

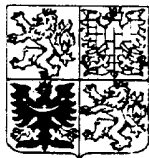
# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 284 343

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1385-91**

(22) Přihlášeno: **10. 05. 91**

(30) Právo přednosti:

**11. 05. 90 JP 90/119754**

**17. 08. 90 JP 90/216519**

**17. 10. 90 JP 90/278489**

(40) Zveřejněno: **18. 03. 92**

**(Věstník č. 3/92)**

(47) Uděleno: **31. 08. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14. 10. 98**

**(Věstník č. 10/98)**

(13) Druh dokumentu: **B6**

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

**C 07 D 413/12**

**C 07 D 453/02**

**C 07 D 261/12**

**C 07 D 261/20**

**A 61 K 31/42**

(73) Majitel patentu:

Sankyo Company Limited, Tokyo, JP;

(72) Původce vynálezu:

Nagano Mitsuo, Tokyo, JP;

Sakai Junichi, Tokyo, JP;

Kobayashi Takeo, Tokyo, JP;

Kozuka Masao, Tokyo, JP;

Iwata Nobuyoshi, Tokyo, JP;

Kubo Yoshiko, Tokyo, JP;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS Praha, Jívenská 1/1273,

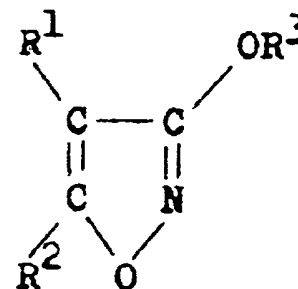
Praha 4, 14021;

(54) Název vynálezu:

**Piperidyloxyisoxazolové  
a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty,  
způsob jejich přípravy a farmaceutický  
prostředek je obsahující**

(57) Anotace:

Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty obecného vzorce I, kde  $R^1$  znamená vodík, halogen nebo alkyl;  $R^2$  znamená vodík, alkyl, popřípadě substituovaný fenyl nebo heterocyklus; nebo tvoří  $R^1$  a  $R^2$  dohromady skupinu obecného vzorce  $-CR^4=CR^5-CR^6=CR^7-$ , kde  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  znamenají vodík, halogen, alkylovou skupinu, alkoxykupinu, halogenmethylovou skupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, alifatickou acylaminoskupinu nebo aminoskupinu;  $R^3$  znamená piperidyl, substituovaný piperidyl nebo chinuklidinyl. Tyto sloučeniny jsou užitečné při léčbě a prevenci poruch vnímání, zvláště senile demencia, včetně Alzheimerovy nemoci. Vynález poskytuje také způsob pro přípravu těchto sloučenin a farmaceutický přípravek je obsahující.



(I)

CZ 284 343 B6

## Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty, způsob jejich přípravy a farmaceutický prostředek je obsahující

### 5 Oblast techniky

Vynález se týká série nových piperidyloxyisoxazolových a chinuklidinyloxyisoxazolových derivátů, které mají použití při léčbě a preventivní ochraně před různými zdravotními poruchami, zvláště senile dementia, včetně Alzheimerovy nemoci. Vynález také poskytuje farmaceutické prostředky pro léčbu a prevenci takových zdravotních poruch. Dále poskytuje způsoby přípravy uvedených derivátů.

### 15 Dosavadní stav techniky

V posledních letech značně vzrostl počet starších lidí v populaci a odpovídající měrou také stoupal počet nemocí a zdravotních poruch, které souvisí se stářím. Nejvíce zřetelný byl vzestup u senile dementia (stařecké sešlosti), včetně Alzheimerovy nemoci. Senile dementia je vážný a rostoucí problém v nynějším světě, který může být příčinou mnohých komplikací, potíží a nesnází nejen pro toho, kdo jí trpí, ale také pro jeho příbuzné a blízké a pro ty, kteří mají za nemocného zodpovědnost. Proto se značná část vědeckých výzkumů zaměřila na pokusy, jak vyléčit nebo zmírnit zdravotní potíže tohoto charakteru. Zejména Alzheimerova nemoc, při níž se projevují problémy pacienta již v raném stádiu, je příčinou mnohých potíží a bolestí. Poněvadž příčiny senile dementia a Alzheimerovy nemoci dosud nejsou známé, je obtížné vyvinout spolehlivou léčbu; celkově spolehlivá je zatím pouze léčba, spočívající ve zmírňování příznaků.

Je známo, že u pacientů, trpících nemocí senile dementia, se tato nemoc charakteristicky projevuje zmenšením mozkové mikrocirkulace a poklesem mozkového metabolismu, což společně vede k poruše vnímání. Rané stádium senile dementia je obecně doprovázeno depresemi a úleva od těchto depresí by vedla ke zlepšení způsobu života trpících.

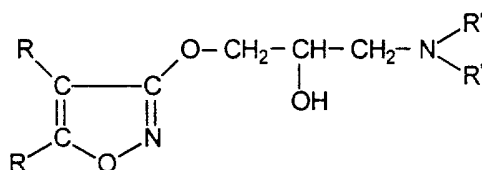
Acetylcholin je chemický mediátor, který má širokou oblast působnosti v těle a významně zasahuje do činnosti a funkcí organismu, jak prokázaly výsledky pozorování u velkého počtu nemocí. U pacientů, trpících nemocí senile dementia, včetně Alzheimerovy nemoci, byla zjištěna porucha biosyntézy v mozku; avšak právě u takových pacientů může být sice funkce receptorů pro acetylcholin v mozku určitým způsobem ovlivněna, ale přesto mohou být stále ještě dostatečně funkční. Receptory pro acetylcholin, které jsou umístěné v pre-synaptických zakončeních v mozku se označují receptory  $M_2$ , zatímco receptory, které jsou umístěny v post-synaptických mozkových blánách jsou receptory  $M_1$  a  $M_3$ . Receptory  $M_2$  jsou bohaté na pre- a post-synapsi srdce, zatímco mnoho receptorů  $M_1$  je umístěno v mozkové kůře a v hippocampu v mozku, kde hrají důležitou roli v paměti a schopnosti poznávání. Proto pokud mohou být receptory  $M_1$  stimulovány v průběhu raných stádií vývoje dementia, je možné zmírnění symptomů dementia a tedy i zabránění dalšímu rozvoji nemoci. Bylo by však třeba, aby činidlo, vyvinuté ke stimulování receptorů  $M_1$ , zároveň odpovídajícím způsobem nestimulovalo receptory  $M_2$ . Receptory  $M_2$  totiž inhibují vylučování acetylcholinu a tak mohou omezit na minimum vedlejší účinky, vyvolávané při stimulaci srdeční činnosti.

Nyní byla objevena řada nových derivátů piperidyloxyisoxazolu a chinuklidinyloxyisoxazolu, u nichž bylo zjištěno, že se selektivně vážou na receptory  $M_1$ , zatímco vazebnost na receptory  $M_2$  je daleko menší a proto jsou, jak bylo výše vysvětleno, významné pro léčbu a prevenci senile dementia, včetně Alzheimerovy nemoci.

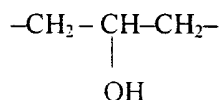
Podstata vynálezu

Překvapivě bylo zjištěno, že sloučeniny, uvedené v tomto vynálezu, se také vážou na receptory 5-HT<sub>3</sub> a tím porušují jejich aktivitu. Protože je známo, že látky působící proti účinku 5-HT<sub>3</sub>, jsou aktivní v působení proti úzkostlivosti, depresím a duševním poruchám, lze také očekávat u sloučenin podle tohoto vynálezu mnohem význačnější uplatnění při léčbě pacientů s poruchami vnímání a poznávání, zvláště při úzkostlivosti, depresích a duševních poruchách.

Již dříve popsali autoři tohoto vynálezu a jejich spolupracovníci velké množství isoxazolových derivátů a jejich použití při léčbě a prevenci velkého počtu rozmanitých nemocí a zdravotních poruch, včetně poruch cerebrovaskulárních, jako centrálně působící svalové relaxanty a jako antidepresiva. Strukturálně nejtěsnější sloučeniny uvádí poprvé USA patent Application Serial No. 07/620 843; jsou to sloučeniny vzorce:



ve kterém každý ze symbolů R znamená různé skupiny a atomy a symboly R' mohou znamenat různé organické skupiny, nebo dohromady s atomem dusíku, ke kterému mohou být vázány, mohou znamenat heterocyklickou skupinu, včetně piperidylové skupiny. Tyto již popsané sloučeniny se liší od sloučenin, které uvádí tento vynález, v tom, že piperidylová skupina, reprezentovaná zde jako skupina -NR'R' je nezbytně vázána na zbytek molekuly přes atom dusíku a, což je nejdůležitější, ve sloučenině je přítomna skupina, kterou vystihuje vzorec:



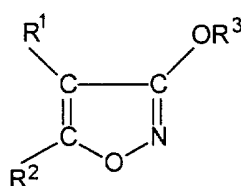
o níž se dosud předpokládalo, že je základem požadovaného účinku, a která úplně chybí ve sloučeninách podle tohoto vynálezu.

Předmětem tohoto vynálezu je způsob přípravy řady nových sloučenin, které mohou být velmi významné pro léčbu a prevenci nemoci senile demencia, včetně Alzheimerovy nemoci.

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy sloučenin, u nichž lze zaručit obecnější použití při léčení a prevenci takových zdravotních poruch, při nichž je obecně porušena schopnost vnímání.

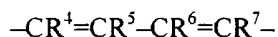
Další předměty vynálezu a jeho výhody se stanou zřejmými během popisu vynálezu.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu vystihuje vzorec (I):



(I),

kde R<sup>1</sup> znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu mající jeden až šest atomů uhlíku, R<sup>2</sup> znamená atom vodíku; alkylovou skupinu mající jeden až šest atomů uhlíku; fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo která je substituovaná alespoň jedním substituentem ze skupiny substituentů (a), která bude dále definována; nebo heterocyklická skupina mající pět nebo šest atomů v kruhu, v níž je jeden až tři heteroatomy vybrané ze skupiny, sestávající z heteroatomů dusíku, kyslíku a síry, uvedená heterocyklická skupina bývá nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jedním ze skupiny substituentů (a), která bude dále definována; nebo dohromady tvoří R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> skupinu o vzorci:



ve kterém jsou R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří: atomy vodíku; atomy halogenů; alkylové skupiny mající od jednoho do čtyř atomů uhlíku; halogenmethylové skupiny; alkylaminové skupiny mající jeden až čtyři atomy uhlíku; dialkylaminové skupiny ve kterých má každá z alkylových skupin od jednoho do čtyř atomů uhlíku; hydroxylové skupiny; nitroskupiny; alifatické acylaminoskupiny mající od dvou do čtyř atomů uhlíku; a aminoskupiny. Konečně R<sup>3</sup> znamená piperidylovou skupinu, substituovanou piperidylovou skupinu, ve které je atom dusíku substituovaný alkylovou skupinu mající od jednoho do šesti atomů uhlíku nebo chinuklidinylovou skupinu.

#### Substituenty (a):

halogenové atomy; alkylové skupiny mající od jednoho do šesti atomů uhlíku; alkoxykupiny mající od jednoho do šesti atomů uhlíku; alkylaminové skupiny mající od jednoho do čtyř atomů uhlíku; dialkylaminové skupiny, ve kterých má každá z alkylových skupin od jednoho do čtyř atomů uhlíku; nitroskupiny; aminoskupiny; dále též jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Vynález také poskytuje farmaceutické prostředky pro léčbu a prevenci poruch schopnosti vnímání, které obsahují účinné množství alespoň jedné účinné látky ve směsi s farmaceuticky přijatelným pevným nosičem, většinou ve formě prášku, nebo rozpouštědlem, vyznačující se tím, že tato účinná látka je vybrána ze skupiny, kterou tvoří sloučeniny vzorce (I) a jejich soli, jak byla právě definována v předchozí části.

Vynález dále poskytuje způsob pro léčbu nebo prevenci poruch schopnosti vnímání, zvláště úzkostlivosti, deprese a psychózy u savců a též i lidí, zahrnující podávání léků těmto savcům a to účinného množství alespoň jedné účinné látky, vyznačující se tím, že tato účinná látka je vybrána ze skupiny, kterou tvoří sloučeniny vzorce (I) a jejich soli, jak byla tato skupina definována v předchozí části.

Vynález ještě dále poskytuje způsob pro léčení nebo prevenci senile dementia, včetně Alzheimerovy nemoci, u savců a to i u lidí, zahrnující podávání léků těmto savcům a to účinného množství alespoň jedné účinné látky, vyznačující se tím, že tato účinná látka je vybrána ze skupiny, kterou tvoří sloučeniny vzorce (I) a jejich soli, jak byla tato skupina definována v předchozí části.

Vynález rovněž poskytuje způsoby pro přípravu sloučenin podle tohoto vynálezu, které zde budou dále podrobněji popsány.

Znamená-li ve sloučeninách pole tohoto vynálezu R<sup>1</sup> atom halogenu, pak jím může být atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, a výhodou atom fluoru, chromu nebo bromu.

Znamená-li R<sup>1</sup> a/nebo R<sup>2</sup> alkylovou skupinu, mající od jednoho do šesti atomů uhlíku, může to být přímý nebo rozvětvený řetězec tvořený jedním až šesti atomy uhlíku, s výhodou jedním až čtyřmi atomy uhlíku; například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek.butyl,

terc.butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl a isohexyl. Mezi nimi jsou výhodné takové alkylové skupiny, které mají od jednoho do čtyř atomů uhlíku, s výhodou je to skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová a isobutylová a nejvíce je výhodná skupina methylová.

5

Znamená-li  $R^2$  fenylovou skupinu, může to být skupina substituovaná nebo nesubstituovaná. Substituované skupiny mohou být substituovány jedním nebo dvěma substituenty (a), definovanými v předcházejícím textu tohoto vynálezu a v dalším dokumentovanými. Tam, kde je skupina substituována, neplatí žádná zvláštní omezení pro počet substituentů, vyjma takových, které jsou

10

dány počtem substituovatelných poloh a možnými sterickými omezeními, tj. pro fenylovou skupinu je maximum pět substituentů. Obecně se však za výhodné považuje, aby byl počet substituentů od jednoho do tří. Příklady takových substituentů zahrnují:

– atomy halogenů, jako jsou atomy fluoru, chloru, bromu nebo jodu:

15

– alkylové skupiny mající jeden až šest atomů uhlíku, s výhodou mající od jednoho do čtyř atomů uhlíku, jako jsou methylové, ethylové, propylové, isopropylové, butylové, isobutylové, sek.butylové a terc.butylové skupiny a nejvýhodnější je methylová skupina;

20

– alkoxy skupiny mající jeden až šest atomů uhlíku, výhodněji jeden až čtyři atomy uhlíku a nejvýhodněji jeden nebo dva atomy uhlíku, takové jako jsou methoxy-, ethoxy-, propoxy-, isopropoxy-, butoxy-, isobutoxy-, sek.butoxy-, terc.butoxy- skupiny a výhodná je skupina methoxylová;

25

– alkylaminoskupiny mající jeden až čtyři atomy uhlíku, jako jsou methylamino-, ethylamino-, propylamino-, isopropylamino-, butylamino-, isobutylamino-, sek.butylamino- a terc.butylamino- skupiny a výhodná je methylaminoskupina;

30

– dialkylaminoskupiny, v nichž má každá alkylová skupina jeden až čtyři atomy uhlíku, jako dimethylamino-, diethylamino-, dipropylamino-, diisopropylamino-, dibutylamino-, N-methyl-N-ethylamino-, N-methyl-N-butylamino-, N-ethyl-N-propylamino- a N-ethyl-N-butylaminoskupiny;

– hydroxylové skupiny, nitroskupiny a aminoskupiny.

35

Jestliže  $R^2$  znamená heterocyklickou skupinu, má tato skupina pět až šest atomů v kruhu. Z těchto atomů je jeden až tři atomy vybrán ze skupiny, sestávající z heteroatomů dusíku, kyslíku a síry. Tam, kde jsou tři heteroatomy, je výhodné, když alespoň jeden (výhodnější jsou však dva) může být atom dusíku a jeden nebo dva mohou být atomy dusíku, vodíku nebo síry (a pokud jsou dva, pak mohou být stejné nebo odlišné). Tam, kde jsou dva heteroatomy, mohou být buď stejné nebo odlišné a jsou vybrány z atomů dusíku, kyslíku a síry, avšak výhodnější je, jestliže jeden je atom dusíku a další je atom dusíku, kyslíku nebo síry. Takové skupiny mohou být nesubstituované nebo mohou být substituované alespoň jedním – s výhodou jedním až třemi – substituenty (a), definovanými a demonstroványými v předchozím textu. Takové nenasycené skupiny jsou například: furyl-, thienyl-, pyrrol-, pyridyl-, thiazolyl-, isothiazolyl-, oxazolyl-, isoxazolyl-, imidazolyl-, pyrazolyl-, pyranyl-, pyrazinyl-, pyridazinyl-, pyrimidinyl-, tetrahydrofuranyl-, tetrahydrothienyl-, pyrrolidinyl-, thiazolidinyl-, imidazolidinyl-, imidazolinyl-, oxazolinyl-, oxazolidinyl-, pyrazolidinyl-, piperazyl-, tetrahydropyrimidinyl-, dihydropyridazinyl-, morfolinyl-, thiomorfolinyl-, pyrrolidonyl-, piperidonyl, 2H-pyrrolyl-, furazanyl- a pyrazolinyl- skupiny. Takovéto skupiny mohou být nesubstituované nebo mohou mít alespoň jeden substituent, vybraný ze skupiny, sestávající ze substituentů (a), definovaných a dokumentovaných v předchozí části textu.

50

Alternativně mohou  $R^1$  a  $R^2$  dohromady tvořit skupinu, která má obecný vzorec  $-CR^4=CR^5-CR^6=CR^7-$ , kde význam  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  je uveden v předchozí části textu, tj. tvoří případně substituovaný benzenový kruh kondenzovaný do isoxazolového systému.

5 Když  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  anebo  $R^7$  znamenají atom halogenu, alkylovou skupinu mající jeden až šest atomů uhlíku, alkoxy skupinu mající jeden až čtyři atomy uhlíku, alkylaminoskupinu mající jeden až čtyři atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupinu, ve které má každá alkylová skupina jeden až čtyři atomy uhlíku, mohou to být například takové skupiny, jaké jsou uvedeny v příkladech výše a takové, jaké jsou uvedeny v substituentech (a).

