



(19) **RU**<sup>(11)</sup> **2 140 414**<sup>(13)</sup> **C1**

(51) МПК<sup>6</sup> **C 07 D 261/20, 498/04, A 61 K 31/42, 31/44**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 97103132/04, 29.08.1995

(24) Дата начала действия патента: 29.08.1995

(30) Приоритет: 30.08.1994 JP 6-205363  
16.06.1995 JP 7-150571

(46) Дата публикации: 27.10.1999

(56) Ссылки: SU 626695 A, 30.09.78. DE 1915644 B,  
23.02.72. US 3812187 A, 21.05.74. DE 2062285  
A, 03.08.77. US 5352688 A, 04.10.94.  
Biochem. Pharmacol., 1963, 12, с.1439.  
Y.Neurochem., 1980, 35, с.109.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: 27.02.97

(86) Заявка РСТ:  
JP 95/01714 (29.08.95)

(87) Публикация РСТ:  
WO 96/06837 (07.03.96)

(98) Адрес для переписки:  
103735, Москва, ул.Ильинка 5/2, Союзпатент,  
Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:  
Санкио Компани Лимитед (JP)

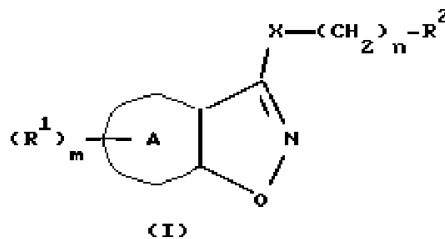
(72) Изобретатель: Коити Кодзима (JP),  
Дзунити Сакаи (JP), Юити Аизава (JP), Наозуми  
Самата (JP), Масао Козука (JP), Кендзи Есими  
(JP), Исао Канеко (JP), Казуо Кояма (JP)

(73) Патентообладатель:  
Санкио Компани Лимитед (JP)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОКСАЗОЛА, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ПРОИЗВОДСТВЕ ИНГИБИРУЮЩЕГО  
МОНОАМИНООКСИДАЗУ АГЕНТА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ИНГИБИРОВАНИЯ  
МОНОАМИНООКСИДАЗЫ ТИПА В

(57) Реферат:  
Описаны новые производные изоксазола следующей общей формулы I, где R<sup>1</sup> представляет атом водорода; атом галоида; алкильную группу; алкоксигруппу; гидроксильную группу; алкилтиогруппу; аминогруппу; алкиламиногруппу; алканоилоксигруппу; алкоксикарбонильную группу; карбоксигруппу; карбамоильную группу; нитрогруппу; или цианогруппу; R<sup>2</sup> представляет аминогруппу; m представляет целое число от 1 до 3; n представляет целое число от 1 до 6; кольцо А представляет фенильное кольцо, нафтильное кольцо или ароматический 5- или 6-членный гетероцикл; X представляет атом кислорода или атом серы. Вышеописанные соединения обладают прекрасной ингибирующей

моноаминооксидазу активностью и являются прекрасными терапевтическими или профилактическими агентами против невропатий (болезнь Паркинсона и т. п.). Кроме того, в изобретении раскрыты фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного компонента производные изоксазола. 4 с. и 35 з.п. ф-лы, 17 табл.



RU 2 140 414 C1

RU 2 140 414 C1



RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 140 414** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **C 07 D 261/20, 498/04, A 61 K**  
**31/42, 31/44**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

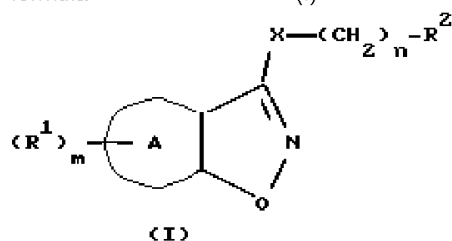
(21), (22) Application: 97103132/04, 29.08.1995  
(24) Effective date for property rights: 29.08.1995  
(30) Priority: 30.08.1994 JP 6-205363  
16.06.1995 JP 7-150571  
(46) Date of publication: 27.10.1999  
(85) Commencement of national phase: 27.02.97  
(86) PCT application:  
JP 95/01714 (29.08.95)  
(87) PCT publication:  
WO 96/06837 (07.03.96)  
(98) Mail address:  
103735, Moskva, ul. Il'inka 5/2, Sojuzpatent,  
Lebedevoy N.G.

(71) Applicant:  
Sankio Kompani Limited (JP)  
(72) Inventor: Koiti Kodzima (JP),  
Dzuniti Sakai (JP), Juiti Aizava (JP), Naozumi  
Samata (JP), Masao Kozuka (JP), Kendzi Esimi  
(JP), Isao Kaneko (JP), Kazuo Kojama (JP)  
(73) Proprietor:  
Sankio Kompani Limited (JP)

(54) DERIVATIVES OF ISOXAZOLE, THEIR USE IN PRODUCTION OF AGENT INHIBITING MONOAMINE OXIDASE ACTIVITY, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND METHOD OF INHIBITION OF ACTIVITY OF MONOAMINE OXIDASE TYPE B

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, biochemistry, pharmacy. SUBSTANCE: invention describes new derivatives of isoxazole of the general formula



where R<sup>1</sup> means hydrogen atom, halogen atom, alkyl-, hydroxyl-, alkylthio-, amino-,

alkylamino-, alkanoylhydroxy-, alkoxy-carbonyl-, carboxy-, carbamoyl-, nitro- or cyano-group; R<sup>2</sup> means amino-group; m = 1-3; n = 1-6; ring A means phenyl ring, naphthyl ring or aromatic 5- or 6-membered heterocycle; X means oxygen or sulfur atom. The above described compounds show the strong inhibitory effect on monoamine oxidase activity and they are effective therapeutic and prophylactic agents against neuropathy (Parkinson's disease and others). Also, invention relates to pharmaceutical compositions containing derivatives of isoxazole as an active component. EFFECT: new compounds indicated above, enhanced curative effectiveness. 39 cl, 17 tbl, 78 ex

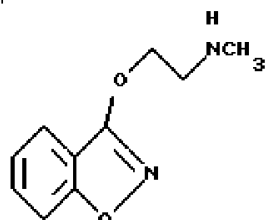
RU 2 140 414 C1

RU 2 140 414 C1

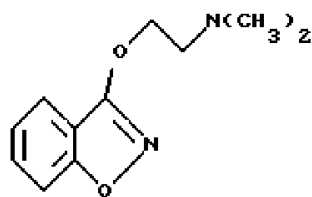
Изобретение относится к производным изоксазола, демонстрирующим превосходные ингибирующие активности в отношении моноаминоксидазы типа А и типа В (особенно превосходно ингибирование моноаминоксидазы типа В), и к терапевтическим эффектам или к профилактике невропатий, включая болезнь Паркинсона, депрессию и болезнь Альцгеймера (особенно болезнь Паркинсона). Оно также относится к ингибиторам моноаминоксидазы, содержащим в качестве активного компонента производные изоксазола.

Болезнь Паркинсона является прогрессирующим хроническим заболеванием, которое вызывает акинезию, затвердение мышц и тремор как результат дегенерации допаминергических нейронов в substantia nigra. Было известно, что болезнь Паркинсона вызывается за счет уменьшения церебральной концентрации допамина, нейротрансмиттера, особенно в хвостатом ядре и скорлупе из-за дегенеративных, сосудистых и воспалительных изменений базальных ядер. Введение леводопа является наиболее эффективной терапией и широко применяется для дополнения уменьшенной концентрации допамина в мозге, особенно в полостном теле. Однако, терапия за счет одного только леводопа вызывает проблемы, так как она связана с серьезными вредными реакциями. В последнее время активно проводят исследования по лечению болезни Паркинсона за счет ингибирования моноаминоксидазы типа-В, которая является энзимом, разрушающим допамин, и, тем самым предотвращая разрушения допамина, и депренил был выпущен как ингибитор моноаминоксидазы типа-В.

В настоящее время в японском патенте N Sho 47-6302 указано, что производные бензизоксазола, такие как соединения А и В, можно использовать как локальные анальгетики, антигистаминные агенты, противовоспалительные агенты, тонизирующие и антиспазматические агенты с общими воздействиями на нервную систему, а также как обладающие сердечно-сосудистыми эффектами.



(соединение А)



(соединение В)

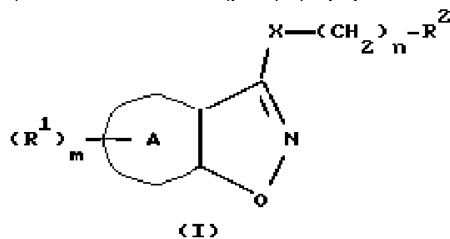
Кроме того, в Farmaco, Ed. Sci. 23, 1081 (1968), там же, 24,440 (1969) упоминается, что соединение В обладает противовоспалительным действием и

локальным (инфильтрационным) анестезирующим действием. Однако, совершенно неизвестно, что соединения А и В обладают активностью, ингибирующей моноаминоксидазу.

Авторы напряженно исследовали синтез и фармакологическое действие изоксазолов с целью разработки прекрасного терапевтического средства для лечения болезни Паркинсона в течение длительного времени и обнаружили, что производные изоксазола с конкретной структурой обладают эффективным ингибирующим действием на моноаминоксидазы типа-А и типа-В (ингибирование моноаминоксидазы типа В особенно эффективно); и терапевтическое или профилактическое действие в отношении невропатий, включая болезнь Паркинсона, депрессии и болезнь Альцгеймера (особенно болезнь Паркинсона), привели к завершению изобретения.

В настоящем изобретении предложены производные изоксазола, демонстрирующие превосходную ингибирующую моноаминоксидазу типа-В активность и ингибирующую моноаминоксидазу типа-А активность, способы их получения и ингибиторы моноаминоксидазы, содержащие в качестве активного компонента производные изоксазола.

Производные изоксазола настоящего изобретения имеют общую формулу I



где R<sup>1</sup> представляет атом водорода; атом галоида; алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода и замещенную атомом галоида; алкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; галоидалкоксигруппу с 1-6 атомами углерода; гидроксильную группу; алкилтиогруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; аминогруппу; моноалкиламиногруппу, алкильный фрагмент которой содержит от 1 до 6 атомов углерода; диалкиламиногруппу, в которой каждый алкильный фрагмент независимо содержит от 1 до 6 атомов углерода; алканоилоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; алкоксикарбонильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; карбоксигруппу; карбамоильную группу; нитро-группу или цианогруппу;

R<sup>2</sup> представляет аминогруппу;

m представляет целое число от 1 до 3;

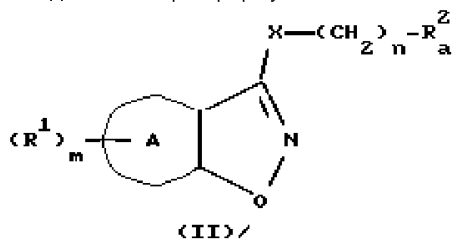
n представляет целое число от 1 до 6;

кольцо А представляет фенильное кольцо, конденсированное с изоксазольным кольцом; нафтильное кольцо, конденсированное с изоксазольным кольцом; или ароматический гетероцикл с 5- или 6-членным кольцом, содержащим один или два гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов кислорода, азота и серы, конденсированный с изоксазольным кольцом; и

X представляет атом кислорода или атом серы; при условии, что если m представляет

целое число 2 или 3, заместители R<sup>1</sup> одинаковы или различны; или его фармацевтически приемлемая соль.

Кроме того, активные компоненты ингибитора моноамино-оксидазы настоящего изобретения являются изоксазольными производными общей формулы II



где R<sup>1</sup> представляет атом водорода; атом галоида; алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода и замещенную атомом галоида или алкоксигруппой, содержащей от 1 до 4 атомов углерода; алкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; галоидалкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; гидроксильную группу; алкилтиогруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; аминогруппу; моноалкиламиногруппу, алкильный фрагмент которой содержит от 1 до 6 атомов углерода; диалкиламиногруппу, в которой каждый алкильный фрагмент независимо содержит от 1 до 6 атомов углерода; алканоильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; алканоиламиногруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; алканоилоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; алкоксикарбонильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; карбоксигруппу; карбамоильную группу; моноалкилкарбамоильную группу, алкильный фрагмент которой содержит от 1 до 6 атомов углерода; диалкилкарбамоильную группу, каждый алкильный фрагмент которой независимо содержит от 1 до 6 атомов углерода; нитрогруппу или цианогруппу;

R<sup>2</sup> представляет моноалкиламиногруппу, алкильный фрагмент которой содержит от 1 до 4 атомов углерода; диалкиламиногруппу, каждый алкильный фрагмент которой независимо содержит от 1 до 4 атомов углерода;

m представляет целое число от 1 до 3;

n представляет целое число от 1 до 6;

кольцо A представляет фенильное кольцо, конденсированное с изоксазольным кольцом; нафтильное кольцо, конденсированное с изоксазольным кольцом; или ароматическое гетероциклическое 5- или 6-членное кольцо, которое содержит один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов кислорода, атомов азота и атомов серы, конденсированное с изоксазольным кольцом; и

X представляет атом кислорода или атом серы; при условии, что если m представляет целое число 2 или 3, заместители R<sub>1</sub> одинаковы или различны.

"Атом галоида" в вышеуказанном определении R<sup>1</sup> в общей формуле (I) и (II) может быть атомом фтора, хлора, брома или иода, предпочтительно, атомом фтора, хлора или брома и более предпочтительно, атомом фтора или хлора.

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильный радикал" в

вышеуказанном определении

R<sup>1</sup> представляет разветвленный или неразветвленный алкильный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Он может быть, например, метильным, этильным, пропильным, изопропильным, бутильным, изобутильным, втор-бутильным, трет-бутильным, пентильным, изопентильным, 2-метилбутильным, неопентильным, 1-этилпропильным, гексильным, 4-метилпентильным, 3-метилпентильным, 2-метилпентильным, 1-метилпентильным, 3,3-диметилбутильным, 2,2-диметилбутильным, 1,1-диметилбутильным, 1,2-диметилбутильным, 1,3-диметилбутильным, 2,3-диметилбутильным или 2-этилбутильным радикалом, предпочтительно, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкильным радикалом и более предпочтительно, метильным или этильным радикалом. Наиболее предпочтителен метильный радикал.

Галоидзамещенный алкильный радикал может быть, например, фторметильным, дифторметильным, трифторметильным, 2-фторэтильным, 2-хлорэтильным, 2,2,2-трифторэтильным, 3-фтор-пропильным, 3-хлорпропильным, 3-бромпропильным, 4-фтор-бутильным или 4-хлорбутильным радикалом, тогда как алкокси-замещенный алкильный радикал может быть метоксиметильным, этоксиметильным, пропоксиметильным, бутоксиметильным, метоксиэтильным, этоксиэтильным, пропоксиэтильным, бутоксиэтильным, пропоксипропильным или бутоксибутильным радикалом, предпочтительно, фторметильным, дифторметильным, трифторметильным, 2-фторэтильным, 2-хлорэтильным, 2,2,2-трифторэтильным, метоксиметильным или метоксиэтильным радикалом и более предпочтительно, фторметильным, дифторметильным, трифторметильным, 2-фторэтильным, 2,2,2-трифторэтильным, метоксиметильным или метоксиэтильным радикалом и еще более предпочтительно, трифторметильным, 2,2,2-трифторэтильным или метоксиметильным радикалом. Наиболее предпочтителен трифторметильный радикал.

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси радикал" в вышеуказанном определении R<sup>1</sup> представляет радикал, в котором "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильный радикал", упомянутый ранее, представляет радикал, связанный с атомом кислорода, и может быть метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, изопентокси, 2-метилбутокси, неопентокси, 1-этилпропокси, гексилокси, 4-метилпентокси, 3-метилпентокси, 2-метилпентокси, 1-метилпентокси, 3,3-диметилбутокси, 2,2-диметилбутокси, 1,1-диметилбутокси, 1,2-диметилбутокси, 1,3-диметилбутокси, 2,3-диметилбутокси или 2-этилбутокси радикалом, предпочтительно, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси радикалом и более предпочтительно, метокси или этокси радикалом. Наиболее предпочтителен метокси радикал.

"Галоид-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси радикал" в вышеуказанном определении R<sup>1</sup> представляет радикал, в котором указанный ранее атом галоида связан с

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси радикалом, указанным ранее, и может быть фторметокси, хлорметокси, бромметокси, иодометокси, дифторметокси, дихлорметокси, дибромметокси, трифторметокси, трихлорметокси, 1-фторэтокси, 2-фторэтокси, 2-хлорэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2,2,2-трихлорэтокси, 3-фторпропокси, 3-бромпропокси, 4-фторбутокси, 5-фторпентокси или 6-иодогексилокси радикалом, предпочтительно, фторметокси, хлорметокси, дифторметокси, дихлорметокси, трифторметокси, трихлорметокси, 1-фторэтокси, 2-фторэтокси, 2-хлорэтокси или 2,2,2-трифторэтокси радикалом и более предпочтительно, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси или 2,2,2-трифторэтокси радикалом. Наиболее предпочтителен дифторметокси радикал.

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилтио радикал" в вышеуказанном определении R<sup>1</sup> представляет радикал, в котором "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильный радикал", указанный ранее, связан с атомом серы и может быть метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, изобутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, пентилтио, изопентилтио, 2-метил-бутилтио, неопентилтио, 1-этилпропилтио, гексилтио, 4-метил-пентилтио, 3-метилпентилтио, 2-метилпентилтио, 1-метилпентил-тио, 3,3-диметилбутилтио, 2,2-диметилбутилтио, 1,1-диметил-бутилтио, 1,2-диметилбутилтио, 1,3-диметилбутилтио, 2,3-диметилбутилтио или 2-этилбутилтио радикалом, предпочтительно, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилтио радикалом и более предпочтительно, метилтио или этилтио радикалом. Наиболее предпочтителен метилтио радикал.

"Моно-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиламино радикал" в вышеуказанном определении R<sup>1</sup> представляет радикал, в котором "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильный радикал", указанный ранее, связан с амино радикалом. Он может быть метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, изобутиламино, втор-бутиламино, трет-бутиламино, пентиламино или гексиламино радикалом, предпочтительно, моно-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиламино радикалом и более предпочтительно, метиламино или этиламино радикалом. Наиболее предпочтителен метиламино радикал.

"Ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиламино радикал" в вышеуказанном определении R<sup>1</sup> может быть, например, диметиламино, этилметиламино, метилпропиламино, изопропилметиламино, бутилметиламино, изобутил-метиламино, втор-бутилметиламино, трет-бутилметиламино, диэтиламино, этилпропиламино, этилизобутиламино, дипропиламино, дибутиламино, дипентиламино или дигексиламино радикалом, предпочтительно, ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиламино радикалом и более предпочтительно, диметиламино или диэтиламино радикалом. Наиболее предпочтителен диметиламино радикал.

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алканоильный радикал" в вышеуказанном определении R<sup>1</sup> представляет разветвленный или неразветвленный алканоильный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, и он может быть формильным, ацетильным,

пропионильным, бутирильным, изо-бутирильным, пентаноильным, пивалоильным, валерильным или изо-валерильным радикалом, предпочтительно, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алканоильным радикалом и более предпочтительно, формильным или ацетильным радикалом.

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алканоиламино радикал" в

вышеуказанном определении R<sup>1</sup> представляет разветвленный или неразветвленный алканоиламино радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, и может представлять формиламино, ацетиламино, пропиониламино, бутириламино, изобутириламино, пентаноиламино, пивалоиламино, валериламино или изовалериламино радикал и более предпочтительно, формиламино или ацетиламино радикал.

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алканоилокси радикал" в

вышеуказанном определении R<sup>1</sup> представляет разветвленный или неразветвленный алканоилокси радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, и он может быть формилокси, ацетилокси, пропионилокси, бутирилокси, изобутирилокси, пентаноилокси, пивалоилокси, валерилокси или изовалерилокси радикалом, предпочтительно, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алканоилокси радикалом и более предпочтительно, формилокси или ацетилокси радикалом.

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонильный радикал" в вышеуказанном определении R<sup>1</sup> может быть метоксикарбонильным, этоксикарбонильным, пропоксикарбонильным, изопророксикарбонильным, буюкси-карбонильным, изобуюксикарбонильным, втор-буюксикарбонильным, трет-буюксикарбонильным, пентоксикарбонильным или гексиксикарбонильным радикалом, предпочтительно, C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>алкоксикарбонильным радикалом и более предпочтительно, метоксикарбонильным или этоксикарбонильным радикалом. Наиболее предпочтителен метоксикарбонильный радикал.

"Моно-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбамоильный

радикал" в вышеуказанном определении R<sup>1</sup> может представлять метилкарбамоильный, этилкарбамоильный, пропилкарбамоильный, изопропилкарбамоильный, бутилкарбамоильный, изобутилкарбамоильный, втор-бутилкарбамоильный, трет-бутилкарбамоильный, пентилкарбамоильный или гексилкарбамоильный радикал, предпочтительно,

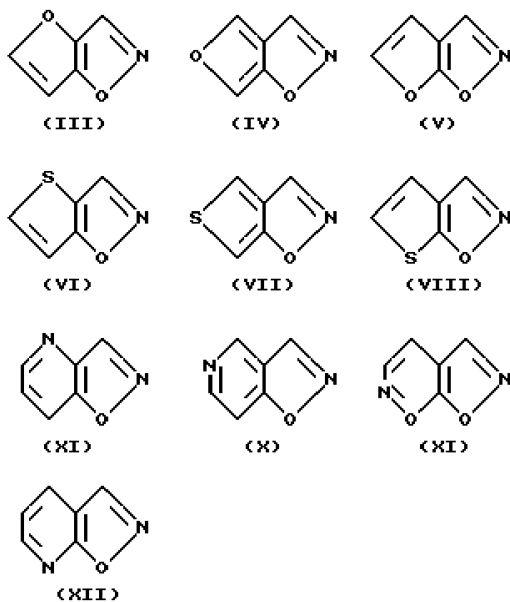
моно-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилкарбамоильный радикал и более предпочтительно, метил-карбамоильный или этилкарбамоильный радикал.

"Ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбамоильный радикал" в вышеуказанном определении R<sup>1</sup> может представлять диметилкарбамоильный, этилметилкарбамоильный, диэтилкарбамоильный, дипропилкарбамоильный, диизопропилкарбамоильный, дибутилкарбамоильный,

диизобутилкарбамоильный, ди-втор-бутилкарбамоильный, ди-трет-бутилкарбамоильный, дипентилкарбамоильный или дигексилкарбамоильный радикал, предпочтительно, ди-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилкарбамоильный и более предпочтительно, диметилкарбамоильный или диэтилкарбамоильный радикалы. Наиболее предпочтителен диметилкарбамоильный радикал.

"Ароматическое гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов кислорода, азота и серы, конденсированное с изоксазолом", в вышеуказанном определении кольца А может быть, например, фурильным, тиенильным, пирролильным, имидазолильным, пиразолильным, тиазолильным, изотиазолильным, оксазолильным, изоксазолильным, пиридилным, пиразиниленным, пиримидиленным или пиридазиниленным кольцом, предпочтительно, фурильным, тиенильным или пиридилным кольцом и более предпочтительно, пиридилным кольцом.

Кроме того, вышеуказанное изоксазольное соединение, конденсированное с фурильным, тиенильным или пиридилным кольцом, представляет соединение со структурой, представленной формулами (III)-(XII) далее. Предпочтительно, чтобы структура соответствовала формулам (III), (IV), (IX), (X), (XI) или (XII) и более предпочтительно, формулам (IX), (X), (XI) или (XII) и еще более предпочтительно, (IX) или (XII). Наиболее предпочтителен вариант соединения, представленный формулой (XII).



"Моно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкиламино радикал" в вышеуказанном определении R<sup>2</sup> имеет указанные ранее для R<sup>1</sup> значения и наиболее предпочтителен метиламино радикал.

"Ди-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкиламино радикал" в вышеуказанном определении R<sup>2</sup> имеет указанные ранее для R<sup>1</sup> значения и наиболее предпочтителен диметиламино радикал.

