

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

290 961

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1997 - 598

(22) Přihlášeno: 29.08.1995

(30) Právo přednosti:

30.08.1994 JP 1994/205363

16.06.1995 JP 1995/150571

(40) Zveřejněno: 16.07.1997

(Věstník č. 7/1997)

(47) Uděleno: 18.09.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 13.11.2002

(Věstník č. 11/2002)

(86) PCT číslo: PCT/JP95/01714

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 96/006837

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 498/04

A 61 P 25/16

C 07 D 261/20

C 07 D 327/00

A 61 K 31/42

A 61 K 31/425

A 61 K 31/435

A 61 K 31/495

A 61 P 25/28

(73) Majitel patentu:

SANKYO COMPANY, LIMITED, Tokyo, JP;

(72) Původce vynálezu:

Kojima Koichi, Tokyo, JP;

Sakai Junichi, Tokyo, JP;

Aizawa Yuichi, Tokyo, JP;

Samata Naozumi, Tokyo, JP;

Kozuka Masao, Tokyo, JP;

Yoshimi Kenji, Tokyo, JP;

Kaneko Isao, Tokyo, JP;

Koyama Kazuo, Tokyo, JP;

(74) Zástupce:

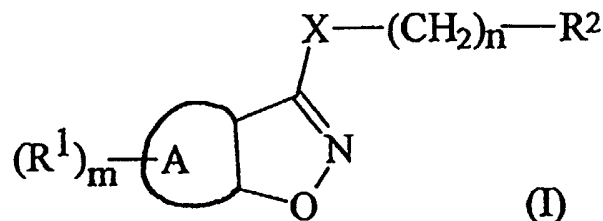
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273, Praha 4,
14021;

(54) Název vynálezu:

Deriváty isoxazolu, způsob a meziprodukt pro jejich přípravu

(57) Anotace:

Deriváty isoxazolu obecného vzorce I, kde R¹ je vodíkový atom; atom halogenu; alkyl; alkoxy; hydroxyl; alkylthio skupina; amino skupina; alkanoyl; alkanoylamino skupina; alkanoyloxy skupina; alkoxykarbonyl; karboxyl, (alkylthio) thiokarbonyl; karbamoyl; nitro nebo kyano skupina; R² je amino skupina; m je celé číslo od 1 do 3; n je celé číslo od 1 do 6; kruh A je fenylový, naftyllový nebo aromatický heterocyklický kruh; X je atom síry nebo kyslíku, které mají výbornou aktivitu jako inhibitory monoaminoxidázy a jsou využitelné pro léčbu a prevenci neuropatie (Parkinsonovy nemoci) apod. Způsob přípravy těchto derivátů a meziprodukt tohoto způsobu přípravy.



CZ 290961 B6

Deriváty isoxazolu, způsob a meziprodukt pro jejich přípravu

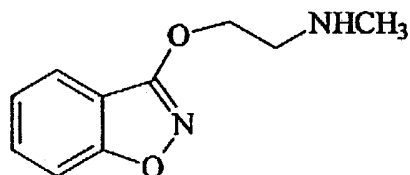
Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká derivátů isoxazolu, které vykazují vynikající inhibiční aktivity monoamin oxidázy typu A a typu B (inhibice monoamin oxidázy typu B je zvláště dobrá) a terapeutický a preventivní účinek na neuropatii včetně Parkinsonovy nemoci, deprese a Alzheimerovy nemoci (zvláště Parkinsonovy nemoci). Vynález se také týká inhibitorů monoamin oxidázy obsahující deriváty isoxazolu jako aktivní složku. Dále se týká způsobu přípravy těchto derivátů.

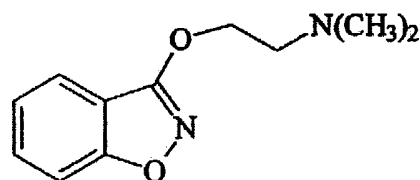
Dosavadní stav techniky

Parkinsonova nemoc je chronická postupující choroba, která způsobuje nepohyblivost, svalovou strnulost a třes jako výsledek degenerace dopaminergických neuronů v pásku černošedé hmoty s obsahem melaninu v segmentu středního mozku. Je známo, že Parkinsonova nemoc je způsobena úbytkem koncentrace dopaminu v mozku, neurotransmiterem, zvláště v dolní části ocasovitého jádra mozku a v bazálním jádru mozku a vede k degenerativním, cévním a zánětlivým změnám bazálního jádra. Řízení L-Dopa je terapeuticky nejúčinnější a široce používané za účelem doplnění klesající hladiny dopaminu v mozku, zvláště v proužku. Nicméně, jednoduchá terapie s L-Dopa je problematická, protože je spojena se závažnou protireakcí. V poslední době jsou pokusy o léčbu Parkinsonovy nemoci pomocí inhibice monoamin oxidázy typu B, která je enzymem rozkládajícím dopamin a prevencí rozkladu dopaminu, účinně spojovány a deprenyl je vyzdvihován jako inhibitor monoamin oxidázy typu B.

Nyní jsou v japonském Patentu Sho 47-6302 zmíněny deriváty benzisoxazolu jako sloučeniny A a B využitelné jako místní anestetika, antihistaminická činidla, protizánětlivá činidla, tonika a antispasmodika s obecným účinkem na nervový systém stejně jako činidla s kardiovaskulárními účinky.



Sloučenina A



Sloučenina B

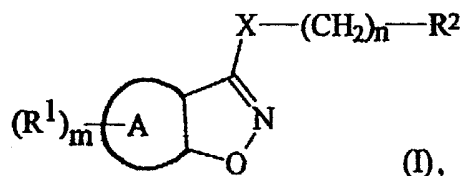
Mimoto se v Farmaco, Ed. Sci., 23, 1081 (1968), tamtéž., 24,440 (1969) zmiňuje sloučenina B vykazující protizánětlivé účinky a místní (infiltrační) anestetický účinek. Avšak není známo, zda sloučeniny A a B jsou aktivní jako inhibitor monoamin oxidázy.

Podstata vynálezu

Vynálezci již dlouho studují syntézu a farmakologické účinky isoxazolů s cílem vyvinout účinná léčiva Parkinsonovy nemoci a zjistit, zda deriváty isoxazolu mají speciální strukturu vykazující potenciální inhibiční účinky na monoamin oxidázy typu A a B (inhibice monoamin oxidázy typu B je obzvláště silná) a léčebné nebo preventivní účinky neuropatie včetně Parkinsonovy nemoci, deprese a Alzheimerovy nemoci (především Parkinsonovy nemoci).

Předkládaný vynález poskytuje deriváty isoxazolu vykazující výbornou inhibiční aktivitu monoamin oxidázy typu B a inhibiční aktivitu monoamin oxidázy typu A, syntetickou metodu pro jejich přípravu a inhibitory monoamin oxidázy, které mají isoxazol jako aktivní složku.

- 5 Deriváty isoxazolu uvedené v tomto vynálezu mají obecný vzorec I,



- 10 kde R¹ představuje vodíkový atom; atom halogenu; C₁-C₆ alkyl; halogen- nebo C₁-C₄ alkoxy-substituovaný C₁-C₄ alkyl; C₁-C₆ alkoxy; halogeno C₁-C₆ alkoxy; hydroxy; C₁-C₆ alkylthio; amino; mono C₁-C₆ alkylamino; di C₁-C₆ alkylamino; C₁-C₆ alkanoyl; C₁-C₆ alkanoylamino; C₁-C₆ alkanoyloxy; C₁-C₆ alkoxykarbonyl; karboxy, (C₁-C₆ alkylthio) thiokarbonyl; karbamoyl; mono C₁-C₆ alkylkarbamoyl; di C₁-C₆ alkylkarbamoyl; nitro nebo kyano skupinu,

- 15 R² představuje amino skupinu

m představuje celé číslo od 1 do 3,

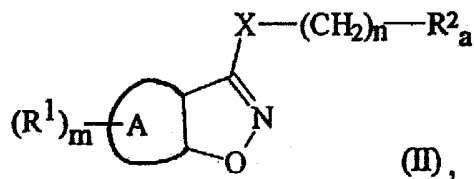
n představuje celé číslo od 1 do 6,

- 20 kruh A představuje fenylový kruh spojený s isoxazolovým kruhem, naftylový kruh spojený s isoxazolovým kruhem nebo aromatický heterocyklický pěti nebo šestičlenný kruh obsahující 1 nebo 2 heterogenní atomy vybrané ze skupiny skládající se z kyslíku, dusíku a síry, spojené s isoxazolovým kruhem a

- 25 X představuje atom síry nebo kyslíku.

Za předpokladu, že m je celé číslo 2 nebo 3, substituenty R¹ jsou stejné nebo rozdílné.

- 30 Stejně aktivní složky inhibitoru monoamin oxidázy uvedené v tomto vynálezu jsou deriváty isoxazolu obecného vzorce II



- 35 kde R¹, m, n, kruh A a X mají stejný význam jako výše a R²ₐ představuje amino; mono C₁-C₄ alkylamino, di C₁-C₄ alkylamino; nebo pěti nebo šestičlenný heterocyklický kruh obsahující 1 dusíkový atom a buď další dusíkový atom, nebo kyslíkový atom (za předpokladu, že se odpovídající zbytek váže přes atom dusíku).

- 40 „Halogenový atom“ ve výše uvedené definici R¹ v obecném vzorci I a II je atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, s výhodou atom fluoru, chloru nebo bromu, výhodněji atom fluoru nebo chloru.

- 45 „C₁-C₆ alkylový zbytek“ ve výše uvedené definici R¹ je přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek s 1 až 6 atomy uhlíku. Může to být např. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl,

t-butyl, pentyl, isopentyl, 2-methylbutyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl nebo 2-ethylbutylový, s výhodou C_1 – C_4 alkylový zbytek a výhodněji methylový nebo ethylový zbytek. Methylový zbytek je zvláště výhodný.

„Halogen- nebo C_1 – C_4 alkoxy-substituovaný C_1 – C_4 alkylový zbytek“ ve výše uvedené definici R^1 je zbytek, ve kterém halogen zmíněný výše nebo C_1 – C_4 alkoxy zbytek zmíněný níže je substituován na C_1 – C_4 alkylovém zbytku zmíněném výše; halogen-substituovaný alkylový zbytek je např. fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, 2-fluorethyl, 2-chlorethyl, 2,2,2-trifluorethyl, 3-fluorpropyl, 3-chlorpropyl, 3-brompropyl, 4-fluorbutyl nebo 4-chlorbutylový zbytek, zatímco alkoxy substituovaný alkylový zbytek je methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, butoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl, propoxyethyl, butoxyethyl, propoxypropyl nebo butoxybutylový zbytek, s výhodou fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, 2-fluorethyl, 2-chlorethyl, 2,2,2-trifluorethyl, methoxymethyl nebo methoxyethylový zbytek a výhodněji fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, 2-fluorethyl, 2,2,2-trifluorethyl, methoxymethyl nebo methoxyethylový zbytek a dále výhodněji trifluormethyl, 2,2,2-trifluorethyl nebo methoxymethylový zbytek. Trifluormethylový zbytek je obzvláště výhodný.

„ C_1 – C_6 alkoxylový zbytek“ ve výše uvedené definici R^1 je zbytek, ve kterém „ C_1 – C_6 alkylový zbytek“ zmíněný výše je vázaný na kyslíkový atom a je to methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, s-butoxy, t-butoxy, pentoxy, isopentoxy, 2-methylbutoxy, neopentoxy, 1-ethylpropoxy, hexyloxy, 4-methylpentoxy, 3-methylpentoxy, 2-methylpentoxy, 1-methylpentoxy, 3,3-dimethylbutoxy, 2,2-dimethylbutoxy, 1,1-dimethylbutoxy, 1,2-dimethylbutoxy, 1,3-dimethylbutoxy, 2,3-dimethylbutoxy nebo 2-ethylbutoxylový zbytek, s výhodou C_1 – C_4 alkoxylový zbytek a výhodněji methoxylový nebo ethoxylový zbytek. Methoxylový zbytek je obzvláště výhodný.

„Halogen- C_1 – C_6 -alkoxylový zbytek“ ve výše uvedené definici R^1 je zbytek, ve kterém se atom halogenu uvedený výše váže k C_1 – C_6 alkoxylovému zbytku zmíněnému výše a je to fluormethoxy, chlormethoxy, brommethoxy, jodmethoxy, difluormethoxy, dichlormethoxy, dibrommethoxy, trifluormethoxy, trichlormethoxy, 1-fluorethoxy, 2-fluorethoxy, 2-chlorethoxy, 2,2,2-trifluorethoxy, 2,2,2-trichlorethoxy, 3-fluorpropoxy, 3-brompropoxy, 4-fluorbutoxy, 5-fluorpentoxy nebo 6-jodhexyloxylový zbytek, s výhodou fluormethoxy, chlormethoxy, difluormethoxy, dichlormethoxy, trifluormethoxy, trichlormethoxy, 1-fluorethoxy, 2-fluorethoxy, 2-chlorethoxy nebo 2,2,2-trifluorethoxylový zbytek a výhodněji fluormethoxy, difluormethoxy, trifluormethoxy nebo 2,2,2-trifluormethoxylový zbytek. Difluormethoxylový zbytek je obzvláště výhodný.

„ C_1 – C_6 alkylthiolový zbytek“ ve výše uvedené definici R^1 je zbytek, ve kterém se „ C_1 – C_6 alkylový zbytek“ zmíněný výše váže na atom síry a je to methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, s-butylthio, t-butylthio, pentylthio, isopentylthio, 2-methylbutylthio, neopentylthio, 1-ethylpropylthio, hexylthio, 4-methylpentylthio, 3-methylpentylthio, 2-methylpentylthio, 1-methylpentylthio, 3,3-dimethylbutylthio, 2,2-dimethylbutylthio, 1,1-dimethylbutylthio, 1,2-dimethylbutylthio, 1,3-dimethylbutylthio, 2,3-dimethylbutylthio nebo 2-ethylbutylthiolový zbytek, s výhodou C_1 – C_4 alkylthiolový zbytek a výhodněji methylthiolový nebo ethylthiolový zbytek. Methylthiolový zbytek je obzvláště výhodný.

„Mono C_1 – C_6 alkylamino zbytek“ ve výše uvedené definici R^1 je zbytek, ve kterém se „ C_1 – C_6 alkylový zbytek“ zmíněný výše váže na amino zbytek. Může to být methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, isobutylamino, s-butylamino, t-butylamino, pentylamino nebo hexylamino zbytek, s výhodou mono C_1 – C_4 alkylamino zbytek a výhodněji methylamino nebo ethylamino zbytek. Methylamino zbytek je obzvláště výhodný.

„Di C₁–C₆ alkylamino zbytek“ ve výše uvedené definici R¹ je například dimethylamino, ethylmethylamino, methylpropylamino, isopropylmethylamino, butylmethylamino, isobutylmethylamino, s-butylmethylamino, t-butylmethylamino, diethylamino, ethylpropylamino, ethylisobutylamino, dipropylamino, dibutylamino, dipentylamino nebo dihexylamino zbytek, s výhodou di C₁–C₄, alkylamino zbytek a výhodněji dimethylamino nebo diethylamino zbytek. Dimethylamino zbytek je obzvláště výhodné.

„C₁–C₆ alkanoylový zbytek“ ve výše uvedené definici R¹ je přímý nebo rozvětvený alkanoylový zbytek o 1 až 6 uhlíkových atomech a může to být fnebomyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, pivaloyl, valeryl nebo isovalerylový zbytek, s výhodou C₁–C₄ alkanoylový zbytek a výhodněji fnebomyllový nebo acetylový zbytek.

„C₁–C₆ alkanoylamino zbytek“ ve výše uvedené definici R¹ je přímý nebo rozvětvený alkanoylamino zbytek obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů a může to být fnebomylamino, acetylamino, propionylamino, butyrylamino, isobutyrylamino, pentanoylamino, pivaloylamino, valerylamino nebo isovalerylamino zbytek, s výhodou C₁–C₄ alkanoylamino zbytek a výhodněji fnebomylamino nebo acetylamino zbytek.

„C₁–C₆ alkanoyloxy zbytek“ ve výše uvedené definici R¹ je přímý nebo rozvětvený alkanoyloxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a je to fnebomyloxy, acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, pentanoyloxy, pivaloyloxy, valeryloxy nebo isovaleryloxy zbytek, s výhodou C₁–C₄ alkanoyloxy zbytek a výhodněji fnebomyloxy nebo acetyloxy zbytek.

„C₁–C₆ alkoxykarbonylový zbytek“ ve výše uvedené definici R¹ je methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, isopropoxykarbonyl, butoxykarbonyl, isobutoxykarbonyl, s-butoxykarbonyl, t-butoxykarbonyl, pentoxykarbonyl nebo hexyloxykarbonylový zbytek, s výhodou C₁–C₄ alkoxykarbonylový zbytek a výhodněji methoxykarbonyl nebo ethoxykarbonylový zbytek. Methoxykarbonylový zbytek je nejvýhodnější.

„(C₁–C₆ alkylthio)thiokarbonylový zbytek“ ve výše uvedené definici R¹ je thiokarbonylový zbytek, ke kterému je připojen přímý nebo rozvětvený alkylthio zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a může to být (methylthio)thiokarbonyl, (ethylthio)thiokarbonyl, (propylthio)thiokarbonyl, (isopropylthio)thiokarbonyl, (butylthio)thiokarbonyl, (isobutylthio)thiokarbonyl, (s-butylthio)thiokarbonyl, (1-butylthio)thiokarbonyl, (pentylthio)thiokarbonyl nebo (hexylthio)thiokarbonylový zbytek, s výhodou (C₁–C₄ alkylthio)thiokarbonylový zbytek, výhodněji (methylthio)thiokarbonylový nebo (ethylthio)thiokarbonylový zbytek. (Methylthio)thiokarbonylový zbytek je nejvýhodnější.

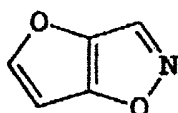
„Mono C₁–C₆ alkylkarbamoylový“ zbytek ve výše uvedené definici R¹ je methylkarbamoyl, ethylkarbamoyl, propylkarbamoyl, isopropylkarbamoyl, butylkarbamoyl, isobutylkarbamoyl, s-butylkarbamoyl, t-butylkarbamoyl, pentylkarbamoyl nebo hexylkarbamoylový zbytek, s výhodou mono C₁–C₄ alkylkarbamoylový zbytek, výhodněji methylkarbamoylový nebo ethylkarbamoylový zbytek.

„Di C₁–C₆ alkylkarbamoylový zbytek“ ve výše uvedené definici R¹ je dimethylkarbamoyl, ethylmethylkarbamoyl, diethylkarbamoyl, dipropylkarbamoyl, diisopropylkarbamoyl, dibutylkarbamoyl, diisobutylkarbamoyl, di-s-butylkarbamoyl, di-t-butylkarbamoyl, dipentylkarbamoyl nebo dibexylkarbamoylový zbytek, s výhodou di C₁–C₄ alkylkarbamoyl, výhodněji dimethylkarbamoyl nebo diethylkarbamoylový zbytek, Dimethylkarbamoylový zbytek je nejvýhodnější.

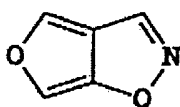
„Aromatický heterocyklický pěti nebo šestičlenný kruh obsahující 1 nebo 2 heterogenní atomy vybrané ze skupiny skládající se z kyslíku dusíku a síry, spojený s isoxazolem“ ve výše uvedené definici kruhu A je například, furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl,

isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl nebo pyridazylový kruh, s výhodou furyl, thienyl nebo pyridylový kruh, výhodněji pyridylový kruh.

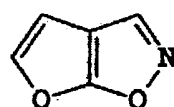
- 5 Výše uvedená sloučenina isoxazolu spojená s furylovým, thienylovým nebo pyridylovým kruhem je sloučenina, která má strukturu, kterou ukazuje vzorec (III) až (XII) níže. S výhodou jsou to sloučeniny uvedené vzorci (III), (IV), (IX), (X), (XI), nebo (XII) s výhodněji vzorce (IX), (X), (XI), nebo (XII) a dále nejvýhodněji (IX) nebo (XII). Sloučenina, která má strukturu uvedenou vzorcem (XII) je obzvláště výhodná.



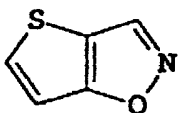
(III)



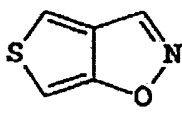
(IV)



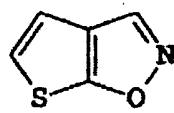
(V)



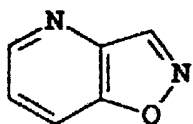
(VI)



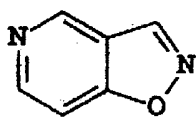
(VII)



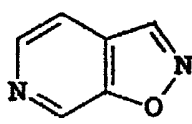
(VIII)



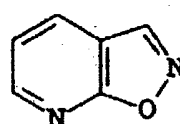
(IX)



(X)



(XI)



(XII)

10

„Mono C₁–C₄ alkylamino zbytek“ ve výše uvedené definici R²_a je stejný jako v případě R¹ zmíněného výše a methylamino zbytek je obzvláště výhodný.

- 15 „Di C₁–C₄ alkylamino zbytek“ ve výše uvedené definici R²_a je stejný jako v případě R¹ zmíněného výše a dimethylamino zbytek je obzvláště výhodný.

20 „Heterocyklický pěti nebo šestičlenný kruh obsahující 1 dusíkový atom a buď obsahující, nebo neobsahující jiný dusíkový nebo kyslíkový atom (za předpokladu, že se zmíněný zbytek váže na dusíkový atom)“ ve výše uvedené definici R²_a je například pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperidinyl, piperazinyl nebo morfolinylový zbytek, s výhodou piperidinyl nebo morfolinylový zbytek.

25 Jestliže R¹ je jednoduchý zbytek jako amino nebo alkylamino zbytek ve sloučenině I a II tohoto vynálezu, je převeden na odpovídající farmaceuticky vhodnou sůl působením kyseliny v souladu s obvyklým postupem. Sůl je například získána působením odpovídající kyseliny v rozpouštědle (např. etheru, dioxanu) na sloučeniny I nebo II podobu 5 až 30 minut při teplotě místnosti a

filtrací vyloučených krystalů nebo odstraněním rozpouštědla odpařením za sníženého tlaku. Takovou solí je sůl minerální kyseliny jako hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, nitrát, perchlorát, sulfát nebo fosfát, sulfonát jako methansulfonát, trifluormethansulfonát, ethan-sulfonát, benzensulfonát nebo p-toluensulfonát, karboxylát jako fumarát, sukeinát, citrát, tartrát, oxalát nebo maleát nebo sůl aminokyseliny jako glutaminát nebo aspartát.

Jestliže je R^1 sloučenin I a II tohoto vynálezu kyselý zbytek jako hydroxylová nebo karboxylová skupina, je převeden na odpovídající farmaceuticky vhodnou sůl působením zásady v souladu s obvyklým postupem. Například sůl sloučeniny I nebo II je získána působením odpovídající báze v rozpouštědle (např. ethery, obzvláště ether nebo tetrahydrofuran) na sloučeninu I nebo II při teplotě místnosti a filtrací vyloučených krystalů nebo odstraněním rozpouštědla odpařením za sníženého tlaku. Takovou solí je sůl alkalického kovu jako sůl sodíku nebo draslíku, sůl kovu alkalických zemin jako sůl vápníku nebo hořčíku nebo sůl organického aminu jako je guanidin, triethylamin nebo dicyklohexylamin.

Sloučenina I nebo II tohoto vynálezu může absorbovat vlhkost, adsorbovat vodu nebo se stát hydrátem jestliže je zanechána na vzduchu nebo rekrystalizací a tyto soli obsahují molekuly vody jsou také zahrnuty do tohoto vynálezu.

Sloučeniny I nebo II tohoto vynálezu nebo jejich soli mohou obsahovat ve svých molekulách asymetrické uhlíky a tudíž mohou existovat stereoizomery R- a S- konfigurace. Tyto sloučeniny stejně jako jejich směsi v libovolném poměru jsou také zahrnuty do tohoto vynálezu.

V souladu s předkládaným vynálezem jsou výhodné sloučeniny obecného vzorce I,

- (1) kde R^1 je vodík, halogen, C_1 - C_4 alkyl, fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, 2-fluorethyl, 2-chlorethyl, 2,2,2-trifluorethyl, methoxymethyl, methoxyethyl, C_1 - C_4 alkoxy, fluormethoxy, chlormethoxy, difluormethoxy, dichlormethoxy, trifluormethoxy, trichlormethoxy, 1-fluorethoxy, 2-fluorethoxy, 2-chlorethoxy, 2,2,2-trifluorethoxy, hydroxy, C_1 - C_4 alkylthio, amino, mono C_1 - C_4 alkylamino, di C_1 - C_4 alkylamino, formyl, acetyl, formylamino, acetylamino, C_1 - C_4 alkanoyloxy, C_1 - C_4 alkoxykarbonyl, karboxy, (methylthio)thiokarbonyl, (ethylthio)thiokarbonyl, karbamoyl, methylkarbamoyl, ethylkarbamoyl, dimethylkarbamoyl, diethylkarbamoyl, nitro nebo kyano zbytek.
- (2) kde R^1 je vodík, halogen, C_1 - C_4 alkyl, fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, 2-fluorethyl, 2,2,2-trifluorethyl, methoxymethyl, methoxyethyl, C_1 - C_4 alkoxy, difluormethoxy, hydroxy, C_1 - C_4 alkylthio, amino, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, formyl, acetyl, formylamino, acetylamino, C_1 - C_4 alkoxykarbonyl, karboxy, karbamoyl, methylkarbamoyl, ethylkarbamoyl, dimethylkarbamoyl, diethylkarbamoyl, nitro nebo kyano zbytek.
- (3) kde R^1 je vodík, fluor, chlor, brom, methyl, ethyl, trifluormethyl, methoxy, ethoxy, difluormethoxy, hydroxy, methylthio, ethylthio, amino, methylamino, ethylamino, dimethylamino, formyloxy, acetyloxy, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, karboxy, karbamoyl, nitro nebo kyano zbytek.
- (4) kde R^1 je vodík, fluor, chlor, brom, methyl, methoxy, methylthio, difluormethoxy, methoxykarbonyl, nitro nebo kyano zbytek.
- (5) kde m je 2.
- (6) kde m je 1.
- (7) kde n je 2 až 4.
- (8) kde n je 2.
- (9) kde kruh A je fenyl, naftyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl nebo pyridazinylový kruh.
- (10) kde kruh A je fenyl, naftyl nebo pyridylový kruh.

(11) kde kruh A je fenyl nebo pyridylový kruh.

(12) kde kruh a je fenylový kruh.

(13) kde X je kyslík.

- (14) 3-(2-aminoethoxy)benzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)benzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-
 5 fluorbenzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)-fluorbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-fluor-
 methylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)-fluor-methylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-
 fluor-methylthiobenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-fluor-methoxykarbonylbenzisoxazol, 3-
 (2-aminoethoxy)-fluor-karbamoylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-fluor-kyanobenziso-
 10 xazol, 3-(2-aminoethylthio)-fluor-kyanobenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-chlorbenziso-
 xazol, 3-(2-aminoethylthio)chlorbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-dichlorbenzisoxazol, 3-
 (2-aminoethylthio)-dichlorbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-chlor-methylbenzisoxazol, 3-
 (2-aminoethylthio)-chlor-methylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-chlor-karbamoylbenz-
 isoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-chlor-kyanobenzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)-chlor-
 15 kyanobenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-dichlormethylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-
 brombenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-brommethylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-
 methylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)-methylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-
 dimethylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-methyl-methoxybenzisoxazol, 3-(2-amino-
 ethoxy)-methyl-methylthiobenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-methyl-methoxykarbonyl-
 20 benzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-methylkarbamoylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-
 methyl-kyanobenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-trifluormethylbenzisoxazol, 3-(2-
 aminoethoxy)-methoxybenzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)-methoxybenzisoxazol, 3-(2-
 aminoethoxy)-difluormethoxybenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-hydroxybenzisoxazol, 3-
 (2-aminoethoxy)-aminobenzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)-aminobenzisoxazol, 3-(2-
 aminoethoxy)-methylaminobenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-dimethylaminobenzisoxazol,
 25 3-(2-aminoethoxy)-acetyloxybenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-karboxybenzisoxazol, 3-
 (2-aminoethoxy)-methoxykarbonylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-karbamoylbenz-
 isoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-nitrobenzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)-nitrobenzisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-kyanobenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-naftoisoxazol, 3-(2-amino-
 ethoxy)-pyridoisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-chlorpyridoisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)-
 30 chlorpyridoisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-methylpyridoisoxazol nebo 3-(2-aminoethoxy)-
 trifluormethylpyridoisoxazol.

Rovněž jsou výhodné všechny kombinace 1 až 5 skupin (1)-(4), (5)-(6), (7)-(8), (9)-(12) a (13).
 Jejich příklady jsou následující kombinace.

- 35 (15) (1) a (7)
 (16) (2), (7) a (9),
 (17) (2), (8) a (10),
 (18) (3), (9) a (10),
 40 (19) (3), (5), (8) a (11),
 (20) (4), (8) a (10),
 (21) (4), (5), (8) a (11),
 (22) (4), (5), (8) a (12).

- 45 Následující sloučeniny jsou výhodné jako sloučenina II, což je aktivní složka inhibitoru
 monoaminoxidázy v předkládaném vynálezu;

- (1) sloučeniny, kde R¹ je vodík, halogen, C₁-C₄ alkyl, fluormethyl, difluormethyl, trifluor-
 50 methyl, 2-fluorethyl, 2-chlorethyl, 2,2,2-trifluorethyl, methoxymethyl, methoxyethyl, C₁-
 C₄ alkoxy, fluormethoxy, chlormethoxy, difluormethoxy, dichlormethoxy, trifluormethoxy,
 trichlormethoxy, fluorethoxy, 2-fluorethoxy, 2-chlorethoxy, 2,2,2-trifluorethoxy, hydroxy,
 C₁-C₄ alkylthio, amino, mono C₁-C₄ alkylamino, di C₁-C₄ alkylamino, formyl, acetyl,

- formylamino, acetylamino, C₁–C₄ alkanoyloxy, C₁–C₄ alkoxykarbonyl, karboxy, (methylthio)thiokarbonyl, (ethylthio)thiokarbonyl, karbamoyl, methylkarbamoyl, ethylkarbamoyl, dimethylkarbamoyl, diethylkarbamoyl, nitro nebo kyano zbytek.
- 5 (2) sloučeniny, kde R¹ je vodík, halogen, C₁–C₄ alkyl, fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, 2-fluorethyl, 2,2,2-trifluorethyl, methoxymethyl, methoxyethyl, C₁–C₄ alkoxy, difluormethoxy, hydroxy, C₁–C₄ alkylthio, amino, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, formyl, acetyl, formylamino, acetylamino, C₁–C₄ alkoxykarbonyl, karboxy, karbamoyl, methylkarbamoyl, ethylkarbamoyl, dimethylkarbamoyl, diethylkarbamoyl, nitro nebo kyano zbytek.
- 10 (3) sloučeniny, kde R¹ je vodík, fluor, chlor, brom, methyl, ethyl, trifluormethyl, methoxy, ethoxy, difluormethoxy, hydroxy, methylthio, ethylthio, amino, methylamino, ethylamino, dimethylamino, formyloxy, acetyloxy, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, karboxy, karbamoyl, nitro nebo kyano zbytek.
- 15 (4) vodík, fluor, chlor, brom, methyl, methoxy, methylthio, difluormethoxy, methoxykarbonyl, nitro nebo kyano zbytek.
- (5) sloučeniny, kde R² je amino, methylamino, dimethylamino, piperidinylový nebo morfolinylový zbytek.
- 20 (6) sloučeniny, kde R² je amino, piperidinylový nebo morfolinylový zbytek.
- (7) sloučeniny, kde R² je amino zbytek.
- (8) sloučeniny, kde m je 2.
- (9) sloučeniny, kde m je 1.
- (10) sloučeniny, kde n je 2 až 4.
- 25 (11) sloučeniny, kde n je 2.
- (12) sloučeniny, kde kruh A je fenyl, naftyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl nebo pyridazinylový kruh.
- (13) sloučeniny, kde kruh A je fenyl, naftyl nebo pyridylový kruh.
- 30 (14) sloučeniny, kde kruh A je fenyl nebo pyridylový kruh.
- (15) sloučeniny, kde kruh A je fenyl.
- (16) sloučeniny, kde X je kyslík.
- (17) 3-(2-aminoethoxy)benzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)benzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-fluorbenzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)-fluorbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-fluor-methylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)-fluor-methylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-fluor-methylthiobenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-fluor-methoxykarbonylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-fluor-karbamoylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-fluor-kyanobenzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)-fluor-kyanobenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-chlorbenzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)-chlorbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-dichlorbenzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)-dichlorbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-chlormethylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)-chlor-methylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-chlor-karbamoylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-chlor-kyanobenzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)-chlor-kyanobenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-dichlor-methylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-brombenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-brom-methylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-methylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)-methylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-dimethylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-methyl-methoxybenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-methyl-methylthiobenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-methyl-methoxykarbonylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-methyl-karbamoylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-methyl-kyanobenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-trifluormethylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-methoxybenzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)-methoxybenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-difluormethoxybenzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)-hydroxybenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-aminobenzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)-aminobenzisoxazol, 3-(2-amino-

ethoxy)-methylaminobenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-dimethylaminobenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-acetyloxybenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-karboxybenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-methoxykarbonylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-karbamoylbenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-nitrobenzisoxazol, 3-(2-aminoethylthio)-nitrobenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-kyanobenzisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-naftoisoxazol, 3-(2-aminoethoxy)-pyridoisoaxazol, 3-(2-aminoethoxy)-chlorpyridoisoaxazol, 3-(2-aminoethylthio)-chlorpyridoisoaxazol, 3-(2-aminoethoxy)-methylpyridoisoaxazol nebo 3-(2-aminoethoxy)-trifluormethylpyridoisoaxazol

Všechny z kombinací 1 až 6 ze skupin (1)–(4), (5)–(7), (8)–(9), (10)–(11), (12)–(15) a (16) jsou také výhodné. Následující kombinace jsou udány jako příklady.

(17) (1), (5) a (10),

(18) (2), (7), (10) a (12),

(19) (2), (7), (11) a (13),

(20) (3), (7), (11) a (13),

(21) (3), (7), (8), (11) a (14),

(22) (4), (7), (11) a (13),

(23) (4), (7), (8), (11) a (14),

(24) (4), (7), (8), (11) a (15).

Sloučeniny v následující tabulce představují typické sloučeniny předkládaného vynálezu, ale nejsou jeho omezením.

Zkratky použité v tabulce jsou následující.

Ac acetyl

Et ethyl

Me methyl

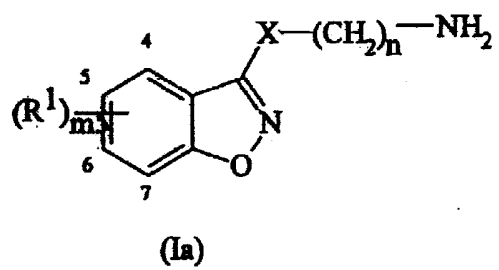
Ph phenyl

Pip piperidino

Pr' isopropyl

Mor morfolino

za předpokladu, že $(R^1)_m$ představuje 1, 2 nebo 3 substituovaný zbytek na kruhu A.



Slouč. č.	(R ¹) _m	n	X
1-1	H	1	O
1-2	H	1	S
1-3	H	2	O
1-4	H	2	S
1-5	H	3	O
1-6	H	3	S
1-7	H	4	O
1-8	H	4	S
1-9	H	5	O

1-10	H		5	S
1-11	H		6	O
1-12	H		6	S
1-13	4-F		2	O
1-14	4-F		2	S
1-15	5-F		2	O
1-16	5-F	4-F	2	O
1-17	5-F	6-F	2	O
1-18	5-F	7-F	2	O
1-19	5-F	4-Cl	2	O
1-20	5-F	6-Cl	2	O
1-21	5-F	7-Cl	2	O
1-22	5-F	4-Me	2	O
1-23	5-F	6-Me	2	O
1-24	5-F	7-Me	2	O
1-25	5-F	4-OMe	2	O
1-26	5-F	6-OMe	2	O
1-27	5-F	7-OMe	2	O
1-28	5-F	4-CN	2	O
1-29	5-F	6-CN	2	O
1-30	5-F	7-CN	2	O
1-31	5-F		2	S
1-32	5-F	4-F	2	S
1-33	5-F	6-F	2	S
1-34	5-F	7-F	2	S
1-35	5-F	4-Cl	2	S
1-36	5-F	6-Cl	2	S
1-37	5-F	7-Cl	2	S
1-38	5-F	4-Me	2	S
1-39	5-F	6-Me	2	S

1-40	5-F	7-Me	2	S
1-41	5-F	4-OMe	2	S
1-42	5-F	6-OMe	2	S
1-43	5-F	7-OMe	2	S
1-44	5-F	4-CN	2	S
1-45	5-F	6-CN	2	S
1-46	5-F	7-CN	2	S
1-47	6-F		2	O
1-48	6-F		2	S
1-49	7-F		2	O
1-50	7-F		2	S
1-51	4-Cl		2	O
1-52	4-Cl		2	S
1-53	5-Cl		2	O
1-54	5-Cl	4-F	2	O
1-55	5-Cl	6-F	2	O
1-56	5-Cl	7-F	2	O
1-57	5-Cl	4-Cl	2	O
1-58	5-Cl	6-Cl	2	O
1-59	5-Cl	7-Cl	2	O
1-60	5-Cl	4-Me	2	O
1-61	5-Cl	6-Me	2	O
1-62	5-Cl	7-Me	2	O
1-63	5-Cl	4-OMe	2	O
1-64	5-Cl	6-OMe	2	O
1-65	5-Cl	7-OMe	2	O
1-66	5-Cl	4-CN	2	O
1-67	5-Cl	6-CN	2	O
1-68	5-Cl	7-CN	2	O
1-69	5-Cl		2	S

1-70	5-Cl	4-F	2	S
1-71	5-Cl	6-F	2	S
1-72	5-Cl	7-F	2	S
1-73	5-Cl	4-Cl	2	S
1-74	5-Cl	6-Cl	2	S
1-75	5-Cl	7-Cl	2	S
1-76	5-Cl	4-Me	2	S
1-77	5-Cl	6-Me	2	S
1-78	5-Cl	7-Me	2	S
1-79	5-Cl	4-OMe	2	S
1-80	5-Cl	6-OMe	2	S
1-81	5-Cl	7-OMe	2	S
1-82	5-Cl	4-CN	2	S
1-83	5-Cl	6-CN	2	S
1-84	5-Cl	7-CN	2	S
1-85	6-Cl		2	O
1-86	6-Cl	7-Cl	2	O
1-87	6-Cl	4-Me	2	O
1-88	6-Cl	5-Me	2	O
1-89	6-Cl	7-Me	2	O
1-90	6-Cl	4-OMe	2	O
1-91	6-Cl	5-OMe	2	O
1-92	6-Cl	7-OMe	2	O
1-93	6-Cl	4-CN	2	O
1-94	6-Cl	5-CN	2	O
1-95	6-Cl	7-CN	2	O
1-96	6-Cl		2	S
1-97	7-Cl		2	O
1-98	7-Cl	4-Me	2	O
1-99	7-Cl	5-Me	2	O

1-100	7-Cl	6-Me	2	O
1-101	7-Cl	4-OMe	2	O
1-102	7-Cl	5-OMe	2	O
1-103	7-Cl	6-OMe	2	O
1-104	7-Cl	4-CN	2	O
1-105	7-Cl	5-CN	2	O
1-106	7-Cl	6-CN	2	O
1-107	7-Cl		2	S
1-108	7-Cl	4-Me	2	S
1-109	7-Cl	5-Me	2	S
1-110	7-Cl	6-Me	2	S
1-111	7-Cl	4-OMe	2	S
1-112	7-Cl	5-OMe	2	S
1-113	7-Cl	6-OMe	2	S
1-114	7-Cl	4-CN	2	S
1-115	7-Cl	5-CN	2	S
1-116	7-Cl	6-CN	2	S
1-117	4-Br		2	O
1-118	4-Br		2	S
1-119	5-Br		2	O
1-120	5-Br	4-F	2	O
1-121	5-Br	6-F	2	O
1-122	5-Br	7-F	2	O
1-123	5-Br	4-Cl	2	O
1-124	5-Br	6-Cl	2	O
1-125	5-Br	7-Cl	2	O
1-126	5-Br	4-Me	2	O
1-127	5-Br	6-Me	2	O
1-128	5-Br	7-Me	2	O
1-129	5-Br	4-OMe	2	O

1-130	5-Br 6-OMe	2	O
1-131	5-Br 7-OMe	2	O
1-132	5-Br 4-CN	2	O
1-133	5-Br 6-CN	2	O
1-134	5-Br 7-CN	2	O
1-135	5-Br	2	S
1-136	6-Br	2	O
1-137	6-Br	2	S
1-138	7-Br	2	O
1-139	7-Br	2	S
1-140	4-Me	2	O
1-141	4-Me	2	S
1-142	5-Me	2	O
1-143	5-Me 6-Me	2	O
1-144	5-Me 7-Me	2	O
1-145	5-Me 4-OMe	2	O
1-146	5-Me 6-OMe	2	O
1-147	5-Me 7-OMe	2	O
1-148	5-Me 4-CN	2	O
1-149	5-Me 6-CN	2	O
1-150	5-Me 7-CN	2	O
1-151	5-Me	2	S
1-152	5-Me 6-Me	2	S
1-153	5-Me 7-Me	2	S
1-154	5-Me 4-OMe	2	S
1-155	5-Me 6-OMe	2	S
1-156	5-Me 7-OMe	2	S
1-157	5-Me 4-CN	2	S
1-158	5-Me 6-CN	2	S
1-159	5-Me 7-CN	2	S

1-160	6-Me	2	O
1-161	6-Me 7-Me	2	O
1-162	6-Me 4-OMe	2	O
1-163	6-Me 5-OMe	2	O
1-164	6-Me 7-OMe	2	O
1-165	6-Me 4-CN	2	O
1-166	6-Me 5-CN	2	O
1-167	6-Me 7-CN	2	O
1-168	6-Me	2	S
1-169	7-Me	2	O
1-170	7-Me 4-OMe	2	O
1-171	7-Me 5-OMe	2	O
1-172	7-Me 6-OMe	2	O
1-173	7-Me 4-CN	2	O
1-174	7-Me 5-CN	2	O
1-175	7-Me 6-CN	2	O
1-176	7-Me	2	S
1-177	7-Me 4-OMe	2	S
1-178	7-Me 5-OMe	2	S
1-179	7-Me 6-OMe	2	S
1-180	7-Me 4-CN	2	S
1-181	7-Me 5-CN	2	S
1-182	7-Me 6-CN	2	S
1-183	4-Et	2	O
1-184	4-Et	2	S
1-185	5-Et	2	O
1-186	5-Et	2	S
1-187	6-Et	2	O
1-188	6-Et	2	S
1-189	7-Et	2	O

1-190	7-Et	2	S
1-191	4-OMe	2	O
1-192	4-OMe	2	S
1-193	5-OMe	2	O
1-194	5-OMe 4-CN	2	O
1-195	5-OMe 6-CN	2	O
1-196	5-OMe 7-CN	2	O
1-197	5-OMe	2	S
1-198	6-OMe	2	O
1-199	6-OMe	2	S
1-200	7-OMe	2	O
1-201	7-OMe 4-Me	2	O
1-202	7-OMe 5-OMe	2	O
1-203	7-OMe 6-OMe	2	O
1-204	7-OMe 4-CN	2	O
1-205	7-OMe 5-CN	2	O
1-206	7-OMe 6-CN	2	O
1-207	7-OMe	2	S
1-208	7-OMe 4-Me	2	S
1-209	7-OMe 5-OMe	2	S
1-210	7-OMe 6-Me	2	S
1-211	7-OMe 4-CN	2	S
1-212	7-OMe 5-CN	2	S
1-213	7-OMe 6-CN	2	S
1-214	4-OEt	2	O
1-215	4-OEt	2	S
1-216	5-OEt	2	O
1-217	5-OEt	2	S
1-218	6-OEt	2	O
1-219	6-OEt	2	S

1-220	7-OEt	2	O
1-221	7-OEt	2	S
1-222	4-OCHF ₂	2	O
1-223	4-OCHF ₂	2	S
1-224	5-OCHF ₂	2	O
1-225	5-OCHF ₂ 4-F	2	O
1-226	5-OCHF ₂ 6-F	2	O
1-227	5-OCHF ₂ 7-F	2	O
1-228	5-OCHF ₂ 4-Cl	2	O
1-229	5-OCHF ₂ 6-Cl	2	O
1-230	5-OCHF ₂ 7-Cl	2	O
1-231	5-OCHF ₂ 4-Me	2	O
1-232	5-OCHF ₂ 6-Me	2	O
1-233	5-OCHF ₂ 7-Me	2	O
1-234	5-OCHF ₂ 4-OMe	2	O
1-235	5-OCHF ₂ 6-OMe	2	O
1-236	5-OCHF ₂ 7-OMe	2	O
1-237	5-OCHF ₂ 4-CN	2	O
1-238	5-OCHF ₂ 6-CN	2	O
1-239	5-OCHF ₂ 7-CN	2	O
1-240	5-OCHF ₂	2	S
1-241	6-OCHF ₂	2	O
1-242	6-OCHF ₂	2	S
1-243	7-OCHF ₂	2	O
1-244	7-OCHF ₂	2	S
1-245	4-OH	2	O
1-246	4-OH	2	S
1-247	5-OH	2	O
1-248	5-OH 4-F	2	O
1-249	5-OH 6-F	2	O

1-250	5-OH 7-F	2	O
1-251	5-OH 4-Cl	2	O
1-252	5-OH 6-Cl	2	O
1-253	5-OH 7-Cl	2	O
1-254	5-OH 4-Me	2	O
1-255	5-OH 6-Me	2	O
1-256	5-OH 7-Me	2	O
1-257	5-OH 4-OMe	2	O
1-258	5-OH 6-OMe	2	O
1-259	5-OH 7-OMe	2	O
1-260	5-OH 4-CN	2	O
1-261	5-OH 6-CN	2	O
1-262	5-OH 7-CN	2	O
1-263	5-OH	2	S
1-264	6-OH	2	O
1-265	6-OH	2	S
1-266	7-OH	2	O
1-267	7-OH	2	S
1-268	4-SMe	2	O
1-269	4-SMe 5-F	2	O
1-270	4-SMe 6-F	2	O
1-271	4-SMe 7-F	2	O
1-272	4-SMe 5-Cl	2	O
1-273	4-SMe 6-Cl	2	O
1-274	4-SMe 7-Cl	2	O
1-275	4-SMe 5-Me	2	O
1-276	4-SMe 6-Me	2	O
1-277	4-SMe 7-Me	2	O
1-278	4-SMe 5-OMe	2	O
1-279	4-SMe 6-OMe	2	O