10 Když  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  nebo  $R^7$  znamenají halogenmethylovou skupinu, může to být například skupina chlormethylová, fluormethylová, brommethylová, jodomethylová, dichlormethylová, difluormethylová, dibrommethylová, dijodomethylová, trichlormethylová, trifluormethylová, tribrommethylová nebo trijodomethylová, přičemž je výhodná trifluormethylová skupina.

15 Když  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  nebo  $R^7$  znamenají alifatickou acylaminoskupinu mající dva až čtyři atomy uhlíku, může to být skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem a výhodná je alkylaminoskupina; například acetamido-, propionamido-, butyramido-, isobutyramido-, akrylamido-, methakrylamido-, propioloylamino- a krotonylaminoskupina.

20  $R^3$  může znamenat substituovanou nebo nesubstituovanou piperidylovou skupinu nebo nesubstituovanou chinuklidinylovou skupinu, která je s výhodou vázána na isoxazolyloxy skupinu přes uhlíkový atom. V případě substituované piperidylové skupiny jsou substituenty vybrány ze skupiny, sestávající z alkylových skupin, majících jeden až šest uhlíkových atomů, s výhodou jeden až čtyři uhlíkové atomy, tak jak to bylo ukázáno v předchozí části, týkající se  $R^1$  a  $R^2$ .

Výhodné druhy sloučenin podle vynálezu jsou například tyto sloučeniny vzorce (I) a jejich soli:

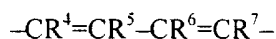
30 (A)  $R^1$  znamená: atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu, mající jeden až tři atomy uhlíku.

(B)  $R^2$  znamená: atom vodíku; alkylovou skupinu, mající jeden až tři atomy uhlíku; fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním ze substituentů (a') dále definovaných; nebo heterocyklická skupina, mající pět až šest atomů v kruhu, z nichž jeden až tři jsou heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající z heteroatomů dusíku, kyslíku a síry, uvedená heterocyklická skupina bývá buď nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jedním ze substituentů (a'), které jsou dále definovány;

40 Substituenty (a'):

atomy halogenů; alkylové skupina, mající jeden až čtyři atomy uhlíku; alkoxy skupiny, mající jeden až čtyři atomy uhlíku; hydroxylové skupiny.

45 (C)  $R^1$  a  $R^2$  tvoří dohromady skupinu obecného vzorce:



ve kterém jsou  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  nezávisle vybrány ze skupiny, sestávající z atomů vodíku; atomů halogenů; alkylových skupin, majících jeden až tři atomy uhlíku; trifluormethylové skupiny; hydroxylové skupiny.

(D) R<sup>3</sup> znamená piperidylovou skupinu, substituovanou piperidylovou skupinu ve které je atom dusíku substituován alkylovou skupinou, mající jeden až šest atomů uhlíku nebo chinuklidinylovou skupinu.

5 Z uvedených jsou výhodné ty sloučeniny obecného vzorce (I) a jejich soli, ve kterých jsou R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> takové, jak byly definovány v bodech (A) a (B) nebo v bodě (C), a R<sup>3</sup> takové, jak je definováno v bodě (D); tedy ve výše uvedených bodech.

10 Výhodnější jsou podle vynálezu například takové sloučeniny obecného vzorce (I) a jejich soli, ve kterých:

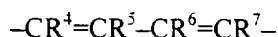
(E) R<sup>1</sup> znamená: atom vodíku nebo atom halogenu.

15 (F) R<sup>2</sup> znamená: atom vodíku; fenylovou skupinu která není substituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním ze substituentů (a"), které jsou níže definovány; nebo heterocyklickou skupinu, mající pět nebo šest atomů v kruhu, z nichž jeden až tři – s výhodou jeden nebo dva – heteroatomy jsou vybrané ze skupiny, sestávající z heteroatomů dusíku, kyslíku a síry, uvedená heterocyklická skupina buď není substituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním ze substituentů (a"), definovaných níže:

20 Substituenty (a"):

atomy halogenů: alkoxy skupiny, mající jeden až čtyři atomy uhlíku; a hydroxylové skupiny.

25 (G) R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> tvoří dohromady skupinu obecného vzorce:



30 v němž R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> jsou nezávisle vybrány ze skupiny, sestávající z atomů vodíku, atomů halogenů a hydroxylových skupin.

(H) R<sup>3</sup> znamená substituovanou piperidylovou skupinu, ve které je atom dusíku substituován alkylovou skupinou, mající jeden až šest atomů uhlíku nebo chinuklidinylovou skupinu.

35 Z uvedených sloučenin jsou výhodné takové sloučeniny obecného vzorce (I) a jejich soli, ve kterých mají R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> takový význam, jak je uveden v bodech (E) a (F) nebo v bodě (G) a R<sup>3</sup> má význam takový, jaký je uveden v bodu (H) výše.

40 Příklady vhodných sloučenin podle vynálezu ukazují následující obecné vzorce (I-1) až (I-4), ve kterých jsou použité symboly, jejichž význam je uveden v Tabulce 1 až Tabulce 4, přičemž se Tabulka 1 vztahuje ke vzorci (I-1), Tabulka 2 se vztahuje ke vzorci (I-2) a tak dále. V Tabulce 1, kde benzisoxazyloxylová skupina může být vázána v poloze 2-, 3- nebo v poloze 4-piperidinového kruhu, se tato poloha udává pomocí o-, m- nebo p-, takže například 2-isomer Sloučeniny č. 18 se zde udává jako Sloučenina č. 18o, dále například 3-isomer jako 18m a tak dále.

45

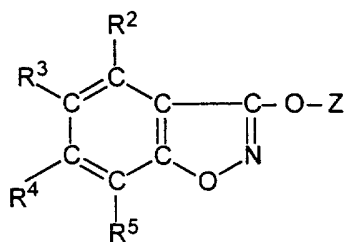
Podobná konvence je použita v Tabulce 3. V těchto Tabulkách se používají následující zkratky:

50	Bu	butyl	Me	methyl
	iBu	isobutyl	Ph	fenyl
	sBu	sek.butyl	Pn	pentyl
	tBu	terc.butyl	Pr	propyl
	Et	ethyl	iPr	isopropyl

Fur furyl  
Hx hexyl

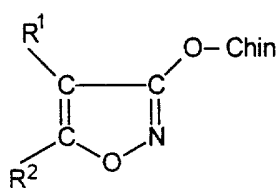
Pyr pyridyl  
Thi thienyl

5



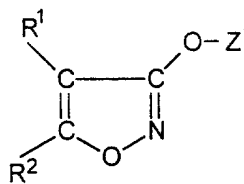
(I-1)

10



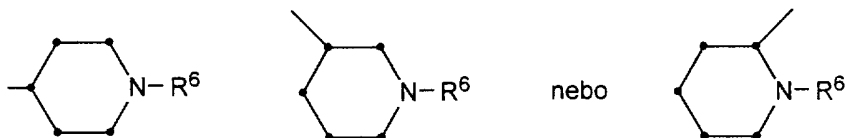
(I-2)

15



(I-3)

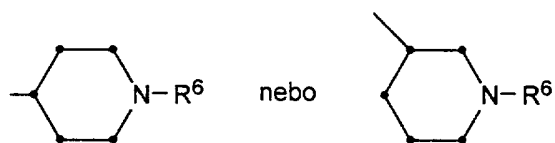
20 kde Z znamená:



(udává se event. jako "p", "m" a "o")



Z' znamená:



5

(udává se event. jako "p" a "m") a "Chin" znamená chinuklidinyllovou skupinu.

Tabulka 1

10

Sloučenina číslo	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
1-1 <u>o</u> /m/p	H	H	Cl	H	H
1-2 <u>o</u> /m/p	Me	H	Cl	H	H
15 1-3 <u>o</u> /m/p	H	Cl	H	H	H
1-4 <u>o</u> /m/p	Me	Cl	H	H	H
1-5 <u>o</u> /m/p	H	H	H	Cl	H
1-6 <u>o</u> /m/p	Me	H	H	Cl	H
1-7 <u>o</u> /m/p	H	H	H	H	Cl
20 1-8 <u>o</u> /m/p	Me	H	H	H	Cl
1-9 <u>o</u> /m/p	H	Cl	Cl	H	H
1-10 <u>o</u> /m/p	Me	Cl	Cl	H	H
1-11 <u>o</u> /m/p	H	Cl	H	Cl	H
1-12 <u>o</u> /m/p	Me	Cl	H	Cl	H
25 1-13 <u>o</u> /m/p	H	Cl	H	H	Cl
1-14 <u>o</u> /m/p	Me	Cl	H	H	Cl
1-15 <u>o</u> /m/p	H	H	Cl	Cl	H
1-16 <u>o</u> /m/p	Me	H	Cl	Cl	H
1-17 <u>o</u> /m/p	H	H	Cl	H	Cl
30 1-18 <u>o</u> /m/p	Me	H	Cl	H	Cl
1-19 <u>o</u> /m/p	H	H	H	Cl	Cl
1-20 <u>o</u> /m/p	Me	H	H	Cl	Cl
1-21 <u>o</u> /m/p	H	Cl	Cl	Cl	H
1-22 <u>o</u> /m/p	Me	Cl	Cl	Cl	H
35 1-23 <u>o</u> /m/p	H	Cl	Cl	H	Cl
1-24 <u>o</u> /m/p	Me	Cl	Cl	H	Cl
1-25 <u>o</u> /m/p	H	Cl	H	Cl	Cl
1-26 <u>o</u> /m/p	Me	Cl	H	Cl	Cl
1-27 <u>o</u> /m/p	H	H	Cl	Cl	Cl
40 1-28 <u>o</u> /m/p	Me	H	Cl	Cl	Cl
1-29 <u>o</u> /m/p	H	Cl	Cl	Cl	Cl
1-30 <u>o</u> /m/p	Me	Cl	Cl	Cl	Cl
1-31 <u>o</u> /m/p	H	H	Br	H	H
1-32 <u>o</u> /m/p	Me	H	Br	H	H
45 1-33 <u>o</u> /m/p	H	H	F	H	H
1-34 <u>o</u> /m/p	Me	H	F	H	H
1-35 <u>o</u> /m/p	H	H	I	H	H
1-36 <u>o</u> /m/p	Me	H	I	H	H
50 1-37 <u>o</u> /m/p	H	H	OH	H	H

50

Tabulka 1 - pokračování

Sloučenina		R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
číslo						
5	1-38o/m/p	Me	H	OH	H	H
	1-39o/m/p	H	H	OMe	H	H
	1-40o/m/p	Me	H	OMe	H	H
	1-41o/m/p	H	H	OEt	H	H
	1-42o/m/p	Me	H	OEt	H	H
10	1-43o/m/p	H	H	OPr	H	H
	1-44o/m/p	Me	H	OPr	H	H
	1-45o/m/p	H	H	O <sub>i</sub> Pr	H	H
	1-46o/m/p	Me	H	O <sub>i</sub> Pr	H	H
	1-47o/m/p	H	H	OBu	H	H
15	1-48o/m/p	Me	H	OBu	H	H
	1-49o/m/p	H	H	O <sub>i</sub> Bu	H	H
	1-50o/m/p	Me	H	O <sub>i</sub> Bu	H	H
	1-51o/m/p	H	H	O <sub>s</sub> Bu	H	H
	1-52o/m/p	Me	H	O <sub>s</sub> Bu	H	H
20	1-53o/m/p	H	H	O <sub>t</sub> Bu	H	H
	1-54o/m/p	Me	H	O <sub>t</sub> Bu	H	H
	1-55o/m/p	H	H	Me	H	H
	1-56o/m/p	Me	H	Me	H	H
	1-57o/m/p	H	H	Et	H	H
25	1-58o/m/p	Me	H	Et	H	H
	1-59o/m/p	H	H	Pr	H	H
	1-60o/m/p	Me	H	Pr	H	H
	1-61o/m/p	H	H	<i>i</i> Pr	H	H
	1-62o/m/p	Me	H	<i>i</i> Pr	H	H
30	1-63o/m/p	H	H	Bu	H	H
	1-64o/m/p	Me	H	Bu	H	H
	1-65o/m/p	H	H	<i>i</i> Bu	H	H
	1-66o/m/p	Me	H	<i>i</i> Bu	H	H
	1-67o/m/p	H	H	<i>s</i> Bu	H	H
35	1-68o/m/p	Me	H	<i>s</i> Bu	H	H
	1-69o/m/p	H	H	<i>t</i> Bu	H	H
	1-70o/m/p	Me	H	<i>t</i> Bu	H	H
	1-71o/m/p	H	H	NH <sub>2</sub>	H	H
	1-72o/m/p	Me	H	NH <sub>2</sub>	H	H
40	1-73o/m/p	H	H	NHMe	H	H
	1-74o/m/p	Me	H	NHMe	H	H
	1-75o/m/p	H	H	NHEt	H	H
	1-76o/m/p	Me	H	NHEt	H	H
	1-77o/m/p	H	H	NHPr	H	H
45	1-78o/m/p	Me	H	NHPr	H	H
	1-79o/m/p	H	H	NH <i>i</i> Pr	H	H
	1-80o/m/p	Me	H	NH <i>i</i> Pr	H	H
	1-81o/m/p	H	H	NHBu	H	H
	1-82o/m/p	Me	H	NHBu	H	H
50	1-83o/m/p	H	H	NH <i>i</i> Bu	H	H
	1-84o/m/p	Me	H	NH <i>i</i> Bu	H	H
	1-85o/m/p	H	H	NH <i>s</i> Bu	H	H
	1-86o/m/p	Me	H	NH <i>s</i> Bu	H	H
	1-87o/m/p	H	H	NH <i>t</i> Bu	H	H

Tabulka 1 - pokračování

Sloučenina		R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
číslo						
5	1-88o/m/p	Me	H	NHtBu	H	H
	1-89o/m/p	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H
	1-90o/m/p	Me	H	CF <sub>3</sub>	H	H
	1-91o/m/p	Et	H	Cl	H	H
	1-92o/m/p	Et	H	Br	H	H
10	1-93o/m/p	Et	H	OH	H	H
	1-94o/m/p	Et	H	OMe	H	H
	1-95o/m/p	Et	H	OEt	H	H
	1-96o/m/p	Et	H	Me	H	H
	1-97o/m/p	Et	H	Pr	H	H
15	1-98o/m/p	Et	H	Bu	H	H
	1-99o/m/p	Et	H	NH <sub>2</sub>	H	H
	1-100o/m/p	Et	H	NHMe	H	H
	1-101o/m/p	Et	H	HNEt	H	H
	1-102o/m/p	Et	H	CF <sub>3</sub>	H	H
20	1-103o/m/p	Pr	H	Cl	H	H
	1-104o/m/p	Pr	H	Br	H	H
	1-105o/m/p	Pr	H	OH	H	H
	1-106o/m/p	Pr	H	OMe	H	H
	1-107o/m/p	Pr	H	OEt	H	H
25	1-108o/m/p	Pr	H	Me	H	H
	1-109o/m/p	Pr	H	Pr	H	H
	1-110o/m/p	Pr	H	Bu	H	H
	1-111o/m/p	Pr	H	NH <sub>2</sub>	H	H
	1-112o/m/p	Pr	H	NHMe	H	H
30	1-113o/m/p	Pr	H	NHEt	H	H
	1-114o/m/p	Pr	H	CF <sub>3</sub>	H	H
	1-115o/m/p	iPr	H	Cl	H	H
	1-116o/m/p	iPr	H	Br	H	H
	1-117o/m/p	iPr	H	OH	H	H
35	1-118o/m/p	iPr	H	OMe	H	H
	1-119o/m/p	iPr	H	Me	H	H
	1-120o/m/p	iPr	H	Pr	H	H
	1-121o/m/p	iPr	H	NHMe	H	H
	1-122o/m/p	iPr	H	NHEt	H	H
40	1-123o/m/p	iPr	H	CF <sub>3</sub>	H	H
	1-124o/m/p	Bu	H	Cl	H	H
	1-125o/m/p	Bu	H	Br	H	H
	1-126o/m/p	Bu	H	OH	H	H
	1-127o/m/p	Bu	H	OMe	H	H
45	1-128o/m/p	Bu	H	Me	H	H
	1-129o/m/p	Bu	H	Pr	H	H
	1-130o/m/p	Bu	H	NHMe	H	H
	1-131o/m/p	Bu	H	NHEt	H	H
	1-132o/m/p	Bu	H	CF <sub>3</sub>	H	H
50	1-133o/m/p	iBu	H	Cl	H	H
	1-134o/m/p	iBu	H	Br	H	H
	1-135o/m/p	iBu	H	OMe	H	H
	1-136o/m/p	iBu	H	Me	H	H
	1-137o/m/p	iBu	H	NHEt	H	H

Tabulka 1 - pokračování

Sloučenina		R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
číslo						
5	1-138o/m/p	iBu	H	CF <sub>3</sub>	H	H
	1-139o/m/p	sBu	H	Cl	H	H
	1-140o/m/p	sBu	H	OMe	H	H
	1-141o/m/p	tBu	H	Cl	H	H
	1-142o/m/p	tBu	H	OMe	H	H
10	1-143o/m/p	Me	H	Cl	Br	H
	1-144o/m/p	Me	H	Cl	OMe	H
	1-145o/m/p	Me	H	Cl	Me	H
	1-146o/m/p	Me	H	Cl	NHMe	H
	1-147o/m/p	Me	H	Cl	CF <sub>3</sub>	H
15	1-148o/m/p	Me	H	OMe	H	Me
	1-149o/m/p	Me	H	OMe	H	NHMe
	1-150o/m/p	Me	H	OMe	H	CF <sub>3</sub>
	1-151o/m/p	Me	NHMe	Me	H	H
	1-152o/m/p	Me	CF <sub>3</sub>	Me	H	H
20	1-153o/m/p	Me	H	NHMe	H	CF <sub>3</sub>
	1-154o/m/p	Me	H	NHMe	H	OMe
	1-155o/m/p	Me	OMe	Cl	Br	H
	1-156o/m/p	Me	NHMe	Cl	Br	H
	1-157o/m/p	Me	Me	Cl	Br	H
25	1-158o/m/p	Me	OMe	Cl	OMe	OMe
	1-159o/m/p	Me	Me	Cl	NHMe	NHMe
	1-160o/m/p	Me	Cl	Cl	Me	Me
	1-161o/m/p	H	H	NMe <sub>2</sub>	H	H
	1-162o/m/p	H	H	NEt <sub>2</sub>	H	H
30	1-163o/m/p	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H
	1-164o/m/p	H	H	NHCOMe	H	H
	1-165o/m/p	H	H	NHCOEt	H	H
	1-166o/m/p	H	H	NHCOPr	H	H
	1-167o/m/p	H	H	NHCOBu	H	H
35	1-168o/m/p	H	H	NMePr	H	H