Гетероциклическое кольцо с 5 или 6 членами, содержащее 1 атом азота и необязательно другой атом азота или атом

кислорода (при условии, что радикал, о котором идет речь, связан с атомом азота)", в вышеуказанном определении R<sup>2</sup> может быть, например, пирролильным, имидазолильным, пиразолильным, пирролидиниленным, пирролиниленным, имидазолидиниленным, имидазолиниленным, пиразолидиниленным, пиразолиниленным, пиперидиниленным, пиперазиниленным или морфолиниленным радикалом, предпочтительно, пиперидиниленным или морфолиниленным радикалом.

Если R<sup>1</sup> представляет такой основной радикал, как амино или алкиламино радикал в соединениях (I) и (II) настоящего изобретения, его можно превратить в соответствующую фармацевтически приемлемую соль за счет кислотной обработки обычными способами. Так например, соль можно получить, обрабатывая соединение (I) или (II) соответствующей кислотой в течение 5-30 минут в растворителе (например, в эфирах, особенно в диоксане) при комнатной температуре, и, либо отфильтровывая выпавшие в осадок кристаллы, либо удаляя растворитель, выпаривая его при пониженном давлении. Такая соль может быть такой минеральной солью кислоты, как гидрохлорид, гидробромид, гидроидид, нитрат, перхлорат, сульфат или фосфат, таким сульфонатом, как метансульфонат, трифторметансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат или паратолуолсульфонат, таким карбоксилатом, как фумарат, сукцинат, цитрат, тартрат, оксалат или малеат, или солью аминокислоты, такой как глутаминат или аспарат.

Если R<sup>1</sup> в соединениях (I) и (II) настоящего изобретения представляет такой кислотный радикал, как гидроксильная или карбоксильная группа, его можно превратить в соответствующую фармацевтически приемлемую соль за счет щелочной обработки обычным способом. Так например, соль соединения (I) или (II) можно получить за счет обработки соединения (I) или (II) соответствующим основанием в течение 5-30 минут в растворителе (например, эфире, наиболее предпочтителен эфир или тетрагидрофуран) при комнатной температуре, либо отфильтровывая выпавшие в осадок кристаллы, либо удаляя растворитель за счет выпаривания при пониженном давлении. Такая соль может быть такой солью щелочного металла, как соль натрия или калия, такой солью щелочноземельного металла, как соль кальция или магния, или такой солью органического амина, как гуанидин, триэтиламин или дициклогексилламин.

Соединения (I) или (II) настоящего изобретения или их соли могут абсорбировать влагу, абсорбировать воду и превращаться в гидраты, если их оставить на воздухе, или при перекристаллизации, и эти соли, содержащие молекулы воды, также включены в объем изобретения.

Соединения (I) или (II) настоящего изобретения или их соли могут содержать асимметрический атом углерода в своих молекулах, и, таким образом, стереоизомеры R- и S-конфигураций могут существовать. Такие соответствующие соединения, а также их смеси в произвольном соотношении также включены в объем настоящего изобретения.

В качестве предпочтительных соединений настоящего изобретения формулы (I) являются (I) те соединения, в которых R<sup>1</sup> представляет водород, галоид, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2-хлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, метоксиметил, метоксиэтил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, фторметокси, хлорметокси, дифторметокси, дихлорметокси, трифторметокси, трихлорметокси, 1-фторэтокси, 2-фторэтокси, 2-хлорэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, гидрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилтио, amino, моно-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиламино, ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиламино, формил, ацетил, формиламино, ацетиламино, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алканоилокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбонил, карбокси, карбамоил, нитро или циано;

(2) те соединения, в которых R<sup>1</sup> представляет водород, галоид, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2,2-трифторэтил, метоксиметил, метоксиэтил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, дифторметокси, гидрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилтио, amino, метиламине, этиламино, диметиламино, диэтиламино, формил, ацетил, формиламино, ацетиламино, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбонил, карбокси, карбамоил, нитро или циано;

(3) те соединения, в которых R<sup>1</sup> представляет водород, фтор, хлор, бром, метил, этил, трифторметил, метокси, этокси, дифторметокси, гидрокси, метилтио, этилтио, amino, метиламино, этиламино, диметиламино, формилокси, ацетилокси, метоксикарбонил, этоксикарбонил, карбокси, карбамоил, нитро или циано.

(4) те соединения, в которых R<sup>1</sup> представляет водород, фтор, хлор, бром, метил, метокси, метилтио, дифторметокси, метоксикарбонил, нитро или циано.

(5) те соединения, в которых m равно 2.

(6) те соединения, в которых m равно 1.

(7) те соединения, в которых n принимает значения от 2 до 4.

(8) те соединения, в которых n равно 2.

(9) те соединения, в которых кольцо А представляет фенил, нафтил, фурил, тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил или пиридазинил.

(10) те соединения, в которых кольцо А представляет фенил, нафтил или пиридил.

(11) те соединения, в которых А представляет фенил или пиридил.

(12) те соединения, в которых кольцо А представляет фенил.

(13) те соединения, в которых Х представляет кислород.

(14) 3-(2-аминоэтокси)бензизоксазол, 3-(2-аминоэтилтио)бензизоксазол, 3-(2-аминоэтокси)-фторбензизоксазол, 3-(2-аминоэтилтио)-фторбензизоксазол, 3-(2-аминоэтокси)-фтор-метилбензизоксазол,

ол, 3-(2-аминоэтилтио)-фтор-метилбензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-фтор-метилтиобензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-фтор-метоксикарбонилбензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-фтор-карбамоилбензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-фтор-цианобензизоксазол,

ол, 3-(2-аминоэтилтио)-фтор-цианобензизоксазол,

зол, 3-(2-аминоэтокси)-хлорбензизоксазол,

3-(2-аминоэтилтио)хлорбензизоксазол, 3-(2-аминоэтокси)-дихлорбензизоксазол,

3-(2-аминоэтилтио)-дихлорбензизоксазол, 3-(2-аминоэтокси)-хлор-метилбензизоксазол,

л, 3-(2-аминоэтилтио)-хлор-метилбензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-хлор-карбамоилбензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-хлор-цианобензизоксазол,

л, 3-(2-аминоэтилтио)-хлор-цианобензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-дихлор-метилбензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-бромбензизоксазол, 3-(2-аминоэтокси)-бром-метилбензизоксазол,

ол, 3-(2-аминоэтокси)-метилбензизоксазол, 3-(2-аминоэтилтио)-метилбензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-диметилбензизоксазол, 3-(2-аминоэтокси)-метил-метоксикарбонилбензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-метил-метилтиобензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-метил-метоксикарбонилбензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-метил-карбамоилбензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-метил-цианобензизоксазол,

ол, 3-(2-аминоэтокси)-трифторметилбензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-метоксикарбонилбензизоксазол,

3-(2-аминоэтилтио)-метоксикарбонилбензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-дифторметоксикарбонилбензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-гидроксибензизоксазол, 3-(2-аминоэтокси)-аминобензизоксазол,

3-(2-аминоэтилтио)-аминобензизоксазол, 3-(2-аминоэтокси)-метиламинобензизоксазол,

ол, 3-(2-аминоэтокси)-диметиламинобензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-ацетилоксибензизоксазол,

л, 3-(2-аминоэтокси)-карбоксибензизоксазол, 3-(2-аминоэтокси)-метоксикарбонилбензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-карбамоилбензизоксазол,

л, 3-(2-аминоэтокси)-нитробензизоксазол, 3-(2-аминоэтилтио)-нитробензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-цианобензизоксазол, 3-(2-аминоэтокси)-нафтоизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-пиридоизоксазол, 3-(2-аминоэтокси)-хлорпиридоизоксазол,

3-(2-аминоэтилтио)-хлорпиридоизоксазол, 3-(2-аминоэтокси)-метилпиридоизоксазол,

или 3-(2-аминоэтокси)-трифторметилпиридоизоксазол.

Предпочтительны также те соединения, в которых осуществляются любые комбинации от 1 до 5, выбранные из групп (1)-(4), (5)-(6), (7)-(8), (9)-(12) и (13), а следующие комбинации приведены в качестве примеров:

(15) (1) и (7),

(16) (2), (7) и (9),

- (17) (2), (8) и (10),
- (18) (3), (8) и (10),
- (19) (3), (5), (8) и (11),
- (20) (4), (8) и (10),
- (21) (4), (5), (8) и (11),
- (22) (4), (5), (8) и (12).

Нижеследующие соединения являются предпочтительными в качестве соединения (II), активного компонента ингибитора моноаминоксидазы настоящего изобретения;

(1) те соединения, в которых  $R^1$  представляет водород, галоид,  $C_1-C_4$ алкил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2-хлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, метоксиметил, метоксиэтил,  $C_1-C_4$ алкокси, фторметокси, хлорметокси, дифторметокси, дихлорметокси, трифторметокси, трихлорметокси, 1-фторэтокси, 2-фторэтокси, 2-хлорэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, гидроксид,  $C_1-C_4$ алкилтио, amino, моно- $C_1-C_4$ алкиламино, ди- $C_1-C_4$ алкиламино, формил, ацетил, формиламино, ацетиламино,  $C_1-C_4$ алканоилокси,  $C_1-C_4$ алкоксикарбонил, карбокси, (метилтио)тиокарбонил, (этилтио)тиокарбонил, карбомил, метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил, нитро или циано.

(2) те соединения, в которых  $R^1$  представляют водород, галоид,  $C_1-C_4$ алкил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2,2-трифторэтил, метоксиметил, метоксиэтил,  $C_1-C_4$ алкокси, дифторметокси, гидроксид,  $C_1-C_4$ алкилтио, amino, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, формил, ацетил, формиламино, ацетиламино,  $C_1-C_4$ алкоксикарбонил, карбокси, карбамоил, метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил, нитро или циано.

(3) те соединения, в которых  $R^1$  представляет водород, фтор, хлор, бром, метил, этил, трифторметил, метокси, этокси, дифторметокси, гидроксид, метилтио, этилтио, amino, метиламино, этиламино, диметиламино, формилокси, ацетилокси, метоксикарбонил, этоксикарбонил, карбокси, карбамоил, нитро или циано.

(4) те соединения, в которых  $R^1$  представляет водород, фтор, хлор, бром, метил, метокси, метилтио, дифторметокси, метоксикарбонил, нитро или иано.

(5) те соединения, в которых  $R_a^2$  представляет amino, метиламино, диметиламино, пиперидинил или морфолинил.

(6) те соединения, в которых  $R_a^2$  представляет amino, пиперидинил или морфолинил.

(7) те соединения, в которых  $R_a^2$  представляет amino.

(8) те соединения, в которых m равно 2.

(9) те соединения, в которых n равно 1.

(10) те соединения, в которых p принимает значения от 2 до 4.

(11) те соединения, в которых p равно 2.

(12) те соединения, в которых кольцо А представляет фенил, нафтил, фурил, тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил,

изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил или пиридазинил.

(13) те соединения, в которых кольцо А представляет фенил, нафтил, или пиридил.

(14) те соединения, в которых кольцо А представляет фенил или пиридил.

(15) те соединения, в которых кольцо А представляет фенил.

(16) те соединения, в которых X представляет кислород.

- (17) 3-(2-аминоэтокси)бензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтилтио)бензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтокси)-фторбензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтилтио)-фторбензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтокси)-фторметилбензизоксазо

л, 3-(2-аминоэтилтио)-фтор-метилбензизоксазол,

- 3-(2-аминоэтокси)-фтор-метилтиобензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-фтор-метоксикарбонилбензизоксазол,

- 3-(2-аминоэтокси)-фтор-карбамоилбензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-фтор-цианобензизоксазол,

- 3-(2-аминоэтилтио)-фтор-цианобензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-хлорбензизоксазол,

- 3-(2-аминоэтилтио)-хлорбензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтокси)-дихлорбензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтилтио)-дихлорбензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтокси)-хлор-метилбензизоксазо

л, 3-(2-аминоэтилтио)-хлор-метилбензизоксазол,

- 3-(2-аминоэтокси)-хлор-карбамиолбензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-хлор-цианобензизоксазол,

- 3-(2-аминоэтилтио)-хлор-цианобензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-дихлор-метилбензизоксазол,

- 3-(2-аминоэтокси)-бромбензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтокси)-бром-метилбензизоксазол,

3-(2-аминоэтокси)-метилбензизоксазол,

- 3-(2-аминоэтилтио)-метилбензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтокси)-диметилбензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтокси)-метил-метоксикарбонилбензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтокси)-метил-метилтиобензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтокси)-метил-метоксикарбонилбензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтокси)-метил-карбамоилбензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтокси)-метил-цианобензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтокси)-трифторметилбензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтокси)-метоксибензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтилтио)-метоксибензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтокси)-дифторметоксибензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтокси)-гидроксибензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтокси)-аминобензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтилтио)-аминобензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтокси)-метиламинобензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтокси)-диметиламинобензизоксазол,
- 3-(2-аминоэтокси)-ацетилоксибензизоксазол,



л, 3-(2-аминоэтоксиг)карбокситбензизоксазол, 3-(2-аминоэтоксиг)метоксикарбонилбензизоксазол, 3-(2-аминоэтоксиг)карбамоилбензизоксазол, л, 3-(2-аминоэтоксиг)нитробензизоксазол, 3-(2-аминоэтилтиог)нитробензизоксазол, 3-(2-аминоэтоксиг)цианобензизоксазол, 3-(2-аминоэтоксиг)нафтоизоксазол, 3-(2-аминоэтоксиг)пиридоизоксазол, 3-(2-аминоэтоксиг)хлорпиридоизоксазол, 3-(2-аминоэтилтиог)хлорпиридоизоксазол, 3-(2-аминоэтоксиг)метилпиридоизоксазол или 3-(2-аминоэтоксиг)трифторметилпиридоизоксазол.

Предпочтительны любые комбинации 1-6, выбранные из групп (1)-(4), (5)-(7), (8)-(9), (10)-(11), (12)-(15) и (16), а следующие комбинации приведены в качестве примеров:

(17) - (1), (5) и (10),  
 (18) - (2), (7), (10) и (12),  
 (19) - (2), (7), (11) и (13),  
 (20) - (3), (7), (11) и (13),  
 (21) - (3), (7), (11), (8) и (14),  
 (22) - (4), (7), (11) и (13),  
 (23) - (4), (7), (8), (11) и (14),  
 (24) - (4), (7), (8), (11) и (15).

Представленные в нижеследующих таблицах соединения являются типичными соединениями настоящего изобретения, но объем изобретения ими не ограничивается.

В этих таблицах приняты следующие сокращения:

Ac - ацетил,  
 Et - этил,  
 Me - метил,  
 Ph - фенил,  
 Pip - пиперидино,  
 Pr<sup>1</sup> изопропил,  
 Mor - морфолино,  
 при условии, что R<sup>1</sup><sub>m</sub> представляет 1, 2 или 3 замещенных радикала на кольце А во всех.

В вышеуказанных формулах R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, m, n, кольцо А и X имеют указанные ранее значения, а R<sub>a</sub><sup>1</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил- и, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонил, карбокси, дитиокарбокси или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилтиог)тиокарбонил, R<sub>b</sub><sup>1</sup> представляет C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильный радикал, R<sup>3</sup> представляет сложноэфирный остаток, R<sub>a</sub><sup>3</sup> представляет C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкильный радикал, R<sup>4</sup> представляет защищенный аминорадикал, Y представляет гидроксиг или отщепляемую группу, Z представляет атом галоида а m' представляет целое число от 1 до 2.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные части в C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильном радикале или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилтиог радикале R<sub>a</sub><sup>1</sup> имеют указанные ранее значения; R<sub>a</sub><sup>1</sup> может представлять, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор.-бутил, трет.-бутил, пентил, изопентил, 2-метилбутил, неопентил, 1-этилпропил, гексил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, 3,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,3-диметилбутил,

2-этилбутил, метилтиог, этилтиог, пропиштиог, изопропилтиог, бутилтиог, изобутилтиог, втор.-бутилтиог, трет.-бутилтиог, пентилтиог, изопентилтиог, 2-метилбутилтиог, неопентилтиог, 1-этилпропилтиог, гексилтиог, 4-метилпентилтиог, 3-метилпентилтиог, 2-метил-пентилтиог, 1-метилпентилтиог, 3,3-диметилбутилтиог, 2,2-диметилбутилтиог, 1,1-диметилбутилтиог, 1,2-диметилбутилтиог, 1,3-диметилбутилтиог, 2,3-диметилбутилтиог, 2-этилбутилтиог, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор.- бутоксикарбонил, трет.-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил, гексилоксикарбонил, карбокси, дитиокарбокси, или (метилтиог)тиокарбонил, предпочтительно, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилтиог, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбонил, карбокси или дитиокарбокси, и, более предпочтительно, метил, этил, метилтиог, этилтиог или карбокси.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильные радикалы в R<sub>b</sub><sup>1</sup> имеют указанные ранее значения, и могут представлять, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор.-бутил, трет.-бутил, пентил, изопентил, 2-метилбутил, неопентил, 1-этилпропил, гексил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, 3,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,3-диметилбутил или 2-этилбутил, предпочтительно, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, и более предпочтительно, метил или этил.

Сложноэфирный остаток в R<sup>3</sup> может быть, например, таким C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильным радикалом, как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор.-бутил, трет.-бутил, пентил или гексил; или таким замещенным C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкильным радикалом (заместителем может быть атом галоида, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, галоид- или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси-замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>арил или C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил, замещенный 1-3 радикалами, выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкильных, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси радикалов, нитро- и цианогрупп и галоидов), например, таким как 2-фторэтил, 2-хлорэтил, 2-бромэтил, 2,2-дибромэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 3-фторпропил, 4-хлорбутил, метоксиметил, 1,1-диметил-1-метоксиметил, этоксиметил, н-пропоксиметил, изопропоксиметил, н-бутоксиметил, трет.-бутоксиметил, 1-этоксигэтил, 1-метил-1-метоксигэтил, 1-(изопропокси) этил, 3-метоксигпропил-4-метоксигбутил, фторметоксиметил, 2,2,2-трихлорэтоксигметил, бис(2-хлорэтоксиг) метил, 3-фторпропоксигметил, 4-хлорбутоксигэтил, дибромметоксигэтил, 2-хлорэтоксигпропил, фторметоксигбутил, 2-метоксигэтоксигметил, этоксигметоксигэтил, метоксигэтоксигпропил, метоксигэтоксигбутил, бензил, фенэтил, 3-фенилпропил, 4-фенилбутил, α-нафтилметил, β-нафтилметил, дифенилметил, трифенилметил, α-нафтилдифенилметил, 9-антрилметил, 4-метилбензил, 2,4,6-триметилбензил, 3,4,5-триметилбензил, 4-метоксигбензил, 4-метоксигфенилдифенилметил,

2-нитробензил, 4-нитробензил, 4-хлорбензил, 4-бромбензил, 4-цианобензил, 4-цианобензилдифенилметил, бис(2-нитрофенил) метил или пиперонил, предпочтительно, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, 2-фторэтил, 2-хлорэтил, 2-бромэтил, 2,2,2-трихлорэтил, метоксиметил, этоксиметил, фторметоксиметил, 2,2,2-трихлорэтоксиметил, бис(2-хлорэтокси) метил, бензил, фенэтил, 4-метилбензил, 2,4,6-триметилбензил, 4-метоксибензил, 4-нитробензил, 4-хлорбензил, или 4-цианобензил, и, более предпочтительно, метил, этил, 2,2,2-трихлорэтил, метоксиметил, этоксиметил, фторметоксиметил, 2,2,2-трихлорэтоксиметил, бензил, фенэтил, 4-метилбензил, 4-метоксибензил, 4-нитробензил, 4-хлорбензил или 4-цианобензил. Наиболее предпочтительны метил или этил.

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкильный радикал в R<sup>3</sup> может представлять, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор.-бутил или трет.-бутил, предпочтительно, метил или этил, и, более предпочтительно, метил.

Защитная группа в защищенном аминорадикале в R<sup>4</sup> конкретно не ограничена, и может быть любым радикалом, который обычно используют для защиты аминорадикала, и может быть, например, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алканоилом, например, фтормилом, ацетилом, пропионоилом, бутирилом, изобутирилом, пентаноилом, пивалоилом, валерилом, изовалерилом, или гексаноилом; галоид- или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси-замещенным C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алканоильным радикалом, таким, как хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, 3-фторпропионил, 4,4-дихлорбутирил, метоксияцетил, бутоксияцетил, этоксипропионил или пропоксипропионил; незамещенным C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алканоильным радикалом, таким, как акрилоил, пропиолоил, метакрилоил, кроноил или изокроноил;

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арилкарбонильным радикалом, который может быть замещен галоидом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбониллом, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арилом или нитрорадикалом, таким как, например, бензоил, α- нафтоил, β- нафтоил, 2-фторбензоил, 2-бромбензоил, 2,4-дихлорбензоил, 6-хлор- α- нафтоил, 4-толуоил, 4-пропилбензоил, 4-трет.-бутилбензоил, 2,4,6-триметилбензоил, 6-этил- α- нафтоил, 4-анизоил, 4-пропокси-бензоил, 4-трет.-бутоксibenзоил, 6-этокси- α- нафтоил, 2-этоксикарбонилбензоил, 4-трет.-бутоксикарбонилбензоил, 6-метоксикарбонил- α- нафтоил, 4-фенилбензоил, 4-фенил- α- нафтоил, 6-α-нафтилбензоил, 4-нитробензоил, 2-нитробензоил, или 6-нитро- α- нафтоил; алкоксикарбонильным радикалом, который может быть замещен галоидом или три-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилсилилом, таким, как метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор.-бутоксикарбонил, трет.-бутоксикарбонил, хлорметоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил,

2-фторпропоксикарбонил, 2-бром- трет.-бутоксикарбонил, 2,2-дибром-трет.-бутоксикарбонил, триэтилсилилметоксикарбонил, 2-триметилсилилэтоксикарбонил, 4-трипропилсилилбутоксикарбонил или трет.-бутилдиметилсилилпропоксикарбонил; C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкенилоксикарбонильным радикалом, таким, как например, винилоксикарбонил, аллилоксикарбонил, 1,3-бутадиенилоксикарбонил или 2-пентенилоксикарбонил; таким арилдикарбонильным радикалом, как например, фталоильный радикал; таким аралкильным радикалом, как например, бензил, фенэтил, 3-фенилпропил, 4-фенилбутил, α- нафтилметил, α-нафтилметил, дифенилметил, трифенилметил, β- нафтилдифенилметил или 9-антриметил; или C<sub>7</sub>-C<sub>15</sub>аралкилоксикарбонильным радикалом, который может быть замещен метокси или нитрорадикалом, например, таким, как бензилоксикарбонил, (1-фенил)бензилоксикарбонил, α-нафтилметилоксикарбонил, β-нафтилметилоксикарбонил, 9-антриметоксикарбонил, пара-метоксибензилоксикарбонил, или пара-нитробензилоксикарбонил, предпочтительно, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алканоил, трифторацетил, метоксияцетил, бензоил, α-нафтоил, β- нафтоил, анизоил, нитробензоил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбонил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет.-бутоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, триэтилсилилметоксикарбонил, 2-триметилсилилэтоксикарбонил, винилоксикарбонил, аллилоксикарбонил, фталоил, бензил, бензилоксикарбонил или нитробензилоксикарбонил, и более предпочтительно, формил, ацетил, бензоил, 4-анизоил, 4-нитробензоил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, бутоксикарбонил, трет.-бутоксикарбонил, фталоил, бензил, бензилоксикарбонил или пара-нитробензилоксикарбонил. Наиболее предпочтителен трет.- бутоксикарбонильный радикал.