1-280	4-SMe 7-OMe	2	O
1-281	4-SMe 5-CN	2	O
1-282	4-SMe 6-CN	2	O
1-283	4-SMe 7-CN	2	O
1-284	4-SMe	2	S
1-285	5-SMe	2	O
1-286	5-SMe	2	S
1-287	6-SMe	2	O
1-288	6-SMe	2	S
1-289	7-SMe	2	O
1-290	7-SMe	2	S
1-291	4-NH ₂	2	O
1-292	4-NH ₂	2	S
1-293	5-NH ₂	2	O
1-294	5-NH ₂	2	S
1-295	5-NH ₂ 4-F	2	S
1-296	5-NH ₂ 6-F	2	S
1-297	5-NH ₂ 7-F	2	S
1-298	5-NH ₂ 4-Cl	2	S
1-299	5-NH ₂ 6-Cl	2	S
1-300	5-NH ₂ 7-Cl	2	S
1-301	5-NH ₂ 4-Me	2	S
1-302	5-NH ₂ 6-Me	2	S
1-303	5-NH ₂ 7-Me	2	S
1-304	5-NH ₂ 4-OMe	2	S
1-305	5-NH ₂ 6-OMe	2	S
1-306	5-NH ₂ 7-OMe	2	S
1-307	5-NH ₂ 4-CN	2	S
1-308	5-NH ₂ 6-CN	2	S
1-309	5-NH ₂ 7-CN	2	S

1-310	6-NH ₂	2	O
1-311	6-NH ₂	2	S
1-312	7-NH ₂	2	O
1-313	7-NH ₂ 4-F	2	O
1-314	7-NH ₂ 5-F	2	O
1-315	7-NH ₂ 6-F	2	O
1-316	7-NH ₂ 4-Cl	2	O
1-317	7-NH ₂ 5-Cl	2	O
1-318	7-NH ₂ 6-Cl	2	O
1-319	7-NH ₂ 4-Me	2	O
1-320	7-NH ₂ 5-Me	2	O
1-321	7-NH ₂ 6-Me	2	O
1-322	7-NH ₂ 4-OMe	2	O
1-323	7-NH ₂ 5-OMe	2	O
1-324	7-NH ₂ 6-OMe	2	O
1-325	7-NH ₂ 4-CN	2	O
1-326	7-NH ₂ 5-CN	2	O
1-327	7-NH ₂ 6-CN	2	O
1-328	7-NH ₂	2	S
1-329	7-NH ₂ 4-F	2	S
1-330	7-NH ₂ 5-F	2	S
1-331	7-NH ₂ 6-F	2	S
1-332	7-NH ₂ 4-Cl	2	S
1-333	7-NH ₂ 5-Cl	2	S
1-334	7-NH ₂ 6-Cl	2	S
1-335	7-NH ₂ 4-Me	2	S
1-336	7-NH ₂ 5-Me	2	S
1-337	7-NH ₂ 6-Me	2	S
1-338	7-NH ₂ 4-OMe	2	S
1-339	7-NH ₂ 5-OMe	2	S

1-340	7-NH ₂ 6-OMe	2	S
1-341	7-NH ₂ 4-CN	2	S
1-342	7-NH ₂ 5-CN	2	S
1-343	7-NH ₂ 6-CN	2	S
1-344	4-NHMe	2	O
1-345	4-NHMe	2	S
1-346	5-NHMe	2	O
1-347	5-NHMe 4-F	2	O
1-348	5-NHMe 6-F	2	O
1-349	5-NHMe 7-F	2	O
1-350	5-NHMe 4-Cl	2	O
1-351	5-NHMe 6-Cl	2	O
1-352	5-NHMe 7-Cl	2	O
1-353	5-NHMe 4-Me	2	O
1-354	5-NHMe 6-Me	2	O
1-355	5-NHMe 7-Me	2	O
1-356	5-NHMe 4-OMe	2	O
1-357	5-NHMe 6-OMe	2	O
1-358	5-NHMe 7-OMe	2	O
1-359	5-NHMe 4-CN	2	O
1-360	5-NHMe 6-CN	2	O
1-361	5-NHMe 7-CN	2	O
1-362	5-NHMe	2	S
1-363	6-NHMe	2	O
1-364	6-NHMe	2	S
1-365	7-NHMe	2	O
1-366	7-NHMe 4-F	2	O
1-367	7-NHMe 5-F	2	O
1-368	7-NHMe 6-F	2	O
1-369	7-NHMe 4-Cl	2	O

1-370	7-NHMe 5-Cl	2	O
1-371	7-NHMe 6-Cl	2	O
1-372	7-NHMe 4-Me	2	O
1-373	7-NHMe 5-Me	2	O
1-374	7-NHMe 6-Me	2	O
1-375	7-NHMe 4-OMe	2	O
1-376	7-NHMe 5-OMe	2	O
1-377	7-NHMe 6-OMe	2	O
1-378	7-NHMe 4-CN	2	O
1-379	7-NHMe 5-CN	2	O
1-380	7-NHMe 6-CN	2	O
1-381	7-NHMe	2	S
1-382	4-OAc	2	O
1-383	4-OAc	2	S
1-384	5-OAc	2	O
1-385	5-OAc 4-F	2	O
1-386	5-OAc 6-F	2	O
1-387	5-OAc 7-F	2	O
1-388	5-OAc 4-Cl	2	O
1-389	5-OAc 6-Cl	2	O
1-390	5-OAc 7-Cl	2	O
1-391	5-OAc 4-Me	2	O
1-392	5-OAc 6-Me	2	O
1-393	5-OAc 7-Me	2	O
1-394	5-OAc 4-OMe	2	O
1-395	5-OAc 6-OMe	2	O
1-396	5-OAc 7-OMe	2	O
1-397	5-OAc 4-CN	2	O
1-398	5-OAc 6-CN	2	O
1-399	5-OAc 7-CN	2	O

1-400	5-OAc	2	S
1-401	6-OAc	2	O
1-402	6-OAc	2	S
1-403	7-OAc	2	O
1-404	7-OAc	2	S
1-405	4-COOMe	2	O
1-406	4-COOMe 5-F	2	O
1-407	4-COOMe 6-F	2	O
1-408	4-COOMe 7-F	2	O
1-409	4-COOMe 5-Cl	2	O
1-410	4-COOMe 6-Cl	2	O
1-411	4-COOMe 7-Cl	2	O
1-412	4-COOMe 5-Me	2	O
1-413	4-COOMe 6-Me	2	O
1-414	4-COOMe 7-Me	2	O
1-415	4-COOMe 5-OMe	2	O
1-416	4-COOMe 6-OMe	2	O
1-417	4-COOMe 7-OMe	2	O
1-418	4-COOMe 5-CN	2	O
1-419	4-COOMe 6-CN	2	O
1-420	4-COOMe 7-CN	2	O
1-421	4-COOMe	2	S
1-422	5-COOMe	2	O
1-423	5-COOMe 4-F	2	O
1-424	5-COOMe 6-F	2	O
1-425	5-COOMe 7-F	2	O
1-426	5-COOMe 4-Cl	2	O
1-427	5-COOMe 6-Cl	2	O
1-428	5-COOMe 7-Cl	2	O
1-429	5-COOMe 4-Me	2	O

1-430	5-COOMe 6-Me	2	O
1-431	5-COOMe 7-Me	2	O
1-432	5-COOMe 4-OMe	2	O
1-433	5-COOMe 6-OMe	2	O
1-434	5-COOMe 7-OMe	2	O
1-435	5-COOMe 4-CN	2	O
1-436	5-COOMe 6-CN	2	O
1-437	5-COOMe 7-CN	2	O
1-438	5-COOMe	2	S
1-439	6-COOMe	2	O
1-440	6-COOMe	2	S
1-441	7-COOMe	2	O
1-442	7-COOMe 4-F	2	O
1-443	7-COOMe 5-F	2	O
1-444	7-COOMe 6-F	2	O
1-445	7-COOMe 4-Cl	2	O
1-446	7-COOMe 5-Cl	2	O
1-447	7-COOMe 5-Br	2	O
1-448	7-COOMe 4-Me	2	O
1-449	7-COOMe 5-Me	2	O
1-450	7-COOMe 6-Me	2	O
1-451	7-COOMe 4-OMe	2	O
1-452	7-COOMe 5-OMe	2	O
1-453	7-COOMe 6-OMe	2	O
1-454	7-COOMe 4-CN	2	O
1-455	7-COOMe 5-CN	2	O
1-456	7-COOMe 6-CN	2	O
1-457	7-COOMe	2	S
1-458	4-COOH	2	O
1-459	4-COOH	2	S

1-460	5-COOH	2	O
1-461	5-COOH	2	S
1-462	6-COOH	2	O
1-463	6-COOH	2	S
1-464	7-COOH	2	O
1-465	5-CF ₃ 4-Me	2	O
1-466	5-CF ₃ 7-Me	2	O
1-467	5-CF ₃ 4-CN	2	O
1-468	5-CF ₃ 7-CN	2	O
1-469	5-CF ₃ 4-CF ₃	2	O
1-470	5-CF ₃ 7-CF ₃	2	O
1-471	4-CF ₃	2	O
1-472	4-CF ₃ 5-Me	2	O
1-473	4-CF ₃ 5-F	2	O
1-474	4-CF ₃ 5-OMe	2	O
1-475	4-CF ₃ 5-SMe	2	O
1-476	4-CF ₃ 5-CN	2	O
1-477	4-CF ₃ 5-N(Me) ₂	2	O
1-478	4-CF ₃ 5-NO ₂	2	O
1-479	4-CF ₃ 5-Cl	2	O
1-480	7-CF ₃	2	O
1-481	4-CONH ₂	2	O
1-482	4-CONH ₂ 5-F	2	O
1-483	4-CONH ₂ 6-F	2	O
1-484	4-CONH ₂ 7-F	2	O
1-485	4-CONH ₂ 5-Cl	2	O
1-486	4-CONH ₂ 6-Cl	2	O
1-487	4-CONH ₂ 7-Cl	2	O
1-488	4-CONH ₂ 5-Me	2	O
1-489	4-CONH ₂ 6-Me	2	O

1-490	4-CONH ₂ 7-Me	2	O
1-491	4-CONH ₂ 5-OMe	2	O
1-492	4-CONH ₂ 6-OMe	2	O
1-493	4-CONH ₂ 7-OMe	2	O
1-494	4-CONH ₂ 5-CN	2	O
1-495	4-CONH ₂ 6-CN	2	O
1-496	4-CONH ₂ 7-CN	2	O
1-497	4-CONH ₂	2	S
1-498	5-CONH ₂	2	O
1-499	5-CONH ₂	2	S
1-500	6-CONH ₂	2	O
1-501	6-CONH ₂	2	S
1-502	7-CONH ₂	2	O
1-503	5-SMe 4-Me	2	O
1-504	5-SMe 5-CN	2	O
1-505	5-SMe 7-Me	2	O
1-506	5-SMe 7-CN	2	O
1-507	5-CN 4-Me	2	O
1-508	5-CN 4-CN	2	O
1-509	7-CONH ₂ 4-Me	2	O
1-510	5-CN 7-CN	2	O
1-511	7-CONH ₂ 6-Me	2	O
1-512	7-SMe 5-Cl	2	O
1-513	7-SMe 5-Br	2	O
1-514	7-SMe 5-NO ₂	2	O
1-515	7-SMe 5-OMe	2	O
1-516	7-SMe 5-CN	2	O
1-517	7-SMe 4-CN	2	O
1-518	7-CONH ₂	2	S
1-519	4-NO ₂	2	O

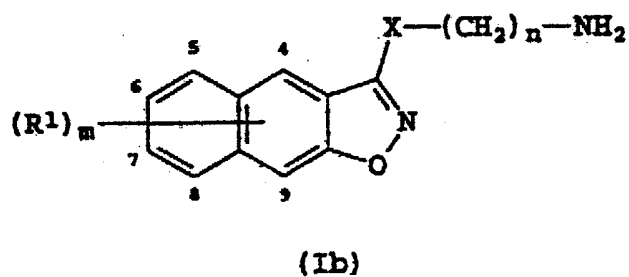
1-520	4-NO ₂	2	S
1-521	5-NO ₂	2	O
1-522	5-NO ₂ 4-F	2	O
1-523	5-NO ₂ 6-F	2	O
1-524	5-NO ₂ 7-F	2	O
1-525	5-NO ₂ 4-Cl	2	O
1-526	5-NO ₂ 6-Cl	2	O
1-527	5-NO ₂ 7-Cl	2	O
1-528	5-NO ₂ 4-Me	2	O
1-529	5-NO ₂ 6-Me	2	O
1-530	5-NO ₂ 7-Me	2	O
1-531	5-NO ₂ 4-OMe	2	O
1-532	5-NO ₂ 6-OMe	2	O
1-533	5-NO ₂ 7-OMe	2	O
1-534	5-NO ₂ 4-CN	2	O
1-535	5-NO ₂ 6-CN	2	O
1-536	5-NO ₂ 7-CN	2	O
1-537	5-NO ₂	2	S
1-538	5-NO ₂ 4-F	2	S
1-539	5-NO ₂ 6-F	2	S
1-540	5-NO ₂ 7-F	2	S
1-541	5-NO ₂ 4-Cl	2	S
1-542	5-NO ₂ 6-Cl	2	S
1-543	5-NO ₂ 7-Cl	2	S
1-544	5-NO ₂ 4-Me	2	S
1-545	5-NO ₂ 6-Me	2	S
1-546	5-NO ₂ 7-Me	2	S
1-547	5-NO ₂ 4-OMe	2	S
1-548	5-NO ₂ 6-OMe	2	S
1-549	5-NO ₂ 7-OMe	2	S

1-550	5-NO ₂ 4-CN	2	S
1-551	5-NO ₂ 6-CN	2	S
1-552	5-NO ₂ 7-CN	2	S
1-553	6-NO ₂	2	O
1-554	6-NO ₂	2	S
1-555	7-NO ₂	2	O
1-556	7-NO ₂	2	S
1-557	7-NO ₂ 4-F	2	S
1-558	7-NO ₂ 5-F	2	S
1-559	7-NO ₂ 6-F	2	S
1-560	7-NO ₂ 4-Cl	2	S
1-561	7-NO ₂ 5-Cl	2	S
1-562	7-NO ₂ 6-Cl	2	S
1-563	7-NO ₂ 4-Me	2	S
1-564	7-NO ₂ 5-Me	2	S
1-565	7-NO ₂ 6-Me	2	S
1-566	7-NO ₂ 4-OMe	2	S
1-567	7-NO ₂ 5-OMe	2	S
1-568	7-NO ₂ 6-OMe	2	S
1-569	7-NO ₂ 4-CN	2	S
1-570	7-NO ₂ 5-CN	2	S
1-571	7-NO ₂ 6-CN	2	S
1-572	4-CN	2	O
1-573	4-CN	2	S
1-574	5-CN	2	O
1-575	5-CN	2	S
1-576	6-CN	2	O
1-577	6-CN	2	S
1-578	7-CN	2	O
1-579	7-CN	2	S

1-580	5-OMe 4-Me	2	O
1-581	7-Me 4-Me	2	O
1-582	6-Me 4-Me	2	O
1-583	5-Me 4-Me	2	O
1-584	4-N(Me) ₂	2	O
1-585	4-N(Me) ₂	2	S
1-586	5-N(Me) ₂	2	O
1-587	5-N(Me) ₂	2	S
1-588	6-N(Me) ₂	2	O
1-589	6-N(Me) ₂	2	S
1-590	7-N(Me) ₂	2	O
1-591	7-N(Me) ₂	2	S
1-592	4-Cl 6-Me	2	O
1-593	4-Cl 6-Me	2	S
1-594	4-F 5-Me	2	O
1-595	4-F 5-Me	2	S
1-596	4-F 7-Me	2	O
1-597	4-F 7-Me	2	S
1-598	5-Cl 7-CONH ₂	2	O
1-599	5-Cl 7-CONH ₂	2	S
1-600	5-F 4-CS ₂ Me	2	O
1-601	5-F 4-CS ₂ Me	2	S
1-602	5-F 4-CF ₃	2	S
1-603	7-CF ₃	2	S
1-604	4-F 7-Cl	2	O
1-605	4-F 7-Cl	2	S
1-606	4-F 7-CN	2	O
1-607	4-F 7-CN	2	S
1-608	7-F 4-Cl	2	O
1-609	7-F 4-Cl	2	S

1-610	7-F	4-Me	2	O	
1-611	7-F	4-Me	2	S	
1-612	7-F	4-CN	2	O	
1-613	7-F	4-CN	2	S	
1-614	4-Me	7-CN	2	O	
1-615	4-Me	7-CN	2	S	
1-616	5-F	7-F	4-Me	2	O
1-617	5-F	7-F	4-Me	2	S
1-618	5-Cl	7-Cl	4-Me	2	O
1-619	5-Cl	7-Cl	4-Me	2	S
1-620	5-Cl	7-Cl	4-COOH	2	O
1-621	5-Cl	7-Cl	4-COOH	2	S
1-622	5-Cl	7-Cl	4-COOMe	2	O
1-623	5-Cl	7-Cl	4-COOMe	2	S
1-624	5-Cl	7-Cl	4-CONH ₂	2	O
1-625	5-Cl	7-Cl	4-CONH ₂	2	S
1-626	5-Cl	7-Cl	4-CN	2	O
1-627	5-Cl	7-Cl	4-CN	2	S

Tabulka 2



Sloučenina číslo	(R ¹) _m	n	X
2-1	H	1	O
2-2	H	1	S

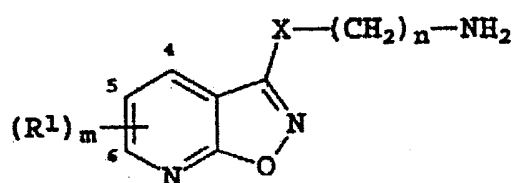
2-3	H	2	0
2-4	4-F	2	0
2-5	5-F	2	0
2-6	6-F	2	0
2-7	7-F	2	0
2-8	8-F	2	0
2-9	9-F	2	0
2-10	4-Cl	2	0
2-11	5-Cl	2	0
2-12	6-Cl	2	0
2-13	7-Cl	2	0
2-14	8-Cl	2	0
2-15	9-Cl	2	0
2-16	5-NHMe	2	0
2-17	6-NHMe	2	0
2-18	7-NHMe	2	0
2-19	4-Me	2	0
2-20	5-Me	2	0
2-21	6-Me	2	0
2-22	7-Me	2	0
2-23	8-Me	2	0
2-24	9-Me	2	0
2-25	5-N(Me) ₂	2	0
2-26	6-N(Me) ₂	2	0
2-27	7-N(Me) ₂	2	0
2-28	8-N(Me) ₂	2	0
2-29	4-OMe	2	0
2-30	5-OMe	2	0
2-31	6-OMe	2	0
2-32	7-OMe	2	0

2-33	8-OMe	2	O
2-34	9-OMe	2	O
2-35	5-OEt	2	O
2-36	6-OEt	2	O
2-37	7-OEt	2	O
2-38	8-OEt	2	O
2-39	5-OCHF ₂	2	O
2-40	6-OCHF ₂	2	O
2-41	7-OCHF ₂	2	O
2-42	8-OCHF ₂	2	O
2-43	5-NO ₂	2	O
2-44	6-NO ₂	2	O
2-45	7-NO ₂	2	O
2-46	8-NO ₂	2	O
2-47	4-CN	2	O
2-48	5-CN	2	O
2-49	6-CN	2	O
2-50	7-CN	2	O
2-51	8-CN	2	O
2-52	9-CN	2	O
2-53	H	2	S
2-54	4-F	2	S
2-55	5-F	2	S
2-56	6-F	2	S
2-57	7-F	2	S
2-58	8-F	2	S
2-59	9-F	2	S
2-60	4-Cl	2	S
2-61	5-Cl	2	S
2-62	6-Cl	2	S

2-63	7-Cl	2	S
2-64	8-Cl	2	S
2-65	9-Cl	2	S
2-66	5-NHMe	2	S
2-67	6-NHMe	2	S
2-68	7-NHMe	2	S
2-69	4-Me	2	S
2-70	5-Me	2	S
2-71	6-Me	2	S
2-72	7-Me	2	S
2-73	8-Me	2	S
2-74	9-Me	2	S
2-75	5-N(Me) ₂	2	S
2-76	6-N(Me) ₂	2	S
2-77	7-N(Me) ₂	2	S
2-78	8-N(Me) ₂	2	S
2-79	4-OMe	2	S
2-80	5-OMe	2	S
2-81	6-OMe	2	S
2-82	7-OMe	2	S
2-83	8-OMe	2	S
2-84	9-OMe	2	S
2-85	5-OEt	2	S
2-86	6-OEt	2	S
2-87	7-OEt	2	S
2-88	8-OEt	2	S
2-89	5-OCHF ₂	2	S
2-90	6-OCHF ₂	2	S
2-91	7-OCHF ₂	2	S
2-92	8-OCHF ₂	2	S

2-93	5-NO ₂	2	S
2-94	6-NO ₂	2	S
2-95	7-NO ₂	2	S
2-96	8-NO ₂	2	S
2-97	4-CN	2	S
2-98	5-CN	2	S
2-99	6-CN	2	S
2-100	7-CN	2	S
2-101	8-CN	2	S
2-102	9-CN	2	S
2-103	H	3	O
2-104	H	3	S
2-105	H	4	O
2-106	H	4	S
2-107	H	5	O
2-108	H	5	S
2-109	H	6	O
2-110	H	6	S

Tabulka 3



(Ic)

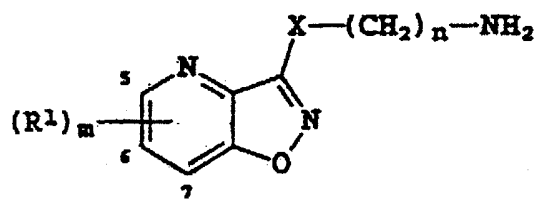
Sloučenina číslo	$(R^1)_m$	n	X
3-1	H	1	O
3-2	H	2	O

3-3	H	2	S
3-4	H	3	O
3-5	4-F	2	O
3-6	4-F	2	S
3-7	4-F	3	O
3-8	4-F	4	O
3-9	5-F	2	O
3-10	5-F	2	S
3-11	5-F	3	O
3-12	6-F	2	O
3-13	6-F	2	S
3-14	6-F	3	O
3-15	4-Cl	2	O
3-16	4-Cl	2	S
3-17	4-Cl	3	O
3-18	5-Cl	2	O
3-19	5-Cl	2	S
3-20	5-Cl	3	O
3-21	6-Cl	2	O
3-22	6-Cl	2	S
3-23	6-Cl	3	O
3-24	4-Cl 6-Cl	2	O
3-25	4-Cl 6-Cl	2	S
3-26	4-Br	2	O
3-27	4-Br	2	S
3-28	5-Br	2	O
3-29	5-Br	2	S
3-30	5-Br	3	O
3-31	6-Br	2	O
3-32	6-Br	2	S

3-33	6-Br	3	O
3-34	4-Br 6-Cl	2	O
3-35	4-Br 6-Cl	2	S
3-36	4-Me	2	O
3-37	4-Me	2	S
3-38	5-Me	2	O
3-39	5-Me	2	S
3-40	5-Me	3	O
3-41	6-Me	2	O
3-42	6-Me	2	S
3-43	6-Me	3	O
3-44	6-Me 4-Cl	2	O
3-45	6-Me 4-Cl	2	S
3-46	4-CN	2	O
3-47	4-CN	2	S
3-48	5-CN	2	O
3-49	5-CN	2	S
3-50	5-CN	3	O
3-51	6-CN	2	O
3-52	6-CN	2	S
3-53	6-CN	3	O
3-54	6-CN 4-Cl	2	O
3-55	6-Et 4-Cl	2	S
3-56	4-OMe	2	O
3-57	4-OMe	2	S
3-58	5-OMe	2	O
3-59	5-OMe	2	S
3-60	5-OMe	3	O
3-61	6-OMe	2	O
3-62	6-OMe	2	S

3-63	6-OMe	3	O
3-64	4-OEt	2	O
3-65	4-OEt	2	S
3-66	5-OEt	2	O
3-67	5-OEt	2	S
3-68	5-OEt	3	O
3-69	6-OEt	2	O
3-70	6-OEt	2	S
3-71	6-OEt	3	O
3-72	4-NO ₂	2	O
3-73	4-NO ₂	2	S
3-74	4-NO ₂	3	O
3-75	5-NO ₂	2	O
3-76	5-NO ₂	2	S
3-77	5-NO ₂	3	O
3-78	6-NO ₂	2	O
3-79	6-NO ₂	2	S
3-80	6-NO ₂	3	O
3-81	4-NO ₂ 6-Cl	2	O
3-82	4-NO ₂ 6-Cl	2	S
3-83	4-CF ₃	2	O
3-84	4-CF ₃	2	S
3-85	5-CF ₃	2	O
3-86	5-CF ₃	2	S
3-87	5-CF ₃	3	O
3-88	6-CF ₃	2	O
3-89	6-CF ₃	2	S
3-90	6-CF ₃	3	O

Tabulka 4



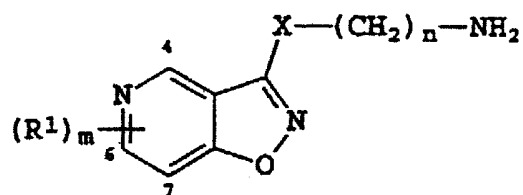
(Id)

Sloučenina číslo	$(R^1)_m$	n	X
4-1	H	1	O
4-2	H	2	O
4-3	H	2	S
4-4	H	3	O
4-5	5-F	2	O
4-6	5-F	2	S
4-7	5-F	3	O
4-8	6-F	2	O
4-9	6-F	2	S
4-10	6-F	3	O
4-11	7-Cl	2	O
4-12	7-Cl	2	S
4-13	7-Cl	3	O
4-14	5-Cl	2	O
4-15	5-Cl	2	S
4-16	5-Cl	3	O
4-17	6-Cl	2	O
4-18	6-Cl	2	S
4-19	6-Cl	3	O
4-20	7-Br	2	O
4-21	7-Br	2	S

4-22	5-Br	2	O
4-23	5-Br	2	S
4-24	5-Br	3	O
4-25	6-Br	2	O
4-26	6-Br	2	S
4-27	6-Br	3	O
4-28	7-Br 6-Cl	2	O
4-29	7-Br 6-Cl	2	S
4-30	7-Me	2	O
4-31	7-Me	2	S
4-32	5-Me	2	O
4-33	5-Me	2	S
4-34	5-Me	3	O
4-35	6-Me	2	O
4-36	6-Me	2	S
4-37	6-Me	3	O
4-38	6-Me 7-Cl	2	O
4-39	6-Me 7-Cl	2	S
4-40	7-CN	2	O
4-41	7-CN	2	S
4-42	5-CN	2	O
4-43	5-CN	2	S
4-44	5-CN	3	O
4-45	6-CN	2	O
4-46	6-CN	2	S
4-47	6-CN	3	O
4-48	6-CN 7-Cl	2	O
4-49	6-Et 7-Cl	2	S
4-50	7-OMe	2	O
4-51	7-OMe	2	S

4-52	5-OMe	2	O
4-53	5-OMe	2	S
4-54	5-OMe	3	O
4-55	6-OMe	2	O
4-56	6-OMe	2	S
4-57	6-OMe	3	O
4-58	7-OEt	2	O
4-59	7-OEt	2	S
4-60	5-OEt	2	O
4-61	5-OEt	2	S
4-62	5-OEt	3	O
4-63	6-OEt	2	O
4-64	6-OEt	2	S
4-65	6-OEt	3	O
4-66	7-NO ₂	2	O
4-67	7-NO ₂	2	S
4-68	7-NO ₂	3	O
4-69	5-NO ₂	2	O
4-70	5-NO ₂	2	S
4-71	5-NO ₂	3	O
4-72	6-NO ₂	2	O
4-73	6-NO ₂	2	S
4-74	6-NO ₂	3	O
4-75	7-NO ₂ 6-Cl	2	O
4-76	7-NO ₂ 6-Cl	2	S

Tabulka 5



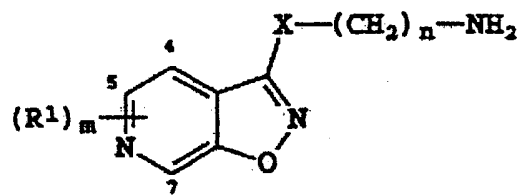
(Ie)

Sloučenina číslo	$(R^1)_m$	n	X
5-1	H	1	O
5-2	H	2	O
5-3	H	2	S
5-4	H	3	O
5-5	4-F	2	O
5-6	4-F	2	S
5-7	4-F	3	O
5-8	6-F	2	O
5-9	6-F	2	S
5-10	6-F	3	O
5-11	7-Cl	2	O
5-12	7-Cl	2	S
5-13	7-Cl	3	O
5-14	4-Cl	2	O
5-15	4-Cl	2	S
5-16	4-Cl	3	O
5-17	6-Cl	2	O
5-18	6-Cl	2	S
5-19	6-Cl	3	O
5-20	7-Br	2	O
5-21	7-Br	2	S

5-22	4-Br	2	O
5-23	4-Br	2	S
5-24	4-Br	3	O
5-25	6-Br	2	O
5-26	6-Br	2	S
5-27	6-Br	3	O
5-28	7-Br 6-Cl	2	O
5-29	7-Br 6-Cl	2	S
5-30	7-Me	2	O
5-31	7-Me	2	S
5-32	4-Me	2	O
5-33	4-Me	2	S
5-34	4-Me	3	O
5-35	6-Me	2	O
5-36	6-Me	2	S
5-37	6-Me	3	O
5-38	6-Me 7-Cl	2	O
5-39	6-Me 7-Cl	2	S
5-40	7-CN	2	O
5-41	7-CN	2	S
5-42	4-CN	2	O
5-43	4-CN	2	S
5-44	4-CN	3	O
5-45	6-CN	2	O
5-46	6-CN	2	S
5-47	6-CN	3	O
5-48	6-CN 7-Cl	2	O
5-49	6-Et 7-Cl	2	S
5-50	7-OMe	2	O
5-51	7-OMe	2	S

5-52	4-OMe	2	O
5-53	4-OMe	2	S
5-54	4-OMe	3	O
5-55	6-OMe	2	O
5-56	6-OMe	2	S
5-57	6-OMe	3	O
5-58	7-OEt	2	O
5-59	7-OEt	2	S
5-60	4-OEt	2	O
5-61	4-OEt	2	S
5-62	4-OEt	3	O
5-63	6-OEt	2	O
5-64	6-OEt	2	S
5-65	6-OEt	3	O
5-66	7-NO ₂	2	O
5-67	7-NO ₂	2	S
5-68	7-NO ₂	3	O
5-69	4-NO ₂	2	O
5-70	4-NO ₂	2	S
5-71	4-NO ₂	3	O
5-72	6-NO ₂	2	O
5-73	6-NO ₂	2	S
5-74	6-NO ₂	3	O
5-75	7-NO ₂ 6-Cl	2	O
5-76	7-NO ₂ 6-Cl	2	S

Tabulka 6



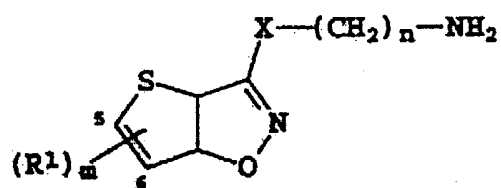
(If)

Sloučenina číslo	$(R^1)_m$	n	X
6-1	H	1	O
6-2	H	2	O
6-3	H	2	S
6-4	H	3	O
6-5	4-F	2	O
6-6	4-F	2	S
6-7	4-F	3	O
6-8	5-F	2	O
6-9	5-F	2	S
6-10	5-F	3	O
6-11	7-Cl	2	O
6-12	7-Cl	2	S
6-13	7-Cl	3	O
6-14	4-Cl	2	O
6-15	4-Cl	2	S
6-16	4-Cl	3	O
6-17	5-Cl	2	O
6-18	5-Cl	2	S
6-19	5-Cl	3	O
6-20	7-Br	2	O
6-21	7-Br	2	S

6-22	4-Br	2	O
6-23	4-Br	2	S
6-24	4-Br	3	O
6-25	5-Br	2	O
6-26	5-Br	2	S
6-27	5-Br	3	O
6-28	7-Br 5-Cl	2	O
6-29	7-Br 5-Cl	2	S
6-30	7-Me	2	O
6-31	7-Me	2	S
6-32	4-Me	2	O
6-33	4-Me	2	S
6-34	4-Me	3	O
6-35	5-Me	2	O
6-36	5-Me	2	S
6-37	5-Me	3	O
6-38	5-Me 7-Cl	2	O
6-39	5-Me 7-Cl	2	S
6-40	7-CN	2	O
6-41	7-CN	2	S
6-42	4-CN	2	O
6-43	4-CN	2	S
6-44	4-CN	3	O
6-45	5-CN	2	O
6-46	5-CN	2	S
6-47	5-CN	3	O
6-48	5-CN 7-Cl	2	O
6-49	5-Et 7-Cl	2	S
6-50	7-OMe	2	O
6-51	7-OMe	2	S

6-52	4-OMe	2	O
6-53	4-OMe	2	S
6-54	4-OMe	3	O
6-55	5-OMe	2	O
6-56	5-OMe	2	S
6-57	5-OMe	3	O
6-58	7-OEt	2	O
6-59	7-OEt	2	S
6-60	4-OEt	2	O
6-61	4-OEt	2	S
6-62	4-OEt	3	O
6-63	5-OEt	2	O
6-64	5-OEt	2	S
6-65	5-OEt	3	O
6-66	7-NO ₂	2	O
6-67	7-NO ₂	2	S
6-68	7-NO ₂	3	O
6-69	4-NO ₂	2	O
6-70	4-NO ₂	2	S
6-71	4-NO ₂	3	O
6-72	5-NO ₂	2	O
6-73	5-NO ₂	2	S
6-74	5-NO ₂	3	O
6-75	7-NO ₂ 5-Cl	2	O
6-76	7-NO ₂ 5-Cl	2	S

Tabulka 7

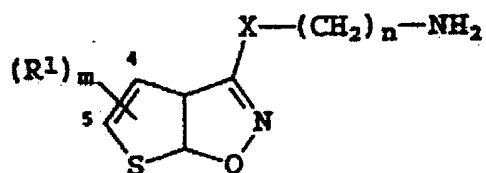


(Ig)

Sloučenina číslo	(R¹) _m	n	X
7-1	H	2	O
7-2	H	2	S
7-3	5-F	2	O
7-4	5-F	2	S
7-5	6-F	2	O
7-6	6-F	2	S
7-7	5-Cl	2	O
7-8	5-Cl	2	S
7-9	6-Cl	2	O
7-10	6-Cl	2	S
7-11	6-Cl	3	O
7-12	5-Br	2	O
7-13	5-Br	2	S
7-14	6-Br	2	O
7-15	6-Br	2	S
7-16	5-Me	2	O
7-17	5-Me	2	S
7-18	6-Me	2	O
7-19	6-Me	2	S
7-20	5-Et	2	O
7-21	5-Et	2	S

7-22	6-Et	2	O
7-23	6-Et	2	S
7-24	5-OMe	2	O
7-25	5-OMe	2	S
7-26	6-OMe	2	O
7-27	6-OMe	2	S
7-28	5-OEt	2	O
7-29	5-OEt	2	S
7-30	6-OEt	2	O
7-31	6-OEt	2	S
7-32	5-NO ₂	2	O
7-33	5-NO ₂	2	S
7-34	6-NO ₂	2	O
7-35	6-NO ₂	2	S

Tabulka 8

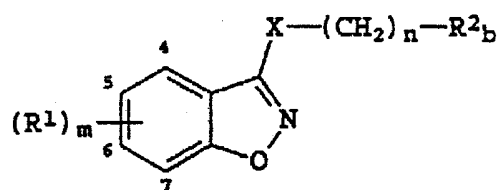


(Ih)

Sloučenina číslo	(R¹) _m	n	X
8-1	H	2	O
8-2	H	2	S
8-3	4-F	2	O
8-4	4-F	2	O
8-5	5-F	2	O
8-6	5-F	2	S

8-7	4-Cl	2	O
8-8	5-Cl	2	O
8-9	4-Br	2	O
8-10	4-Br	2	S
8-11	5-Br	2	O
8-12	5-Br	2	S
8-13	4-Me	2	O
8-14	4-Me	2	S
8-15	5-Me	2	O
8-16	5-Me	2	S
8-17	4-Et	2	O
8-18	4-Et	2	S
8-19	5-Et	2	O
8-20	5-Et	2	S
8-21	4-OMe	2	O
8-22	4-OMe	2	S
8-23	5-OMe	2	O
8-24	5-OMe	2	S
8-25	4-OEt	2	O
8-26	4-OEt	2	S
8-27	5-OEt	2	O
8-28	5-OEt	2	S
8-29	4-NO ₂	2	O
8-30	4-NO ₂	2	S
8-31	5-NO ₂	2	O
8-32	5-NO ₂	2	S

Tabulka 9



(IIa)

Sloučenina číslo	$(R^1)_m$	n	R^2_b	X
9-1	H	2	NHMe	O
9-2	H	2	NMe ₂	O
9-3	H	2	Pip	O
9-4	H	2	Mor	O
9-5	H	2	NHMe	S
9-6	H	2	NMe ₂	S
9-7	H	2	Pip	S
9-8	H	2	Mor	S
9-9	4-F	2	Pip	O
9-10	4-F	2	Mor	O
9-11	4-F	2	Pip	S
9-12	4-F	2	Mor	S
9-13	5-F	2	NHMe	O
9-14	5-F	2	NMe ₂	O
9-15	5-F	2	Pip	O
9-16	5-F	2	Mor	O
9-17	5-F	2	NHMe	S
9-18	5-F	2	NMe ₂	S
9-19	6-F	2	NHMe	O
9-20	6-F	2	NMe ₂	O
9-22	6-F	2	Mor	O

9-23	6-F	2	NHMe	S
9-24	6-F	2	NMe ₂	S
9-25	7-F	2	NHMe	O
9-26	7-F	2	NMe ₂	O
9-27	7-F	2	Pip	O
9-28	7-F	2	Mor	O
9-29	5-F 7-Cl	2	NHMe	O
9-30	5-F 7-Cl	2	NMe ₂	O
9-31	5-F 7-Cl	2	Pip	O
9-32	5-F 7-Cl	2	Mor	O
9-33	5-F 7-Cl	2	NHMe	S
9-34	5-F 7-Cl	2	NMe ₂	S
9-35	7-F 5-Cl	2	Pip	O
9-36	7-F 5-Cl	2	Mor	O
9-37	4-Cl	2	NHMe	O
9-38	4-Cl	2	NMe ₂	O
9-39	4-Cl	2	Pip	O
9-40	4-Cl	2	Mor	O
9-41	4-Cl	2	NHMe	S
9-42	4-Cl	2	NMe ₂	S
9-43	5-Cl	2	NHMe	O
9-44	5-Cl	2	NMe ₂	O
9-45	5-Cl	2	Pip	O
9-46	5-Cl	2	Mor	O
9-47	5-Cl	2	NHMe	S
9-48	5-Cl	2	NMe ₂	S
9-49	6-Cl	2	NHMe	O
9-50	6-Cl	2	NMe ₂	O
9-51	6-Cl	2	Pip	O
9-52	6-Cl	2	Mor	O

9-53	7-Cl	2	NHMe	O
9-54	7-Cl	2	NMe ₂	O
9-55	7-Cl	2	Pip	O
9-56	7-Cl	2	Mor	O
9-57	4-Cl 6-Cl	2	NHMe	O
9-58	4-Cl 6-Cl	2	NMe ₂	O
9-59	4-Cl 6-Cl	2	Pip	O
9-60	4-Cl 6-Cl	2	Mor	O
9-61	5-Cl 7-Cl	2	NHMe	O
9-62	5-Cl 7-Cl	2	NMe ₂	O
9-63	5-Cl 7-Cl	2	Pip	O
9-64	5-Cl 7-Cl	2	Mor	O
9-65	5-Cl 7-Cl	2	NHMe	S
9-66	5-Cl 7-Cl	2	NMe ₂	S
9-67	5-Cl 7-Cl	2	Pip	S
9-68	5-Cl 7-Cl	2	Mor	S
9-69	4-Br	2	Pip	O
9-70	5-Br	2	NHMe	O
9-71	5-Br	2	NMe ₂	O
9-72	5-Br	2	Pip	O
9-73	5-Br	2	Mor	O
9-74	6-Br	2	NHMe	O
9-75	6-Br	2	NMe ₂	O
9-76	6-Br	2	Pip	O
9-77	6-Br	2	Mor	O
9-78	7-Br	2	NHMe	O
9-79	7-Br	2	NMe ₂	O
9-80	7-Br	2	Pip	O
9-81	7-Br	2	Mor	O
9-82	4-Br 6-Cl	2	Pip	O

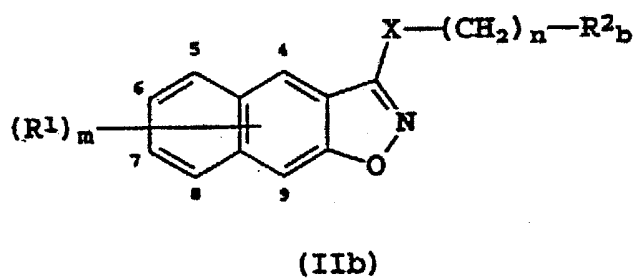
9-83	5-Br 7-Cl	2	Pip	O
9-84	4-Me	2	NHMe	O
9-85	4-Me	2	NMe ₂	O
9-86	4-Me	2	Pip	O
9-87	4-Me	2	Mor	O
9-88	5-Me	2	NHMe	O
9-89	5-Me	2	NMe ₂	O
9-90	5-Me	2	Pip	O
9-91	5-Me	2	Mor	O
9-92	5-Me	2	NHMe	S
9-93	5-Me	2	NMe ₂	S
9-94	5-Me	2	Pip	S
9-95	5-Me	2	Mor	S
9-96	6-Me	2	NHMe	O
9-97	6-Me	2	NMe ₂	O
9-98	6-Me	2	Pip	O
9-99	6-Me	2	Mor	O
9-100	7-Me	2	NHMe	O
9-101	7-Me	2	NMe ₂	O
9-102	7-Me	2	Pip	O
9-103	7-Me	2	Mor	O
9-104	5-Me 7-Cl	2	Pip	O
9-105	5-Me 7-Cl	2	Pip	S
9-106	6-Me 4-Cl	2	Pip	O
9-107	7-Me 5-Cl	2	Pip	O
9-108	7-Me 5-Cl	2	Pip	S
9-109	4-Et	2	Pip	O
9-110	4-Et	2	Mor	O
9-111	5-Et	2	Pip	O
9-112	5-Et	2	Mor	O

9-113	6-Et	2	Pip	O
9-114	6-Et	2	Mor	O
9-115	7-Et	2	Pip	O
9-116	7-Et	2	Mor	O
9-117	5-Et 7-Cl	2	Mor	O
9-118	6-Et 4-Cl	2	Mor	O
9-119	7-Et 5-Cl	2	Mor	O
9-120	4-OMe	2	NHMe	O
9-121	4-OMe	2	NMe ₂	O
9-122	4-OMe	2	Pip	O
9-123	4-OMe	2	Mor	O
9-124	4-OMe	2	NHMe	S
9-125	4-OMe	2	NMe ₂	S
9-126	4-OMe	2	Pip	S
9-127	4-OMe	2	Mor	S
9-128	5-OMe	2	NHMe	O
9-129	5-OMe	2	NMe ₂	O
9-130	5-OMe	2	Pip	O
9-131	5-OMe	2	Mor	O
9-132	5-OMe	2	NHMe	S
9-133	5-OMe	2	NMe ₂	S
9-134	5-OMe	2	Pip	S
9-135	5-OMe	2	Mor	S
9-136	6-OMe	2	NHMe	O
9-137	6-OMe	2	NMe ₂	O
9-138	6-OMe	2	Pip	O
9-139	6-OMe	2	Mor	O
9-140	7-OMe	2	NHMe	O
9-141	7-OMe	2	NMe ₂	O
9-142	7-OMe	2	Pip	O

9-143	7-OMe	2	Mor	O
9-144	5-OMe 7-Cl	2	Pip	O
9-145	7-OMe 5-Cl	2	Pip	O
9-146	4-OEt	2	Pip	O
9-147	4-OEt	2	Mor	O
9-148	5-OEt	2	Pip	O
9-149	5-OEt	2	Mor	O
9-150	6-OEt	2	Pip	O
9-151	6-OEt	2	Mor	O
9-152	7-OEt	2	Pip	O
9-153	7-OEt	2	Mor	O
9-154	5-OEt 7-Cl	2	Mor	O
9-155	7-OEt 5-Cl	2	Mor	O
9-156	4-NO ₂	2	NHMe	O
9-157	4-NO ₂	2	NMe ₂	O
9-158	4-NO ₂	2	Pip	O
9-159	4-NO ₂	2	Mor	O
9-160	4-NO ₂	2	NHMe	S
9-161	4-NO ₂	2	NMe ₂	S
9-162	4-NO ₂	2	Pip	S
9-163	4-NO ₂	2	Mor	S
9-164	5-NO ₂	2	NHMe	O
9-165	5-NO ₂	2	NMe ₂	O
9-166	5-NO ₂	2	Pip	O
9-167	5-NO ₂	2	Mor	O
9-168	5-NO ₂	2	NHMe	S
9-169	5-NO ₂	2	NMe ₂	S
9-170	5-NO ₂	2	Pip	S
9-171	5-NO ₂	2	Mor	S
9-172	6-NO ₂	2	NHMe	O

9-173	6-NO ₂	2	NMe ₂	O
9-174	6-NO ₂	2	Pip	O
9-175	6-NO ₂	2	Mor	O
9-176	7-NO ₂	2	NHMe	O
9-177	7-NO ₂	2	NMe ₂	O
9-178	7-NO ₂	2	Pip	O
9-179	7-NO ₂	2	Mor	O
9-180	4-NO ₂ 6-Cl	2	Pip	O
9-181	5-NO ₂ 7-Cl	2	Pip	O
9-182	5-NO ₂ 7-Cl	2	Pip	S

Tabulka 10

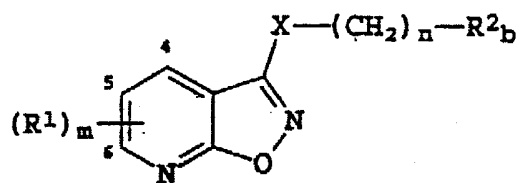


Sloučenina číslo	(R ¹) _m	n	R ² _b	X
10-1	H	2	NHMe	O
10-2	H	2	NMe ₂	O
10-3	H	2	Pip	O
10-4	H	2	Mor	O
10-5	H	2	NHMe	S
10-6	H	2	NMe ₂	S
10-7	H	2	Pip	S
10-8	H	2	Mor	S
10-9	4-F	2	NHMe	O
10-10	5-F	2	NMe ₂	O

