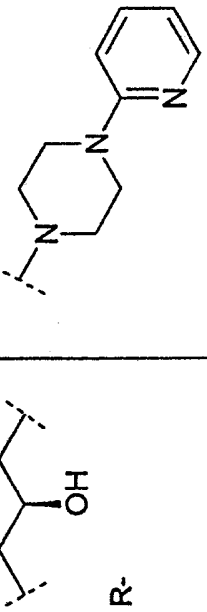
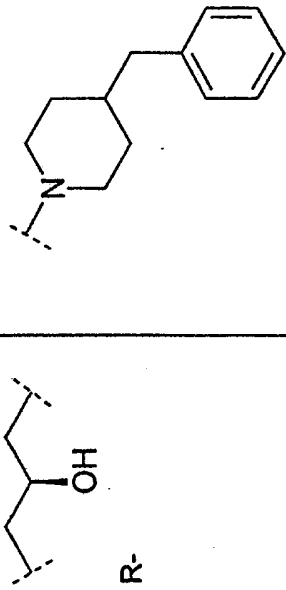
55	75	813273	O	<p>S-</p>	<p>R-</p>	3	72	
56	76	813274	O	<p>S-</p>	<p>S-</p>	3	93	
57	77	813275	O	<p>S-</p>	<p>S-</p>	3	96	
58	78	813276	O	<p>S-</p>		3	100	37,5 (po)
59	79	813277	O	<p>S-</p>		3	96	50 (po)

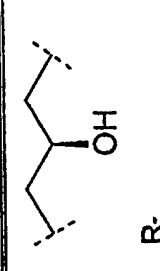
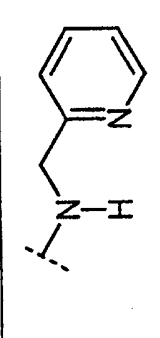
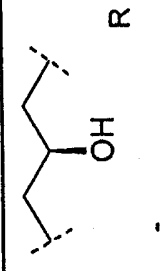
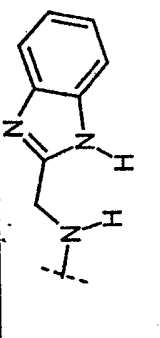
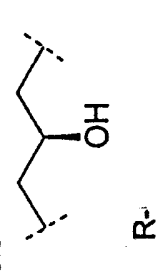
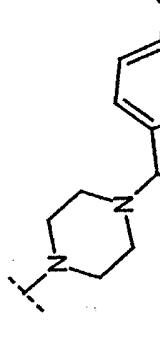
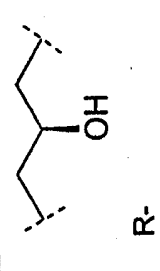
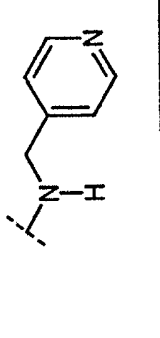
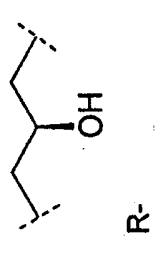
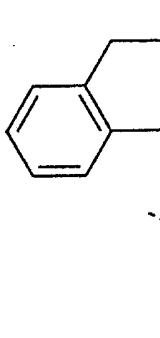
60	80	813278	O			3		99	25 (po)
61	81	813279	O			3		95	
62	82	813280	O			3	0,014		
63	83	813281	O			3		98	50 (po)
64	84	813282	O			3		93	
65	85	813283	O			3		91	