Отщепляемая группа в Y конкретно не ограничена при условии, что она обычно удаляется как нуклеофильный остаток, и она может быть, например, таким атомом галоида, как фтор, хлор, бром или иод; таким C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкансульфонильным-радикалом, как метансульфонилокси, этансульфонилокси, пропансульфонилокси или бутансульфонилокси; таким галоид-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкансульфонилокси-радикалом, как трифторметансульфонилокси, 2,2,2-трихлорэтансульфонилокси, 3,3,3-трибромпропансульфонилокси или 4,4,4-трифторбутансульфонилокси; или C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арилсульфонилоксикарбонильным радикалом, который может содержать от 1 до 3 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкильных радикалов, таких, как бензолсульфонилокси, α-нафтилсульфонилокси, β-нафтилсульфонилокси, пара-толуолсульфонилокси, 4-трет.-бутилбензилсульфонилокси, мезитиленсульфонилокси или 6-этил- α-нафтилсульфонилокси. Предпочтительны

атомы хлора, брома, иода; метансульфонилокси, этансульфонилокси, трифторметансульфонилокси, 2,2,2-трихлорэтансульфонилокси; бензолсульфонилокси, толуолсульфонилокси или мезитиленсульфонилокси, и более предпочтительны атомы хлора, брома, иода; метансульфонилокси, трифторметансульфонилокси, бензолсульфонилокси, пара-толуолсульфонилокси или мезитиленсульфонилокси.

Атом галоида в Z может быть, например, атомом фтора, хлора, брома или иода, предпочтительно, атомом фтора или хлора.

Соединения (XIII) или (XIX), которые являются исходными материалами в способе настоящего изобретения, представляют либо хорошо известные соединения, или такие, которые можно легко синтезировать хорошо известными способами [например, Chem. Abstr., 49, 11594 (1955), Tetrahedron, 38, 1457 (1982), японская патентная заявка N Kokai Hei 3-294267, Synth. Commun., 9,731 (1979), J. Org. Chem. 44, 3292/1979/ или Chem. Ber., 100, 954 (1967)].

Соединение общей формулы (XVII) может быть хорошо известным соединением, или может быть синтезировано хорошо известным способом [например, Synthesis, 366 (1990), или J. Med. Chem., 34, 1258 (1991)].

Соединение общей формулы (XV), в котором кольцо А представляет пиридинное кольцо, может быть хорошо известным соединением или может быть синтезировано хорошо известным способом [например, J. Med. Chem., 32,2116 (1989) или J. Chem. Soc. (C), 172 (1968)].

Способ А представляет способ синтеза соединения (I)

В способе А1 соединение общей формулы (XIII) обрабатывают гидросиламином в инертном растворителе в присутствии основания для получения соединения общей формулы (XIV).

Используемый растворитель конкретно не ограничен, при условии, что он не мешает реакции, и может растворять некоторое количество исходного материала, и он может быть, например, таким алифатическим углеводородом, как гексан, гептан, лигроин или петролейный эфир;

таким ароматическим углеводородом, как бензол, толуол или ксилол; таким галоидированным углеводородом, как метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан,

хлорбензол или дихлорбензол; таким эфиром, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан или диметиловый эфир диэтиленгликоля; таким спиртом, как метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол или изобутанол; таким амидом, как формамид, диметилформамид, диметилацетамид или гексаметилфосфорамид; таким

сульфоксидом, как диметилсульфоксид или сульфолан; водой или водной смесью вышеуказанных органических растворителей. Его предпочтительно, выбирают из эфиров, спиртов, амидов, сульфоксидов или водной смеси этих органических растворителей, и более предпочтительно, чтобы он был спиртом (в частности, метанолом или

этанолом) или водным спиртом (особенно водным метанолом или водным этанолом).

В качестве основания можно использовать, например, такой карбонат щелочного металла, как карбонат натрия, карбонат калия или карбонат лития; такой бикарбонат щелочного металла, как бикарбонат натрия, бикарбонат калия, или бикарбонат лития; такой гидрид щелочного металла, как гидрид лития, гидрид натрия или гидрид калия; такой гидроксид щелочного металла, как гидроксид калия, гидроксид натрия или гидроксид лития; такой алкоксид щелочного металла, как метоксид натрия, этоксид натрия, трет.-бутоксид калия или метоксид лития; такой меркаптан щелочного металла, как натрийметилмеркаптан, или натрийэтилмеркаптан; такой органический амин как триэтиламин, трибутиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, пиридин, 4- (N,N-диметиламино) пиридин, N,N-диметиланилин, N,N-диэтиланилин, 1,5-диазабицикло[4,3,0]-нон-5-ен, 1,4-диазабицикло[2,2,2] октан (DABCO) или 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU); такой алкиллитий, как метиллитий, этиллитий или бутиллитий; такой литийалкиламид, как литийдиизопропиламид или литийдициклогексиламид. Предпочтителен карбонат щелочного металла, гидроксид щелочного металла или алкоксид щелочного металла, и, более предпочтителен гидроксид щелочного металла (особенно гидроксид натрия или гидроксид калия).

Температуру реакции можно менять в зависимости от исходных материалов или реагентов, но обычно она бывает в интервале от -10°C до 100°C, и предпочтительно, от 0 до 50°C.

Время реакции может меняться в зависимости от исходного материала, реагентов и температуры реакции, но обычно оно составляет промежуток времени от 10 минут до 10 часов, и предпочтительно, от 30 минут до 5 часов.

После завершения реакции целевое соединение в этом способе выделяют из реакционной смеси обычными способами. Так например, растворитель выпаривают. После завершения реакции к остатку добавляют воду для получения кислого водного слоя, и выпавшее в осадок соединение отфильтровывают. Или воду добавляют к реакционной смеси, и для экстрагирования целевого соединения добавляют гидрофобный растворитель (например, бензол, эфир, этилацетат). Органический слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривают до получения целевого соединения. Полученное целевое соединение можно при необходимости очистить обычными способами, например, за счет перекристаллизации, пересадки, хроматографически или превращая его в соль за счет добавления кислоты.

В способе А2 соединение общей формулы (XV) синтезируют из соединения общей формулы (XIV) по способу, указанному в Chem. Ber., 100,954 (1967) за счет:

(1) осуществления взаимодействия с тионилхлоридом, фосгеном или их эквивалентами (например, дифосгеном) (предпочтительно, с тионилхлоридом) в инертном растворителе, а затем

(2) осуществления взаимодействия с основанием в инертном растворителе.

Растворители, которые можно использовать в процессах (1) и (2), конкретно не ограничены, при условии, что они не мешают реакциям, и растворяют некоторое количество исходных материалов. Они могут быть, например, алифатическими углеводородами, такими, как гексан, гептан, лигроин или петролейный эфир; такими ароматическими углеводородами, как бензол, толуол или ксилол; такими галоидированными углеводородами, как метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, хлорбензол или дихлорбензол; такими эфирами, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан или диметилловый эфир диэтиленгликоля; или такими сульфоксидами, как диметилсульфоксид или сульфофан. Предпочтительны галоидированные углеводороды (особенно, метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, или дихлорэтан), или эфиры (особенно, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан) и, более предпочтительны эфиры (особенно, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан).

В качестве основания, используемого в способе (2) можно использовать, например, такой карбонат щелочного металла, как карбонат натрия, карбонат калия или карбонат лития; такой бикарбонат щелочного металла, как бикарбонат натрия, бикарбонат калия или бикарбонат лития; такой гидрид щелочного металла, как гидрид лития, гидрид натрия или гидрид калия; такой гидроксид щелочного металла, как гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид лития; такой алкоксид щелочного металла, как метоксид натрия, этоксид натрия, трет. -бутоксид калия или метоксид лития; такой меркаптан щелочного металла, как метилмеркаптан натрия или этилмеркаптан натрия; такой органический амин, как триэтиламин, трибутиламин, диизопропиламин, N-метилморфолин, пиридин, 4-(N,N-диметиламино) пиридин, N,N-диметиланилин, N,N-диэтил-анилин, 1,5-диазабицикло[4,3,0] нон-5-ен, 1,4-диазабицикло [2,2,2] октан (DABCO) или 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU); такой алкиллитий, как метиллитий или бутиллитий; или такой алкиламид лития, как диизопропиламид лития или дициклогексиламид лития. Предпочтителен органический амин, и, более предпочтителен триэтиламин, трибутиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 1,5-диазабицикло[4,3,0] нон-5-ен, 1,4-диазабицикло[2,2,2] октан (DABCO) или 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU). Наиболее предпочтителен триэтиламин.

Температуры реакций на стадиях (1) и (2) изменяют в зависимости от исходных материалов и реагентов, но обычно они бывают в интервале значений от -10 до 100 °C, и предпочтительно, от 0 до 50 °C.

Времена реакций на стадиях (1) и (2) меняются в зависимости от исходных материалов, реагентов или температур реакции, но обычно они составляют от 10 минут до 10 часов, и, предпочтительно, от 15

минут до 5 часов.

После завершения реакции целевое соединение в этом способе выделяют из реакционной смеси обычными способами. Так например, целевое соединение можно выделить, выпаривая растворитель, добавляя воду к реакционной смеси, подкисляя водный слой для того, чтобы отфильтровать выпавший в осадок продукт, или добавляя гидрофобный растворитель (например, бензол, эфир, этилацетат), промывая экстракт водой, высушивая его над безводным сульфатом магния и удаляя растворитель выпариванием. Полученное целевое соединение можно при необходимости очистить за счет перекристаллизации, пересаживания или хроматографически.

В способе АЗ соединение (XVI) синтезируют за счет реакции между соединением (XV) и галоидирующим агентом в инертном растворителе, или без растворителя в присутствии основания или без него (предпочтительно, в присутствии основания).

Галоидирующим агентом может быть, например, хлорокись фосфора, бромокись фосфора, иодокись фосфора или пятихлористый фосфор, и, предпочтительно, хлорокись фосфора, пятихлористый фосфор или их смеси.

Используемый растворитель конкретно не ограничен, при условии, что он не мешает реакции и растворяет определенное количество исходного материала, и он может быть, например, таким алифатическим углеводородом, как гексан, гептан, лигроин или петролейный эфир; таким ароматическим углеводородом, как бензол, толуол или ксилол; таким галоидированным углеводородом, как метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, хлорбензол или дихлорбензол; таким эфиром, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан или диметилловый эфир диэтиленгликоля; или таким сульфоксидом, как диметилсульфоксид или сульфофан, предпочтительно, галоидированный углеводород (особенно метиленхлорид) или эфир (особенно тетрагидрофуран или диоксан).

В качестве основания можно, например, использовать такой карбонат щелочного металла, как карбонат натрия, карбонат калия или карбонат лития; такой бикарбонат щелочного металла, как бикарбонат натрия, бикарбонат калия или бикарбонат лития; такой гидрид щелочного металла, как гидрид лития, гидрид натрия или гидрид калия; такой гидроксид щелочного металла, как гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид лития; или такой органический амин, как триэтиламин, трибутиламин, диизопропиламин, N-метилморфолин, пиридин, 4-(N,N- диметиламино) пиридин, N,N-диметиланилин, N,N-диэтиланилин, 1,5-диазабицикло[4,3,0] нон-5-ен, 1,4-диазабицикло [2,2,2] октан (DABCO) или 1,8-диазабицикло[5,4,0] ундец-7-ен (DBU), предпочтительно, карбонат щелочного металла или органический амин, и, более предпочтительно, органический амин (в частности, триэтиламин или пиридин).

Температуру реакции меняют в зависимости от исходного материала или

реагентов, но обычно она бывает в интервале от 0 до 150°C, и предпочтительно, от 10 до 100°C.

Время реакции меняется в зависимости от исходного материала, реагентов или температуры реакции, но обычно бывает от 30 минут до 10 часов, и, предпочтительно, от 1 до 5 часов.

После завершения реакции целевое соединение этого способа выделяют из реакционной смеси обычным способом. Так например, целевое соединение можно выделить, удаляя растворитель выпариванием, добавляя к реакционной смеси воду с последующим добавлением гидрофобного растворителя (например, бензола, эфира, этилацетата) для экстрагирования соединения, промывая органический слой водой, высушивая его над безводным сульфатом магния и удаляя растворитель за счет испарения. Полученное целевое соединение можно при необходимости очистить за счет перекристаллизации, переосаждения или хроматографически.

В способе A4 соединение (XVIII) синтезируют за счет реакции между соединением (XVI) и соединением общей формулы (XVII) в инертном растворителе в присутствии основания.

Используемый растворитель конкретно не ограничен, при условии, что он не мешает реакции и растворяет некоторое количество исходного материала, и он может быть например, таким алифатическим углеводородом, как гексан, гептан, лигроин или петролейный эфир; таким ароматическим углеводородом, как бензол, толуол или ксилол; таким галоидированным углеводородом, как метилхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, хлорбензол, или дихлорбензол; таким эфиром, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксизтан или диметиловый эфир диэтиленгликоля; или таким амидом, как формамида, диметилформамида, диметилацетамида или гексаметилфосфорамид; или таким сульфоксидом, как диметилсульфоксид или сульфолан. Предпочтителен эфир, амид или сульфоксид, и более предпочтителен эфир (особенно диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан) или амид (особенно диметилформамид).

В качестве основания можно использовать, например, такой карбонат щелочного металла, как карбонат натрия, карбонат калия или карбонат лития; такой бикарбонат щелочного металла, как бикарбонат натрия, бикарбонат калия или бикарбонат лития; такой гидрид щелочного металла, как гидрид натрия или гидрид калия; такой гидроксид щелочного металла, как гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид лития; или такой органический амин, как триэтиламин, трибутиламин, диизопропиламин, N-метилморфолин, пиридин, 4-(N,N-диметил-амино) пиридин, N, N-лиметиланилин, N, N-диэтиланилин, 1,5-диазабицикло[4,3,0] нон-5-ен, 1,4-диазабицикло [2,2,2] октан (DABCO) или 1,8-диазабицикло[5,4,0] ундец-7-ен (DBU); такой алкиллитий, как метиллитий, этиллитий или бутиллитий; такой алкиламид лития, как

диизопропиламид лития, или дициклогексиламид лития; предпочтительно, карбонат щелочного металла, гидрид щелочного металла или органический амин, и, более предпочтительно, карбонат щелочного металла (особенно, карбонат натрия или карбонат калия), или гидрид щелочного металла (особенно, гидрид натрия).

Для ускорения реакции можно добавлять такой краун эфир, как дибензо-18-краун-6.

Температуру реакции меняют в зависимости от исходного материала или реагентов, и обычно она бывает в интервале от -10 до 150°C, предпочтительно от 0 до 80 °C.

Время реакции меняется в зависимости от исходного материала, реагентов или температуры реакции, но обычно бывает от 30 минут до 30 часов, и предпочтительно, от 1 до 10 часов.

После завершения реакции целевое соединение этого способа выделяют из реакционной смеси обычными способами. Так например, целевое соединение можно выделить, соответствующим образом нейтрализуя реакционную смесь, отфильтровывая (в случае присутствия) нерастворимый материал, выпаривая растворитель, добавляя к реакционной смеси воду, с последующим добавлением гидрофобного растворителя (например, бензола, эфира, этилацетата) для экстрагирования соединения, промывая органический слой водой, высушивая его над безводным сульфатом магния, и удаляя растворитель за счет выпаривания. Полученное целевое соединение можно при необходимости очистить за счет перекристаллизации, переосаждения или хроматографически.

В способе A5 амино-защитную группу удаляют до получения соединения (1).

Способ удаления амино-защитной группы меняется в зависимости от типа защитной группы, но его осуществляют как указано далее, используя хорошо известный способ в химии органического синтеза.

Если амино-защитная группа представляет какой-либо из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алканоильных радикалов (предпочтительно, формил или ацетил); C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арилкарбонильных радикалов (предпочтительно, бензоил); C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбонильных радикалов, которые могут быть замещены галоидом, или три-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- алкилсилилом (предпочтительно, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет.-бутоксикарбонил, 2-триметилсилилэтоксикарбонил, 2-бром-трет.-бутоксикарбонил или 2,2-дибром-трет.-бутоксикарбонил); C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкенилоксикарбонильных радикалов, которые могут быть замещены метокси или нитро (предпочтительно, винилоксикарбонил); или C<sub>7</sub>-C<sub>15</sub>алкоксикарбонильных радикалов, которые могут быть замещены метокси или нитро (предпочтительно, бензилоксикарбонил, (1-фенил) бензилоксикарбонил, 9-антриметоксикарбонил, пара-метоксибензилоксикарбонил или пара-нитробензилоксикарбонил), его можно удалить за счет обработки кислотой в инертном растворителе или в водном

растворителе. Целевой продукт можно получить в этом случае в виде соли.

В качестве кислоты можно, например, использовать соляную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, бромистоводородную кислоту или трифторуксусную кислоту, и это предпочтительно, может быть любой из соляной, серной, бромистоводородной или трифторуксусной кислот.

Используемый растворитель конкретно не ограничен, при условии, что он не мешает реакции и растворяет определенное количество исходного материала, и он может быть, например, таким алифатическим углеводородом, как гексан, гептан, лигроин или петролейный эфир; таким ароматическим углеводородом, как бензол, толуол или ксилол; таким галоидированным углеводородом, как метилхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, хлорбензол, или дихлорбензол; таким эфиром, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан или диметиловый эфир диэтиленгликоля; или таким сложным эфиром, как метилацетат или этилацетат; таким спиртом, как метанол, этанол, пропанол, изопропанол или бутанол; таким амидом, как формамид, диметилформамид, диметилацетамид или гексаметилфосфорамид; таким сульфоксидом, как диметилсульфоксид или сульфолан; такой алифатической кислотой, как муравьиная кислота или уксусная кислота; или водой или водной смесью вышеуказанных растворителей, предпочтительно, галоидированным углеводородом, эфиром, спиртом, алифатической кислотой; водой или водной смесью вышеуказанных растворителей, и, более предпочтительно, галоидированным углеводородом (особенно метилхлоридом), эфиром (особенно тетрагидрофураном или диоксаном), алифатической кислотой (особенно уксусной кислотой), водой или водной смесью вышеуказанных растворителей.

Температуру реакции изменяют в зависимости от исходного материала, растворителя или используемой кислоты, но обычно она бывает в интервале от -10 до 150 °C, и, предпочтительно, от 0 до 60 °C.

Время реакции меняется в зависимости от исходного материала, растворителя или используемой кислоты, но обычно составляет от 5 минут до 20 часов, и, предпочтительно, от 10 минут до 5 часов.

После завершения реакции целевое соединение этого способа выделяют из реакционной смеси обычными способами. Так например, целевое соединение выделяют, отфильтровывая целевой продукт, выпавший в осадок из реакционной смеси, или нейтрализуя соответствующим образом реакционную смесь, удаляя растворитель выпариванием, добавляя к реакционной смеси воду с последующим добавлением гидрофобного растворителя (например, бензола, эфира, этилацетата) для экстрагирования соединения, промывая органический слой водой, высушивая его над безводным сульфатом магния и выпаривая растворитель. Полученное целевое соединение можно при необходимости очистить за счет перекристаллизации,

пересадения или хроматографически.

Если амино-защитная группа представляет собой любой из алканоила, арилкарбонила, алкоксикарбонила, алкенилоксикарбонила, арилдикарбонила или аралкилоксикарбонила, его можно удалить за счет обработки основанием в инертном растворителе или в водном растворителе.

В качестве основания можно, например, использовать такой карбонат щелочного металла, как карбонат натрия, карбонат калия или карбонат лития; такой бикарбонат щелочного металла, как бикарбонат натрия, бикарбонат калия или бикарбонат лития; такой гидрид щелочного металла, как гидрид лития, гидрид натрия или гидрид калия; такой гидроксид щелочного металла, как гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид лития; такой алкоксид щелочного металла, как метоксид натрия, этоксид натрия, трет.-бутоксид калия или метоксид лития; такой меркаптан щелочного металла, как метилмеркаптан натрия или этилмеркаптан натрия, предпочтительно, карбонат щелочного металла (особенно карбонат натрия или карбонат калия), гидроксид щелочного металла (особенно гидроксид натрия или гидроксид калия), алкоксид щелочного металла (особенно метоксид калия) или органический амин (особенно гидразин или метиламин).

Используемый растворитель конкретно не ограничен, при условии, что он не мешает реакции и растворяет определенное количество исходного материала, и он может быть, например, таким алифатическим углеводородом, как гексан, гептан, лигроин или петролейный эфир; таким ароматическим углеводородом, как бензол, толуол или ксилол; таким галоидированным углеводородом, как метилхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, хлорбензол или дихлорбензол; таким эфиром, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан или диметиловый эфир диэтиленгликоля; таким спиртом, как метанол, этанол, пропанол, изопропанол или бутанол; таким амидом, как диметилацетамид или гексаметилфосфорамид; таким сульфоксидом, как диметилсульфоксид или сульфолан; или водной смесью вышеуказанных растворителей, предпочтительно, галоидированным углеводородом, эфиром, спиртом или водной смесью вышеуказанных растворителей, и более предпочтительно, эфиром (особенно тетрагидрофураном или диоксаном), спиртом (особенно метанолом или этанолом) или водной смесью вышеуказанных растворителей.

Температуру реакции меняют в зависимости от исходного материала, растворителя или используемого основания, но обычно она бывает в интервале от -10 до 150 °C, и, предпочтительно, от 0 до 50 °C. Время реакции меняется в зависимости от исходного материала, растворителя или используемого основания, но обычно оно составляет интервал от 30 минут до 20 часов, предпочтительно, от 1 до 5 часов.

После завершения реакции целевое соединение этого способа выделяют из реакционной смеси обычными способами. Так

например, целевое соединение доступно за счет отфильтровывания выпавшего в осадок продукта из реакционной смеси или за счет выпаривания растворителя, добавления воды для получения щелочного водного слоя для отфильтровывания выпавшего в осадок продукта, или за счет добавления гидрофобного растворителя (например, бензола, эфира, этилацетата) для экстрагирования соединения, промывки органического слоя, содержащего целевой продукт, водой, сушки его над безводным сульфатом магния и выпаривания растворителя. Полученное целевое соединение при необходимости можно очистить за счет перекристаллизации, переосаждения или хроматографически.

Если аминок-защитная группа представляет трет.-бутоксикарбонильный радикал, его можно удалить, обрабатывая сильильным соединением или кислотой Льюиса в инертном растворителе.

Используемое сильильное соединение может быть, например, триметилсилилхлоридом, триметилсилилиодидом или триметилсилилтриформетансульфонатом, а в качестве кислоты Льюиса можно использовать алюминийхлорид.

Используемый растворитель конкретно не ограничен, при условии, что он не мешает реакции, растворяет определенное количество исходного материала, и он может быть, например, таким галоидированным углеводородом, как метиленхлорид, хлороформ или четыреххлористый углерод; таким эфиром, как диэтиловый эфир, ТЕТРАГИДРОФУРАН, или диоксан; или таким нитрилом, как ацетонитрил; предпочтительно, галоидированным углеводородом (особенно метиленхлоридом или хлороформом) или нитрилом (особенно ацетонитрилом).

Температуру реакции меняют в зависимости от исходного материала, реагента или растворителя, но обычно она бывает между - 20 и 100°C, и, предпочтительно, от 0 до 50°C.

Время реакции меняется в зависимости от исходного материала, реагента, растворителя или температуры реакции, но обычно он составляет промежуток от 10 минут до 10 часов, и, предпочтительно, от 30 минут до 3 часов.

После завершения реакции целевое соединение этого способа выделяют из реакционной смеси обычными способами. Так например, целевое соединение выделяют, удаляя растворитель выпариванием, добавляя к реакционной смеси воду для получения щелочного водного слоя и выделения выпавшего в осадок продукта за счет фильтрования, или добавляя гидрофобный растворитель (например, бензол, эфир, этилацетат) для экстрагирования соединения, промывки органического слоя, содержащего целевой продукт, водой, сушки его над безводным сульфатом магния и удаления растворителя за счет выпаривания. Полученное целевое соединение можно при необходимости очистить за счет перекристаллизации, переосаждения или хроматографически.

В том случае, если аминок-защитной группой является аллилоксикарбонильный радикал, его можно удалить, используя

условия реакции (включая растворители, температуру реакции и время) аналогичные тем, которые указаны для удаления аралкильного радикала за счет каталитического гидрирования с использованием палладия и трифенилфосфина или тетракарбонила никеля.