10-11	6-F	2	Pip	O
10-12	7-F	2	Mor	O
10-13	8-F	2	Pip	O
10-14	9-F	2	Mor	O
10-15	5-F	2	NMe ₂	S
10-16	6-F	2	Pip	S
10-17	7-F	2	Mor	S
10-18	8-F	2	Pip	S
10-19	5-Cl	2	NMe ₂	O
10-20	6-Cl	2	Pip	O
10-21	7-Cl	2	Mor	O
10-22	8-Cl	2	Pip	O
10-23	5-Cl	2	NMe ₂	S
10-24	6-Cl	2	Pip	S
10-25	7-Cl	2	Mor	S
10-26	8-Cl	2	Pip	S
10-27	8-Br	2	Pip	O
10-28	5-Br	2	NMe ₂	S
10-29	5-Me	2	NMe ₂	O
10-30	6-Me	2	Pip	O
10-31	7-Me	2	Mor	O
10-32	8-Me	2	Pip	O
10-33	5-Me	2	NMe ₂	S
10-34	6-Me	2	Pip	S
10-35	7-Me	2	Mor	S
10-36	8-Me	2	Pip	S
10-37	8-Et	2	Pip	O
10-38	5-Et	2	NMe ₂	S
10-39	5-OMe	2	NMe ₂	O
10-40	6-OMe	2	Pip	O

10-41	7-OMe	2	Mor	O
10-42	8-OMe	2	Pip	O
10-43	5-OMe	2	NMe ₂	S
10-44	6-OMe	2	Pip	S
10-45	7-OMe	2	Mor	S
10-46	8-OMe	2	Pip	S
10-47	8-OEt	2	Pip	O
10-48	5-OEt	2	NMe ₂	S
10-49	8-OCHF ₂	2	Pip	O
10-50	5-OCHF ₂	2	NMe ₂	S
10-51	5-NO ₂	2	NMe ₂	O
10-52	6-NO ₂	2	Pip	O
10-53	7-NO ₂	2	Mor	O
10-54	8-NO ₂	2	Pip	O
10-55	5-NO ₂	2	NMe ₂	S
10-56	6-NO ₂	2	Pip	S
10-57	7-NO ₂	2	Mor	S
10-58	8-NO ₂	2	Pip	S
10-59	5-CN	2	NMe ₂	O
10-60	6-CN	2	Pip	O
10-61	7-CN	2	Mor	O
10-62	8-CN	2	Pip	O
10-63	5-CN	2	NMe ₂	S
10-64	6-CN	2	Pip	S
10-65	7-CN	2	Mor	S
10-66	8-CN	2	Pip	S

Tabulka 11



(IIc)

Sloučenina číslo	$(R^1)_m$	n	R^2_b	X
11-1	H	2	NHMe	O
11-2	H	2	NMe ₂	O
11-3	H	2	Pip	O
11-4	H	2	Mor	O
11-5	H	2	NHMe	S
11-6	H	2	NMe ₂	S
11-7	H	2	Pip	S
11-8	H	2	Mor	S
11-9	4-F	2	Pip	O
11-10	4-F	2	Mor	O
11-11	4-F	2	Pip	S
11-12	4-F	2	Mor	S
11-13	5-F	2	NHMe	O
11-14	5-F	2	NMe ₂	O
11-15	5-F	2	Pip	O
11-16	5-F	2	Mor	O
11-17	5-F	2	NHMe	S
11-18	5-F	2	NMe ₂	S
11-19	6-F	2	NHMe	O
11-20	6-F	2	NMe ₂	O
11-21	6-F	2	Pip	O

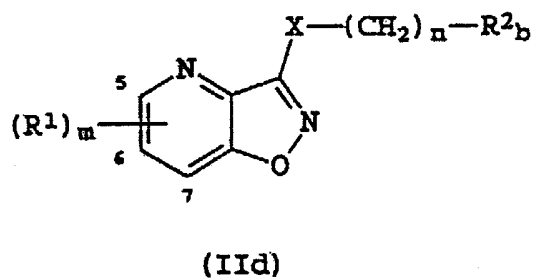
11-22	6-F	2	Mor	O
11-23	4-Cl	2	NHMe	O
11-24	4-Cl	2	NMe ₂	O
11-25	4-Cl	2	Pip	O
11-26	4-Cl	2	Mor	O
11-27	4-Cl	2	NHMe	S
11-28	4-Cl	2	NMe ₂	S
11-29	5-Cl	2	NHMe	O
11-30	5-Cl	2	NMe ₂	O
11-31	5-Cl	2	Pip	O
11-32	5-Cl	2	Mor	O
11-33	5-Cl	2	NHMe	S
11-34	5-Cl	2	NMe ₂	S
11-35	5-Cl	2	Pip	S
11-36	5-Cl	2	Mor	S
11-37	6-Cl	2	NHMe	O
11-38	6-Cl	2	NMe ₂	O
11-39	6-Cl	2	Pip	O
11-40	6-Cl	2	Mor	O
11-41	4-Cl 6-Cl	2	NHMe	O
11-42	4-Cl 6-Cl	2	NMe ₂	O
11-43	4-Cl 6-Cl	2	Pip	O
11-44	4-Br	2	Mor	O
11-45	5-Br	2	NHMe	O
11-46	5-Br	2	NMe ₂	O
11-47	5-Br	2	Pip	O
11-48	5-Br	2	Mor	O
11-49	5-Br	2	NHMe	S
11-50	5-Br	2	NMe ₂	S
11-51	6-Br	2	NHMe	O

11-52	6-Br	2	NMe ₂	O
11-53	6-Br	2	Pip	O
11-54	6-Br	2	Mor	O
11-55	4-Br 6-Cl	2	Pip	O
11-56	4-Me	2	NHMe	O
11-57	4-Me	2	NMe ₂	O
11-58	4-Me	2	Pip	O
11-59	4-Me	2	Mor	O
11-60	4-Me	2	NHMe	S
11-61	4-Me	2	NMe ₂	S
11-62	4-Me	2	Pip	S
11-63	4-Me	2	Mor	S
11-64	5-Me	2	NHMe	O
11-65	5-Me	2	NMe ₂	O
11-66	5-Me	2	Pip	O
11-67	5-Me	2	Mor	O
11-68	5-Me	2	NHMe	S
11-69	5-Me	2	NMe ₂	S
11-70	6-Me	2	NHMe	O
11-71	6-Me	2	NMe ₂	O
11-72	6-Me	2	Pip	O
11-73	6-Me	2	Mor	O
11-74	6-Me 4-Cl	2	Pip	O
11-75	4-Et	2	Pip	O
11-76	4-Et	2	Mor	O
11-77	5-Et	2	Pip	O
11-78	5-Et	2	Mor	O
11-79	5-Et	2	Pip	S
11-80	5-Et	2	Mor	S
11-81	6-Et	2	Pip	O

11-82	6-Et	2	Mor	O
11-83	6-Et 4-Cl	2	Mor	O
11-84	4-OMe	2	NHMe	O
11-85	4-OMe	2	NMe ₂	O
11-86	4-OMe	2	Pip	O
11-87	4-OMe	2	Mor	O
11-88	4-OMe	2	NHMe	S
11-89	4-OMe	2	NMe ₂	S
11-90	4-OMe	2	Pip	S
11-91	4-OMe	2	Mor	S
11-92	5-OMe	2	NHMe	O
11-93	5-OMe	2	NMe ₂	O
11-94	5-OMe	2	Pip	O
11-95	5-OMe	2	Mor	O
11-96	5-OMe	2	NHMe	S
11-97	5-OMe	2	NMe ₂	S
11-98	5-OMe	2	Pip	S
11-99	5-OMe	2	Mor	S
11-100	6-OMe	2	NHMe	O
11-101	6-OMe	2	NMe ₂	O
11-102	6-OMe	2	Pip	O
11-103	6-OMe	2	Mor	O
11-104	4-OEt	2	Pip	O
11-105	4-OEt	2	Mor	O
11-106	4-OEt	2	Pip	S
11-107	4-OEt	2	Mor	S
11-108	5-OEt	2	Pip	O
11-109	5-OEt	2	Mor	O
11-110	5-OEt	2	Pip	S
11-111	5-OEt	2	Mor	S

11-112	6-OEt	2	Pip	O
11-113	6-OEt	2	Mor	O
11-114	4-NO ₂	2	NHMe	O
11-115	4-NO ₂	2	NMe ₂	O
11-116	4-NO ₂	2	Pip	O
11-117	4-NO ₂	2	Mor	O
11-118	4-NO ₂	2	NHMe	S
11-119	4-NO ₂	2	NMe ₂	S
11-120	4-NO ₂	2	Pip	S
11-121	4-NO ₂	2	Mor	S
11-122	5-NO ₂	2	NHMe	O
11-123	5-NO ₂	2	NMe ₂	O
11-124	5-NO ₂	2	Pip	O
11-125	5-NO ₂	2	Mor	O
11-126	5-NO ₂	2	NHMe	S
11-127	5-NO ₂	2	NMe ₂	S
11-128	5-NO ₂	2	Pip	S
11-129	5-NO ₂	2	Mor	S
11-130	6-NO ₂	2	NHMe	O
11-131	6-NO ₂	2	NMe ₂	O
11-132	6-NO ₂	2	Pip	O
11-133	6-NO ₂	2	Mor	O
11-134	4-NO ₂ 6-Cl	2	Pip	O

Tabulka 12



Sloučenina číslo	(R¹) _m	n	R² _b	X
12-1	H	2	NHMe	O
12-2	H	2	NMe ₂	O
12-3	H	2	Pip	O
12-4	H	2	Mor	O
12-5	H	2	NHMe	S
12-6	H	2	NMe ₂	S
12-7	H	2	Pip	S
12-8	H	2	Mor	S
12-9	7-F	2	Pip	O
12-10	7-F	2	Mor	O
12-11	7-F	2	Pip	S
12-12	7-F	2	Mor	S
12-13	5-F	2	NHMe	O
12-14	5-F	2	NMe ₂	O
12-15	5-F	2	Pip	O
12-16	5-F	2	Mor	O
12-17	5-F	2	NHMe	S
12-18	5-F	2	NMe ₂	S
12-19	6-F	2	NHMe	O
12-20	6-F	2	NMe ₂	O
12-21	6-F	2	Pip	O

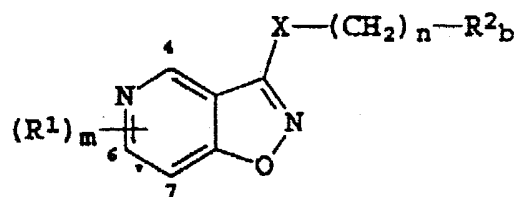
12-22	6-F	2	Mor	O
12-23	7-Cl	2	NHMe	O
12-24	7-Cl	2	NMe ₂	O
12-25	7-Cl	2	Pip	O
12-26	7-Cl	2	Mor	O
12-27	7-Cl	2	NHMe	S
12-28	7-Cl	2	NMe ₂	S
12-29	5-Cl	2	NHMe	O
12-30	5-Cl	2	NMe ₂	O
12-31	5-Cl	2	Pip	O
12-32	5-Cl	2	Mor	O
12-33	5-Cl	2	NHMe	S
12-34	5-Cl	2	NMe ₂	S
12-35	5-Cl	2	Pip	S
12-36	5-Cl	2	Mor	S
12-37	6-Cl	2	NHMe	O
12-38	6-Cl	2	NMe ₂	O
12-39	6-Cl	2	Pip	O
12-40	6-Cl	2	Mor	O
12-41	7-Cl 6-Cl	2	NHMe	O
12-42	7-Cl 6-Cl	2	NMe ₂	O
12-43	7-Cl 6-Cl	2	Pip	O
12-44	7-Br	2	Mor	O
12-45	5-Br	2	NHMe	O
12-46	5-Br	2	NMe ₂	O
12-47	5-Br	2	Pip	O
12-48	5-Br	2	Mor	O
12-49	5-Br	2	NHMe	S
12-50	5-Br	2	NMe ₂	S
12-51	6-Br	2	NHMe	O

12-52	6-Br	2	NMe ₂	O
12-53	6-Br	2	Pip	O
12-54	6-Br	2	Mor	O
12-55	7-Br 6-Cl	2	Pip	O
12-56	7-Me	2	NHMe	O
12-57	7-Me	2	NMe ₂	O
12-58	7-Me	2	Pip	O
12-59	7-Me	2	Mor	O
12-60	7-Me	2	NHMe	S
12-61	7-Me	2	NMe ₂	S
12-62	7-Me	2	Pip	S
12-63	7-Me	2	Mor	S
12-64	5-Me	2	NHMe	O
12-65	5-Me	2	NMe ₂	O
12-66	5-Me	2	Pip	O
12-67	5-Me	2	Mor	O
12-68	5-Me	2	NHMe	S
12-69	5-Me	2	NMe ₂	S
12-70	6-Me	2	NHMe	O
12-71	6-Me	2	NMe ₂	O
12-72	6-Me	2	Pip	O
12-73	6-Me	2	Mor	O
12-74	6-Me 7-Cl	2	Pip	O
12-75	7-Et	2	Pip	O
12-76	7-Et	2	Mor	O
12-77	5-Et	2	Pip	O
12-78	5-Et	2	Mor	O
12-79	5-Et	2	Pip	S
12-80	5-Et	2	Mor	S
12-81	6-Et	2	Pip	O

12-82	6-Et	2	Mor	O
12-83	6-Et 7-Cl	2	Mor	O
12-84	7-OMe	2	NHMe	O
12-85	7-OMe	2	NMe ₂	O
12-86	7-OMe	2	Pip	O
12-87	7-OMe	2	Mor	O
12-88	7-OMe	2	NHMe	S
12-89	7-OMe	2	NMe ₂	S
12-90	7-OMe	2	Pip	S
12-91	7-OMe	2	Mor	S
12-92	5-OMe	2	NHMe	O
12-93	5-OMe	2	NMe ₂	O
12-94	5-OMe	2	Pip	O
12-95	5-OMe	2	Mor	O
12-96	5-OMe	2	NHMe	S
12-97	5-OMe	2	NMe ₂	S
12-98	5-OMe	2	Pip	S
12-99	5-OMe	2	Mor	S
12-100	6-OMe	2	NHMe	O
12-101	6-OMe	2	NMe ₂	O
12-102	6-OMe	2	Pip	O
12-103	6-OMe	2	Mor	O
12-104	7-OEt	2	Pip	O
12-105	7-OEt	2	Mor	O
12-106	7-OEt	2	Pip	S
12-107	7-OEt	2	Mor	S
12-108	5-OEt	2	Pip	O
12-109	5-OEt	2	Mor	O
12-110	5-OEt	2	Pip	S
12-111	5-OEt	2	Mor	S

12-112	6-OEt	2	Pip	O
12-113	6-OEt	2	Mor	O
12-114	7-NO ₂	2	NHMe	O
12-115	7-NO ₂	2	NMe ₂	O
12-116	7-NO ₂	2	Pip	O
12-117	7-NO ₂	2	Mor	O
12-118	7-NO ₂	2	NHMe	S
12-119	7-NO ₂	2	NMe ₂	S
12-120	7-NO ₂	2	Pip	S
12-121	7-NO ₂	2	Mor	S
12-122	5-NO ₂	2	NHMe	O
12-123	5-NO ₂	2	NMe ₂	O
12-124	5-NO ₂	2	Pip	O
12-125	5-NO ₂	2	Mor	O
12-126	5-NO ₂	2	NHMe	S
12-127	5-NO ₂	2	NMe ₂	S
12-128	5-NO ₂	2	Pip	S
12-129	5-NO ₂	2	Mor	S
12-130	6-NO ₂	2	NHMe	O
12-131	6-NO ₂	2	NMe ₂	O
12-132	6-NO ₂	2	Pip	O
12-133	6-NO ₂	2	Mor	O
12-134	7-NO ₂ 6-Cl	2	Pip	O

Tabulka 13



(IIe)

Sloučenina číslo	$(R^1)_m$	n	R^2_b	X
13-1	H	2	NHMe	O
13-2	H	2	NMe ₂	O
13-3	H	2	Pip	O
13-4	H	2	Mor	O
13-5	H	2	NHMe	S
13-6	H	2	NMe ₂	S
13-7	H	2	Pip	S
13-8	H	2	Mor	S
13-9	7-F	2	Pip	O
13-10	7-F	2	Mor	O
13-11	7-F	2	Pip	S
13-12	7-F	2	Mor	S
13-13	4-F	2	NHMe	O
13-14	4-F	2	NMe ₂	O
13-15	4-F	2	Pip	O
13-16	4-F	2	Mor	O
13-17	4-F	2	NHMe	S
13-18	4-F	2	NMe ₂	S
13-19	6-F	2	NHMe	O
13-20	6-F	2	NMe ₂	O
13-21	6-F	2	Pip	O

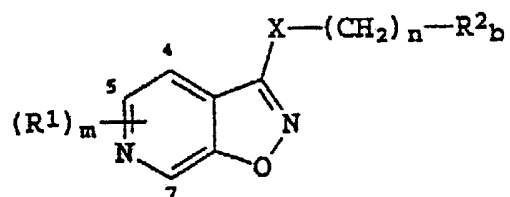
13-22	6-F	2	Mor	O
13-23	7-Cl	2	NHMe	O
13-24	7-Cl	2	NMe ₂	O
13-25	7-Cl	2	Pip	O
13-26	7-Cl	2	Mor	O
13-27	7-Cl	2	NHMe	S
13-28	7-Cl	2	NMe ₂	S
13-29	4-Cl	2	NHMe	O
13-30	4-Cl	2	NMe ₂	O
13-31	4-Cl	2	Pip	O
13-32	4-Cl	2	Mor	O
13-33	4-Cl	2	NHMe	S
13-34	4-Cl	2	NMe ₂	S
13-35	4-Cl	2	Pip	S
13-36	4-Cl	2	Mor	S
13-37	6-Cl	2	NHMe	O
13-38	6-Cl	2	NMe ₂	O
13-39	6-Cl	2	Pip	O
13-40	6-Cl	2	Mor	O
13-41	7-Cl 6-Cl	2	NHMe	O
13-42	7-Cl 6-Cl	2	NMe ₂	O
13-43	7-Cl 6-Cl	2	Pip	O
13-44	7-Br	2	Mor	O
13-45	4-Br	2	NHMe	O
13-46	4-Br	2	NMe ₂	O
13-47	4-Br	2	Pip	O
13-48	4-Br	2	Mor	O
13-49	4-Br	2	NHMe	S
13-50	4-Br	2	NMe ₂	S
13-51	6-Br	2	NHMe	O

13-52	6-Br	2	NMe ₂	O
13-53	6-Br	2	Pip	O
13-54	6-Br	2	Mor	O
13-55	7-Br 6-Cl	2	Pip	O
13-56	7-Me	2	NHMe	O
13-57	7-Me	2	NMe ₂	O
13-58	7-Me	2	Pip	O
13-59	7-Me	2	Mor	O
13-60	7-Me	2	NHMe	S
13-61	7-Me	2	NMe ₂	S
13-62	7-Me	2	Pip	S
13-63	7-Me	2	Mor	S
13-64	4-Me	2	NHMe	O
13-65	4-Me	2	NMe ₂	O
13-66	4-Me	2	Pip	O
13-67	4-Me	2	Mor	O
13-68	4-Me	2	NHMe	S
13-69	4-Me	2	NMe ₂	S
13-70	6-Me	2	NHMe	O
13-71	6-Me	2	NMe ₂	O
13-72	6-Me	2	Pip	O
13-73	6-Me	2	Mor	O
13-74	6-Me 7-Cl	2	Pip	O
13-75	7-Et	2	Pip	O
13-76	7-Et	2	Mor	O
13-77	4-Et	2	Pip	O
13-78	4-Et	2	Mor	O
13-79	4-Et	2	Pip	S
13-80	4-Et	2	Mor	S
13-81	6-Et	2	Pip	O

13-82	6-Et	2	Mor	O
13-83	6-Et 7-Cl	2	Mor	O
13-84	7-OMe	2	NHMe	O
13-85	7-OMe	2	NMe ₂	O
13-86	7-OMe	2	Pip	O
13-87	7-OMe	2	Mor	O
13-88	7-OMe	2	NHMe	S
13-89	7-OMe	2	NMe ₂	S
13-90	7-OMe	2	Pip	S
13-91	7-OMe	2	Mor	S
13-92	4-OMe	2	NHMe	O
13-93	4-OMe	2	NMe ₂	O
13-94	4-OMe	2	Pip	O
13-95	4-OMe	2	Mor	O
13-96	4-OMe	2	NHMe	S
13-97	4-OMe	2	NMe ₂	S
13-98	4-OMe	2	Pip	S
13-99	4-OMe	2	Mor	S
13-100	6-OMe	2	NHMe	O
13-101	6-OMe	2	NMe ₂	O
13-102	6-OMe	2	Pip	O
13-103	6-OMe	2	Mor	O
13-104	7-OEt	2	Pip	O
13-105	7-OEt	2	Mor	O
13-106	7-OEt	2	Pip	S
13-107	7-OEt	2	Mor	S
13-108	4-OEt	2	Pip	O
13-109	4-OEt	2	Mor	O
13-110	4-OEt	2	Pip	S
13-111	4-OEt	2	Mor	S

13-112	6-OEt	2	Pip	O
13-113	6-OEt	2	Mor	O
13-114	7-NO ₂	2	NHMe	O
13-115	7-NO ₂	2	NMe ₂	O
13-116	7-NO ₂	2	Pip	O
13-117	7-NO ₂	2	Mor	O
13-118	7-NO ₂	2	NHMe	S
13-119	7-NO ₂	2	NMe ₂	S
13-120	7-NO ₂	2	Pip	S
13-121	7-NO ₂	2	Mor	S
13-122	4-NO ₂	2	NHMe	O
13-123	4-NO ₂	2	NMe ₂	O
13-124	4-NO ₂	2	Pip	O
13-125	4-NO ₂	2	Mor	O
13-126	4-NO ₂	2	NHMe	S
13-127	4-NO ₂	2	NMe ₂	S
13-128	4-NO ₂	2	Pip	S
13-129	4-NO ₂	2	Mor	S
13-130	6-NO ₂	2	NHMe	O
13-131	6-NO ₂	2	NMe ₂	O
13-132	6-NO ₂	2	Pip	O
13-133	6-NO ₂	2	Mor	O
13-134	7-NO ₂ 6-Cl	2	Pip	O

Tabulka 14



(IIf)

Sloučenina číslo	$(R^1)_m$	n	R^2_b	X
14-1	H	2	NHMe	O
14-2	H	2	NMe ₂	O
14-3	H	2	Pip	O
14-4	H	2	Mor	O
14-5	H	2	NHMe	S
14-6	H	2	NMe ₂	S
14-7	H	2	Pip	S
14-8	H	2	Mor	S
14-9	7-F	2	Pip	O
14-10	7-F	2	Mor	O
14-11	7-F	2	Pip	S
14-12	7-F	2	Mor	S
14-13	4-F	2	NHMe	O
14-14	4-F	2	NMe ₂	O
14-15	4-F	2	Pip	O
14-16	4-F	2	Mor	O
14-17	4-F	2	NHMe	S
14-18	4-F	2	NMe ₂	S
14-19	5-F	2	NHMe	O
14-20	5-F	2	NMe ₂	O
14-21	5-F	2	Pip	O

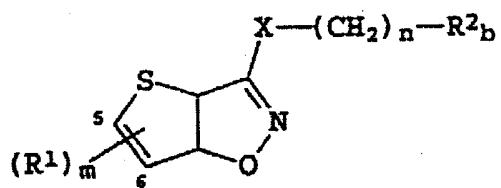
14-22	5-F	2	Mor	O
14-23	7-Cl	2	NHMe	O
14-24	7-Cl	2	NMe ₂	O
14-25	7-Cl	2	Pip	O
14-26	7-Cl	2	Mor	O
14-27	7-Cl	2	NHMe	S
14-28	7-Cl	2	NMe ₂	S
14-29	4-Cl	2	NHMe	O
14-30	4-Cl	2	NMe ₂	O
14-31	4-Cl	2	Pip	O
14-32	4-Cl	2	Mor	O
14-33	4-Cl	2	NHMe	S
14-34	4-Cl	2	NMe ₂	S
14-35	4-Cl	2	Pip	S
14-36	4-Cl	2	Mor	S
14-37	5-Cl	2	NHMe	O
14-38	5-Cl	2	NMe ₂	O
14-39	5-Cl	2	Pip	O
14-40	5-Cl	2	Mor	O
14-41	7-Cl 5-Cl	2	NHMe	O
14-42	7-Cl 5-Cl	2	NMe ₂	O
14-43	7-Cl 5-Cl	2	Pip	O
14-44	7-Br	2	Mor	O
14-45	4-Br	2	NHMe	O
14-46	4-Br	2	NMe ₂	O
14-47	4-Br	2	Pip	O
14-48	4-Br	2	Mor	O
14-49	4-Br	2	NHMe	S
14-50	4-Br	2	NMe ₂	S
14-51	5-Br	2	NHMe	O

14-52	5-Br	2	NMe ₂	O
14-53	5-Br	2	Pip	O
14-54	5-Br	2	Mor	O
14-55	7-Br 5-Cl	2	Pip	O
14-56	7-Me	2	NHMe	O
14-57	7-Me	2	NMe ₂	O
14-58	7-Me	2	Pip	O
14-59	7-Me	2	Mor	O
14-60	7-Me	2	NHMe	S
14-61	7-Me	2	NMe ₂	S
14-62	7-Me	2	Pip	S
14-63	7-Me	2	Mor	S
14-64	4-Me	2	NHMe	O
14-65	4-Me	2	NMe ₂	O
14-66	4-Me	2	Pip	O
14-67	4-Me	2	Mor	O
14-68	4-Me	2	NHMe	S
14-69	4-Me	2	NMe ₂	S
14-70	5-Me	2	NHMe	O
14-71	5-Me	2	NMe ₂	O
14-72	5-Me	2	Pip	O
14-73	5-Me	2	Mor	O
14-74	5-Me 7-Cl	2	Pip	O
14-75	7-Et	2	Pip	O
14-76	7-Et	2	Mor	O
14-77	4-Et	2	Pip	O
14-78	4-Et	2	Mor	O
14-79	4-Et	2	Pip	S
14-80	4-Et	2	Mor	S
14-81	5-Et	2	Pip	O

14-82	5-Et	2	Mor	O
14-83	5-Et 7-Cl	2	Mor	O
14-84	7-OMe	2	NHMe	O
14-85	7-OMe	2	NMe ₂	O
14-86	7-OMe	2	Pip	O
14-87	7-OMe	2	Mor	O
14-88	7-OMe	2	NHMe	S
14-89	7-OMe	2	NMe ₂	S
14-90	7-OMe	2	Pip	S
14-91	7-OMe	2	Mor	S
14-92	4-OMe	2	NHMe	O
14-93	4-OMe	2	NMe ₂	O
14-94	4-OMe	2	Pip	O
14-95	4-OMe	2	Mor	O
14-96	4-OMe	2	NHMe	S
14-97	4-OMe	2	NMe ₂	S
14-98	4-OMe	2	Pip	S
14-99	4-OMe	2	Mor	S
14-100	5-OMe	2	NHMe	O
14-101	5-OMe	2	NMe ₂	O
14-102	5-OMe	2	Pip	O
14-103	5-OMe	2	Mor	O
14-104	7-OEt	2	Pip	O
14-105	7-OEt	2	Mor	O
14-106	7-OEt	2	Pip	S
14-107	7-OEt	2	Mor	S
14-108	4-OEt	2	Pip	O
14-109	4-OEt	2	Mor	O
14-110	4-OEt	2	Pip	S
14-111	4-OEt	2	Mor	S

14-112	5-OEt	2	Pip	O
14-113	5-OEt	2	Mor	O
14-114	7-NO ₂	2	NHMe	O
14-115	7-NO ₂	2	NMe ₂	O
14-116	7-NO ₂	2	Pip	O
14-117	7-NO ₂	2	Mor	O
14-118	7-NO ₂	2	NHMe	S
14-119	7-NO ₂	2	NMe ₂	S
14-120	7-NO ₂	2	Pip	S
14-121	7-NO ₂	2	Mor	S
14-122	4-NO ₂	2	NHMe	O
14-123	4-NO ₂	2	NMe ₂	O
14-124	4-NO ₂	2	Pip	O
14-125	4-NO ₂	2	Mor	O
14-126	4-NO ₂	2	NHMe	S
14-127	4-NO ₂	2	NMe ₂	S
14-128	4-NO ₂	2	Pip	S
14-129	4-NO ₂	2	Mor	S
14-130	5-NO ₂	2	NHMe	O
14-131	5-NO ₂	2	NMe ₂	O
14-132	5-NO ₂	2	Pip	O
14-133	5-NO ₂	2	Mor	O
14-134	7-NO ₂ 5-Cl	2	Pip	O

Tabulka 15



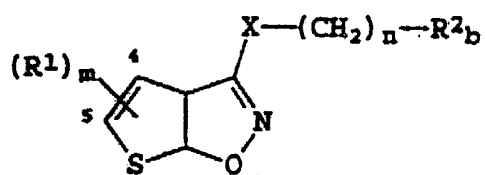
(IIg)

Sloučenina číslo	$(R^1)_m$	n	R^2_b	X
15-1	H	2	NHMe	O
15-2	H	2	NMe ₂	O
15-3	H	2	Pip	O
15-4	H	2	Mor	O
15-5	H	2	NHMe	S
15-6	H	2	NMe ₂	S
15-7	H	2	Pip	S
15-8	H	2	Mor	S
15-9	5-F	2	NHMe	O
15-10	5-F	2	NMe ₂	O
15-11	5-F	2	Pip	O
15-12	5-F	2	Mor	O
15-13	6-F	2	NHMe	O
15-14	6-F	2	NMe ₂	O
15-15	6-F	2	Pip	O
15-16	6-F	2	Mor	O
15-17	6-F	2	NHMe	S
15-18	6-F	2	NMe ₂	S
15-19	6-F	2	Pip	S
15-20	6-F	2	Mor	S
15-21	5-Cl	2	NHMe	O

15-22	5-Cl	2	NMe ₂	O
15-23	5-Cl	2	Pip	O
15-24	5-Cl	2	Mor	O
15-25	6-Cl	2	NHMe	O
15-26	6-Cl	2	NMe ₂	O
15-27	6-Cl	2	Pip	O
15-28	6-Cl	2	Mor	O
15-29	6-Cl	2	NHMe	S
15-30	6-Cl	2	NMe ₂	S
15-31	6-Cl	2	Pip	S
15-32	6-Cl	2	Mor	S
15-33	5-Br	2	Mor	O
15-34	6-Br	2	NHMe	O
15-35	6-Br	2	NMe ₂	O
15-36	6-Br	2	Pip	O
15-37	6-Br	2	Mor	O
15-38	5-Me	2	NHMe	O
15-39	5-Me	2	NMe ₂	O
15-40	5-Me	2	Pip	O
15-41	5-Me	2	Mor	O
15-42	6-Me	2	NHMe	O
15-43	6-Me	2	NMe ₂	O
15-44	6-Me	2	Pip	O
15-45	6-Me	2	Mor	O
15-46	6-Me	2	NHMe	S
15-47	6-Me	2	NMe ₂	S
15-48	6-Me	2	Pip	S
15-49	6-Me	2	Mor	S
15-50	5-Et	2	Pip	O
15-51	5-Et	2	Mor	O

15-52	6-Et	2	Pip	O
15-53	6-Et	2	Mor	O
15-54	5-MeO	2	NHMe	O
15-55	5-MeO	2	NMe ₂	O
15-56	5-MeO	2	Pip	O
15-57	5-MeO	2	Mor	O
15-58	6-MeO	2	NHMe	O
15-59	6-MeO	2	NMe ₂	O
15-60	6-MeO	2	Pip	O
15-61	6-MeO	2	Mor	O
15-62	6-MeO	2	NHMe	S
15-63	6-MeO	2	NMe ₂	S
15-64	6-MeO	2	Pip	S
15-65	6-MeO	2	Mor	S
15-66	5-EtO	2	Pip	O
15-67	5-EtO	2	Mor	O
15-68	6-EtO	2	Pip	O
15-69	6-EtO	2	Mor	O
15-70	5-NO ₂	2	NHMe	O
15-71	5-NO ₂	2	NMe ₂	O
15-72	5-NO ₂	2	Pip	O
15-73	5-NO ₂	2	Mor	O
15-74	6-NO ₂	2	NHMe	O
15-75	6-NO ₂	2	NMe ₂	O
15-76	6-NO ₂	2	Pip	O
15-77	6-NO ₂	2	Mor	O
15-78	6-NO ₂	2	NHMe	S
15-79	6-NO ₂	2	NMe ₂	S
15-80	6-NO ₂	2	Pip	S
15-81	6-NO ₂	2	Mor	S

Tabulka 16



(IIh)

Sloučenina číslo	$(R^1)_m$	n	R^2_b	X
16-1	H	2	NHMe	O
16-2	H	2	NMe ₂	O
16-3	H	2	Pip	O
16-4	H	2	Mor	O
16-5	H	2	NHMe	S
16-6	H	2	NMe ₂	S
16-7	H	2	Pip	S
16-8	H	2	Mor	S
16-9	4-F	2	Pip	O
16-10	4-F	2	Mor	O
16-11	4-F	2	Pip	S
16-12	4-F	2	Mor	S
16-13	5-F	2	NHMe	O
16-14	5-F	2	NMe ₂	O
16-15	5-F	2	Pip	O
16-16	5-F	2	Mor	O
16-17	4-Cl	2	NHMe	O
16-18	4-Cl	2	NMe ₂	O
16-19	4-Cl	2	Pip	O
16-20	4-Cl	2	Mor	O

16-21	4-Cl	2	NHMe	S
16-22	4-Cl	2	NMe ₂	S
16-23	4-Cl	2	Pip	S
16-24	4-Cl	2	Mor	S
16-25	5-Cl	2	NHMe	O
16-26	5-Cl	2	NMe ₂	O
16-27	5-Cl	2	Pip	O
16-28	5-Cl	2	Mor	O
16-29	4-Br	2	NHMe	O
16-30	4-Br	2	NMe ₂	O
16-31	4-Br	2	Pip	O
16-32	5-Br	2	Mor	O
16-33	4-Me	2	NHMe	O
16-34	4-Me	2	NMe ₂	O
16-35	4-Me	2	Pip	O
16-36	4-Me	2	Mor	O
16-37	4-Me	2	NHMe	S
16-38	4-Me	2	NMe ₂	S
16-39	4-Me	2	Pip	S
16-40	4-Me	2	Mor	S
16-41	5-Me	2	NHMe	O
16-42	5-Me	2	NMe ₂	O
16-43	5-Me	2	Pip	O
16-44	5-Me	2	Mor	O
16-45	4-Et	2	Pip	O
16-46	4-Et	2	Mor	O
16-47	5-Et	2	Pip	O
16-48	5-Et	2	Mor	O
16-49	4-MeO	2	NHMe	O
16-50	4-MeO	2	NMe ₂	O

16-51	4-MeO	2	Pip	O
16-52	4-MeO	2	Mor	O
16-53	4-MeO	2	NHMe	S
16-54	4-MeO	2	NMe ₂	S
16-55	4-MeO	2	Pip	S
16-56	4-MeO	2	Mor	S
16-57	5-MeO	2	NHMe	O
16-58	5-MeO	2	NMe ₂	O
16-59	5-MeO	2	Pip	O
16-60	5-MeO	2	Mor	O
16-61	4-EtO	2	Pip	O
16-62	4-EtO	2	Mor	O
16-63	5-EtO	2	Pip	O
16-64	5-EtO	2	Mor	O
16-65	4-NO ₂	2	NHMe	O
16-66	4-NO ₂	2	NMe ₂	O
16-67	4-NO ₂	2	Pip	O
16-68	4-NO ₂	2	Mor	O
16-69	4-NO ₂	2	NHMe	S
16-70	4-NO ₂	2	NMe ₂	S
16-71	4-NO ₂	2	Pip	S
16-72	4-NO ₂	2	Mor	S
16-73	5-NO ₂	2	NHMe	O
16-74	5-NO ₂	2	NMe ₂	O
16-75	5-NO ₂	2	Pip	O
16-76	5-NO ₂	2	Mor	O

- Následující sloučeniny jsou vhodné deriváty isoxazolu (Vzorce Ia, Ib, Ic, Id a Ie mají v předkládaném vynálezu obecný vzorec I: 1-3, 1-13, 1-15, 1-19, 1-22, 1-25, 1-28, 1-31, 1-38, 1-41, 1-44, 1-47, 1-48, 1-49, 1-50, 1-51, 1-53, 1-56, 1-59, 1-60, 1-62, 1-66, 1-68, 1-69, 1-72, 1-75, 1-76, 1-85, 1-96, 1-98, 1-98, 1-107, 1-119, 1-122, 1-125, 1-126, 1-128, 1-135, 1-142, 1-148, 1-151, 1-160, 1-168, 1-169, 1-170, 1-170, 1-173, 1-176, 1-185, 1-186, 1-191, 1-193, 1-197, 1-198, 1-199, 1-200, 1-204, 1-207, 1-216, 1-217, 1-218, 1-219, 1-220, 1-221, 1-224, 1-231, 1-240, 1-241, 1-242, 1-243, 1-244, 1-247, 1-263, 1-264, 1-265, 1-266, 1-267, 1-268, 1-269, 1-272, 1-275, 1-277, 1-278, 1-291, 1-283, 1-284, 1-285, 1-286, 1-287, 1-291, 1-292, 1-293, 1-294, 1-310, 1-311, 1-312, 1-328, 1-346, 1-362, 1-363, 1-364, 1-365, 1-381, 1-384, 1-400, 1-401, 1-402, 1-403, 1-404, 1-405, 1-406, 1-414, 1-421, 1-422, 1-423, 1-429, 1-435, 1-438, 1-439, 1-440, 1-441, 1-442, 1-448, 1-457, 1-460, 1-461, 1-462, 1-463, 1-464, 1-465, 1-471, 1-473, 1-474, 1-480, 1-481, 1-482, 1-490, 1-497, 1-498, 1-499, 1-500, 1-501, 1-502, 1-518, 1-519, 1-520, 1-521, 1-528, 1-534, 1-547, 1-550, 1-553, 1-554, 1-555, 1-556, 1-572, 1-573, 1-574, 1-575, 1-576, 1-577, 1-578, 1-579, 1-580, 1-581, 1-582, 1-583, 1-586, 1-594, 1-596, 1-598, 1-618, 1-618, 2-3, 2-53, 3-2, 33, 3-18, 3-19, 3-41, 3-83, 4-2, 4-3, 5-2, 5-3, 6-2 nebo 6-3.
- Výhodnější jsou sloučeniny číslo: 1-3, 1-13, 1-15, 1-22, 1-28, 1-31, 1-38, 1-44, 1-51, 1-53, 1-59, 1-60, 1-62, 1-68, 1-69, 1-75, 1-76, 1-85, 1-97, 1-98, 1-107, 1-119, 1-126, 1-128, 1-142, 1-148, 1-151, 1-160, 1-169, 1-170, 1-173, 1-176, 1-191, 1-193, 1-197, 1-200, 1-207, 1-224, 1-247, 1-269, 1-275, 1-277, 1-293, 1-294, 1-312, 1-328, 1-346, 1-365, 1-384, 1-405, 1-406, 1-414, 1-422, 1-441, 1-464, 1-473, 1-480, 1-481, 1-482, 1-490, 1-498, 1-502, 1-521, 1-537, 1-556, 1-572, 1-574, 1-590, 1-591, 1-593, 1-596, 1-594, 1-596, 1-599, 1-619, 2-3, 3-2, 3-19, 3-19, 3-41, 3-83 nebo 4-2.

Následující sloučeniny jsou zvláště výhodné:

- Sloučenina č. 1-3 3-(2-Aminoethoxy)-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-15 3-(2-Aminoethoxy)-5-fluor-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-22 3-(2-Aminoethoxy)-5-fluor-4-methyl-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-31 3-(2-Aminoethoxy)-5-fluor-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-53 3-(2-Aminoethoxy)-5-chloro-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-59 3-(2-Aminoethoxy)-5,7-dichlor-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-62 3-(2-Aminoethoxy)-5-chlor-7-methyl-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-69 3-(2-Aminoethoxy)-5-chlor-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-85 3-(2-Aminoethoxy)-6-chlor-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-97 3-(2-Aminoethoxy)-7-chlor-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-119 3-(2-Aminoethoxy)-S-brom-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-141 3-(2-Aminoethoxy)-5-methyl-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-151 3-(2-Aminoethylthio)-5-methyl-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-160 3-(2-Aminoethoxy)-6-methyl-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-169 3-(2-Aminoethoxy)-7-methyl-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-193 3-(2-Aminoethoxy)-S-methoxy-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-197 3-(2-Aminoethylthio)-5-methoxy-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-224 3-(2-Aminoethylthio)-5-difluormethoxy-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-269 3-(2-Aminoethoxy)-5-fluor-4-methylthio-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-422 3-(2-Aminoethoxy)-5-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-521 3-(2-Aminoethoxy)-5-nitro-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-537 3-(2-Aminoethylthio)-5-nitro-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-572 3-(2-Aminoethoxy)-4-kyano-1,2-benzisoxazol nebo
 Sloučenina č. 3-2 3-(2-Aminoethoxy)pyrido(3,2-d)isoxazol

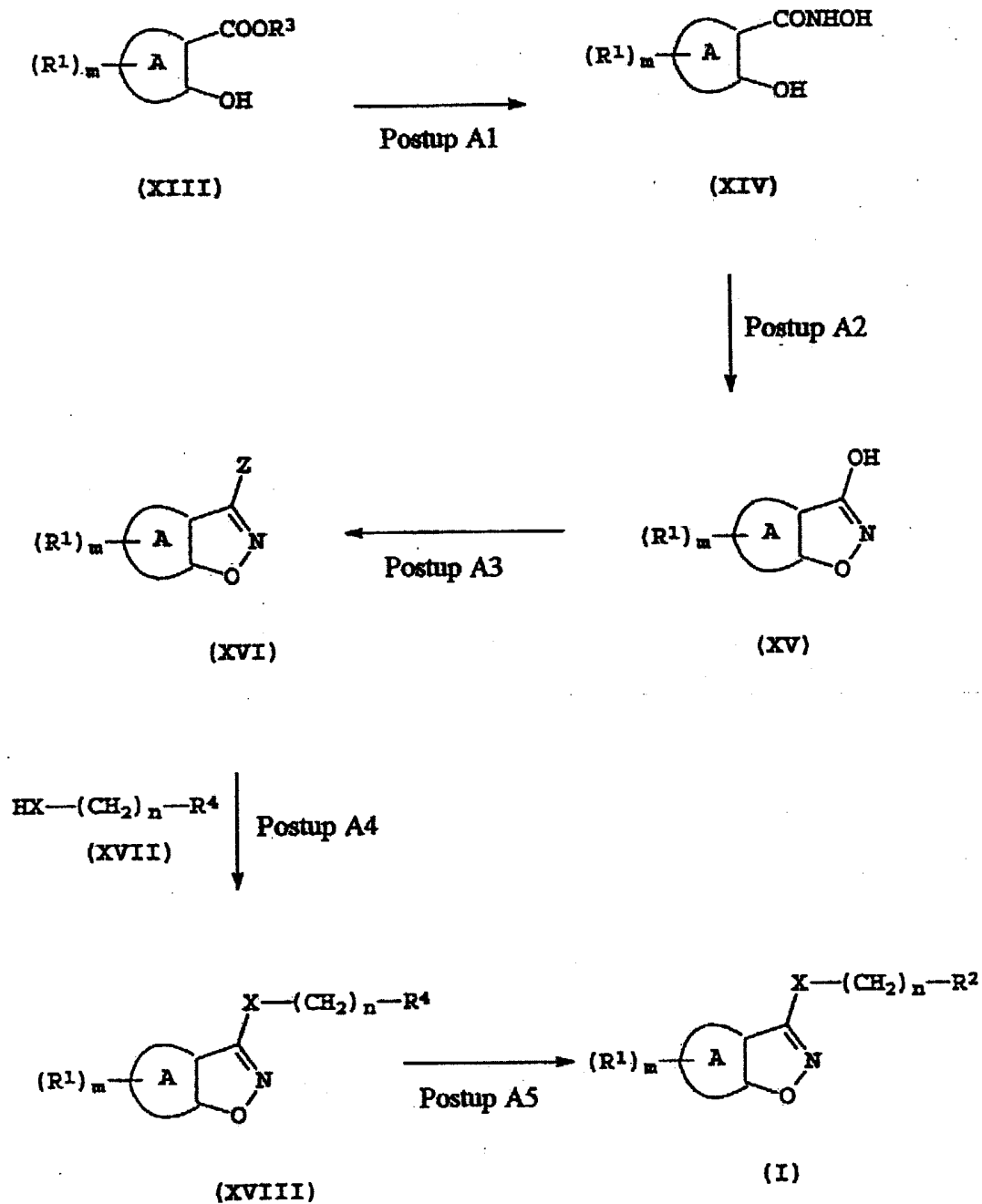
- Následující sloučeniny představují vhodné deriváty isoxazolu (Vzorce Ia, Ib, Ic, Id, Ie, IIa, IIb, IIc, IId a IIe) obecného vzorce II a jsou aktivní složkou inhibitorů monoamin oxidázy předkládaného vynálezu: 1-3, 1-13, 1-15, 1-19, 1-22, 1-25, 1-28, 1-31, 1-38, 1-41, 1-44, 1-47, 1-48, 1-49, 1-50, 1-51, 1-53, 1-56, 1-59, 1-60, 1-62, 1-66, 1-68, 1-69, 1-72, 1-75, 1-76, 1-85, 1-96, 1-97, 1-98, 1-107, 1-119, 1-122, 1-125, 1-126, 1-128, 1-135, 1-142, 1-148, 1-151, 1-160, 1-168, 1-169, 1-170, 1-173, 1-176, 1-185, 1-186, 1-191, 1-193, 1-197, 1-198, 1-199, 1-200, 1-204, 1-207, 1-216, 1-217, 1-218, 1-219, 1-220, 1-221, 1-224, 1-231, 1-240, 1-241, 1-242, 1-243, 1-244, 1-247, 1-263, 1-264, 1-265, 1-266, 1-267, 1-268, 1-269, 1-272, 1-275, 1-277, 1-278, 1-281, 1-283, 1-284, 1-285, 1-286, 1-287, 1-291, 1-292, 1-293, 1-294, 1-310, 1-311, 1-312, 1-328, 1-346, 1-362, 1-363, 1-364, 1-365, 1-381, 1-384, 1-400, 1-401, 1-402, 1-403, 1-404, 1-405, 1-406, 1-414, 1-421, 1-422, 1-423, 1-429, 1-435, 1-438, 1-439, 1-440, 1-441, 1-442, 1-448, 1-457, 1-460, 1-461, 1-462, 1-463, 1-464, 1-465, 1-471, 1-473, 1-474, 1-480, 1-481, 1-482, 1-490, 1-497, 1-498, 1-499, 1-500, 1-501, 1-502, 1-518, 1-519, 1-520, 1-521, 1-528, 1-534, 1-537, 1-550, 1-553, 1-554, 1-555, 1-556, 1-572, 1-573, 1-574, 1-575, 1-576, 1-577, 1-578, 1-579, 1-580, 1-581, 1-582, 1-583, 1-586, 1-594, 1-596, 1-598, 1-618, 2-3, 2-53, 3-2, 3-3, 3-18, 3-19, 4-2, 4-3, 5-2, 5-3, 6-2, 6-3, 9-1, 9-5, 9-6, 10-1, 10-2, 10-5, 10-6, 11-1, 11-2, 11-5, 11-6, 12-1, 12-2, 12-5, 12-6, 13-1, 13-2, 13-5, 13-6, 14-1, 14-5, 14-6, 15-1, 15-2, 15-5, 15-6, 16-1, 16-2, 16-5 nebo 16-6.
- Výhodněji sloučeniny: 1-3, 1-13, 1-15, 1-22, 1-28, 1-31, 1-38, 1-44, 1-51, 1-53, 1-59, 1-60, 1-62, 1-68, 1-69, 1-75, 1-76, 1-85, 1-97, 1-98, 1-107, 1-119, 1-126, 1-128, 1-142, 1-148, 1-151, 1-160, 1-169, 1-170, 1-173, 1-176, 1-191, 1-193, 1-197, 1-200, 1-207, 1-224, 1-247, 1-269, 1-275, 1-277, 1-293, 1-294, 1-312, 1-328, 1-346, 1-365, 1-384, 1-405, 1-406, 1-414, 1-422, 1-441, 1-446, 1-473, 1-480, 1-481, 1-482, 1-490, 1-498, 1-502, 1-521, 1-537, 1-556, 1-572, 1-574, 1-580, 1-581, 1-583, 1-586, 1-594, 1-596, 1-598, 1-618, 2-3, 3-2, 3-18, 3-19, 3-41, 3-83 nebo 4-2.