Tabulka 2

Sloučenina		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	
číslo				
40	2-1	H	H	
	2-2	H	Me	
	45	2-3	H	Et
		2-4	H	Pr
		2-5	H	iPr
50	2-6	H	Bu	
	2-7	H	iBu	
	2-8	H	sBu	
	2-9	H	tBu	
	2-10	H	p-ClPh	
	2-11	H	p-FPh	
	2-12	H	o-ClPh	

Tabulka 2 - pokračování

	Sloučenina číslo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
5	2-13	H	<i>p</i> -MeOPh
	2-14	H	<i>m</i> -MeOPh
	2-15	H	<i>o</i> -MeOPh
	2-16	H	3,4-diMeOPh
	2-17	H	<i>p</i> -HOPh
10	2-18	H	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph
	2-19	H	<i>p</i> -MeNHPh
	2-20	Cl	H
	2-21	Cl	Me
	2-22	Cl	Et
	2-23	Cl	Pr
15	2-24	Cl	<i>i</i> Pr
	2-25	Cl	Bu
	2-26	Cl	<i>i</i> Bu
	2-27	Cl	<i>s</i> Bu
	2-28	Cl	<i>t</i> Bu
20	2-29	Cl	<i>p</i> -ClPh
	2-30	Cl	<i>p</i> -FPh
	2-31	Cl	<i>o</i> -ClPh
	2-32	Cl	<i>p</i> -MeOPh
	2-33	Cl	<i>m</i> -MeOPh
	2-34	Cl	<i>o</i> -MeOPh
25	2-35	Cl	3,4-diMeOPh
	2-36	Cl	<i>p</i> -HOPh
	2-37	Cl	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph
	2-38	Cl	<i>p</i> -MeNHPh
	2-39	Br	H
	2-40	Br	Me
30	2-41	Br	<i>p</i> -ClPh
	2-42	F	H
	2-43	F	Me
	2-44	F	<i>p</i> -ClPh
	2-45	Me	H
	2-46	Me	Me
35	2-47	Me	Et
	2-48	Me	Pr
	2-49	Me	<i>i</i> Pr
	2-50	Me	Bu
	2-51	Me	<i>i</i> Bu
	2-52	Me	<i>s</i> Bu
40	2-53	Me	<i>t</i> Bu
	2-54	Me	<i>p</i> -ClPh
	2-55	Me	<i>m</i> -ClPh
	2-56	Me	<i>p</i> -FPh
	2-57	Me	<i>p</i> -MeOPh
45	2-58	Me	<i>m</i> -MeOPh
	2-59	Me	<i>o</i> -MeOPh
	2-60	Me	3,4-diMeOPh
	2-61	Me	<i>p</i> -HOPh
	2-62	Me	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph

Tabulka 2 - pokračování

	Sloučenina číslo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
5	2-63	Me	p-MeNHPH
	2-64	Et	H
	2-65	Et	Me
	2-66	Et	p-ClPh
	2-67	Pr	H
10	2-68	Pr	Me
	2-69	Pr	p-ClPh
	2-70	iPr	H
	2-71	iPr	Me
	2-72	iPr	p-ClPh
15	2-73	Bu	H
	2-74	Bu	Me
	2-75	Bu	p-ClPh
	2-76	iBu	H
	2-77	iBu	Me
20	2-78	iBu	p-ClPh
	2-79	sBu	H
	2-80	sBu	Me
	2-81	sBu	p-ClPh
	2-82	tBu	H
25	2-83	tBu	Me
	2-84	tBu	p-ClPh
	2-85	Pn	H
	2-86	Pn	Me
	2-87	Pn	Pr
30	2-88	Pn	p-ClPh
	2-89	Pn	p-FPh
	2-90	Pn	p-MeOPh
	2-91	Pn	p-HOPh
	2-92	Pn	p-NO <sub>2</sub> Ph
35	2-93	Pn	p-Me <sub>2</sub> N-Ph
	2-94	Hx	H
	2-95	Hx	Me
	2-96	Hx	p-ClPh
	2-97	H	2-Thi
40	2-98	Cl	2-Thi
	2-99	H	3-Pyr
	2-100	Cl	3-Pyr
	2-101	H	2-Fur
	2-102	Cl	2-Fur
45	2-103	Cl	o-HOPh
	2-104	Cl	m-HOPh
	2-105	H	o-HOPh
	2-106	H	m-HOPh
	2-107	H	Ph

50

Tabulka 3

Sloučenina		R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
	číslo			
5	3-1m/p	H	H	H
	3-2m/p	H	H	Me
	3-3m/p	H	H	Et
	3-4m/p	H	H	Pr
	3-5m/p	H	H	iPr
10	3-6m/p	H	H	Bu
	3-7m/p	H	H	iBu
	3-8m/p	H	H	sBu
	3-9m/p	H	H	Pn
	3-10m/p	H	H	Hx
15	3-11m/p	H	Me	H
	3-12m/p	H	Me	Me
	3-13m/p	H	Me	Et
	3-14m/p	H	Me	Pr
	3-15m/p	H	Me	iPr
20	3-16m/p	H	Me	Bu
	3-17m/p	H	Me	iBu
	3-18m/p	H	Me	sBu
	3-19m/p	H	Me	tBu
	3-20m/p	H	Me	Pn
25	3-21m/p	H	Me	Hx
	3-22m/p	H	Et	Me
	3-23m/p	H	Et	Et
	3-24m/p	H	Et	Pr
	3-25m/p	H	Et	iPr
30	3-26m/p	H	Pr	Me
	3-27m/p	H	Pr	Et
	3-28m/p	H	Pr	Pr
	3-29m/p	H	Pr	iPr
	3-30m/p	H	iPr	Me
35	3-31m/p	H	iPr	Et
	3-32m/p	H	iPr	Pr
	3-33m/p	H	iPr	iPr
	3-34m/p	H	Bu	Me
	3-35m/p	H	Bu	Et
40	3-36m/p	H	Bu	Pr
	3-37m/p	H	Bu	iPr
	3-38m/p	H	iBu	Me
	3-39m/p	H	iBu	Et
	3-40m/p	H	iBu	Pr
45	3-41m/p	H	iBu	iPr
	3-42m/p	H	sBu	Me
	3-43m/p	H	sBu	Et
	3-44m/p	H	sBu	Pr
	3-45m/p	H	sBu	iPr
50	3-46m/p	H	tBu	Me
	3-47m/p	H	tBu	Et
	3-48m/p	H	tBu	Pr
	3-49m/p	H	tBu	iPr
	3-50m/p	H	p-ClPh	H

Tabulka 3 - pokračování

Sloučenina		R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
číslo				
5	3-51 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -ClPh	Me
	3-52 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -ClPh	Et
	3-53 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -ClPh	Pr
	3-54 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -ClPh	<u>i</u> Pr
	3-55 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -ClPh	Bu
10	3-56 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -ClPh	<u>i</u> Bu
	3-57 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -ClPh	<u>s</u> Bu
	3-58 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -ClPh	<u>t</u> Bu
	3-59 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -ClPh	Pn
	3-60 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -ClPh	Hx
15	3-61 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>m</u> -ClPh	Me
	3-62 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>m</u> -ClPh	Et
	3-63 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>m</u> -ClPh	Pr
	3-64 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>m</u> -ClPh	<u>i</u> Pr
	3-65 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -FPh	Me
20	3-66 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -FPh	Et
	3-67 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -FPh	Pr
	3-68 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -FPh	<u>i</u> Pr
	3-69 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -MeOPh	Me
	3-70 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -MeOPh	Et
25	3-71 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -MeOPh	Pr
	3-72 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -MeOPh	<u>i</u> Pr
	3-73 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>m</u> -MeOPh	Me
	3-74 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>m</u> -MeOPh	Et
	3-75 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>m</u> -MeOPh	Pr
30	3-76 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>m</u> -MeOPh	<u>i</u> Pr
	3-77 <u>m</u> / <u>p</u>	H	3,4-diMeOPh	Me
	3-78 <u>m</u> / <u>p</u>	H	3,4-diMeOPh	Et
	3-79 <u>m</u> / <u>p</u>	H	3,4-diMeOPh	Pr
	3-80 <u>m</u> / <u>p</u>	H	3,4-diMeOPh	<u>i</u> Pr
35	3-81 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -HOPh	Me
	3-82 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -HOPh	Et
	3-83 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -HOPh	Pr
	3-84 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -HOPh	<u>i</u> Pr
	3-85 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -NO <sub>2</sub> Ph	Me
40	3-86 <u>m</u> / <u>p</u>	H	<u>p</u> -MeNHPh	Pr
	3-87 <u>m</u> / <u>p</u>	Cl	H	H
	3-88 <u>m</u> / <u>p</u>	Cl	H	Me
	3-89 <u>m</u> / <u>p</u>	Cl	H	Et
	3-90 <u>m</u> / <u>p</u>	Cl	H	Pr
45	3-91 <u>m</u> / <u>p</u>	Cl	H	<u>i</u> Pr
	3-92 <u>m</u> / <u>p</u>	Cl	H	Bu
	3-93 <u>m</u> / <u>p</u>	Cl	H	<u>i</u> Bu
	3-94 <u>m</u> / <u>p</u>	Cl	H	<u>s</u> Bu
	3-95 <u>m</u> / <u>p</u>	Cl	H	Pn
50	3-96 <u>m</u> / <u>p</u>	Cl	H	Hx
	3-97 <u>m</u> / <u>p</u>	Cl	Me	H
	3-98 <u>m</u> / <u>p</u>	Cl	Me	Me
	3-99 <u>m</u> / <u>p</u>	Cl	Me	Et
	3-100 <u>m</u> / <u>p</u>	Cl	Me	Pr



Tabulka 3 - pokračování

Sloučenina				
číslo	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	
5	3-101m/p	Cl	Me	iPr
	3-102m/p	Cl	Me	Bu
	3-103m/p	Cl	Me	sBu
	3-104m/p	Cl	Me	tBu
	3-105m/p	Cl	Me	Pn
10	3-106m/p	Cl	Me	Hx
	3-107m/p	Cl	Et	Me
	3-108m/p	Cl	Et	Et
	3-109m/p	Cl	Et	Pr
	3-110m/p	Cl	Et	iPr
15	3-111m/p	Cl	Pr	Me
	3-112m/p	Cl	Pr	Et
	3-113m/p	Cl	Pr	Pr
	3-114m/p	Cl	Pr	iPr
	3-115m/p	Cl	iPr	Me
20	3-116m/p	Cl	iPr	Et
	3-117m/p	Cl	iPr	Pr
	3-118m/p	Cl	iPr	iPr
	3-119m/p	Cl	Bu	Me
	3-120m/p	Cl	Bu	Et
25	3-121m/p	Cl	Bu	Pr
	3-122m/p	Cl	Bu	iPr
	3-123m/p	Cl	iBu	Me
	3-124m/p	Cl	iBu	Et
	3-125m/p	Cl	iBu	Pr
30	3-126m/p	Cl	iBu	iPr
	3-127m/p	Cl	sBu	Me
	3-128m/p	Cl	sBu	Et
	3-129m/p	Cl	sBu	Pr
	3-130m/p	Cl	sBu	iPr
35	3-131m/p	Cl	tBu	Me
	3-132m/p	Cl	tBu	Et
	3-133m/p	Cl	tBu	Pr
	3-134m/p	Cl	tBu	iPr
	3-135m/p	Cl	p-ClPh	Me
40	3-136m/p	Cl	p-ClPh	Et
	3-137m/p	Cl	p-ClPh	Pr
	3-138m/p	Cl	p-PhCl	iPr
	3-139m/p	Cl	m-ClPh	Me
	3-140m/p	Cl	p-FPh	Me
45	3-141m/p	Cl	p-FPh	Et
	3-142m/p	Cl	p-FPh	Pr
	3-143m/p	Cl	p-FPh	iPr
	3-144m/p	Cl	p-MeOPh	H
	3-145m/p	Cl	p-MeOPh	Me
50	3-146m/p	Cl	p-MeOPh	Et
	3-147m/p	Cl	p-MeOPh	Pr
	3-148m/p	Cl	p-MeOPh	iPr
	3-149m/p	Cl	p-MeOPh	Bu
	3-150m/p	Cl	p-MeOPh	iBu

Tabulka 3 - pokračování

Sloučenina		R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
číslo				
5	3-151m/p	Cl	p-MeOPh	sBu
	3-152m/p	Cl	p-MeOPh	tBu
	3-153m/p	Cl	p-MeOPh	Pn
	3-154m/p	Cl	p-MeOPh	Hx
	3-155m/p	Cl	m-MeOPh	Me
10	3-156m/p	Cl	m-MeOPh	Et
	3-157m/p	Cl	m-MeOPh	Pr
	3-158m/p	Cl	m-MeOPh	iPr
	3-159m/p	Cl	3,4-diMeOPh	Me
	3-160m/p	Cl	3,4-diMeOPh	Et
15	3-161m/p	Cl	3,4-diMeOPh	Pr
	3-162m/p	Cl	3,4-diMeOPh	iPr
	3-163m/p	Cl	p-HOPh	Me
	3-164m/p	Cl	p-HOPh	Et
	3-165m/p	Cl	p-HOPh	Pr
20	3-166m/p	Cl	p-HOPh	iPr
	3-167m/p	Cl	p-NO <sub>2</sub> Ph	Me
	3-168m/p	Cl	p-MeNHPH	Me
	3-169m/p	Br	H	Me
	3-170m/p	Br	H	Et
25	3-171m/p	Br	H	Pr
	3-172m/p	Br	H	iPr
	3-173m/p	Br	Me	Me
	3-174m/p	Br	Me	Et
	3-175m/p	Br	Me	Pr
30	3-176m/p	Br	Me	iPr
	3-177m/p	Br	Et	Me
	3-178m/p	Br	Pr	Me
	3-179m/p	Br	iPr	Me
	3-180m/p	Br	Bu	Me
35	3-181m/p	Br	iBu	Me
	3-182m/p	Br	sBu	Me
	3-183m/p	Br	tBu	Me
	3-184m/p	Br	p-ClPh	Me
	3-185m/p	Br	m-ClPh	Me
40	3-186m/p	Br	p-FPh	Me
	3-187m/p	Br	p-FPh	Et
	3-188m/p	Br	p-FPh	Pr
	3-189m/p	Br	p-FPh	iPr
	3-190m/p	Br	p-MeOPh	Me
45	3-191m/p	Br	m-MeOPh	Me
	3-192m/p	Br	3,4-diMeOPh	Me
	3-193m/p	Br	p-HOPh	Me
	3-194m/p	Br	p-MeNHPH	Me
	3-195m/p	F	Me	Me
50	3-196m/p	F	Me	Et
	3-197m/p	F	Me	Pr
	3-198m/p	F	Me	iPr
	3-199m/p	Me	H	Me
	3-200m/p	Me	H	Et

Tabulka 3 - pokračování

Sloučenina		R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
číslo				
5	3-201m/p	Me	H	Pr
	3-202m/p	Me	H	iPr
	3-203m/p	Me	Me	Me
	3-204m/p	Me	Me	Et
	3-205m/p	Me	Me	Pr
10	3-206m/p	Me	Me	iPr
	3-207m/p	Me	p-CIPh	Me
	3-208m/p	Me	p-CIPh	Et
	3-209m/p	Me	p-CIPh	Pr
	3-210m/p	Me	p-CIPh	iPr
15	3-211m/p	Me	p-MeOPh	Me
	3-212m/p	Me	p-MeOPh	Et
	3-213m/p	Me	p-MeOPh	Pr
	3-214m/p	Me	p-MeOPh	iPr
	3-215m/p	Et	H	Me
20	3-216m/p	Et	Me	Me
	3-217m/p	Et	p-CIPh	Me
	3-218m/p	Et	p-MeOPh	Me
	3-219m/p	Pr	H	Me
	3-220m/p	Pr	Me	Me
25	3-221m/p	Pr	p-CIPh	Me
	3-222m/p	Pr	p-MeOPh	Me
	3-223m/p	iPr	H	Me
	3-224m/p	iPr	Me	Me
	3-225m/p	iPr	p-CIPh	Me
30	3-226m/p	iPr	p-MeOPh	Me
	3-227m/p	iPr	p-FPh	Me
	3-228m/p	Bu	H	Me
	3-229m/p	Bu	Me	Me
	3-230m/p	Bu	p-CIPh	Me
35	3-231m/p	Bu	p-MeOPh	Me
	3-232m/p	Bu	p-HOPh	Me
	3-233m/p	iBu	H	Me
	3-234m/p	iBu	Me	Me
	3-235m/p	iBu	p-CIPh	Me
40	3-236m/p	iBu	p-MeOPh	Me
	3-237m/p	iBu	p-FPh	Me
	3-238m/p	iBu	p-MeNHPh	Me
	3-239m/p	sBu	H	Me
	3-240m/p	sBu	Me	Me
45	3-241m/p	sBu	Et	Me
	3-242m/p	sBu	p-MeOPh	Me
	3-243m/p	sBu	p-FPh	Me
	3-244m/p	tBu	H	Me
	3-245m/p	tBu	Me	Me
50	3-246m/p	tBu	Et	Me
	3-247m/p	tBu	p-HOPh	Me
	3-248m/p	tBu	p-FPh	Me
	3-249m/p	tBu	p-MeOPh	Me
	3-250m/p	Pn	H	Me

Tabulka 3 - pokračování

Sloučenina				
číslo	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	
5	3-251m/p	Pn	Me	Me
	3-252m/p	Pn	p-ClPh	Me
	3-253m/p	Pn	m-ClPh	Me
	3-254m/p	Pn	p-MeOPh	Me
	3-255m/p	Pn	m-MeOPh	Me
10	3-256m/p	Pn	3,4-diMeOPh	Me
	3-257m/p	Pn	p-NO <sub>2</sub> Ph	Me
	3-258m/p	Hx	H	Me
	3-259m/p	Hx	Me	Me
15	3-260m/p	Hx	p-ClPh	Me
	3-261m/p	Hx	p-FPh	Me
	3-262m/p	Hx	p-MeOPh	Me
	3-263m/p	Hx	p-HOPh	Me
	3-264m/p	H	2-Thi	Me
20	3-265m/p	Cl	2-Thi	Me
	3-266m/p	H	3-Pyr	Me
	3-267m/p	Cl	3-Pyr	Me
	3-268m/p	H	2-Fur	Me
	3-269m/p	Cl	2-Fur	Me