В том случае, если аминок-защитная группа представляет аралкильный или С<sub>7</sub>-С<sub>11</sub>аралкилоксикарбонильный радикал, ее можно легко удалить в результате осуществления контакта с восстанавливающим агентом в инертном растворителе (предпочтительно, каталитическим гидрированием в присутствии катализатора), или используя оксидант.

В качестве растворителя, который можно использовать при каталитическом гидрировании для удаления защитной группы, можно использовать любой растворитель, при условии, что он не будет участвовать в реакции, и он может быть, например, таким алифатическим углеводородом, как гексан или циклогексан; таким ароматическим углеводородом, как толуол, бензол или ксилол; таким эфиром, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан; таким сложным эфиром, как пропилацетат или этилацетат; таким спиртом, как метанол, этанол или изопропанол; такой алифатической кислотой, как муравьиная кислота или уксусная кислота;

или водными смесями этих органических растворителей. Предпочтительны алифатические углеводороды, ароматические углеводороды, эфиры, сложные эфиры, спирты, алифатические кислоты или водные смеси этих растворителей, и более предпочтительны спирт (особенно метанол или этанол), алифатическая кислота (особенно муравьиная кислота или уксусная кислота) или водные смеси этих растворителей.

Используемые катализаторы конкретно не ограничены, при условии, что их используют обычно при каталитическом гидрировании, и они могут быть, например, палладием-на-угле, никелем Рэнея, родий-алюминийоксидом, или палладий-барийсульфатом. Предпочтительны палладий на угле и никель Рэнея.

Давление водорода конкретно не ограничено, но обычно оно составляет от 1 до 10 атмосфер, и, предпочтительно, составляет 1 атмосферу.

Температура реакции меняется в зависимости от исходного материала, растворителя или катализатора, но обычно составляет от 0 до 0°C, и, предпочтительно, от 10 до 50°C.

Время реакции изменяется в зависимости от исходного материала, растворителя, катализатора или температуры реакции, но обычно составляет промежуток от 15 минут до 10 часов, и, предпочтительно, от 30 минут до 3 часов.

После завершения реакции, целевое соединение этого способа выделяют из реакционной смеси обычными способами. Так например, целевое соединение выделяют, выпаривая растворитель после того, как отфильтровывают катализатор, добавляя воду, делая водный слой щелочным и отфильтровывая выпавший в осадок продукт,

или добавляя гидрофобный растворитель (например, бензол, эфир, этилацетат) для экстрагирования соединения, промывая водой органический слой, содержащий целевой продукт, высушивая его над безводным сульфатом магния и выпаривая растворитель. Полученное целевое соединение можно при необходимости очистить за счет перекристаллизации, переосаждения или хроматографически.

Растворитель, используемый при окислении для удаления защитной группы, конкретно не ограничен, при условии, что он не участвует в реакции, и он может быть например, таким кетоном, как ацетон; таким галоидированным углеводородом, как метиленхлорид, хлороформом или четыреххлористым углеродом; таким нитрилом, как ацетонитрил; таким эфиром, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан; таким амидом, как диметилформамид, диметилацетамид или гексаметилфосфорамид; таким сульфоксидом, как диметилсульфоксид; или водной смесью этих органических растворителей. Предпочтительны любые кетоны, галоидированные углеводороды, нитрилы, эфиры, амиды, сульфоксиды или водные смеси таких растворителей, и более предпочтительны, кетоны (особенно ацетон) галоидированные углеводороды (особенно метилен хлорид), нитрилы (особенно ацетонитрил), амиды (особенно гексаметилфосфорамид), сульфоксиды (особенно диметилсульфоксид) или водные смеси этих растворителей.

Используемый окислитель может быть, например, персульфатом калия, персульфатом натрия, аммонийнитратом церия (CAN) или 2,3-дихлор-5,6-дициано-р-бензохиноном (DDQ), и предпочтительно, аммонийнитратом церия (CAN) или 2,3-дихлор-5,6-дициано-р-бензохинон (DDQ).

Температура реакции меняется в зависимости от используемого материала, растворителя или окислителя, и обычно бывает между 0 и 150°C, и предпочтительно, между 10 и 50°C.

Время реакции меняется в зависимости от используемого соединения, растворителя или оксиданта, но обычно составляет от 15 минут до 24 часов, и, предпочтительно, от 30 минут до 5 часов.

После завершения реакции целевое соединение в этом способе выделяют из реакционной смеси обычными способами. Так например, целевое соединение выделяют, удаляя растворитель выпариванием, после того, как отфильтровывают окислитель, добавляя воду и делая водный слой щелочным, и отфильтровывая выпавший в осадок продукт, или добавляя гидрофобный растворитель (например, бензол, эфир, этилацетат) для экстрагирования соединения, промывая органический слой, содержащий целевой продукт, водой, высушивая его над безводным сульфатом магния и удаляя растворитель выпариванием. Полученное целевое соединение можно при необходимости очистить за счет перекристаллизации, переосаждения или хроматографически.

Способ В представляет способ получения соединения (XVIIIa), где X представляет

кислород в промежуточном соединении (XVIII) способа А.

В способе В1 соединение (XVIIIa) получают в результате реакции соединения (XV) с соединением общей формулы (XVIIa).

Если V представляет гидроксильный радикал, реакцию ведут за счет дегидратации-конденсации соединения (XV) и соответствующего соединения (XVIIa) в инертном растворителе в присутствии соединения фосфина и азо-соединения в соответствии в реакцией Mitsunobu, опубликованной в Bull. Chem. Soc. Jap. 40,2380 (1967).

Используемый растворитель конкретно не ограничен, при условии, что он не мешает реакции и растворяет определенное количество исходного материала. Он может быть, например, таким алифатическим углеводородом, как гексан, гептан, лигроин или петролейный эфир; таким ароматическим углеводородом, как бензол, толуол или ксилол; таким галоидированным углеводородом, как метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, хлорбензол или дихлорбензол; или таким эфиром, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксизтан или диметилловый эфир диэтиленгликоля. Предпочтителен алифатический углеводород, ароматический углеводород или эфир и, более предпочтителен эфир (особенно диэтиловый эфир или тетрагидрофуран).

Используемое соединение фосфина может быть, например, три-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилфосфином, таким, как триметилфосфин, триэтилфосфин, трипропилфосфин, трибутилфосфин, трипентилфосфин или тригексилфосфин; таким С<sub>6</sub>-С<sub>10</sub>арилфосфином, как трифенилфосфин, триинденилфосфин или тринафтилфосфин; или таким три-С<sub>6</sub>-С<sub>10</sub>-арилфосфином, который может иметь в качестве заместителя С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкильный радикал, такой, как толилдифенилфосфин, тритоллилфосфин, тримеситилфосфин, трибутилфенил-фосфинил и три-6-этил-2-нафтилфосфин.

Предпочтительны три-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилфосфин (особенно триметилфосфин, триэтилфосфин, трипропилфосфин или трибутилфосфин) или С<sub>6</sub>-С<sub>10</sub>-арилфосфин (особенно трифенилфосфин, триинденилфосфин или тринафтилфосфин) и, более предпочтителен три-С<sub>6</sub>-С<sub>10</sub>арилфосфин (особенно, трифенилфосфин).

Азо-соединением может быть, например, ди-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил-азодикарбоксилат, такой, как диметилазодикарбоксилат, диэтилазодикарбоксилат, дипропилазодикарбоксилат или дибутилазодикарбоксилат; предпочтительны диметилазодикарбоксилат или диэтилазодикарбоксилат.

Температуру реакции меняют в зависимости от исходного материала или реагентов, но обычно она бывает в интервале от -10 до 100°C, и предпочтительно, от 0 до 50°C.

Время реакции меняется в зависимости от исходного материала, реагентов или температуры реакции, но обычно составляет



промежуток времени от 15 минут до 48 часов, и, предпочтительно, от 30 минут до 24 часов.

После завершения реакции целевое соединение этого способа выделяют из реакционной смеси обычными способами. Так например, целевое соединение можно получить, отфильтровывая нерастворимую часть (в случае, если она присутствует) и удаляя растворитель выпариванием, или добавляя воду к остатку после удаления растворителя, добавляя гидрофобный растворитель (например, бензол, эфир, этилацетат) для экстрагирования соединения, промывая водой, высушивая над безводным сульфатом магния и выпаривая растворитель. Полученное целевое соединение можно при необходимости очистить за счет перекристаллизации, переосаждения или хроматографически.

Если Y представляет отщепляемую группу, соединение (XVIIIa) получают при взаимодействии соединения (XV) с соответствующим соединением (XVIIa) в инертном растворителе в присутствии основания.

Используемый растворитель конкретно не ограничен, при условии, что он не мешает реакции и растворяет определенное количество исходного материала. Он может быть, например, таким алифатическим углеводородом, как гексан, гептан, лигроин или петролейный эфир; таким ароматическим углеводородом, как бензол, толуол или ксилол; таким галоидированным углеводородом, как метилхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, хлорбензол или дихлорбензол; или таким эфиром, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан или диметиловый эфир диэтиленгликоля; таким амидом, как формамид, диметилформамид, диметилацетамид или гексаметилфосфорамид; или таким сульфоксидом, как диметилсульфоксид или сульфолан. Предпочтительны амид или сульфоксид, и наиболее предпочтителен амид (особенно диметилформамид, диметилацетамид или гексаметилфосфорамид).

В качестве основания можно использовать, например, такой карбонат щелочного металла, как карбонат натрия, карбонат калия или карбонат лития; такой бикарбонат щелочного металла, как бикарбонат натрия, бикарбонат калия или бикарбонат лития; такой гидрид щелочного металла, как гидрид лития, гидрид натрия или гидрид калия; такой гидроксид щелочного металла, как гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид лития; такой алкоксид щелочного металла, как метоксид натрия, этоксид натрия, трет.-бутоксид калия или метоксид лития; такой меркаптан щелочного металла, как метилмеркаптан натрия или этилмеркаптан натрия; такой органический амин, как триэтиламин, трибутиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, пиридин, 4-(N, N-диметиламино)пиридин, N, N-диметиланилин, N,N-диэтиланилин, 1,5-диазабицикло[4,3,0] нон-5-ен, 1,4-диазабицикло [2,2,2] октан (DABCO) или 1,8- диазабицикло[5,4,0] ундец-7-ен (DBU); такой алкиллитий, как метиллитий, этиллитий или бутиллитий; такой триалкиламин лития,

как диизопропиламин лития или дициклогексиламин лития. Предпочтителен карбонат щелочного металла, гидрид щелочного металла, или гидроксид щелочного металла, и, более предпочтителен гидрид щелочного металла (особенно гидрид натрия).

Для ускорения реакции можно добавлять такой краун-эфир, как дибензо-18-краун-6.

Температуру реакции меняют в зависимости от исходного материала или реагентов, но обычно она составляет величину между -10 и 100°C, и предпочтительно, между 0 и 50°C.

Время реакции меняется в зависимости от исходного материала, реагентов или температуры реакции, но обычно бывает между 30 минутами и 20 часами, и, предпочтительно, между 1 и 5 часами.

После завершения реакции целевое соединение этого способа выделяют из реакционной смеси обычными способами. Так например, целевое соединение выделяют из реакционной смеси, соответствующим образом нейтрализуя реакционную смесь, отфильтровывая нерастворимую часть (если она присутствует), удаляя растворитель за счет выпаривания, добавляя воду к реакционной смеси, добавляя гидрофобный растворитель (например, бензол, эфир, этилацетат) для экстрагирования соединения, промывая органическую фазу (содержащую целевое соединение) водой, высушивая над безводным сульфатом магния и выпаривая растворитель. Полученное целевое соединение можно при необходимости очистить за счет перекристаллизации, переосаждения или хроматографически.

Способ C представляет альтернативный способ получения соединения (XV), которое является промежуточным соединением в способе A или исходным соединением в способе B.

В способе C1 соединение общей формулы (XX) получают в реакции соединения общей формулы (XIX) с диазо-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алканом.

Диазо-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкан может быть любым из диазометана, диазоэтана, диазопропана или диазобутана, и предпочтителен диазометан.

Используемый растворитель конкретно не ограничен при условии, что он не мешает реакции и растворяет определенное количество исходного материала. Он может быть, например, таким алифатическим углеводородом, как гексан, гептан, лигроин или петролейный эфир; таким алифатическим углеводородом, как бензол, толуол или ксилол; таким галоидированным углеводородом, как метилхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, хлорбензол или дихлорбензол; или таким эфиром, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан или диметиловый эфир диэтиленгликоля; таким сложным эфиром, как метилацетат или этилацетат; или смесью вышеуказанных растворителей. Предпочтительны галоидированный углеводород, эфир, сложный эфир или смеси вышеуказанных растворителей, и, более предпочтительны эфир (особенно диэтиловый эфир), сложный эфир (особенно этилацетат) или смеси вышеуказанных растворителей.

Температуру реакции меняют в зависимости от исходного материала или

реагентов, но обычно она бывает от -10 до 100°C, и предпочтительно, от 10 до 50°C.

Время реакции меняется в зависимости от исходного материала, реагентов или температуры реакции, но обычно оно составляет от 10 минут до 10 часов, предпочтительно, от 15 минут до 3 часов.

После завершения реакции целевое соединение этого способа выделяют из реакционной смеси обычными способами. Так например, целевое соединение выделяют, выпаривая растворитель. Полученное целевое соединение можно при необходимости очистить за счет перекристаллизации, переосаждения или хроматографически.

В способе C2 соединения общей формулы (XXI) получают в реакции соединения (XX) с гидросиламином в инертном растворителе в присутствии основания.

Растворитель и основание те же, что и указанные в способе A1.

Температуру реакции изменяют в зависимости от исходного материала или реагентов, но обычно она бывает от -10 до 100°C, и предпочтительно, от 10 до 50°C.

Время реакции меняется в зависимости от исходного материала, реагентов или температуры реакции, но обычно составляет от 10 минут до 10 часов, и, предпочтительно, от 30 минут до 5 часов.

После завершения реакции целевое соединение этого способа выделяют из реакционной смеси обычным способом. Так например, целевое соединение можно выделить, выпаривая растворитель, добавляя воду к остатку, подкисляя водный слой и отфильтровывая выпавший в осадок продукт, или добавляя воду к реакционной смеси, подкисляя водный слой, добавляя гидрофобный растворитель (например, бензол, эфир или этилацетат) для экстрагирования целевого соединения, промывая экстрагированный органический слой водой, высушивая над безводным сульфатом магния и выпаривая растворитель. Полученное целевое соединение при необходимости можно очистить за счет перекристаллизации, переосаждения или хроматографически.

В способе C3 соединения (XV) получают в реакции соединения (XXI) с основанием в инертном растворителе.

Используемый растворитель конкретно не ограничен, при условии, что он не мешает реакции и растворяет определенное количество исходного материала. Он может быть, например, таким алифатическим углеводородом, как гексан, гептан, лигроин или петролейный эфир; таким ароматическим углеводородом, как бензол, толуол или ксилол; таким галоидированным углеводородом, как метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, хлорбензол или дихлорбензол; или таким эфиром, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан или диметиловый эфир диэтиленгликоля; таким амидом, как формамид, диметилформамид, диметилацетамид или гексаметилфосфорамид; таким сульфоксидом, как диметилсульфоксид или сульфолан; или водой. Предпочтительны амид, сульфоксид или вода, и наиболее

предпочтительна вода.

В качестве основания можно использовать, например, такой карбонат щелочного металла, как карбонат натрия, карбонат калия или карбонат лития; такой гидрид щелочного металла, как гидрид лития, гидрид калия или гидрид натрия; такой бикарбонат щелочного металла, как бикарбонат натрия, бикарбонат калия или бикарбонат лития; такой гидроксид щелочного металла, как гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид лития; такой органический амин, как триэтиламин, трибутиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, пиридин, 4-(N,N-диметиламино)пиридин, N,N-диметилаланин, N,N-диэтиланилин, 1,5-диазабицикло[4,3,0]нон-5-ен, 1,4-диазабицикло [2,2,2]октан (DABCO) или 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU); такой алкиллитий, как метиллитий, этиллитий или бутиллитий; такой алкиламид лития, как диизопропиламид лития или дициклогексилламид лития. Предпочтительны карбонат щелочного металла, бикарбонат щелочного металла или гидроксид щелочного металла, более предпочтителен гидроксид щелочного металла (особенно гидроксид натрия или гидроксид калия).

Температуру реакции меняют в зависимости от исходного материала или реагентов, но обычно она бывает в интервале от 0 до 150°C, более предпочтительно, от 10 до 100°C.

Время реакции меняется в зависимости от исходного материала, реагентов и температуры реакции, но обычно оно составляет от 10 минут до 10 часов, и предпочтительно, от 15 минут до 5 часов.

После завершения реакции целевое соединение этого способа выделяют из реакционной смеси обычными способами. Так например, целевое соединение можно выделить, подкисляя реакционную смесь и отфильтровывая выпавший в осадок продукт, или подкисляя реакционную смесь, добавляя гидрофобный растворитель (например, бензол, эфир, этилацетат) для экстрагирования соединения, промывая органический слой (содержащий целевое соединение) водой, высушивая над безводным сульфатом магния и удаляя растворитель за счет выпаривания. Полученное целевое соединение можно при необходимости очистить за счет перекристаллизации, переосаждения или хроматографически.

Способ D представляет способ получения соединения формулы (XXIII), в котором замещающий радикал на кольце A промежуточного соединения (XVIII) в способе R содержит  $R_a^1$

В способе D1 соединения (XXIII) получают в реакции соединения (XXII) с галоид-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алканом, двуокисью углерода, сероуглеродом, ди-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилдисульфидом, ди-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилкарбонатом, S-(трифторметил)-добензотиофений трифторметансульфонатом или S-(трифторметил)-3,7-динитродобензотиофенийтрифторметансульфонатом (предпочтителен галоид-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил или двуокись углерода) в инертном растворителе в присутствии основания.

Галоид-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкан может представлять,

например, метилхлорид, метилбромид, метилиодид, этилиодид, пропилбромид, бутилиодид, пентилиодид или гексилиодид. Предпочтительны метилбромид или метилиодид, и более предпочтителен метилиодид.

Ди-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилдисульфид может представлять, например, диметилдисульфид, диэтилдисульфид, дипропилдисульфид, дибутилдисульфид, дипентилдисульфид или дигексилдисульфид, и предпочтительно, диметилдисульфид или диэтилдисульфид.

Ди-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилкарбонат может быть, например, диметилкарбонатом, диэтилкарбонатом, дипропилкарбонатом, диизопропилкарбонатом, дибутилкарбонатом, ди-вт. -бутилкарбонатом, ди-трет. -бутилкарбонатом, дипентилкарбонатом или дигексилкарбонатом, и предпочтителен диметилкарбонат или диэтилкарбонат.

Используемый растворитель конкретно не ограничен, при условии, что он не мешает реакции и растворяет определенное количество исходного материала. Он может представлять, например, такой алифатический углеводород, как гексан, гептан, лигроин, или петролейный эфир; такой ароматический углеводород, как бензол, толуол или ксилол; таким галоидированным углеводородом, как метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, хлорбензол или дихлорбензол; таким эфиром, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан или диметиловый эфир диметиленгликоля; таким диамином, как N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин; таким амидом, как \* диметилформамид, диметилацетамид, или гексаметилфосфорамид; или таким сульфоксидом, как формамид, диметилсульфоксид или сульфолан. Предпочтительны эфир, амид или сульфоксид, и более предпочтителен эфир (особенно тетрагидрофуран) (\* формамид).

Используемым основанием может быть, например, такой гидрид щелочного металла, как гидрид лития, гидрид натрия или гидрид калия; такой алкиллитий, как метиллитий, этиллитий или бутиллитий или втор.-бутиллитий; такой алкиламид лития, как диизопропиламид лития, дициклогексиламид лития, бис (триметилсилил) амид лития, бис(триметилсилил) амид калия или бис (триметилсилил) амид натрия. Предпочтительны алкиллитий (особенно бутиллитий) или алкиламид лития (особенно диизопропиламид лития).

Температуру реакции меняют в зависимости от исходного материала или реагентов, но обычно она бывает в интервале от -100 до 30°C, и предпочтительно, от -70 до 0°C.

Время реакции меняется в зависимости от исходного материала, реагентов или температуры реакции, но обычно оно составляет от 5 минут до 10 часов, и предпочтительно, от 10 минут до 5 часов.

После завершения реакции целевое соединение этого способа выделяют из реакционной смеси обычным способом. Так например, целевое соединение можно выделить, выпаривая растворитель, или выпаривая растворитель, добавляя к остатку воду, добавляя гидрофобный растворитель

(например, бензол, эфир, этилацетат) для экстрагирования соединения, промывая экстрагирующий органический слой водой, высушивая над безводным сульфатом магния и выпаривая растворитель. Полученное целевое соединение можно при необходимости очистить за счет перекристаллизации, переосаждения или хроматографически.

Иногда целевое соединение этого способа используют на дальнейших стадиях без выделения или очистки после завершения реакции.

Способ E представляет способ получения соединения (XXVII), в котором заместителем на кольце A является промежуточное соединение (XVIII) в способе A, которое содержит карбамильный радикал, и соединение (XXVIII), которое является исходным соединением для способа F.

В способе E1 соединение (XXVI) получают в реакции соединения (XXIV) с соединением общей формулы (XXV) в инертном растворителе в присутствии основания. Если X в соединении (XXVI) представляет атом серы, оно является исходным материалом (XXVIII) для способа F.

Используемый растворитель конкретно не ограничен, при условии, что он не мешает реакции и растворяет определенное количество исходного материала. Он может быть, например, таким алифатическим углеводородом, как гексан, гептан, лигроин или петролейный эфир; таким ароматическим углеводородом, как бензол, толуол или ксилол; таким галоидированным углеводородом, как метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, хлорбензол или дихлорбензол; таким эфиром, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан или диметиловый эфир диэтиленгликоля; таким диамином, как N,N,N',N'-тетраметил-этилендиамин; таким амидом, как формамид, диметилформамид, диэтилацетамид или гексаметилфосфорамид; или таким сульфоксидом, как диметилсульфоксид или сульфолан. Предпочтительны амид или сульфоксид, и более предпочтителен амид (особенно диметилформамид).

В качестве основания можно использовать, например, такой карбонат щелочного металла, как карбонат натрия, карбонат калия или карбонат лития; такой бикарбонат щелочного металла, как бикарбонат натрия, бикарбонат калия или бикарбонат лития; такой гидрид щелочного металла, как гидрид лития, гидрид натрия или гидрид калия; такой гидроксид щелочного металла, как гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид лития; такой органический амин, как триэтиламин, трибутиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, пиридин, 4-(N,N-диметиламино) пиридин, N,N-диметиланилин, N,N-диэтиланилин, 1,5- диазабицикло[4,3,0]нон-5-ен, 1,4-диазабицикло[2,2,2]октан (DABCO) или 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU); такой алкиллитий, как метиллитий, этиллитий или бутиллитий; или такой алкиламид лития, как диизопропиламид лития, или дициклогексиламид лития. Предпочтительны карбонат щелочного металла, бикарбонат

щелочного металла или гидроксид щелочного металла, и более предпочтителен карбонат щелочного металла (особенно карбонат натрия, карбонат калия или карбонат лития).

Температуру реакции меняют в зависимости от исходного материала или реагентов, но обычно она составляет величину между -10 и 100°C, и предпочтительно, между 0 и 50°C.

Время реакции меняется в зависимости от исходного материала, реагентов или температуры реакции, но обычно бывает от 30 минут до 30 часов, и предпочтительно, от 1 до 20 часов.

После завершения реакции целевое соединение этого способа выделяют из реакционной смеси обычным способом. Так например, целевое соединение выделяют, выпаривая растворитель, или выпаривая растворитель, добавляя к остатку воду, добавляя гидрофобный растворитель (например, бензол, эфир, этилацетат) для экстрагирования соединения, промывая экстрагирующий органический слой, высушивая над безводным сульфатом магния и удаляя растворитель выпариванием. Полученное целевое соединение можно при необходимости очистить за счет перекристаллизации, переосаждения или хроматографически.