Následující sloučeniny jsou zvláště výhodné:

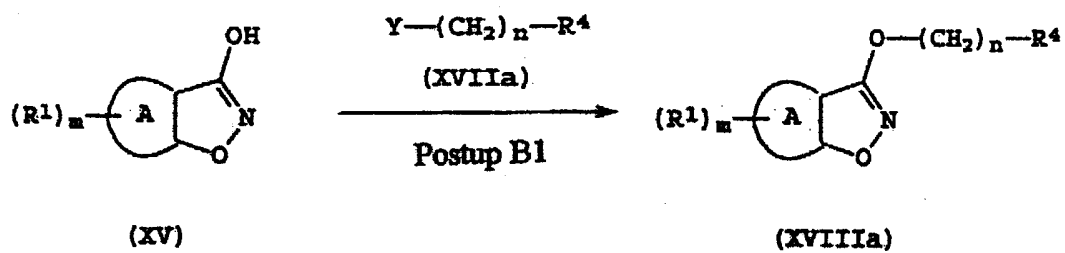
- Sloučenina č. 1-3 3-(2-Aminoethoxy)-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-15 3-(2-Aminoethoxy)-5-fluor-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-22 3-(2-Aminoethoxy)-5-fluor-4-methyl-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-31 3-(2-Aminoethylthio)-5-fluor-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-53 3-(2-Aminoethoxy)-5-chlor-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-59 3-(2-Aminoethoxy)-5,7-dichlor-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-62 3-(2-Aminoethylthio)-5-chlor-7-methyl-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-69 3-(2-Aminoethylthio)-5-chlor-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-85 3-(2-Aminoethoxy)-6-chlor-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-97 3-(2-Aminoethoxy)-7-chlor-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-119 3-(2-Aminoethoxy)-5-brom-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-142 3-(2-Aminoethoxy)-5-methyl-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-151 3-(2-Aminoethylthio)-5-methyl-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-160 3-(2-Aminoethoxy)-6-methyl-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-169 3-(2-Aminoethoxy)-7-methyl-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-193 3-(2-Aminoethoxy)-5-methoxy-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-197 3-(2-Aminoethylthio)-5-methoxy-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-224 3-(2-Aminoethoxy)-5-difluormethoxy-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-269 3-(2-Aminoethoxy)-5-fluor-4-methylthio-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-422 3-(2-Aminoethoxy)-5-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-521 3-(2-Aminoethoxy)-5-nitro-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-537 3-(2-Aminoethylthio)-5-nitro-1,2-benzisoxazol,
 Sloučenina č. 1-572 3-(2-Aminoethoxy)-4-kyano-1,2-benzisoxazol, nebo
 Sloučenina č. 3-2: 3-(2-Aminoethoxy)pyrido(3,2-d)isoxazol

Syntetické metody pro sloučeniny předkládaného vynálezu jsou uvedeny níže.

Metoda A

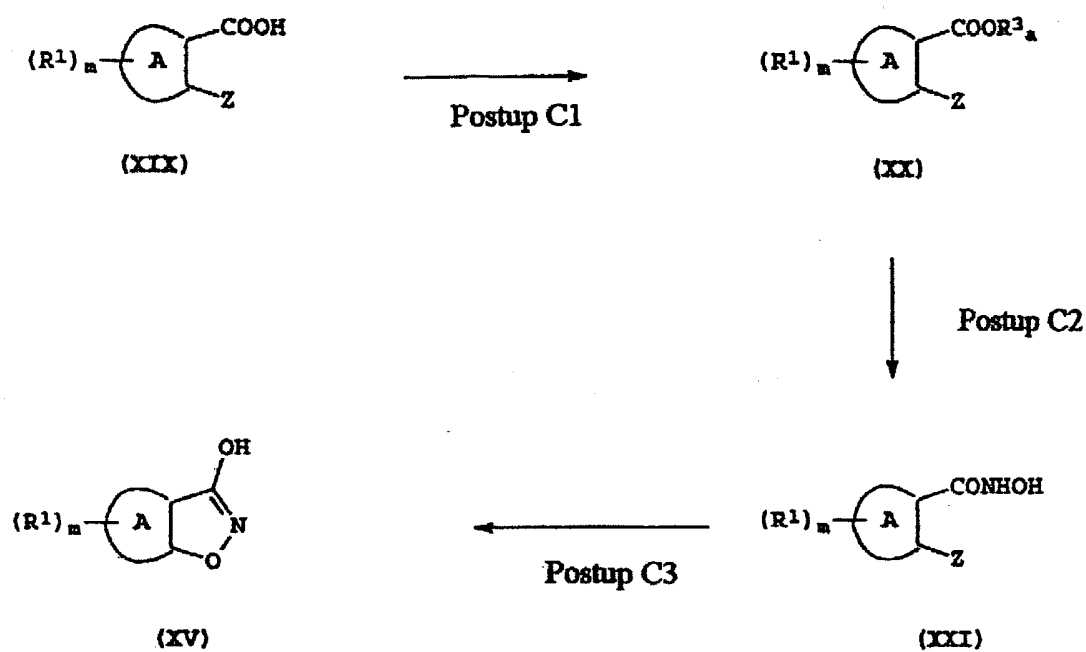


Metoda B



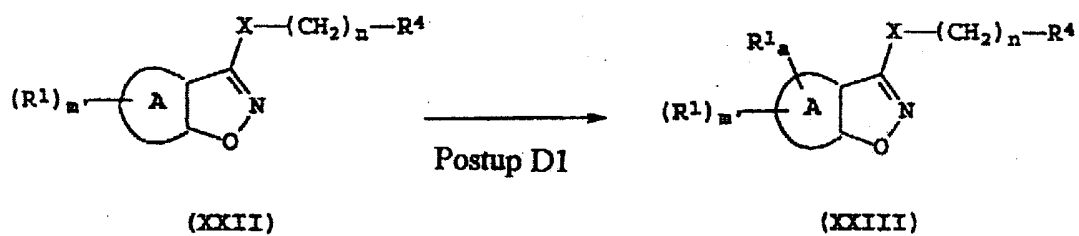
5

Metoda C



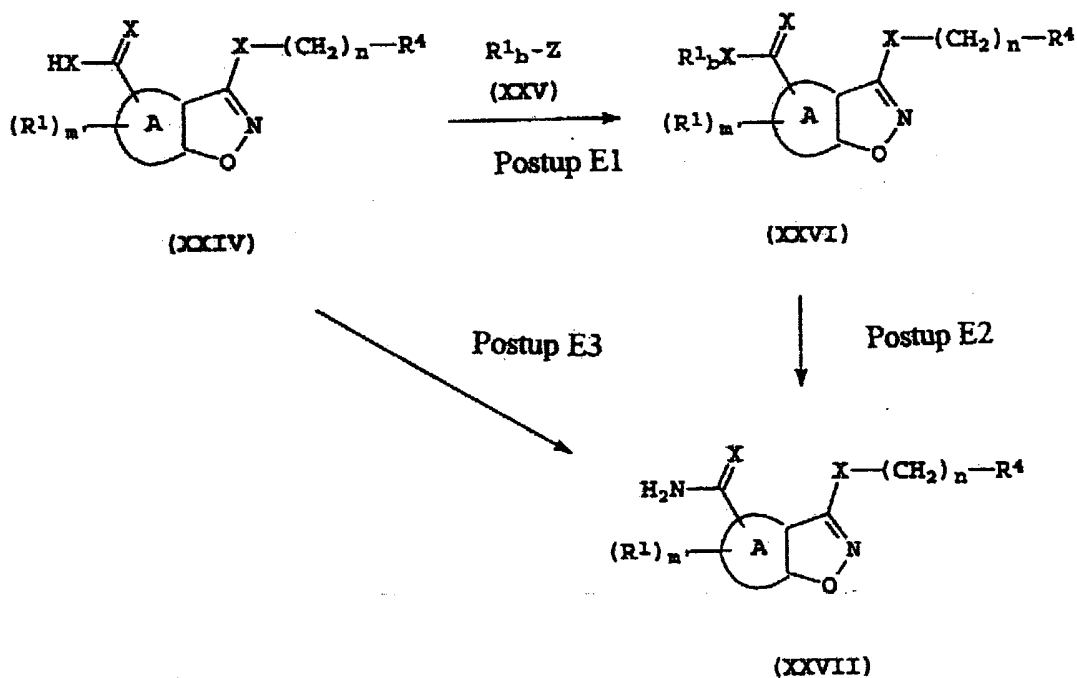
10

Metoda D



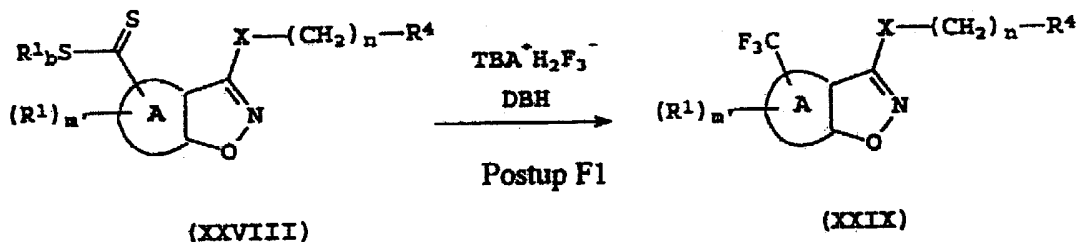
15

Metoda E



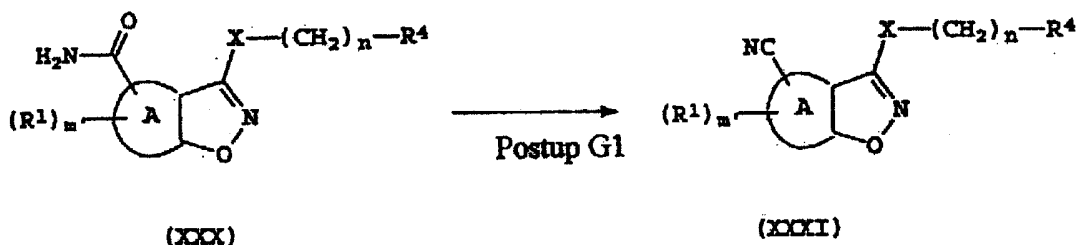
5

Metoda F



10

Metoda G



- 15 Ve výše uvedených vzorcích má R^1 , R^2 , m , n , kruh A a X stejný význam jako bylo uvedeno výše, zatímco R^1_{a} je $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylthio, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkoxykarbonyl, karboxy, dithiokarboxy nebo ($\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylthio)thiokarboxylový zbytek, R^1_{b} je $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylový zbytek, R^3 je esterový zbytek, R^3_{a} je $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkylový zbytek, R^4 je chráněný amino zbytek, Y je hydroxy nebo odstupující skupina, Z je halogen a m' je celé číslo 1 nebo 2.

C₁–C₆ alkylová část v C₁–C₆ alkylovém zbytku nebo C₁–C₆ alkylthio zbytku R¹_a mají stejný význam, jak bylo uvedeno dříve: R¹ je například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, 2-methylbutyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, s-butylthio, t-butylthio, pentylthio, isopentylthio, 2-methylbutylthio, neopentylthio, 1-ethylpropylthio, hexylthio, 4-methylpentylthio, 3-methylpentylthio, 2-methylpentylthio, 1-methylpentylthio, 3,3-dimethylbutylthio, 2,2-dimethylbutylthio, 1,1-dimethylbutylthio, 1,2-dimethylbutylthio, 1,3-dimethylbutylthio, 2,3-dimethylbutylthio, 2-ethylbutylthio, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, isopropoxykarbonyl, butoxykarbonyl, i-butoxykarbonyl, s-butoxykarbonyl, t-butoxykarbonyl, pentyloxykarbonyl, hexyloxykarbonyl, karboxy, dithiokarboxy nebo (methylthio)thiokarboxylový zbytek, s výhodou C₁–C₄ alkyl, C₁–C₄ alkylthio, C₁–C₄ alkoxykarbonyl, karboxy nebo dithiokarboxylový zbytek a výhodněji methyl, ethyl, methylthio, ethylthio nebo karboxylový zbytek.

C₁–C₆ alkylový zbytek v R¹_b je stejný, jak bylo uvedeno výše a je to například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, 2-methylbutyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl nebo 2-ethylbutylový zbytek, s výhodou C₁–C₄ alkylový zbytek a výhodněji methylový nebo ethylový zbytek.

Esterový zbytek v R³ je například C₁–C₆ alkylový zbytek, jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, pentyl nebo hexylový zbytek nebo substituovaný C₁–C₄ alkylový zbytek (substituujícím zbytkem je halogen, C₁–C₄ alkoxy zbytek, halogen- nebo C₁–C₄ alkoxy-substituovaný C₁–C₄ substituovaný alkoxy zbytek, C₆–C₁₄ aryl zbytek nebo C₆–C₁₄ aryl zbytek substituovaný 1 až 3 zbytkem ze skupin C₁–C₄ alkylových zbytků, C₁–C₄ alkoxy zbytků, nitro, halogen a kyano skupin) jako je 2-fluorethyl, 2-chlorethyl, 2-bromethyl, 2,2-dibromethyl, 2,2,2-trichlorethyl, 3-fluorpropyl, 4-chlorbutyl, methoxymethyl, 1,1-dimethyl-1-methoxymethyl, ethoxymethyl, n-propoxymethyl, isopropoxymethyl, n-butoxymethyl, t-butoxymethyl, 1-ethoxyethyl, 1-methyl-1-methoxyethyl, 1-(isopropoxy)ethyl, 3-methoxypropyl-4-methoxybutyl, fluormethoxymethyl, 2,2,2-trichlorethoxymethyl, bis(2-chlorethoxy)methyl, 3-fluorpropoxymethyl, 4-chlorbutoxyethyl, dibrommethoxyethyl, 2-chlorethoxypropyl, fluormethoxybutyl, 2-methoxyethoxymethyl, ethoxymethoxyethyl, methoxyethoxypropyl, methoxyethoxybutyl, benzyl, fenethyl, 3-fenylpropyl, 4-fenylbutyl, α-naftylmethyl, β-naftylmethyl, difenylmethyl, trifenylmethyl, α-naftyldifenylmethyl, 9-anthrylmethyl, 4-methylbenzyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, 3,4,5-trimethylbenzyl, 4-methoxybenzyl, 4-methoxyfenyldifenylmethyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-chlorbenzyl, 4-brombenzyl, 4-kyanobenzy, 4-kyanobenzyldifenylmethyl, bis(2-nitrofenyl)methyl nebo piperonyl zbytek, s výhodou C₁–C₄ alkyl, 2-fluorethyl, 2-chlorethyl, 2-bromethyl, 2,2,2-trichlorethyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, fluormethoxymethyl, 2,2,2-trichlorethoxymethyl, bis(2-chlorethoxy)methyl, benzyl, fenethyl, 4-methylbenzyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, 4-methoxybenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-chlorbenzyl nebo 4-kyanobenzy a výhodněji methyl, ethyl, 2,2,2-trichlorethyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, fluormethoxymethyl, 2,2,2-trichlorethoxymethyl, benzyl, fenethyl, 4-methylbenzyl, 4-methoxybenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-chlorbenzyl nebo 4-kyanobenzy. Methyl nebo ethyl je zvláště výhodný.

C₁–C₄ alkylový zbytek v R³_a je například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl nebo t-butyl, s výhodou methyl nebo ethyl a výhodněji methylový zbytek.

Chránicí skupina chráněného amino zbytku v R⁴ není zvláště omezena a je to jakákoli skupina obecně používaná pro chránění amino skupiny a je to například C₁–C₆ alkanoyl jako formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, pivaloyl, valeryl, isovaleryl nebo hexanoyl,

halogen- nebo C_1-C_4 alkoxy-substituovaný C_1-C_4 alkanoylový zbytek jako je chloracetyl, dichloracetyl, trichloracetyl, trifluoracetyl, 3-fluorpropionyl, 4,4-dichlorbutyryl, methoxyacetyl, butoxyacetyl, ethoxypropionyl nebo propoxybutyryl, nenasycený C_1-C_4 alkanoyl radical such as acryloyl, propionyl, methacryloyl, crotonoyl or isocrotonoyl radical; C_1-C_4 arylkarbonylový
 5 zbytek, který je substituovaný halogenem, C_1-C_4 alkylem, C_1-C_4 alkoxykem, C_1-C_4 alkoxykarbonylem, C_6-C_{10} aryl nebo nitro zbytkem jako je například benzoyl, α -naftoyl, β -naftoyl, 2-fluorbenzoyl, 2-brombenzoyl, 2,4-dichlorbenzoyl, 6-chlor- α -naftoyl, 4-toluoyl, 4-propylbenzoyl, 4-t-butylbenzoyl, 2,4,6-trimethylbenzoyl, 6-ethyl- α -naftoyl, 4-anisoyl, 4-propoxybenzoyl, 4-t-butoxybenzoyl, 6-ethoxy- α -naftoyl, 2-ethoxykarbonylbenzoyl, 4-t-butoxykarbonylbenzoyl, 6-methoxykarbonyl- α -naftoyl, 4-fenylbenzoyl, 4-fenyl- α -naftoyl, 6- α -naftylbenzoyl, 4-nitrobenzoyl, 2-nitrobenzoyl nebo 6-nitro- α -naftoyl; C_1-C_6 alkoxykarbonyl
 10 který je substituován halogenem nebo tri C_1-C_4 alkylsilylem jako methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, isopropoxykarbonyl, butoxykarbonyl, isobutoxykarbonyl, s-butoxykarbonyl, t-butoxykarbonyl, chlormethoxykarbonyl, 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl, 2-fluorpropoxykarbonyl, 2-brom-t-butoxykarbonyl, 2,2-dibrom-t-butoxykarbonyl, triethylsilyl-methoxykarbonyl, 2-trimethylsilylethoxykarbonyl, 4-tripropylsilylbutoxykarbonyl nebo t-butyl-
 15 dimethylsilylpropoxykarbonyl, C_2-C_5 alkenyloxykarbonyl jako například vinyloxykarbonyl, allyloxykarbonyl, 1,3-butadienyloxykarbonyl nebo 2-pentenlyloxykarbonyl, aryldikarbonyl jako je například ftaloyl; aralkylový zbytek, jako je např. benzyl, fenethyl, 3-fenylpropyl, 4-fenylbutyl, α -naftylmethyl, β -naftylmethyl, difenylmethyl, trifenylmethyl, α -naftyl-difenylmethyl nebo 9-anthrylmethyl; nebo C_7-C_{15} aralkyloxykarbonyl, který je substituován methoxy nebo nitro zbytkem, jako je např. benzyloxykarbonyl, (1-fenyl)benzyloxykarbonyl, α -naftylmethyloxykarbonyl, β -naftylmethyloxykarbonyl, 9-anthrylmethyloxykarbonyl, p-methoxybenzyloxykarbonyl nebo p-nitrobenzyloxykarbonyl, s výhodou C_1-C_4 alkanoyl, trifluor-
 25 acetyl, methoxyacetyl, benzoyl, α -naftoyl, β -naftoyl, anisoyl, nitrobenzoyl, C_1-C_4 alkoxykarbonyl, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, t-butoxykarbonyl, 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl, triethylsilylmethoxykarbonyl, 2-trimethylsilylethoxykarbonyl, vinyloxykarbonyl, allyloxykarbonyl, ftaloyl, benzyl, benzyloxykarbonyl nebo nitrobenzyloxykarbonyl a výhodněji formyl, acetyl, benzoyl, 4-anisoyl, 4-nitrobenzoyl, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, butoxykarbonyl, t-butoxykarbonyl, ftaloyl, benzyl, benzyloxykarbonyl nebo p-nitrobenzyloxykarbonyl. t-Butoxykarbonylový zbytek je zvláště výhodný.

Odstupující skupina v Y není zvláště omezena v případě, že je eliminována jako nukleofilní zbytek a je to například atom halogenu jako fluor, chlor, brom nebo jod; C_1-C_4 alkan sulfonyloxy
 35 zbytek, jako je methan sulfonyloxy, ethan sulfonyloxy, propan sulfonyloxy nebo butan sulfonyloxy zbytek, halogen C_1-C_4 alkan sulfonyloxy zbytek, jako je trifluormethan sulfonyloxy, 2,2,2-trichlorethan sulfonyloxy, 3,3,3-tribrompropan sulfonyloxy nebo 4,4,4-trifluorbutan sulfonyloxy zbytek; nebo C_6-C_{10} arylsulfonyloxy, který může obsahovat 1 až 3 C_1-C_4 alkyl zbytky, jako jsou benzene sulfonyloxy, α -naftylsulfonyloxy, β -naftylsulfonyloxy, p-toluen-sulfonyloxy, 4-t-butylbenzen sulfonyloxy, mesitylen sulfonyloxy nebo 6-ethyl- α -naftyl-sulfonyloxy zbytek. S výhodou je to chlor, brom, jod, methan sulfonyloxy, ethan sulfonyloxy, trifluormethan sulfonyloxy, 2,2,2-trichlorethan sulfonyloxy zbytek, benzen sulfonyloxy, toluen sulfonyloxy nebo mesitylen sulfonyloxy zbytek a výhodněji chlor, brom, jod, methan sulfonyloxy, trifluormethan sulfonyloxy, benzen sulfonyloxy, p-toluen sulfonyloxy nebo
 45 mesitylen sulfonyloxy zbytek.

Atom halogenu v Z je například fluor, chlor, brom nebo jod a s výhodou atom fluoru nebo chloru.

Sloučeniny (XIII) nebo (XIX), které jsou výchozími látkami předkládaného vynálezu, jsou buď
 50 dobře známé sloučeniny, nebo sloučenina, které mohou být syntetizovány v souladu s dobře popsánými postupy [např. Chem. Abstr., 49, 11594 (1955), Tetrahedron, 38, 1457 (1982), japonská patentová přihláška č. Kokai Hei 3-294267, Synth. Commun., 9, 731 (1979), J. Org. Chem., 44, 3292 (1979), nebo Chem. Ber., 100, 954 (1967).]

Sloučenina obecného vzorce (XVII) je buď dobře známá sloučenina, nebo může být syntetizována pomocí dobře známého postupu [např. Synthesis, 366(1990)., nebo J. Med. Chem., 34, 1258(1991).]

- 5 Sloučenina obecného vzorce (XV), kde kruh A je pyridylový kruh je buď dobře známá sloučenina, nebo může být syntetizována pomocí dobře známého postupu [např. Med. Chem., 32, 2116 (1989). nebo J. Chem. Soc. C., 172(1968).].

Metoda A je způsob pro přípravu sloučeniny I.

10

V postupu A1 je sloučenina obecného vzorce (XIII) míchána s hydroxylaminem v inertním rozpouštědle za přítomnosti báze za vzniku sloučeniny obecného vzorce (XIV).

- 15 Použití rozpouštědla není omezeno v případě, že neovlivňuje reakci a rozpouští určité množství výchozí látky a je to například alifatický uhlovodík jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether; aromatický uhlovodík jako benzen, toluen nebo xylen; halogenovaný uhlovodík, jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlormethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen; ether, jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylen glykol diethylether; alkohol, jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol
20 nebo isobutanol; amid jako je formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylphosphoramid; sulfoxid jako je dimethylsulfoxid nebo sulfolan; voda nebo vodný roztok výše uvedených organických rozpouštědel. S výhodou jsou to ethery, alkoholy, amidy, sulfoxidy nebo směs vody s těmito rozpouštědly a výhodněji je to alkohol (zvláště methanol nebo ethanol) nebo vodný roztok alkoholu (zvláště vodný roztok methanolu nebo ethanolu).

25

- Použitou bází je například uhličitán alkalického kovu jako uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo uhličitán lithný; hydrogenuhličitán alkalického kovu jako je hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný nebo hydrogenuhličitán lithný; hydrid alkalického kovu jako hydrid sodný, hydrid draselný nebo hydrid lithný; hydroxid alkalického kovu, jako je hydroxid sodný,
30 hydroxid draselný nebo hydroxid lithný; alkoxid alkalického kovu, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, t-butoxid draselný nebo methoxid lithný; merkaptan alkalického kovu jako je methylmerkaptan sodný nebo ethylmerkaptan sodný; organický amin, jako je triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorpholin, pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)-pyridin, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane (DABCO) nebo 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (DBU); alkyl
35 lithium jako je methyl lithium, ethyl lithium nebo butyl lithium; lithium alkylamid jako je lithium diisopropylamid nebo lithiumdicyklohexylamid. S výhodou je to uhličitán alkalického kovu, hydroxid alkalického kovu nebo alkoxid alkalického kovu a výhodněji hydroxid alkalického kovu (zvláště hydroxid sodný a draselný).

40

Teplota reakce se mění v závislosti na výchozích látkách nebo činidlech, ale obvykle se pohybuje v rozmezí mezi -10 až 100 °C, s výhodou mezi 0 až 50 °C.

- 45 Reakční doba se mění v závislosti na výchozích látkách, činidlech nebo reakční teplotě, ale pohybuje se obvykle mezi 10 minutami až 10 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami až 5 hodinami.

- Po proběhnutí reakce se cílová látka této reakce izoluje z reakční směsi v souladu s obvyklým postupem. Například se rozpouštědlo odstraní odpařením. Po proběhnutí reakce se ke zbytku
50 přidá voda za okyselení vodné vrstvy a sraženina se odfiltruje. Nebo se k reakční směsi přidá voda a hydrofobním rozpouštědlem (např. benzenem, etherem, ethylacetátem) se extrahuje cílová látka. Organická vrstva se promyje vodou, suší bezvodým síranem hořečnatým a cílová látka se získá odpařením rozpouštědla. Je-li to nezbytné, cílová látka se čistí pomocí obvyklých metod, např. rekrytalizací, přesrážením, chromatograficky nebo převedením na sůl přidáním kyseliny.

55

V postupu A2 se sloučenina obecného vzorce (XV) připravuje ze sloučeniny obecného vzorce (XIV) v souladu s reakcí uvedenou v Chem. Ber., 100, 954 (1967)

(1) reakcí s thionylchloridem, fosgenem nebo jejich ekvivalenty (např. difosgenem) (s výhodou thionylchloridem) v inertním rozpouštědle a potom

(2) reakcí s bázi v inertním rozpouštědle.

Rozpouštědla použitá v postupech (1) a (2) nejsou zvláště omezená v případě, že nezasahují do průběhu reakce a rozpouštějí určité množství výchozích látek. Mohou to být např. alifatické uhlovodíky jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen nebo xylén; halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlormethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen; ethery, jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylen glykol diethylether; sulfoxidy jako je dimethylsulfoxid nebo sulfolan. S výhodou jsou to halogenované uhlovodíky (zvláště methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan nebo dichlorethan) nebo ethery (zvláště diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran nebo dioxan) a výhodněji ethery (zvláště diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran nebo dioxan).

Bázi použitou v postupu (2) je například uhličitán alkalického kovu jako uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo uhličitán lithný; hydrogenuhličitán alkalického kovu jako je hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný nebo hydrogenuhličitán lithný; hydrid alkalického kovu jako hydrid sodný, hydrid draselný nebo hydrid lithný; hydroxid alkalického kovu, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid lithný; alkoxid alkalického kovu, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, t-butoxid draselný nebo methoxid lithný; merkaptan alkalického kovu jako je methylmerkaptan sodný nebo ethylmerkaptan sodný; organický amin, jako je triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorpholin, pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane (DABCO) nebo 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (DBU); alkyl lithium jako je methyl lithium nebo butyl lithium; lithium alkylamid jako je lithium diisopropylamid nebo lithiumdicyklohexylamid. S výhodou je to organický amin a výhodněji triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, pyridin, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-en, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]oktan (DABCO) nebo 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU). Triethylamin je zvláště výhodný.

Teplota reakce v krocích (1) a (2) se mění v závislosti na výchozích látkách nebo činidlem, ale obvykle se pohybuje v rozmezí mezi -10 až 100 °C, s výhodou mezi 0 až 50 °C.

Reakční časy v krocích (1) a (2) se mění v závislosti na výchozích látkách, činidlech nebo reakční teplotě, ale pohybuje se obvykle mezi 10 minutami až 10 hodinami, s výhodou mezi 15 minutami až 5 hodinami.

Po proběhnutí reakce se cílová sloučenina této reakce izoluje z reakční směsi podle obvyklých postupů. Například se cílová sloučenina izoluje odstraněním rozpouštědla odpařením, přidáním vody k reakční směsi, okyselením vodné vrstvy a odfiltrováním sraženého produktu nebo přidáním hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu), promytím extraktu vodou, sušením nad bezvodým síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla odpařením. Je-li to nezbytné, cílová sloučenina se čistí rekrytalizací, přesrážení nebo chromatograficky.

V postupu A3 se sloučenina (XVI) syntetizuje reakcí mezi sloučeninou (XV) a halogenačním činidlem v inertním rozpouštědle nebo bez rozpouštědla za účasti nebo neúčasti báze (s výhodou za účasti báze).

Halogenačním činidlem je například chlorid fosforylu, bromid fosforylu, jodid fosforylu nebo chlorid fosforečný a s výhodou chlorid fosforylu, chlorid fosforečný a jejich směsi.

Použití rozpouštědla není zvlášť omezeno v případě, že neruší reakci a rozpouští určité množství výchozí látky a jsou to například alifatické uhlovodíky jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen nebo xylen; halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlormethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen; ethery, jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylenglykol diethylether; sulfoxidy jako je dimethylsulfoxid nebo sulfolan. S výhodou jsou to halogenované uhlovodíky (zvláště methylenchlorid) nebo ethery (zvláště tetrahydrofuran nebo dioxan).

Bázi je například uhličitán alkalického kovu jako uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo uhličitán lithný; hydrogenuhličitán alkalického kovu jako je hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný nebo hydrogenuhličitán lithný; hydrid alkalického kovu jako hydrid sodný, hydrid draselný nebo hydrid lithný; hydroxid alkalického kovu, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid lithný; organický amin, jako je triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorpholin, pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]-octane (DABCO) nebo 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (DBU) s výhodou uhličitán alkalického kovu nebo organický amin, výhodněji organický amin (zvláště triethylamin nebo pyridin).

Teplota reakce se mění v závislosti na výchozích látkách nebo činidlem, ale obvykle se pohybuje v rozmezí mezi 0 až 150 °C, s výhodou mezi 10 až 100 °C.

Reakční časy se mění v závislosti na výchozích látkách, činidlech nebo reakční teplotě, ale pohybuje se obvykle mezi 30 minutami až 10 hodinami, s výhodou mezi 1 až 5 hodinami.

Po proběhnutí reakce se cílová sloučenina této reakce izoluje z reakční směsi podle obvyklých postupů. Například se cílová sloučenina izoluje odstraněním rozpouštědla odpařením, přidáním vody k reakční směsi a následným přidáním hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu), promytím extraktu vodou, sušením nad bezvodým síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla odpařením. Je-li to nezbytné, cílová sloučenina se čistí rekrytalizací, přesrážení nebo chromatograficky.

V postupu A4 se sloučenina (XVIII) syntetizuje reakcí mezi sloučeninou (XVI) a sloučeninou obecného vzorce (XVII) v inertním rozpouštědle za přítomnosti báze.

Použití rozpouštědla není zvlášť omezeno v případě, že neruší reakci a rozpouští určité množství výchozí látky a jsou to například alifatické uhlovodíky jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen nebo xylen; halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlormethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen; ethery, jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylenglykol diethylether; amidy, jako je formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosfortriamid nebo sulfoxidy jako je dimethylsulfoxid nebo sulfolan. S výhodou jsou to ethery, amidy nebo sulfoxidy, výhodněji ether (zvláště diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan) nebo amidy (zvláště dimethylformamid).

Bázi je například uhličitán alkalického kovu jako uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo uhličitán lithný; hydrogenuhličitán alkalického kovu jako je hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný nebo hydrogenuhličitán lithný; hydrid alkalického kovu jako hydrid sodný, hydrid draselný nebo hydrid lithný; hydroxid alkalického kovu, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid lithný; organický amin, jako je triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorpholin, pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]-octane (DABCO) nebo 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (DBU); alkyl lithium jako je methyl

lithium, ethyl lithium nebo butyl lithium; lithium alkylamid jako je lithium diisopropylamid nebo lithium dicyklohexylamid. S výhodou je to uhličitán alkalického kovu hydrid alkalického kovu nebo organický amin a výhodněji uhličitán alkalického kovu (zvláště uhličitán sodný) nebo hydrid alkalického kovu (zvláště hydrid sodný).

5

Pro zlepšení reakce se přidává crown ether, jako je dibenzo-18-crown-6.

Teplota reakce se mění v závislosti na výchozích látkách nebo činidlech, ale obvykle se pohybuje v rozmezí mezi -10 až 150 °C, s výhodou mezi 0 až 80 °C.

10

Reakční časy se mění v závislosti na výchozích látkách, činidlech nebo reakční teplotě, ale pohybuje se obvykle mezi 30 minutami až 30 hodinami, s výhodou mezi 1 až 10 hodinami.

Po proběhnutí reakce se cílová sloučenina této reakce izoluje z reakční směsi podle obvyklých postupů. Například se cílová reakce vhodně izoluje neutralizací reakční směsi, odfiltrováním všech nerozpustných látek, jsou-li přítomny, odstraněním rozpouštědla odpařením, přidáním vody k reakční směsi a následným přidáním hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu) za extrakce sloučeniny, promytím extraktu vodou, sušením nad bezvodým síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla odpařením. Je-li to nezbytné, cílová sloučenina se čistí rekrystalizací, přesrážením nebo chromatograficky.

20

V postupu A5 amino-chránicí skupina za vzniku sloučeniny I.

Odstranění amino chránicí skupiny se mění v závislosti na typu chránicí skupiny, ale je prováděno tak, jak je uvedeno dále, použitím metod dobře známých v obecné organické syntetické chemii.

25

Jestliže je amino-chránicí skupinou některý ze zbytků C_1-C_6 alkanoyl (s výhodou formyl nebo acetyl); C_6-C_{10} arylkarbonyl (s výhodou benzoyl); C_1-C_4 alkoxykarbonyl, který je substituován halogenem nebo C_1-C_4 alkylsilylem (s výhodou methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, t-butoxykarbonyl, 2-trimethylsilylethoxykarbonyl, 2-brom-t-butoxykarbonyl nebo 2,2-dibrom-t-butoxykarbonyl); C_2-C_5 alkenyloxykarbonyl, který je substituován methoxy nebo nitro (s výhodou vinytoxykarbonyl); nebo C_7-C_{15} aralkyloxykarbonyl, který je substituován methoxy nebo nitro (s výhodou benzyloxykarbonyl, (1-fenyl)benzyloxykarbonyl, 9-anthrylmethyloxykarbonyl, p-methoxybenzyloxykarbonyl nebo p-nitrobenzyloxykarbonyl), může být odstraněn působením kyseliny v inertním rozpouštědle nebo ve vodném rozpouštědle. Cílový produkt je v tomto případě získán jako sůl.

30

35

Použitou kyselinou může být kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina bromovodíková nebo kyselina trifluoroctová a s výhodou některá z následujících kyselin: chlorovodíková, sírová, bromovodíková nebo trifluoroctová.

40

Použití rozpouštědla není zvláště omezeno v případě, že neruší reakci a rozpouští určité množství výchozí látky a jsou to například alifatické uhlovodíky jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen nebo xylene; halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlormethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen; ethery, jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylenglykol diethylether; estery, jako methylacetát nebo ethylacetát; alkoholy jako methanol, ethanol, propanol, isopropanol nebo butanol; amidy jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid; sulfoxidy jako dimethylsulfoxid nebo sulforan; alifatické kyseliny jako mravenčí nebo octová; nebo voda nebo vodná směs výše uvedených rozpouštědel, s výhodou halogenované uhlovodíky, ether, alkohol, alifatické kyseliny; voda nebo vodná směs výše uvedených rozpouštědel a výhodněji halogenované uhlovodíky (zvláště methylenchlorid), ether (zvláště tetrahydrofuran nebo dioxan), alifatické kyseliny (zvláště octová), voda nebo její směsi s výše uvedenými rozpouštědly.

45

50

55

Teplota reakce se mění v závislosti na výchozí látce, rozpouštědle nebo použité kyselině, ale obvykle se pohybuje v rozmezí mezi -10 až 150 °C, s výhodou mezi 0 až 60 °C.

- 5 Reakční časy se mění v závislosti na výchozí látce, rozpouštědle nebo použité kyselině, ale pohybuje se obvykle mezi 5 minutami až 20 hodinami, s výhodou mezi 10 minutami až 5 hodinami.

10 Po proběhnutí reakce se cílová sloučenina této reakce izoluje z reakční směsi podle obvyklých postupů. Například se cílová sloučenina izoluje filtrací sraženiny cílové látky z reakční směsi nebo vhodnou neutralizací reakční směsi, odstraněním rozpouštědla odpařením, přidáním vody k reakční směsi a následným přidáním hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu) a extrakcí produktu, promytím organické vrstvy vodou, sušením nad bezvodým síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla odpařením. Je-li to nezbytné, získaná cílová
15 sloučenina se čistí rekrytalizací, přesrážením nebo chromatograficky.

Jestliže je aminochránič skupinou některá ze skupin alkanoyl, arylkarbonyl, alkoxykarbonyl, alkenyloxykarbonyl, aryldikarbonyl, aralkyl nebo aralkyloxykarbonyl, je odstraněna pomocí působení báze v inertním rozpouštědle nebo ve vodném roztoku.

20 Použitou bázi je např. uhličitán alkalického kovu jako uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo uhličitán lithný; hydrogenuhličitán alkalického kovu jako je hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný nebo hydrogenuhličitán lithný; hydrid alkalického kovu jako hydrid sodný, hydrid draselný nebo hydrid lithný; hydroxid alkalického kovu, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid lithný; alkoxid alkalického kovu jako methoxid sodný, ethoxid sodný, t-butoxid draselný nebo methoxid lithný; merkaptan alkalického kovu jako methylmerkaptan sodný nebo ethylmerkaptan sodný, s výhodou uhličitán alkalického kovu (zvláště uhličitán sodný nebo draselný), hydroxid alkalického kovu (zvláště hydroxid sodný nebo draselný), alkoxid alkalického kovu (zvláště methoxid sodný, ethoxid sodný nebo t-butoxid draselný) nebo
25 organický amin (zvláště hydrazin nebo methylamin).

Použití rozpouštědla není zvlášť omezeno v případě, že neruší reakci a rozpouští určité množství výchozí látky a jsou to například alifatické uhlovodíky, jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen nebo xylén; halogenované uhlovodíky,
35 jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlormethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen; ethery, jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylen glykol diethylether; alkoholy jako methanol, ethanol, propanol, isopropanol nebo butanol; amidy jako dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid; sulfoxidy jako dimethylsulfoxid nebo sulforan; nebo vodné směsi výše uvedených rozpouštědel, s výhodou
40 halogenované uhlovodíky, ether, alkohol nebo vodné směsi výše uvedených rozpouštědel a výhodněji ether (zvláště tetrahydrofuran nebo dioxan), alkoholy (zvláště methanol a ethanol) nebo vodné směsi s výše uvedených rozpouštědel.

45 Teplota reakce se mění v závislosti na výchozí látce, rozpouštědle nebo použité bázi, ale obvykle se pohybuje v rozmezí mezi -10 až 150 °C, s výhodou mezi 0 až 50 °C.

Reakční časy se mění v závislosti na výchozí látce, rozpouštědle nebo použité bázi, ale pohybuje se obvykle mezi 30 minutami až 20 hodinami, s výhodou mezi 1 až 5 hodinami.

50 Po dokončení reakce se cílová sloučenina tohoto postupu izoluje z reakční směsi v souladu s obvyklými postupy. Cílová sloučenina je například dostupná pomocí filtrace sraženiny produktu z reakční směsi nebo odstraněním rozpouštědla odpařením, přidáním vody za vzniku alkalické vodné vrstvy a odfiltrováním sraženiny produktu nebo přidáním hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu) a extrakcí produktu, promytím organické
55 vrstvy obsahující cílovou látku vodou, sušením nad bezvodým síranem hořečnatým a

odstraněním rozpouštědla odpařením. Je-li to nezbytné, získaná cílová sloučenina se čistí rekrytalizací, přesrážením nebo chromatograficky.

- 5 Jestliže je aminochránicí skupinou terciární butoxykarbonylový zbytek, je odstraněn působením sloučeniny křemíku nebo Lewisovy kyseliny v inertním rozpouštědle.

Sloučeninou křemíku je například trimethylsilylchlorid, trimethylsilyljodid nebo trimethylsilyltrifluormethansulfonát a jako Lewisova kyselina se používá chlorid hlinitý.

- 10 Použití rozpouštědla není zvlášť omezeno v případě, že neruší reakci a rozpouští určité množství výchozí látky a je to halogenovaný uhlovodík jako methylenchlorid, chloroform nebo tetrachlormethan; ether jako diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan; nebo nitril jako acetonitril, s výhodou halogenovaný uhlovodík (zvlášť methylenchlorid nebo chloroform) nebo nitril (zvlášť acetonitril).

- 15 Teplota reakce se mění v závislosti na výchozí látce, činidle nebo rozpouštědle, ale obvykle se pohybuje v rozmezí mezi -20 až 100 °C, s výhodou mezi 0 až 50 °C.

- 20 Reakční časy se mění v závislosti na výchozí látce, činidle, rozpouštědle nebo reakční teplotě, ale pohybuje se obvykle mezi 10 minutami až 10 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami až 3 hodinami.

- 25 Po dokončení reakce se cílová sloučenina tohoto postupu izoluje z reakční směsi v souladu s obvyklými postupy. Cílová sloučenina je například dostupná odstraněním rozpouštědla odpařením, přidáním vody k reakční směsi za vzniku alkalické vodné vrstvy a odfiltrváním sraženiny produktu nebo přidáním hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu) a extrakcí produktu, promytím organické vrstvy obsahující cílovou látku vodou, sušením nad bezvodým síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla odpařením. Je-li to nezbytné, získaná cílová sloučenina se čistí rekrytalizací, přesrážením nebo chromatograficky.

- 30 V případě, že aminochránicí skupinou je allyloxykarbonylový zbytek, může být odstraněn použitím podobných reakčních podmínek včetně rozpouštědla, reakční teploty a času jako při odstranění aralkylového zbytku pomocí katalytické hydrogenace s palladiem a trifenyfosfinem nebo tetrakarbonyl niklem.

- 35 V případě, že aminochránicí skupinou je aralkyl nebo C₇-C₁₁ aralkylkarbonylový zbytek, je snadno odstranitelný stykem s redukčním činidlem v inertním rozpouštědle (s výhodou katalytickou hydrogenací za přítomnosti katalyzátoru) nebo použitím oxidačního činidla.

- 40 Použití rozpouštědla při odstranění chránicí skupiny katalytickou hydrogenací není zvlášť omezeno v případě, že se neúčastní reakce a je to například alifatický uhlovodík jako hexan nebo cyklohexan; aromatický uhlovodík jako toluen benzen nebo xylén; ether jako diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan; ester jako ethylacetát nebo propylacetát; alkohol jako methanol, ethanol nebo isopropanol; alifatická kyselina jako mravenčí nebo octová; nebo vodná směs těchto organických rozpouštědel. S výhodou je to alifatický uhlovodík, aromatický uhlovodík, ether, ester, alkohol, alifatická kyselina nebo vodná směs těchto organických rozpouštědel a výhodněji alkohol (zvlášť methanol nebo ethanol), alifatická kyselina (zvlášť mravenčí nebo octová) nebo vodná směs těchto organických rozpouštědel.

- 50 Použití katalyzátoru není zvlášť omezeno v případě, že je použit obecný hydrogenační katalyzátor a je to například palladium na aktivním uhlí, Raneyův nikl, rhodium-hliník oxid nebo palladium na síranu barnatém.

- 55 Tlak vodíku při hydrogenaci není zvlášť omezen, ale obvykle se pohybuje mezi 100 kPa až 1 MPa, s výhodou 100 kPa.

Teplota reakce se mění v závislosti na výchozí látce, rozpouštědle nebo použitém katalyzátoru, ale obvykle se pohybuje mezi 0 až 100 °C, s výhodou mezi 10 až 50 °C.

- 5 Reakční časy se mění v závislosti na výchozí látce, rozpouštědle, použitém katalyzátoru nebo reakční teplotě, ale pohybuje se obvykle mezi 15 hodinami až 10 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami až 3 hodinami.

- 10 Po dokončení reakce se cílová sloučenina tohoto postupu izoluje z reakční směsi v souladu s obvyklými postupy. Cílová sloučenina je například po odfiltrování katalyzátoru izolována odstraněním rozpouštědla odpařením, přidáním vody k reakční směsi za vzniku alkalické vodné vrstvy a odfiltrováním sraženiny produktu nebo přidáním hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu) a extrakcí produktu, promytím organické vrstvy obsahující cílovou látku vodou, sušením nad bezvodým síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla odpařením.
- 15 Je-li to nezbytné, získaná cílová sloučenina se čistí rekrystalizací, přesrážením nebo chromatograficky.