25

Tabulka 4

Sloučenina					
číslo	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	
30	4-1	H	Cl	H	H
	4-2	Cl	H	H	H
	4-3	H	H	Cl	H
	4-4	H	H	H	Cl
35	4-5	Cl	Cl	H	H
	4-6	Cl	H	Cl	H
	4-7	Cl	H	H	Cl
	4-8	H	Cl	Cl	H
	4-9	H	Cl	H	Cl
40	4-10	H	H	Cl	Cl
	4-11	Cl	Cl	Cl	H
	4-12	Cl	Cl	H	Cl
	4-13	Cl	H	Cl	Cl
	4-14	H	Cl	Cl	Cl
45	4-15	Cl	Cl	Cl	Cl
	4-16	H	Br	H	H
	4-17	H	F	H	H
	4-18	H	I	H	H
	4-19	H	OH	H	H
50	4-20	H	OMe	H	H
	4-21	H	OEt	H	H
	4-22	H	OPr	H	H
	4-23	H	OiPr	H	H
	4-24	H	OBu	H	H

Tabulka 4 - pokračování

Sloučenina		R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
číslo					
5	4-25	H	O <sub>i</sub> Bu	H	H
	4-26	H	O <sub>s</sub> Bu	H	H
	4-27	H	O <sub>t</sub> Bu	H	H
	4-28	H	Me	H	H
	4-29	H	Et	H	H
10	4-30	H	Pr	H	H
	4-31	H	iPr	H	H
	4-32	H	Bu	H	H
	4-33	H	iBu	H	H
	4-34	H	sBu	H	H
15	4-35	H	tBu	H	H
	4-36	H	NH <sub>2</sub>	H	H
	4-37	H	NHMe	H	H
	4-38	H	NHEt	H	H
	4-39	H	NHPr	H	H
20	4-40	H	NHiPr	H	H
	4-41	H	NHBu	H	H
	4-42	H	NHiBu	H	H
	4-43	H	NH <sub>s</sub> Bu	H	H
	4-44	H	NHtBu	H	H
25	4-45	H	CF <sub>3</sub>	H	H
	4-46	H	Cl	Br	H
	4-47	H	Cl	OMe	H
	4-48	H	Cl	Me	H
	4-49	H	Cl	HNMe	H
30	4-50	H	Cl	CF <sub>3</sub>	H
	4-51	H	OMe	H	Me
	4-52	H	OMe	H	NHMe
	4-53	H	OMe	H	CF <sub>3</sub>
	4-54	NHMe	Me	H	H
35	4-55	CF <sub>3</sub>	Me	H	H
	4-56	H	NHMe	H	CF <sub>3</sub>
	4-57	H	NHMe	H	OMe
	4-58	OMe	Cl	Br	H
	4-59	NHMe	Cl	Br	H
40	4-60	Me	Cl	Br	H
	4-61	OMe	Cl	OMe	OMe
	4-62	Me	Cl	NHMe	NHMe
	4-63	Cl	Cl	Me	Me
	4-64	H	NMe <sub>2</sub>	H	H
45	4-65	H	HEt <sub>2</sub>	H	H
	4-66	H	NO <sub>2</sub>	H	H
	4-67	H	NHCOMe	H	H
	4-68	H	NHCOEt	H	H
	4-69	H	NHCOPr	H	H
50	4-70	H	NHCOBu	H	H
	4-71	H	NMePr	H	H

Ze sloučenin na právě uvedených seznamech jsou výhodné sloučeniny, uvedené pod následujícími čísly: 1-1, 1-2, 1-4, 1-6, 1-8, 1-10, 1-12, 1-14, 1-16, 1-18, 1-22, 1-24, 1-28.

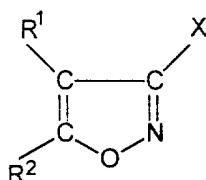
1-32, 1-33, 1-34, 1-38, 1-39, 1-40, 1-56, 1-89, 1-90, 1-91, 1-144, 1-145, 1-147, 2-1, 2-2, 2-10, 2-11, 2-12, 2-13, 2-16, 2-17, 2-20, 2-21, 2-22, 2-29, 2-30, 2-32, 2-39, 2-40, 2-42, 2-44, 2-45, 2-97, 2-98, 2-99, 2-100, 2-101, 2-102, 2-103, 2-107, 3-2, 3-51, 3-87, 3-88, 3-144, 3-145, 3-169, 3-264, 3-265, 3-266, 3-267, 3-268 a 3-269, z nichž jsou více výhodné sloučeniny, uvedené pod čísly: 1-2, 2-1, 2-2, 2-20, 2-21, 2-97, 2-98, 2-100 a 2-107.

Nejvýhodnější jsou sloučeniny číslo:

- 2-1. 3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol, zahrnující isomery  
 $\underline{R}$ -(+)-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol a  
 $\underline{S}$ -(-)-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol  
 2-20. 4-chlor-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol  
 2-107. 4-chlor-3-(3-chinuklidinyloxy)-5-fenylisoxazol

a jejich farmaceuticky přijatelné soli, zvláště hydrochloridy.

Sloučeniny uvedené v tomto vynálezu mohou být připraveny rozmanitými způsoby, velmi dobře známými pro preparaci sloučenin tohoto typu. Například všeobecně řečeno, je lze připravit kondenzací sloučeniny o vzorci (II):



(II)

se sloučeninou o vzorci (III):

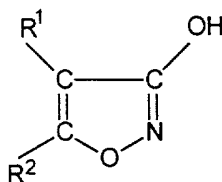


(III)

(kde ve výše uvedených vzorcích R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> jsou již dříve definovány a X a Y znamenají doplňkové odstupující skupiny) za podmínek vhodných pro provádění kondenzace.

Například X může znamenat atom halogenu (např. chlor, brom nebo jod) a Y může znamenat hydroxylovou skupinu nebo skupinu o vzorci MO-, kde M znamená atom kovu (např. atom alkalického kovu, zvláště atom sodíku nebo draslíku) nebo mohou X a Y oba znamenat hydroxylové skupiny; v takovém případě se reakce provádí za přítomnosti dehydratačního činidla. Pokud je to žádoucí, může pak být sloučenina použita k získání soli této sloučeniny.

Detailněji zahrnuje jeden výhodný způsob pro přípravu těchto sloučenin v předloženém vynálezu reakcí sloučeniny o vzorci (IV):



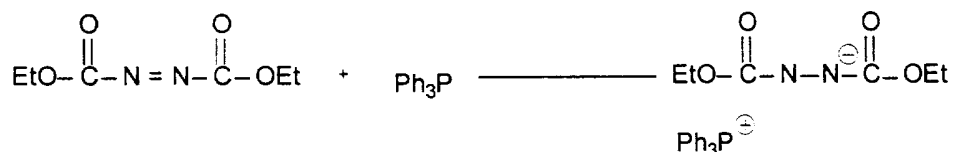
(IV)

(kde  $R^1$  a  $R^2$  jsou definovány dříve) se sloučeninou obecného vzorce (V):



5 (kde  $R^3$  má význam podle již uvedené definice) za přítomnosti dehydratačního činidla, za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I); podle požadavků lze získat sůl sloučeniny obecného vzorce (I).

Pokud se týká povahy použitého dehydratačního činidla, neplatí v případě této reakce žádná zvláštní omezení a lze tedy použít jakoukoli sloučeninu, schopnou zúčastnit se kondenzační reakce, s tím, že odstraňuje vodu, kterou na sebe váže. Je tedy možné použít dehydratační  
10 činidla, běžně používaná pro takové případy, pokud nemají nepříznivý vliv na reagující látky. Zvláště výhodné dehydratační činidlo pro tuto reakci je sloučenina, připravená reakcí diethylazodikarboxylátu s trifenylofosfanem. tj.



15

kde Ph znamená fenylovou skupinu a Et znamená ethylovou skupinu.

Tuto reakci lze provádět za použití Mitsunobovy reakce, jak je popsána v Bull. Chem. Soc. Japan, 40, 2380 (1967).  
20

Pro reakci je zvláště výhodné, jestliže se provádí v prostředí organického rozpouštědla. Na vlastnosti rozpouštědla se nekladou žádné zvláštní požadavky, pouze nesmí mít škodlivý vliv na reakci nebo na reagující látky, přítomné v reakčním systému a pokud dokáže rozpouštět tyto  
25 reakční látky alespoň do určité míry.

Takovými vhodnými rozpouštědly jsou například: aromatické uhlovodíky, jako je benzen nebo toluen; ethery, jako je dioxan nebo tetrahydrofuran; nitrily, jako je acetonitril; ketony, jako je aceton nebo methylethylketon; amidy, zvláště amidy mastných kyselin, jako je dimethylformamid nebo dimethylacetamid; a sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid.  
30

Neplatí žádná zvláštní omezení pokud se týká molárního poměru dvou reagujících látek a výhodné je přibližně ekvimolární množství nebo malý přebytek sloučeniny obecného vzorce (V).

35 Reakce se může provádět v širokém teplotním rozmezí a přesná teplota není u tohoto vynálezu rozhodující. Všeobecně se reakce konvenčně provádí při teplotě přibližně od  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$  a prakticky je konvenční teplota místnosti a je nejvýhodnější. Reakční doba pro tuto reakci velice kolísá v závislosti na mnoha faktorech, zvláště na reakční teplotě a na vlastnostech reagujících látek. Nicméně za předpokladu, že reakce probíhá za již uvedených výhodných  
40 podmínek jak byly přibližně popsány, obvykle bude stačit doba od 5 do 48 hodin a obecně je vhodná doba kolem 24 hodin.

Reakční produkt této reakce se může izolovat z reakční směsi obvyklými způsoby. Například jeden takový způsob izolace zahrnuje extrahování směsi vhodným organickým rozpouštědlem,  
45 jako je ethylacetát, odstranění rozpouštědla z extraktu, obecně odpařením, a potom, pokud se to požaduje, podrobení produktu dalšímu stupni čištění, například rekrystalizaci nebo některé chromatografické technice, jako je kolonová chromatografie nebo preparace na tenké vrstvě; chromatografie na tenké vrstvě.

Alternativní výhodná metoda přípravy sloučenin podle tohoto vynálezu a zvláště pokud je  $R^1$  jako je definován v předchozím textu a  $R^2$  znamená popřípadě substituovanou fenylovou skupinu nebo heterocyklickou skupinu, zahrnuje reagování halogenu nebo sulfoderivátu buď isoxalové sloučeniny nebo piperidylové nebo chinuklidové sloučeniny o vzorci (VI):

5



s hydroxysloučeninou o vzorci (VII):

10



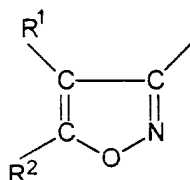
nebo s odpovídající sloučeninou kovu o vzorci (VIIa):

15



kde  $X'$  znamená atom halogenu nebo sulfoskupinu;  $M$  znamená atom kovu, s výhodou atom alkalického kovu a nejvýhodnější je atom sodíku nebo draslíku; a jeden z  $R^a$  a  $R^b$  znamená skupinu o vzorci (VIII):

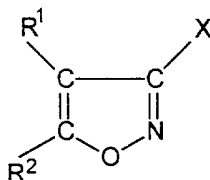
20



(VIII)

a druhý z  $R^a$  a  $R^b$  znamená skupinu  $R^3$  tak, jak již byla definována. S výhodou reakce zahrnuje reagování sloučeniny o vzorci (IX):

25



(IX)

(kde  $R^1$ ,  $R^2$  a  $X'$  mají význam jak již byl definován) s hydroxysloučeninou o vzorci (X):

30



nebo s odpovídající sloučeninou kovu o vzorci (Xa):

35



(kde  $M$  a  $R^3$  mají význam jak již byl definován). Při této reakci je s výhodou  $X'$  atom halogenu a nejvýhodněji atom chloru.

40

Nejsou zde žádná zvláštní omezení pokud se týká molárního poměru těchto dvou reagujících látek, poněvadž ale reakce vyžaduje stejné množství každé reagující látky, je výhodné použít přibližně stejná molární množství. Je však možný přebytek jedné ze složek, protože se ale přebytek nevyužívá (je nespotebovaným odpadem), je výhodné každý přebytek minimalizovat.



Reakce se běžně a s výhodou provádí za přítomnosti nevodného rozpouštědla. Není žádné zvláštní omezení pokud se týká povahy použitého rozpouštědla, s podmínkou, že nemá nežádoucí vliv na reakci nebo na reagující látky a že může rozpouštět reagující látky alespoň do určité míry.

5 Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: halogenované alifatické uhlovodíky, jako je methylenchlorid, 1,2-dichlorethan, chloroform a tetrachlormethan; ethery jako je diethylether, dibutylether, diisobutylether, dioxan, tetrahydrofuran a ethylenglykoldimethylether; aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen a xylene; estery jako je ethylacetát; amidy jako je dimethylformamid a hexamethylsulfonamid; a dále směsi ze dvou nebo více těchto rozpouštědel.

10 Reakce se může provádět v širokém rozmezí teplot a určitá přesná teplota není pro tento vynález rozhodující. Obecně platí že se reakce provádí v rozmezí teplot od 0 °C do 100 °C a prakticky je výhodnější teplota od 0 °C do 50 °C. Požadavky na reakční dobu velmi kolísají; závisí na mnoha faktorech, zvláště pak na reakční teplotě a na vlastnostech reagujících látek. Avšak pokud se  
15 dodržují takové reakční podmínky, jaké byly právě popsány, které jsou pro reakci výhodné, je obvykle dostačující doba v rozmezí od 1 do 48 hodin a prakticky bývá výhodná reakční doba od 1 do 20 hodin.

Po úplném ukončení reakce se mohou žádané látky izolovat z reakční směsi některou vhodnou  
20 separační metodou. Jedna taková vhodná metoda zahrnuje: nalití reakční směsi do směsi vody s ledem, extrahování organickým rozpouštědlem, nerozpustným ve vodě, jako je ethylacetát, odstranění rozpouštědla z extraktu, například destilací. Pokud se to žádá, následuje další čisticí stupeň, například rekrystalizace nebo některá chromatografická metoda, jako je kolonová chromatografie nebo preparativní chromatografie na tenké vrstvě.

25 Sloučenina obecného vzorce (IX), která se použila jako jedna z výchozích látek, se může připravit například podle popisu v Chem. Ber., 100, 3326 až 3330 (1967) nebo podobnými známými způsoby.

30 Sloučeniny uvedené ve vynálezu, se mohou vyskytovat ve formě různých optických izomerů a diastereoizomerů, což je způsobeno přítomností asymetrických uhlíkových atomů v molekule. Optické izomery lze rozlišit za pomoci konvenčních optických metod a tak získat opticky aktivní sloučeniny. V tomto vynálezu jsou zahrnuty oba dva individuální izomery a jejich směsi, například racemické směsi, které se připravují buď jejich syntetickou reakcí nebo směřováním.  
35 Pokud se žádají individuální izomery, mohou být připraveny ze směsi obvyklými konvenčními způsoby, nebo mohou být připraveny stereospecifickými syntézními technikami, které jsou ve vědeckých postupech známé.

40 Soli sloučenin obecného vzorce (I) lze připravit konvenčními způsoby, jaké jsou běžné při získávání solí chemických látek a které jsou dobře známé v kvalifikované odborné vědecké práci. Postupuje se například tak, že se sloučenina obecného vzorce (I) rozpustí ve vhodném nevodném rozpouštědle a pak se přidá kyselina nebo její sůl; výhodné je, aby byla také rozpuštěna v tomto nevodném rozpouštědle. Obecně bude sůl tvořit sraženinu; proto je výhodné takové rozpouštědlo, které vznik sraženiny podporuje. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací nebo podobnými  
45 technickými postupy. Pro vlastnosti použitého rozpouštědla neplatí zvláštní omezení, pouze se vyžaduje, aby nemělo žádný nepříznivý vliv na reakci nebo na reagující látky v daném reakčním systému, a které může rozpouštět reagující látky alespoň v nějaké určité míře. Vhodnými rozpouštědly jsou například: alkoholy, jako je methanol nebo ethanol; ethery, jako je diethylether nebo tetrahydrofuran; a aromatické uhlovodíky, jako je benzen nebo toluen. Neplatí žádná  
50 zvláštní omezení, pokud se týká molárních poměrů sloučeniny obecného vzorce (I) ku kyselině, ale výhodné bývají ekvivalentní poměry nebo malý přebytek kyseliny, například od hodnoty 1 do 1,2 ekvivalentů kyseliny na jeden ekvivalent sloučeniny obecného vzorce (I). Reakce se může provádět při teplotě, která může kolísat v širokém rozmezí a přesná hodnota není pro tuto reakci

podle vynálezu rozhodující. Obecně bylo zjištěno, že se reakce může provádět při teplotě v rozmezí asi od  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

5 Volba vhodné kyseliny bude ovšem záviset na tom, jaká sůl má být připravena; vhodné jsou například: soli minerálních kyselin – například kyseliny fluorovodíkové, kyseliny jodovodíkové nebo kyseliny chlorovodíkové; dále kyselina dusičná, kyselina uhličitá, kyselina sírová nebo kyselina orthofosforečná; soli nižších alkylsulfonových kyselin, jako je kyselina methan-  
10 sulfonová, trifluormethansulfonová nebo ethansulfonová; soli arylsulfonových kyselin, jako je benzensulfonová kyselina nebo *p*-toluensulfonová kyselina; soli organických karboxylových kyselin, jako je kyselina octová, fumarová, vinná, šťavelová, maleinová, malonová, jantarová nebo citronová; a soli aminokyselin, jako je kyselina glutamová nebo kyselina aspartová.

15 Pokud je to třeba, může se po separaci sůl dále čistit rekrystalizací z vhodného rozpouštědla, například z nějakého alkoholu, jako například ethanolu.

Na konci této části popisu vynálezu se ještě před uvedením příkladů provedení vynálezu budeme věnovat biologické aktivitě.