В способе E2 соединение (XXVII) получают в реакции соединения (XXVI) с газообразным аммиаком или концентрированным раствором аммиака в инертном растворителе. Если X в соединении (XXVII) представляет атом серы, тогда заместитель на кольце А в соединении (XVIII) содержит карбамильный радикал.

Используемый растворитель конкретно не ограничен, при условии, что он не мешает реакции и растворяет определенное количество исходного материала. Он может быть например, таким алифатическим углеводородом, как гексан, гептан, лигроин или петролейный эфир; таким ароматическим углеводородом, как бензол, толуол или ксилол; таким гилоидированным углеводородом, как метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, хлорбензол или дихлорбензол; или таким эфиром, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан или диметиловый эфир диэтиленгликоля; таким спиртом, как метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол или изобутанол; таким диамином, как N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин; таким амидом, как формамид, диметилформамид, диметилацетамид или гексаметилфосфорамид; или таким сульфоксидом, как диметилсульфоксид или сульфолан. Предпочтительны эфир или спирт, и, более предпочтителен спирт (особенно метанол или этанол).

Температуру реакции меняют в зависимости от исходного материала или реагентов, но обычно она бывает от -10 до 100°C, и предпочтительно, от 0 до 50°C.

Время реакции меняется в зависимости от исходного материала, реагентов или температуры реакции, но обычно бывает от 2 до 30 часов, и предпочтительно, от 3 до 20 часов.

После завершения реакции целевое соединение этого способа выделяют из реакционной смеси обычными способами. Так

например, целевое соединение можно выделить, выпаривая растворитель, или удаляя растворитель выпариванием, добавляя к остатку воду, добавляя гидрофобный растворитель (например, бензол, толуол или ксилол), для экстрагирования соединения, промывая экстрагирующий органический слой водой, высушивая над безводным сульфатом магния и выпаривая растворитель. Полученное целевое соединение можно при необходимости очистить за счет перекристаллизации, переосаждения или хроматографически.

В способе E3 соединение (XXVII) получают альтернативно за счет конденсирования соединения (XXIV) с аммиаком в инертном растворителе, и это осуществляют в соответствии с обычным способом пептидного синтеза, например, с использованием азида, активного сложного эфира, смешанного ангидрида кислоты или за счет конденсации (предпочтительно способом с использованием смешанного ангидрида кислоты).

В способе с использованием азида соединения (XXIV) обрабатывают гидразином в инертном растворителе (например, таком амиде, как формамид, диметилформамид, диметилацетамид или гексаметилфосфорамид, предпочтительно, диметилформамид) при температуре от -10 до 100°C (предпочтительно, от 0 до 50°C). Гидразид аминокислоты, полученный таким образом, превращают в азид за счет осуществления реакции с соединением нитрила, а затем реагируют с аммиаком.

В качестве нитрита можно использовать, например, такой нитрит щелочного металла, как нитрит натрия или такой алкилнитрит, как изоамилнитрит.

Реакцию предпочтительно, ведут в инертном растворителе, который может быть таким амидом, как формамид, диметилформамид, диметилацетамид или гексаметилфосфорамид; таким сульфоксидом, как диметилсульфоксид или сульфолан; или таким пирролидоном, как N-метилпирролидон; и предпочтителен амид (особенно диметилформамид).

Кроме того, два способа (реакция образования азида и реакция с аммиаком) в этом способе могут проводиться в одном реакторе.

Температуру реакции меняют в зависимости от исходного материала или реагентов, но реакция образования азида обычно происходит при температуре от -70 до 50°C (предпочтительно от -50 до 0°C), а реакция с аммиаком происходит в интервале температур от -70 до 50°C (предпочтительно, от -10 до 10°C).

Время реакции меняется в зависимости от исходного материала, реагентов или температуры реакции, но реакция образования азида обычно занимает от 5 минут до 3 часов (предпочтительно, от 10 минут до 1 часа), а реакция с аммиаком занимает от 5 часов до... (предпочтительно, от 10 часов до 5 дней).

После завершения реакции целевое соединение этого способа выделяют из реакционной смеси обычными способами. Так например, целевое соединение выделяют, выпаривая растворитель, или выпаривая

растворитель, добавляя к остатку воду, добавляя гидрофобный растворитель (например, бензол, эфир, этилацетат) для экстрагирования соединения, промывая экстрагирующий органический слой водой, высушивая над безводным сульфатом магния и удаляя растворитель выпариванием. Полученное целевое соединение можно при необходимости очистить за счет перекристаллизации, переосаждения или хроматографически.

Способ с использованием активного сложного эфира осуществляют, обрабатывая соединение (XXIV) реагентом, образующим сложный эфир в инертном растворителе, и обрабатывая полученный таким образом сложный эфир аммиаком в инертном растворителе.

Используемый в обоих реакциях растворитель практически не ограничен, при условии, что он не мешает реакции и растворяет определенное количество исходного материала. В качестве растворителя можно использовать, например, такой галоидированный углеводород, как метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, хлорбензол или дихлорбензол; такой эфир как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан, или диметиловый эфир диэтиленгликоля; такой амид, как формамид, диметилформамид, диметилацетамид или гексаметилфосфорамид; или такой нитрил, как ацетонитрил. Предпочтителен эфир (особенно тетрагидрофуран) или амид (особенно диметилформамид).

В качестве активного агента, образующего сложный эфир, можно использовать, например, такое N- гидроксид содержащее соединение, как N-гидроксисукцинимид, 1-гидроксидбензотриа-зол или N-гидроксид-5-нор борнен-2,3- дикарбоксимид, или такой дисульфид, как дипиридилсульфид. Активная этерификация происходит, предпочтительно, в присутствии такого конденсирующего агента, как дициклогексилкарбодимид, карбонилдиимидазол или трифенилфосфин.

Температуру реакции меняют в зависимости от исходного материала или реагентов, но обычно активная этерификация происходит при температуре в интервале от -70 до 150°C (предпочтительно между -10 и 100°C), а реакция с аммиаком обычно происходит при температуре в интервале от -20 до 100°C (предпочтительно, от 0 до 50°C).

Время реакции меняется в зависимости от исходного материала, реагентов или температуры реакции, но обычно обе реакции происходят за время от 30 минут до 80 часов (предпочтительно, от 1 до 48 часов).

После завершения реакции целевое соединение этого способа выделяют из реакционной смеси обычным способом. Так, например, целевое соединение выделяют, выпаривая растворитель, или выпаривая растворитель, добавляя к остатку воду, добавляя гидрофобный растворитель (например, бензол, эфир, этилацетат) для экстрагирования соединения, промывая экстрагирующий органический слой водой, высушивая над безводным сульфатом магния и выпаривая растворитель. Полученное целевое соединение можно при необходимости очистить за счет

перекристаллизации, переосаждения или хроматографически.

Способ с использованием смешанного ангидрида кислоты осуществляют, обрабатывая соединение (XXIV) реагентом, образующим смешанный ангидрид кислоты, в инертном растворителе в присутствии основания, и обрабатывая полученный смешанный ангидрид аммиаком в инертном растворителе.

Растворитель, который используют в реакции получения смешанного ангидрида кислоты, конкретно не ограничен, при условии, что он не мешает реакции и растворяет определенное количество исходного материала. Можно использовать, например, такой галоидированный углеводород, как метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, хлорбензол или дихлорбензол; такой эфир, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан или диметиловый эфир диэтиленгликоля; или такой амид, как формамид, диметилформамид, диметилацетамид или гексаметилфосфорамид, и, предпочтительно, эфир (особенно тетрагидрофуран).

Реагентом, образующим смешанный ангидрид кислоты, может быть, например, такой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилгалоидкарбонат, как этилхлоркарбонат или изобутилхлоркарбонат; такой C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алканоилгалоид, как пивалоилхлорид; или такой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилцианофосфат или C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арилцианофосфат, как диэтилцианофосфат или дифенилцианофосфат. Предпочтителен C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилгалоидкарбонат (особенно изобутилхлоркарбонат).

В качестве основания можно, например, использовать такой карбонат щелочного металла, как карбонат натрия, карбонат калия или карбонат лития; или такой органический амин, как триэтиламин, трибутиламин, диизопропилэтиламин, N-метил-морфолин, пиридин, 4-(N,N- диметиламино) пиридин, N,N-диметиланилин, N,N-диэтиланилин, 1,5-диазабицикло[4,3,0]нон-5-ен, 1,4-диазабицикло [2,2,2] октан (DABCO) или 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU) и предпочтителен органический амин (особенно триэтиламин).

Температуру реакции получения смешанного ангидрида кислоты изменяют в зависимости от исходного материала или реагентов, но обычно она бывает между -50 и 100°C (предпочтительно, между -10 и 50°C).

Время реакции получения смешанного ангидрида кислоты меняется в зависимости от исходного материала, реагентов или температуры реакции, но обычно бывает между 5 минутами и 20 часами (предпочтительно, от 10 минут до 10 часов).

В качестве растворителя в реакции смешанного ангидрида кислоты с аммиаком, можно использовать любой растворитель, при условии, что он не мешает реакции и растворяет определенное количество исходного материала. Он может быть, например, таким эфиром, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан или диметиловый эфир диэтиленгликоля; или

таким амидом, как формаид, диметилформаид, диметилацетаид или гексаметилфосфораид; и предпочтителен эфир (особенно тетрагидрофуран).

Температуру реакции смешанного ангидрида кислоты с аммиаком меняют в зависимости от исходного материала или реагентов, но обычно она бывает между -30 и 100°C (предпочтительно, между 0 и 80°C).

Время реакции смешанного ангидрида кислоты с аммиаком меняется в зависимости от исходного материала, реагентов и температуры реакции, но обычно оно составляет от 5 минут до 24 часов (предпочтительно, от 10 минут до 5 часов).

После завершения реакции целевое соединение этого способа выделяют из реакционной смеси обычными способами. Так например, целевое соединение можно выделить, выпаривая растворитель, или выпаривая растворитель, добавляя к остатку воду, добавляя гидрофобный растворитель (например, бензол, эфир, этилацетат) для экстрагирования соединения, промывая экстрагирующий органический слой водой, высушивая над безводным сульфатом магния и выпаривая растворитель. Полученное целевое соединение можно при необходимости очистить за счет перекристаллизации, переосаждения или хроматографически.

Конденсацию осуществляют, обрабатывая соединение (XXIV) непосредственно аммиаком в инертном растворителе в присутствии конденсирующего агента.

В качестве конденсирующего агента можно, например, использовать дициклогексилкарбодиимид, карбонилдимидазол или 1-метил-2-хлорпиридиниййодид-триметилами н, и предпочтителен дициклогексилкарбодиимид.

Эту реакцию можно вести в условиях, аналогичных условиям описанной ранее реакции получения активного сложного эфира.

После завершения реакции целевое соединение этого способа выделяют из реакционной смеси обычным способом. Так например, целевое соединение выделяют, выпаривая растворитель или выпаривая растворитель, добавляя к остатку воду, добавляя гидрофобный растворитель (например, бензол, эфир, этилацетат) для экстрагирования соединения, промывая экстрагирующий органический слой водой, высушивая над безводным сульфатом магния и выпаривая растворитель. При необходимости целевое соединение можно очистить за счет перекристаллизации, переосаждения или хроматографически.

Способ F представляет альтернативный способ получения соединения (XXIX), которое содержит трифторметильный радикал в качестве заместителя на кольце А промежуточного соединения (XVIII) в способе А.

В способе F1 соединение (XXIX) получают, осуществляя взаимодействие соединения (XXVIII) с тетрабутиламмонийдигидротрифторидом ( $TBA^+H_2F_3^-$ ) и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоином) (DBH) в инертном растворителе по способу, описанному в Chemistry Letters, 927(1992).

Используемый растворитель конкретно не ограничен, при условии, что он не мешает реакции и растворяет определенное количество исходных материалов. Он может быть, например, таким галоидированным углеводородом, как метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, хлорбензол или дихлорбензол; или таким эфиром, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан или диметилловый эфир диэтиленгликоля, и предпочтителен галоидированный углеводород (особенно метиленхлорид).

Температуру реакции меняют в зависимости от исходных материалов или реагентов, но обычно она бывает между -30 и 100°C, предпочтительно, между 0 и 50°C.

Время реакции меняется в зависимости от исходного материала, реагентов или температуры реакции, но обычно оно составляет от 10 минут до 5 часов, и, предпочтительно, от 30 минут до 3 часов.

После завершения реакции целевое соединение этого способа выделяют из реакционной смеси обычными способами; так например, целевое соединение выделяют, выпаривая растворитель, добавляя к реакционной смеси воду, добавляя гидрофобный растворитель (например, бензол, эфир, этилацетат) к экстрагируемому соединению, промывая экстракт водой, высушивая над безводным сульфатом магния и выпаривая растворитель. Полученное соединение можно при необходимости очистить за счет перекристаллизации, переосаждения или хроматографически.

Способ G является альтернативным способом получения соединения (XXXI), которое содержит такой цианорадикал, как заместитель на кольце А промежуточного соединения (XVIII) в способе А.

В способе G1 соединение (XXXI) получают, осуществляя взаимодействие соединения (XXX) с дегидратирующим агентом в инертном растворителе.

Используемый растворитель конкретно не ограничен, при условии, что он не мешает реакции, и растворяет определенное количество исходных материалов. Он может быть, например, таким алифатическим углеводородом, как гексан, гептан или петролейный эфир; таким ароматическим углеводородом, как бензол, толуол или ксилол; таким галоидированным углеводородом, как метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, хлорбензол или дихлорбензол; таким эфиром, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан или диметилловый эфир диэтиленгликоля; таким сложным эфиром, как метилацетат или этилацетат; таким кетоном, как ацетон; таким амидом, как формаид, диметилформаид, диметилацетаид или гексаметилфосфортриамид; или таким сульфоксидом, как диметилсульфоксид или сульфолан. Предпочтителен эфир, амид или сульфоксид, и более предпочтителен амид (особенно диметилформаид).

В качестве дегидратирующего агента можно, например, использовать хлорокись фосфора, трифторуксусный ангидрид, метансульфонилхлорид,

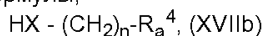
p-толуолсульфонилхлорид или пятиокись фосфора, предпочтительно, хлорокись фосфора.

Температуру реакции меняют в зависимости от исходных материалов или реагентов, но обычно она бывает между -30 и 100°C, и предпочтительно, между -10 и 30°C.

Время реакции меняется в зависимости от исходного материала, реагентов или температуры реакции, но обычно составляет от 5 минут до 10 часов, и предпочтительно, от 10 минут до 3 часов.

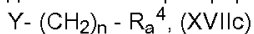
После завершения реакции целевое соединение этого способа выделяют из реакционной смеси обычными способами. Так например, целевое соединение можно выделить, выпаривая растворитель, добавляя к реакционной смеси воду, добавляя гидрофобный растворитель (например, бензол, эфир, этилацетат) для экстрагирования соединения, промывая экстракт водой, высушивая его над безводным сульфатом магния и выпаривая растворитель. Полученное целевое соединение при необходимости можно очистить за счет перекристаллизации, переосаждения или хроматографически.

Соединение (II), которое представляет активный компонент ингибитора моноаминоксидазы, хорошо известно, или его можно получить при взаимодействии соединения (XVI) и соединения общей формулы;



где X имеет указанные ранее значения, а  $\text{R}_a^4$  такое же, как и  $\text{R}_a^2$ , за исключением того, что аминорадикал и моно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкиламинорадикал защищены, по способу А4, удаляя при желании защитные группы V amino- и алкиламиногрупп по способу А5.

Далее соединение, содержащее атом кислорода у X в соединении (II) получают при взаимодействии соединения (XVI) с соединением общей формулы;



где  $\text{R}_a^4$  и Y имеют указанные ранее значения, аналогично способу В1 и удаляя, при желании защитные группы у amino- или алкиламиногрупп по способу А5.

Производные изоксазола (I) и (II) настоящего изобретения можно использовать в качестве терапевтических агентов или для профилактики таких заболеваний, как болезнь Паркинсона и болезнь Алцгеймера (особенно болезнь Паркинсона) и депрессий, так как они оказывают прекрасное ингибирующее моноаминоксидазу типа В и типа А действие (особенно эффективно ингибируется моноаминоксидаза типа В) и, кроме того, они отличаются низкой токсичностью.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения

Далее настоящее изобретение описывается подробно с примерами, способами получения и тестовыми методиками, но это изобретение никоим образом не следует ограничивать приводимыми примерами.

Пример 1.

3-(2-аминоэтокси)-5-хлор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) Этил-5-хлорсалицилат

К суспензии 5-хлорсалициловой кислоты

(500 г) в 2 л этанола добавляют концентрированную серную кислоту (40 мл) при перемешивании при комнатной температуре. После того, как реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 часов, растворитель выпаривают при пониженном давлении и остаток растворяют в этилацетате. Органический слой промывают 10% раствором NaCl и 4% раствором бикарбоната натрия, а затем выпаривают при пониженном давлении, сушат над безводным сульфатом магния. После фильтрования растворитель выпаривают при пониженном давлении до получения указанного в заглавии соединения (514 г, 88%) в виде бледно-желтого масла.

ИК (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 1680, 1475

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 1,42 /3H, т, J=7,3 Гц/, 4,43 /2H, кв, J= 7,3 Гц/, 6,93 /1H, д, J= 7,3 Гц/, 7,35 /1H, дд, J= 7,3 Гц, J= 2,5 Гц/, 7,82 /1H, д, J=2,5 Гц/, 11,80 /1H, с/.

(b) 5-хлорсалицилкарбогидроксамовая кислота

Гидроксиламин гидрохлорид (197 г) растворяют в 400 мл воды и охлаждают до 5 °С. Добавляют метанольный раствор (1,5 л) гидроксида калия (545 г), и при дальнейшем перемешивании при той же температуре прикапывают метанольный раствор (400 мл) этил-5-хлорсалицилатного сложного эфира (500 г). После перемешивания в течение 30 минут при температуре в интервале 5-10°C, перемешивание продолжают в течение 3 часов при комнатной температуре. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток растворяют в ледяной воде (6 л). pH полученного раствора устанавливают 2 за счет концентрированной соляной кислоты, и указанное в заглавии соединение (438 г, 93%) получают в виде бесцветных кристаллов, отфильтровывая выпавшие в осадок кристаллы, и промывая их водой.

Температура плавления 216-220 °С.

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3127, 1618, 1577, 1523, 1492, 1413;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 6,96 /1H, д, J=7,3 Гц/, 7,43 /1H, дд, J= 7,3 Гц, 2,5 Гц/, 9,31-9,52 /1H, шир с/, 10,88- 11,03 /1H, шир.с/ 11,66-11,87 /1H, шир.с/.

(с) 5-хлор-3-гидрокси-1,2-бензизоксазол К раствору

5-хлорсалицилкарбогидроксамовой кислоты (216 г) в 600 мл тетрагидрофурана добавляют тионилхлорид (100 мл) по каплям при перемешивании при 10-20°C. После перемешивания в течение 2 часов при той же температуре, реакционную смесь выпаривают при пониженном давлении, а остаток растворяют в диоксане (600 мл) и охлаждают до 0-5°C. К реакционной смеси добавляют 383 мл триэтиламина и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, и к остатку добавляют 3 л ледяной воды. pH полученной смеси доводят до 2 концентрированной соляной кислотой, а выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывают и промывают водой. Указанное в заглавии соединение (172 г, 88%) получают в виде бесцветных иглообразных кристаллов за счет перекристаллизации из этилацетата.

Т. плавления 219-222°C.  
 ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3400-2000, 1613, 1560, 1516;  
 ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 7,43-7,72 /2H, м/, 7,82 /1H, д, J= 2,5 Гц/, 10,78-11,02 /1H, шир.с/.

(d)  
 2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этанол  
 К раствору 2-аминоэтанола (6,1 г) в смеси тетрагидрофурана и воды (1:1, 100 мл) добавляют ди-трет.-бутилкарбонат (21,8 г) при перемешивании при охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивают при той же температуре в течение 1 часа, а затем при комнатной температуре в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляют 200 мл этилацетата, промывают водой, и органический слой сушат над безводным сульфатом магния. После фильтрования растворитель выпаривают при пониженном давлении до получения указанного в заглавии соединения (15,3 г) в виде бесцветного масла.

Rf: (циклогексан:этилацетат = 1:1): 0,35;  
 ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,45 (9H,с), 2,35-2,50 (1H,шир.с), 3,29 (2H, кв, J=5,3 Гц), 3,71 (2H, кв, J= 5,3 Гц), 4,85-5,05 (1H, шир.с).

(e) 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-хлор-1,2-бензизоксазол.

К раствору трифенилфосфина (0,87 г) в 10 мл тетрагидрофурана прикапывают диэтилазодикарбоксилат (0,57 г) при перемешивании при охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивают при той же температуре в течение 10 минут, затем, к реакционной смеси добавляют последовательно 2-(N-трет.-бутоксикарбониламино) этанол (0,48 г) и 5-хлор-3-гидрокси-1,2- бензизоксазол (0,51 г), и перемешивают при охлаждении в течение 10 минут при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем, используя в качестве элюента циклогексан/этилацетат (4/1). Указанное в заглавии соединение (0,70 г) получают в виде бесцветных кристаллов при перекристаллизации из изопропилового эфира.

Т.плавления: 106-107°C.  
 ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3376, 1706, 1611, 1541, 1525;  
 ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,с), 3,64 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,50 (2H, т, J= 5,1 Гц), 4,95 (1H, шир.с), 7,37 (1H, д, J= 8,8 Гц), 7,49 (1H, дд, J= 8,8 Гц, J= 2,0 Гц), 7,63 (1H, д, J= 2,0 Гц).

(f)  
 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)пропокси)-5-хлор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

К 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)-этокси)-5-хлор-1,2- бензизоксазолу (0,50 г) добавляют раствор 4н-соляной кислоты/1,4-диоксана (4,0 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут. После фильтрования выпавших в осадок кристаллов и промывки их 1,4- диоксаном получают указанное в заглавии соединение (0,38 г) в виде бесцветных кристаллов.

Т.плавления: 217-221°C (с разложением).

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3300-2400, 1612, 1534, 1519;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,33 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,61 (2H, т, J= 5,1 Гц), 7,73 (2H, д, J=1,4 Гц), 7,88 (1H, д, J=1,4 Гц), 8,28 (3H, шир.с).

Пример 2.

3-(2-аминоэтокси)-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(a)

10 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино(этокси)-1,2-бензизоксазол.

15 Указанное в заглавии соединение получают с 68% выходом из 3-гидрокси-1,2-бензизоксазола и 2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)- этанола за счет реакций и обработок, описанных в примере 1 (e).

Температура плавления: 106-107 °C;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3326, 1716, 1707, 1615, 1536;

20 ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,с), 3,65 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,51 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,90-5,05 (1H, шир.с), 7,26-7,66 (4H, м).

(b) 3-(2-аминоэтокси)-1,2-бензизоксазол гидрохлорид.

25 Указанное в заглавии соединение получают с 98% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино) этокси)-1,2-бензизоксазола в реакциях и за счет обработок, описанных в примере 1(f).

30 Температура плавления: 194-197 °C (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3300-2400, 1614, 1541, 1521;

35 ЯМР спектр (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  мд: 3,60 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,94 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,41-7,80 (4H, м).

Пример 3.

3-(3-аминопропокси)-1,2-бензизоксазол гидрохлорид.

(a) 3-(N-трет.-бутоксикарбониламино) пропанол.

40 Указанное в заглавии соединение получают (1,65 г) из 3-аминопропанола (0,75г) и ди-трет.-бутилдикарбоната (2,18 г) в результате реакций и обработок, указанных в примере 1(d).