- Rozpouštědlo, použité při oxidačním odstranění chránicí skupiny není zvláště omezeno v případě, že se neúčastní reakce a je to například keton jako aceton, halogenovaný uhlovodík jako methylenchlorid, chloroform nebo tetrachlormethan; nitril jako acetonitril; ether jako diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan; amid jako dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid; sulfoxid jako dimethylsulfoxid; nebo vodná směs těchto organických rozpouštědel. S výhodou je to některý z ketonů, halogenovaných uhlovodíků, nitrilů, etherů, sulfoxidů nebo vodných směsí těchto organických rozpouštědel, výhodněji ketony (zvláště aceton), halogenované uhlovodíky (zvláště methylenchlorid), nitrily (zvláště acetonitril), amidy (zvláště hexamethylfosforamid), sulfoxidy (zvláště dimethylsulfoxid) nebo vodné směsi těchto organických rozpouštědel.
- 20
- 25

- Oxidačním činidlem je například peroxodvojsíran draselný, peroxodvojsíran sodný, dusičnan ceričitoamonný (CAN) nebo 2,3-dichlor-5,6-dikyno-p-benzochinon (DDQ) a s výhodou dusičnan ceričitoamonný (CAN) nebo 2,3-dichlor-5,6-dikyno-p-benzochinon (DDQ).
- 30

Teplota reakce se mění v závislosti na výchozí látce, rozpouštědle nebo použitém oxidačním činidle, ale obvykle se pohybuje mezi 0 až 150 °C, s výhodou mezi 10 až 50 °C.

- 35 Reakční časy se mění v závislosti na výchozí látce, rozpouštědle nebo použitém oxidačním činidle, ale pohybuje se obvykle mezi 15 minutami až 24 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami až 5 hodinami.

- 40 Po dokončení reakce se cílová sloučenina tohoto postupu izoluje z reakční směsi v souladu s obvyklými postupy. Cílová sloučenina je izolována odstraněním rozpouštědla odpařením, přidáním vody k reakční směsi z vzniku alkalické vodné vrstvy a odfiltrováním sraženiny produktu nebo přidáním hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu) a extrakcí produktu, promytím organické vrstvy obsahující cílovou látku vodou, sušením nad bezvodým síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla odpařením. Je-li to nezbytné, získaná cílová sloučenina se čistí rekrystalizací, přesrážením nebo chromatograficky.
- 45

Metoda B je způsob pro přípravu sloučeniny (XVIII), kde X je kyslík v meziprojektu (XVIII) Metody A.

- 50 V postupu B1 se sloučenina (XVIIIa) připravuje reakcí sloučeniny (XV) se sloučeninou obecného vzorce (XVIIa).

Jestliže Y je hydroxylový zbytek, reakce se provádí dehydratační kondenzací sloučeniny (XV) a odpovídající sloučeniny (XVIIa) v inertním rozpouštědle za přítomnosti fosfino sloučeniny a azo sloučeniny podle Mitsunobeho reakce Bull. Chem. Soc. Jap., 40, 2380 (1967).

- 5 Použití rozpouštědla není zvlášť omezeno v případě, že neruší reakci a rozpouští určité množství výchozí látky a jsou to například alifatické uhlovodíky jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen nebo xylén; halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlormethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen; ethery, jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylen glykol diethylether. S výhodou jsou to alifatické uhlovodíky, aromatické uhlovodíky nebo ether a výhodněji ether (zvláště diethylether a tetrahydrofuran).

- 15 Fosfinosloučeninou je například tri C_1-C_6 alkylfosfin jako trimethylfosfin, triethylfosfin, tripropylfosfin, tributylfosfin, tripentylfosfin nebo trihexylfosfin, tri C_1-C_6 arylfosfin jako trifenylfosfin, triindenylfosfin nebo trinaftylfosfin; nebo tri C_6-C_{10} arylfosfin, který obsahuje C_1-C_4 alkyl jako substituční zbytek jako tolyldifenylfosfin, tritolyfosfin, trimesitylfosfin, tributylfenylfosfin nebo tri-6-ethyl-2-naftylfosfin. S výhodou je to C_1-C_6 alkylfosfin (zvláště trimethylfosfin, triethylfosfin, tripropylfosfin nebo tributylfosfin) nebo tri C_6-C_{10} arylfosfin (zvláště trifenylfosfin, triindenylfosfin nebo trinaftylfosfin) a výhodněji tri C_6-C_{10} arylfosfin (zvláště trifenylfosfin).

- 25 Použitými azo-sloučeninami jsou například di C_1-C_4 alkyl-azodikarboxyláty jako dimethyl azodikarboxylát, diethyl azodikarboxylát, dipropyl azodikarboxylát nebo dibutyl azodikarboxylát, s výhodou je to dimethyl azodikarboxylát nebo diethyl azodikarboxylát.

- Teplota reakce se mění v závislosti na výchozí látce nebo reagentu, ale obvykle se pohybuje mezi -10 až 100 °C, s výhodou mezi 0 až 50 °C.

- 30 Reakční časy se mění v závislosti na výchozí látce, reagentu nebo reakční teplotě, ale pohybuje se obvykle mezi 15 minutami až 48 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami až 24 hodinami.

- 35 Po dokončení reakce se cílová sloučenina tohoto postupu izoluje z reakční směsi v souladu s obvyklými postupy. Cílová sloučenina je dostupná například odpařením rozpouštědla po odfiltrování nerozpustných látek nebo přidáním vody ke zbytku po odstranění rozpouštědla, přidáním hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu) a extrahováním sloučeniny, promytím vodou, sušením bezvodým síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla odpařením. Je-li to nezbytné, získaná cílová sloučenina se čistí rekrystalizací, přesrážením nebo chromatograficky.

- 40 Jestliže je Y odstupující skupina, sloučenina (XVIIIa) se připraví reakcí sloučeniny (XV) s odpovídající sloučeninou (XVIIa) v inertním rozpouštědle za přítomnosti báze.

- 45 Použití rozpouštědla není zvlášť omezeno v případě, že neruší reakce a rozpouští určité množství výchozí látky a jsou to například alifatické uhlovodíky jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen nebo xylén; halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlormethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen; ethery, jako je diethylether, diisopropylether; tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylen glykol diethylether; amidy jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid; nebo sulfoxidy jako dimethylsulfoxid nebo sulforan. S výhodou jsou to amidy nebo sulfoxidy, výhodněji amidy (zvláště dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid).

- 55 Použitou bází je například uhličitán alkalického kovu jako uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo uhličitán lithný; hydrogenuhličitán alkalického kovu jako je hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný nebo hydrogenuhličitán lithný; hydrid alkalického kovu jako hydrid

sodný, hydrid draselný nebo hydrid lithný; hydroxid alkalického kovu, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid lithný; alkoxid alkalického kovu jako methoxid sodný, ethoxid sodný, t-butoxid draselný nebo methoxid lithný; merkaptan alkalického kovu jako methylmerkaptan sodný nebo ethylmerkaptan sodný; organický amin, jako je triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorpholin, pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)-pyridin, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane (DABCO) nebo 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (DBU); alkyl lithium jako je methyl lithium, ethyl lithium nebo butyl lithium; lithium alkylamid jako je lithium diisopropylamid nebo lithium dicyklohexylamid. S výhodou je to uhličitán alkalického kovu
 10 hydrid alkalického kovu nebo hydroxid alkalického kovu, výhodněji hydrid alkalického kovu (zvláště hydrid sodný).

Pro zlepšení reakce se používá crown ether jako dibenzo-18-crown-6.

15 Teplota reakce se mění v závislosti na výchozí látce nebo reagentu, ale obvykle se pohybuje mezi -10 až 100 °C, s výhodou mezi 0 až 50 °C.

Reakční časy se mění v závislosti na výchozí látce, reagentu nebo reakční teplotě, ale pohybuje se obvykle mezi 30 minutami až 20 hodinami, s výhodou mezi 1 až 5 hodinami.

20 Po dokončení reakce se cílová sloučenina tohoto postupu izoluje z reakční směsi v souladu s obvyklými postupy. Cílová sloučenina se izoluje neutralizací reakční směsi, odpařením rozpouštědla po odfiltrování nerozpustných látek, přidáním vody k reakční směsi, přidáním hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu) a extrahováním sloučeniny,
 25 promytím vodou, sušením bezvodým síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla odpařením. Je-li to nezbytné, získaná cílová sloučenina se čistí rekrytalizací, přesrážením nebo chromatograficky.

Metoda C je dalším možným způsobem pro přípravu sloučeniny (XV), která je meziproduktem Metody A nebo výchozí látkou Metody B.
 30

V postupu C1 se sloučenina obecného vzorce (XX) připravuje reakcí sloučeniny obecného vzorce (XIX) s diazo C₁-C₄ alkanem.

35 Diazo C₁-C₄ alkanem je diazomethan, diazoethan, diazopropan nebo diazobutan, s výhodou diazomethan.

Použití rozpouštědla není zvlášť omezeno v případě, že neruší reakci a rozpouští určité množství výchozí látky a jsou to například alifatické uhlovodíky jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen nebo xylén; halogenované uhlovodíky,
 40 jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlormethan, dichlorethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen; ethery, jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylenglykol diethylether; estery jako methyl nebo ethylacetát; nebo směs výše uvedených rozpouštědel. S výhodou jsou to halogenované uhlovodíky, ethery, estery
 45 nebo směs výše uvedených rozpouštědel, výhodněji ethery (zvláště diethylether), estery (zvláště ethylacetát) nebo směs výše uvedených rozpouštědel.

Teplota reakce se mění v závislosti na výchozí látce nebo reagentu, ale obvykle se pohybuje mezi -10 až 100 °C, s výhodou mezi 10 až 50 °C.

50 Reakční časy se mění v závislosti na výchozí látce, reagentu nebo reakční teplotě, ale pohybuje se obvykle mezi 10 minutami až 10 hodinami, s výhodou mezi 15 minutami až 3 hodinami.

Po dokončení reakce se cílová sloučenina tohoto postupu izoluje z reakční směsi v souladu s obvyklými postupy. Cílová sloučenina se například izoluje odstraněním rozpouštědla
 55

odpařením. Je-li to nezbytné, získaná cílová sloučenina se čistí rekrystalizací, přesrážením nebo chromatograficky.

5 V postupu C2 se sloučenina obecného vzorce (XXI) připravuje reakcí sloučeniny (XX) s hydroxylaminem v inertním rozpouštědle za přítomnosti báze.

Rozpouštědlo a báze jsou stejné jako bylo uvedeno výše v Postupu A1.

10 Teplota reakce se mění v závislosti na výchozí látce nebo reagentu, ale obvykle se pohybuje mezi -10 až 100 °C, s výhodou mezi 10 až 50 °C.

Reakční časy se mění v závislosti na výchozí látce, reagentu nebo reakční teplotě, ale pohybuje se obvykle mezi 10 minutami až 10 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami až 3 hodinami.

15 Po dokončení reakce se cílová sloučenina tohoto postupu izoluje z reakční směsi v souladu s obvyklými postupy. Cílová sloučenina se izoluje odstraněním rozpouštědla odpařením, přidáním vody ke zbytku, okyselením vodné vrstvy a odfiltrováním sraženiny produktu nebo přidáním vody k reakční směsi, okyselením vodné vrstvy, přidáním hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu) a extrahováním cílové sloučeniny, promytím extrahované
20 organické vrstvy vodou, sušením bezvodým síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla odpařením. Je-li to nezbytné, získaná cílová sloučenina se čistí rekrystalizací, přesrážením nebo chromatograficky.

25 V postupu C3 se sloučenina (XV) připraví reakcí sloučeniny (XXI) s bází v inertním rozpouštědle.

Použití rozpouštědla není zvlášť omezeno v případě, že neruší reakci a rozpouští určité množství výchozí látky a jsou to například alifatické uhlovodíky jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen nebo xylén; halogenované uhlovodíky,
30 jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlormethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen; nebo ethery, jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylen glykol diethylether; amidy jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid; nebo sulfoxidy jako dimethylsulfoxid nebo sulforan nebo voda. S výhodou jsou to amidy, sulfoxidy nebo voda, výhodněji voda.

35 Použitou bází je například uhličitán alkalického kovu jako uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo uhličitán lithný; hydrogenuhličitán alkalického kovu jako je hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný nebo hydrogenuhličitán lithný; hydrid alkalického kovu jako hydrid sodný, hydrid draselný nebo hydrid lithný; hydroxid alkalického kovu, jako je hydroxid sodný,
40 hydroxid draselný nebo hydroxid lithný; organický amin, jako je triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorpholin, pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]-octane (DABCO) nebo 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (DBU); alkyl lithium jako je methyl lithium, ethyl lithium nebo butyl lithium; lithium alkylamid jako je lithium diisopropylamid nebo
45 lithium dicyklohexylamid. S výhodou je to uhličitán alkalického kovu, hydrogenuhličitán alkalického kovu, hydroxid alkalického kovu, výhodněji hydroxid alkalického kovu (zvláště hydroxid sodný nebo draselný).

50 Teplota reakce se mění v závislosti na výchozí látce nebo reagentu, ale obvykle se pohybuje mezi 0 až 150 °C, s výhodou mezi 10 až 100 °C.

Reakční časy se mění v závislosti na výchozí látce, reagentu nebo reakční teplotě, ale pohybuje se obvykle mezi 10 minutami až 10 hodinami, s výhodou mezi 15 minutami až 5 hodinami.

Po dokončení reakce se cílová sloučenina tohoto postupu izoluje z reakční směsi v souladu s obvyklými postupy. Cílová sloučenina se izoluje například okyselením reakční směsi a odfiltrováním sraženiny produktu nebo okyselením reakční směsi, přidáním hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu) a extrahováním cílové sloučeniny, promytím
 5 extrahované organické vrstvy vodou, sušením bezvodým síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla odpařením. Je-li to nezbytné, získaná cílová sloučenina se čistí rekrystalizací, přesrážením nebo chromatograficky.

Metoda D je způsob pro přípravu sloučeniny (XXIII), kde substituující zbytek na kruhu A
 10 v meziprojektu (XVIII) v Metodě A obsahuje R^1_a .

V postupu D1 se sloučenina (XXIII) připravuje reakcí sloučeniny (XXII) s halogenem C_1-C_6 alkanem, oxidem uhličitým, sirouhlíkem, di C_1-C_6 alkyldisulfidem, di C_1-C_6 alkylkarbonátem, S-(trifluormethyl)-3,7-dinitrodibenzothiofenium trifluormethan sulfonátem (s
 15 výhodou halogen C_1-C_6 alkyl nebo oxidem uhličitým) v inertním rozpouštědle za přítomnosti báze.

Halogen C_1-C_6 alkan je například methyl chlorid, methyl bromid, methyl jodid, ethyl chlorid, ethyl jodid, propyl bromid, butyl jodid, pentyl jodid nebo hexyl jodid. S výhodou je to
 20 methyl bromid nebo methyl jodid, výhodněji methyl jodid. Di C_1-C_6 alkyl disulfid je například dimethyl disulfid, diethyl disulfid, dipropyl disulfid, dibutyl disulfid, dipentyl disulfid nebo dihexyl disulfid, s výhodou je to dimethyl disulfid nebo diethyl disulfid.

Di C_1-C_6 alkylkarbonát je například dimethylkarbonát, diethylkarbonát, dipropylkarbonát, diisopropylkarbonát, dibutylkarbonát, di-s-butylkarbonát, di-t-butylkarbonát, dipentylkarbonát nebo
 25 dihexylkarbonát, s výhodou je to dimethyl karbonát nebo diethyl karbonát.

Použití rozpouštědla není zvlášť omezeno v případě, že neruší reakci a rozpouští určité množství výchozí látky. Jsou to například alifatické uhlovodíky jako hexan, heptan, ligroin nebo
 30 petrolether; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen nebo xylen; halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlormethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen; nebo ethery, jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylen glykol diethylether; diaminy jako N,N,N',N'-tetramethylethyldiamin; amidy jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid; nebo sulfoxidy jako dimethylsulfoxid nebo sulforan. S výhodou jsou to ethery, amidy
 35 nebo sulfoxidy, výhodněji ethery (zvláště tetrahydrofuran).

Použitou bází je například hydrid alkalického kovu jako hydrid sodný, hydrid draselný nebo hydrid lithný; alkyl lithium jako je methyl lithium, ethyl lithium, butyl lithium nebo s-
 40 butyl lithium; nebo lithium alkylamid jako je lithium diisopropylamid, lithium dicyklohexylamid, lithium bis(trimethylsilyl)amid, sodium bis(trimethylsilyl)amid. S výhodou je to alkyllithium (zvláště butyllithium) nebo lithium alkylamid zvláště lithium diisopropylamid).

Teplota reakce se mění v závislosti na výchozí látce nebo reagentu, ale obvykle se pohybuje mezi
 45 -100 až 30 $^{\circ}\text{C}$, s výhodou mezi -70 až 0 $^{\circ}\text{C}$.

Reakční časy se mění v závislosti na výchozí látce, reagentu nebo reakční teplotě, ale pohybuje se obvykle mezi 5 minutami až 10 hodinami, s výhodou mezi 10 minutami až 5 hodinami.

Po dokončení reakce se cílová sloučenina tohoto postupu izoluje z reakční směsi v souladu s obvyklými postupy. Cílová sloučenina se izoluje například odstraněním rozpouštědla odpařením nebo odstraněním rozpouštědla odpařením, přidáním vody ke zbytku, přidáním hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu) a extrahováním cílové
 50 sloučeniny, promytím extrahované organické vrstvy vodou, sušením bezvodým síranem

hořečnatým a odpařením rozpouštědla odpařením. Je-li to nezbytné, získání cílová sloučenina se čistí rekrystalizací, přesrážením nebo chromatograficky.

5 Cílová sloučenina tohoto postupu se používá v následujícím postupu bez izolace nebo čištění po dokončení reakce.

Metoda E je způsob pro přípravu sloučeniny (XXVII), ve které substituent na kruhu A meziproduktu (XVIII) v Metodě A obsahuje karbamoylový zbytek a sloučeniny (XXVIII), která je výchozí látkou pro Metodu F.

10

Použití rozpouštědla není zvlášť omezeno v případě, že neruší reakci a rozpouští určité množství výchozí látky. Jsou to například alifatické uhlovodíky jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen nebo xylén; halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlormethan, chlorbenzen nebo 15 dichlorbenzen; ethery, jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylen glykol diethylether; diaminy jako N,N,N',N'-tetramethylethyldiamin; amidy jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid; nebo sulfoxidy jako dimethylsulfoxid nebo sulforan. S výhodou jsou to amidy nebo sulfoxidy, výhodněji amidy (zvláště dimethylformamid).

20

Použitou bází je například uhličitán alkalického kovu jako uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo uhličitán lithný; hydrogenuhličitán alkalického kovu jako je hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný nebo hydrogenuhličitán lithný; hydrid alkalického kovu jako hydrid sodný, hydrid draselný nebo hydrid lithný; hydroxid alkalického kovu, jako je hydroxid sodný, 25 hydroxid draselný nebo hydroxid lithný; organický amin, jako je triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorpholin, pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]-octane (DABCO) nebo 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (DBU); alkyl lithium jako je methyl lithium, ethyl lithium nebo butyl lithium; lithium alkylamid jako je lithium 30 diisopropylamid nebo lithium dicyklohexylamid. S výhodou je to uhličitán alkalického kovu, hydrogenuhličitán alkalického kovu, hydroxid alkalického kovu, výhodněji uhličitán alkalického kovu (zvláště uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo uhličitán lithný).

35 Teplota reakce se mění v závislosti na výchozí látce nebo reagentu, ale obvykle se pohybuje mezi -10 až 100 °C, s výhodou mezi 0 až 50 °C.

Reakční časy se mění v závislosti na výchozí látce, reagentu nebo reakční teplotě, ale pohybuje se obvykle mezi 30 minutami až 30 hodinami, s výhodou mezi 1 až 20 hodinami.

40 Po dokončení reakce se cílová sloučenina tohoto postupu izoluje z reakční směsi v souladu s obvyklými postupy. Cílová sloučenina se izoluje například odstraněním rozpouštědla odpařením nebo odstraněním rozpouštědla odpařením, přidáním vody ke zbytku, přidáním hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu) a extrahováním cílové sloučeniny, promytím extrahované organické vrstvy vodou, sušením bezvodým síranem 45 hořečnatým a odstraněním rozpouštědla odpařením. Je-li to nezbytné, získaná cílová sloučenina se čistí rekrystalizací, přesrážením nebo chromatograficky.

V postupu E2 se sloučenina (XXVII) připravuje reakcí sloučeniny (XXVI) s plynným amoniakem nebo koncentrovaným amoniakálním roztokem v inertním rozpouštědle. Jestliže je X 50 ve sloučenině (XXVII) atom síry, potom substituent na kruhu A ve sloučenině (XVIII) obsahuje karbamoylový zbytek.

Použití rozpouštědla není zvlášť omezeno v případě, že neruší reakci a rozpouští určité množství výchozí látky. Jsou to například alifatické uhlovodíky jako hexan, heptan, ligroin nebo 55 petrolether; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen nebo xylén; halogenované uhlovodíky,

jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlormethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen; nebo ethery, jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylen glykol diethylether; alkoholy jako methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol nebo isobutanol; diaminy jako N,N,N',N'-tetramethylethyldiamin; amidy
 5 jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid; nebo sulfoxidy jako dimethylsulfoxid nebo sulforan. S výhodou jsou to ethery nebo alkoholy, výhodněji alkoholy (zvláště methanol nebo ethanol).

Teplota reakce se mění v závislosti na výchozí látce nebo reagentu, ale obvykle se pohybuje mezi
 10 -10 až 100 °C, s výhodou mezi 0 až 50 °C.

Reakční časy se mění v závislosti na výchozí látce, reagentu nebo reakční teplotě, ale pohybuje se obvykle mezi 1 až 30 hodinami, s výhodou mezi 3 až 20 hodinami.

15 Po dokončení reakce se cílová sloučenina tohoto postupu izoluje z reakční směsi v souladu s obvyklými postupy. Cílová sloučenina se izoluje například odstraněním rozpouštědla odpařením nebo odstraněním rozpouštědla odpařením, přidáním vody ke zbytku, přidáním hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu) a extrahováním cílové
 20 sloučeniny, promytím extrahované organické vrstvy vodou, sušením bezvodým síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla odpařením. Je-li to nezbytné, získání cílové sloučeniny se čistí rekrystalizací, přesrážením nebo chromatograficky.

V postupu E3 se sloučenina (XXVII) připravuje alternativně kondenzací sloučeniny (XXIV) s amoniakem v inertním rozpouštědle, které se provede pomocí obvyklého postupu pro přípravu
 25 peptidů, např. azidovým způsobem, metodou aktivního esteru, smíšeným acetanhydridovým způsobem nebo kondenzací (s výhodou smíšeným acetanhydridovým způsobem).

Při azidovém způsobu ve výše zmíněných metodách se na sloučeninu (XXIV) působí hydrazinem v inertním rozpouštědle (např. amid jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo
 30 hexamethylfosforamid, s výhodou dimethylformamid) při teplotě mezi -10 až 100 °C (s výhodou mezi 0 až 50 °C). Takto připravený hydrazid aminokyseliny se převede na azid reakcí dusitanem a poté reakcí s amoniakem.

Dusitanem je například dusitan alkalického kovu jako dusitan sodný nebo alkylnitrit jako
 35 isoamylnitrit.

Reakce probíhá s výhodou v inertním rozpouštědle, kterým je formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid; sulfoxid jako dimethylsulfoxid nebo sulforan; nebo pyrrolidon jako N-methylpyrrolidon, s výhodou je to amid (zvláště dimethylformamid).
 40

Mimoto, 2 postupy (tvorba azidu a reakce s amoniakem) v tomto způsobu se provádějí v jednom reakčním kroku.

Teplota reakce se mění v závislosti na výchozí látce nebo reagentech, ale tvorba azidu probíhá obvykle při -70 až 50 °C, s výhodou mezi 0 až 50 °C a reakce s amoniakem probíhá mezi -70 až
 45 50 °C, s výhodou mezi -10 až 10 °C.

Reakční časy se mění v závislosti na výchozí látce, reagentu nebo reakční teplotě, ale tvorba azidu trvá obvykle mezi 5 minutami až 3 hodinami, s výhodou mezi 10 minutami až 1 hodinou,
 50 trvá mezi 5 hodinami až 5 dny, s výhodou mezi 10 hodinami až 5 dny.

Po dokončení reakce se cílová sloučenina tohoto postupu izoluje z reakční směsi v souladu s obvyklými postupy. Cílová sloučenina se izoluje například odstraněním rozpouštědla odpařením nebo odstraněním rozpouštědla odpařením, přidáním vody ke zbytku, přidáním
 55 hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu) a extrahováním cílové

sloučeniny, promytím extrahované organické vrstvy vodou, sušením bezvodým síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla odpařením. Je-li to nezbytné, získaná cílová sloučenina se čistí rekrystalizací, přesrážením nebo chromatograficky.

- 5 Metoda aktivního esteru se provádí působením ester tvořícího činidla na sloučeninu (XXIV) v inertním rozpouštědle a působení amoniaku na takto vzniklý aktivní ester v inertním rozpouštědle.

- 10 Použití rozpouštědla není zvlášť omezeno v případě, že neruší reakci a rozpouští určité množství výchozí látky. Jsou to například halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlormethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen; ethery, jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylenglykol diethylether; amidy jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid; nebo nitrily jako acetonitril. S výhodou jsou to ethery (zvláště tetrahydrofuran) nebo amidy (zvláště dimethylformamid).

- Činidlo, pomocí kterého se tvoří aktivní ester je například N-hydroxy sloučenina jako n-hydroxysukcinimid, 1-hydroxybenzotriazol nebo N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dikarboximid nebo disulfid jako dipyridyldisulfid. Aktivní esterifikace probíhá s výhodou za přítomnosti 20 kondenzačního činidla jako dicyklohexylkarbodiimid, karbonyldiimidazol nebo trifenyfosfin.

- Teplota reakce se mění v závislosti na výchozí látce nebo reagentech, ale aktivní esterifikace probíhá obvykle při -70 až 150 °C, s výhodou mezi -10 až 100 °C a reakce s amoniakem probíhá mezi -20 až 100 °C, s výhodou mezi 0 až 50 °C.

- 25 Reakční časy se mění v závislosti na výchozí látce, reagentu nebo reakční teplotě, ale obě reakce trvají obvykle mezi 30 minutami až 80 hodinami, s výhodou mezi 1 až 48 hodinami. Po dokončení reakce se cílová sloučenina tohoto postupu izoluje z reakční směsi v souladu s obvyklými postupy. Cílová sloučenina se izoluje například odstraněním rozpouštědla odpařením nebo odstraněním rozpouštědla odpařením, přidáním vody ke zbytku, přidáním 30 hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu) a extrahováním cílové sloučeniny, promytím extrahované organické vrstvy vodou, sušením bezvodým síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla odpařením. Je-li to nezbytné, získaná cílová sloučenina se čistí rekrystalizací, přesrážením nebo chromatograficky.

- 35 Smíšený acetanhydridový způsob se provádí působením činidla tvořícího smíšený anhydrid na sloučeninu (XXIV) v inertním rozpouštědle za přítomnosti báze a působením amoniaku na vzniklý smíšený anhydrid v inertním rozpouštědle.

- 40 Použití rozpouštědla při přípravě smíšeného anhydridu není zvlášť omezeno v případě, že neruší reakci a rozpouští určité množství výchozí látky. Jsou to například halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlormethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen; ethery, jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylenglykol diethylether; nebo amidy jako formamid, dimethyl- 45 formamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid. S výhodou jsou to ethery (zvláště tetrahydrofuran).

- Činidlem tvořícím smíšený anhydrid je například C₁-C₄ alkylhalogenkarbonát jako ethylchlorkarbonát nebo isobutylchlorkarbonát, C₁-C₅ alkanoylhalid jako pivaloylchlorid; nebo 50 C₁-C₄ alkylkyanofosfát nebo C₆-C₁₄ arylkyanofosfát jako diethylkyanofosfát nebo difenylkyanofosfát. S výhodou jsou to C₁-C₄ alkylhalogenkarbonáty (zvláště isobutylchlorkarbonát).

- Použitou bází je například uhličitán alkalického kovu jako uhličitán sodný, uhličitán draselný 55 nebo uhličitán lithný; nebo organický amin, jako je triethylamin, tributylamin, diisopropyl-

ethylamin, N-methylmorpholin, pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane (DABCO) nebo 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (DBU). S výhodou je to organický amin (zvláště triethylamin).

5

Teplota reakce při vzniku smíšeného anhydridu se mění v závislosti na výchozí látce nebo reagentech, ale probíhá obvykle při -50 až 100 °C, s výhodou mezi -10 až 50 °C.

10

Reakční časy při vzniku smíšeného anhydridu se mění v závislosti na výchozí látce, reagentu nebo reakční teplotě, ale trvá obvykle mezi 5 minutami až 20 hodinami, s výhodou mezi 10 minutami až 10 hodinami.

15

Použití rozpouštědla při reakci smíšeného anhydridu s amoniakem není zvláště omezeno v případě, že neruší reakci a rozpouští určité množství výchozí látky. Jsou to například ethery, jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylen-glykol diethylether; nebo amidy jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid. S výhodou jsou to ethery (zvláště tetrahydrofuran).

20

Teplota reakce při reakci smíšeného anhydridu s amoniakem se mění v závislosti na výchozí látce nebo reagentech, ale probíhá obvykle při -30 až 100 °C, s výhodou mezi 0 až 80 °C.

25

Reakční časy při reakci smíšeného anhydridu s amoniakem se mění v závislosti na výchozí látce, reagentu nebo reakční teplotě, ale trvá obvykle mezi 5 minutami až 24 hodinami, s výhodou mezi 10 minutami až 5 hodinami.

30

Po dokončení reakce se cílová sloučenina tohoto postupu izoluje z reakční směsi v souladu s obvyklými postupy. Cílová sloučenina se izoluje například odstraněním rozpouštědla odpařením nebo odstraněním rozpouštědla odpařením, přidáním vody ke zbytku, přidáním hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu) a extrahováním cílové sloučeniny, promytím extrahované organické vrstvy vodou, sušením bezvodým síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla odpařením. Je-li to nezbytné, získaná cílová sloučenina se čistí rekrystalizací, přesrážením nebo chromatograficky.

35

Kondenzace se provádí přímo působením amoniaku na sloučeninu (XXIV) v inertním rozpouštědle za přítomnosti kondenzačního činidla.

Kondenzačním činidlem je například dicyklohexylkarbodiimid, karbonyldiimidazol nebo 1-methyl-2-chlorpyridiniumjodid-triethylamin, s výhodou dicyklohexylkarbodiimid

40

Tato reakce se provádí za podobných podmínek jako syntéza aktivního esteru uvedená výše.

45

Po dokončení reakce se cílová sloučenina tohoto postupu izoluje z reakční směsi v souladu s obvyklými postupy. Cílová sloučenina se izoluje například odstraněním rozpouštědla odpařením nebo odstraněním rozpouštědla odpařením, přidáním vody ke zbytku, přidáním hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu) a extrahováním cílové sloučeniny, promytím extrahované organické vrstvy vodou, sušením bezvodým síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla odpařením. Je-li to nezbytné, získaná cílová sloučenina se čistí rekrystalizací, přesrážením nebo chromatograficky.

50

Metoda F je alternativním způsobem pro přípravu sloučeniny (XXIX), která obsahuje trifluormethyl zbytek jako substituent kruhu A meziproductu sloučeniny (XVIII) Metody A.

55

V postupu F1 se sloučenina (XXIX) připravuje reakcí sloučeniny (XXVIII) s tetrabutylamonium-dihydrogen trifluoridem ($\text{TBA}^+\text{H}_2\text{F}_3^-$) a 1,3-dibrom-5,5-dimethylhydantoinem (DBH) v inertním rozpouštědle podle způsobu publikovaného v Chemistry Letters, 827 (1992).

Použití rozpouštědla není zvlášť omezeno v případě, že neruší reakci a rozpouští určité množství výchozí látky. Jsou to například halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlormethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen; nebo ethery, jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylenglykol diethylether. S výhodou jsou to halogenované uhlovodíky (zvláště methylenchlorid).

Teplota reakce se mění v závislosti na výchozí látce nebo reagentech, ale probíhá obvykle při 30 až 100 °C, s výhodou mezi 0 až 50 °C.

Reakční časy se mění v závislosti na výchozí látce, reagentu nebo reakční teplotě, ale trvá obvykle mezi 10 minutami až 5 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami až 3 hodinami.

Po dokončení reakce se cílová sloučenina tohoto postupu izoluje z reakční směsi v souladu s obvyklými postupy. Cílová sloučenina se izoluje například odstraněním rozpouštědla odpařením, přidáním vody ke zbytku, přidáním hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu) a extrahováním cílové sloučeniny, promytím extrahované organické vrstvy vodou, sušením bezvodým síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla odpařením. Je-li to nezbytné, získaná cílová sloučenina se čistí rekrytalizací, přesrážením nebo chromatograficky.

Metoda g je alternativním postupem pro přípravu sloučeniny (XXXI), která obsahuje amino zbytek jako substituent kruhu A meziproductu sloučeniny (XVIII) v Metodě A.

V postupu g1 se sloučenina (XXXI) připravuje reakcí sloučeniny (XXX) s dehydratačním činidlem v inertním rozpouštědle.

Použití rozpouštědla není zvlášť omezeno v případě, že neruší reakce a rozpouští určité množství výchozí látky. Jsou to například alifatické uhlovodíky jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen nebo xylén; halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, dichlormethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen; nebo ethery, jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylenglykol diethylether; estery jako methyl nebo ethylacetát; ketony jako aceton; amidy jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid; nebo sulfoxidy jako dimethylsulfoxid nebo sulforan. S výhodou jsou to ethery, amidy nebo sulfoxidy, výhodněji amidy (zvláště dimethylformamid).

Použitým dehydratačním činidlem je například oxidchlorid fosforečný, anhydrid kyseliny trifluoroctové, methansulfonylchlorid, p-toluensulfonylchlorid nebo oxid fosforečný, s výhodou oxidchlorid fosforečný.

Teplota reakce se mění v závislosti na výchozí látce nebo reagentech, ale probíhá obvykle při 30 až 100 °C, s výhodou mezi -10 až 30 °C.

Reakční časy se mění v závislosti na výchozí látce, reagentu nebo reakční teplotě, ale trvá obvykle mezi 5 minutami až 10 hodinami, s výhodou mezi 10 minutami až 3 hodinami.

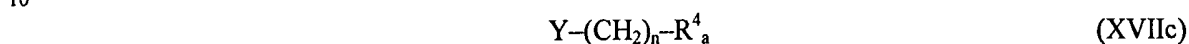
Po dokončení reakce se cílová sloučenina tohoto postupu izoluje z reakční směsi v souladu s obvyklými postupy. Cílová sloučenina se izoluje například odstraněním rozpouštědla odpařením, přidáním vody ke zbytku, přidáním hydrofobního rozpouštědla (např. benzenu, etheru, ethylacetátu) a extrahováním cílové sloučeniny, promytím extrahované organické vrstvy vodou, sušením bezvodým síranem hořečnatým a odstraněním rozpouštědla odpařením. Je-li to nezbytné, získaná cílová sloučenina se čistí rekrytalizací, přesrážením nebo chromatograficky.

Sloučenina II, která je aktivní složkou inhibitoru monoamin oxidázy je dobře popsána nebo připravena reakcí mezi sloučeninou (XVI) a sloučeninou obecného vzorce,



(kde X má stejný význam, jak bylo uvedeno dříve a R_a^4 je stejné jako R_a^2 s výjimkou toho, že amino zbytek a mono C_1-C_4 alkylamino zbytek jsou chráněny), podobně jako v postupu A4 a, je-li to požadováno, při odstranění chránicí skupiny amino nebo alkylamino skupiny v Postupu A5.

Dále sloučenina obsahující atom kyslíku v X ve sloučenině II se připravuje reakcí sloučeniny (XVI) se sloučeninou obecného vzorce,



(kde R_a^4 a Y mají stejný význam, jak bylo uvedeno výše), podobně jako v Postupu B1 a je-li to požadováno, při odstranění chránicí skupiny amino nebo alkylamino skupiny v Postupu A5.

Deriváty isoxazolu I a II předkládaného vynálezu jsou užitečné jako terapeutická činidla nebo profylaktická činidla pro Parkinsonovu nemoc, depresi a Alzheimerovu nemoc (zvláště pro Parkinsonovu nemoc) protože výborné inhibiční účinky monoaminoxidázy typu-A a typu-B (inhibice monoaminoxidázy typu-B je zvláště výhodná) a mimoto vykazují nízkou toxicitu.

Příklady provedení vynálezu

Předkládaný vynález je podrobně popsán v následujících částech s příklady, postupy a zkušebními metodami, ale neomezuje se pouze na tyto příklady.

Příklad 1

3-(2-Aminoethoxy)-5-chlor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) Ethyl 5-chlorsalicylát

K suspenzi kyseliny 5-chlorsalicylové (500 g) v ethanolu (2 l) byla za stálého míchání při teplotě místnosti přidána koncentrovaná kyselina sírová (40 ml). Po 12 hodinách varu směsi pod zpětným chladičem bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu. Organická vrstva byla promyta roztokem 10 % NaCl a 4 % NaHCO_3 a poté odpařena za sníženého tlaku a sušena bezvodým síranem hořečnatým. Po filtraci bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a bylo získáno 514 g, 88 % hmotn. produktu ve formě světle žlutého oleje.

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1680, 1475;

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1,42 (3H, t, $J = 7,3 \text{ Hz}$), 4,43 (2H, q, $J = 7,3 \text{ Hz}$), 6,93 (1H, d, $J = 7,3 \text{ Hz}$), 7,35 (1H, dd, $J = 7,3 \text{ Hz}$, $J = 2,5 \text{ Hz}$), 7,82 (1H, d, $J = 2,5 \text{ Hz}$), 11,80 (1H, s)

(b) 5-Chlorsalicylkarbohydroxamová kyselina

Hydroxylamin hydrochlorid (197 g) byl rozpuštěn ve vodě (400 ml) a ochlazen na 5°C . Poté byl přidán methanolický roztok (1,5 l) hydroxidu draselného (545 g) a za stálého míchání a teploty byl přikapán methanolický roztok (400 ml) ethyl 5-chlorsalicylátu (500 g). Směs byla 30 min míchána při teplotě mezi 5 až 10°C , poté 3 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek rozpuštěn v ledové vodě (6 l). Roztok byl okyselen kyselinou chlorovodíkovou na pH 2 a po odfiltrování vyloučených krystalů a promytí vodou bylo získáno 438 g, 93 % hmotn. produktu.

Teplota tání: $216 - 220^\circ\text{C}$

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 3127, 1618, 1577, 1523, 1492, 1413

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 6,96 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J = 7,3$ Hz, $J = 2,5$ Hz), 9,31 – 9,52 (1H, brs), 10,88 – 11,03 (1H, brs), 11,66 – 11,87 (1H, brs).

(c) 5-Chlor-3-hydroxy-1,2-benzisoxazol

5

K roztoku 5-chlorsalicylhydrokarbamové kyseliny (216 g) v tetrahydrofuranu (600 ml) byl při teplotě 10 až 20 °C po kapkách přidán thionylchlorid (100 ml). Po dvouhodinovém míchání při stejné teplotě byla reakční směs odpařena za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn v dioxanu (600 ml) a ochlazen na 0 až 5 °C. K reakční směsi byl přidán triethylamin (383 ml) a poté byla

10

míchána 1 hodinu při pokojové teplotě. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a ke zbytku byly přidány 3 l ledové vody. Směs byla okyselena koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 2a vyloučené krystaly byly odfiltrovány a promyty vodou. Produkt byl po rekrystalizaci z ethylacetátu získán ve výtěžku 172 g, 88 % hmotn. jako bezbarvé jehlovité krystaly.

15

Teplota tání: 219–222 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3400–2000, 1613, 1560, 1516;

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 7,43 – 7,22 (2H, m), 7,82 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 10,78 – 11,02 (1H, brs).

20

(d) 2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethanol

K roztoku 2-aminoethanolu (6,1 g) v tetrahydrofuranu a vodě (1:1, 100 ml) byl za chlazení ledem přidán di-t-butyldikarbonát (21,8 g). Reakční směs byla při stejné teplotě míchána 1 hodinu, poté při teplotě místnosti 5 hodin. K reakční směsi byl přidán ethylacetát (200 ml),

25

promyt vodou a organická vrstva byla sušena nad síranem hořečnatým. Po odfiltrování bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a produkt byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 15,3 g.

Rf: (cyklohexan: ethylacetát = 1:1): 0,35;

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,45 (9H, s), 2,35 – 2,50 (1H, brs), 3,29 (2H, q, $J = 5,3$ Hz), 3,71

30

(2H, q, $J = 5,3$ Hz), 4,85 – 5,05 (1H, brs).

(e) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-chlor-1,2-benzisoxazol

35

K roztoku trifenyfosfinu (0,87 g) v tetrahydrofuranu (10 ml) byl za míchání a chlazení ledem přikapán diethyl azodikarboxylát (0,57 g). Reakční směs byla při stejné teplotě míchána 10 minut. Poté byl k reakční směsi postupně přidán 2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethanol (0,48 g) a 5-chlor-3-hydroxy-1,2-benzisoxazol (0,51 g) a směs byla míchána za chlazení ledem 24 hodin. Za sníženého tlaku bylo odpařeno rozpouštědlo zbytek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu za eluce cyklohexan/ethylacetát (4/1). Produkt byl získán ve formě

40

bezbarvých krystalů o hmotnosti 0,7 g po krystalizaci z isopropyletheru.

Teplota tání: 106 – 107 °C;

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3376, 1706, 161, 1541, 1525

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,64 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,50 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,95 (1H, brs), 7,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,0$ Hz), 7,63 (1H, d,

45

$J = 2,0$ Hz).

(f) 3-(2-aminoethoxy)-5-chlor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

50

K 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-chlor-1,2-benzisoxazolu (0,50 g) byl přidán roztok 4N-kyseliny chlorovodíkové / 1,4 dioxanu (4 ml) a směs byla míchána při teplotě místnosti 15 minut. Po filtraci vyloučených krystalů a promytí 1,4-dioxanem byla cílová sloučenina získána ve formě bezbarvých krystalů ve výtěžku 0,38 g.

Teplota tání: 217 – 221 °C;

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3300–2400, 1612, 1534, 1519;

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 3,33 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,61 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,73 (2H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 8,28 (3H, brs).

5 Příklad 2

3-(2-Aminoethoxy)-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-1,2-benzisoxazol

10

Produkt byl získán ve výtěžku 68 % hmotn. z 3-hydroxy-1,2-benzisoxazolu a 2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethanolu stejným postupem jako v příkladu 1 (e).

Teplota tání: 106 – 107 °C.

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3326, 1716, 1707, 1615, 1536;

15

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,65 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,51 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,90 – 5,05 (1H, brs), 7,26 – 7,66 (4H, m).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

20

Produkt byl získán ve výtěžku 98 % hmotn. z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-1,2-benzisoxazol stejným postupem jako v příkladu 1 (f).

Teplota tání: 194 – 197 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3300–2400, 1614, 1541, 1521

25

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 3,60 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,94 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,41 – 7,80 (4H, m).

Příklad 3

30

3-(3-Aminopropoxy)-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(N-t-Butoxykarbonylamino)propanol

35

Produkt byl získán ve výtěžku (1,65 g) z 3-aminopropanolu (0,75 g) a di-t-butyldikarbonatu (2,18 g) stejným postupem jako v příkladu 1 (d).

Rf (cyklohexan : ethyl acetát = 1 : 1): 0,35

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,49 (9H, s), 1,70 (2H, q, $J = 5,9$ Hz), 2,85 – 2,95 (1H, brs), 3,33 (2H, q, $J = 5,9$ Hz), 3,70 (2H, q, $J = 5,9$ Hz), 4,65 – 4,90 (1H, brs).

40

(b) 3-(3-(N-t-Butoxykarbonylaminopropoxy)-1,2-benzisoxazol

Produkt byl získán ve výtěžku 75 % hmotn. z 3-hydroxy-1,2-benzisoxazolu a 3-(N-t-butoxykarbonylamino)propanolu stejným postupem jako v příkladu 1 (e).

Teplota tání: 59–60 °C;

45

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3383, 1690, 1613, 1539, 1521;

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,44 (9H, s), 2,05 – 2,13 (2H, m), 3,36 (2H, q, $J = 6,3$ Hz), 4,52 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 4,70 – 4,85 (1H, brs), 7,25 – 7,65 (4H, m).

(c) 3-(3-Aminopropoxy)-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

50

Produkt byl získán ve výtěžku 96 % hmotn. z 3-(3-(N-t-butoxykarbonylamino)propoxy)-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1 (f).

Teplota tání: 146 – 147 °C (za rozkladu);

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3300–2400, 1615, 1541, 1536;

NMR spektrum (D_2O) δ ppm: 2,29 – 2,36 (2H, m), 3,31 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 4,59 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 7,40 – 7,78 (4H, m).

5 Příklad 4

3-(4-Aminobutoxy)-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 4-(N-t-Butoxykarbonylamino)butanol

10

Produkt byl získán ve výtěžku (1,80 g) z 4-aminobutanolu (0,89 g) a di-t-butyldikarbonátu (2,18 g) stejným postupem jako v příkladu 1(d).

R_f (cyklohexan : ethyl acetát = 1 : 1): 0,35;

15 NMR spektrum ($CDCl_3$) δ ppm: 1,44 (9H, s), 1,55 – 1,65 (4H, m), 3,16 (2H, q, $J = 5,9$ Hz), 3,67 (2H, q, $J = 5,9$ Hz), 4,55 – 4,75 (1H, brs).

(b) 3-(4-(N-t-Butoxykarbonylamino)butoxy)-1,2-benzisoxazol

20 Produkt byl získán ve výtěžku 71 % hmotn. z 3-hydroxy-1,2-benzisoxazolu a 4-(N-t-butoxykarbonylamino)butanolu stejným postupem jako v příkladu 1(e).

IČ spektrum (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3321, 1701, 1615, 1539, 1509;

NMR spektrum ($CDCl_3$) δ ppm: 1,14 (9H, s), 1,62 – 1,74 (2H, m), 1,91 – 1,97 (2H, m), 3,15 – 3,27 (2H, brs), 4,46 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 4,55 – 4,70 (1H, brs), 7,24 – 7,66 (4H, m).

25 (c) 3-(4-Aminobutoxy)-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Produkt byl získán ve výtěžku 97 % hmotn. z 3-(4-(N-t-butoxykarbonylamino)butoxy)-1,2-benzisoxazol stejným postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 138 – 139 °C (za rozkladu);

30 IČ spektrum (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3300–2400, 1613, 1541;

NMR spektrum (D_2O) δ ppm: 1,88 – 1,97 (2H, m), 1,99 – 2,06 (2H, m), 3,14 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 4,50 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 7,39 – 7,78 (4H, m).