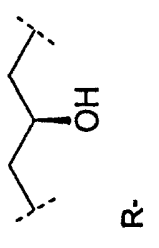
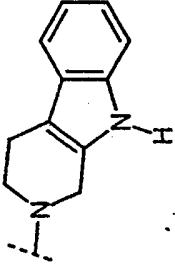
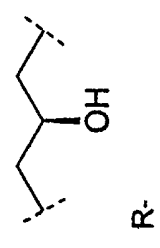
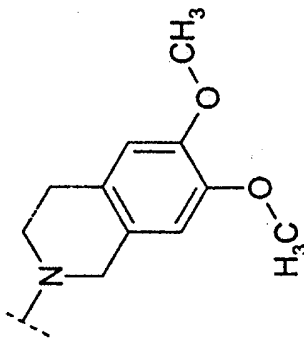
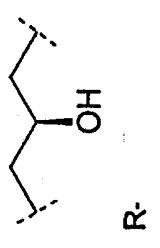
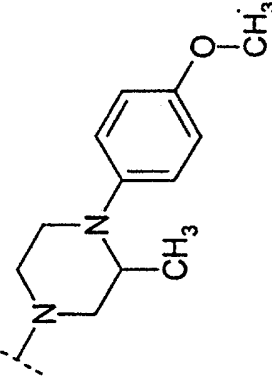
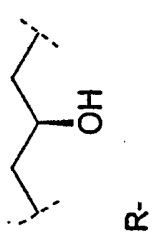
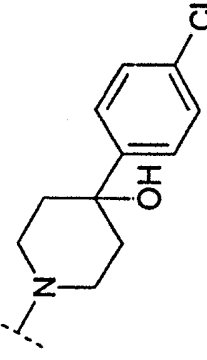
66	86	813284	O	 <p>S-</p>		3	0,090		
67	87	813288	O	 <p>S-</p>		3	0,019		
68	88	813289	O	 <p>S-</p>		3	0,029		
69	89	813291	O	 <p>S-</p>		3	0,144		

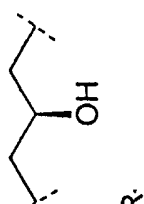
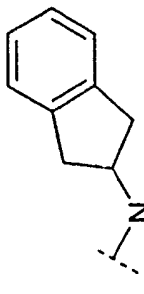
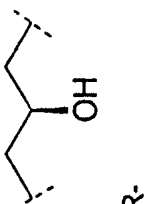
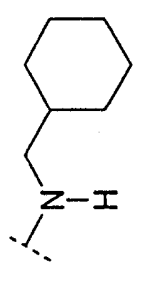
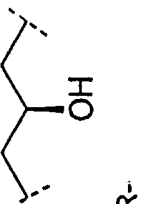
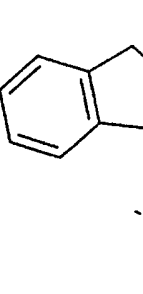
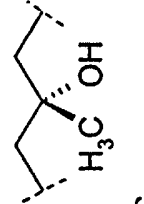
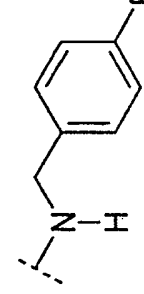
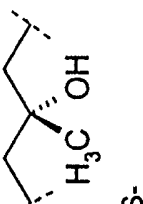
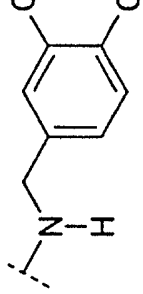
70	90	813292	O	<p>S-</p>	3	0,017		
71	11	813301	O	<p>R-</p>	3	0,006		
72	12	813302	O	<p>R-</p>	3		77	
73	13	813303	O	<p>R-</p>	3	0,004		

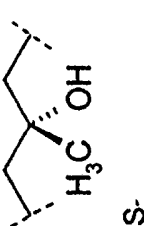
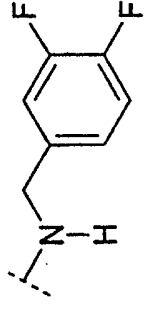


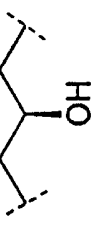

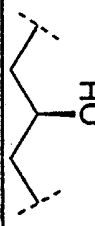
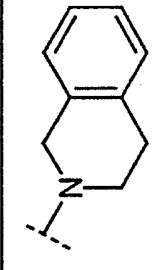
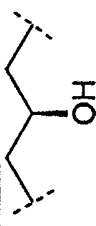
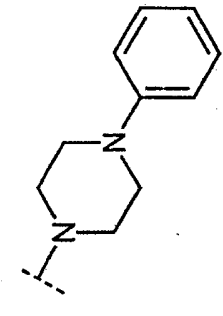
74	14	813304	O		3	0,014		
75	15	813305	O		3	0,057		
76	16	813306	O		3	0,006		
77	17	813307	O		3	0,002		