Rf /циклогексан: этилацетат = 1:1/: 0,35;

45 ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,49 (9H, с), 1,70 (2H, кв, J=5,9 Гц), 2,85-2,95 (1H, шир.с), 3,33 (2H, кв, J=5,9 Гц), 3,70 (2H, кв, J= 5,9 Гц), 4,65-4,90 (1H, шир.с).

(b)

50 3-(3-(N-трет.-бутоксикарбониламино)пропокси)-1,2-бензизоксазол.

55 Указанное в заглавии соединение получают с 75% выходом из 3-гидрокси-1,2-бензизоксазола и 3-(N-трет.-бутоксикарбониламино) - пропанола в результате реакций и обработок в соответствии с примером 1 (e).

Температура плавления: 59-60 °C;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3383, 1680, 1613, 1539, 1521;

60 ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,44 (9H,с), 2,05-2,13 (2H,м), 3,36 (2H, кв, J= 6,3 Гц), 4,52 (2H, т, J=5,9 Гц), 4,70-4,85 (1H, шир.с), 7,25-7,65 (4H, м).

(c) 3-(3-аминопропокси)-1,2-бензизоксазол гидрохлорид.

Указанное в заглавии соединение получают с 96% выходом из 3-(3-(N-трет.



-бутоксикарбониламино) пропокси)-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 1(f).

Температура плавления: 146-147 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3300-2400, 1615, 1541, 1536;

ЯМР спектр (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  мд: 2,29-2,36 (2H, м), 3,31 (2H, т, J= 7,3 Гц), 4,59 (2H, т, J=5,9 Гц), 7,40-7,78 (4H, м).

Пример 4.

3-(4-аминобутокси)-1,2-бензизоксазол гидрохлорид.

(а)

4-(N-трет.-бутоксикарбониламино)бутанол

Указанное в заглавии соединение (1,80 г) получают из 4-аминобутанола (0,89 г) и ди-трет.-бутилдикарбоната (2,18 г) в результате реакций и обработок по способу примера 1(d).

Rf /циклогексан:этилацетат = 1:1/0,35;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,44 (9H, с), 1,55-1,65 (4H, м), 3,16 (2H, кв, J= 5,9 Гц), 3,67 (2H, кв, J=5,9 Гц), 4,55- 4,75 (1H, шир. с).

(b)

3-(4-(N-трет.-бутоксикарбониламино)бутокси)-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение получают с 71% выходом из 3-гидрокси-1,2-бензизоксазола и 4-(N-трет.-бутоксикарбониламино)-бутанолом в результате реакций и обработок по способу примера 1(e).

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3321, 1701, 1615, 1539, 1509.

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,14 (9H, с), 1,62-1,74 (2H, м), 1,91-1,97 (2H, м), 3,15-3,27 (2H, шир.с), 4,46 (2H, т, J= 6,5 Гц), 4,55-4,70 (1H, шир.с), 7,24-7,66 (4H, м).

(с) 3-(4-аминобутокси)-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 97% выходом из 3-(4-(N-трет.-бутоксикарбониламино)бутокси)-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 1(f).

Температура плавления: 138-139 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3300-2400, 1613, 1541;

ЯМР спектр (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  мд: 1,88-1,97 (2H, м), 1,99-2,06 (2H, м), 3,14 (2H, т, J= 7,6 Гц), 4,50 (2H, т, J=6,1 Гц), 7,39-7,78 (4H, м).

Пример 5.

3-(2-аминоэтокси)-5-фтор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид.

(а)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-фтор-1,2- бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение получают с 60% выходом из 5-фтор-3-гидрокси-1,2-бензизоксазола и 2-(N-трет.-бутоксикарбонил, амино)этанолом в результате реакций и обработок по способу примера 1(e).

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3338, 1707, 1623, 1543, 1534, 1504;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H, с), 3,64 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,50 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,88-5,03 (1H, шир.с), 7,22-7,42 (3H, м).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-5-фтор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид.

Указанное в заглавии соединение получают с 98% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-фтор-1,2-бензизоксазола за счет реакций и обработок по способу примера 1(f).

5 Температура плавления: 209-211 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3300-2400, 1621, 1606, 1538, 1505;

ЯМР спектр (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  мд: 3,59 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,73 (2H, т, J= 5,1 Гц), 7,42-7,58 (3H, м).

10

Пример 6.

3-(2-аминоэтокси)-5-метокси-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 3-(2-(N-трет.

15 -бутоксикарбониламино)этокси)-5-метокси-1,2-бензизоксазол.

Указанное в заглавии соединение получают с 74% выходом из 3-гидрокси-5-метокси-1,2-бензизоксазола и 2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этанолом за счет реакций и обработок по способу примера 1(e).

20

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3255, 1698, 1615, 1540, 1508;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H, с), 3,65 (2H, кв, J=5,1 Гц), 3,86 (3H, с), 4,50 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,90-5,05 (1H, шир.с), 6,98 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,15 (1H, дд, J=9,2 Гц, J= 2,6 Гц), 7,33 (1H, д, J=9,2 Гц).

(b)

30 3-(2-аминоэтокси)-5-метокси-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 96% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-метокси-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 1(f).

35

Температура плавления: 210-212 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3300-2400, 1606, 1538, 1521, 1505;

40

ЯМР спектр (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  мд: 3,59 (2H, т, J=5,1 Гц), 3,90 (3H, с), 4,71 (2H, т, J= 5,1 Гц), 7,22 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,32 (1H, дд, J=9,2 Гц, J=2,6 Гц), 7,48 (1H, д, J=9,2 Гц).

Пример 7.

3-(2-аминоэтокси)-5-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) Этил-5-метилсалицилат

Указанное в заглавии соединение получают с 84% выходом из 5-метилсалициловой кислоты в результате реакций и обработок по способу примера 1(a).

50

(b) 5-метилсалицилкарбогидроксамовая кислота

Указанное в заглавии соединение получают с 94% выходом из этил-5-метилсалицилата и гидроксилламингидрохлорида в результате реакций и обработок по способу примера 1(b).

55

Температура плавления: 172-175 °С (с разложением);

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 2,22 (3H, с), 6,78 (1H, д, J= 8,6 Гц), 7,17 (1H, д, J= 8,6 Гц), 7,50 (1H, с), 9,25 (1H, с), 11,33 (1H, с), 11,95 (1H, с).

60

(с) 3-гидрокси-5-метил-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение получают с 94% выходом из 5-метилсалицилкарбогидроксамовой кислоты в результате реакций и обработок по способу

примера 1 (с).

Температура плавления: 95-97 °С;  
ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 2,45 (3Н,с), 7,13-7,43 (3Н,м), 9,02-9,15 (1Н, шир.с).

(d)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-метил-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение получают с 69% выходом из 3-гидрокси-5-метил-1,2-бензизоксазола и 2-(N-трет.-бутоксикарбониламино) этанола в результате реакций и обработок по способу примера 1(е).

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3367, 1717, 1614, 1538-1522;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 1,46 (9Н,с), 2,45 (3Н, с), 3,64 (2Н, кв, J=5,1 Гц), 4,50 (2Н, т, J=5,1 Гц), 4,90-5,05 (1Н, шир.с), 7,31-7,52 (3Н, м).

(е)

3-(2-аминоэтокси)-5-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 97% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-метил-1,2-бензизоксазола за счет реакций и обработок по способу примера 1(ф).

Температура плавления: 218-220 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3300-2400, 1625, 1612, 1536, 1502;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 2,43 (3Н,с), 3,26-3,41 (2Н,м), 4,60 (2Н, т, J=5,1 Гц), 7,48-5,55 (3Н, м), 8,32 (3Н, шир.с).

Пример 8.

3-(2-аминоэтокси)-5-нитро-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-нитро-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение получают с 74% выходом из 3-гидрокси-5-нитро-1,2-бензизоксазола и 2-(N-трет.-бутоксикарбониламино) этанола в результате реакций (продолжая реакцию в течение дополнительных трех часов) и обработок по способу примера 1 (е).

Температура плавления: 136-137 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3346, 1688, 1624, 1555, 1531;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 1,46 (9Н,с), 3,67 (2Н, кв, J=5,1 Гц), 4,55 (2Н, т, J= 5,1 Гц), 4,87-5,05 (1Н, шир.с), 7,56 (1Н, д, J=9,2 Гц), 8,46 (1Н, дд, J=9,2 Гц, J=2,2 Гц), 8,62 (1Н, д, J=2,2 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-5-нитро-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 99% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-нитро-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 1(ф).

Температура плавления: 228-231 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3300-2400, 1620, 1543, 1519;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 3,36 (2Н, т, J=5,1 Гц), 4,66 (2Н, т, J= 5,1 Гц), 7,93 (2Н, д, J=9,2 Гц), 8,34 (3Н, шир.с), 8,54 (1Н, дд, J=9,2 Гц, J=2,2 Гц), 8,74 (1Н, д, J=2,2 Гц).

Пример 9.

3-(2-аминоэтокси)-7-хлор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а)

3-(2-(N-бутоксикарбониламино)этокси)-7-хлор-1,2-бензи-зоксазол.

Указанное в заглавии соединение получают с 62% выходом из 3-гидрокси-7-хлор-1,2-бензизоксазола и 2-(N-трет.-бутоксикарбониламино) этанола в результате реакций и обработок по способу примера 1(е).

Температура плавления: 64-65 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3355, 1714, 1690, 1536, 1580,

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд 1,46 (9Н,с), 3,65 (2Н, кв, J=5,1 Гц), 4,53 (2Н, т, J= 5,1 Гц), 4,87-5,03 (1Н, шир.с), 7,23 (1Н, дд, J=8,0 Гц, J=8,0 Гц), 7,52-7,58 (2Н,м).

(b) 3-(2-аминоэтокси)-7-хлор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 98% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-хлор-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 1(ф).

ИК (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3300-2400, 1616, 1599, 1541, 1516;

Температура плавления: 198-200 °С (с разложением);

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 3,35 (2Н, т, J=5,1 Гц), 4,65 (2Н, т, J=5,1 Гц), 7,44 (1Н, дд, J=8,0 Гц, J= 8,0 Гц), 7,79 (1Н, д, J=8,0 Гц), 7,83 (1Н, д, J=8,0 Гц), 8,34 (3Н, шир.с).

Пример 10.

3-(2-аминоэтокси)пиридо[3,2d] -изоксазол гидрохлорид

и 3-(2-аминоэтокси)пиридо[3,2-d]изоксазолдигидрохлорид

(а) Метил-2-хлорникотинат

К суспензии 2-хлорникотиновой кислоты (15,75 г) в 200 мл этилацетата добавляют избыток диазометана (эфирный раствор) при перемешивании при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при той же температуре в течение 30 минут. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток растворяют в этилацетате, добавляя уголь. Указанное в заглавии соединение (15,5 г) получают, фильтруя смесь и выпаривая ее при пониженном давлении.

(b) 2-хлорпиридин-3-карбогидроксамовая кислота

К раствору гидроксиамингидрохлорида (6,75 г) в 25 мл воды добавляют раствор гидроксида натрия (7,65 г гидроксида натрия в 50 мл воды) при перемешивании при охлаждении льдом. К перемешиваемому раствору добавляют метил-2- хлорникотинат (15,5 г) в метаноле. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 часа, рН устанавливают 3,5 за счет 6н. соляной кислоты при охлаждении льдом. Спустя 1 час получают указанное в заглавии соединение (11,0 г), отфильтровывая выпавшие в осадок кристаллы и промывая водой, а затем смесью метанол-эфир (1:1).

Температура плавления: 179 °С;

ИК спектр (Нуйоль)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3154, 1645, 1580;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 7,34 (1Н, дд, J=7,5 Гц, J=5,0 Гц), 7,80 (1Н, дд, J=7,5

Гц, 2,0 Гц), 8,42 (1Н, дд, J=5,0 Гц, J=2,0 Гц), 9,30 (1Н,с), 11,00 Гц (1Н,с).

(с) 3-гидроксипиридо[3,2-d]изоксазол

К 10% водному раствору гидроксида натрия (26 мл) добавляют 2-хлорпиридин-3-карбогидроикамовую кислоту (2,60 г) и кипятят с обратным холодильником в течение 30 минут. После того, как рН устанавливают 2,0 за счет 6н. соляной кислоты при охлаждении льдом, реакцию смесь оставляют выстаиваться в течение 30 минут при той же температуре. Указанное в заглавии соединение (1,68 г) получают, отфильтровывая выпавшие в осадок кристаллы и промывая их водой, а затем смесью метанол-эфир (1:1).

Температура плавления: 258 °С;

ИК спектр (Нуйоль)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 2750-2050, 1620, 1600;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 7,40 (1Н, дд, J=8,0 Гц, J=5,0 Гц), 8,40-8,70 (2Н, м).

(d)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)пиридо[3,2-d]изоксазол.

Указанное в заглавии соединение получают с выходом 61% из 3-гидроксипиридо[3,2-d] изоксазола и 2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этанола за счет реакций и обработок по способу примера 1(e).

Температура плавления: 127-128 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3335, 1716, 1707, 1615, 1605, 1537;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9Н,с), 3,65 (2Н, кв; J=5,1 Гц), 4,54 (2Н, т, J= 5,1 Гц), 4,85-5,05 (1Н, шир.с), 7,31 (1Н, дд, J= 7,9 Гц, J=4,6 Гц), 8,06 (1Н, дд, J =7,9 Гц, J= 1,5 Гц), 8,61 (1Н, дд, J=4,6 Гц, J=1,5 Гц).

(e)

3-(2-аминоэтокси)пиридо[3,2-d]изоксазолдигидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с выходом 99% из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)пиридо[3,2-d]изоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 1(f).

Температура плавления: 204-210 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3300-2400, 1606, 1538, 1508;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,35 (2Н, тд, J = 5,1 Гц, J=5,1 Гц), 4,65 (2Н, т, J= 5,1 Гц), 7,54 (1Н, дд, J= 7,9 Гц, J = 4,6 Гц), 8,34 (1Н, дд, J= 7,9 Гц, J=1,5 Гц), 8,34 (3Н, шир.с), 8,70 (1Н, дд, J=4,6 Гц, J =1,5 Гц)

(f)

3-(2-аминоэтокси)пиридо[3,2-d]изоксазол гидрохлорид

К раствору 3-(2-аминоэтокси)пиридо[3,2-d]изоксазолдигидрохлорида в воде (10 мл) добавляют водный 1н раствор гидроксида натрия (16 мл) при перемешивании при охлаждении льдом, и затем полученную смесь перемешивают при той же температуре в течение 5 минут. Реакционную смесь выпаривают при пониженном давлении, и указанное в заглавии соединение (3,2 г, 94%) получают в виде бесцветных кристаллов за счет перекристаллизации из смеси метанол-вода (1:1).

Температура плавления: 210-213 °С (с

разложением);.

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3012, 3003, 2968, 2899, 2845, 2803, 2752, 1636, 1615, 1606, 1538, 1509;

5 ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,35 (2Н, т, J=5,1 Гц), 4,65 (2Н, т, J=5,1 Гц), 7,54 (1Н, дд, J= 7,9 Гц, J=4,6 Гц), 8,34 (1Н, дд, J=7,9 Гц, J=1,5 Гц), 8,36 (3Н, шир.с), 8,70 (1Н, дд, J=4,6 Гц, J=1,5 Гц).

Пример 11.

10 3-(2-аминоэтокси)-6-хлор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(a)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-6-хлор-1,2- бензизоксазол

15 Указанное в заглавии соединение получают с 66% выходом из 3-гидрокси-6-хлор-1,2-бензизоксазола и 2-(N-трет.-бутоксикарбониламино) этанола в результате реакций и обработок по способу примера 1(e).

Температура плавления: 95-96 °С;

20 ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3398, 1698, 1614, 1541, 1519;

25 ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9Н,с), 3,64 (2Н, кв, J=5,1 Гц), 4,50 (2Н, т, J= 5,1 Гц), 4,88-5,02, (1Н, шир.с), 7,27 (1Н, дд, J=8,4 Гц, J=1,5 Гц), 7,47 (1Н, д, J=1,5 Гц), 7,55 (1Н, д, J=8,4 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-6-хлор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

30 Указанное в заглавии соединение получают с 97% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-6-хлор-1,2-бензоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 1(f).

35 Температура плавления: 198-202 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3300-2400, 1612, 1537;

40 ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,34 (2Н, т, J=5,1 Гц), 4,62 (2Н, т, J=5,1 Гц), 7,48 (1Н, дд, J=8,4 Гц, J=1,5 Гц), 7,81 (1Н, д, J=8,4 Гц), 7,92 (1Н, д, J=1,5 Гц), 8,36 (3Н, шир.с)

Пример 12.

3-(2-аминоэтокси)-5,7-дихлор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид.

(a) 3-(2-(N-трет.

45 -бутоксикарбониламино)этокси)-5,7-дихлор-1,2- бензизоксазол.

50 Указанное в заглавии соединение получают с 68% выходом из 3-гидрокси-5,7-дихлор-1,2-бензизоксазола и 2-(N-трет.-бутоксикарбониламино) этанола в результате реакций и обработок по способу примера 1(e).

Температура плавления: 94-95 °С;

55 ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3359, 1678, 1542, 1524;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9Н,с), 3,64 (2Н, кв, J =5,1 Гц), 4,51 (2Н, т, J=5,1 Гц), 4,85-5,00 (1Н, шир.с), 7,54 (2Н, д, J=1,0 Гц).

(b)

60 3-(2-аминоэтокси)-5,7-дихлор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с выходом 92% из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5,7-дихлор-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 1(f).

Температура плавления: 198-203 °С (с

разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$   $\text{см}^{-1}$ : 3300-2400, 1600, 1541, 1514;

ЯМР спектр (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  мд: 3,34 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,63 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,91 (1H, д, J= 2,0 Гц), 8,03 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,31 (3H, шир.с).

Пример 13.

3-(2-аминоэтокси)-7-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-метил-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение получают с выходом 66% из 3-гидрокси-7-метил-1,2-бензизоксазола и 2-(N-трет.-бутоксикарбониламино) этанола в результате реакций и обработок по способу примера 1(е).

Температура плавления: 54-55 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$   $\text{см}^{-1}$ : 3332, 1713, 1699, 1615, 1539, 1506;

ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  мд: 1,46 (9H,с), 2,51 (3H,с), 3,65 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,51 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,90-5,06 (1H, шир.с), 7,15-7,47 (3H,м).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-7-метил-1,2-бензимидазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 99% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-метил-1,2-бензизоксазола за счет реакций и обработок по способу примера 1(f).

Температура плавления: 195-197 °С.

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$   $\text{см}^{-1}$ : 3300-2400, 1614, 1545, 1520, 1505;

ЯМР спектр (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  мд: 2,47 (3H,с), 3,34 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,62 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,28-7,61 (3H,м).

Пример 14.

3-(2-аминоэтокси)-6-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-6-метил-1,2-бензизоксазол.

Указанное в заглавии соединение получают с 64% выходом из 3-гидрокси-6-метил-1,2-бензизоксазола и 2-(N-трет.-бутоксикарбониламино) этанола в результате реакций и обработок по способу примера 1(е).

Температура плавления: 128-129 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$   $\text{см}^{-1}$ : 3331, 1718, 1708, 1629, 1613, 1534;

ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  мд: 1,46 (9H,с), 2,50 (3H,с), 3,65 (2H, кв, J= 5,1 Гц), 4,49 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,90-5,05 (1H, шир.с), 7,10 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,23 (1H,с), 7,50 (1H, д, J=8,0 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-6-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 92% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-6-метил-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработки по способу примера 1(f).

Температура плавления: 207-212 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$   $\text{см}^{-1}$ : 3300-2400, 1618, 1600, 1533;

ЯМР спектр (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  мд: 2,48 (3H,с), 3,33 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,59 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,23 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,46 (1H,с), 7,65 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,33 (3H, шир.с).

Пример 15.

3-(2-аминоэтокси)-5-бром-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-бром-1,2-бензизоксазол

10 Указанное в заглавии соединение получают с 67% выходом из 3-гидрокси-5-бром-1,2-бензизоксазола и 2-(N-трет.-бутоксикарбониламино) этанола в результате реакций и обработок по способу примера 1(е).

15 Температура плавления: 123-124 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$   $\text{см}^{-1}$ : 3313, 1699, 1683, 1611, 1545;

ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  мд: 1,46 (9H,с), 3,64 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,50 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,85-5,00 (1H, шир.с), 7,33 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,62 (1H, дд, J=8,9 Гц, J=1,9 Гц), 7,80 (1H, д, J=1,9 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-5-бром-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

25 Указанное в заглавии соединение получают с 95% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-бром-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработки по способу примера 1(f).

30 Температура плавления: 220-224 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$   $\text{см}^{-1}$ : 3300-2400, 1611, 1535, 1516;

ЯМР спектр (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  мд: 3,38 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,61 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,67 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,83 (1H, дд, J=8,9 Гц, J=1,9 Гц), 8,02 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,25 (3H, шир.с).

Пример 16.

3,5-дихлор-1,2-бензизоксазол

К суспензии

40 5-хлор-3-гидрокси-1,2-бензизоксазола (100 г) в хлорокиси фосфора (80 мл) добавляют пиридин (48 мл) по каплям в течение 1 часа при перемешивании при комнатной температуре, и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов. Реакционную смесь добавляют к ледяной воде (500 мл) и экстрагируют этилацетатом; объединенные органические экстракты сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, а указанное в заглавии соединение (102 г, 92%) получают за счет перекристаллизации остатка из петролейного эфира в виде бесцветных иголок.

Температура плавления: 43-44 °С;

55 ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$   $\text{см}^{-1}$ : 1468, 1419, 1285;

ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  мд: 7,59 (2H, д, J=1,5 Гц), 7,70 (1H, шир.с).

Пример 17.

3-(2-аминоэтокси)-5-фтор-4-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а)

60 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-фтор-1,2-бензизоксазол

К раствору трифенилфосфина (0,87 г) в 80 мл тетрагидрофурана добавляют диэтилазодикарбоксилат (0,57 г) при 5°С, и полученную смесь перемешивают при той же

температуре в течение 15 минут. Затем добавляют

5-фтор-3-гидрокси-1,2-бензизоксазол (0,46 г), и полученную смесь перемешивают при той же температуре в течение 15 минут с последующим добавлением

N-трет.-бутоксикарбонилэтанолamina (0,48 г), и перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель выпаривают, а остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем, элюируя смесью циклогексан/этилацетат (9:1) до получения указанного в заглавии соединения (0,53 г, 60%) в виде бесцветного порошка.

Температура плавления: 104-105 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3338, 1707, 1623, 1543, 1534, 1504;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,c), 3,64 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,50 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,95 (1H, шир.с), 7,22-7,42 (3H, м).

(b) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этокси)-5-фтор-4-метил-1,2-бензизоксазол

К раствору 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-фтор-1,2-бензизоксазола (0,27 г) в 10 мл тетрагидрофурана добавляют диизопропиламид лития (1,1 мл, 1,5 М раствор в циклогексане) по каплям, и перемешивают при -70 °С в атмосфере азота, затем полученную смесь перемешивают при той же температуре в течение 15 минут, перед тем, как добавляют метилиодид (0,13 г). После перемешивания при -70 °С в течение 15 минут, температуре дают повыситься до 0 °С. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (40 мл), дважды экстрагируют этилацетатом (40 мл каждый раз), и объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь циклогексан/этилацетат (9:1), до получения указанного в заглавии соединения (0,22 г, 94% выход) в виде бесцветного порошка.

Температура плавления: 124-127 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3353, 1688, 1539, 1505;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,45 (9H,c), 2,50 (3H, д, J=2,0 Гц), 3,65 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,49 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,88 (1H, шир.с), 7,15-7,30 (2H, м).

(c)

3-(2-аминоэтокси)-5-фтор-4-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этокси)-5-фтор-4-метил-1,2-бензизоксазол (0,15 г) растворяют в растворе 4н соляной кислоты/диоксана (1,4 мл) и перемешивают в течение 15 минут. Реакционную смесь выпаривают при пониженном давлении, а выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывают. Указанное в заглавии соединения (0,13 г 98% выход) получают в виде бесцветного порошка, промывая кристаллы этилацетатом (3 мл).