35 Příklad 5

3-(2-Aminoethoxy)-5-fluor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-fluor-1,2-benzisoxazol

40

Produkt byl získán ve výtěžku 60 % hmotn. z 5-fluor-3-hydroxy-1,2-benzisoxazolu a 2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethanolu stejným postupem jako v příkladu 1 (e).

IČ spektrum (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3338, 1707, 1623, 1543, 1534, 1504;

45 NMR spektrum ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,64 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,50 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,88 – 5,03 (1H, brs), 7,22 – 7,42 (3H, m).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-5-fluor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

50 Produkt byl získán ve výtěžku 98 % hmotn. z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-fluor-1,2-benzisoxazol ethanolu stejným postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 209 – 211 °C (za rozkladu);

IČ spektrum (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3300–2400, 1621, 1606, 1538, 1505;

NMR spektrum (D_2O) δ ppm: 3,59 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,73 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,42 – 7,58 (3H, m).

Příklad 6

3-(2-Aminoethoxy)-5-methoxy-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

5

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-methoxy-1,2-benzisoxazol

Produkt byl získán ve výtěžku 74 % hmotn. z 3-hydroxy-5-methoxy-1,2-benzisoxazolu a 2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethanolu stejným postupem jako v příkladu 1 (e).

10 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3255, 1698, 1615, 1540, 1508;

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,65 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 3,86 (3H, s), 4,50 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,90 – 5,05 (1H, brs), 6,98 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,15 (1H, dd, $J = 9,2$ Hz, $J = 2,6$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 9,2$ Hz).

15 (b) 3-(2-Aminoethoxy)-5-methoxy-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Produkt byl získán ve výtěžku 96 % hmotn. z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-methoxy-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1 (f).

Teplota tání: 210–212 °C (za rozkladu);

20 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3300–2400, 1606, 1538, 1521, 1505;

NMR spektrum (D_2O) δ ppm: 3,59 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,90 (3H, s), 4,71 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J = 9,2$ Hz, $J = 2,6$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 9,2$ Hz).

25 Příklad 7

3-(2-Aminoethoxy)-5-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) Ethyl 5-methylsalicylát.

30

Produkt byl získán ve výtěžku 84 % hmotn. z 5-methylsalicylové kyseliny stejným postupem jako v příkladu 1 (a).

(b) 5-Methylsalicylkarbohydroxamová kyselina.

35

Produkt byl získán ve výtěžku 94 % hmotn. z ethyl 5-methylsalicylátu a hydroxylamin hydrochloridu benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1 (b).

Teplota tání: 172–175 °C za rozkladu;

40 NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2,22 (3H, s), 6,78 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,50 (1H, s), 9,25 (1H, s), 11,33 (1H, s), 11,95 (1H, s).

(c) 3-Hydroxy-5-methyl-1,2-benzisoxazol

Produkt byl získán ve výtěžku 94 % hmotn. z 5-methylsalicylkarbohydroxamové 1(c).

45 Teplota tání 95–97 °C;

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 2,45 (3H, s), 7,13–7,43 (3H, m), 9,02–9,15 (1H, brs).

(d) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-methyl-1,2-benzisoxazol

50 Produkt byl získán ve výtěžku 69 % hmotn. z 3-hydroxy-5-methyl-1,2-benzisoxazolu a 2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy kyseliny stejným postupem jako v příkladu 1 (e).

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3367, 1717, 1614, 1538–1522;

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 2,45 (3H, s), 3,64 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,50 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,90–5,05 (1H, brs), 7,31–7,52 (3H, m).

(e) 2-(Aminoethoxy)-5-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Produkt byl získán ve výtěžku 97 % hmotn. z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-methyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1 (f).

Teplota tání: 218–220 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300–2400, 1625, 1612, 1536, 1502;

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 2,43 (3H, s), 3,26–3,41 (2H, m), 4,60 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,48–7,55 (3H, m), 8,32 (3H, brs).

Příklad 8

3-(2-(Aminoethoxy)-5-nitro-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-nitro-1,2-benzisoxazol

Produkt byl získán ve výtěžku 74 % hmotn. z 3-hydroxy-5-nitro-1,2-benzisoxazolu a 2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethanolu podobnou reakcí (s prodloužením doby reakce o další tři hodiny) a zpracováním jako v příkladu 1(e).

Teplota tání: 136–137 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3346, 1688, 1624, 1555, 1531,

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,67 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,55 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,87–5,05 (1H, brs), 7,56 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,46 (1H, dd, $J = 9,2$ Hz, $J = 2,2$ Hz), 8,62 (1H, d, $J = 2,2$ Hz).

(b) 3-(2-(Aminoethoxy)-5-nitro-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Produkt byl získán ve výtěžku 99 % hmotn. z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-nitro-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 228–231 °C (za rozkladu);

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300–2400, 1620, 1543, 1519;

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 3,36 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,66 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,93 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,4 (3H, brs), 8,54 (1H, dd, $J = 9,2$ Hz, $J = 2,2$ Hz), 8,74 (1H, d, $J = 2,2$ Hz).

Příklad 9

3-(2-(Aminoethoxy)-7-chlor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-chlor-1,2-benzisoxazol

Produkt byl získán ve výtěžku 62 % hmotn. z 3-hydroxy-7-chlor-1,2-benzisoxazolu a 2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethanolu stejným postupem jako v příkladu 1(e).

Teplota tání: 64–65 °C;

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3355, 1714, 1690, 1615, 1556, 1538;

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,65 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,53 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,87–5,03 (1H, brs), 7,23 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz), 7,52–7,58 (2H, m).

(b) 3-(2-(Aminoethoxy)-7-chlor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Produkt byl získán ve výtěžku 98 % hmotn. z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-chlor-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 198–200 °C (za rozkladu);

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300–2400, 1616, 1599, 1541, 1516

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 3,35 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,65 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,34 (3H, brs).

5

Příklad 10

3-(2-Aminoethoxy)pyrido(3,2-d)isoxazol hydrochlorid a

3-(2-Aminoethoxy)pyrido(3,2-d)isoxazol dihydrochlorid

10

(a) Methyl 2-chlornikotinát.

K suspenzi kyseliny 2-chlornikotinové (15,75 g) v ethylacetátu (200 ml) byl za míchání při teplotě místnosti přidán přebytek diazomethanu (etherový roztok). Reakční směs byla při stejné teplotě míchána 30 minut. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu za přidání aktivního uhlí. Produkt (15,5 g) byl získán filtrací směsi a odpařením za sníženého tlaku.

20

(b) 2-Chloropyridi-3-karbohydroxamová kyselina.

K roztoku hydroxylaminhydrochloridu (6,75 g) ve vodě (25 ml) byl za míchání a chlazení ledem přidán roztok hydroxidu sodného (7,65 g hydroxidu sodného v 50 ml vody). K tomuto roztoku byl přidán 2-chlornikotinát (15,5 g) v methanolu. Po 2,5 hodinách míchání při teplotě místnosti bylo pH upraveno na hodnotu 3,5 za chlazení ledem pomocí 6N kyseliny chlorovodíkové. Po jedné hodině byl produkt (11,0 g) získán filtrací vyloučených krystalů a promytí vodou a poté směsí methanol-ether (1:1).

Teplota tání: 179 °C;

IČ spektrum (Nujol) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3154, 1645, 1580;

NMS spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 7,34 (1H, dd, $J = 7,5$ Hz, $J = 5,0$ Hz), 7,80 (1H, dd, $J = 7,5$ Hz, 2,0 Hz), 8,42 (1H, dd, $J = 5,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz), 9,30 (1H, s), 11,00 Hz (1H, s).

(c) 3-Hydroxypyrido(3,2-d)isoxazol

K 10 % hmotn. vodného roztoku hydroxidu sodného (26 ml) byla přidána 2-chlorpyridin-3-karbohydroxamová kyselina (2,60 g) a směs byla refluxována 30 minut. Poté bylo pH za chlazení ledem upraveno 6N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu 2,0 reakční směs byla poté nechána stát při stejné teplotě 30 minut. Produkt (1,68 g) byl získán po filtraci vyloučených krystalů a promytí vodou a poté směsí methanol-ether (1:1).

Teplota tání: 258 °C;

IČ spektrum (Nujol) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 2750–2050, 1620, 1600;

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 7,40 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 5,0$ Hz), 8,40–8,70 (2H, m).

(d) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)pyrido(3,2-d)isoxazol

Produkt byl získán ve výtěžku 61 % hmotn. z 3-hydroxypyrido(3,2-d)isoxazolu a 2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethanolu stejným postupem jako v příkladu 1(e).

Teplota tání: 127–128 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3335, 1716, 1707, 1615, 1605, 1537;

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,65 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,54 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,85–5,05 (1H, brs), 7,31 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 4,6$ Hz), 8,06 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,5$ Hz), 8,61 (1H, dd, $J = 4,6$ Hz, $J = 1,5$ Hz),

(e) 3-(2-Aminoethoxy)pyrido(3,2-d)isoxazol dihydrochlorid

Produkt byl získán ve výtěžku 99 % hmotn. z

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)pyrido(3,2-d)isoxazol stejným postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 204–210 °C (za rozkladu),

5 IČ spektrum (KBr); $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300–2400, 1606, 1538, 1508;

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 3,35 (2H, td, $J = 5,1$ Hz, $J = 5,1$ Hz), 4,65 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,54 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 4,6$ Hz), 8,34 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,5$ Hz), 8,34 (3H, brs), 8,70 (1H, dd, $J = 4,6$ Hz, $J = 1,5$ Hz).

10 (f) 3-(2-Aminoethoxy)pyrido(3,2-d)isoxazol hydrochlorid

K roztoku 3-(2-aminoethoxy)pyrido(3,2-d)isoxazol dihydrochloridu ve vodě (10 ml) byl za míchání a chlazení ledem přidán vodný 1N roztok hydroxidu sodného (16 ml) a směs byla při této teplotě míchána 5 minut. Reakční směs byla odpařena za sníženého tlaku a produkt (3,2 g,

15 94 % hmotn.) byl získán jako bezbarvé krystaly po rekrystalizaci ze směsi methanol–voda (1:1). Teplota tání: 210–213 °C (za rozkladu);

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3012, 3003, 2968, 2899, 2845, 2803, 2752, 1636, 1615, 1606, 1538, 1509,

20 NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 3,35 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,65 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,54 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 4,6$ Hz), 8,34 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,5$ Hz), 8,36 (3H, brs), 8,70 (1H, dd, $J = 4,6$ Hz, $J = 1,5$ Hz).

Příklad 11

25

3-(2-Aminoethoxy)-6-chlor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-6-chlor-1,2-benzisoxazol

30 Produkt byl získán ve výtěžku 66 % hmotn. z 3-hydroxy-6-chlor-1,2-benzisoxazolu a 2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethanolu stejným přístupem jako v příkladu 1(e).

Teplota tání: 95–96 °C;

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3398, 1698, 1614, 1541, 1519

35 NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,64 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,50 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,88–5,02 (1H, brs), 7,27 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,5$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 8,4$ Hz).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-6-chlor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

40 Produkt byl získán ve výtěžku 97 % hmotn. z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-6-chlor-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1 (f).

Teplota tání: 198–202 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300–2400, 1612, 1537

45 NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 3,34 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,62 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,5$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,36 (3H, brs).

Příklad 12

50

3-(2-Aminoethoxy)-5,7-dichlor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5,7-dichlor-1,2-benzisoxazol

Produkt byl získán ve výtěžku 68 % hmotn. z 3-hydroxy-5,7-dichlor-1,2-benzisoxazolu a 2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethanolu stejným postupem jako v příkladu 1(e).

Teplota tání: 94–95 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3359, 1678, 1542, 1524

- 5 NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,64 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,51 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,85–5,00 (1H, brs), 7,54 (2H, d, $J = 1,0$ Hz).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-5,7-dichlor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

- 10 Produkt byl získán ve výtěžku 92 % hmotn. z 3-(2-N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5,7-dichlor-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 198–203 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300–2400, 1600, 1541, 1514

- 15 NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,34 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,63 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,31 (3H, brs).

Příklad 13

- 20 3-(2-Aminoethoxy)-7-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-methyl-1,2-benzisoxazol

- 25 Produkt byl získán ve výtěžku 66 % hmotn. z 3-hydroxy-7-methyl-1,2-benzisoxazolu a 2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethanolu stejným postupem jako v příkladu 1(e).

Teplota tání: 54–55 °C;

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3332, 1713, 1699, 1615, 1539, 1506

- 30 NMR spektrum (CDCl_3) δ pm: 1,46 (9H, s), 2,51 (3H, s), 3,65 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,51 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,90–5,06 (1H, brs), 7,15–7,47 (3H, m).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-7-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

- 35 Produkt byl získán ve výtěžku 96 % hmot. z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-methyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 195–197 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300–2400, 1614, 1545, 1520, 1505

- 40 NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2,47 (3H, s), 3,34 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,62 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,28–7,61 (3H, m).

Příklad 14

3-(2-Aminoethoxy)-6-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

- 45 (a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-6-methyl-1,2-benzisoxazol

Produkt byl získán ve výtěžku 64 % hmotn. z 3-hydroxy-6-methyl-1,2-benzisoxazolu a 2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethanolu stejným postupem jako v příkladu 1 (e)

Teplota tání: 128–129 °C

- 50 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3331, 1718, 1708, 1629, 1613, 1534;

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 2,50 (3H, s), 3,65 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,49 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,90–5,05 (1H, brs), 7,10 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,50 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-6-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Produkt byl získán ve výtěžku 92 % hmotn. z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-6-methyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1 (f).

Teplota tání: 207–212 °C (za rozkladu)

5 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300–2400, 1618, 1600, 1533

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 2,48 (3H, s), 3,33 (2Ht, $J = 5,1$ Hz), 4,59 (2H, t, $3=5,1$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,46 (1H, s), 7,65 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,33 (3H, brs).

10 Příklad 15

3-(2-Aminoethoxy)-5-brom-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-brom-1,2-benzisoxazol

15

Produkt byl získán ve výtěžku 67 % hmotn. z 3-hydroxy-5-brom-1,2-benzisoxazolu a 2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethanolu stejným postupem jako v příkladu 1(c).

Teplota tání: 123–124 °C;

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3313, 1699, 1683, 1611, 1545,

20 NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,64 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,50 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,85–5,00 (1H, brs), 7,33 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,62 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, $J = 1,9$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-5-brom-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

25

Produkt byl získán ve výtěžku 95 % hmotn. z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-brom-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 220–224 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300–2400, 1611, 1535, 1516

30 NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 3,38 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,61 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,83 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, $J = 1,9$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 8,25 (3H, brs).

Příklad 16

35

3,5-Dichlor-1,2-benzisoxazol

K suspenzi 5-chlor-3-hydroxy-1,2-benzisoxazolu (100 g) v chloridu fosforu (80 ml) byl za míchání během jedné hodiny při teplotě místnosti přidán pyridin (48 ml) a směs byla poté refluxována 5 hodin. Reakční směs byla nalita do ledové vody (500 ml) a extrahována ethylacetátem a spojené extraktory byly sušeny bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a produkt (102 g, 92 % hmotn.) byl získán rekrystalizací zbytku z petroletheru jako bezbarvé jehly.

Teplota tání: 43–44 °C

45 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 1468, 1419, 1285

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 7,59 (2H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,70 (1H, brs).

Příklad 17

3-(2-Aminoethoxy)-5-fluor-4-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

5 (a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-fluor-1,2-benzisoxazol

K roztoku trifenylfosfinu (0,87 g) v tetrahydrofuranu (20 ml) byl přidán diethyl azidikarboxylát (0,57 g) při 5 °C a směs byla míchána při této teplotě 15 minut. Poté byl přidán 5-fluor-3-hydroxy-1,2-benzisoxazol (0,46 g) a směs byla míchána při této teplotě 15 minut. Poté byl
10 přidán N-terc.butoxykarbonyl ethanolamin (0,48 g) a směs byla při teplotě místnosti míchána 24 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu za eluce směsí cyklohexan/ethylacetát (9/1).

Bylo získáno 0,53 g, 60 % hmotn. produktu jako bezbarvého prášku.

Teplota tání: 104–105 °C

15 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3338, 1707, 1623, 1543, 1534, 1504NMR spektrum (CDCl_3): δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,64 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,50 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,95 (1H, brs), 7,22–7,42 (3H, m).

20 (b) 3-(2-N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy-5-fluor-4-methyl-1,2-benzisoxazol

K roztoku 3-(2-(N-t-butoxykarbonylaminoethoxy)-5-fluor-1,2-benzisoxazolu (0,27 g) v tetrahydrofuranu (10 ml) byl přidán po kapkách, za míchání, při teplotě –70 °C a pod dusíkovou atmosférou lithium diisopropylamin (1,1 ml, 1,5M roztok v cyklohexanu) a směs byla při této teplotě míchána 15 minut. Poté byl přidán methyl jodid (0,13 g). Po 15 minutách míchání při
25 –70 °C byla teplota zvýšena na 0 °C. Směs byla nalita do ledové vody (40 ml), dvakrát extrahována ethylacetátem (vždy 40 ml) a spojené extrakty byly sušeny nad bezvodým síranem hořečnatým a odfiltrovány. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu za eluce směsí cyklohexan/ethylacetát (9/1). Bylo získáno 0,22 g, 94 % hmotn. produktu jako bezbarvého prášku.

30 Teplota tání: 124–127 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3353, 1688, 1539, 1505NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,45 (9H, s), 2,50 (3H, d, $J = 2,0$ Hz), 3,65 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,49 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,88 (1H, brs), 7,15–7,30 (2H, m).

35 (c) 3-(2-Aminoethoxy)-5-fluor-4-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-fluor-4-methyl-1,2-benzisoxazol (0,15 g), byl rozpuštěn ve 4N kyselině chlorovodíkové v dioxanu (1,4 ml) a míchán 15 minut. Reakční směs
40 byl odpařena za sníženého tlaku a vyloučené krystaly byly odfiltrovány. Produkt (0,13 g, 98 % hmotn.) byl získán jako bezbarvý prášek po promytí krystalů ethylacetátem (3 ml).

Teplota tání 213–215 °C (za rozkladu);

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300–2400, 1630, 1583, 1537, 1505NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2,51 (3H, d, $J = 2,0$ Hz), 3,34 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,62 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,45–7,55 (2H, m), 8,33 (3H, brs).

45

Příklad 18

3-(2-Aminoethoxy)-4-karbamoyl-5-fluor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

50

(a) 3-(2-N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy-4-karboxy-5-fluor-1,2-benzisoxazol

K roztoku 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-fluor-1,2-benzisoxazolu (0,30 g) v tetrahydrofuranu (20 ml) byl přidán po kapkách, pod dusíkem při –70 °C lithium diisopropylamid

- (1,4 ml, 1,5M roztok v cyklohexanu) a směs byla při této teplotě míchána 15 minut. Po dobu 10 minut byl do směsi uváděn plynný oxid uhličitý, poté byla směs ohřata na 0 °C. Směs byla nalita do ledové vody (40 ml), dvakrát extrahována diethyletherem (vždy 40 ml). Vodná vrstva byla oddělena a pomocí dihydrogenfosforečnanu draselného bylo pH upraveno na hodnotu 4.
- 5 Poté byla vodná vrstva dvakrát extrahována ethylacetátem (vždy 40 ml). Spojené extrakty byly sušeny nad bezvodým síranem hořečnatým, odfiltrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Bylo získáno 0,31 g, 90 % hmotn. produktu ve formě bezbarvého oleje.
- IČ spektrum (KBr): $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3474, 3358, 3326, 3194, 1683, 1673, 1611, 1583, 153;
- NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,38 (9H, s), 3,62 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,52 (2H, t, $3=5,1$ Hz),
- 10 5,27 (1H, brs), 6,04 (1H, brs), 6,40 (1H, brs), 7,34 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 9,1$ Hz, $J = 3,6$ Hz).

(b) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-(karbamoyl-5-fluor-1,2-benzisoxazol

- 15 K roztoku 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-karboxy-5-fluor-1,2-benzisoxazolu (0,31 g) v tetrahydrofuranu (20 ml) byl přidán isobutyl chlorkarbonats (0,14 g) a triethylamin (0,11 g) za míchání, při 5 °C a směs byla poté míchána 15 minut. K reakční směsi byl přidán roztok tetrahydrofuranu nasycený amoniakem (nasycený při teplotě místnosti, 5 ml) a směs byla míchána 15 minut. Reakční směs byla nalita do ledové vody (40 ml), extrahována diethyletherem
- 20 (dvakrát 40 ml) a spojené extrakty byly sušena nad bezvodým síranem hořečnatým a odfiltrovány. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu za eluce cyklohexan/ethylacetát (4/1). Bylo získáno 0,24 g, 78 % hmotn. produktu jako bezbarvého prášku.
- Teplota tání: 63–65 °C;
- 25 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3473, 3359, 3327, 3195, 1683, 1673, 1612, 1538, 1503;
- NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,38 (9H, s), 3,62 (2H, q, $J = 5,1$ Hz); 4,52 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 5,27 (1H, brs), 6,04 (1H, brs), 6,40 (1H, brs), 7,34 (1H, t, $J = 9,5$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 9,5$ Hz, $J = 3,6$ Hz).

- 30 (c) 3-(2-Aminoethoxy)-4-karbamoyl-5-fluor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

- Produkt (20 mg, 99 % hmotn.) byl získán jako bezbarvý prášek z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-karbamoyl-5-fluor-1,2-benzisoxazolu (25 mg) a 4N kyseliny chlorovodíkové v dioxanu (0,2 ml) stejným postupem jako v příkladu 17(c).
- 35 Teplota tání: 201–205 °C (za rozkladu)
- IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3382, 3400–2400, 1656, 1605, 1590, 1543
- NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,30 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,62 (2H, t, $3 = 5,1$ Hz), 7,63 (1H, t, $J = 9,5$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 9,5$ Hz, $J = 3,6$ Hz), 7,86 (1H, brs), 8,19 (4H, brs).

- 40 Příklad 19

3-(2-Aminoethoxy)-4-kyano-5-fluor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

- 45 (a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-kyano-5-fluor-1,2-benzisoxazol

- K roztoku 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-karbamoyl-5-fluor-1,2-benzisoxazolu (0,25 g) v dimethylformamidu (2,0 ml) byl za míchání při 5 °C přidán oxid fosforylu (0,12 g) a směs byla při této teplotě míchána 15 minut. Reakční směs byla nalita do ledové vody (20 ml) a
- 50 extrahována ethylacetátem (dvakrát 20 ml) a spojené extrakty byly sušeny nad bezvodým síranem hořečnatým a odfiltrovány. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu za eluce cyklohexan/ethylacetát (4/1). Bylo získáno 0,20 g 87 % hmotn. produktu jako bezbarvého prášku.
- Teplota tání: 116–117 °C;

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3368, 2240, 1702, 1532, 1507

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,45 (9H, s), 3,67 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,54 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 5,05 (1H, brs), 7,43 (1H, t, $J = 9,5$ Hz), 7,68 (1H, dd, $J = 9,5$ Hz, $J = 3,6$ Hz),

5 (b) 3-(2-Aminoethoxy)-4-kyano-5-fluor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Produkt (0,12 g, 96 % hmotn.) byl získán jako bezbarvý prášek z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-kyano-5-fluor-1,2-benzisoxazolu (0,17 g) a 4N kyseliny chlorovodíkové v dioxanu (1,3 ml) stejným postupem jako v příkladu 17(c).

10 Teplota tání: 190–193 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300–2400, 2240, 1607, 1541, 1505

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,34 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,72 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 7,91 (1H, t, $J = 9,5$ Hz), 8,19 (1H, dd, $J = 9,5$ Hz, $J = 3,7$ Hz), 8,30 (3H, brs).

15

Příklad 20

3-(2-Aminoethoxy)-5-fluor-4-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

20 (a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-fluor-4-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazol

K roztoku 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-karboxy-5-fluor-1,2-benzisoxazolu (0,31 g) v diethyletheru (20 ml) byl při 5 °C přidán roztok diazomethanu v diethyletheru dokud směs nezežloutla a poté byla směs míchána 15 minut. Reakční směs byla odpařena za sníženého tlaku, produkt (0,32 g, 100 % hmotn.) byl získán jako olej.

25

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3457, 1733, 1713, 1541, 1504

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,62 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,01 (3H, s), 4,49 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 5,08 (1H, brs), 7,35 (1H, t, $J = 9,5$ Hz), 7,52 (1H, dd, $J = 9,5$ Hz, $J = 3,6$ Hz).

30 (b) 3-(2-Aminoethoxy)-5-fluor-4-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Produkt (0,15 g, 97 % hmotn.) byl získán jako bezbarvý prášek z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-fluor-4-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazolu (0,18 g) a 4N kyseliny chlorovodíkové v dioxanu (1,3 ml) stejným postupem jako v příkladu 17(c).

35

Teplota tání: 168–170 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300–2400, 1729, 1584, 1539, 1501;

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,31 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,96 (3H, s), 4,62 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,73 (2H, t, $J = 9,5$ Hz), 7,96 (2H, dd, $J = 9,5$ Hz, $J = 3,6$ Hz), 8,23 (3H, brs).

40

Příklad 21

3-(2-Aminoethoxy)-5-fluor-4-methylthio-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

45 (a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-fluor-4-methylthio-1,2-benzisoxazol

K roztoku 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-fluor-1,2-benzisoxazolu (0,30 g) v tetrahydrofuranu (20 ml) byl při –70 °C, za míchání, pod dusíkovou atmosférou přikapán lithium diisopropylamin (1,50 ml, 1,5M roztok v hexanu), po 15 minutách míchání při této teplotě byl přidán dimethyldisulfid (0,21 g). Směs byla míchána 15 minut při –70 °C, poté teplota vzrostla na 0 °C. Směs byla nalita do ledové vody (40 ml), dvakrát extrahována ethylacetátem (vždy 40 ml) a spojené extrakty byly sušeny nad bezvodým síranem hořečnatým a odfiltrovány. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu za

50

eluce směsí cyklohexan/ethylacetát (9/1). Bylo získáno 0,32 g, 94 % hmotn. produktu jako bezbarvého prášku.

Teplota tání: 91–92 °C;

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3355, 1694, 1618, 1540;

- 5 NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 1,45 (9H, s), 2,60 (3H, d, J = 2,1 Hz), 3,67 (2H, q, J = 5,1 Hz), 4,50 (2H, t, J = 5,1 Hz), 5,04 (1H, brs), 7,20–7,30 (2H, m).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-5-fluor-4-methylthio-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

- 10 Produkt (0,15 g, 99 % hmotn.) byl získán jako bezbarvý prášek z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-fluor-4-methylthio-1,2-benzisoxazolu (0,18 g) a 4N kyseliny chlorovodíkové v dioxanu (1,3 ml) stejným postupem jako v příkladu 17 (c).

Teplota tání: 183–185 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3400–2400, 1617, 1592, 1535;

- 15 NMR spektrum (KBr) δ ppm: 2,57 (3H, d, J = 1,4 Hz), 3,35 (3H, t, J = 5,1 Hz), 4,64 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,59 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 9,5 Hz, J = 3,6 Hz), 8,24 (3H, brs).

Příklad 22

20

3-(2-Aminoethoxy)-4-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid a

3-(2-Aminoethoxy)-7-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy-1,2-benzisoxazol

25

K roztoku trifenyolfosfinu (0,95 g) v tetrahydrofuranu (20 ml) byl za míchání při 5 °C přidán diethylazodikarboxylát (0,63 g), poté byla směs míchána při této teplotě 15 minut. K reakční směsi byl přidán 3-hydroxy-1,2-benzisoxazol (0,45 g) a směs byla míchána 15 minut. Poté byl přidán N-t-butoxykarbonyl ethanolamin (0,53 g) a směs byla míchána při teplotě místnosti 24 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu za eluce směsí cyklohexan/ethylacetát (9/1). Bylo získáno 0,63 g, 68 % hmotn. produktu.

30

Teplota tání: 106–107 °C;

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3326, 1716, 1707, 1615, 1536,

- 35 NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,65 (2H, q, J = 5,1 Hz), 4,51 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,90–5,05 (1H, brs), 7,26–7,66 (4H, m).

(b) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazol a 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazol

40

K roztoku 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-1,2-benzisoxazolu (0,28 g) v tetrahydrofuranu (30 ml) byl přidán –70 °C, za míchání, pod dusíkem přikapáno butyl lithium (1,40 ml, 1,6M roztok v hexanu) a směs byla při této teplotě míchána 15 minut. Po dobu 10 minut byl do směsi uváděn plynný oxid uhličitý a poté byla teplota zvýšena na 0 °C. Reakční směs byla nalita do ledové vody (40 ml) a promyta diethyletherem (dvakrát 40 ml). Vodná vrstva byla oddělena a po úpravě pH na hodnotu 4 pomocí dihydrogenfosforečnanu draselného byla dvakrát extrahována ethylacetátem (vždy 40 ml). Spojené extrakty byly sušeny bezvodým síranem hořečnatým a odfiltrovány. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-karboxy-1,2-benzisoxazol a 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-karboxy-1,2-benzisoxazol byly získány jako olejovitá směs (0,32 g, 92 % hmotn.).

50

Tato směs byla poté rozpuštěna v diethyletheru (15 ml) a po ochlazení na 5 °C byl přikapán roztok diazomethanu v etheru dokud směs nezežloutla, poté byla směs míchána při této teplotě 15 minut. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn kolonovou

chromatografií na silikagelu za eluce cyklohexan/ethylacetát (4/1). Byl získán 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazol (0,15 g, 45 % hmotn.) a 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazol (0,08 g, 24 % hmotn.) jako bezbarvé prášky.

5

Údaje pro 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazol

Teplota tání: 95–96 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3397, 1705, 1601, 1533, 1524, 1503

10 NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,66 (2H, q, J = 5,1 Hz), 3,99 (3H, s), 4,51 (2H, t, J = 5,1 Hz), 5,29 (1H, brs), 7,55–7,65 (2H, m), 7,85 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Údaje pro 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazol

Teplota tání: 90–91 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3387, 1718, 1693, 1620, 1610, 1552, 1525

15 NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,66 (2H, q, J = 5,1 Hz), 4,03 (3H, s), 4,54 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,96 (1H, brs), 7,37 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,23 (3H, d, J = 8,0 Hz).

(c) 3-(2-Aminoethoxy)-4-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

20

Produkt (0,08 g, 100 % hmotn.) byl získán jako bezbarvý prášek z

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazolu (0,10 g) a 4N kyseliny chlorovodíkové v dioxanu (1,0 ml) stejným postupem jako v příkladu 17(c).

Teplota tání: 169–172 °C (za rozkladu)

25 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3300–2400, 1718, 1601, 1525, 1499

NMR spektrum (DMSO-d₆) δ ppm: 3,34 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,93 (3H, s), 4,62 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,75–7,85 (2H, m), 7,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,23 (3H, brs).

(d) 3-(2-Aminoethoxy)-7-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

30

Uvedená sloučenina (0,06 g, 100 % hmotn.) byla získána jako bezbarvý prášek z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-(methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazolu (0,08 g) a 4N kyseliny chlorovodíkové v dioxanu (1,0 ml) stejným postupem jako v příkladu 17(c).

Teplota tání: 211–213 °C (za rozkladu)

35 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3300–2400, 1730, 1719, 1618, 1608, 1550, 1502;

NMR spektrum (DMSO-d₆) δ ppm: 3,36 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,95 (3H, s), 4,65 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,56 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,30 (3H, brs).

40 Příklad 23

3-(2-Aminoethoxy)-4-karbamoyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid a 3-(2-Aminoethoxy)-7-karbamoyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

45 (a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonviamino)ethoxy)-4-karbamoyl-1,2-benzisoxazol a

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-karbamoyl-1,2-benzisoxazol

50 K roztoku 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-1,2-benzisoxazolu (0,55 g) v tetrahydrofuranu (30 ml) byl při –70 °C, za míchání, pod dusíkovou atmosférou přikapáno butyl lithium (3,0 ml, 1,6M roztok v hexanu) a směs byla při této teplotě míchána 15 minut. Po dobu 10 minut byl do reakční směsi uváděn oxid uhličitý a teplota byla zvýšena na 0 °C. Reakční směs byla nalita do ledové vody (40 ml) a promyta diethyletherem (dvakrát po 40 ml). Vodná vrstva byla oddělena, pH bylo pomocí dihydrogenfosforečnanu draselného upraveno na hodnotu 4, poté byla

extrahována ethylacetátem (dvakrát po 40 ml). Spojené extrakty byly sušeny nad bezvodým síranem hořečnatým, odfiltrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Byl získán 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-karboxy-1,2-benzisoxazol a 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-karboxyl-1,2-benzisoxazol jako bezbarvá olejovitá směs (0,48 g).

5 Získaná směs byla rozpuštěna v tetrahydrofuranu (30 ml) a k tomuto roztoku byl za míchání, při teplotě 5 °C přidán isobutyl chlorokarbonát (0,23 g) a triethylamin (0,18 g) a směs byla při této teplotě míchána 15 minut. Následovalo přidání roztoku tetrahydrofuranu nasyceného amoniakem (nasycení při teplotě místnosti, 5 ml) a míchání po dobu 15 minut. Směs byla nalita do ledové
10 vody (40 ml), dvakrát extrahována ethylacetátem (vždy 40 ml) a spojené extrakty byly sušeny nad bezvodým síranem hořečnatým a odfiltrovány. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu za eluce směsí cyklohexan/ethylacetát (4/1). Byl získán

15 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-karbamoyl-1,2-benzisoxazol (0,30 g, 47 % hmotn.) a 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-karbamoyl-1,2-benzisoxazol (0,17 g, 26 % hmotn.) jako bezbarvé prášky.

Údaje pro 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-karbamoyl-1,2-benzisoxazol

20 Teplota tání: 119–120 °C;

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3488, 3443, 3358, 3196, 1688, 1663, 1610, 1592, 1533;

NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 1,42 (9H, s), 3,70 (2H, q, J = 5,1 Hz), 4,62 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,93 (1H, brs), 5,91 (1H, brs), 7,60–7,70 (2H, m), 7,79 (1H, brs), 8,14 (1H, d, J = 7,0 Hz).

25 Údaje pro 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-karbamoyl-1,2-benzisoxazol

Teplota tání: 151–153 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3463, 3396, 3353, 3304, 3232, 3182, 1716, 1680, 1618, 1544,

NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,67 (2H, q, J = 5,1 Hz), 4,54 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,97 (1H, brs), 5,95 (1H, brs), 7,14 (1H, brs), 7,44 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,83 (1H, d, J = 7,0 Hz),

30 8,35 (1H, d, J = 7,0 Hz).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-4-karbamoyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

35 Uvedená sloučenina (0,8 g, 100 % hmotn.) byla získána jako bezbarvý prášek z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-karbamoyl-1,2-benzisoxazolu (0,10 g) a 4N kyseliny chlorovodíkové v dioxanu (1,0 ml) stejným postupem jako v příkladu 17(c).

Teplota tání: 210–213 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3383, 3300–2400, 1656, 1605, 1590, 1543;

40 NMR spektrum (DMSO-d₆): 3,57 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,64 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,71 (1H, brs), 7,73 (1H, dd, J = 9,0 Hz, J = 7,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,99 (1H, brs), 8,21 (3H, brs).

(c) 3-(2-Aminoethoxy)-7-karbamoyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

45 Uvedená sloučenina (0,04 g, 100 % hmotn.) byla získána jako bezbarvý prášek z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-karbamoyl-1,2-benzisoxazolu (0,05 g) a 4N kyseliny chlorovodíkové v dioxanu (1,0 ml) stejným postupem jako v příkladu 17(c).

Teplota tání: 227–230 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3461, 3180, 3300–2400, 1675, 1618, 1596, 1747

50 NMR spektrum (DMSO-d₆) δ ppm: 3,34 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,65 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,50 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,77 (1H, brs), 7,83 (1H, brs), 7,95 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,31 (3H, brs).

Příklad 24

3-(2-Aminoethoxy)-4-kyano-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

- 5 (a) 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-karbamoyl-1,2-benzisoxazolu (0,15 g) v diethylformamidu (1,5 ml) byl za míchání při 5 °C přidán chlorid fosforylu (0,09 g), směs byla při této teplotě míchána 15 minut. Reakční směs byla nalita do ledové vody (20 ml), extrahována ethylacetátem (dvakrát 20 ml) a spojené extrakty byly sušeny bezvodým síranem hořečnatým. Po filtraci bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu za eluce směsí cyklohexan/ethylacetát (4/1). Bylo získáno 0,13 g
- 10 93 % hmotn. uvedené sloučeniny jako bezbarvého prášku.

Teplota tání: 116–117 °C,

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3370, 2232, 1701, 1601, 1530,

- 15 NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,45 (9H, s), 3,69 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,55 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 5,08 (1H, brs), 7,60–7,75 (3H, m).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-4-kyano-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

- Uvedená sloučenina (0,08 g, 100 % hmotn.) byla získána jako bezbarvý prášek z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-kyano-1,2-benzisoxazolu (0,10 g) a 4N kyseliny chlorovodíkové v dioxanu (1,0 ml) stejným postupem jako v příkladu 17(c).
- 20

Teplota tání: 210–213 °C (za rozkladu)

IČ spektrum KBr $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3400–2400, 2234, 1601, 1538

- 25 NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,35 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,72 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,87 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,26 (3H, brs).

Příklad 25

- 30 3-(2-Aminoethoxy)-7-kyano-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-kyano-1,2-benzisoxazol

- K roztoku 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-karbamoyl-1,2-benzisoxazol (0,10 g) v dimethylformamidu (1,0 ml) byl za míchání při 5 °C přidán chlorid fosforylu (0,06 g) a směs byla při této teplotě míchána 15 minut. Reakční směs byla nalita do ledové vody (20 ml), extrahována ethylacetátem (dvakrát 20 ml) a spojené extrakty byly sušeny bezvodým síranem hořečnatým. Po filtraci bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu za eluce směsí cyklohexan/ethylacetát (4/1). Bylo
- 35
- 40 získáno 0,09 g, 90 % hmotn. uvedené sloučeniny jako bezbarvého prášku.

Teplota tání: 91–92 °C;

IČ spektrum (KBr): $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3437, 3349, 3316, 2238, 1719, 1701, 1688, 1621, 1607, 1546, 1528,

- 45 NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,45 (9H, s), 3,66 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,54 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,92 (1H, brs), 7,40 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-7-kyano-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

- Uvedená sloučenina (0,05 g, 100 % hmotn.) byla získána jako bezbarvý prášek z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-kyano-1,2-benzisoxazolu (0,07 g) a 4N kyseliny chlorovodíkové v dioxanu (1,0 ml) stejným postupem jako v příkladu 17(c).
- 50

Teplota tání: 205–208 °C (za rozkladu);

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3241, 3400–2400, 2239, 1623, 1607, 1547:

NMR spektrum (DMSO- d_6): δ ppm: 3,36 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,67 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,61 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,34 (3H, brs).

5 Příklad 26

3-(2-Aminoethylthio)-5-fluor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-Chlor-5-fluor-1,2-benzisoxazol

10

K roztoku 5-fluor-3-hydroxyisoxazolu (1,0 g) v pyridinu (0,53 ml) byl přidán oxid fosforylu (0,89 ml) a směs byla refluxována 8 hodin. Reakční směs byla nalita do ledové vody, extrahována ethylacetátem a spojené extrakty byly promyty nasyceným roztokem soli a sušeny bezvodým síranem hořečnatým. Po filtraci bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu. Bylo získáno 0,85 g, 77 % hmotn. uvedené látky jako bezbarvého oleje.

15

(b) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-fluor-1,2-benzisoxazol

20

K roztoku 3-chlor-5-fluor-1,2-benzisoxazolu (0,83 g) v dimethylformamidu (8 ml) byl za míchání pod dusíkovou atmosférou přidán 2-t-butoxykarbonylaminoethanthiol (0,86 g) a uhlíčan draselný (0,67 g) a směs byla míchána při 80 °C 3 hodiny. Reakční směs byla nalita do ledové vody, extrahována ethylacetátem a spojené extrakty byly promyty solankou a sušeny bezvodým síranem hořečnatým. Po filtraci bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu. Bylo získáno 1,21 g, 80 % hmotn. uvedené látky jako bezbarvého prášku.

25

NMR spektrum ($CDCl_3$) δ ppm: 1,44 (9H, s), 3,41 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,58 (2H, td, $J = 6,2$ Hz, $J = 6,2$ Hz), 4,98 (1H, brs), 7,21–7,51 (3H, m).

30

(c) 3-(2-Aminoethylthio)-5-fluor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

K roztoku 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-fluor-1,2-benzisoxazolu (0,20 g) v dioxanu (2 ml) byl za míchání při 54 °C přidán roztok 4N kyseliny chlorovodíkové v dioxanu (0,8 ml) a směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Po dokončení reakce bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl rekrystalizován z ethanolu a ethylacetátu. Bylo získáno 0,14 g uvedené sloučeniny jako bezbarvé jehly.

35

Teplota tání: 202–206 °C (za rozkladu);

IČ spektrum (KBr) $\nu_{max}cm^{-1}$: 2992, 2955, 2915, 1594, 1511, 1493;

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 3,25 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,53 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 7,60–7,86 (3H, m), 8,22 (3H, brs).

40

Příklad 27

3-(2-Aminoethylthio)-7-chlor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

45

(a) 3,7-Dichlor-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (0,73 g, 79 % hmotn.) byla získána z 7-chlor-3-hydroxy-1,2-benzisoxazolu (0,85 g) stejným postupem jako v příkladu 26(a).

50

(b) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethylthio)-7-chlor-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (0,22 g, 63 % hmotn.) byla získána z 3,7 dichlor-1,2-benzisoxazolu (0,20 g) stejným postupem jako v příkladu 26(b) uvedeného vynálezu.

55

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,43 (9H, s), 3,42 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,60 (2H, td, $J = 6,2$ Hz, $J = 6,2$ Hz), 5,01 (1H, brs), 7,24 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 9,1$ Hz).

5 (c) 3-(2-Aminoethylthio)-7-chlor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Uvedená sloučenina (0,12 g, kvant.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-7-chlor-1,2-benzisoxazolu (0,15 g) stejným postupem jako v příkladu 26(c).

Teplota tání: 196–201 °C (za rozkladu);

10 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 2971, 2909, 1592, 1502, 1492;

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,26 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,56 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,20 (3H, brs).

15 Příklad 28

3-(2-Aminoethylthio)-7-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-Chlor-7-methyl-1,2-benzisoxazol

20

Uvedená sloučenina (0,30 g, 77 % hmotn.) byla získána z 3-hydroxy-7-methyl-1,2-benzisoxazolu (0,35 g) stejným postupem jako v příkladu 26(a).

(b) 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-7-methyl-1,2-benzisoxazol

25

Uvedená sloučenina (0,24 g, 55 % hmotn.) byla získána z 3-chlor-7-methyl-1,2-benzisoxazolu (0,24 g) stejným postupem jako v příkladu 26(b).

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,43 (9H, s), 2,52 (3H, s), 3,42 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,58 (2H, td, $J = 6,2$ Hz, $J = 6,2$ Hz), 5,12 (1H, brs), 7,18 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 9,1$ Hz).

30

(c) 3-(2-Aminoethylthio)-7-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Uvedená sloučenina (0,08 g, kvant.) byla získána z

35 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-7-methyl-1,2-benzisoxazolu (0,10 g) stejným postupem jako v příkladu 26 (c).

Teplota tání: 198–203 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 2985, 2913, 1598, 1501;

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2,51 (3H, s), 3,24 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,54 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 7,33 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 8,22 (3H, brs).

40

Příklad 29

45

3-(2-Aminoethylthio)-5,7-dichlor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3,5,7-Trichlor-1,2-benzisoxazol

50 Uvedená sloučenina (1,81 g, 83 % hmotn.) byla získána z 5,7-dichlor-3-hydroxy-1,2-benzisoxazolu (2,00 g) stejným postupem jako v příkladu 26(a).

(b) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethylthio)-5,7-dichlor-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (0,25 g, 68 % hmotn.) byla získána z 3,5,7-trichlor-1,2-benzisoxazolu (0,23 g) stejným postupem jako v příkladu 26(b).

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,43 (9H, s), 3,42 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,58 (2H, td, $J = 6,2$ Hz, $J = 6,2$ Hz), 5,03 (1H, brs), 7,48 (1H, s), 7,56 (1H, s).

5

(c) 3-(2-Aminoethylthio)-5,7-dichlor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Uvedená sloučenina (0,18 g, kvant.) byla získána z

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-5,7-dichlor-1,2-benzisoxazolu (0,22 g) stejným postupem jako v příkladu 26(c).

10

Teplota tání: 199–202 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3003, 2970, 2915, 1590, 1480;

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,25 (1H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,54 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 8,00 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,18 (3H, brs).

15

Příklad 30

3-(2-Aminoethylthio)-7-nitro-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

20

(a) 3-chlor-7-nitro-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (0,93 g, 80 % hmotn.) byla získána z 3-hydroxy-7-nitro-1,2-benzisoxazolu (1,05 g) stejným postupem jako v příkladu 26(a).

25

(b) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethylthio)-7-nitro-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (0,20 g, 51 % hmotn.) byla získána z 3-chlor-7-nitro-1,2-benzisoxazolu (0,23 g) stejným postupem jako v příkladu 26(b).

30

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,43 (9H, s), 3,48 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,62 (2H, td, $J = 6,2$ Hz, $J = 6,2$ Hz), 4,98 (1H, brs), 7,50 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 9,1$ Hz).

(c) 3-(2-Aminoethylthio)-7-nitro-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

35

Uvedená sloučenina (0,14 g, kvant) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-7-nitro-1,2-benzisoxazolu (0,18 g) stejným postupem jako v příkladu 26(c).

Teplota tání: 193–196 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 2990, 2924, 2882, 1620, 1589, 1532, 1512;

40

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,28 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,61 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 7,69 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 8,24 (3H, brs), 8,29 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,57 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

Příklad 31

45

3-(2-Aminoethylthio)-7-methoxy-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-Chlor-7-methoxy-1,2-benzisoxazol

50

Uvedená sloučenina (0,61 g, 69 % hmotn.) byla získána z 3-hydroxy-7-methoxy-1,2-benzisoxazolu (0,80 g) stejným postupem jako v příkladu 26(a).

(b) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethylthio)-7-methoxy-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (0,25 g, 54 % hmotn.) byla získána z 3-chlor-7-methoxy-1,2-benzisoxazolu (0,26 g), stejným postupem jako v příkladu 26(b).

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,44 (9H, s), 3,42 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,58 (2H, td, $J = 6,2$ Hz, $J = 6,2$ Hz), 4,04 (3H, s), 5,02 (1H, brs), 6,98 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,23 (1H, t, $J = 9,1$ Hz).

(c) 3-(2-Aminoethylthio)-7-methoxy-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Uvedená sloučenina (90 mg, kvant.) byla získána z 3-(2-N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio-7-methoxy-1,2-benzisoxazolu (120 mg) stejným postupem jako v příkladu 26(c).