20 Jak bude demonstrováno v dále uvedených Příkladech, sloučeniny uvedené ve vynálezu, se velmi specificky vážou s muskarinovými receptory, které jsou rozmístěny v mozku mezi receptory pro acetylcholin, které jsou neurotransmitery. Zejména se přednostně vážou s muskarinovými  $M_1$  receptory, které jsou umístěny v postsynaptické membráně. Mimoto se vyznačují antireserpino-  
25 vou aktivitou bez antihistaminové aktivity, která je podstatná pro použití jako antidepresivum. Mají také antagonistickou aktivitu vůči receptorům  $5\text{-HT}_3$ . Protože je velmi dobře známo, že antagonisté  $5\text{-HT}_3$  prokazují aktivitu proti úzkostlivosti a psychóze. lze očekávat, že sloučeniny podle tohoto vynálezu bude možné použít pro léčení takových spojených příznaků u pacientů s poruchami vnímání. Je proto logické očekávat, že bude možné použít sloučeniny, uvedené ve  
30 vynálezu, pro léčbu a prevenci nemoci dementia Alzheimerova typu, senile dementia a Huntingtonova chorea (chorea = revmatoidní dětská choroba), o nichž se soudí, že jsou působeny porušením cyklu biosyntézy acetylcholinu, s několika vedlejšími účinky na srdce a intestinální trakt.

Dále, protože je známo, že antagonisté  $5\text{-HT}_3$  se používají jako antidávicí činidla, a že  
35 antagonisté  $M_1$  mají centrální beznarkotickou působnost proti bolesti. lze předpokládat, že sloučeniny podle tohoto vynálezu budou užitečné jako antidávicí činidla a jako centrálně působící beznarkotická léčiva proti bolesti.

Bylo také zjištěno, že sloučeniny podle vynálezu mají vliv na zlepšení hyperviskozity krve,  
40 vyvolávající ischemii, a že tento vliv lze očekávat i na zvýšení mozkové mikrocirkulace u pacientů s poruchami vnímání, což se projeví zmírněním těchto příznaků.

Navíc, což je nesmírně důležité, byla u sloučenin podle vynálezu, zjištěna velmi nízká toxicita.

45 Proto mohou být sloučeniny podle vynálezu pro léčbu a prevenci zdravotních poruch, které zde byly uvedeny a pro tento účel mohou být formulovány jako farmaceutické preparáty, k čemuž lze použít běžné farmaceutické způsoby přípravy. Sloučeniny mohou být podávány orálně, například ve formě tablet, potahovaných tablet, tobolek, granulí, prášků, sirupů nebo jiných běžně známých formách, nebo například ve formě injekcí, čípků atd.

50 Tyto farmaceutické preparáty lze připravovat běžnými způsoby a mohou obsahovat další známé látky, obecně používané v této oblasti, například pojiva, maziva, dezintegrátory, látky pro úpravu různých vlastností, v závislosti na zamýšleném použití a na formě a způsobu preparace. Dávka bude záviset na podmínkách, stavu, věku a tělesné hmotnosti pacienta i na charakteru a vážnosti potíží pacienta, který má být léčen, ale v případě orálního podávání dospělému pacientovi se

obvykle navrhuje celková denní dávka přibližně od 5 mg o 50 mg, která může být podávána jako jedna dávka, nebo se může rozdělit na několik dávek, například se může podávat dvakrát až třikrát za den, může být tedy rozdělena až na tři dávky za den.

- 5 Přípravu sloučenin podle vynálezu dále ilustrují následující Příklady a způsoby formulace těchto sloučenin do farmaceuticky vhodných forem pro použití při dávkování je ukázána ve Formulacích, které jsou uvedeny následně po Příkladech. Biologickou aktivitu ukazují konečně Experimenty, zařazené na závěr.

10

### Příklady provedení vynálezu

#### Příklad 1

15

#### 4-chlor-5-methyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol

- Roztok, obsahující 7,86 g trifenylofosfanu ve 100 ml tetrahydrofuranu, se ochladí na 5 °C a pak se ke chlazenému roztoku po kapkách přidává 5,22 g diethylazodikarboxylatu a poté následuje  
20 přidávání 4,00 g 4-chlor-3-hydroxy-5-methylisoxazolu. K výsledné reakční směsi se přidá 3,81 g 3-hydroxychinuklidinu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. Na konci této doby se ze získané reakční směsi odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku. Výsledný destilační zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie přes silikagel za použití octanu ethylnatého jako elučního činidla a tímto způsobem se získá 4,72 g (výtěžek 64,8 %) sloučeniny uvedené v titulu a to ve formě bezbarvého prášku, tajícího při teplotě 37 °C až 38 °C.  
25

Infračervené absorpční spektrum (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :  
1 632, 1 520, 1 455.

- 30 Spektrum nukleární magnetické rezonance ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
1,34 až 2,00 (4H, multiplet); 2,25 až 2,39 (1H, multiplet); 2,33 (3H, singlet);  
2,68 až 3,04 (5H, multiplet); 3,26 až 3,35 (1H, multiplet); 4,71 až 4,78 (1H, multiplet).

#### 35 Příklad 2

#### 3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol

- Roztok obsahující 9,18 g trifenylofosfanu ve 100 ml tetrahydrofuranu se ochladí na 5 °C.  
40 Ke chlazenému roztoku se pak po kapkách přidává 6,11 g diethylazodikarboxylatu, potom 2,98 g 3-hydroxyisoxazolu a 4,45 g 3-hydroxychinuklidinu a výsledná reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. Na konci této doby se ze směsi odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a získaný destilační zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie přes silikagel za použití octanu ethylnatého jako elučního činidla a tento způsob poskytne 5,18 g  
45 (výtěžek 76,2 %) sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvého prášku, tajícího při teplotě 80 °C až 81 °C.

Infračervené absorpční spektrum (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :  
1 581, 1 486, 1 465, 1 423.

50

Spektrum nukleární magnetické rezonance ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
1,27 až 1,97 (4H, multiplet); 2,24 až 2,30 (1H, multiplet); 2,68 až 3,01 (5H, multiplet);

3,27 až 3,37 (1H, multiplet); 4,69 až 4,76 (1H, multiplet); 5,96 (1H, dublet,  $J = 1,97$  Hz); 8,12 (1H, dublet,  $J = 1,97$  Hz).

5      Příklad 3

4-chlor-5-methyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid

10      Roztok obsahující 2,30 g 4-chlor-5-methyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazolu (připraveného podle postupu popsaného v Příkladu 1) v 30 ml ethanolu se ochladí na 5 °C. K roztoku se pak po kapkách přidává 2,50 ml roztoku 4N-HCl v dioxanu. Výsledná směs se míchá při stejné teplotě po dobu 10 minut. Na konci této doby se reakční směs koncentruje odpařováním za sníženého tlaku a takto získaný pevný zbytek se pak rekrystaluje z isopropanolu, což poskytne 2,42 g (výtěžek 91,6 %) sloučeniny, uvedené v titulu, ve formě bezbarvého prášku, tajícího při teplotě  
15      195 °C až 198 °C (s rozkladem).

Infračervené absorpční spektrum (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :  
1 633, 1 521, 1 461, 1 425.

20      Spektrum nukleární magnetické rezonance ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm:  
1,87 až 2,36 (4H, multiplet); 2,62 až 2,73 (1H, multiplet); 2,38 (3H, singlet);  
3,28 až 3,57 (5H, multiplet); 3,75 až 3,84 (1H, multiplet); 5,09 až 5,15 (1H, multiplet).

25      Příklad 4

3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid

30      Roztok obsahující 1,70 g 3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazolu (připraveného podle postupu popsaného v Příkladu 2) ve 20 ml ethanolu se ochladí na 5 °C. K roztoku se pak po kapkách přidává 2,30 ml roztoku 4N-HCl v dioxanu a výsledná reakční směs se míchá při stejné teplotě po dobu 10 minut. Na konci této doby se reakční směs koncentruje destilací za sníženého tlaku a takto získaná pevná látka se rekrystalizuje z isopropanolu za získání 1,83 g (výtěžek 91,0 %) sloučeniny, uvedené v titulu, ve formě bezbarvého prášku, tajícího při teplotě 221 °C až 223 °C  
35      (s rozkladem).

Infračervené absorpční spektrum (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :  
1 579, 1 475, 1 456, 1 430.

40      Spektrum magnetické nukleární rezonance ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm:  
1,16 až 2,35 (4H, multiplet); 2,64 až 2,70 (1H, multiplet); 3,28 až 3,53 (5H, multiplet);  
3,75 až 3,84 (1H, multiplet); 5,05 až 5,11 (1H, multiplet) 6,24 (1H, dublet,  $J = 1,97$  Hz);  
8,41 (1H, dublet,  $J = 1,97$  Hz).

45

Příklad 5

R-(+)-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol

50      Roztok obsahující 62,50 g monohydrátu kyseliny 2,3-di-*p*-toluoyl-*L*-vinné ve 200 ml methanolu se přidá k roztoku, který obsahuje 30,00 g 3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazolu (připraveného podle postupu popsaného v Příkladu 2) v 800 ml methanolu a výsledná směs se nechá stát po celou noc při teplotě místnosti. Krystaly, které se vysráží, se oddělí filtrací a promyjí

300 ml ethanolu, čímž se získá 28,21 g (výtěžek 62,8 %) surových krystalů 3-(3-R-chinuklidinyloxy)isoxazolu 2,3-di-p-toluoyl-L-vinanu. Kombinace těchto surových krystalů a ethanolového promývání se použije jako výchozí látka pro syntézu, popsanou v Příkladu 6.

5 Mezitím se surové krystaly rekrystalují třikrát z methanolu a tak se získá 16,32 g relativně čistého 3-(3-R-chinuklidinyloxy)isoxazolu 2,3-di-p-toluoyl-L-vinanu ve formě bezbarvých sloupkovitých krystalů, tajících při teplotě 165 °C až 166 °C (s rozkladem) a majících index lomu  $[\alpha]_D^{24} = -48,7^\circ$  ( $c = 1,0$ , dimethylformamid).

10 16,00 g získaného vinanu se suspenzuje ve 200 ml octanu ethylnatého a výsledný roztok (suspenze) se ochladí na 5 °C. K suspenzi se přidá 36 ml vodné kyseliny chlorovodíkové – 1N-HCl – a výsledná reakční směs se míchá při stejné teplotě po dobu 10 minut. Na konci této doby se oddělí vodná vrstva a ochladí se na 5 °C. Pak se k ní přidá 63 g uhličitany sodného a směs se dvakrát extrahuje, pokaždé pomocí 200 ml octanu ethylnatého. Organická vrstva se pak suší nad bezvodým síranem hořečnatým a sušicí činidlo se odstraní filtrací. Rozpouštědlo se pak odstraňuje z filtrátu destilací za sníženého tlaku. Získaný krystalický zbytek krystalizuje z diisopropyletheru, čímž se získá 5,10 g (výtěžek 34,0 %) sloučeniny, uvedené v titulu, ve formě bezbarvých sloupkovitých krystalů, tajících při teplotě 69 °C až 70 °C.

20  $[\alpha]_D^{24} = +7,7^\circ$  ( $c = 1,0$ , ethanol)

Infrachervené absorpční spektrum (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :  
1 577, 1 473, 1 424.

25 Spektrum magnetické nukleární rezonance ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
1,35 až 1,98 (4H, multiplet); 2,26 až 2,32 (1H, multiplet); 2,70 až 3,03 (5H, multiplet);  
3,28 až 3,37 (1H, multiplet); 4,71 až 4,77 (1H, multiplet); 5,96 (1H, dublet,  $J = 1,95$  Hz);  
8,12 (1H, dublet,  $J = 1,95$  Hz).

30

Příklad 6

S-(-)-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol

35 Reakční směs z filtrace a promývání získaná tak, jak je popsáno v Příkladu 5 se koncentruje odpařováním za sníženého tlaku a zbytek se suspenzuje ve 400 ml octanu ethylnatého. Suspenze se ochladí na 5 °C a přidá se k ní 353 ml vodné kyseliny chlorovodíkové – 1N-HCl – a směs se pak dále míchá po dalších 10 minut. Na konci této doby se vodná vrstva oddělí a ochladí na 5 °C; přidá se k ní pak ještě 75,2 g uhličitany sodného a výsledná reakční směs se třikrát extrahuje,  
40 pokaždé 400 ml octanu ethylnatého. Spojené extrakční podíly se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a pak se sušicí činidlo odstraní filtrací. Rozpouštědlo se pak odstraní z filtrátu destilací za sníženého tlaku a získá se tak 20,01 g 3-(3-S-chinuklidinyloxy)isoxazolu, obsahujícího hlavně S-izomer. Celý tento produkt se rozpustí v 700 ml methanolu a výsledný roztok se smíchá s roztokem obsahujícím 39,80 g 2,3-di-p-toluoyl-D-vinné kyseliny ve 200 ml methanolu.  
45 Výsledná směs se ponechá přes celou noc stát při teplotě místnosti. Krystaly, které se vysráží, se shromáždí pomocí filtrace a promyjí 300 ml ethanolu. Pak se podrobí třikrát rekrystalizaci z methanolu a tak se získá 23,56 g (výtěžek 52,7 %) 3-(3-S-chinuklidinyloxy)isoxazolu di-p-toluoyl-D-vinanu ve formě bezbarvých sloupkovitých krystalů tajících při teplotě 165 °C až 166 °C (s rozkladem) a majících specifickou otáčivost  $[\alpha]_D^{24} = +48,5^\circ$  ( $c = 1,0$ , dimethyl-  
50 formamid). 22,00 g takto získaného vinanu se pak suspenzuje ve 200 ml octanu ethylnatého a suspenze se chladí na 5 °C. 50 ml vodné kyseliny chlorovodíkové – 1N-HCl – se přidá k suspenzi a výsledná směs se míchá při stejné teplotě po dobu 10 minut. Na konci této doby se oddělí vodná vrstva a ochladí na 5 °C a pak se přidá 10,59 g uhličitany sodného k této vrstvě a

směs se dvakrát extrahuje, pokaždé 200 ml octanu ethylnatého. Organická vrstva se oddělí a suší nad bezvodým síranem hořečnatým a pak se sušící činidlo odstraní z filtrátu destilací za sníženého tlaku. Výsledný krystalický zbytek se rekrystalizuje z diisopropyletheru a získá se tak 6,95 g (výtěžek 46,3 %) sloučeniny, uvedené v titulu, ve formě bezbarvých sloupkovitých krystalů, tajících při teplotě 69 °C až 70 °C.

$$[\alpha]_D^{24} = -7,6^\circ \text{ (c = 1,0, ethanol)}$$

Infračervené absorpční spektrum (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :

1 577, 1 473, 1 423.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,35 až 1,98 (4H, multiplet); 2,25 až 2,31 (1H, multiplet); 2,66 až 3,02 (5H, multiplet); 3,28 až 3,37 (1H, multiplet); 4,70 až 4,76 (1H, multiplet); 5,96 (1H, dublet,  $J = 1,95$  Hz); 8,12 (1H, dublet,  $J = 1,95$  Hz).

#### Příklad 7

R-(+)-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid

Roztok obsahující 4,30 g R-(+)-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazolu (připraveného tak, jak je popsáno v Příkladu 5) v 50 ml isopropanolu se ochladí na 5 °C a přidá se k němu 6,07 ml roztoku 4N-HCl v dioxanu. Směs se míchá po dobu 10 minut a pak se krystaly, které se vysráží, shromáždí pomocí filtrace a podrobí rekrystalizaci z methanolu, čímž se získá 4,85 g (výtěžek 95,0 %) jehličkovitých krystalů, tajících při teplotě 255 °C až 257 °C (s rozkladem).

$$[\alpha]_D^{24} = -29,7^\circ \text{ (c = 1,0, H}_2\text{O)}.$$

Infračervené absorpční spektrum (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :

1 579, 1 485, 1 477, 1 456, 1 430.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm:

1,86 až 2,33 (4H, multiplet); 2,63 až 2,68 (1H, multiplet); 3,30 až 3,53 (5H, multiplet); 3,74 až 3,83 (1H, multiplet); 5,05 až 5,11 (1H, multiplet); 6,24 (1H, dublet,  $J = 1,96$  Hz); 8,41 (1H, dublet,  $J = 1,96$  Hz).

#### Příklad 8

S-(-)-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid

Roztok obsahující 5,95 g S-(-)-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazolu (připraveného tak, jak je popsáno v Příkladu 6) v 60 ml isopropanolu se ochladí na teplotu 5 °C a přidá se k němu 8,41 ml roztoku 4N-HCl v dioxanu. Směs se míchá po dobu 10 minut a pak se krystaly, které se vysráží, shromáždí filtrací a rekrystalizují z ethanolu, čímž se získá 6,64 g (výtěžek 94,0 %) sloučeniny uvedené v titulu a to ve formě bezbarvých jehličkovitých krystalů, tajících při teplotě 255 °C až 257 °C (s rozkladem).

$$[\alpha]_D^{24} = +29,8^\circ \text{ (c = 1,0, H}_2\text{O)}.$$

Infračervené absorpční spektrum (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :

1 579, 1 484, 1 477, 1 456, 1 430.

Spektrum magnetické nukleární rezonance ( $D_2O$ )  $\delta$  ppm:

1,86 až 2,34 (4H, multiplet); 2,63 až 2,69 (1H, multiplet); 3,30 až 3,53 (5H, multiplet);  
 3,74 až 3,83 (1H, multiplet); 5,05 až 5,11 (1H, multiplet); 6,24 (1H, dublet,  $J = 1,96$  Hz);  
 8,41 (1H, dublet,  $J = 1,96$  Hz).