Температура плавления: 213-215 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3300-2400,

1630, 1583, 1537, 1505;

ЯМР спектр(ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 2,51 (3H, д, J=2,0 Гц), 3,34 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,62 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,4-7,55 (2H, м), 8,33 (3H, шир.с).

5

Пример 18.

3-(2-аминоэтокси)-4-карбамоил-5-фтор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(a)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-карбоксии-5-фтор-1,2-бензизоксазол.

10

К раствору 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-фтор-1,2-бензизоксазола (0,30 г) в 20 мл тетрагидрофурана добавляют

диизопропиламид лития (1,4 мл, 1,5 М раствор в циклогексане) по каплям при -70 °С

15

в атмосфере азота, и реакционную смесь перемешивают при той же температуре в течение 15 минут. В течение 10 минут подают газообразную двуокись углерода, и температуре дают возможность повыситься

20

до 0 °С. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (40 мл) и промывают дважды диэтиловым эфиром порциями по 40 мл. Выделяют водный слой, устанавливают рН 4 за счет дигидрофосфата калия, затем его экстрагируют этилацетатом дважды порциями по 40 мл. Объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют, и растворитель выпаривают при пониженном давлении до получения указанного в заглавии соединения (0,31 г, 90% выход) в виде бесцветного масла.

25

30

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3474, 3358, 3326, 3194, 1683, 1673, 1611, 1538,

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,38 (9H,c),

35

3,62 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,52 (2H, т, J=5,1 Гц), 5,27 (1H, шир.с), 6,04 (1H, шир.с), 6,40 (1H, шир.с), 7,34 (1H, т, J=9,1 Гц), 7,48 (1H, дд, J=9,1 Гц, J=3,6 Гц).

(b) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этокси)-4-карбамоил-5-фтор-1,2-бензизоксазол

К раствору

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-карбоксии-5-фтор-1,2-бензизоксазола (0,31 г) в 20 мл тетрагидрофурана добавляют

45

изобутилхлоркарбонат (0,14 г) и триэтиламин (0,11 г) при перемешивании при 5 °С, и полученную смесь перемешивают в течение 15 минут. Насыщенный аммиаком раствор тетрагидрофурана (насыщенный при комнатной температуре, 5 мл) добавляют к

50

реакционной смеси и перемешивают в течение 15 минут. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (40 мл),

55

экстрагируют диэтиловым эфиром (дважды по 40 мл), и объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток обрабатывают

60

хроматографически на колонке с силикагелем, элюируя смесью циклогексан/этилацетат (4:1), до получения указанного в заглавии соединения (0,24 г, 78% выход) в виде бесцветного порошка. Температура плавления: 63-65 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3473, 3359, 3327, 3195, 1683, 1673, 1612, 1538, 1503;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,38 (9H,c), 3,62 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,52 (2H, т, J=5,1 Гц), 5,27 (1H, шир.с), 6,04 (1H, шир.с),

6,40 (1H, шир.с), 7,34 (1H, т, J=9,5 Гц), 7,48 (1H, дд, J=9,5 Гц, J=3,6 Гц).

(с)

3-(2-аминоэтокси)-4-карбамоил-5-фтор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (20 мг, 99%) получают в виде бесцветного порошка из 3-(2-(N-трет.-

бутоксикарбониламино)этокси)-4-карбамоил-5-фтор-1,2-бензизоксазола (25 мг) и раствора 4н соляной кислоты/диоксана (0,2 мл) за счет реакций и обработок по способу примера 17 (с).

Температура плавления: 201-205 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3382, 3400-2400, 1656, 1605, 1590, 1543;

ЯМР спектр (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,30 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,62 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,63 (1H, т, J=9,5 Гц), 7,77 (1H, дд, J=9,5 Гц, J=3,6 Гц), 7,86 (1H, шир.с), 8,19 (4H, шир.с).

Пример 19.

3-(2-аминоэтокси)-4-циано-5-фтор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-циано-5-фтор-1,2-бензизоксазол

К раствору

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-карбамоил-5-фтор-1,2-бензизоксазола (0,25 г) в 2,0 мл диметилформамида добавляют хлорокись фосфора (0,12 г) при перемешивании при 5 °С, и затем полученную смесь перемешивают при той же температуре в течение 15 минут. Затем реакционную смесь выливают в ледяную воду (20 мл), экстрагируют этилацетатом (дважды порциями по 20 мл), и объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем, элюируя смесью циклогексан/этилацетат (4: 1) до получения указанного в заглавии соединения (0,20 г, 87% выход) в виде бесцветного порошка.

Температура плавления: 116-117 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3368, 2240, 1702, 1532, 1507;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,45 (9H,с), 3,67 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,54 (2H, т, J=5,1 Гц), 5,05 (1H, шир.с), 7,43 (1H, т, J=9,5 Гц), 7,68 (1H, дд, J=9,5 Гц, J=3,6 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-4-циано-5-фтор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,12 г, 96% выход) получают в виде бесцветного порошка из

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-циано-5-фтор-1,2-бензизоксазола (0,17 г) и раствора 4н соляная кислота/диоксан (1,3 мл) в результате реакций и обработок по способу примера 17 (с).

Температура плавления: 190-193 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3300-2400, 2240, 1607, 1541, 1505;

ЯМР спектр (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,34 (2H, т, J=5,2 Гц), 4,72 (2H, т, J=5,2 Гц), 7,91 (1H, т, J=9,5 Гц), 8,19 (1H, дд, J=9,5 Гц, J=3,7 Гц), 8,30 (3H, шир.с).

Пример 20.

3-(2-аминоэтокси)-5-фтор-4-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-фтор-4-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазол

К раствору

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-карбокси-5-фтор-1,2-бензизоксазола (0,31 г) в 20 мл диэтилового эфира добавляют раствор диазометан/диэтиловый эфир при 5 °С до тех пор, пока реакционная смесь не становится желтой, и затем эту смесь перемешивают в течение 15 минут. Реакционную смесь выпаривают при пониженном давлении до получения указанного в заглавии соединения (0,32 г, 100% выход) в виде масла.

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3457, 1733, 1713, 1541, 1504;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H, с), 3,62 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,01 (3H, с), 4,49 (2H, т, J=5,1 Гц), 5,08 (1H, шир.с), 7,35 (1H, т, J=9,5 Гц), 7,52 (1H, дд, J=9,5 Гц, J=3,6 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-5-фтор-4-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,15 г, 97% выход) получают в виде бесцветного порошка из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-фтор-4-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазола (0,18 г) и раствора 4н соляной кислоты/диоксана (1,3 мл) в результате реакций и обработок по способу примера 17 (с).

Температура плавления: 168-170 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3300-2400, 1729, 1584, 1539, 1501;

ЯМР спектр (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,31 (2H, т, J=5,1 Гц), 3,96 (3H,с), 4,62 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,73 (2H, т, J=9,5 Гц), 7,96 (2H, дд, J=9,5 Гц, J=3,6 Гц), 8,23 (3H, шир.с).

Пример 21.

3-(2-аминоэтокси)-5-фтор-4-метилтио-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-фтор-4-метилтио-1,2-бензизоксазол

К раствору

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-фтор-1,2-бензизоксазола (0,30 г) в 20 мл тетрагидрофурана добавляют диизопропиламид лития (1,50 мл, 1,5 М раствор в гексане) по каплям при перемешивании при -70 °С в атмосфере азота, затем перемешивают при той же температуре в течение 15 минут, и добавляют диметилсульфид (0,21 г). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 минут при -70 °С, а затем температуру повышают до 0 °С. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (40 мл), экстрагируют этилацетатом (дважды по 40 мл), и объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом магния. После

фильтрации растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем, элюируя смесью циклогексан/этилацетат (9:1), до получения указанного в заглавии соединения (0,32 г, выход 94%) в виде

бесцветного порошка.

Температура плавления: 91-92 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3355, 1694, 1618, 1540;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,45 (9H,с), 2,60 (3H, д, J=2,1 Гц), 3,67 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,50 (2H, т, J=5,1 Гц), 5,04 (1H, шир.с), 7,20-7,30 (2H, м).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-5-фтор-4-метилтио-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,15 г, 99% выход) получают в виде бесцветного порошка из

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-фтор-4-метилтио-1,2-бензизоксазола (0,18 г) и раствора 4н соляной кислоты/диоксана (1,3 мл) в результате реакций и обработок по способу примера 17(с).

Температура плавления: 183-185 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3400-2400, 1617, 1592, 1535;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 2,57 (3H, д, J=1,4 Гц), 3,35 (3H, т, J=5,1 Гц), 4,64 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,59 (1H, т, J=9,5 Гц), 7,63 (1H, дд, J=9,5 Гц, J=3,6 Гц), 8,24 (3H, шир.с).

Пример 22.

3-(2-аминоэтокси)-4-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид и 3-(2-аминоэтокси)-7-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид.

(a)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-1,2-бензизоксазол

К раствору трифенилфосфина (0,95г) в 20 мл тетрагидрофурана добавляют диэтилазодикарбоксилат (0,63 г) при перемешивании при 5 °С, затем перемешивают при этой же температуре в течение 15 минут. К реакционной смеси добавляют 3-гидрокси-1,2-бензизоксазол (0,45 г) и перемешивают в течение 15 минут, затем добавляют N-трет.-бутоксикарбонилэтанолламин (0,53 г), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем, элюируя смесью циклогексан/этилацетат (9:1), до получения указанного в заглавии соединения (0,63 г, 68%).

Температура плавления: 106-107 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3326, 1716, 1707, 1615, 1536;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,с), 3,65 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,51 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,90-5,05 (1H, шир.с), 7,26-7,66 (4H, м).

(b)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазол и 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазол.

К раствору 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-1,2-бензизоксазола (0,28 г) в 30 мл тетрагидрофурана добавляют бутиллитий (1,40 мл, 1,6 М раствор в гексане) по каплям при перемешивании при -70 °С в атмосфере азота, и полученную смесь перемешивают затем при той же температуре в течение 15

минут. В реакционную смесь вводят газообразную двуокись углерода в течение 10 минут, а затем температуру повышают до 0 °С. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (40 мл) и промывают диэтиловым эфиром (дважды по 40 мл). Выделяют водный слой, pH устанавливают 4 за счет дигидрофосфата калия, и экстрагируют этилацетатом (дважды по 40 мл). Объединенные экстракты высушивают над безводным сульфатом магния и фильтруют. Растворитель выпаривают при пониженном давлении и 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-карбокси-1,2-бензизоксазол и 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-карбокси-1,2-бензизоксазол получают в виде бесцветной масляной смеси (0,31 г, 92%). Затем полученную смесь растворяют в 15 мл диэтилового эфира, и, после охлаждения до 5 °С прикапывают раствор

дiazометан/диэтиловый эфир до тех пор, пока реакционная смесь не становится желтой, и затем полученную смесь перемешивают при той же температуре в течение 15 минут. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем, используя в качестве элюента циклогексан/этилацетат (4: 1), до получения указанных в заглавии соединений, 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазола (0,15 г, 45%) и 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазола (0,08 г, 24%), соответственно в виде бесцветных порошков. Результаты для 3-(2-(N-трет.-

бутоксикарбониламино)этокси)-4-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазола:

Температура плавления: 95-96 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3397, 1705, 1601, 1533, 1524, 1503;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,с), 3,66 (2H, кв, J=5,1 Гц), 3,99 (3H, с), 4,51 (2H, т, J=5,1 Гц), 5,29 (1H, шир.с), 7,55-7,65 (2H,м), 7,85 (1H, д, J=7,5 Гц).

Результаты для 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазола:

Температура плавления: 90-91 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3387, 1718, 1693, 1620, 1610, 1552, 1525;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,с), 3,66 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,03 (3H, с), 4,54 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,96 (1H, шир.с), 7,37 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,85 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,23 (3H, д, J=8,0 Гц).

(c)

3-(2-аминоэтокси)-4-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,08 г, 100%) получают в виде бесцветного порошка из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазола (0,10 г) и раствора 4н соляной кислоты/диоксана (1,0 мл) в результате реакций и обработок по способу примера 17 (с).

Температура плавления: 169-172 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3300-2400,

1718, 1601, 1525, 1499;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 3,34 (2H, т, J=5,1 Гц), 3,93 (3H,с), 4,62 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,75-7,85 (2H,м), 7,95 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,23 (3H, шир. с).

(d)

3-(2-аминоэтокси)-7-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,06 г, 100%) получают в виде бесцветного порошка из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-

метоксикарбонил-1,2-бензизоксазола (0,08 г) и раствора 4н. соляной кислоты/диоксана (1,0 мл) в результате реакций и обработок по способу примера 17 (с).

Температура плавления: 211-213 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3300-2400, 1730, 1719, 1618, 1608, 1550, 1502.

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 3,36 (2H, т, J=5,1 Гц), 3,95 (3H, с), 4,65 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,56 (1H, т, J=8,0 Гц), 8,10 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,23 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,30 (3H, шир. с).

Пример 23.

3-(2-аминоэтокси)-4-карбамоил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид и 3-(2-аминоэтокси)-7-карбамоил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(a)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-карбамоил-1,2-бензизоксазол и 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-карбамоил-1,2-бензизоксазол.

К раствору

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-1,2-бензизоксазола (0,55 г) в 30 мл тетрагидрофурана добавляют бутиллитий (3,0 мл, 1,6 М раствор в гексане) по каплям при перемешивании при -70°C в атмосфере азота, и затем полученную смесь перемешивают при той же температуре в течение 15 минут. В реакционную смесь вводят газообразную двуокись углерода в течение 10 минут, и температуру повышают до 0°C. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (40 мл) и промывают диэтиловым эфиром (дважды по 40 мл). Водный слой выделяют, после того, как pH доводят до 4 за счет дигидрофосфата калия, затем экстрагируют этилацетатом (дважды по 40 мл). Объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и выпаривают растворитель при пониженном давлении до получения 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-карбоксо-1,2-бензизоксазола и 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-карбоксо-1,2-бензизоксазола в виде бесцветной маслянистой смеси (0,48 г).

Полученную смесь растворяют в тетрагидрофуране (30 мл), и к этому раствору добавляют изобутилхлоркарбонат (0,23 г) и триэтиламин (0,18 г) при перемешивании при 5°C, и затем полученную смесь перемешивают в течение 15 минут с последующим добавлением раствора тетрагидрофурана насыщенного аммиаком (насыщенного при комнатной температуре, 5 мл) и перемешивают в течение 15 минут. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (40 мл), экстрагируют этилацетатом (дважды по 40 мл), и объединенные экстракты сушат

над безводным сульфатом магния и фильтруют. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем, элюируя смесь циклогексан/этилацетат (4:1), до получения

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-карбамоил-1,2-бензизоксазола (0,30 г, 47%) и 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-карбамоил-1,2-бензизоксазола (0,17 г, 26%), соответственно, в виде бесцветного порошка.

Результаты для 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-карбамоил-1,2-бензизоксазола:

Температура плавления: 119-120 °С

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3488, 3443, 3358, 3196, 1688, 1663, 1610, 1592, 1533;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 1,42 (9H,с), 3,70 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,62 (2H, т, J= 5,1 Гц), 4,93 (1H, шир.с), 5,91 (1H, шир.с), 7,60-7,70 (2H,м), 7,79 (1H, шир.с), 8,14 (1H, д, J=7,0 Гц).

Результаты для 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-карбамоил-1,2-бензизоксазола:

Температура плавления: 151-153 °С;

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3463, 3396, 3353, 3304, 3232, 3182, 1716, 1680, 1618, 1544;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 1,46 (9H,с), 3,67 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,54 (2H, т, J= 5,1 Гц), 4,97 (1H, шир.с), 5,95 (1H, шир.с), 7,14 (1H, шир.с), 7,44 (1H, т, J=7,0 Гц), 7,83 (1H, д, J=7,0 Гц), 8,35 (1H, д, J=7,0 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-4-карбамоил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,08 г, 100%) получают в виде бесцветного порошка из 3-(2-(N-трет.-

бутоксикарбониламино)этокси)-4-карбамоил-1,2-бензизоксазола (0,10 г) и раствора 4н соляной кислоты/диоксана (1,0 мл) в результате реакций и обработок по способу примера 17 (с).

Температура плавления: 210-213 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3383, 3300-2400, 1656, 1605, 1590, 1543;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 3,57 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,64 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,58 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,71 (1H, шир.с), 7,73 (1H, д, J=9,0 Гц, J=7,0 Гц), 7,79 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,99 (1H, шир.с), 8,21 (3H, шир.с).

(c)

3-(2-аминоэтокси)-7-карбамоил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное соединение (0,04 г, 100%) получают в виде бесцветного порошка из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-карбамоил-1,2-бензизоксазола (0,05 г) и раствора

4н. соляной кислоты/диоксана (1,0 мл) в результате реакций и обработок по способу примера 17 (с).

Температура плавления: 227-230 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup> 3461, 3180, 3300-2400, 1675, 1618, 1596, 1547;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 3,34 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,65 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,50 (1H, т, J=7,0 Гц), 7,77 (1H, шир.с), 7,83 (1H,



шир.с), 7,95 (3H, д, J=7,0 Гц), 8,05 (1H, д, J= 7,0 Гц), 8,31 (3H, шир.с).

Пример 24.

3-(2-аминоэтокси-4-циано-1,2-бензизоксазол гидрохлорид  
(а) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этокси)-4-циано-1,2-бензизоксазол

К раствору

3-(2-(N-трет-гбутоксикарбониламино)этокси)-4-карбамоил-1,2-бензизоксазола (0,15 г) в 1,5 мл диэтилформамида добавляют хлорокись фосфора (0,09 г) при перемешивании при 5°C, и полученную смесь перемешивают при той же самой температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (20 мл) экстрагируют этилацетатом (дважды по 20 мл), и объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом магния. После фильтрования растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем, элюируя смесью циклогексан/этилацетат (4:1) до получения указанного в заглавии целевого соединения (0,13 г, 93%) в виде бесцветного порошка.

Температура плавления: 116-117 °C;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3370, 2232, 1701, 1601, 1530;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,45 (9H,с), 3,69 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,55 (2H, т, J=5,1 Гц), 5,08 (1H, шир.с), 7,60-7,75 (3H, м).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-4-циано-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,08 г, 100%) получают в виде бесцветного порошка из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-циано-1,2-бензизоксазола (0,10 г) и раствора 4н. соляной кислоты/диоксана (1,0 мл) в результате реакций и обработок по способу примера 17 (с).

Температура плавления: 210-213 °C (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3400-2400, 2234, 1601, 1538;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,35 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,72 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,87 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,98 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,09 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,26 (3H, шир.с).

Пример 25.

3-(2-аминоэтокси)-7-циано-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-циано-1,2-бензизоксазол.

К раствору 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этокси)-7-карбамоил-1,2-бензизоксазола (0,10 г) в диметилформамиде (1,0 мл) добавляют хлорокись фосфора (0,06 г) при перемешивании при 5°C, и полученную смесь перемешивают при той же температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (20 мл), экстрагируют этилацетатом (дважды по 20 мл), и объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом магния. После фильтрования растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем, элюируя смесью циклогексан/этилацетат (4: 1)

до получения указанного в заглавии соединения (0,09 г, 90%) в виде бесцветного порошка.

Температура плавления: 91-92 °C;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3437, 3349, 3316, 2238, 1719, 1701, 1688, 1621, 1607, 1546, 1528;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,45 (9H,с), 3,66 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,54 (2H, т, J= 5,1 Гц), 4,92 (1H, шир.с), 7,40 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,86 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,90 (1H, д, J=8,0 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-7-циано-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,05 г, 100%) получают в виде бесцветного порошка из 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этокси)-7-циано-1,2-бензизоксазола (0,07 г) и раствора 4н. соляной кислоты/диоксана (1,0 мл) в результате реакций и обработок по способу примера 17 (с).

Температура плавления: 205-208 °C (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3241, 3400-2400, 2239, 1623, 1607, 1547;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,36 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,67 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,61 (1H, т, J=8,1 Гц), 8,18 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,26 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,34 (3H, шир.с).

Пример 26.

3-(2-аминоэтилтио)-5-фтор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 3-хлор-5-фтор-1,2-бензизоксазол

К раствору 5-фтор-3-гидроксиизоксазола (1,0 г) в 0,53 мл пиридина добавляют хлорокись фосфора (0,89 мл), и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 8 часов. Реакционную смесь выливают в ледяную воду, экстрагируют этилацетатом и объединенные экстракты промывают насыщенным рассолом, и сушат над безводным сульфатом магния. После фильтрования растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем до получения указанного в заглавии соединения (0,85 г, 77%) в виде бесцветного масла.

(b)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-фтор-1,2-бензизоксазол

К раствору

3-хлор-5-фтор-1,2-бензизоксазола (0,83 г) в 8 мл диметилформамида добавляют 2-трет.-бутоксикарбониламиноэтантол (0,86 г) и карбонат калия (0,67 г) при перемешивании в атмосфере азота, и полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь выливают в ледяную воду, экстрагируют этилацетатом, и объединенные экстракты промывают рассолом и сушат над безводным сульфатом магния. После фильтрования растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем до получения указанного в заглавии соединения (1,21 г, 80%) в виде бесцветного порошка.

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,44 (9H,с), 3,41 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,58 (2H, тд, J=6,2 Гц, J=6,2 Гц), 4,98 (1H, шир.с), 7,21-7,51 (3H,м).

(с)  
3-(2-аминоэтилтио)-5-фтор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид  
К раствору 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-фтор-1,2-бензизоксазола (0,20 г) в 2 мл диоксана добавляют раствор 4н соляной кислоты/диоксана (0,8 мл) при перемешивании при 5°C, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакции растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток перекристаллизовывают из этанола и этилацетата до получения указанного в заглавии соединения (0,14 г) в виде бесцветных игл.

Температура плавления: 202-206 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 2992, 2955, 2915, 1594, 1511, 1493;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,25 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,53 (2H, т, J=7,1 Гц), 7,60-7,86 (3H, м), 8,22 (3H, шир.с).

Пример 27.

3-(2-аминоэтилтио)-7-хлор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 3,7-дихлор-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединения (0,73 г, 78%) получают из 7-хлор-3-гидрокси-1,2-бензизоксазола (0,85 г) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (а).

(b) 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-7-хлор-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединения (0,22 г, 63%) получают из 3,7-дихлор-1,2-бензизоксазола (0,20 г) в результате реакций и обработок по способу примера применения 26 (b).

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,43 (9H,с), 3,42 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,60 (2H, тд, J=6,2 Гц, J=6,2 Гц), 5,01 (1H, шир.с), 7,24 (1H, т, J=9,1 Гц), 7,48 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,56 (1H, д, J=9,1 Гц).

(с)  
3-(2-аминоэтилтио)-7-хлор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединения (0,12 г quant) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-7-хлор-1,2-бензизоксазола (0,15 г) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (с).

Температура плавления: 196-201 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 2971, 2909, 1592, 1502, 1492;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,26 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,56 (2H, т, J=7,1 Гц), 7,45 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,79 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,86 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,20 (3H, шир.с).

Пример 28.

3-(2-аминоэтилтио)-7-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 3-хлор-7-метил-1,2-бензизоксазол  
Указанное в заглавии соединения (0,30 г, 77%) получают из 3-гидрокси-7-метил-1,2-бензизоксазола (0,35 г) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (а).

(b) 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-7-метил-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединения (0,24 г, 55%) получают из 3-хлор-7-метил-1,2-бензизоксазола (0,24 г) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (b).

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,43 (9H,с), 2,52 (3H,с), 3,42 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,58 (2H, тд, J=6,2 Гц), 5,12 (1H, шир.с), 7,18 (1H, т, J=9,1 Гц), 7,33 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,40 (1H, д, J=9,1 Гц).

(с)

5  
10  
3-(2-аминоэтилтио)-7-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединения (0,08 г) получают из

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-7-метил-1,2-бензизоксазола (0,10 г) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (с).