Teplota tání: 232–237 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$: 3019, 2969, 2907, 1619, 1600, 1512;

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,25 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,54 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,98 (3H, s), 7,27–7,40 (3H, m), 8,21 (3H, brs).

Příklad 32

3-(2-Aminoethylthio)-7-amino-1,2-benzisoxazol dihydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethylthio)-7-amino-1,2-benzisoxazol

K roztoku (3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-7-nitro-1,2-benzisoxazolu (250 mg) v 90 % hmotn. vodné kyselině octové (2 ml) byl za míchání a chlazení ledem přidán zinkový prášek (250 mg), směs byla míchána při teplotě místnosti 30 minut. Po dokončení reakce byla reakční směs filtrována na křemelině a filtrát byl zakoncentrován za sníženého tlaku. Ke zbytku byla přidána voda, poté byla směs extrahována ethylacetátem. Spojené extrakty byly promyty solankou a sušeny nad bezvodým síranem hořečnatým. Po filtraci bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu za eluce ethylacetátem. Bylo získáno 230 mg, 100 % hmotn. uvedené sloučeniny.

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,43 (9H, s), 3,41 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,59 (2H, td, $J = 6,2$ Hz, $J = 6,2$ Hz), 4,08 (2H, brs), 5,02 (1H, brs), 6,82 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,12 (1H, t, $J = 8,7$ Hz).

(b) 3-(2-Aminoethylthio)-7-amino-1,2-benzisoxazol dihydrochlorid

Uvedená sloučenina (120 mg, kvant.) byla získána z

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-7-amino-1,2-benzisoxazolu (140 mg) stejným postupem jako v příkladu 26(c).

Teplota tání: 157–160 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$: 3035, 2969, 2884, 2807, 2581, 1631, 1614, 1570, 1521, 1504;

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,24 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,52 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,05–5,35 (2H, brs), 6,88 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,12 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 8,23 (3H, brs).

Příklad 33

3-(2-Aminoethylthio)-5-methoxy-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-Chlor-5-methoxy-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (730 mg, 71 % hmotn.) byla získána z 3-hydroxy-5-methoxy-1,2-benzisoxazolu (920 mg) stejným postupem jako v příkladu 26(a).

(b) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-methoxy-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (280 mg, 61 % hmotn.) byla získána z 3-chlor-5-methoxy-1,2-benzisoxazolu (260 mg) stejným postupem jako v příkladu 26(b).

- 5 NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,43 (9H, s), 3,40 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,58 (2H, td, $J = 6,2$ Hz, $J = 6,2$ Hz), 3,86 (3H, s), 5,02 (1H, brs), 6,91 (1H, s), 7,18 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 9,1$ Hz).

(c) 3-(2-Aminoethylthio)-5-methoxy-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

10

Uvedená sloučenina (190 mg, kvant.) byla získána z

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-methoxy-1,2-benzisoxazolu (240 mg) stejným postupem jako v příkladu 26(c).

Teplota tání: 213–217 °C (za rozkladu)

15

IČ spektrum (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 2997, 2947, 2883, 1592, 1514, 1495;

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,23 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,52 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,84 (3H, s), 7,16 (1H, s), 7,32 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,17 (3H, brs)

20 Příklad 34

3-(2-Aminoethylthio)-5-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-Chlor-5-methyl-1,2-benzisoxazol

25

Uvedená sloučenina (0,81 g, 71 % hmotn.) byla získána z 3-hydroxy-5-methyl-1,2-benzisoxazolu (1,02 g) stejným postupem jako v příkladu 26(a).

(b) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-methyl-1,2-benzisoxazol

30

Uvedená sloučenina (90 mg, 56 % hmotn.) byla získána z 3-chlor-5-methyl-1,2-benzisoxazolu (90 mg) stejným postupem jako v příkladu 26(b).

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,44 (9H, s), 2,46 (3H, s), 3,40 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,58 (2H, td, $J = 6,2$ Hz, $J = 6,2$ Hz), 5,02 (1H, brs), 7,38 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,42 (1H, s).

35

(c) 3-(2-Aminoethylthio)-5-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Uvedená sloučenina (60 mg, kvant.) byla získána z

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-methyl-1,2-benzisoxazolu (80 mg) stejným postupem jako v příkladu 26(c).

40

Teplota tání: 132–135 °C (za rozkladu),

IČ spektrum (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 2996, 2919, 1600, 1592, 1497;

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2,44 (3H, s), 3,24 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,53 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,65 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,21 (3H, brs).

45

Příklad 35

3-(2-Aminoethylthio)-5-nitro-benzisoxazol hydrochlorid

50

(a) 3-Chlor-5-nitro-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (0,63 g, 56 % hmotn.) byla získána z 3-hydroxy-5-nitro-1,2-benzisoxazolu (1,02 g) stejným postupem jako v příkladu 26(a).

(b) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-nitro-1,2-benzisoxazol

5 Uvedená sloučenina (560 mg, 58 % hmotn.) byla získána z 3-chlor-5-nitro-1,2-benzisoxazolu (560 mg) stejným postupem jako v příkladu 26(b).

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,44 (9H, s), 3,47 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,62 (2H, td, $J = 6,2$ Hz, $J = 6,2$ Hz), 4,96 (1H, brs), 7,64 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,48 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,56 (1H, s).

(c) 3-(2-Aminoethylthio)-5-nitro-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

10

Uvedená sloučenina (200 mg, kvant.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-nitro-1,2-benzisoxazolu (250 mg) stejným postupem jako v příkladu 26(c).

Teplota tání: 183–186 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3013, 2971, 2892, 1619, 1594, 1530;

15 NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,26 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,59 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,24 (3H, brs), 8,56 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,72 (1H, s).

Příklad 36

20

3-(2-Aminoethylthio)-5-amino-1,2-benzisoxazol dihydrochlorid

(a) 3-(2-N-t-Butoxykarbonylamino)ethylthio-5-amino-1,2-benzisoxazol

25 Uvedená sloučenina (140 mg) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-nitro-1,2-benzisoxazolu (150 mg) stejným postupem jako v příkladu 32 (a).

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,43 (9H, s), 3,37 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,57 (2H, td, $J = 6,2$ Hz, $J = 6,2$ Hz), 3,91 (2H, brs), 5,03 (1H, brs), 6,77 (1H, s), 6,94 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 8,7$ Hz).

30

(b) 3-(2-Aminoethylthio)-5-amino-1,2-benzisoxazol dihydrochlorid

Uvedená sloučenina (200 mg, kvant.) byla získána z

35 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-amino-1,2-benzisoxazolu (200 mg) stejným postupem jako v příkladu 26(c).

Teplota tání: 201–205 °C (za rozkladu);

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3045, 3021, 2964, 2885, 1628, 1582, 1494.

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,26 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,35–4,84 (2H, brs), 3,55 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,54 (H, d, $J = 6,5$ Hz), 7,56 (1H, s), 7,80 (1H, d, $J = 6,5$ Hz), 8,24 (3H, brs).

40

Příklad 37

3-(2-Aminoethoxy)-1,2-nafto(2,3-e)isoxazol hydrochlorid

45

(a) 3-Hydroxy-1,2-nafto(2,3-e)isoxazol

Uvedená sloučenina (3,1 g, 31 % hmotn.) byla získána z 3-hydroxy-2-naftolové kyseliny (10,0 g) stejným postupem jako v příkladu 1(a), 1(b) a 1(c).

50 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3044, 3001, 2940, 2869, 2824, 2746, 2696, 2661, 2623, 1770, 1645, 1618, 1598, 1521;

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,45–7,65 (2H, m), 8,01 (1H, s), 8,04 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,43 (1H, s), 12,67 (1H, brs).

(b) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-1,2-nafto(2,3-e)isoxazol

Uvedená sloučenina (0,59 g, 72 % hmotn.) byla získána z 3-hydroxy-1,2-nafto(2,3-e)isoxazolu (0,46 g) a 2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethanolu stejným postupem jako v příkladu 1(e).

5 Teplota tání: 148–149 °C;

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3314, 1707, 1643, 1545, 1535

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,47 (9H, s), 3,70 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,59 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 5,01 (1H, brs), 7,33–7,60 (2H, m), 7,81 (1H, s), 7,94 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,22 (1H, s).

10

(c) 3-(2-Aminoethoxy)-1,2-nafto(2,3-e)isoxazol hydrochlorid

Uvedená sloučenina (0,40 g, 99 % hmotn.) byla získána z

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-1,2-nafto(2,3-e)-isoxazolu (0,50 g) stejným postupem jako v příkladu 1(f).

15

Teplota tání: 207–213 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300–2400, 1641, 1615, 1545, 1516, 1505

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ pm: 3,39 (2, q, $J = 5,1$ Hz), 4,71 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,50–7,70 (2H, m), 8,09 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,13 (1H, s), 8,18 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,36 (3H, brs), 8,47 (1H, s).

20

Příklad 38

25

3-(2-Aminoethylthio)-5-chlor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-chlor-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (0,63 g, 62 % hmotn.) byla získána z 3,5-dichlor-1,2-benzisoxazolu (0,53 g) stejným postupem jako v příkladu 26(b).

30

Teplota tání: 95–96 °C;

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3283, 1687, 1523

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,44 (9H, s), 3,42 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 3,58 (2H, q, $J = 6,3$ Hz), 4,98 (1H, brs), 7,47 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,52 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 1,5$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 1,5$ Hz),

35

(b) 3-(2-Aminoethylthio)-5-chlor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Uvedená sloučenina (0,41 g, 97 % hmotn.) Byla získána z

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-chlor-1,2-benzisoxazolu (0,52 g) stejným postupem jako v příkladu 22(c).

40

Teplota tání: 201–206 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300–2400, 1588, 1524

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,24 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 3,55 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, $J = 2,0$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,23 (3H, brs).

45

Příklad 39

50

3-(2-Aminoethylthio)-5-fluor-4-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-fluor-4-methyl-1,2-benzisoxazol.

Uvedená sloučenina (0,10 g, 91 % hmotn.) byla získána z

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-fluor-1,2-benzisoxazolu (0,11 g), stejným postupem jako v příkladu 17(b).

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,44 (9H, s), 2,55 (3H, s), 3,42 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 3,58 (2H, td, $J = 6,1$ Hz, $J = 6,1$ Hz), 5,02 (1H, brs), 7,19–7,34 (2H, m).

5

(b) 3-(2-Aminoethylthio)-5-fluor-4-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Uvedená sloučenina (0,07 g, kvant.) byla získána z

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-fluor-4-methyl-1,2-benzisoxazolu (0,09 g)

10 stejným postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 209–212 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3103, 2963, 2901, 1499

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2,53 (3H, s), 3,26 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,55 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 7,53–7,65 (2H, m), 8,20 (3H, brs).

15

Příklad 40

3-(2-Aminoethylthio)-5-fluor-4-kyano-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

20

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-fluor-4-karbamoyl-1,2-benzisoxazol

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-fluor-4-karboxy-1,2-benzisoxazol (0,25 g, 74 % hmotn.) byl získán z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-fluor-1,2-benzisoxazolu (0,30 g) stejným postupem jako v příkladu 18(a). Poté byla uvedena sloučenina (0,16 g, 70 % hmotn.) získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-fluor-4-karboxy-1,2-benzisoxazolu (0,23 g stejným postupem jako v příkladu 18(b).

25

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,43 (9H, s), 3,35 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 3,58 (2H, td, $J = 6,1$ Hz, $J = 6,1$ Hz), 5,03 (1H, brs), 6,02 (1H, brs), 6,29 (1H, brs), 7,37 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 7,62 (1H, dd, $J = 3,8$ Hz, $J = 8,9$ Hz).

30

(b) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-fluor-4-kyano-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (0,12 g, 92 % hmotn.) byla získána z

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-fluor-4-karbamoyl-1,2-benzisoxazolu (0,14 g) stejným postupem jako v příkladu 19(a).

35

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,45 (9H, s), 3,46 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,60 (2H, td, $J = 6,0$ Hz, $J = 6,0$ Hz), 4,97 (1H, brs), 7,45 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 3,9$ Hz, $J = 8,9$ Hz).

40

(c) 3-(2-Aminoethylthio)-5-fluor-4-kyano-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Uvedená sloučenina (0,09 g, kvant.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-fluor-4-kyano-1,2-benzisoxazolu (0,11 g) stejným postupem jako v příkladu 1(f).

45 Teplota tání: 215–219 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3436, 3090, 3005, 1494,

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,27 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,59 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 7,94 (1H, t, $J = 9,4$ Hz), 8,19 (3H, brs), 8,30 (1H, dd, $J = 3,9$ Hz, $J = 9,4$ Hz).

50

Příklad 41

3-(2-Aminoethoxy)-7-methoxy-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-methoxy-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (0,39 g) stejným postupem jako v příkladu 1(e).

Teplota tání 98–99 °C

5 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3348, 1708, 1683, 1624, 1615, 1542, 1533, 1509

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,64 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,03 (3H, s), 4,51 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,97 (1H, brs), 6,95–7,00 (1H, m), 7,15–7,20 (2H, m).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-7-methoxy-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

10

Uvedená sloučenina (0,23 g, 96 % hmotn.) byla získána z

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-methoxy-1,2-benzisoxazolu (0,30 g) stejným postupem jako v příkladu 1 (f).

Teplota tání: 208–213 °C (za rozkladu)

15 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3022, 2983, 2909, 2840, 1627, 1614, 1546, 1509

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,30 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,97 (3H, s), 4,61 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,20–7,25 (1H, m), 7,30–7,35 (2H, m), 8,29 (3H, brs).

20 Příklad 42

3-(2-Aminoethoxy-5-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 5-Brom-3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-1,2-benzisoxazol

25

Uvedená sloučenina (4,80 g, 67 % hmotn.) byla získána z 5-brom-3-hydroxy-1,2-benzisoxazolu (4,30 g) a 2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethanolu stejným postupem jako v příkladu 1(e).

Teplota tání: 123–124 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3313, 1699, 1683, 1611, 1545

30 NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,64 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,50 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,92 (1H, brs), 7,33 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,62 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, $J = 1,9$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

(b) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazol

35

Uvedená sloučenina (0,27 g, 29 % hmotn.) byla získána z 5-bromo-3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-1,2-benzisoxazolu (1,00 g) stejným postupem jako v příkladu 22(b).

Teplota tání: 154–155 °C;

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3326, 1720, 1702, 1687, 1629, 1611, 1547

40 NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,66 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 3,96 (3H, s), 4,53 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,97 (1H, brs), 7,47 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,24 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 1,6$ Hz).

(c) 3-(2-Aminoethoxy)-5-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

45

Uvedená sloučenina (0,16 g, 98 % hmotn.) byla získána z

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazolu (0,20 g) stejným postupem jako v příkladu 22(c).

Teplota tání: 211–213 °C;

50 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300–2400, 1718, 1625, 1610, 1544

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,37 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 3,91 (3H, s), 4,63 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,26 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 1,6$ Hz).

Příklad 43

- 3-(2-Aminoethoxy)-5-methylamino-1,2-benzisoxazol dihydrochlorid a
 5 3-(2-Aminoethoxy)-5-dimethylamino-1,2-benzisoxazol dihydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-methylamino-1,2-benzisoxazol a 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-methylamino-1,2-benzisoxazol

- 10 K roztoku 5-amino-3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-1,2-benzisoxazolu (0,88 g) v tetrahydrofuranu (10 ml) byl za míchání při 5 °C přidán borohydrid sodný (0,66 g). Ke směsi byl přikapán 37 % hmotn. vodný roztok formaldehydu (0,99 g) a 3M kyselina sírová (1,0 ml) v tetrahydrofuranu (10 ml) a směs byla míchána při 5 °C 15 minut. Po 1,5 hodině míchání při
 15 teplotě místnosti byla reakční směs ochlazena na 5 °C, poté byl přidán 37 % hmotn. vodný roztok formaldehydu (3 g) a borohydrid sodný (0,66 g) a směs byla při této teplotě míchána 30 minut. Směs byla nalita do ledové vody (100 ml) a extrahována ethylacetátem (dvakrát po 50 ml). Organická vrstva byla sušena nad bezvodým síranem hořečnatým a odfiltrována.

- 20 Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu za eluce směsí cyklohexan/ethylacetát (4/1). Byl získán 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-methylamino-1,2-benzisoxazol (0,49 g, 53 % hmotn.) a 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-dimethylamino-1,2-benzisoxazol (0,14 g, 15 % hmotn.).

- 25 Údaje pro 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-methylamino-1,2-benzisoxazol
 Teplota tání: 122–123 °C;
 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3392, 3317, 1695, 1673, 1636, 1611, 1548, 1538, 1523,
 NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 2,88 (3H, s), 3,64 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 3,79 (1H, brs), 4,49 (2fLt, $J = 5,1$ Hz), 4,99 (1H, brs), 6,64 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,87 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz,
 30 $J = 2,3$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 8,9$ Hz).

- Údaje pro 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-dimethylamino-1,2-benzisoxazol
 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3387, 2979, 2934, 1703, 1547, 1526, 1507;
 NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 2,97 (6H, s), 3,65 (2H, m), 4,49 (2H, t, $J = 5,1$ Hz),
 35 4,99 (1H, brs), 6,78 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,10 (1H, dd, $J = 9,2$ Hz, $J = 2,4$ Hz), 7,30 (1H, d, $J = 9,2$ Hz).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-5-methylamino-1,2-benzisoxazol dihydrochlorid

- 40 Uvedená sloučenin (0,27 g, 99 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-methylamino-1,2-benzisoxazolu (0,30 g) stejným postupem jako v příkladu 1(f).
 Teplota tání: 240–250 °C (za rozkladu)
 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3030, 2961, 2889, 2841, 2756, 2720, 2683, 2646, 2609, 2579, 2535,
 45 2506, 2479, 2421, 2379, 1623, 1604, 1567, 1528;
 NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2,84 (3H, s), 3,34 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,61 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,43 (1H, brs), 7,49 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,34 (3H, brs)

(c) 3-(2-Aminoethoxy)-5-dimethylamino-1,2-benzisoxazol dihydrochlorid

- 50 Uvedená sloučenina byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-dimethylamino-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1(f).
 Teplota tání: 150–160 °C (za rozkladu)
 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3500–3200, 3100–2800, 2700–2400, 1626, 1551, 1467, 1434;

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 3,06 (6H, s), 3,34 (2H, dd, $J = 10,6$ Hz, $J = 5,5$ Hz), 4,62 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 7,8–7,5 (3H, m), 8,37 (2H, brs)

5 Příklad 44

3-(2-Aminoethoxy)-5-difluormethoxy-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 5-Hydroxy-3-(2-(N-t-butoxykarbonviamino)ethoxy)-1,2-benzisoxazol

10

Uvedená sloučenina (0,60 g, 62 % hmotn.) byla získána z 3,5-dihydroxy-1,2-benzisoxazolu (0,50 g) stejným postupem jako v příkladu 1(e).

Teplota tání: 152–153 °C;

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm $^{-1}$: 3286, 1672, 1543, 1529

15

NMR spektrum (CDCl $_3$) δ ppm: 1,38 (9H, s), 3,40 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,34 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 6,88 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,08 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, $J = 2,5$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 9,68 (1H, s).

(b) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-difluormethoxy-1,2-benzisoxazol

20

K roztoku 5-hydroxy-3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-1,2-benzisoxazolu (100 mg) v dimethylformamidu (4 ml) byl přidán methoxid sodný (90 mg) a směs byla míchána při teplotě místnosti 10 minut, poté byl po dobu 20 minut uváděn do směsi plynny chlorodifluormethan. Směs byla nalita do ledové vody (30 ml), extrahována ethyl etherem (dvakrát po 30 ml) a spojené extrakty byly sušeny nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu za eluce směsí cyklohexan/ethylacetát (9/1). Byla získána uvedená sloučenina (19 mg, 16 % hmotn.) jako bezbarvý prášek.

25

Teplota tání: 155–156 °C;

30

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm $^{-1}$: 3322, 1699, 1683, 1541;

NMR spektrum (CDCl $_3$) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,65 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,51 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,94 (1H, brs), 6,52 (1H, t, $J = 73,4$ Hz), 7,30–7,50 (3H, m).

(c) 3-(2-Aminoethoxy)-5-difluormethoxy-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

35

Uvedená sloučenina (20 mg, 95 % hmotn.) byla získána z

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-difluormethoxy-1,2-benzisoxazolu (25 mg) stejným postupem jako v příkladu 1 (f).

Teplota tání: 162–164 °C (za rozkladu)

40

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm $^{-1}$: 3300–2400, 1618, 1599, 1544, 1497;

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 3,34 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,63 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,62 (1H, brs), 7,27 (1H, d, $J = 73,6$ Hz), 7,54 (1H, dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 2,3$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,29 (3H, brs).

45

Příklad 45

3-(2-Aminoethoxy)-7-amino-1,2-benzisoxazol dihydrochlorid

50

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-nitro-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (2,20 g, 68 % hmotn.) byla získána z 3-hydroxy-7-nitro-1,2-benzisoxazolu (1,80 g) stejným postupem jako v příkladu 1 (e).

Teplota tání 116–117 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 335, 3307, 1718, 1700, 1691, 1628, 1604, 1553,
 NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,67 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,57 (2H, t, $J = 5,1$ Hz),
 4,93 (1H, brs), 7,46 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 8,1$ Hz)

5 (b) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-amino-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (1,26 g 93 % hmotn.) byla získána z
 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-nitro-1,2-benzisoxazolu (1,50 g) stejným postu-
 pem jako v příkladu 32(a).

10 Teplota tání: 107–108 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3438, 3349, 1700, 1640, 1604;

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,64 (1H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,03 (2H, s), 4,50 (2H, t,
 $J = 5,1$ Hz), 4,98 (1H, brs), 6,79 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,07 (1H, t,
 $J = 7,9$ Hz).

15

(c) 3-(2-Aminoethoxy)-7-amino-1,2-benzisoxazol dihydrochlorid

Uvedená sloučenina (0,23 g, 98 % hmotn.) byla získána z

20 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-amino-1,2-benzisoxazolu (0,26 g) stejným postu-
 pem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 185–195 °C (za rozkladu),

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3300–2400, 3026, 2870, 2583, 1640, 1611, 1582, 1553, 1525, 1509;

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,33 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,59 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 6,88 (1H,
 d, $J = 7,9$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,10 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 9,33 (3H, brs)-

25

Příklad 46

3-(2-Aminoethoxy)-7-karboxy-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

30

Uvedená sloučenina 0,036 g, 14 % hmotn.) byla získána

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-1,2-benzisoxazolu (0,28 g) stejným postupem jako
 v příkladu 18(a) a poté stejným postupem jako v příkladu 1 (e).

Teplota tání: 123–126 °C (za rozkladu);

35 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3140, 3081, 3024, 2960, 2896, 1714, 1620, 1615, 1553, 1548, 1495;

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

3,36 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,65 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,532 (1H, t, $J = 7,1$ Hz), 8,05 (1H, d,
 $J = 7,1$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 8,32 (3H, brs).

40

Příklad 47

3-(2-Aminoethoxy)-5-hydroxy-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

45

Uvedená sloučenina (0,16 g, 97 % hmotn.) byla získána z

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-hydroxy-1,2-benzisoxazolu (0,20 g) stejným
 postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 205–209 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3467, 3388, 2112, 3024, 2932, 1617, 1541, 1528, 1503

50

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,32 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,57 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,01 (1H, d,
 $J = 2,5$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 2,5$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,26 (3H, brs), 9,84
 (1H, s).

Příklad 48

3-(2-Aminoethoxy)-5-acetoxy-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

- 5 (a) 5-Acetoxy-3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-1,2-benzisoxazol.

10 K roztoku 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-hydroxy-1,2-benzisoxazolu (100 mg) v tetrahydrofuranu (5 ml) byl za míchání při 5 °C přidán triethylamin (44 mg) a acetyl chlorid (34 mg) a směs byla při této teplotě míchána 15 minut. Směs byla nalita do ledové vody (40 ml), extrahována ethyl acetátem (dvakrát po 40 ml) a spojené extrakty byly sušena nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu za eluce směsí cyklohexan/ethylacetát (9/1). Byla získána uvedená sloučenina (101 mg, 88 % hmotn.) jako bezbarvý prášek.

Teplota tání: 108–110 °C (za rozkladu)

- 15 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3346, 1767, 1705, 1626, 1618, 1541, 1529,
NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9H, s), 2,34 (3H, s), 3,63 (2H, q, J = 5,1 Hz), 4,50 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,94 (1H, brs), 7,25 (1H, dd, J = 9,0 Hz, J = 2,2 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,43 (1H, d, J = 9,0 Hz).

- 20 (b) 3-(2-Aminoethoxy)-5-acetoxy-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (59 mg, 98 % hmotn.) byla získána z 5-acetoxy-3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-1,2-benzisoxazolu (80 mg) stejným postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 168–170 °C (za rozkladu)

- 25 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3064, 3002, 2962, 2891, 2741, 1748, 1726, 1618, 1592, 1545, 1510;
NMR spektrum (DMSO-d₆) δ ppm: 2,31 (3H, s), 3,31 (2H, q, J = 5,1 Hz), 4,62 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 9,0 Hz, J = 2,2 Hz), 7,55 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,27 (3H, brs).

30

Příklad 49

3-(2-Aminoethoxy)-7-methoxylamino-1,2-benzisoxazol dihydrochlorid

- 35 (a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-methylamino-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (0,12 g, 13 % hmotn.) byla získána z 7-amino-3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-1,2-benzisoxazolu (0,88 g) stejným postupem jako v příkladu 43(a).

Teplota tání: 162–164 °C;

- 40 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3346, 3312, 1709, 1639, 1626, 1550, 1514;
NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9H, s), 2,99 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,63 (2H, q, J = 5,1 Hz), 3,63 (1H, q, J = 5,0 Hz), 4,49 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,98 (1H, brs), 6,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,8 Hz).

- 45 (b) 3-(2-Aminoethoxy)-7-methylamino-1,2-benzisoxazol dihydrochlorid

Uvedená sloučenina (72 mg, 99 % hmotn.) byla získána z

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-methylamino-1,2-benzisoxazolu (80 mg) stejným postupem jako v příkladu 1(f).

- 50 Teplota tání: 171–181 °C (za rozkladu)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3026, 2965, 2912, 2866, 2786, 2730, 2638, 2600, 1573, 1546, 1504;
NMR spektrum (DMSO-d₆) δ ppm: 2,82 (3H, s), 3,33 (2H, q, J = 5,1 Hz), 4,59 (2H, t, J = 5,1 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,16 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,34 (3H, brs).

Příklad 50

5-Amino-3-(2-aminoethoxy)-1,2-benzisoxazol dihydrochlorid

5 (a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-nitro-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (3,60 g, 74 %) byla získána z 3-hydroxy-5-nitro-1,2-benzisoxazolu (2,70 g), stejným způsobem jako v příkladu 1 (e).

Teplota tání: 136–137 °C;

10 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3346, 1688, 1624, 1555, 1531;

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,67 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,55 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,95 (1H, bs), 7,56 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,46 (1H, dd, $J = 9,2$ Hz, $J = 2,2$ Hz), 8,62 (1H, d, $J = 2,2$ Hz).

15 (b) 5-Amino-3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (1,65 g, 91 %) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-nitro-1,2-benzisoxazolu (2,00 g) stejným způsobem jako v příkladu 32(a).

Teplota tání: 134–135 °C

20 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3470, 3442, 3384, 3360, 3325, 3276, 1699, 1639,

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,63 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 3,70 (2H, s), 4,47 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,95 (1H, brs), 6,83 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,92 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, $J = 2,7$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 8,9$ Hz).

25 (c) 5-Amino-3-(2-aminoethoxy)-1,2-benzisoxazoldihydrochlorid

Uvedená sloučenina (0,21 g, 99 %) byla získána z 5-amino-3-(2-N-butoxykarbonylamino)ethoxy)-1,2-benzisoxazolu (0,24 g) stejným způsobem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 182–202 °C (rozklad)

30 IČ spektrum (K-Br) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3428, 3379, 2963, 2859, 2726, 2665, 2581, 1656, 1637, 1628, 1609, 1549, 1507,

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,46 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,63 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,57 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, $J = 2,0$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,93 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,35 (3H, brs).

35

Příklad 51

3-(2-Aminoethoxy)-4,7-dimethyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

40 (a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonviamino)ethoxy)-4,7-dimethyl-1,2-benzisoxazol

K roztoku 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-methyl-1,2-benzisoxazolu (0,15 g) v tetrahydrofuranu (5 ml) bylo pomalu za míchání při -70 °C v dusíkové atmosféře přidáno butyllithium (0,7 ml, 1,6M roztok v hexanu), směs byla při této teplotě míchána 10 minut a pak vytemperována na 0 °C. Po opětovném ochlazení reakční směsi na -70 °C byl přidán methyljodid (0,11 g) a směs pak byla vytemperována na 0 °C. Reakční směs pak byla nalita do ledové vody (40 ml), extrahována ethylacetátem (dvakrát 40 ml) a spojené extrakty vysušeny síranem hořečnatým a zfiltrány. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a zbytek čišťen chromatografií na silikagelu soustavou cyklohexan/ethylacetát (9/1) za získání uvedené sloučeniny (0,12 g, 80 % hmotnostních) jako bezbarvého prášku.

50

Teplota tání: 78–79 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3352, 16904, 1604, 1543, 1517

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,45 (9H, s), 2,44 (3H, s), 2,56 (3H, s), 4,26 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,47 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,90 (1H, brs), 6,89 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 7,3$ Hz).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-4,7-dimethyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Uvedená látka (0,08 g, kvant.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4,7-dimethyl-1,2-benzisoxazolu (0,10 g) stejným postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 222–225 °C (rozklad);

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3300–2400, 1601, 1561, 1542, 1511,

NMR spektrum (DMSO-d₆) δ ppm 2,40 (3H, s), 2,57 (3H, s), 3,35 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,60 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,31 (3H, brs).

Příklad 52

3-(2-Aminoethoxy)-4-methoxy-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) Methyl 2-fluor-6-methoxybenzoat

K roztoku 6-fluorsalicylové kyseliny (5,00 g) v dimethylformamidu (50 ml) byl za míchání při teplotě místnosti přidán bezvodý uhličitán draselný (6,00 g) a methyljodid (6,0 ml) a směs byla při této teplotě intenzivně míchána 12 h. Po proběhnutí reakce byla směs zředěna etherem, promyta vodou a vysušena síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu za získání uvedené sloučeniny (5,80 g, 98 % hmotn.) jako oleje.

NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 3,86 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,70–6,80 (2H, m), 7,28–7,37 (1H, m).

(b) 2-Fluor-6-methoxybenzhydroxamová kyselina

Uvedená sloučenina (44 % hmotn.) byla získána z methyl 2-fluor-6-methoxybenzoátu a hydroxylamin hydrochloridu stejným postupem jako v příkladu 1(b).

NMR spektrum (CDCl₃ + MeOH-d₄) δ ppm: 3,92 (3H, s), 6,75–6,86 (2H, m), 7,35–7,45 (1H, m).

(c) 3-Hydroxy-4-methoxy-1,2-benzisoxazol

2-fluor-6-methoxybenzhydrazamová kyselina (2,55 g) a hydroxid draselný (4,50 g) byly rozpuštěny v butanolu (25 ml) a zahřívány k varu 4 hodiny. Proběhnutí reakce byla směs okyselena, extrahována ethylacetátem a extrakt promyt vodou a vysušen síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a zbytek překrystalován z isopropyletheru za získání uvedené sloučeniny (2,05 g, 90 % hmotn.).

Teplota tání: 183–185 °C,

NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 4,02 (3H, s), 6,65 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,50 (1H, t, J = 8,2 Hz).

(d) 3-(2-N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy-4-methoxy-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (81 % hmotn.) byla získána z 3-hydroxy-4-methoxy-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1 (e).

NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,65 (2H, m), 3,96 (3H, s), 4,50 (2H, t, J = 5,1 Hz), 5,06 (1H, brs), 6,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, t, J = 8,2 Hz).

(e) 3-(2-Aminoethoxy)-4-methoxy-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Uvedená sloučenina (82 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-methoxy-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 193–197 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3435, 3220, 2960, 1630, 1615, 1535, 1505,
 NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 3,34 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 3,92 (3H, s), 4,60 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 6,86 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,58 (1H, t, $J = 8,4$ Hz).

5

Příklad 53

3-(2-Aminoethoxy)-4-methoxy-7-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

10 Uvedená sloučenina byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-methoxy-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 51 (a) a dále v příkladu 1(f).

Teplota tání: 208–211 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3160, 2840, 1640, 1620, 1540, 1520, 1510

15 NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 2,35 (3H, s), 3,33 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,89 (3H, s), 4,59 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 6,75 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,30 (3H, brs).

Příklad 54

20 3-(2-Aminoethoxy)-4-fluor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 2,6-Dichlorbenzhydroxamová kyselina

25 Uvedená sloučenina (65 % hmotn.) byla získána z methyl 2,6-difluorbenzoátu a hydroxylamin hydrochloridu stejným postupem jako v příkladu 1 (b).

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 7,14–7,25 (2H, m), 7,50–7,60 (1H, m), 9,40 (1H, brs), 11,15 (1H, brs).

(b) 3-Hydroxy-4-fluor-1,2-benzisoxazol

30

Uvedená sloučenina (36 % hmotn.) byla získána z 2,6-difluorbenzhydroxamové kyseliny stejným postupem jako v příkladu 52 (c).

Teplota tání: 175–178 °C,

35 NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 7,09 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,57–7,65 (1H, m).

(c) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-fluor-1,2-benzisoxazol

40 Uvedená sloučenina (67 % hmotn.) byla získána z 3-hydroxy-4-fluor-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1 (e).

NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 1,47 (9H, s), 3,65 (2H, m), 4,51 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,90–5,06 (1H, brs), 6,91 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 7,23 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 7,44–7,52 (1H, m).

(d) 3-(2-Aminoethoxy)-4-fluor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

45

Uvedená sloučenina (75 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)-ethoxy)-4-fluor-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 230–233 °C (rozklad)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3435, 2970, 1635, 1620, 1545, 1520, 1510

50 NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 3,34 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,66 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 7,21 (1H, t, $J = 8,3$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,68–7,74 (1H, m), 8,35 (3H, brs).

Příklad 55

3-(2-Aminoethoxy)-4-fluor-5-diethyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid
 a 3-(2-Aminoethoxy)-4-fluor-7-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid
 5 3-(2-aminoethoxy)-4-fluor-5-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid a
 3-(2-aminoethoxy)-4-fluor-7-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid byly získány z
 3-(2-(N-t-butoxykarbonyl amino)ethoxy)-4-fluor-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v
 51 (a) a dále v příkladu 1(f).

10 (a) Data pro 3-(2-aminoethoxy)-4-fluor-5-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Teplota tání 201–208 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3430, 3305, 2840, 1645, 1615, 1540, 1515

15 NMR spektrum (DMSO-d₆) δ ppm: 2,32 (2H, s), 3,34 (2H, q, J = 5,0 Hz), 4,64 (2H, t, J =
 5,0 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, t, J = 8,4 Hz), 8,27 (3H, brs)

(b) Data pro 3-(2-aminoethoxy)-4-fluor-7-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Bod tání 196–202 °C

20 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 2975, 1635, 1550, 1520

NMR spektrum (DMSO-d₆) δ ppm: 2,42 (3H, s), 3,35 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,65 (2H, t, J = 5,2 Hz),
 7,10 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,47–7,51 (1H, m), 8,32 (3H, brs).

25 Příklad 56

3-(2-Aminoethylthio)-5-chlor-7-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-chlor-7-methyl-1,2-benzisoxazol

30 Uvedená sloučenina (0,13 g, 62 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonyl-
 amino)ethylthio)-5-chlor-1,2-benzisoxazolu (0,20 g) stejným postupem jako v příkladu 17(b).

NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 1,44 (9H, s), 2,51 (3H, s), 3,40 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,58 (2H, q,
 J = 6,3 Hz), 5,07 (1H, brs), 7,29 (1H, s), 7,36 (1H, s).

35 (b) 3-(2-Aminoethylthio)-5-chlor-7-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Uvedená sloučenina (0,10 g, kvant.) byla získána z

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-chlor-7-methyl-1,2-benzisoxazolu (0,12 g)

40 stejným postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 205–208 °C (rozklad)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 2966, 2927, 2848, 2802, 1481

NMR spektrum (DMSO-d₆) δ ppm: 2,50 (3H, s), 3,23 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,53 (2H, t,
 J = 6,9 Hz), 7,62 (1H, s), 7,74 (1H, s), 8,19 (3H, brs).

Příklad 57

3-(2-Aminoethylthio)-5-chlor-7-kyano-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-chlor-7-karboxy-1,2-benzisoxazol

50 Uvedená sloučenina (0,42 g, 72 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonyl-
 amino)ethylthio)-5-chlor-1,2-benzisoxazolu (0,51 g) stejným postupem jako v příkladu 18(a).

(b) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-chlor-7-karbamoyl-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (0,17 g, 85 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)-ethylthio)-5-chlor-7-karboxy-1,2-benzisoxazolu (0,20 g) stejným postupem jako v příkladu 18(b).

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3471, 3354, 3143, 1693, 1678

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,45 (9H, s), 3,45 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 3,59 (2H, q, $J = 6,1$ Hz), 4,96 (1H, brs), 5,97 (1H, brs), 7,12 (1H, brs), 7,73 (1H, s), 8,34 (1H, s)

(c) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-chlor-7-kyano-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (0,13 g, 90 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)-ethylthio)-5-chlor-7-karbamoyl-1,2-benzisoxazol (0,15 g) stejným postupem jako v příkladu 19(a)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3366, 2240, 1685

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,45 (9Ks), 3,46 (2Kt, $J = 6,2$ Hz), 3,60 (2H, q, $J = 6,2$ Hz), 4,96 (1H-Lbrs), 7,81 (1H, s), 7,84 (1H, s).

(d) 3-(2-Aminoethylthio)-5-chlor-7-kyano-1,2-benzisoxazolhydrochlorid

Uvedená sloučenina (0,10 g, kvant.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-chlor-7-kyano-1,2-benzisoxazolu (0,12 g) stejným postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 178–181 °C (rozklad),

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3432, 3038, 2990, 2235, 1607, 1598, 1588;

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,25 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,57 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 8,23 (3H, brs), 8,42 (1H, s), 8,49 (1H, s).

Příklad 58

3-(2-Aminoethoxy)-5-chlorpyrido[3,2-d]isoxazol hydrochlorid

(a) Methyl 2,5-dichlornikotinát

Chlor kyseliny 2,5-dichlornikotinové (5,0 g) byl rozpuštěn za chlazení v ledu a míchání v methanolu (30 ml) a pak míchán 30 minut při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a zbytek rozpuštěn v etheru a promyt nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a nasyceným chloridem sodným. Extrakt byl vysušen síranem hořečnatým a zfiltrován. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a zbytek čištěn chromatografií na silikagelu v soustavě cyklohexan-ethylacetát (30/1) za získání uvedené sloučeniny (4,2 g, 86 % hmotn.).

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 3,98 (3H, s), 8,16 (1H, s), 8,48 (1H, s).

(b) 2,5-Dichlorpyridin-3-karbohydroxamová kyselina

Uvedená sloučenina (3,3 g, 79 % hmotn.) byla získána z methyl 2,5-dichlornikotinátu (4,2 g) stejný postup jako v příkladu 10(b).

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3187, 3073, 3058, 2985, 2906, 2851, 1661, 1575, 1553,

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,11 (1H, s), 8,58 (1H, s), 9,50 (1H, s), 11,40 (1H, s).

(c) 3-Hydroxy-5-chlorpyrido[3,2-d]isoxazol

Uvedená sloučenina (0,82 g, 66 % hmotn.) byla získána z 2,5-dichlorpyridin-3-karbohydroxamové kyseliny (1,5 g) stejným postupem jako v příkladu 10(c).

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3193, 3166, 3069, 3055, 3003, 2919, 2821, 2783, 2734, 2689, 2633, 2587, 2550, 1697, 1615, 1602, 1554, 1508

5 NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 8,40 (1H, s), 8,63 (1H, s), 12,90 (1H, brs).

(d) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-chlorpyrido[3,2-d]isoxazol

10 Uvedená sloučenina (0,27 g, 73 % hmotn.) byla získána z 3-hydroxy-5-chlorpyrido[3,2-d]isoxazolu (0,20 g) stejným postupem jako v příkladu 1(e).

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3360, 1709, 1701, 1599, 1537, 1525

NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,64 (2H, q, J = 5,2 Hz), 4,52 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,90 (1H, brs), 8,03 (1H, s), 8,54 (1H, s).

15 (e) 2-Aminoethoxy-5-chlorpyrido[3,2-d]isoxazol hydrochlorid

Uvedená sloučenina (0,19 g, kvant.) byla získána z

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-chlorpyrido[3,2-d]isoxazolu (0,21 g) stejným postupem jako v příkladu 1(f).

20 Teplota tání: 225–230 °C (rozklad)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3065, 3026, 2978, 2900, 1664, 1598, 1535

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 3,34 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,64 (2H, t, J = 5,0 Hz), 8,25 (3H, brs), 8,50 (1H, s), 8,76 (1H, s).

25

Příklad 59

3-(2-Aminoethylthio)-5-chlorpyrido[3,2-d]isoxazol hydrochlorid

30 (a) 3,5-Dichlorpyrido[3,2-d]isoxazol

Uvedená sloučenina (0,21 g, 73 % hmotn.) byla získána z 5-chlor-3-hydroxypyrido[3,2-d]isoxazolu (0,27 g) stejným postupem jako v příkladu 16.

NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 8,08 (1H, s), 8,64 (1H, s).

35

(b) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-chlorpyrido[3,2-d]isoxazol

Uvedená sloučenina (0,12 g, 71 % hmotn.) byla získána z 3,5-dichlorpyrido [3,2-d]isoxazolu (0,10 g) stejným postupem jako v příkladu 26(b).

40 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3369, 1688, 1530

NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,44 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,59 (2H, q, J = 6,3 Hz), 4,97 (1H, brs), 7,95 (1H, s), 8,57 (1H, s).

(c) 3-(2-Aminoethylthio)-5-chlorpyrido[3,2-d]isoxazol hydrochlorid

45

Uvedená sloučenina (0,08 g, kvant.) byla získána z

3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethylthio)-5-chlorpyrido[3,2-d]isoxazolu (0,10 g) stejným postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 194–198 °C (rozklad)

50 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3040, 3001, 2909, 1586, 1515

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 3,24 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,55 (2H, t, J = 7,1 Hz), 8,17 (3H, brs), 8,69 (1H, s), 8,79 (1H, s).

Příklad 60

3-(2-Aminoethoxy)-4-methoxykarbonyl-7-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

5

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-methoxykarbonyl-7-methyl-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (91 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-methyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 22(b)

10 Teplota tání: 62–64 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3380, 1715, 1703, 1621, 1591, 1534, 1513

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm 1,46 (9H, s), 2,56 (3H, s), 3,66 (2H, q), 3,97 (3H, s), 4,51 (2H, t, J = 5,1 Hz), 5,33 (1H, brs), 7,35 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 7,6 Hz).

15 (b) 3-(2-Aminoethoxy)-4-methoxykarbonyl-7-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Uvedená sloučenina (97 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-methoxykarbonyl-7-methyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 17(c).

Teplota tání: 200–202 °C (rozklad)

20 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3148, 3003, 2953, 1699, 1608, 1591, 1534, 1511

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2,53 (3H, s), 3,34 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,91 (3H, s), 4,61 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,59 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,76 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,19 (3H, brs).

25 Příklad 61

3-(2-Aminoethoxy)-4-karbamoyl-7-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-karbamoyl-7-methyl-1,2-benzisoxazol.

30

Uvedená sloučenina (83 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-methyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 23 (a)-

Teplota tání: 140–141 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3451, 3351, 3199, 1705, 1675, 1618, 1585, 1539, 1525, 1509,

35 NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,43 (9H, s), 2,56 (3H, s), 3,70 (2H, q, J = 5,1 Hz), 4,61 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,94 (1H, brs), 5,89 (1H, brs), 7,41 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,80 (1H, brs), 8,06 (1H, d, J = 7,6 Hz).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-4-karbamoyl-7-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

40

Uvedená sloučenina (99 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-karbamoyl-7-methyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 17(c).

Teplota tání: 202–205 °C (rozklad)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3435, 3347, 3293, 3203, 2950, 1901, 1687, 1659, 1608, 1581, 1544,

45

1512
NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2,50 (3H, s), 3,34 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,64 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,53 (2H, s), 7,64 (1H, brs), 7,92 (1H, brs), 8,22 (3H, brs).

50 Příklad 62

3-(2-Aminoethoxy)-4-kyano-7-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-kyano-7-methyl-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (95 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-karbamoyl-7-methyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 24(a).

Teplota tání: 84–85 °C

5 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3452, 3397, 2231, 1716, 1597, 1552, 1541, 1509

NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 1,45 (9H, s), 2,59 (3H, s), 3,68 (2H, q, J = 5,1 Hz), 4,54 (2H, t, J = 5,1 Hz), 5,10 (1H, brs), 7,40 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7,4 Hz)

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-4-kyano-7-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

10

Uvedená sloučenina (96 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-kyano-7-methyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v 17(c).

Teplota tání: 208–211 °C

15 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3099, 3036, 2966, 2908, 2873, 2850, 2754, 2733, 2232, 1598, 1542, 1514

NMR spektrum (DMSO-d₆) δ ppm: 2,56 (3H, s), 3,39 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,71 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,6 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,26 (3H, brs).

20 Příklad 63

3-(2-Aminoethoxy)-7-methyl-4-methylthio-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-methyl-4-methylthio-1,2-benisoxazol

25

K roztoku 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-methyl-1,2-benzisoxazolu (0,15 g) v tetrahydrofuranu (20 ml) bylo pomalu za míchání při -70 °C v dusíkové atmosféře přidáno butyllithium (0,75 ml, 1,6M roztok v hexanu). Směs byla při této teplotě míchána 15 minut a pak byl přidán dimethyldisulfid (0,11 g). Reakční směs byla nalita do ledové vody (40 ml), extrahována ethylacetátem (dvakrát 40 ml) a spojené extrakty byly vysušeny síranem hořečnatým a zfiltrány. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a zbytek čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu v soustavě cyklohexan/ethylacetát (9/1) za získání uvedené sloučeniny (0,15 g, 88 % hmotn. jako bezbarvého prášku).

30

Teplota tání: 85–86 °C

35 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3376, 1699, 1627, 1589, 1549, 1533

NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9H, s), 2,44 (3H, s), 2,53 (3H, s), 3,66 (2H, q, J = 5,1 Hz), 4,49 (2H, t, J = 5,1 Hz), 5,07 (1H, brs), 6,86 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,5 Hz).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-7-methyl-4-methylthio-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

40

Uvedená sloučenina (94 % hmotn.) byla získána z 3-(2-N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-methyl-4-methylthio-1,2-benzisoxazolu stejným způsobem jako v příkladu 17(c).