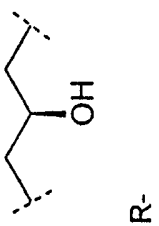
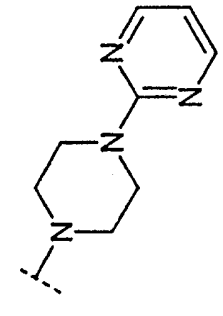
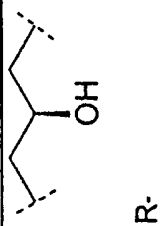
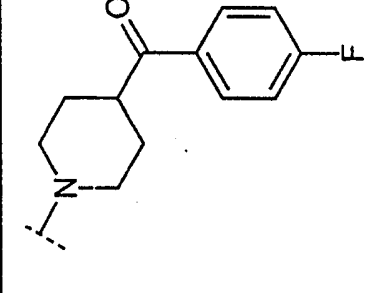
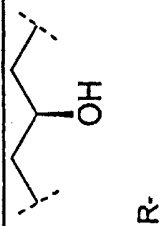
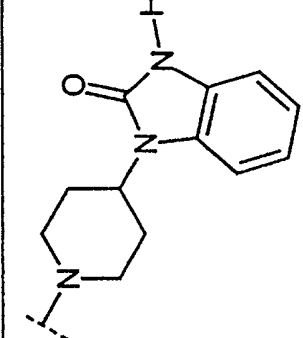
78	18	813308	O		3	0,030		
79	19	813309	O		3	0,024	62,5 (po)	
80	20	813310	O		3	0,020		
81	21	813312	O		3	0,070		

82	22	813313	O			3		54
83	91	813669	O			3		89
84	92	813670	O			3		83
85	93	813674	O			3		41
86	94	813675	O			3		92

87	95	813676	O	 <p>R-</p>		3		80	
88	96	813677	O	 <p>R-</p>		3		44	
89	97	813678	O	 <p>R-</p>		3		70	
90	98	813679	O	 <p>R-</p>		3		59	

91	99 (báze) HCl sůl	814157 (báze) 814- 157A (HCl)	O	 R-		3	0,013 (base) 0,017* (HCl)	94	
92	100	814160	O	 R-		3			
93	101	814161	O	 R-		3	0,016		
94	102 (HCl) Volná báze je př. 69	814196	O	 S-		3	0,0077		
95	103 (HCl) Volná báze je př. 74	814197	O	 S-		3	0,025		

96	104	814198	O	 <p>S-</p>		3	0,018		
97	105	814310	O	 <p>R-</p>		3		95	
98	106	814316	O	 <p>R-</p>		3		85	
99	107	814911	N- CH ₃	 <p>R-</p>		3		95	
100	108	814913	N- CH ₃	 <p>R-</p>		3		90	

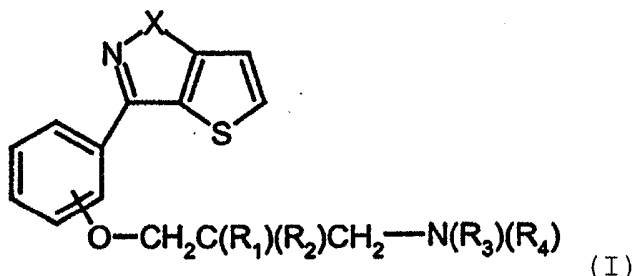
101	109	814914	N- CH ₃			3	89	
102	110	814915	N- CH ₃			3	97	
103	111	814916	N- CH ₃			3	91	

Pokud není v tabulce uvedeno jinak, sloučeniny se testovaly buď ve formě volné báze nebo ve formě soli odpovídající číslu příkladu popisu jejich syntézy.

RBA = receptorový vazebný test

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

X je skupina N(CH₃) nebo atom kyslíku;

R₁ je hydroxylová skupina nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

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

R₃ 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, 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;

R₄ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo

R₃ a R₄, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R₃ a R₄ vázány, tvoří 1,4-dioxa-8-azospiro[4,5]dekanylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, azokanylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro-β-karbolinylovou skupinu, 4,5,6,7-tetrahydrothienyl[3,2-c]-pyridylovou skupinu nebo 8-azabicyklo[3,2,1]oktanovou skupinu, kdy každá z těchto skupin může být nezávisle mono- nebo di-substituovaná 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 (CH₂)_mZ,

Z je benzisoxazolylová skupina, indazolylová skupina, benzisothiazolylová skupina, benzothienylová 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)₂NH₂, nebo kyanoskupina, a

m je 0 nebo 1;

pod podmínkou, že pokud R₁ je hydroxylová skupina, R₂ je atom vodíku:

(1) R_4 je atom vodíku, a R_3 je skupina $(CH_2)_nQ$, kde n je 1 nebo 2, potom Q nemůže být indolylová skupina nebo fenylová skupina; nebo

(2) R_3 a R_4 tvoří piperazinylovou skupinu substituovanou skupinou $(CH_2)_mZ$, kde m je 1, potom Z nemůže být fenylová skupina.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde

Q je thienylová skupina nebo pyridylová skupina;

nebo R_3 a R_4 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_3 a R_4 vázány, tvoří piperidinylovou skupinu.