#### Příklad 9

#### 4-chlor-3-(3-chinuklidinyloxy)-5-fenylisoxazol

Roztok obsahující 1,96 g 3-chinuklidinolu ve 30 ml dimethylformamidu se ochladí na  $5^\circ C$  v dusíkové atmosféře. Ke chlazenému roztoku se pak přidá 0,67 g hydridu sodného (jako 55%ní – hmotnostně – disperze v minerálním oleji) a roztok se pak míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Na konci této doby se reakční směs ochladí na  $5^\circ C$  a přidá se 3,0 g 3,4-dichlor-5-fenylisoxazolu. Výsledná směs se pak míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Na konci této doby se nalije do 100 ml směsi vody s ledem a dvakrát extrahuje, pokaždé 100 ml octanu ethyl-natého. Ethylacetátové extrakty se pak spojí a dvakrát promyjí 100 ml vodného roztoku 10%ního (hmotnostní díly na objemové – W/V) chloridu sodného; poté se suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Sušící činidlo se odstraňuje filtrací. Rozpouštědlo se odstraní z filtrátu destilací za sníženého tlaku. Zbytek takto získaný se dále čistí metodou kolonové chromatografie přes silikagel za použití směsi octanu ethyl-natého a methanolu v objemovém poměru 10 : 1 jako elučního činidla a tímto způsobem se získá 4,21 g (výtěžek 98,7 %) sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvého a transparentního oleje.

$$n_D^{28} = 1,5701$$

Infračervené absorpční spektrum ( $CHCl_3$ )  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ :

1 625, 1 520, 1 460, 1 375.

Spektrum magnetické nukleární rezonance ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

1,38 až 2,05 (5H, multiplet); 2,31 až 3,40 (6H, multiplet); 4,80 až 4,86 (1H, multiplet);  
 7,44 až 7,54 (3H, multiplet); 7,93 až 7,99 (2H, multiplet).

#### Příklad 10

#### 4-chlor-3-(3-chinuklidinyloxy)-5-fenylisoxazol hydrochlorid

Roztok obsahující 2,12 g 4-chlor-3-(3-chinuklidinyloxy)-5-fenylisoxazolu (připraveného způsobem popsaným v Příkladu 9) ve 20 ml ethanolu se ochladí na  $5^\circ C$ . K roztoku se pak po kapkách přidává 2,1 ml 4N-HCl v dioxanu a výsledná směs se pak míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Na konci této doby se reakční směs koncentruje destilací za sníženého tlaku a získá se pevný zbytek, který se podrobí rekrystalizaci z ethanolu. Získá se tak 2,35 g (výtěžek 96,1 %) sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvého prášku, tajícího při teplotě  $235^\circ C$  až  $237^\circ C$  (s rozkladem).

Infračervené absorpční spektrum (KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ :

1 627, 1 522, 1 450, 1 421.

Spektrum magnetické nukleární rezonance (hexadeuterovaný dimethylsulfoxid)  $\delta$  ppm:

1,81 až 2,56 (5H, multiplet); 3,16 až 3,79 (6H, multiplet); 5,08 až 5,14 (1H, multiplet);  
 7,59 až 7,65 (3H, multiplet); 7,90 až 7,95 (2H, multiplet).

## Příklad 11

## 5-chlor-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol

5

Roztok obsahující 1,53 g (13,3 mmolů) 4-hydroxy-1-methylpiperidinu v 25 ml dimethylformamidu se ochladí na 5 °C v dusíkové atmosféře. K roztoku se přidá 0,58 g (13,3 mmolů) hydridu sodného (jako 55%ní – hmotnostní díly – disperze v minerálním oleji) a roztok se pak míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Reakční směs se ochladí na 5 °C a pak se k ní přidá 10 2,50 g (tj. 13,3 mmolů) 3,5-dichlor-1,2-benzisoxazolu; výsledná směs se pak míchá při teplotě 5 °C po dobu 30 minut při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny. Na konci této doby se směs vylíje do ledové vody (směsi vody s ledem) a poté se dvakrát extrahuje, pokaždé 50 ml octanu ethylnatého. Ethylacetátová vrstva se pak separuje a promývá 100 ml 10%ního (w/v – tedy 15 hmotnostní díly na objemové) vodného roztoku chloridu sodného; pak se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a sušicí činidlo se odstraní filtrací. Rozpouštědlo se oddělí z filtrátu destilací za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí metodou kolonové chromatografie přes silikagel za použití octanu ethylnatého jako elučního činidla. Tento postup poskytne 2,38 g (výtěžek 67,00 %) sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvého prášku, tajícího při teplotě 55 °C až 20 56 °C.

20

Infračervené absorpční spektrum ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ :  
1 535, 1 470, 1 440, 1 360, 1 310.

Spektrum magnetické nukleární rezonance ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

25

1,73 až 3,00 (8H, multiplet); 2,32 (3H, singlet); 4,92 (1H, ztrojený dublet,  $J = 13,5$ ; 9,0 & 4,5 Hz); 7,30 až 7,76 (3H, multiplet).

## Příklad 12

30

## 5-chlor-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Roztok obsahující 2,20 g (8,24 mmolů) 5-chlor-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazolu (přípraveného tak jak bylo popsáno v Příkladu 11) ve 20 ml ethanolu se ochladí na teplotu 35 5 °C. K chlazenému roztoku se po kapkách přidává 2,5 ml roztoku 4N-HCl v dioxanu a výsledná směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Na konci této doby se rozpouštědlo oddělí od reakční směsi destilací za sníženého tlaku. Takto získaný pevný zbytek se rekrystaluje z ethanolu a postup poskytne 2,47 (výtěžek 98,7 %) sloučeniny uvedené v titulu ve formě 40 bezbarvých tvarohovitých krystalů, tajících při teplotě 212 až 214 °C (s rozkladem).

40

Infračervené absorpční spektrum (KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ :  
1 532, 1 471, 1 440, 1 311.

Spektrum magnetické nukleární rezonance (hexadeuterovaný dimethylsulfoxid)  $\delta$  ppm:

45

2,06 až 2,43 (4H, multiplet); 2,78 (3H, singlet); 2,90 až 3,63 (4H, multiplet); 5,16 (1H, multiplet); 7,66 až 8,03 (3H, multiplet).

## Příklady 13 až 108

50

Pomocí způsobů metod, které byly popsány v Příkladech 1 až 12, byly připraveny sloučeniny, které dále následují.



## Příklad 13

(+)-4-chlor-5-fenyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol

5

$$n_D^{24} = 1,6290$$

$$[\alpha]_D^{24} = +8,4^\circ \text{ (c = 1,0, CHCl}_3\text{)}.$$

## 10 Příklad 14

(-)-4-chlor-5-fenyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol

$$n_D^{24} = 1,6290$$

15

$$[\alpha]_D^{24} = -8,5^\circ \text{ (c = 1,0, CHCl}_3\text{)}.$$

## Příklad 15

20 (+)-4-chlor-5-fenyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid

Taje při teplotě 250 až 255 °C (s rozkladem)

$$[\alpha]_D^{24} = +33,3^\circ \text{ (c = 1,0, H}_2\text{O)}.$$

25

## Příklad 16

(-)-4-chlor-5-fenyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid

30

Taje při teplotě 250 °C až 255 °C (s rozkladem)

$$[\alpha]_D^{24} = -33,5^\circ \text{ (c = 1,0, H}_2\text{O)}.$$

## Příklad 17

35

5-chlor-3-(4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Taje při teplotě 253 °C až 256 °C (s rozkladem).

40

## Příklad 18

5-methyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol

45

Taje při teplotě +52 °C až -53 °C.

## Příklad 19

50

5-methyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid

Taje při teplotě 207 °C až 209 °C (s rozkladem).

## Příklad 20

5-methyl-3-(4-piperidyloxy)isoxazol hydrochlorid

5

Taje při teplotě 209 °C až 211 °C (s rozkladem).

## Příklad 21

10

5-(3-pyridyl)-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid

Taje při teplotě 250 °C až 253 °C (s rozkladem).

15

## Příklad 22

3-(1-methyl-4-piperidyloxy)-5-(3-pyridyl)isoxazol hydrochlorid

20

Taje při teplotě 217 °C až 220 °C (s rozkladem).

## Příklad 23

25

4-chlor-3-(1-methyl-3-piperidyloxy)-5-fenylisoxazol

$n_D^{28} = 1,5579$ .

30

## Příklad 24

4-chlor-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)-5-fenylisoxazol

Taje při teplotě 43 °C až 44 °C.

35

## Příklad 25

5-fenyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol

40

$n_D^{28} = 1,5734$ .

## Příklad 26

45

3-(1-methyl-3-piperidyloxy)-5-fenylisoxazol

$n_D^{28} = 1,5612$ .

## Příklad 27

3-(1-methyl-4-piperidyloxy)-5-fenylisoxazol

5

Taje při teplotě 70,5 °C až 71,5 °C.

## Příklad 28

5-(p-chlorfenyl)-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol

10

Taje při teplotě 81 °C až 83 °C.

## Příklad 29

5-(p-chlorfenyl)-3-(1-methyl-3-piperidyloxy)isoxazol

15

$n_D^{28} = 1,5645$ .

20

## Příklad 30

5-(p-chlorfenyl)-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol

25

Taje při teplotě 122 °C až 123 °C.

## Příklad 31

4-chlor-3-(1-methyl-3-piperidyloxy)-5-fenylisoxazol hydrochlorid

30

Taje při teplotě 101 °C až 102 °C.

35

## Příklad 32

4-chlor-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)-5-fenylisoxazol hydrochlorid

40

Taje při teplotě 192 °C až 193 °C (s rozkladem).

## Příklad 33

5-fenyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid

45

Taje při teplotě 238 °C až 240 °C (s rozkladem).

## Příklad 34

(1-methyl-3-piperidyloxy)-5-fenylisoxazol hydrochlorid

5

Taje při teplotě 189 °C až 190 °C.

## Příklad 35

10

(1-methyl-4-piperidyloxy)-5-fenylisoxazol hydrochlorid

Taje při teplotě 210 °C až 212 °C (s rozkladem).

15

## Příklad 36

5-(p-chlorfenyl)-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid

20

Taje při teplotě 227 °C až 229 °C (s rozkladem).

## Příklad 37

25

5-(p-chlorfenyl)-3-(1-methyl-3-piperidyloxy)isoxazol hydrochlorid

Taje při teplotě 215 °C až 217 °C (s rozkladem).

30

## Příklad 38

5-(p-chlorfenyl)-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol hydrochlorid

Taje při teplotě 209 °C až 211 °C (s rozkladem).

35

## Příklad 39

4,5-dimethyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol

40

$n_D^{26} = 1,5332$ .

## Příklad 40

45

4,5-dimethyl-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol

$n_D^{26} = 1,5437$ .

## Příklad 41

5-ethyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol

5

Taje při teplotě 71 °C až 72 °C.

## Příklad 42

5-ethyl-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol

10

 $n_D^{26} = 1,5612.$ 

15

## Příklad 43

5-isopropyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol

20

Taje při teplotě 75 °C až 76 °C

## Příklad 44

5-isopropyl-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol

25

 $n_D^{24} = 1,5634$ 

30

## Příklad 45

4-chlor-5-ethyl-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol

Taje při teplotě 78 °C až 80 °C.

35

## Příklad 46

4-chlor-5-ethyl-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol

40

 $n_D^{24} = 1,5802.$ 

## Příklad 47

4-chlor-5-isopropyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol

45

Taje při teplotě 81 °C až 83 °C.

## Příklad 48

4-chlor-5-isopropyl-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol

5

$n_D^{24} = 1,5724$ .

## Příklad 49

10

5-methyl-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol

Taje při teplotě 39 °C až 40 °C.

15

## Příklad 50

4-chlor-5-methyl-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol

20

Taje při teplotě 30 °C až 31 °C.

## Příklad 51

25

3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol

Taje při teplotě 40 °C až 40,5 °C.

30

## Příklad 52

4-chlor-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol

35

$n_D^{26} = 1,6340$ .

## Příklad 53

40

4-fluor-5-methyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol

Taje při teplotě 40 °C až 41 °C.

## Příklad 54

45

4,5-dimethyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid

Taje při teplotě 212 °C až 214 °C (s rozkladem).

Příklad 55

4,5-dimethyl-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol hydrochlorid

5

Taje při teplotě 219 °C až 222 °C (s rozkladem).

Příklad 56

10

5-ethyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid

Taje při teplotě 211 až 213 °C (s rozkladem).

15

Příklad 57

5-ethyl-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol hydrochlorid

20

Taje při teplotě 184 °C až 186 °C (s rozkladem).

Příklad 58

25

5-isopropyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid

Taje při teplotě 210 °C až 212 °C (s rozkladem).

30

Příklad 59

5-isopropyl-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol hydrochlorid

35

Taje při teplotě 196 °C až 198 °C (s rozkladem).

Příklad 60

40

4-chlor-5-ethyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid

Taje při teplotě 219 °C až 222 °C (s rozkladem).

Příklad 61

45

4-chlor-5-ethyl-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol hydrochlorid

Taje při teplotě 211 °C až 214 °C (s rozkladem).

Příklad 62

4-chlor-5-isopropyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid

5

Taje při teplotě 213 °C až 216 °C (s rozkladem).

Příklad 63

10

4-chlor-5-isopropyl-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol hydrochlorid

Taje při teplotě 209 °C až 212 °C (s rozkladem).

15

Příklad 64

5-methyl-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol hydrochlorid

20

Taje při teplotě 198 °C až 200 °C (s rozkladem).

Příklad 65

25 4-chlor-5-methyl-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol hydrochlorid

Taje při teplotě 211 °C až 214 °C (s rozkladem).

30

Příklad 66

3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol fumarat

Taje při teplotě 148 °C až 150 °C (s rozkladem).

35

Příklad 67

4-chlor-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)isoxazol hydrochlorid

40

Taje při teplotě 201 °C až 204 °C (s rozkladem).

Příklad 68

45

4-fluor-5-methyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid

Taje při teplotě 200 °C až 203 °C (s rozkladem).



Příklad 69

3-(1-methyl-4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol

5

Taje při teplotě 67 °C až 68 °C.

Příklad 70

10

6-chlor-3-(3-chinuklidinyloxy)-1,2-benzisoxazol

Taje při teplotě 73,5 °C až 74,5 °C.

Příklad 71

15

6-chlor-3-(1-methyl-3-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol

20

Taje při teplotě 64 °C až 65 °C.

Příklad 72

25

6-chlor-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol

Taje při teplotě 106,5 °C až 107,5 °C.

Příklad 73

30

7-chlor-3-(3-chinuklidinyloxy)-1,2-benzisoxazol

Taje při teplotě 63 °C až 64 °C.

35

Příklad 74

7-chlor-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol

40

Taje při teplotě 74 °C až 75 °C.

Příklad 75

45

5-methoxy-3-(3-chinuklidinyloxy)-1,2-benzisoxazol

Taje při teplotě 85 °C až 86 °C.

Příklad 76

5-methoxy-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol

5

$n_D^{26} = 1,5390$ .

Příklad 77

10

5-fluor-3-(3-chinuklidinyloxy)-1,2-benzisoxazol

Taje při teplotě 90 °C až 91 °C.

15

Příklad 78

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

20

Taje při teplotě 83 °C až 84 °C.

Příklad 79

25

5-chlor-3-(1-ethyl-4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol

Taje při teplotě 62 °C až 63 °C.

30

Příklad 80

5-chlor-3-(1-propyl-4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol

Taje při teplotě 71 °C až 72 °C.

35

Příklad 81

5-chlor-3-(1-isobutyl-4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol

40

Taje při teplotě 76 °C až 77 °C.

Příklad 82

45

5-methyl-3-(3-chinuklidinyloxy)-1,2-benzisoxazol

Taje při teplotě 94 °C až 95 °C.

Příklad 83

5-methyl-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol

5

Taje při teplotě 87 °C až 88 °C.

Příklad 84

10

5-chlor-3-(1-methyl-3-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol

Taje při teplotě 61 °C až 62 °C.

15

Příklad 85

5-chlor-3-(3-chinuklidinyloxy)-1,2-benzisoxazol

20

Taje při teplotě 69 °C až 70 °C.

Příklad 86

25

5-chlor-3-(4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol

Taje při teplotě 81 °C až 82 °C.

30

Příklad 87

3-(1-methyl-4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Taje při teplotě 197 °C až 199 °C (s rozkladem).

35

Příklad 88

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

40

Taje při teplotě 237 °C až 239 °C (s rozkladem).

Příklad 89

45

6-chlor-3-(1-methyl-3-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Taje při teplotě 213 °C až 215 °C (s rozkladem).

Příklad 90

6-chlor-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

5

Taje při teplotě 238 °C až 240 °C (s rozkladem).

Příklad 91

10

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

Taje při teplotě 251 °C až 253 °C (s rozkladem).

Příklad 92

15

7-chlor-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

20 Taje při teplotě 238 °C až 240 °C (s rozkladem).

Příklad 93

25

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

Taje při teplotě 245 °C až 247 °C (s rozkladem).

Příklad 94

30

5-methoxy-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Taje při teplotě 225 °C až 227 °C (s rozkladem).

35

Příklad 95

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

40

Taje při teplotě 231 °C až 233 °C (s rozkladem).

Příklad 96

45

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

Taje při teplotě 234 °C až 236 °C (s rozkladem).

Příklad 97

5-chlor-3-(1-ethyl-4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

5

Taje při teplotě 186 °C až 188 °C (s rozkladem).

Příklad 98

10

5-chlor-3-(1-propyl-4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

Taje při teplotě 226 °C až 228 °C (s rozkladem).

15

Příklad 99

5-chlor-3-(1-isobutyl-4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

20

Taje při teplotě 215 °C až 217 °C (s rozkladem).

Příklad 100

25

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

Taje při teplotě 262 °C až 264 °C (s rozkladem).

30

Příklad 101

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

Taje při teplotě 233 °C až 235 °C (s rozkladem).

35

Příklad 102

5-chlor-3-(1-methyl-3-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

40

Taje při teplotě 204 °C až 206 °C (s rozkladem).

Příklad 103

45

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

Taje při teplotě 269 °C až 271 °C (s rozkladem).

## Příklad 104

3-(1-methyl-3-(1-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol hydrochlorid

5

Taje při teplotě 188 °C až 190 °C (s rozkladem).

## Příklad 105

10

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

Taje při teplotě 248 °C až 250 °C (s rozkladem).

15

## Příklad 106

4-chlor-5-fenyl-3-(3-piperidyloxy)isoxazol hydrochlorid

20

Taje při teplotě 111 °C až 113 °C.

## Příklad 107

25

3-(3-chinuklidinyloxy)-5-(2-thienyl)isoxazol hydrochlorid

Taje při teplotě 240 °C až 242 °C (s rozkladem).

30

## Příklad 108

3-(1-methylpiperidyloxy)-5-(2-thienyl)isoxazol hydrochlorid

Taje při 216 °C až 218 °C (s rozkladem).