Teplota tání: 216–218 °C (rozklad)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 2940, 1917, 2883, 1629, 1593, 1541, 1508

45 NMR spektrum (DMSO-d₆) δ ppm: 2,39 (3H, s), 2,53 (3H, s), 3,34 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,61 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,03 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,41 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,26 (3H, brs).

Příklad 64

50

3-(2-Aminoethoxy)-7-chlor-4-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-chlor-4-methyl-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (93 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-chlor-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 51(a).

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3355, 1691, 1605, 1551, 1536

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,45 (9H, s), 2,57 (3H, s), 3,65 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,50 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,87 (1H, brs), 6,94 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 7,8$ Hz).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-7-chlor-4-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Uvedená sloučenina (98 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-chlor-4-methyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 17(c).

Teplota tání 215–218 °C (rozklad)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3194, 2967, 2892, 1606, 1540

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2,60 (3H, s), 3,35 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,63 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 8,24 (3H, brs).

Příklad 65

3-(2-Aminoethoxy)-5,7-dichlor-4-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5,7-dichlor-4-methyl-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (95 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5,7-dichlor-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 51(a).

Teplota tání: 109–111 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3354, 1697, 1616, 1552, 1528

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 2,59 (3H, s), 3,63 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,50 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,93 (1H, brs), 7,58 (1H, s).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-5,7-dichlor-4-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Uvedená sloučenina (99 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5,7-dichlor-4-methyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 17(c).

Teplota tání: 222–225 °C (rozklad)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3062, 2970, 2897, 2770, 1618, 1596, 1542, 1521

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2,56 (3H, s), 3,38 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,62 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,90 (1H, s), 8,28 (3H, brs).

Příklad 66

3-(2-Aminoethoxy)-7-karbamoyl-5-chlor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-karbamoyl-5-chlor-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina (88 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-chlor-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 18(b)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3428, 3375, 3297, 3187, 1691, 1658, 1620, 1560, 1531

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,66 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,53 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,94 (1H, brs), 5,99 (1H, brs), 7,08 (1H, brs), 7,80 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 2,1$ Hz).

(b) 3-(2-(Aminoethoxy)-7-karbamoyl-5-chlor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Uvedená sloučenina (98 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-karbamoyl-5-chlor-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 17(c).

Teplota tání: 232–237 °C (rozklad)

5 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3450, 3339, 3290, 3238, 3164, 3082, 3047, 3011, 2952, 2878, 2847, 2818, 2766, 2688, 1626, 1608, 1594, 1547, 1520

NMR spektrum (DMSO-d₆) δ ppm: 3,47 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,63 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,94 (1H, brs), 7,97 (1H, brs), 8,03 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,33 (3H, brs).

10 Příklad 67

3-(2-Aminoethoxy)-5-chlor-7-kyano-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonviamino)ethoxy)-5-chlor-7-kyano-1,2-benzisoxazol

15

Uvedená sloučenina (92 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-chlor-7-karbamoyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 24(a).

Teplota tání: 141–143 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3364, 2244, 1684, 1609, 1547, 1527

20

NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 1,45 (9H, s), 3,62 (2H, q, J = 5,1 Hz), 4,53 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,90 (1H, brs), 7,81 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,2 Hz).

(b) 3-(2-(Aminoethoxy)-5-chlor-7-kyano-1,2-benzisoxazolhydrochlorid

25

Uvedená sloučenina (94 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-chlor-7-kyano-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 17(c)-

Teplota: 211–214 °C (rozklad)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3070, 3047, 2943, 2878, 2810, 2769, 2739, 2685, 2637, 2243, 1611, 1586, 1548, 1507

30

NMR spektrum (DMSO-d₆) δ ppm: 3,34 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,65 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,32 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,39 (3H, brs), 8,48 (1H, d, J = 2,2 Hz).

Příklad 68

35

3-(2-Aminoethoxy)pyrido[2,3-d]isoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)pyrido[2,3-d]isoxazol

40

Uvedená sloučenina (63 % hmotn.) byla získána z 3-hydroxypyrido[2,3-d]isoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1(e).

Teplota tání 94–95 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3374, 3247, 1754, 1698, 1678, 1587, 1529

45

NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 1,44 (9H, s), 3,68 (2H, q, J = 5,1 Hz), 4,59 (2H, t, J = 5,1 Hz), 5,12 (1H, brs), 7,50 (1H, dd, J = 8,6 Hz, J = 4,4 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 8,6 Hz, J = 1,4 Hz), 8,68 (1H, dd, J = 4,4 Hz, J = 1,4 Hz).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)pyrido[2,3-d]isoxazol hydrochlorid

50

Uvedená sloučenina (89 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-pyrido[2,3-d]isoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 217–222 °C (rozklad)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3070, 3020, 2980, 2911, 2870, 2783, 2700, 2658, 2601, 1631, 1586, 1541,

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 3,35 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,72 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz), $J = 4,4$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,32 (3H, brs), 8,73 (1H, d, $J = 4,4$ Hz).

5 Příklad 69

3-(2-Aminoethoxy)-4-trifluormethylpyrido[3,2-d]isoxazol hydrochlorid

(a) N-oxid kyseliny 4-trifluormethylnikotinové

10

4-Trifluormethylnikotinová kyselina (5,00 g) byla rozpuštěna ve směsi kyseliny octové (20 ml) a 31 % hmotn. roztoku peroxidu vodíku (5 ml) a míchána při 100 °C po dobu 10 h. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu za získání uvedené sloučeniny (5,40 g, kvant.) jako pevné látky.

Teplota tání: 210–215 °C (rozklad)

15

NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 7,61 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 8,32 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 8,56 (1H, s).

(b) Methylester kyseliny 2-chlor-4-trifluormethylnikotinové

20

Oxidchlorid fosforečný (4,0 ml) a chlorid fosforečný (4,0 g), byly přidány k N-oxidu 4-trifluormethylnikotinové kyseliny (2,00 g) a směs byla míchána při 100 °C po dobu 4 h. Oxidchlorid fosforečný byl odpařen za sníženého tlaku a ke zbytku byl přidán za chlazení ledem methanol (30 ml). Směs byla pak míchána při teplotě místnosti 30 minut. Do reakční směsi byl přidán hydrogenuhličitan sodný, pH bylo upraveno na alkalické, směs byla extrahována etherem, promyta vodou a extrakt byl vysušen síranem sodným. Po filtraci bylo rozpouštědlo odpařeno ve vakuu a zbytek čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu v soustavě hexan/ethylacetát (9/1) za získání uvedené sloučeniny (310 mg, 14 % hmotn.) jako oleje.

25

NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 4,01 (3H, s), 7,54 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 5,3$ Hz).

(c) 3-Hydroxy-4-trifluormethylpyrido[3,2-d]isoxazol

30

Vodný roztok (5 ml) hydroxylamin hydrochloridu (450 mg) a hydroxidu sodného (520 mg) byl při teplotě místnosti přidán k methylesteru kyseliny 2-chlor-4-trifluormethylnikotinové (300 mg) a směs pak byla míchána při této teplotě 5 dní. Po přidání kyseliny zředěné kyseliny chlorovodíkové bylo pH kyselé a směs byla extrahována ethylacetátem. Spojené extrakty byly vysušeny síranem sodným, rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a zbytek krystalován z ethylacetátu. Uvedená sloučenina byla získána (180 mg, 67 % hmotn.) jako pevná látka.

35

Teplota tání: 196–202 °C

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 7,81 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 8,88 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 13,30 (1H, brs).

40

(d) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-trifluormethylpyrido[3,2-d]isoxazol

Uvedená sloučenina (75 % hmotn.) byla získána jako pevná látka z 3-hydroxy-4-trifluormethylpyrido[3,2-d]isoxazolu a 2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethanolu stejným postupem jako v příkladu 1(e).

45

NMR spektrum (CDCl₃) δ ppm: 1,45 (9H, s), 3,65 (2H, q, $J = 5,2$ Hz), 4,55 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,90 (1H, brs), 7,56 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 8,77 (1H, d, $J = 4,9$ Hz).

(e) 3-(2-Aminoethoxy)-4-trifluormethylpyrido[3,2-d]isoxazol hydrochlorid

50

Uvedená sloučenina (96 % hmotn.) byla získána z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-trifluormethylpyrido[3,2-d]isoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 203–207 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3100, 3970, 1600, 1540

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 3,34 (2, t, $J = 5,5$ Hz), 4,71 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,26 (3H, brs), 8,97 (1H, d, $J = 4,8$ Hz).

5 Příklad 70

3-(2-Aminoethoxy)-7-trifluormethyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) Methylester kyseliny 2-fluor-3-trifluomethylbenzoové

10

Uvedená sloučenina byla získána z 2-fluor-3-trifluormethylbenzoové kyseliny stejným postupem jako v příkladu 52(a).

NMR spektrum ($CDCl_3$) δ ppm: 3,96 (3H, s), 7,31 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 7,79 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 8,18 (1H, t, $J = 5,0$ Hz).

15

(b) 2-Fluor-3-trifluormethylbenzhydroxamová kyselina

Uvedená sloučenina byla získána z methylesteru kyseliny 2-fluor-3-trifluormethylbenzoové stejným postupem jako v příkladu 52(b).

20

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 7,46 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 7,82 (2H, m).

(c) 3-Hydroxy-7-trifluormethyl-1,2-benzisoxazol

25

Uvedená sloučenina byla získána jako pevná látka z 2-fluor-3-trifluomethylbenzhydroxamové kyseliny stejným postupem jako v příkladu 52(c).

Teplota tání: 204–207 °C

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 7,54 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 12,80 (1H, brs).

30

(d) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-trifluormethyl-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina byla získána (65 % hmotn.) jako pevná látka z 3-hydroxy-7-trifluomethyl-1,2-benzisoxazolu a 2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethanolu stejným postupem jako v příkladu 1(e).

35

NMR spektrum ($CDCl_3$) δ ppm: 1,45 (9H, s), 3,65 (2H, q, $J = 5,2$ Hz), 4,54 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,52 (1H, brs), 7,39 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 7,6$ Hz).

(e) 3-(2-Aminoethoxy)-7-trifluormethyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

40

Uvedená sloučenina byla získána (77 % hmotn.) z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-7-trifluormethyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 190–194 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$: 2970, 2905, 1615, 1555, 1510

45

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 3,37 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,68 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,62 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,44 (3H, brs).

Příklad 71

50

3-(2-Aminoethoxy)-4-chlor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-chlor-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina byla získána (63 % hmotn.) z 3-hydroxy-4-chlor-1,2-benzisoxazol a 2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethanolu stejným postupem jako v příkladu 1(e).

Teplota tání: 110–111 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3357, 1691, 1607, 1537

- 5 NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,66 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,51 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,99 (1H, brs), 7,23 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 7,6$ Hz).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-4-chlor-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

10

Uvedená sloučenina byla získána (99 % hmotn.) z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-chlor-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 17(c).

Teplota tání: 221–226 °C (rozklad)

IČ spektru (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3440, 3070, 3006, 2969, 2898, 1610, 1538, 1515

- 15 NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3,35 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,65 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 7,42 – 7,49 (1H, m), 7,62–7,71 (2H, m), 8,23 (3H, brs).

Příklad 72

20

3-(2-Aminoethoxy)-6-methylpyrido[3,2-d]isoxazol hydrochlorid

(a) Ethylester kyseliny 2-chlor-6-methylnikotinové

- 25 Uvedená sloučenina byla získána jako olej z 2-chlor-6-methylnikotinové kyseliny stejným postupem jako v příkladu 1(a).

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,41 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,59 (3H, s), 4,41 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 7,6 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 7,2$ Hz).

- 30 (b) 2-Chlor-6-methylpyridin-3-karbohydroxamová kyselina

Uvedená sloučenina byla získána jako prášek z ethylesteru kyseliny 2-chlor-6-methylnikotinové stejným postupem jako v příkladu 10(b).

- 35 NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2,51 (3H, s), 7,33 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 7,8$ Hz).

(c) 3-Hydroxy-6-methylpyrido[3,2-d]isoxazol.

- 40 Uvedená sloučenina byla získána jako prášek z 2-chlor-6-methylpyridin-3-karbohydroxamové kyseliny stejným postupem jako v příkladu 10(c).

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 2985, 2907, 2739, 2559, 1663, 1610, 1595, 1561, 1541

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2,60 (3H, s), 7,30 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

- 45 (d) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-6-methylpyridin-3,2-lisoxazol

Uvedená sloučenina byla získána (71 % hmotn.) z 3-hydroxy-6-methylpyrido[3,2-d]isoxazolu a 2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethanolu stejným postupem jako v příkladu 1(e).

Teplota tání: 151–152 °C

- 50 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3332, 1718, 1708, 1614, 1609, 1534

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,45 (9H, s), 2,69 (3H, s), 3,64 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,51 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,94 (1H, brs), 7,15 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

(e) 3-(2-Aminoethoxy)-6-methylpyrido[3,2-d]isoxazol hydrochlorid

Uvedená sloučenina byla získána (97 % hmotn.) z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-6-methylpyrido[3,2-d]isoxazolu stejným postupem jako v příkladu 1(f).

Teplota tání: 209–213 °C (rozklad)

- 5 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3426, 3063, 3000, 2938, 1669, 1609, 1565, 1536, 1506,
NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 2,63 (3H, s), 3,30–3,40 (2H, m), 4,62 (2H, t, $J = 5,1$ Hz),
7,40 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,29 (3H, brs).

10 Příklad 73

3-(2-Aminoethoxy)-5-chlor-4-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid
a 3-(2-Aminoethoxy)-5-chlor-7-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

- 15 (a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-chlor-4-methyl-1,2-benzisoxazol
a 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-7-methyl-1,2-benzisoxazol
3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-chlor-4-methyl-1,2-benzisoxazol byl získán ve
výtěžku 40 % hmotn. a 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-chlor-7-methyl-1,2-benz-
isoxazol ve výtěžku 37 % hmotn. z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-chlor-1,2-
20 benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 17(b).

Data pro 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-chlor-4-methyl-1,2-benzisoxazol

Teplota tání: 140–141 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3351, 1688, 1615, 1601, 1537

- 25 NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 2,62 (3H, s), 3,66 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,50 (2H, t,
 $J = 5,1$ Hz), 4,88 (1H, brs), 7,19 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,83 (1H, d, $J = 8,8$ Hz).

Data pro 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-chlor-7-methyl-1,2-benzisoxazol

Teplota tání: 94–95 °C

- 30 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3333, 1686, 1611, 1539,
NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 2,48 (3H, s), 3,63 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,49 (2H, t,
 $J = 5,1$ Hz), 4,94 (1H, brs), 7,29 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 1,8$ Hz)

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-5-chlor-4-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

35

Uvedená látka byla získána (99 % hmotn.) z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-chlor-4-methyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 17(c).

Teplota tání 223–226 °C (rozklad)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3451, 3009, 2970, 1645, 1618, 1605, 1536

- 40 NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 2,62 (3H, s), 3,34 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,63 (2H, t,
 $J = 5,1$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,28 (3H, brs).

(c) 3-(2-Aminoethoxy)-5-chlor-7-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

- 45 Uvedená látka byla získána (98 % hmotn.) z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-chlor-7-methyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 17(c).

Teplota tání: 208–211 °C (rozklad)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3428, 3056, 2966, 2894, 2770, 1608, 1541, 1517

- 50 NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 2,46 (3H, s), 3,34 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,60 (2H, t,
 $J = 5,1$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,32 (3H, brs).

Příklad 74

- 3-(2-Aminoethoxy)-5-brom-4-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid
 5 a 3-(2-Aminoethoxy)-5-brom-7-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

- (a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-brom-4-methyl-1,2-benzisoxazol
 a 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-brom-7-methyl-1,2-benzisoxazol
 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-brom-4-methyl-1,2-benzisoxazol byl získán ve
 10 výtěžku 7 % hmotn. a 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-chlor-7-methyl-1,2-benz-
 isoxazol ve výtěžku 68 % hmotn. z 3-(2-(N-tbutoxykarbonylamino)ethoxy)-5-brom-1,2-benz-
 isoxazolu stejným postupem jako v příkladu 17(b).

- Data pro 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-brom-4-methyl-1,2-benzisoxazol
 15 Teplota tání: 140–141 °C
 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3350, 1688, 1618, 1595, 1538
 NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 2,64 (3H, s), 3,66 (2H, q, J = 5,1 Hz), 4 50 (2H, t,
 J = 5,1 Hz), 4,88 (1H, brs), 7,14 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,8 Hz)

- Data pro 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-brom-7-methyl-1,2-benzisoxazol
 Teplota tání: 79–80 °C
 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3350, 1692, 1612, 1535
 NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 2,48 (3H, s), 2H, q, J = 5,1 Hz), 4,49 (2H, t, J =
 5,1 Hz), 4,95 (1H, brs), 7,29 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 1,8 Hz).

- 25 (b) 3-(2-Aminoethoxy)-5-brom-4-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

- Uvedená sloučenina byla získána (96 % hmotn.) z 3-(2-(N-tbutoxykarbonylamino)ethoxy)-5-
 brom-4-methyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 17(c).
 30 Teplota tání: 208–212 °C (rozklad)
 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3436, 3000, 1615, 1599, 1535
 NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2,64 (3H, s), 3,34 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,63 (2H, t, J =
 5,1 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,24 (3H, brs).

- 35 (c) 3-(2-Aminoethoxy)-5-brom-7-methyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

- Uvedená sloučenina byla získána (98 % hmotn.) z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-
 brom-7-methyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 17(c).
 Teplota tání: 212–215 °C (rozklad)
 40 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3339, 3054, 2968, 2925, 2892, 1606, 1546, 1516
 NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2,46 (3H, s), 3,33 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,60 (2H, t, J =
 5,1 Hz), 4,60 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,70 (1H, d, J = 18 Hz), 7,82 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,28 (3H, brs).

45 Příklad 75

3-(2-Aminoethoxy)-4,5-dimethyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

- (a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-4,5-dimethyl-1,2-benzisoxazol

- 50 Uvedená sloučenina byla získána (73 % hmotn.) z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-
 methyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 51(a).
 Teplota tání: 125–126 °C
 IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3352, 1694, 1678, 1620, 1609, 1539

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 2,33 (3H, s), 2,51 (3H, s), 3,65 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,49 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,90 (1H, brs), 7,13 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-4,5-dimethyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

5

Uvedená sloučenina byla získána (96 % hmotn.) z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4,5-dimethyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 17(c).

Teplota tání: 180–183 °C (rozklad)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3434, 2971, 2924, 2751, 1643, 1612, 1538

10 NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2,32 (3H, s), 2,51 (3H, s), 3,34 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,61 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,31 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,28 (3H, brs)

Příklad 76

15

3-(2-Aminoethoxy)-4-methyl-5-methoxy-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-methyl-5-methoxy-1,2-benzisoxazol

20 Uvedená sloučenina byla získána (88 % hmotn.) z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-methoxy-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 51(a).

Teplota tání 137–138 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3361, 1689, 1618, 1538

25 NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,45 (9H, s), 2,46 (3H, s), 3,65 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 3,87 (3H, s), 4,48 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,90 (1H, brs), 7,12 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 8,9$ Hz).

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-4-methyl-5-methoxy-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

30 Uvedená sloučenina byla získána (99 % hmotn.) z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-4-methyl-5-methoxy-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 17(c).

Teplota tání: 173–176 °C (rozklad)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3423, 3008, 2971, 2920, 2842, 1617, 1601, 1536, 1500

35 NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2,44 (3H, s), 3,35 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,84 (3H, s), 4,60 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,4 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,32 (3H, brs).

Příklad 77

40 3-(2-Aminoethoxy)-5-karbamoyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-karbamoyl-1,2-benzisoxazol.

Uvedená sloučenina byla získána (12 % hmotn.) z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-brom-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 23(a).

45 Teplota tání: 178–180 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3348, 3197, 1717, 1672, 1624, 1599, 1543;

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,65 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,53 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 5,00 (1H, brs), 5,50–6,50 (2H, brs), 7,49 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,16 (1H, s)

50

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-5-karbamoyl-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Uvedená sloučenina byla získána (96 % hmotn.) z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-karbamoyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 17(c).

Teplota tání 218–222 °C (rozklad)

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3429, 3352, 3317, 3195, 2977, 2901, 1671, 1622, 1596, 1546, 1501

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm: 3,33 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,64 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,51 (1H, s), 7,72 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,18 (1H, s), 8,21 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,31 (3H, brs), 8,40 (1H, s).

5

Příklad 78

3-(2-Aminoethoxy)-5-kyano-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

10

(a) 3-(2-(N-t-Butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-kyano-1,2-benzisoxazol

Uvedená sloučenina byla získána (92 % hmotn.) z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-karbamoyl-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 24(a).

15

Teplota tání: 138–140 °C

IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3349, 2233, 1717, 1708, 1623, 1605, 1540, 1527

NMR spektrum (CDCl_3) δ ppm: 146 (9H, s), 3,65 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,53 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,93 (1H, brs), 7,56 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,04 (1H, s).

20

(b) 3-(2-Aminoethoxy)-5-kyano-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Uvedená sloučenina byla získána (96 % hmotn.) z 3-(2-(N-t-butoxykarbonylamino)ethoxy)-5-kyano-1,2-benzisoxazolu stejným postupem jako v příkladu 17(c).

Teplota tání: 212–216 °C (rozklad)

25

IČ spektrum (K-Br) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 3171, 3096, 3058, 3029, 2953, 2239, 1624, 1601, 1544, 1518,

NMR spektrum (DMSO- d_6) δ ppm 3,34 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,65 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,35 (3H, brs), 8,43 (1H, s).

Způsob testování 1

30

Aktivita inhibitoru monoaminoxidázy

Měření byla prováděna na základě způsobu popsaného v Biochem. Pharmacol. 12,1439 (1963) and J. Neurochem., 35, 109 (1980). 210 μl fosforečnanového pufru (pH 7,4) a 30 μl testované sloučeniny (rozpuštěné v 10% roztoku DMSO ve vodě) bylo přidáno k 30 μl surového vzorku mitochondrií myšního mozku (30 μg bílkovin) a směs byla předběžně inkubována 20 minut při 38 °C. Pro měření inhibiční aktivity vůči monoaminoxidase typu B pak byl přidán ^{14}C -2-fenylethylamin (PEA, koncentrace: 20 μM). Pro měření inhibiční aktivity vůči monoaminoxidase typu A byl přidán ^{14}C -5-hydroxytryptamine (5-HT, koncentrace 100 μM). Směsi byly ponechány reagovat 20 minut při 38 °C. Potom byly směsi rozloženy přidáním 200 μl 2N HCl. ^{14}C značené metabolity jako produkty enzymové reakce byly extrahovány rozpouštědlem ethylacetát-toluene = 1:1 a radioaktivita ^{14}C byla měřena kapalinovým scintilačním měřidlem za stanovení koncentrace (IC_{50}) látky, která snížila radioaktivní ^{14}C aktivitu o 50 %.

40

Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 17.

Tabulka 17 – Aktivita inhibitorů monoaminoxidázy

Příklad č.	IC ₅₀ pro typ B	Příklad č.	IC ₅₀ pro typ B
1*	0,37 nM	15*	0,32 nM
2	1,85 nM	17	4,2 nM
5*	1,35 nM	21	4,7 nM
6*	5,60 nM	24	6,8 nM
7*	0,56 nM	26	2,7 nM
8*	0,56 nM	33	4,5 nM
9	20,0 nM	34	2,2 nM
10(e)	10,2 nM	35	9,0 nM
10(f)	13,5 nM	38	2,95 nM
11	2,8 nM	42	18,0 nM
12	26,5 nM	44	6,0 nM
13	27,5 nM	56	6,6 nM
14	21,5 nM		
Sloučenina A**	2,35 μM	Slouč. B. ***	4,7 μM

5 Poznámka:

* vykazuje vůči B–typu 4 500 až 55 000 x větší inhibiční aktivitu než vůči A–typu

** 3–(2–N–methylamino)ethoxy–1,2–benzisoxazol

*** 3–(2–N,N’–dimethylamino)ethoxy–1,2–benzisoxazol

10

Příklad prostředku 1

Pevné kapsle

15 Kapsle byly připraveny naplněním 100 mg sloučeniny z příkladu 1 v práškové formě, 150 mg laktosy, 50 mg celulózy a 6 mg steáratu hořečnatého do standardních pevných želatinových kapslí. Takto připravené kapsle byly promyty a vysušeny za získání prostředku ve formě pevných kapslí.

20

Průmyslová využitelnost

25 Isoxazolové deriváty (I) a (II) v souladu s předkládaným vynálezem vykazují výbornou účinnost jako inhibitory monoaminoxidázy typu A a B (zejména velkou účinnost mají vůči typu B) a nízkou toxicitu. Proto tedy jsou vhodné pro léčení a prevenci neuropatií jako je Parkinsonova choroba, deprese, Alzheimerova choroba apod. (zejména Parkinsonova choroba).

30 Pokud se látky (I) a (II) v souladu s předkládaným vynálezem nebo jejich farmaceuticky vhodné soli používají pro léčení nebo prevenci výše uvedených neurologických chorob, podávají se samostatně orálně jako tablety, kapsle, granule, prášek, sirup apod. nebo neorálně v injekcích nebo čípcích, nebo ve směsi s farmaceuticky vhodným nosičem, ředidlem apod.

35 Tato činidla se připravují běžnými metodami za použití přísad jako jsou nosiče (např. cukry jako laktosa, sacharosa, glukosa, mannitol, sorbitol, škroby, jako kukuřičný, bramborový, α–škrob, dextrin a karboxymethyl škrob, krystalická celulóza, substituovaná hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, karmelóza, karmelóza vápenatá a sodná, akácie, dextran; pululan; lehká bezvodá kyselina křemičitá, umělý křemičitan hlinitý a hlinitokřemičitan hořečnatý, fosforečnan vápenatý, uhličitan vápenatý, síran vápenatý apod.), pojiva (např. výše uvedené

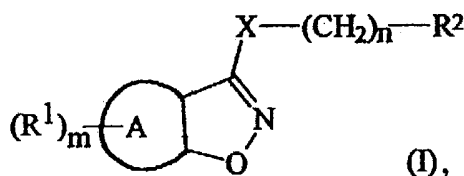
5 nosiče, karmelóza sodná, karboxymethylškrob sodný, chemicky modifikovaný škrob jako krospondon, celulóza apod), lubrikanty (např. mastek, kyselina stearová, stearat vápenatý a hořečnatý, koloidní křemelina, klovatina a vorvaňovina, kyselina boritá, glykol, kyselina fumarová a adipová, benzoát sodný, síran sodný, leucin, laurysulfát sodný, laurysulfát hořečnatý, anhydrid kyseliny křemičité a její hydrát a výše uvedené nosiče), fungicidy (např. parahydroxybenzoáty jako methylparaben and propylparaben, alkoholy jako chlorbutanol, benzylalkohol a fenylethylalkohol, benzalkoniumchlorid, fenol, a kresol, thimerosal, acetanhydrid, kyselina sorbová apod.), aroma (např. obecně používaná sladidla, kyseliny, příchutě apod.), ředidla a rozpouštědla pro injekce (např. voda, ethanol, glycerol apod.). Dávka se liší podle příznaků, věku
 10 apod., ale s výhodou jsou u dospělých v případě orálního podávání jednou denně minimálně 1 mg (výhodně 10 mg) a maximálně 2000 mg (výhodně 400 mg). V případě intravenózního podávání pak jednou až šestkrát denně podle příznaků minimálně 0,1 mg (výhodně 1 mg) a maximálně 500 mg (výhodně 300 mg).

15

PATENTOVÉ NÁROKY

20

1. Deriváty isoxazolu obecného vzorce I,



25

kde

R¹ je vodíkový atom, atom halogenu, alkyl mající 1 až 6 atomů uhlíku, halogenem nebo alkoxykem majícím 1 až 4 atomy uhlíku substituovaný alkyl mající 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina mající 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkoxy skupina mající 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxy, alkylthio skupina mající 1 až 6 atomů uhlíku, amino skupina
 30 monoalkylamino skupina kde má alkylový zbytek 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylamino skupina kde má každý alkylový zbytek nezávisle 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoyl skupina mající 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylamino skupina mající 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoyloxy skupina mající 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylová skupina mající 1 až 6 atomů uhlíku, karboxyl, (alkylthio) thiokarbonylová skupina kde má alkylthio zbytek 1 až 6 atomů uhlíku,
 35 karbamoyl, monoalkylkarbamoyl kde má alkylový zbytek 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylkarbamoyl kde má každý alkylový zbytek nezávisle 1 až 6 atomů uhlíku, nitro nebo kyano skupina,

40

R² je amino skupina

m je celé číslo od 1 do 3,

n je celé číslo od 1 do 6,

45

kruh A je fenylový kruh spojený s isoxazolovým kruhem, naftyllový kruh spojený s isoxazolovým kruhem nebo aromatický heterocyklický pěti nebo šestičlenný kruh obsahující 1 nebo 2 heterogenní atomy vybrané ze skupiny skládající se z kyslíku, dusíku a síry, spojené s isoxazolovým kruhem a X je atom síry nebo kyslíku a m je celé číslo 2 nebo 3 a substituenty R¹ jsou stejné nebo rozdílné nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

50

2. Deriváty isoxazolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R^1 je vodíkový atom, atom halogenu, alkyl mající 1 až 4 atomy uhlíku, fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, 2-fluorethyl, 2-chlorethyl, 2,2,2-trifluorethyl, methoxymethyl, methoxyethyl, alkoxy skupina mající 1 až 4 atomy uhlíku, fluormethoxy, chlormethoxy, difluormethoxy, dichlormethoxy, trifluormethoxy, trichlormethoxy, 1-fluorethoxy, 2-fluorethoxy, 2-chlorethoxy, 2,2,2-trifluorethoxy, hydroxy, alkylthio skupina mající 1 až 4 atomy uhlíku, amino skupina, monoalkylamino skupina kde alkyl má 1 až 4 atom uhlíku, dialkylamino skupina kde alkyly mají nezávisle 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, acetylová skupina, formylamino skupina, acetylamino skupina, alkanoyloxy skupina mající 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina mající 1 až 4 atomy uhlíku, karboxylová skupina, (methylthio)thiokarbonylová skupina, (ethylthio)thiokarbonylová skupina, karbamoylová skupina, methylkarbamoylová skupina, ethylkarbamoylová skupina, dimethylkarbamoylová skupina, diethylkarbamoylová skupina, nitro nebo kyano skupina nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.
3. Deriváty isoxazolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R^1 je vodíkový atom, atom halogenu, alkyl mající 1 až 4 atomy uhlíku, fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, 2-fluorethyl, 2,2,2-trifluorethyl, methoxymethyl, methoxyethyl, alkoxy skupina mající 1 až 4 atomy uhlíku, difluormethoxy, hydroxy, alkylthio skupina mající 1 až 4 atomy uhlíku, amino skupina, methylamino skupina, ethylamino skupina, dimethylamino skupina, diethylamino skupina, formylová skupina, acetylová skupina, formylamino skupina, acetylamino skupina, alkoxykarbonylová skupina mající 1 až 4 atomy uhlíku, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, methylkarbamoylová skupina, ethylkarbamoylová skupina, dimethylkarbamoylová skupina, diethylkarbamoylová skupina, nitro nebo kyano skupina nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.
4. Deriváty isoxazolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R^1 je atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, metylová skupina, ethylová skupina, trifluormethylová skupina, methoxy skupina, ethoxy skupina, difluormethoxy skupina, hydroxy skupina, methylthio skupina, ethylthio skupina, amino skupina, methylamino skupina, ethylamino skupina, dimethylamino skupina, formyloxy skupina, acetyloxy skupina, methoxykarbonyl skupina, ethoxykarbonyl skupina, karboxy skupina, karbamoyl skupina, nitro nebo kyano skupina nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.
5. Deriváty isoxazolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R^1 je atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, metylová skupina, methoxy skupina, methylthio skupina, difluormethoxy skupina, methoxykarbonyl skupina, nitro nebo kyano skupina nebo jejich farmaceuticky vhodné soli.
6. Deriváty isoxazolu podle kteréhokoliv nároku 1 až 5 obecného vzorce I, kde m je 2 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli.
7. Deriváty isoxazolu podle kteréhokoliv nároku 1 až 5 obecného vzorce I, kde m je 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli.
8. Deriváty isoxazolu podle kteréhokoliv nároku 1 až 7 obecného vzorce I, kde n je 2 až 4 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli.
9. Deriváty isoxazolu podle kteréhokoliv nároku 1 až 7 obecného vzorce I, kde n je 2 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli.
10. Deriváty isoxazolu podle kteréhokoliv nároku 1 až 9 obecného vzorce I, kde kruh A je fenylový, naftylový, furylový, thienylový, pyrrolylový, imidazolylový, pyrazolylový, thiazolylový, isothiazolylový, oxazolylový, isoxazolylový, pyridylový, pyrazinylový, pyrimidinylový nebo pyridazinylový kruh nebo jejich farmaceuticky vhodné soli.

11. Deriváty isoxazolu podle kteréhokoliv nároku 1 až 9 obecného vzorce I, kde A je fenylový, naftylový nebo pyridylový kruh nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.
12. Deriváty isoxazolu podle kteréhokoliv nároku 1 až 9 obecného vzorce I, kde A je pyridylový kruh nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.
13. Deriváty isoxazolu podle kteréhokoliv nároku 1 až 9 obecného vzorce I, kde A je fenylový kruh nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.
14. Deriváty isoxazolu podle kteréhokoliv nároku 1 až 13 obecného vzorce I, kde X je atom kyslíku nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.
15. Deriváty isoxazolu podle nároku 1, kterými jsou
- 3-(2-aminoethoxy)benzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)fluorbenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethylthio)fluorbenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)fluormethylbenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethylthio)-fluormethylbenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-fluormethylthiobenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-fluorkarbamoylbenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-fluorkyanobenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethylthio)-fluorkyanobenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-chlorbenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethylthio)-chlorbenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-dichlorbenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethylthio)-dichlorbenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-chlor-methylbenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-chlor-karbamoylbenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-chlor-kyanobenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethylthio)-chlor-kyanobenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-brombenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-brommethylbenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-methylbenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethylthio)-methylbenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-dimethylbenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-methyl-methoxybenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-methyl-methylthiobenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-methyl-methoxykarbonylbenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-methylkarbamoylbenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-methyl-kyanobenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-methoxybenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethylthio)-methoxybenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-hydroxybenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-aminobenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethylthio)-aminobenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-methylaminobenzisoxazol,
 - 3-(2-aminoethoxy)-dimethylaminobenzisoxazol,

- 3-(2-aminoethoxy)-acetyloxybenzisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-karboxybenzisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-methoxykarbonylbenzisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-karbamoylbenzisoxazol,
 5 3-(2-aminoethoxy)-nitrobenzisoxazol,
 3-(2-aminoethylthio)-nitrobenzisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-kyanobenzisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-naftoisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-pyridoisoxazol,
 10 3-(2-aminoethoxy)-chlorpyridoisoxazol,
 3-(2-aminoethylthio)-chlorpyridoisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-methylpyridoisoxazol, a
 3-(2-aminoethoxy)-trifluormethylpyridoisoxazol
 nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.
- 15 16. Deriváty isoxazolu podle nároku 1, kterými jsou
 3-(2-aminoethoxy)-1,2-benzisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-5-fluor-1,2-benzisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-5-fluor-4-methyl-1,2-benzisoxazol,
 20 3-(2-aminoethylthio)-5-fluor-1,2-benzisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-5-chlor-1,2-benzisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-5,7-dichlor-1,2-benzisoxazol,
 3-(2-aminoethylthio)-5-chlor-7-methyl-1,2-benzisoxazol,
 3-(2-aminoethylthio)-5-chlor-1,2-benzisoxazol,
 25 3-(2-aminoethoxy)-6-chlor-1,2-benzisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-7-chlor-1,2-benzisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-5-brom-1,2-benzisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-5-methyl-1,2-benzisoxazol,
 3-(2-aminoethylthio)-5-methyl-1,2-benzisoxazol,
 30 3-(2-aminoethoxy)-6-methyl-1,2-benzisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-7-methyl-1,2-benzisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-5-methoxy-1,2-benzisoxazol,
 3-(2-aminoethylthio)-5-methoxy-1,2-benzisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-5-fluor-4-methylthio-1,2-benzisoxazol,
 35 3-(2-aminoethoxy)-5-methoxykarbonyl-1,2-benzisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-5-nitro-1,2-benzisoxazol,
 3-(2-aminoethylthio)-5-nitro-1,2-benzisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-4-kyano-1,2-benzisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)pyrido[3,2-d]isoxazol, a
 40 3-(2-aminoethoxy)-4-kyano-5-fluor-1,2-benzisoxazol
 a jejich farmaceuticky přijatelná sůl.
17. Deriváty isoxazolu podle nároku 1, kterými jsou
 3-(2-aminoethoxy)-4,7-dimethyl-1,2-benzisoxazol,
 45 3-(2-aminoethoxy)-4-fluor-7-methyl-1,2-benzisoxazol,

3-(2-aminoethoxy)-4-trifluormethylpyrido[3,2-d]isoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-4-kyano-5-fluor-1,2-benzisoxazol,
 3-(2-aminoethoxy)-5-fluor-4-methyl-1,2-benzisoxazol
 a jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

5

18. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje účinné množství derivátu isoxazolu obecného vzorce I podle kteréhokoliv nároku 1 až 17 nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli ve směsi s farmaceuticky vhodným nosičem nebo ředidlem.

10

19. Deriváty isoxazolu obecného vzorce I podle kteréhokoliv nároku 1 až 17 nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl pro použití jako léčiva.

20. Použití alespoň jednoho derivátu isoxazolu obecného vzorce I podle kteréhokoliv nároku 1 až 17 nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl pro přípravu inhibitoru monoaminoxidázy.

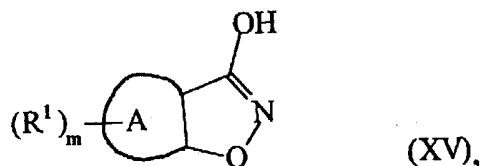
15

21. Použití podle nároku 20, kde inhibitor monoaminoxidázy se použije jako léčivo na neuropatii, včetně Parkinsonovy nemoci, deprese a Alzheimerovy nemoci.

20

22. Způsob přípravy derivátů isoxazolu obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že

(1) reaguje sloučenina obecného vzorce XV



25

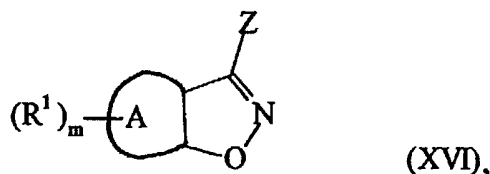
kde R¹ je vodíkový atom, atom halogenu, alkyl mající 1 až 6 atomů uhlíku, halogenem nebo alkoxytem majícím 1 až 4 atomů uhlíku substituovaný alkyl mající 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxytem mající 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkoxylová skupina mající 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyl, alkylthio skupina mající 1 až 6 atomů uhlíku, amino skupina, monoalkylamino skupina mající 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylamino skupina mající v každé alkylové části nezávisle 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoyl skupina mající 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylamino skupina mající 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoyloxy skupina mající 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylová skupina mající 1 až 6 atomů uhlíku, karboxyl, (alkylthio)thiokarbonyl mající v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, karbamoyl, mono alkylkarbamoyl mající v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylkarbamoyl mající v každé alkylové části nezávisle 1 až 6 atomů uhlíku, nitro nebo kyano skupina,

35

m je celé číslo od 1 do 3,

40

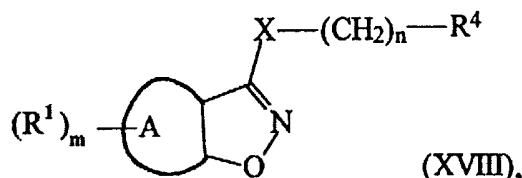
kruh A je fenylový kruh spojený s isoxazolovým kruhem, naftylový kruh spojený s isoxazolovým kruhem nebo aromatický heterocyklický pěti nebo šestičlenný kruh obsahující 1 nebo 2 heterogenní atomy vybrané ze skupiny skládající se z kyslíku, dusíku a síry, spojené s isoxazolovým kruhem s halogenačním činidlem za vzniku halogen-isoxazolového derivátu obecného vzorce XVI



kde jsou R^1 , m a A stejná jako ve výše uvedeném případě a Z je atom halogenu, a následně sloučenina obecného vzorce XVI reaguje se sloučeninou obecného vzorce XVII



kde R^4 je chráněná aminoskupina, n je celé číslo od 1 do 6 a X je atom kyslíku nebo síry za vzniku isoxazolového derivátu obecného vzorce XVIII

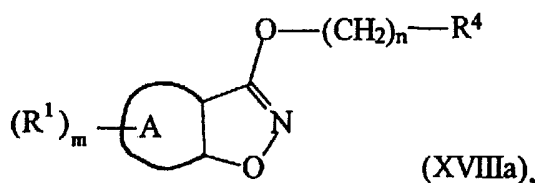


kde R^1 , R^4 , m , n , A a X jsou uvedeny výše nebo

(2) reaguje sloučenina obecného vzorce XV se sloučeninou obecného vzorce XVIIa'



kde R^4 je chráněná aminoskupina, n je uvedeno výše v přítomnosti fosfinu a azosloučeniny za vzniku derivátu isoxazolu obecného vzorce XVIIIa

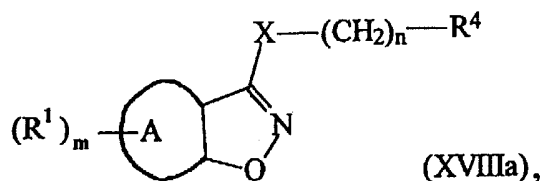


kde jsou R^1 , R^4 , m , n a A jsou uvedeny ve výše uvedeném případě nebo

(3) reagují sloučenina obecného vzorce XV se sloučeninou obecného vzorce XVIIa''



kde R^4 je chráněná aminoskupina, n je uvedeno výše a Ya je hydroxyskupina, v inertním rozpouštědle v přítomnosti báze za vzniku derivátu isoxazolu obecného vzorce XVIIIa



kde R^1 , R^4 , m , n , A a X jsou uvedeny ve výše uvedeném případě a

(4) se odstraní chránicí skupina z chráněné amino skupiny R^4 ze sloučeniny obecného vzorce XVIII nebo XVIIIa vzniklé v krocích (1), (2) a (3) za vzniku látky obecného vzorce I podle nároku 1.

23. Způsob podle nároku 22, vyznačující se tím, že se použije výchozí sloučenina kde

R^1 je atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, methylová skupina, ethylová skupina, trifluormethylová skupina, methoxy skupina, ethoxy skupina, difluormethoxy skupina, hydroxy skupina, methylthio skupina, ethylthio skupina, amino skupina, methylamino skupina, ethylamino skupina, dimethylamino skupina, formyloxy skupina, acetyloxy

skupina, methoxykarbonyl skupina, ethoxykarbonyl skupina, karboxy skupina, karbamoyl skupina, nitro nebo kyano

n je 2

a kruh A je fenylový, naftylový nebo pyridylový kruh.

24. Způsob podle nároku 22, vyznačující se tím, že se použije výchozí sloučenina kde

R^1 je atom vodíku, fluoru, chloru, bromu, methylová skupina, methoxy skupina, methylthio skupina, difluormethoxyl, methoxykarbonyl skupina, nitro nebo kyano skupina,

R^4 je t-butoxykarbonylamino skupina,

m je 2,

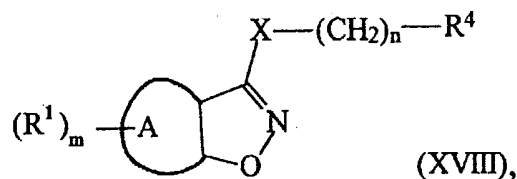
n je 2,

kruh A je fenylový nebo pyridylový kruh,

X je atom kyslíku

a Z je atom fluoru nebo chloru.

25. Deriváty isoxazolu obecného vzorce XVIII



kde R^1 , m, n, A a X jsou definovány v nároku 1 a R^4 je chráněná aminoskupina jako meziprodukt pro přípravu derivátu obecného vzorce I podle nároku 1.

26. Deriváty isoxazolu podle nároku 25 obecného vzorce XVIII, kde R^4 je chráněná aminoskupina chráněná skupinou vybranou ze skupiny zahrnující alkanoyl skupinu mající 1 až 6 atomů uhlíků; alkanoyl skupinu mající 2 až 5 atomů uhlíků, která je substituovaná alespoň jedním halogenem, nebo alkoxy skupinou mající 1 až 4 atomy uhlíků; alkenoyl skupinu mající 3 až 5 atomů uhlíků; arylkarbonyl skupinu kde aryl skupina má 6 až 10 atomů uhlíků a je případně substituovaná substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogen, alkylovou skupinu mající 1 až 4 atomy uhlíků, alkoxy skupinu mající 1 až 4 atomy uhlíků, alkoxykarbonylovou skupinu, kde alkoxy zbytek má 1 až 4 atomy uhlíků, arylskupinu mající 6 až 10 atomů uhlíků a nitroskupinu; alkoxykarbonylskupinu kde alkoxy skupina má 1 až 4 atomy uhlíků a je případně substituovaná alespoň jedním halogenem nebo trialkylsilylskupinou kde alkylová skupina je stejná nebo různá a každá má 1 až 4 atomy uhlíků; alkenyloxykarbonylovou skupinu, kde alkenyloxy zbytek má 2 až 5 atomů uhlíků, aryldikarbonylovou skupinu; aralkylovou skupinu, kde alkyl skupina má 1 až 6 atomů uhlíků, která je substituovaná alespoň jednou aryl skupinou mající 6 až 10 atomů uhlíků; a aralkylkarbonylovou skupinu mající 7 až 15 atomů uhlíků, kde aryl skupina je případně substituovaná methoxy nebo nitro skupinou.

27. Deriváty isoxazolu podle nároku 25, obecného vzorce XVIII, kde R^4 je chráněná aminoskupina chráněná skupinou vybranou ze skupiny zahrnující alkanoyl skupinu mající 1 až 6 atomů uhlíků, trifluoracetylovou skupinu, methoxyacetylovou skupinu, benzoyl skupinu, α -naftoyl

skupinu, β -naftoyl skupinu, anisoyl skupinu, nitrobenzoyl skupinu, methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, t-butoxykarbonylovou skupinu, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylovou skupinu, triethylsilylmethoxykarbonylovou skupinu, 2-trimethylsilylethoxykarbonylovou skupinu, vinyloxykarbonylovou skupinu, allyloxykarbonylovou skupinu, naftaloyl skupinu, benzyl skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu a nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu.

28. Deriváty isoxazolu podle nároku 25 obecného vzorce XVIII, kde R^4 je chráněná aminoskupina chráněná skupinou vybranou ze skupiny zahrnující formyl, benzoyl, 4-anisoyl, 4-nitrobenzoyl, methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, t-butoxykarbonylovou skupinu, naftaloyl skupinu, benzyl skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu a p-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu.

15

Konec dokumentu