3. Sloučenina podle nároku 2, kterou je (2R)-2-methyl-1-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)-3-[thienofen-2-ylmethyl)-aminopropan-2-ol.

4. Sloučenina podle nároku 2, kterou je (2R)-2-methyl-1-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

5. Sloučenina podle nároku 2, kterou je (2R)-2-methyl-1-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

6. Sloučenina podle nároku 2, kterou je (2S)-1-(2-thienylmethylamino)-2-methyl-3-[3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy]propan-2-ol.

7. Sloučenina podle nároku 2, kterou je (2S)-1-[4-(3-chlorfenoxy)-1-piperidinyl]-2-methyl-3-[3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy]propan-2-ol.

8. Sloučenina podle nároku 2, kterou je (2S)-1-[4-(6-fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]-2-methyl-3-[3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy]propan-2-ol.

9. Sloučenina podle nároku 2, kterou je (2R)-2-methyl-1-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

10. Sloučenina podle nároku 2, kterou je (2R)-1-[4-(6-fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]-3-(4-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

11. Sloučenina podle nároku 2, kterou je (2S)-1-(3-thienylmethylamino)-2-methyl-3-[3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy]propan-2-ol.

12. Sloučenina podle nároku 2, kterou je (2S)-2-methyl-1-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

13. Sloučenina podle nároku 2, kterou je (2S)-2-methyl-1-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

14. Sloučenina podle nároku 2, kterou je (4-fluorfenyl)-(1-{2(R)-hydroxy-3-[3-(1-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)fenoxyl}propyl)piperidin-4-yl)methanon.

15. Sloučenina podle nároku 2, kterou je 1-(1-(1-{2(R)-hydroxy-3-[3-(1-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)fenoxyl}propyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on.

16. Sloučenina podle nároku 2, kde

R₁ je hydroxylová skupina;

R₂ je atom vodíku;

R₃ je skupina (CH₂)_nQ; nebo

R₃ a R₄ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R₃ a R₄ vázány, tvoří piperidinylovou skupinu; a

n je 1.

17. Sloučenina podle nároku 16, kde Q je thienylová skupina.

18. Sloučenina podle nároku 17, kterou je (2R)-1-(4-thieno-[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)-3-[(thiofen-3-ylmethyl)amino]-propan-2-ol.

19. Sloučenina podle nároku 17, kterou je (2R)-1-(4-thieno-[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)-3-[(thiofen-2-ylmethyl)amino]-propan-2-ol.

20. Sloučenina podle nároku 17, kterou je (2R)-1-(3-thieno-[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)-3-[(thiofen-2-ylmethyl)amino]propan-2-ol.

21. Sloučenina podle nároku 17, kterou je (2R)-1-(3-thieno-[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)-3-[(thiofen-3-ylmethyl)amino]propan-2-ol.

22. Sloučenina podle nároku 16, kde Q je pyridylová skupina.

23. Sloučenina podle nároku 22, kterou je (2R)-1-[(pyridin-4-yl)methylamino]-3-[3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy]propan-2-ol.

24. Sloučenina podle nároku 22, kterou je (2R)-1-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazo)-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

25. Sloučenina podle nároku 22, kterou je (2R)-1-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

26. Sloučenina podle nároku 16, kde R₃ a R₄, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R₃ a R₄ vázány, tvoří piperidinylovou skupinu.

27. Sloučenina podle nároku 26, kterou je 4-(4-chlorfenyl)-1-((R)-2-hydroxy-3-[3-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]propyl)piperidin-4-ol.

28. Sloučenina podle nároku 26, kterou je (2R)-1-[4-(6-fluorbenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

29. Sloučenina podle nároku 26, kterou je (2R)-1-[4-(6-chlorbenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

30. Sloučenina podle nároku 26, kterou je (2R)-1-[4-(6-fluorbenzo[d]isothiazol-3-yl)piperidin-1-yl]-3-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

31. Sloučenina podle nároku 26, kterou je (2R)-1-(4-benzylpiperidin-1-yl)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

32. Sloučenina podle nároku 26, kterou je (2R)-1-piperidin-1-yl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

33. Sloučenina podle nároku 1, kde

R₃ a R₄, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R₃ a R₄ vázány, tvoří piperazinylovou skupinu.

34. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2R)-1-[4-(4-chlorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

35. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2R)-1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

36. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2R)-1-[4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

37. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2R)-1-[4-(4-fluorfenyl)piperzain-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

38. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2R)-1-[4-(2-chlorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

39. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2R)-1-[4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

40. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2R)-1-[4-(4-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

41. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2R)-1-(4-fenylpiperazin-1-yl)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

42. Sloučenina podle nároku 33, kterou je 2-{4-[(R)-2-hydroxy-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]piperazin-1-yl}benzotrilit.

43. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2R)-1-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)-3-[4-(2-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl]propan-2-ol.

44. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2R)-1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-(4-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

45. Sloučenina podle nároku 33, kterou je 2-{4-[(R)-2-hydroxy-3-(4-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]piperazin-1-yl}benzotrilit.

46. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2S)-1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-2-methyl-3-[3-thieno[2,3-c]isoxazol-3-ylfenoxy]propan-2-ol.
47. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2S)-1-[4-(2-kyanofenyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-3-[3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy]propan-2-ol.
48. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2R)-1-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.
49. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2R)-1-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.
50. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2R)-1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylpiperazin-1-yl)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.
51. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2R)-1-[4-(6-fluor-1H-indazol-3-yl)piperazin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.
52. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2R)-1-[4-(5-methoxy-1H-indazol-3-yl)piperazin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.
53. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2R)-1-(4-benzo[d]isothiazol-3-ylpiperazin-1-yl)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.
54. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2R)-1-[4-(6-fluorbenzo[b]thiofen-3-yl)piperazin-1-yl]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

55. Sloučenina podle nároku 33, kterou je 3-((R)-4-[2-hydroxy-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]propyl)piperazin-1-yl)-benzo[d]isoxazol-6-ol.
56. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2R)-1-[4-(4-methoxyfenyl)-3-methylpiperazin-1-yl]-3-[3-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]propan-2-ol.
57. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2R)-1-[3-(1-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)fenoxy-3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propan-2-ol.
58. Sloučenina podle nároku 33, kterou je (2R)-1-[3-(1-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)fenoxy-3-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)propan-2-ol.
59. Sloučenina podle nároku 1, kde Q je fenylová skupina.
60. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2R)-1-(4-chlorbenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-c]isoxazol-3-ylfenoxy)-propan-2-ol.
61. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2R)-1-[(N-benzyl-N-methyl)amino]-3-[2-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]-2-propanol.
62. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2S)-(+)-1-benzylamino-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.
63. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2R)-(-)-1-benzylamino-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.
64. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2R)-1-(benzylmethylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

65. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2R)-1-(4-methoxybenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)propan-2-ol.

66. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2R)-1-(4-fluorbenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

67. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2R)-1-(2-fluorbenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

68. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2R)-2-methyl-1-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)-3-(4-trifluormethylbenzylamino)propan-2-ol.

69. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2R)-2-methyl-1-[1(R)-fenylethylamino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol)-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

70. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2R)-2-methyl-1-[1(S)-fenylethylamino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol)-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

71. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2R)-1-(2-hydroxy-2-fenylethylamino)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl-fenoxy)propan-2-ol.

72. Sloučenina podle nároku 59, kterou je hydrochlorid (2R)-benzyl-[2-methoxy-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]-methylaminu.

73. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2R)-benzyl-[2-methoxy-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propyl]amin.

74. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2S)-1-(4-fluorbenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-c]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

75. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2S)-1-(2-fluorbenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-c]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

76. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2S)-1-(3-fluorbenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

77. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2S)-1-(4-chlorbenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

78. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2S)-1-(2-chlorbenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

79. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2S)-1-(3,4-dichlorbenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

80. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2S)-2-methyl-1-[1(R)-fenylethylamino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol)-3-ylfenoxypropan-2-ol.

81. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2S)-2-methyl-1-[1(S)-fenylethylamino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol)-3-ylfenoxypropan-2-ol.

82. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2S)-2-methyl-1-(4-methylbenzylamino)-3-(3-thieno[2,3-c]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

83. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2S)-1-(4-methoxybenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

84. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2S)-1-(2-methoxybenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

85. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2S)-1-(benzylmethylamino)-2-methyl-3-[3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy]propan-2-ol.

86. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2S)-1-(3,4-difluorbenzylamino)-2-methyl-3-[3-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]propan-2-ol.

87. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (2R)-1-(2-methoxybenzylamino)-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

88. Sloučenina podle nároku 1, kde Q je furanylová skupina.

89. Sloučenina podle nároku 88, kterou je (2R)-1-[(furan-2-ylmethyl)amino]-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

90. Sloučenina podle nároku 88, kterou je (2R)-1-[(furan-2-ylmethyl)amino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

91. Sloučenina podle nároku 88, kterou je (2R)-1-[(furan-2-ylmethyl)amino]-3-(4-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

92. Sloučenina podle nároku 88, kterou je (2S)-1-[(furan-2-ylmethyl)amino]-2-methyl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

93. Sloučenina podle nároku 1, kde R₃ je indanylová skupina.

94. Sloučenina podle nároku 93, kterou je (2R)-1-(indan-1-ylamino)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

95. Sloučenina podle nároku 93, kterou je (2R)-1-(indan-2-ylamino)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.
96. Sloučenina podle nároku 1, kde Q je naftyllová skupina.
97. Sloučenina podle nároku 96, kterou je (2R)-1-[(naftalen-1-ylmethyl)amino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.
98. Sloučenina podle nároku 96, kterou je (2R)-2-methyl-1-[(naftalen-1-ylmethyl)amino]-3-(3-thieno[2,3-c]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.
99. Sloučenina podle nároku 96, kterou je (2R)-1-[(naftalen-1-ylmethyl)amino]-3-(4-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.
100. Sloučenina podle nároku 96, kterou je (2S)-2-methyl-1-[(naftalen-1-ylmethyl)amino]-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.
101. Sloučenina podle nároku 1, kde R₃ a R₄, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R₃ a R₄ vázány, tvoří 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinyllovou skupinu.
102. Sloučenina podle nároku 101, kterou je (±)-1-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-3-[2-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]-2-propanol.
103. Sloučenina podle nároku 101, kterou je (2R)-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-3-[3-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]propan-2-ol.
104. Sloučenina podle nároku 101, kterou je (2R)-1-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-3-[2-(thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]-2-propanol.

105. Sloučenina podle nároku 101, kterou je (2R)-1-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-3-[3-(1-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)fenoxy]propan-2-ol.

106. Sloučenina podle nároku 1, kde R_3 a R_4 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_3 a R_4 vázány, tvoří 1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolinylovou skupinu.

107. Sloučenina podle nároku 106, kterou je (2R)-1-(1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolin-2-yl)-3-[3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl)fenoxy]propan-2-ol.

108. Sloučenina podle nároku 1, kde 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.

109. Sloučenina podle nároku 108, kterou je (2R)-1-(6,7-dihydro-4H-thieno[3,2-c]pyridin-5-yl)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

110. Sloučenina podle nároku 108, kterou je (2R)-1-(6,7-dihydro-4H-thieno[3,2-c]pyridin-5-yl)-3-(4-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

111. Sloučenina podle nároku 1, kde R_3 a R_4 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_3 a R_4 vázány, tvoří 8-azabicyklo[3,2,1]oktanovou skupinu.

112. Sloučenina podle nároku 111, kterou je (2R)-1-(3-benzod[3,2,1]isoxazol-3-yl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-8-yl-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

113. Sloučenina podle nároku 1, kde R_3 je adamantylová skupina.

114. Sloučenina podle nároku 113, kterou je (2R)-1-(adamantan-1-ylamino)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

115. Sloučenina podle nároku 1, kde Q je cyklohexylová skupina.

116. Sloučenina podle nároku 115, kterou je (2R)-1-(cyklohexylmethylamino)-3-(3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy)propan-2-ol.

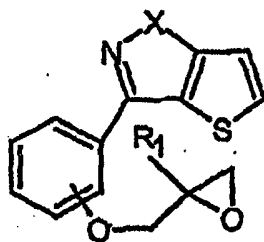
117. Sloučenina podle nároku 1, kde Q je benzimidazolylová skupina.

118. Sloučenina podle nároku 117, kterou je (2R)-1-[(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)amino]-3-[3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-ylfenoxy]propan-2-ol.

119. Sloučenina podle nároku 1, kde R₃ je 1,2,3,4-tetrahydronaftyllová skupina.

120. Sloučenina podle nároku 119, kterou je (2R)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-ylamino)-3-[3-thieno[2,3-d]isoxazol-3-yl) fenoxy]propan-2-ol.