35

## Příklad 109

4-chlor-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol

40

6,99 g (40,2 mmolů) diethyldiazokarboxylatu se po kapkách přidává k roztoku, který je tvořen 10,54 g (40,2 mmoly) trifenyfosfanu ve 150 ml tetrahydrofuranu, který se mezitím chladí na teplotu 0 °C až 10 °C a výsledná směs se míchá při téže teplotě po dobu 30 minut. Na konci této doby se přidá 5,10 g (40,2 mmolů) 3-chinuklidinolu a směs se míchá při teplotě 0 °C až 5 °C po dobu 30 minut a pak při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. Na konci této doby se rozpouštědlo odstraní destilací za sníženého tlaku a výsledný zbytek (tj. zbytek po destilaci) se dále čistí metodou kolonové chromatografie přes silikagel za použití octanu ethylnatého jako elučního činidla; získá se takto 3,90 g (výtěžek 50,9 %) sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvého prášku, tajícího při teplotě 68 °C až 69 °C.

50

Elementární analýza:

Počítáno pro  $C_{10}H_{13}N_2O_2Cl$ :  
C, 52,52 %; H, 5,73 %; N, 12,25 %; Cl, 15,51 %.

Nalezeno: C, 52,28 %; H, 5,61 %; N, 12,21 %; Cl, 15,49 %.

Infračervené absorpční spektrum (KBr),  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :  
1 582, 1 514, 1 418.

- 5 Spektrum magnetické nukleární rezonance ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz),  $\delta$  ppm:  
1,36 až 2,00 (4H, multiplet); 2,27 až 2,33 (1H, multiplet); 2,68 až 3,05 (5H, multiplet);  
3,27 až 3,36 (1H, multiplet); 4,74 až 4,80 (1H, multiplet); 8,18 (1H, singlet).

10 Příklad 110

4-chlor-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid

- 15 3,00 ml (12,0 mmolů) roztoku 1N-HCl v dioxanu se po kapkách přidává k roztoku obsahujícímu  
2,29 g (10,0 mmolů) 4-chlor-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxalu (připraveného podle popisu  
v Příkladu 109) ve 20 ml ethanolu, který se mezitím chladí na teplotu 5 °C; směs se pak míchá při  
stejně teplotě po dobu 10 minut. Na konci této doby se rozpouštědlo odstraní destilací za  
20 sníženého tlaku a pevný zbytek po destilaci se rekrystalizuje z isopropanolu a takto se získá  
2,40 g (výtěžek 90,4 %) sloučeniny, uvedené v titulu, ve formě bezbarvého prášku, tajícího při  
teplotě 235 °C až 238 °C (s rozkladem).

Elementární analýza:

Počítáno pro  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$ :

C, 45,30 %; H, 5,32%; N, 10,57 %; Cl, 26,74 %.

- 25 Nalezeno: C, 44,55 %; H, 5,37%; N, 10,44 %; Cl, 26,45 %.

Infračervené absorpční spektrum (KBr),  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :  
1 590, 1 513, 1 484, 1 455, 1 422.

- 30 Spektrum magnetické nukleární rezonance ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz),  $\delta$  ppm:  
1,87 až 2,39 (4H, multiplet); 2,68 až 2,75 (1H, multiplet),  $J = 0,97$  Hz);  
3,28 až 3,58 (5H, multiplet); 3,76 až 3,86 (1H, multiplet); 5,13 až 5,19 (1H, multiplet);  
8,56 (1H, singlet).

35 Formulace 1

Tobolky (želatinové)

- |    |   |                 |
|----|---|-----------------|
| 40 | 5-chlor-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol hydrochlorid | 10,0 mg         |
|    | laktosa   | 153,6 mg        |
|    | kukuřičný škrob   | 100,0 mg        |
|    | stearat hořečnatý   | 1,4 mg          |
|    |   | <hr/>           |
|    |   | celkem 280,0 mg |

- 45 Uvedené sloučeniny v práškovém stavu se smíchají a prosejí sítem 60 mesh (Tylerův standard; mesh = počet ok na jeden angl. palec) a 280 mg takto Uvedené sloučeniny v práškovém stavu se smíchají a prosejí sítem 60 mesh (Tylerův standard; mesh = počet ok na jeden angl. palec) a 280 mg takto získaného prášku se plní do želatinových tobolek No. 3.

## Formulace 2

## Prášky

5

Prášek připravený podle popisu ve Formulaci 1 se lisuje do tablet, z nichž každá obsahuje 120 mg, za použití běžných tabletovacích strojů.

## Formulace 3

10

## Tobolky (želatinové)

3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid	10,0 mg
laktosa	153,6 mg
15 kukuřičný škrob	100,0 mg
stearat hořečnatý	1,4 mg
	<hr/>
	celkem 280,0 mg

20 Práškovité výše uvedené sloučeniny se smíchají a prosejí sítem 60 mesh (Tylerův standard;) mesh = počet ok na jeden angl. palec) a 280 mg takto získaného prášku se plní do želatinových tobolek No. 3.

## Formulace 4

## 25 Prášky

Prášek připravený podle popisu ve Formulaci 3 se lisuje do tablet, z nichž každá obsahuje 120 mg, za použití běžného tabletovacího stroje.

## 30 Pokus 1

## Test na vazebnost muskarinových receptorů

35 Membránová frakce připravená z mozkové kůry krys se přidá k testované sloučenině dohromady s  $^3\text{H}$ -oxotremorinem-M (na finální koncentraci 3-nM) a směs se podrobí reakci při teplotě 30 °C po dobu 60 minut. Na konci této doby se směs filtruje přes filtrační papír.  $^3\text{H}$  radioaktivita vázaná na membránu, která zůstane na filtračním papíru, se určuje detektorem s kapalným scintilátorem.

40 Protože sloučenina, která se váže na muskarinové receptory, bude místo  $^3\text{H}$ -oxotremorinu-M. prokáže se větší muskarinová vazební aktivita nižší radioaktivitou v membráně, zbylé na filtračním papíře. Koncentrace testované sloučeniny, která má nižší  $^3\text{H}$  radioaktivitu po 50 % ( $\text{IC}_{50}$ ) se bere jako index schopnosti vázat muskarinový receptor testované sloučeniny a uvádí se v Tabulce 5 v dalším textu.

45 Test na selektivní vazebnost na receptory  $M_1$ 

50 Membránová frakce připravená z mozkové kůry krys (která je bohatá na receptory  $M_1$ ) se přidá k testované sloučenině spolu s  $^3\text{H}$ -pirenzepinem (až na konečnou koncentraci 1-nM) a směs se podrobí reakci při teplotě 30 °C po dobu 60 minut. Mezitím se přidá membránová frakce připravená ze srdce krys (kde převládají receptory  $M_2$ ) k testované sloučenině spolu s  $^3\text{H}$ -chinuklidinylbenzylatem (který kombinuje selektivně oba receptory  $M_1$  a  $M_2$ , na konečnou koncentraci 0,12-nM) a směs se podrobí reakci při teplotě 30 °C po dobu 120 minut. V každém z obou případů se na konci reakční doby filtruje reakční směs a zjišťuje se radioaktivita v podílu, zbylém na filtračním papíře podobným způsobem, který je popsán výše.



Výsledky jsou opět shrnuty v Tabulce 5, dále uvedené.

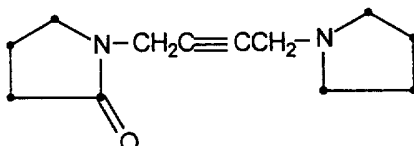
Testované sloučeniny jsou identifikovány v Tabulce 5 podle následujících kódů:

5

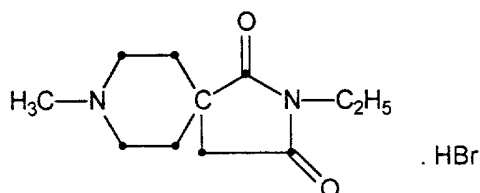
A1: 5-chlor-3-(1-methyl-4-piperidyloxy)-1,2-benzisoxazol hydrochlorid (sloučenina podle tohoto vynálezu, připravená podle popisu v Příkladu 12);

10

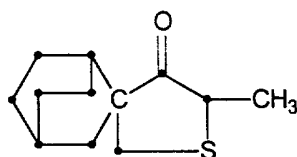
B1: Oxotremorin, známý antagonist M<sub>1</sub>, který má vzorec:



B2: RS-86, který má vzorec:

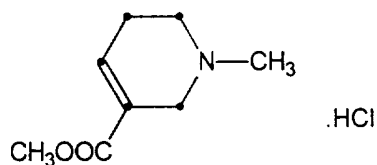


B3: AF-102-B, který má vzorec:



15

B4: Arekolin, který má vzorec:



20 Tabulka 5

Sloučenina číslo	(IC <sub>50</sub> )			M <sub>1</sub> selektivita (b)/(a)
	Oxo-M (mozková kůra)	Pirenzp (a) (mozková kůra)	QNB (b) (srdce)	
A1	2,2	1,9	41	22
B1	0,02	1,3	1,2	0,9
B2	0,3	3,1	21	6,8
30 B3	0,4	3,6	14	3,9
B4	0,1	7,2	12	1,7

35 V Tabulce 5 je toto značení: Oxo-M znamená <sup>3</sup>H-oxotremorin, Pirenzp znamená <sup>3</sup>H-pirenzepin a QNB znamená <sup>3</sup>H-chinuklidinylbenzylát.

## Pokus 2

## Antireserpinový účinek

- 5 Uvažuje se takový účinek uklidnění, způsobený podáváním reserpinu nebo tetrabenazinu myším nebo krysám, který je podobný symptomům klinické deprese. Z různých farmakologických účinků, které mají tyto sloučeniny, se může velmi vhodně používat ptosis (tj. klesání horních očních víček) a pokles tělesné teploty jako indikace tohoto účinku. Jejich pomocí lze ukázat, která ze sloučenin inhibuje buď ptosis nebo snižování tělesné teploty a bude tedy aktivní také
- 10 proti příznakům klinické deprese. Proto se mohou antireserpinové nebo antitetrabenazinové účinky používat v širokém měřítku po dlouhou dobu jako metoda stínění pro orientační zkoušku na antidepresiva. Pro vyhodnocení účinků sloučenin v tomto vynálezu byl použit testový index antagonistického účinku testovaných sloučenin proti reserpinem indukované ptosis u myši.
- 15 Pro testování na zvířatech byli vybráni dospělí samečkové myši rodu ddY, ve věku 4 týdny a každé o váze od 22 g do 27 g. Tyto myši se rozdělí do skupin, v každé skupině po třech myších. Testovaná sloučenina se rozpustí nebo suspenzuje ve vhodném rozpouštědle (v jednom z fyziologických roztoků nebo v roztoku 0,5%ního CMC – tj. karboxymethylcelulosa) a podává se perorálně myším v testovaných skupinách v dávkách, které jsou specifikovány v následující
- 20 Tabulce 6. Myším v kontrolní skupině se podávalo pouze rozpouštědlo bez aktivní sloučeniny, jinak byl způsob dávkování stejný. Bezprostředně po podání se každé myši podkožně aplikuje 2 mg reserpinu na jeden kg hmotnosti myši. Po uplynutí 90 minut se zjišťuje, do jaké míry se projeví klesání horních očních víček, jímž se charakterizuje stupeň ptosis – myš se vezme z klece a pozoruje se tvar oka. Pro vyhodnocení výsledků byla označena myš, která nemá ptosis a má
- 25 tedy normální kruhovitý tvar oka, počtem bodů 0, zatímco myši, u kterých se začíná projevovat ptosis, počtem bodů 1/3, 1/2 až 1, dále myš, u níž je ptosis více znatelná, počtem bodů 2/3, myš s lehce otevřenými očima počtem bodů 2 a konečně myš, u níž je klesání horních očních víček úplné, počtem bodů 3. Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 6.
- 30 Označené lahvičky se vzorky testovaných roztoků byly dále všechny označeny kódy, tak aby při podávání se nevycházelo ze známé koncentrace účinné látky, tedy bez ovlivnění tím, že se ví, kolik je v daném vzorku látky, odpovědné za předpokládaný účinek. Pro větší objektivitu se podávání provádělo v nahodilém pořadí, tak aby při něm nebylo známo, kolik se které myši podává účinného léku ale pouze kód, který mu náleží. Ze zjištěných bodů se počítá pro každou
- 35 označenou dávku inhibiční rychlost podle následující rovnice:

$$\text{Inhibiční rychlost (\%)} = \left(1 - \frac{\text{celkový počet bodů skupiny vzorků}}{\text{celkový počet bodů kontrolní skupiny}} \times 100\right)$$

- 40 Při posuzování inhibičních rychlostí vypočtených z výsledků, byly označeny inhibiční rychlosti které nebyly nižší než 71 % symbolem (+), které byly v rozmezí od 41 % do 70 % symbolem (±) a ty, které byly nižší než 40 % symbolem (-).

- 45 Sloučeniny, které byly použity pro testování, byly označeny těmito kódy:

A2: 4-chlor-5-methyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid  
(přípravený podle popisu v Příkladu 3);

- 50 A3: 3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid  
(přípravený podle popisu v Příkladu 4);

A4: 5-methyl-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid  
(připravený podle popisu v Příkladu 19).

5

Tabulka 6 – Antagonistický účinek proti reserpinem indukované ptosis

Sloučenina	Dávka (mg/kg)	Postup při podávání	Maximální inhibiční rychlost (%)	Symbol označení
A2	3	perorální	60	±
A2	30	perorální	100	+
A3	1	perorální	21	-
A3	3	perorální	57	±
A3	10	perorální	86	+
A3	30	perorální	100	+
A4	30	perorální	45	+
A4	100	perorální	80	+

20 Pokus 3

Inhibice vzrůstu viskozity krve, vyplývající z mozkové ischemie

Jako testovaná zvířata byli použiti dospělí samečkové krysy z rodu Wistar. Každé kryse se podává perorálně jeden roztok 3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazolhydrochloridu – tato sloučenina byla připravena podle popisu v Příkladu 4 – v suspenzi v 0,5 % CMC rozpouštědlo nebo samotné rozpouštědlo. Bezprostředně po podání se intraperitoneálně aplikuje 40 mg/kg fenobarbitalu pro lokální umrtvení. Krysa je fixována ve hřbetní poloze a z jednoho místa krční tepny se odebere 0,6 ml vzorku krve. Viskozita každého vzorku se měří pomocí viskozimetru Biorheolyzer, což je obchodní název výrobku firmy Tokyo Keiki, při smykových hodnotách 37,5/sec, 75/sec, 150/sec a 375/sec. Z jiného místa se pak odebere další vzorek krve o objemu 0,5 ml a jeho viskozita se měří stejným způsobem.

Po odebrání prvních dvou vzorků se tepny na obou místech každého zvířete podvážou. Jednu hodinu po podvázání se v případě kontrolních zvířat, kterým se podávalo pouze rozpouštědlo, zvýší viskozita krve přibližně o 5 % až o 20 % u každé smykové rychlosti; pomalejší smykové rychlosti odpovídá vyšší viskozita. V případě zvířat, jimž se podává sloučenina podle vynálezu, se však u každé smykové rychlosti zvýšení výrazně inhibuje.

Sloučeniny podle vynálezu tedy projevují schopnost zlepšovat viskozitu krve a proto lze očekávat i zlepšení mikrocirkulace v případech mrtvice.

Pokus 4

45 Výzkum vazebnosti 5-HT<sub>3</sub> receptorů

Membránová frakce, připravená z mozkové kůry krysy, se inkubuje s testovanou sloučeninou a s <sup>3</sup>H-GR65630 na finální koncentraci 1-nM, jako ligand k receptorům 5-HT<sub>3</sub>, při teplotě 37 °C po dobu 45 minut. Na konci této doby se vzorky reakční směsi přefiltrují. Radioaktivita <sup>3</sup>H, která je zjištěná na filtračním papíře, se určuje pomocí scintilační sondy jako v příkladu 1, kde šlo o detektor s kapalným scintilátorem. Nespecifická vazebnost se určuje ondansetronem (10<sup>-5</sup>M). Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 7, z níž je patrné, že sloučeniny podle vynálezu se vážou na receptory 5-HT<sub>3</sub> tak potenciálně jako ondansetron.

Sloučeniny, použité pro testování, byly označeny následujícími kódy:

A5: 4-chlor-3-(3-chinuklidinyloxy)-5-fenylisoxazol hydrochlorid  
(připravený podle popisu v Příkladu 10);

5

A6: 5-chlor-3-(3-chinuklidinyloxy)-1,2-benzisoxazol  
(připravený podle popisu v Příkladu 85);

10

A7: 5-(p-chlorfenyl)-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol hydrochlorid  
(hydrochlorid sloučeniny připravené podle popisu v Příkladu 28);

A8: 4-chlor-5-fenyl-3-(3-piperidyloxy)isoxazol hydrochlorid  
(připravený podle popisu v Příkladu 106);

15

A9: 3-(3-chinuklidinyloxy)-5-(2-thienyl)isoxazol hydrochlorid  
(připravený podle popisu v Příkladu 107);

B5: ondansetron.

20

Tabulka 7

Sloučenina	IC <sub>50</sub> (x 10 <sup>-7</sup> M)
A5	2,2
A6	1,8
A7	3,2
A8	2,6
A9	1,5
B5	2,4

25

30

Pokus 5

Účinky na izolované ileum morčete

35

Ileum, což je dolní část tenkého střeva, morčete se zavěsí do Magnusova pohárku, naplněného Tyrodovým roztokem. Určuje se kontraktilní síla, kterou vynakládá ileum na aplikaci selektivního 5-HT<sub>3</sub> antagonisty, 2-methyl-5-HT, a to za pomoci isometrického převodníku. Do lázně se potom přidá testovaná sloučenina a měří se opět kontraktilní síla 30 minut po přidání. Počítá se inibiční rychlost na kontraktilní sílu. Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 8, ze které je patrné, že sloučenina podle vynálezu, 4-chlor-3-(3-chinuklidinyloxy)-5-fenylisoxazolhydrochlorid (sloučenina A5) je tak silný antagonist, jako ondansetron.

40

45 Tabulka 8

Sloučenina	Koncentrace (M)	Inhibice (%)
A5	10 <sup>-6</sup>	82
B5	10 <sup>-6</sup>	79

50

## Pokus 6

## Akutní toxicita

5

Každá ze sloučenin v Příkladech 3 a 4 se suspenzuje v 0,5%ním roztoku CMC a podává se myším v množství, které je dostatečné, aby použitá dávka aktivní sloučeniny dosáhla 75 mg/kg. Myši byly pozorovány po dobu pěti dnů a během této doby nezahynula žádná z pozorovaných myší, ani se u myší neprojevovaly nepříznivé symptomy.

10

Průmyslová využitelnost

15

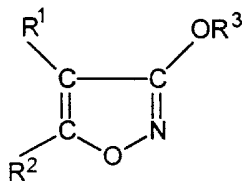
Sloučeniny, uvedené ve vynálezu a připravené způsobem podle vynálezu, jsou vhodné pro použití ve farmaceutickém průmyslu jako farmaceutické preparáty, vhodné pro léčbu a prevenci některých zdravotních poruch a zejména pro poruchy vnímání, senile dementia, včetně Alzheimerovy nemoci.

20

## PATENTOVÉ NÁROKY

25

## 1. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty obecného vzorce I



(I).

30

ve kterém

R<sup>1</sup> znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu mající jeden až šest atomů uhlíku,

35

R<sup>2</sup> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu mající od jednoho do šesti atomů uhlíku, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jedním z substituentů (a),

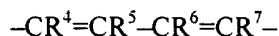
40

kde (a) znamená atomy halogenů, alkylové skupiny mající od jednoho do šesti atomů uhlíku, alkoxy skupiny mající od jednoho do šesti atomů uhlíku, alkylaminoskupiny mající od jednoho do čtyř atomů uhlíku, dialkylaminoskupiny, ve kterých má každá alkylová skupina od jednoho do čtyř atomů uhlíku, hydroxylové skupiny, nitroskupiny, amino skupiny,

45

nebo heterocyklickou skupinu mající v kruhu pět nebo šest atomů, z nichž jeden až tři heteroatomy jsou atomy dusíku a/nebo kyslíku a/nebo síry a uvedená heterocyklická skupina buď není substituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním z výše uvedených substituentů (a), nebo

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> tvoří dohromady skupinu obecného vzorce:



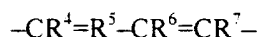
5 ve kterém R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> jsou stejné nebo se liší a každý znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu mající od jednoho do šesti atomů uhlíku, alkoxykupinu mající od jednoho do čtyř atomů uhlíku, halogenmethylovou skupinu, alkylaminoskupinu mající od jednoho do čtyř atomů uhlíku, dialkylaminoskupinu v níž má každá alkylová skupina od jednoho do čtyř atomů uhlíku, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, alifatickou acylaminoskupinu mající od dvou do čtyř atomů uhlíku, nebo aminoskupinu

10 a R<sup>3</sup> znamená piperidylovou skupinu, substituovanou piperidylovou skupinu, ve které je atom dusíku substituovaný alkylovou skupinou mající od jednoho do šesti atomů uhlíku, nebo chinuklidinylovou skupinou,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

15 **2.** Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

20 R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> tvoří dohromady skupinu obecného vzorce:



25 ve kterém R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> jsou stejné nebo se liší a každý znamená atom vodíku, atom halogenu, alkoxykupinu mající od jednoho do čtyř atomů uhlíku, halogenmethylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, mono- nebo di-alkylaminoskupinu, ve které každá alkylová skupina má od jednoho do čtyř atomů uhlíku, nebo alifatickou karboxylovou acylaminoskupinu mající od dvou do čtyř atomů uhlíku,

30 R<sup>3</sup> znamená piperidylovou skupinu, nebo substituovanou piperidylovou skupinu, ve které je atom dusíku substituovaný alkylovou skupinou mající od jednoho do šesti atomů uhlíku,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

35 **3.** Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

40 R<sup>1</sup> znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu mající jeden až šest atomů uhlíku,

R<sup>2</sup> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu mající od jednoho do šesti atomů uhlíku, nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jedním ze substituentů (a),

45 kde (a) znamená atomy halogenů, alkylové skupiny mající od jednoho do čtyř atomů uhlíku, alkoxykupiny mající od jednoho do tří atomů uhlíku, alkylaminoskupiny mající od jednoho do čtyř atomů uhlíku, dialkylaminoskupinu, ve které má každá alkylová skupina od jednoho do čtyř atomů uhlíku, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu,

50 aminoskupinu,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

4. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

5 R<sup>1</sup> znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu mající jeden až tři atomy uhlíku.

10 5. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 1 nebo 4 obecného vzorce I, kde

R<sup>2</sup> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu mající od jednoho do tří atomů uhlíku, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním ze substituentů (a'),

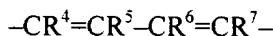
15 kde (a') znamená atomy halogenů, alkylové skupiny mající od jednoho do čtyř atomů uhlíku, alkoxy skupiny mající od jednoho do čtyř atomů uhlíku, a hydroxylové skupiny,

nebo heterocyklickou skupinu mající v kruhu pět nebo šest atomů, z nichž jeden až tři jsou heteroatomy dusíku a/nebo kyslíku a/nebo síry a uvedená heterocyklická skupina buď není substituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním z výše uvedených substituentů (a').

20

6. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

25 R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> tvoří dohromady skupinu obecného vzorce:



30 ve kterém jsou R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> stejné nebo se liší a každý znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl skupinu mající od 1 do 3 atomů uhlíku, alkoxy skupinu mající od jednoho do tří atomů uhlíku, trifluormethyl skupinu a hydroxy skupinu.

35 7. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle některého z nároků 1 a 4 až 6, obecného vzorce I, kde

40 R<sup>3</sup> znamená piperidylovou skupinu, substituovanou piperidylovou skupinu, ve které je atom dusíku substituovaný alkylovou skupinou mající od jednoho do šesti atomů uhlíku, nebo chinuklidinylovou skupinu.

8. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

45 R<sup>1</sup> znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu mající jeden až tři atomy uhlíku,

50 R<sup>2</sup> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu mající od jednoho do tří atomů uhlíku, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jedním ze substituentů (a'),

kde (a') znamená atomy halogenů, alkylové skupiny mající od jednoho do čtyř atomů uhlíku, alkoxy skupiny mající od jednoho do čtyř atomů uhlíku, a hydroxylové skupiny,

nebo heterocyklickou skupinu mající v kruhu pět nebo šest atomů, z nichž jeden až tři jsou heteroatomy dusíku a/nebo kyslíku a/nebo síry a uvedená heterocyklická skupina buď není substituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním z výše uvedených substituentů (a'),

5

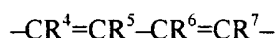
R<sup>3</sup> znamená piperidylovou skupinu, nebo substituovanou piperidylovou skupinu, ve které je atom dusíku substituovaný alkylovou skupinou mající od jednoho do šesti atomů uhlíku nebo chinuklidinylovou skupinu.

10

**9.** Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> tvoří dohromady skupinu obecného vzorce:

15



20

ve kterém jsou R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> stejné nebo se liší a každý znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl skupinu mající od jednoho do tří atomů uhlíku, alkoxy skupinu mající od jednoho do tří atomů uhlíku, trifluormethyl skupinu a hydroxy skupinu, a

25

R<sup>3</sup> znamená piperidylovou skupinu, substituovanou piperidylovou skupinu, ve které je atom dusíku substituovaný alkylovou skupinou mající od jednoho do šesti atomů uhlíku nebo chinuklidinylovou skupinou.

30

**10.** Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

R<sup>1</sup> znamená atom vodíku nebo atom halogenu.

35

**11.** Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 1 nebo 4, obecného vzorce I, kde

R<sup>2</sup> znamená atom vodíku, fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním ze substituentů (a''),

40

kde (a'') znamená atomy halogenů, alkoxy skupiny mající od jednoho do čtyř atomů uhlíku, a hydroxylové skupiny,

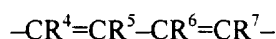
45

nebo heterocyklickou skupinu mající v kruhu pět nebo šest atomů, z nichž jeden až tři heteroatomy jsou atomy dusíku a/nebo kyslíku a/nebo síry a uvedená heterocyklická skupina buď není substituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním z výše uvedeným substituentů (a'').

50

**12.** Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> tvoří dohromady skupinu obecného vzorce:





ve kterém jsou  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  stejné nebo se liší a každý znamená atom vodíku, atom halogenu a hydroxy skupinu.

5 13. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle některého z nároků 1 a 10 až 12, obecného vzorce I, kde

10  $R^3$  znamená substituovanou piperidylovou skupinu, ve které je atom dusíku substituovaný alkylovou skupinou mající od jednoho do šesti atomů uhlíku nebo chinuklidinylovou skupinou.

14. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I, kde

15  $R^1$  znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

$R^2$  znamená atom vodíku, fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním ze substituentů (a"),

20 kde (a") znamená atomy halogenů, alkoxy skupiny mající od jednoho do čtyř atomů uhlíku, a hydroxylové skupiny,

25 nebo heterocyklickou skupinu mající v kruhu pět nebo šest atomů, z nichž jeden až tři heteroatomy jsou atomy dusíku a/nebo kyslíku a/nebo síry a uvedená heterocyklická skupina buď není substituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním ze substituentů (a"). které jsou uvedeny výše,

30  $R^3$  znamená substituovanou piperidylovou skupinu, ve které je atom dusíku substituovaný alkylovou skupinou mající od jednoho do šesti atomů uhlíku nebo chinuklidinylovou skupinou.

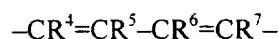
15. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I, kterými jsou

35  $\underline{R}$ -(+)-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol;  
 $\underline{S}$ -(-)-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

40 16. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 2, obecného vzorce I, kde

45  $R^1$  a  $R^2$  tvoří dohromady skupinu obecného vzorce:



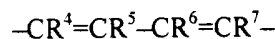
ve kterém  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  jsou stejné nebo se liší a každý znamená atom vodíku, atom halogenu, alkoxy skupinu mající od

50 jednoho do tří atomů uhlíku, trifluormethylovou skupinu a hydroxylovou skupinu.

17. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 2, obecného vzorce I, kde

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> tvoří dohromady skupinu obecného vzorce:

5



ve kterém R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> jsou stejné nebo se liší a každý znamená atom vodíku, atom halogenu a hydroxylovou skupinu.

10

18. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 2 nebo 17, obecného vzorce I, kde

15

R<sup>3</sup> znamená substituovanou piperidylovou skupinu, ve které je atom dusíku substituovaný alkylovou skupinou mající od jednoho do šesti atomů uhlíku.

19. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 3, obecného vzorce I, kde

20

R<sup>1</sup> znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu mající od jednoho do tří atomů uhlíku.

25

20. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 3 nebo 19 obecného vzorce I, kde

30

R<sup>2</sup> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu mající od jednoho do tří atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním ze substituentů (a'),

kde (a') znamená atomy halogenů, alkylové skupiny mající od jednoho do čtyř atomů uhlíku, alkoxy skupiny mající od jednoho do čtyř atomů uhlíku a hydroxylovou skupinu.

35

21. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 3, obecného vzorce I, kde

40

R<sup>1</sup> znamená atom vodíku nebo atom halogenu.

22. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 3 nebo 19, obecného vzorce I, kde

45

R<sup>2</sup> znamená atom vodíku nebo fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním ze substituentů (a''),

kde (a'') znamená atomy halogenů, alkoxy skupiny mající od jednoho do čtyř atomů uhlíku a hydroxylové skupiny.

50

23. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 3, 21 a 22, obecného vzorce I, kde

R<sup>3</sup> znamená substituovanou piperidylovou skupinu, ve které je atom dusíku substituovaný alkylovou skupinou mající od jednoho do šesti atomů uhlíku nebo chinuklidinylovou skupinou.

24. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 3, obecného vzorce I, kde

R<sup>1</sup> znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

R<sup>2</sup> znamená atom vodíku, nebo fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním ze substituentů (a"),

kde (a") znamená atomy halogenů, alkoxy skupiny mající od jednoho do čtyř atomů uhlíku a hydroxylové skupiny,

R<sup>3</sup> znamená substituovanou piperidylovou skupinu, ve které je atom dusíku substituovaný alkylovou skupinou mající od jednoho do šesti atomů uhlíku nebo chinuklidinylovou skupinou.

25. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I, kterými jsou

3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol;  
4-chlor-3-(3-chinuklidinyloxy)isoxazol;  
4-chlor-3-(3-chinuklidinyloxy)-5-fenylisoxazol;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

26. Farmaceutický prostředek pro léčbu a prevenci zdravotních poruch vnímání, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako aktivní složku obsahuje alespoň jeden piperidyloxyisoxazolový a chinuklidinyloxyisoxazolový derivát obecného vzorce I podle nároku 1 a 4 až 15 nebo jeho soli ve směsi s farmaceuticky přijatelným pevným nosičem nebo rozpouštědlem.

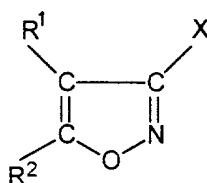
27. Farmaceutický prostředek pro léčbu a prevenci zdravotních poruch vnímání, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako aktivní složku obsahuje alespoň jeden piperidyloxyisoxazolový a chinuklidinyloxyisoxazolový derivát obecného vzorce I podle nároku 2 a 16 až 18 nebo jeho soli ve směsi s farmaceuticky přijatelným pevným nosičem nebo rozpouštědlem.

28. Farmaceutický prostředek pro léčbu a prevenci zdravotních poruch vnímání, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako aktivní složku obsahuje alespoň jeden piperidyloxyisoxazolový a chinuklidinyloxyisoxazolový derivát obecného vzorce I podle nároku 3 a 19 až 25 nebo jeho soli ve směsi s farmaceuticky přijatelným pevným nosičem nebo rozpouštědlem.

29. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároků 1 a 4 až 15 pro přípravu léčiva k léčení poruch vnímání.

30. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároků 2 a 16 až 18 pro přípravu léčiva k léčení poruch vnímání.

31. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároků 3 a 19 až 25 pro přípravu léčiva k léčení poruch vnímání.
32. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 29 pro přípravu léčiva k léčení úzkostlivosti, deprese nebo psychózy.
33. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 30 pro přípravu léčiva k léčení úzkostlivosti, deprese nebo psychózy.
34. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 31 pro přípravu léčiva k léčení úzkostlivosti, deprese nebo psychózy.
35. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 29 pro přípravu léčiva k léčení senilní demence.
36. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 30 pro přípravu léčiva k léčení senilní demence.
37. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 31 pro přípravu léčiva k léčení senilní demence.
38. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 29 pro přípravu léčiva k léčení Alzheimerovy nemoci.
39. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 30 pro přípravu léčiva k léčení Alzheimerovy nemoci.
40. Piperidyloxyisoxazolové a chinuklidinyloxyisoxazolové deriváty podle nároku 31 pro přípravu léčiva k léčení Alzheimerovy nemoci.
41. Způsob přípravy piperidyloxyisoxazolových a chinuklidinyloxyisoxazolových derivátů podle některého z nároků 1 a 4 až 15 obecného vzorce I, kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  mají význam jak uvedeno v nároku 1 a 4 až 15, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se kondenzuje sloučenina obecného vzorce II,



(II)

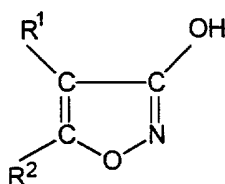
kde  $R^1$  a  $R^2$  mají význam jak uvedeno v nároku 1 a 4 až 15 a X znamená komplementární odstupující skupiny,

se sloučeninou obecného vzorce III



kde  $R^3$  má význam uvedený v nároku 1 a 4 až 15, a symbol Y znamená komplementární odstupující skupiny, za podmínky provádění kondenzace.

42. Způsob podle nároku 41, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV

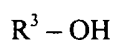


5

(IV)

kde R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> mají význam uvedený v nároku 1 se sloučeninou obecného vzorce V

10



(V)

kde R<sup>3</sup> má význam uvedený v nároku 1,

15

za přítomnosti dehydratačního činidla za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, a pokud je to žádané, převede se získaná sloučenina na farmaceuticky přijatelnou sůl reakcí s kyselinou.

20

43. Způsob podle nároku 42, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se jako dehydratační činidlo použije sloučenina, připravená reakcí diethylazodikarboxylatu s trifenylofosfanem.

25

44. Způsob podle nároku 43, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se použijí sloučeniny kde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> jsou definovány v nároku 2.

30

45. způsob podle nároku 43, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se použijí sloučeniny kde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> jsou definovány v nároku 3.

35

46. Způsob podle nároku 41, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že sloučenina obecného vzorce VI

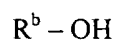
40



(VI)

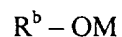
se nechá reagovat s hydroxysloučeninou obecného vzorce VII

45



(VII)

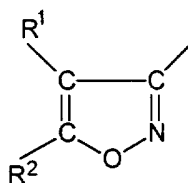
nebo s korespondující sloučeninou kovu obecného vzorce VIIa



(VIIa)

50

kde X' znamená atom halogenu nebo sulfoskupinu, M znamená atom kovu, a jeden z R<sup>a</sup> a R<sup>b</sup> znamená skupinu obecného vzorce VIII

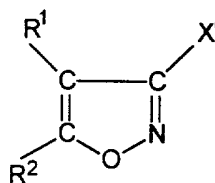


(VIII)

ve kterém  $R^1$  a  $R^2$  jsou definovány v nároku 1, a ostatní ze substituentů  $R^a$  a  $R^b$  znamenají skupinu  $R^3$ , jak definováno v nároku 1.

5

47. Způsob podle nároku 46, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IX,



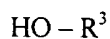
10

(IX)

kde  $X'$  znamená atom halogenu nebo sulfoskupinu,  $R^1$  a  $R^2$  mají význam uvedený v nároku 1,

15

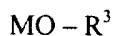
s hydroxysloučeninou obecného vzorce X



(X)

nebo s odpovídající sloučeninou kovu obecného vzorce Xa

20



(Xa)

kde M znamená atom kovu,  $R^3$  má význam uvedený v nároku 1.

25

48. Způsob podle nároku 47, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se použijí sloučeniny kde

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  mají význam uvedený v nároku 2,

$X'$  znamená atom halogenu, a

30

M znamená atom kovu.

49. Způsob podle nároku 47, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se použijí sloučeniny kde

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  mají význam uvedený v nároku 2,

35

$X'$  znamená atom halogenu, a

M znamená atom kovu.

40

---

Konec dokumentu

---