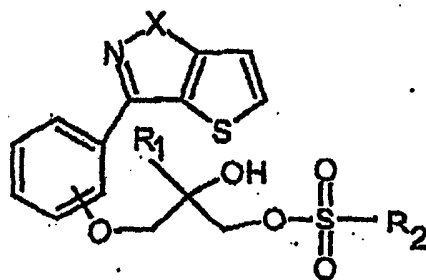
121. Sloučenina vzorce



kde X je skupina N(CH₃) nebo atom kyslíku; a

R₁ je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

122. Sloučenina vzorce



kde X je skupina $N(CH_3)$ nebo atom kyslíku;

R_1 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; a

R_2 je methylová skupina, atom fluoru, p-brombenzenová skupina, p-nitrobenzenová skupina nebo p-methylbenzenová skupina.

123. 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.

124. Kompozice, 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.

125. Kompozice podle nároku 124, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jmenovaným inertním nosičem je farmaceutický nosič.

126. 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.

127. 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.

128. 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.

129. 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.

130. 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.

131. 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.

132. 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.

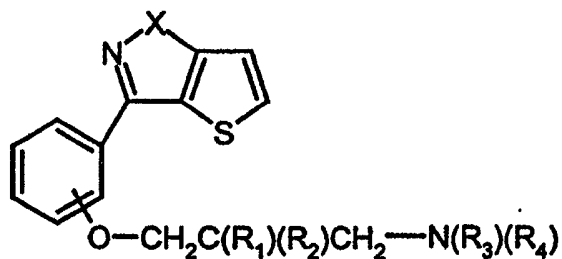
133. Způsob léčení tardivní dyskinese, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který takovou léčbu potřebuje.

134. 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.

135. 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.

136. 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 účin-
ného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který ta-
kovou léčbu potřebuje.

137. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



(I)

její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího stereoizomeru,
kde

X je skupina N(CH₃) nebo atom kyslíku;

R₁ je hydroxylová skupina nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 6
atomů uhlíku;

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

R₃ 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, in-
dazolylová 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 ne-
závisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halo-
genů, 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_4 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo

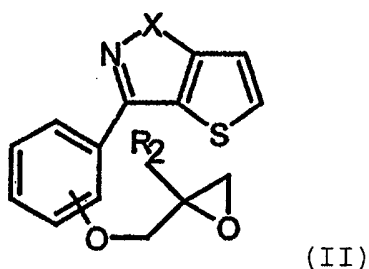
R_3 a R_4 , společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_3 a R_4 vázány, tvoří 1,4-dioxa-8-azospiro[4,5]dekanylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, azokanylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolinylovou skupinu, 4,5,6,7-tetrahydrothienyl[3,2-c]-pyridylovou skupinu nebo 8-azabicyklo[3,2,1]oktanovou skupinu, kdy každá z těchto skupin může být nezávisle mono- nebo disubstituovaná 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 $(CH_2)_mZ$,

Z je benzisoxazolylová skupina, indazolylová skupina, benzisothiazolylová skupina, benzothienylová 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, 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

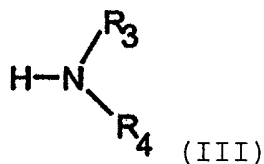
m je 0 nebo 1;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se kondenzuje sloučenina obecného vzorce II



kde X a R_2 jsou definovány ve vzorci I;

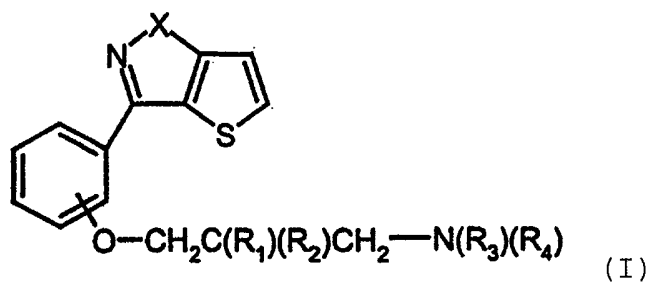
se sloučeninou obecného vzorce III



kde R_3 a R_4 jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu vzorce I;

a získá se sloučenina obecného vzorce I.

138. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího stereoizomeru, kde

X je skupina $N(CH_3)$ nebo atom kyslíku;

R_1 je hydroxylová skupina nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

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

R₃ je skupina (CH₂)_nQ, skupina CH₂CH(OH)Q, skupina CH(CH₃)Q, 1,2,3,4-tetrahydraftylová 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-methyldioxy-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;

R₄ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo

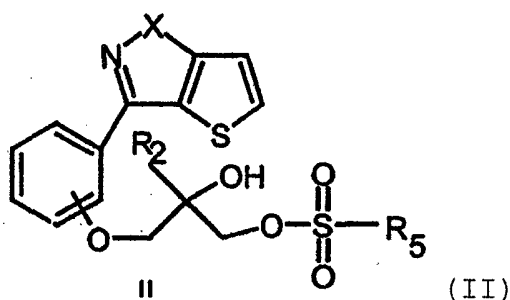
R₃ a R₄, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R₃ a R₄ vázány, tvoří 1,4-dioxa-8-azospiro[4,5]dekanylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, azokanylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinyllovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro-β-karbolinylovou skupinu, 4,5,6,7-tetrahydrothienyl[3,2-c]-pyridylovou skupinu nebo 8-azabicyklo[3,2,1]oktanovou 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 (CH₂)_mZ,

Z je benzisoxazolylová skupina, indazolylová skupina, benzisothiazolylová skupina, benzothienylová 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, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, trifluormetylová skupina, skupina S(O)₂NH₂, nebo kyanoskupina, a

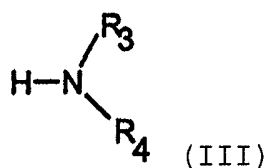
m je 0 nebo 1;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se kondenzuje sloučenina obecného vzorce II



kde X a R₂ jsou stejné, jako bylo definováno pro vzorec I; a R₅ je metylová skupina, trifluormetylová skupina, atom fluoru, p-brombenzenová skupina, p-nitrobenzenová skupina nebo p-methylbenzenová skupina;

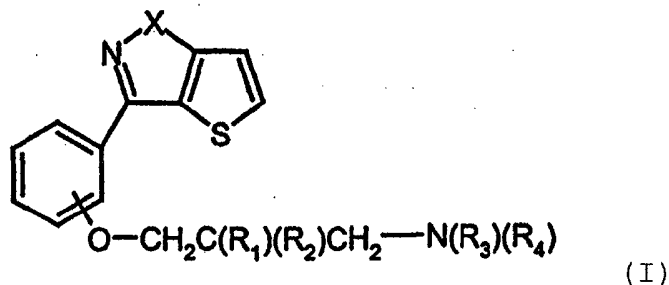
se sloučeninou obecného vzorce III



kde R₃ a R₄ jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeniny vzorce I;

a získá se sloučenina obecného vzorce I.

139. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího stereoizomeru, kde

X je skupina N(CH₃) nebo atom kyslíku;

R₁ je hydroxylová skupina nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

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

R₃ je skupina (CH₂)_nQ, skupina CH₂CH(OH)Q, skupina CH(CH₃)Q, 1,2,3,4-tetrahydrynaftylová 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, 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, trifluormetylová skupina nebo kyanoskupina, a

n je 1 nebo 2;

R₄ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo

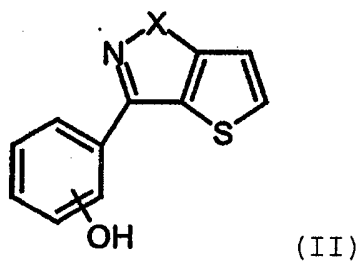
R₃ a R₄, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R₃ a R₄ vázány, tvoří 1,4-dioxa-8-azospiro[4,5]dekanylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, azokanylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro-β-karbolinylovou skupinu, 4,5,6,7-tetrahydrothienyl[3,2-c]-pyridylovou skupinu nebo 8-azabicyklo[3,2,1]oktanovou skupinu, kdy každá z těchto skupin může být nezávisle mono- nebo disubstituovaná 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 (CH₂)_mZ,

Z je benzisoxazolylová skupina, indazolylová skupina, benzisothiazolylová skupina, benzothienylová 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, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, trifluormetylová skupina, skupina S(O)₂NH₂, nebo kyanoskupina, a

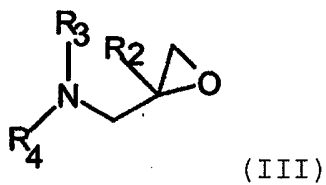
m je 0 nebo 1;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se kondenzuje sloučenina obecného vzorce II



kde X je stejná, jako bylo definováno pro sloučeninu obecného vzorce I;

se sloučeninou obecného vzorce III



kde R_2 , R_3 , a R_4 jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeninu obecného vzorce I;

a získá se sloučenina obecného vzorce I.