Температура плавления: 198-203 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 2985, 2913, 1598, 1501;

20  
ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 2,51 (3H,с), 3,24 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,54 (2H, т, J=7,1 Гц), 7,33 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,52 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,58 (1H, д, J=7,4 Гц), 8,22 (3H, шир.с).

Пример 29.

3-(2-аминоэтилтио)-5,

7-дихлор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 3,5,7-трихлор-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединения (1,81 г, 83%) получают из 5,7-дихлор-3-гидрокси-1,2-бензизоксазола (2,00 г) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (а).

(b)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5,7-дихлор-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединения (0,25 г, 68%) получают из 3,5,7-трихлор-1,2-бензизоксазола (0,23 г) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (b).

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,43 (9H,с), 3,42 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,58 (2H, тд, J=6,2 Гц, J=6,2 Гц), 5,03 (1H, шир.с), 7,48 (1H,с), 7,56 (1H,с).

(с)

3-(2-аминоэтилтио)-5,7-дихлор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединения (0,18 г) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5,7-дихлор-1,2-бензизоксазола (0,22 г) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (с).

Температура плавления: 199-202 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3003, 2970, 2915, 1590, 1480;

55  
ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,25 (1H, т, J=6,9 Гц), 3,54 (2H, т, J=6,9 Гц), 8,00 (1H,с), 8,06 (1H,с), 8,18 (3H, шир.с).

Пример 30.

3-(2-аминоэтилтио)-7-нитро-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 3-хлор-7-нитро-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединения (0,93 г, 80%) получают из 3-гидрокси-7-нитро-1,2-бензизоксазола (1,05 г) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (а).

(b) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этилтио)-7-нитро-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение получают (0,20 г, 51%) из 3-хлор-7-нитро-1,2-бензизоксазола (0,23 г) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (b).

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 1,43 (9H,c), 3,48 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,62 (2H, тд, J=6,2 Гц, J=6,2 Гц), 4,98 (1H, шир.с), 7,50 (1H, т, J=9,1 Гц), 7,94 (1H, д, J=9,1 Гц), 8,44 (1H, д, J=9,1 Гц).

(c)

3-(2-аминоэтилтио)-7-нитро-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,14 г) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-7-нитро-1,2-бензизоксазола (0,18 г) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (c).

Температура плавления: 193-196 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 2990, 2924, 2882, 1620, 1589, 1532, 1512;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 3,28 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,61 (2H, т, J=7,1 Гц), 7,69 (1H, т, J=7,9 Гц), 8,24 (3H, шир.с), 8,29 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,57 (1H, д, J=7,9 Гц).

Пример 31.

3-(2-аминоэтилтио)-7-метокси-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(a) 3-хлор-7-метокси-1,2-бензизоксазол  
Указанное в заглавии соединение (0,61 г, 69%) получают из 3-гидрокси-7-метокси-1,2-бензизоксазола (0,80 г) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (a).

(b)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-7-метокси-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (0,25 г, 54%) получают из 3-хлор-7-метокси-1,2-бензизоксазола (0,26 г) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (b).

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 1,44 (9H,c), 3,42 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,58 (2H, тд, J=6,2 Гц, J=6,2 Гц), 4,04 (3H, с), 5,02 (1H, ш, с), 6,98 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,15 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,23 (1H, т, J=9,1 Гц).

(c)

3-(2-аминоэтилтио)-7-метокси-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (90 мг) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-7-метокси-1,2-бензизоксазола (120 мг) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (c).

Температура плавления: 232-237 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3019, 2969, 2907, 1619, 1600, 1512;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 3,25 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,54 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,98 (3H,c), 7,27-7,40 (3H,m), 8,21 (3H, шир. с).

Пример 32.

3-(2-аминоэтилтио)-7-амино-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(a) 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-7-амино-1,2-бензизоксазол

К раствору 3-(2-(N-трет.

бутоксикарбониламино)этилтио)-7-нитро-1,2-бензизоксазола (250 мг) в 90% водной уксусной кислоте (2 мл) добавляют порошок цинка (250 мг) при перемешивании и охлаждении льдом, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакции реакционную смесь фильтруют через целит, и полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют воду, затем экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают рассолом и сушат над безводным сульфатом магния. После фильтрования растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом до получения указанного в заглавии соединения (230 мг).

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 1,43 (9H,c), 3,41 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,59 (2H, тд, J=6,2 Гц, J=6,2 Гц), 4,08 (2H, шир.с), 5,02 (1H, шир.с), 6,82 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,96 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,12 (1H, т, J=8,7 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтилтио)-7-амино-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (120 мг) получают из

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-7-амино-1,2-бензизоксазола (140 мг) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (c).

Температура плавления: 157-160 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3035, 2969, 2884, 2807, 2581, 1631, 1614, 1570, 1521, 1504;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 3,24 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,52 (2H, т, J=7,0 Гц), 4,05-5,35 (2H, шир.с), 6,88 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,12 (1H, т, J=7,9 Гц), 8,23 (3H, шир.с).

Пример 33.

3-(2-аминоэтилтио)-5-метокси-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(a) 3-хлор-5-метокси-1,2-бензизоксазол  
Указанное в заглавии соединение (730 мг, 71%) получают из 3-гидрокси-5-метокси-1,2-бензизоксазола (920 мг) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (a).

(b) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-метокси-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (280 мг, 61%) получают в результате реакций и обработок по способу примера 26 (b) из 3-хлор-5-метокси-1,2-бензизоксазола (260 мг).

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 1,43 (9H,c), 3,40 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,58 (2H, тд, J=6,2 Гц, J=6,2 Гц), 3,86 (3H,c), 5,02 (1H, шир.с), 6,91 (1H,c), 7,18 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,43 (1H, д, J=9,1 Гц).

(c)

3-(2-аминоэтилтио)-5-метокси-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (190 мг) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-метокси-1,2-бензизоксазола (240 мг) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (c).

Температура плавления: 213-217 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 2997, 2947,

2883, 1592, 1514, 1495;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 3,23 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,52 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,84 (3H, с), 7,16 (1H,с), 7,32 (1H,д, J=9,1 Гц), 7,69 (1H, д, J=9,1 Гц), 8,17 (3H, шир.с).

Пример 34.

3-(2-аминоэтилтио)-5-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 3-хлор-5-метил-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (0,81 г, 71%) получают из 3-гидрокси-5-метил-1,2-бензизоксазола (1,02 г) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (а).

(b) 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-метил-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (90 мг, 56%) получают из 3-хлор-5-метил-1,2-бензизоксазола (90 мг) в результате реакций и обработок по способу примера 26(б).

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 1,44 (9H,с), 2,46 (3H,с), 3,40 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,58 (2H, тд, J=6,2 Гц, J= 6,2 Гц), 5,02 (1H, шир.с), 7,38 (2H, д, J= 9,1 Гц), 7,42 (1H,с).

(с)

3-(2-аминоэтилтио)-5-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (60 мг) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-метил-1,2- бензизоксазола (80 мг) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (с).

Температура плавления: 132-135 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 2996, 2919, 1600, 1592, 1497;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 2,44 (3H,с), 3,24 (2H, т, J= 7,1 Гц), 3,53 (2H, т, J=7,1 Гц), 7,54 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,55 (1H,с), 7,65 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,21 (3H, шир.с).

Пример 35.

3-(2-аминоэтилтио)-5-нитро-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 3-хлор-5-нитро-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (0,63 г, 56%) получают из 3-гидрокси-5-нитро-1,2-бензизоксазола (1,02 г) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (а).

(b) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-нитро-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (560 мг, 58%) получают из 3-хлор-5-нитро-1,2-бензизоксазола (560 мг) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (b).

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 1,44 (9H,с), 3,47 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,62 (2H, тд, J=6,2 Гц, J=6,2 Гц), 4,96 (1H, шир.с), 7,64 (1H, A,J=9,1 Гц), 8,48 (1H, д, J=9,1 Гц), 8,56 (1H,с).

(с)

3-(2-аминоэтилтио)-5-нитро-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (200 мг) получают из

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-нитро-1,2- бензизоксазола (250 мг) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (с).

Температура плавления: 183-186 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3013, 2971, 2892, 1619, 1594, 1530;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 3,26 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,59 (2H, т, J=7,1 Гц), 8,03 (1H, д, J=9,1 Гц), 8,24 (3H, шир.с), 8,56 (1H, д, J=9,1 Гц), 8,72 (1H,с).

Пример 36.

3-(2-аминоэтилтио)-5-амино-1,2-бензизоксазолдигидрохлорид

(а)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-амино-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (140 мг) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-нитро-1,2-бензизоксазола (150 мл) в результате реакций и обработок по способу примера 32 (а).

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 1,43 (9H,с), 3,37 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,57 (2H, тд, J= 6,2 Гц, J=6,2 Гц), 3,91 (2H, шир.с), 5,03 (1H, шир.с), 6,77 (1H,с), 6,94 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,7 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтилтио)-5-амино-1,2-бензизоксазолдигидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (200 мг) получают из

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-амино-1,2- бензизоксазола (200 мг) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (с).

Температура плавления: 201-205 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3045, 3021, 2964, 2885, 1628, 1582, 1494;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 3,26 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,35-4,85 (2H, шир. с), 3,55 (2H, т, J=7,0 Гц), 7,54 (1H, д, J= 6,5 Гц), 7,56 (1H,с), 7,90 (1H, д, J=6,5 Гц), 8,24 (3H, шир.с).

Пример 37.

3-(2-аминоэтоккси)-1,2-нафто[2,3-е]изоксазол гидрохлорид

(а) 3-гидрокси-1,2-нафто[2,3-е] изоксазол

Указанное в заглавии соединение (3,1 г, 31%) получают из 3-гидрокси-2- нафтойной кислоты (10,0 г) в результате реакций и обработок по способу примеров 1(а), 1(б) и 1(с).

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3044, 3001, 2940, 2869, 2824, 2746, 2696, 2661, 2623, 1770, 1645, 1618, 1598, 1573, 1521;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 7,45-7,65 (2H,м), 8,01 (1H,с), 8,04 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,15 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,43 (1H, с), 12,67 (1H, шир. с).

(b) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этоккси)-1,2-нафто-[2,3-е] изоксазол

Указанное в заглавии соединение (0,59 г, 72%) получают из 3-гидрокси-1,2-нафто[2,3-е] изоксазола (0,46 г) и 2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этанола в результате реакций и обработок по способу примера 1 (е).

Температура плавления: 148-149 °С;

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> = см<sup>-1</sup>: 3314, 1707, 1643, 1545, 1535;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 1,47 (9H,с), 3,70 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,59 (2H, т, J=5,1 Гц), 5,01 (1H, шир.с), 7,33-7,60 (2H,м), 7,81 (1H,с), 7,94 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,00

(1H, д, J=8,4 Гц), 8,22 (1H,с).

(с)

3-(2-аминоэтокси)-1,2-нафто[2,3-е]изоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,40 г, 99%) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-1,2-нафто-[2,3-е] изоксазола (0,50 г) в результате реакций и обработок по способу примера 1(f).

Температура плавления: 207-213 °С (с разложением),

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3300-2400, 1641, 1615, 1545, 1516, 1505;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,39 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,71 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,50-7,70 (2H,м), 8,09 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,13 (1H,с), 8,18 (1H, д, J= 8,4 Гц), 8,36 (3H, шир.с), 8,47 (1H,с).

Пример 38.

3-(2-аминоэтилтио)-5-хлор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-хлор-1,2- бензизоксазол.

Указанное в заглавии соединение (0,63 г, 62%) получают из 3,5-дихлор-1,2-бензизоксазола (0,53 г) в результате реакций и обработок по способу примера 26 (b).

Температура плавления: 95-96 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3283, 1687, 1523;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,44 (9H,с), 3,42 (2H, т, J=6,3 Гц), 3,58 (2H, кв, J=6,3 Гц), 4,98 (1H, шир.с), 7,47 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,52 (1H, дд, J=8,8 Гц, J=1,5 Гц), 7,57 (1H, д, J=1,5 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтилтио)-5-хлор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,41 г, 97%) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-хлор-1,2-бензизоксазола (0,52 г) в результате реакций и обработок по способу примера 22 (с).

Температура плавления: 201-206 °С (с разложением),

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3300-2400, 1588, 1524;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,24 (2H, кв, J=7,0 Гц), 3,55 (2H, т, J=7,0 Гц), 7,75 (1H, дд, J=8,9 Гц, J=2,0 Гц), 7,83 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,95 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,23 (3H, шир, с).

Пример 39.

3-(2-аминоэтилтио)-5-фтор-4-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-фтор-4-метил-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (0,10 г, 91%) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-фтор-1,2-бензизоксазола (0,11 г) в результате реакций и обработок по способу примера 17(b).

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,44 (9H,с), 2,55 (3H,с), 3,42 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,58 (2H, тд, J=6,1 Гц, J=6,1 Гц), 5,02 (1H, шир.с), 7,19-7,34 (2H,м).

(b)

3-(2-аминоэтилтио)-5-фтор-4-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,07 г)

получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-фтор-4-метил-1,2-бензизоксазола (0,09 г) в результате реакций и обработок по способу примера 1(f).

Температура плавления: 209-212 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3103, 2963, 2901, 1499;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 2,53 (3H,с), 3,26 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,55 (2H, т, J=6,9 Гц), 7,53-7,65 (2H,м), 8,20 (3H, шир. с).

Пример 40.

3-(2-аминоэтилтио)-5-фтор-4-циано-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-фтор-4-карбамоил-1,2-бензизоксазол.

3-(2-(N-трет.-

бутоксикарбониламино)этилтио)-5-фтор-4-карбоксокси-1,2-бензизоксазол (0,25 г, 74%) получают из

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-фтор-1,2-бензизоксазола (0,30 г) в результате реакций и обработок по способу примера 18 (а).

Затем указанное в заглавии соединение (0,16 г, 70%) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-фтор-4-карбоксокси-1,2- бензизоксазола (0,23 г) в результате реакций и обработок по способу примера 18 (b).

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,43 (9H,с), 3,35 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,58 (2H, тд, J=6,1 Гц, J=6,1 Гц), 5,03 (1H, шир.с), 6,02 (1H, шир.с), 6,29 (1H, шир. с), 7,37 (1H, т, J=8,9 Гц), 7,62 (1H, дд, J=3,8 Гц, J=8,9 Гц).

(b) 3-(2-(N-трет.-

бутоксикарбониламино)этилтио)-5-фтор-4-циано-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (0,12 г, 92%) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-фтор-4-карбамоил-1,2- бензизоксазола (0,14 г) в результате реакций и обработок по способу примера 19 (а).

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,45 (9H,с), 3,46 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,60 (2H, тд, J=6,0 Гц, J=6,0 Гц), 4,97 (1H, шир.с), 7,45 (1H, т, J=8,9 Гц), 7,77 (1H, дд, J=3,9 Гц, J=8,9 Гц).

(с)

3-(2-аминоэтилтио)-5-фтор-4-циано-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,09 г) получают из

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-фтор-4-циано-1,2- бензизоксазола (0,11 г) в результате реакций и обработок по способу примера 1(f).

Температура плавления: 215-219 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3436, 3090, 3005, 1494;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,27 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,59 (2H, т, J=6,9 Гц), 7,94 (1H, т, J=9,4 Гц), 8,19 (3H, шир. с), 8,30 (1H, дд, J=3,9 Гц, J= 9,4 Гц).

Пример 41.

3-(2-аминоэтокси)-7-метокси-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-метокси- 1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (0,39 г, 63%) получают из

3-гидрокси-7-метокси-1,2-бензизоксазола (0,33 г) в результате реакций и обработок по способу примера 1(е).

Температура плавления: 98-99 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3348, 1708, 1683, 1624, 1615, 1542, 1533, 1509;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,c), 3,64 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,03 (3H, c), 4,51 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,97 (1H, шир.с), 6,95-7,00 (1H,m), 7,15-7,20 (2H,m).

(b)

3-(2-аминоэтоксид)-7-метокси-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,23 г, 96%) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этоксид)-7-метокси-1,2-бензизоксазола (0,30 г) в результате реакций и обработок по способу примера 1(f).

Температура плавления: 208-213 °С (с разложением);

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,30 (2H, т, J=5,1 Гц), 3,97 (3H, c), 4,61 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,20-7,25 (1H,m), 7,30-7,35 (2H,m), 8,29 (3H, шир.с).

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3022, 2983, 2909, 2840, 1627, 1614, 1546, 1509;

Пример 42.

3-(2-аминоэтоксид)-5-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(a)

5-бром-3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этоксид)-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (4,80 г, 67%) получают из 5-бром-3-гидрокси-1,2-бензизоксазола (4,30 г) и 2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этанола в результате реакций и обработок по способу примера 13(e).

Температура плавления: 123-124 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  мд: 3313, 1699, 1683, 1611, 1545;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,c), 3,64 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,50 (2H, т, J= 5,1 Гц), 4,92 (1H, шир.с), 7,33 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,62 (1H, дд, J = 8,9; 1,9 Гц), 7,80 (1H, д, J=1,9 Гц).

(b)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этоксид)-5-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (0,27 г, 29%) получают из 5-бром-3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этоксид)-1,2-бензизоксазола (1,00 г) в результате реакций и обработок по способу примера 22 (b).

Температура плавления: 154-155 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3326, 1720, 1702, 1687, 1629, 1611, 1547;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,c), 3,66 (2H, кв, J=5,1 Гц), 3,96 (3H, c), 4,53 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,97 (1H, шир.с), 7,47 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,24 (1H, дд, J=8,8 Гц, J=1,6 Гц), 8,41 (1H, д, J=1,6 Гц).

(c)

3-(2-аминоэтоксид)-5-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,16 г, 98%) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этоксид)-5-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазола (0,20 г) в реакциях и обработках по способу примера 22 (c).

Температура плавления: 211-213 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3300-2400, 1718, 1625, 1610, 1544;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,37 (2H, кв, J=5,1 Гц), 3,91 (3H,c), 4,63 (2H, т, J= 5,1 Гц), 7,80 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,26 (1H, дд, J=8,8 Гц, J=1,6 Гц), 8,44 (1H, д, J=1,6 Гц).

Пример 43.

3-(2-аминоэтоксид)-5-метиламино-1,2-бензизоксазолдигидрохлорид и

3-(2-аминоэтоксид)-5-диметиламино-1,2-бензизоксазолдигидрохлорид

(a) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этоксид)-5-метиламино-1,2-бензизоксазол и 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)-этоксид)-5-диметиламино-1,2-бензизоксазол

К раствору 5-амино-3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этоксид)-1,2-бензизоксазола (0,88г) в 10 мл тетрагидрофурана добавляют боргидрид натрия (0,66 г) при перемешивании при 5°С. Прикапывают 37% водный раствор формальдегида (0,99 г) и 3М серную кислоту (1,0 мл) в 10 мл тетрагидрофурана, и перемешивают в течение 15 минут при 5°С. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 часа реакционную смесь охлаждают до 5°С и добавляют 37% водный раствор формальдегида (3,0 г) и боргидрид натрия (0,66 г) и перемешивают при той же температуре в течение 30 минут.

Реакционную смесь выливают в ледяную воду (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (дважды по 50 мл). Органический слой сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем, элюируя смесью циклогексан/этилацетат (4: 1) до получения

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этоксид)-5-метиламино-1,2-бензизоксазола (0,49 г, 53%) и 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этоксид)-5-диметиламино-1,2-бензизоксазола (0,14 г, 15%).

Результаты для

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этоксид)-5-метиламино-1,2-бензизоксазола:

Температура плавления: 122-123 °С; ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3392, 5317, 1695, 1673, 1636, 1611, 1548, 1538, 1523;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,c), 2,88 (3H,c), 3,64 (2H, кв, J=5,1 Гц), 3,79 (1H, шир.с), 4,49 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,99 (1H, шир.с), 6,64 (1H, д, J= 2,3 Гц), 6,87 (1H, дд, J=8,9 Гц, J=2,3 Гц), 7,23 (1H, д, J=8,9 Гц).

Результаты для 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этоксид)-5-диметиламино-1,2-бензизоксазола:

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3387, 2979, 2934, 1703, 1547, 1526, 1507; ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,c), 2,97 (6H,c), 3,65

(2H, м), 4,49 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,99 (1H, шир.с), 6,78 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,10 (1H, дд, J=9,2 Гц, J=2,4 Гц), 7,30 (1H, д, J=9,2 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтоксид)-5-метиламино-1,2-бензизоксазолдигидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,27 г,

99%) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-метил-амино-1, 2-бензизоксазола (0,30 г) в результате реакций и обработок по способу примера 1(f).

Температура плавления: 240-250 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3030, 2961, 2889, 2841, 2756, 2720, 2683, 2646, 2609, 2579, 2535, 2506, 2479, 2421, 2379, 1623, 1604, 1567, 1544, 1528;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 2,84 (3H,c), 3,34 (2H, кв, J= 5,1 Гц), 4,61 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,43 (1H, шир.с), 7,49 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,64 (1H, д, J= 8,9 Гц), 8,34 (3H, шир.с).

(с)

3-(2-аминоэтокси)-5-диметиламино-1,2-бензизоксазолдигидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают из

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-диметиламино-1, 2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 1(f).

Температура плавления: 150-160 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3500-3200, 3100-2800, 2700- 2400, 1626, 1551, 1467, 1434;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,06 (6H,c), 3,34 (2H, дд, J= 10,6 Гц, J=5,5 Гц), 4,62 (2H, т, J=5,5 Гц), 7,8- 7,5 (3H,м), 8,37 (2H, шир.с).

Пример 44.

3-(2-аминоэтокси)-5-диформетокси-1,2-бензизоксазолдигидрохлорид

(а)

5-гидрокси-3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-1,2- бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (0,60 г, 62%) получают из 3,5-дигидрокси-1,2-бензизоксазола (0,50 г) в реакциях и обработках по способу примера 1(е).

Температура плавления: 152-153 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3286, 1672, 1543, 1529;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,38 (9H,c), 3,40 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,34 (2H, т, J=5,1 Гц), 6,88 (1H, д, 2,5 Гц), 7,08 (1H, дд, J=8,9 Гц, J=2,5 Гц), 7,42 (1H, д, J=8,9 Гц), 9,68 (1H,c).

(b)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-диформетокси-1,2- бензизоксазол

К раствору 5-гидрокси-3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-1, 2-бензизоксазола (100 мг) в 4 мл диметилформамида добавляют метоксид натрия (90 мг), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут, затем вводят газообразный хлордиформетан в течение 20 минут. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (30 мл), экстрагируют этилацетатом (дважды по 30 мл) и объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем, элюируя смесью циклогексан/этилацетат (9:1) до получения указанного в заглавии соединения (19 мг, 16%) в виде бесцветного порошка.

Температура плавления: 155-156 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3322, 1699, 1683, 1541;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,c), 3,65 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,51 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,94 (1H, шир.с), 6,52 (1H, т, J=73,4 Гц), 7,30-7,50 (3H,м).

(с)

3-(2-аминоэтокси)-5-диформетокси-1,2-бензизоксазолдигидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (20 мг, 95%) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)

этокси)-5-диформетокси-1,2-бензизоксазола (25 мг) в результате реакций и обработок по способу примера 1(f).

Температура плавления: 162-164 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3300-2400, 1618, 1599, 1544, 1497;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,34 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,63 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,62 (1H, шир.с), 7,27 (1H, д, J=76,6 Гц), 7,54 (1H, дд, J=9,0 Гц, J= 2,3 Гц), 7,58 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,29 (3H, шир.с).

Пример 45.

3-(2-аминоэтокси)-7-амино-1,2-бензизоксазолдигидрохлорид

(а) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этокси)-7-нитро-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (2,20 г, 68%) получают из 3-гидрокси-7-нитро-1,2-бензизоксазола (1,80 г) в результате реакций и обработок по способу примера 1(е).

Температура плавления: 116-117 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3359, 3307, 1718, 1700, 1691, 1628, 1604, 1553;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,c), 3,67 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,57 (2H, т, J= 5,1 Гц), 4,93 (1H, шир.с), 7,46 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,99 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,41 (1H,д, J=8,1 Гц).

(b) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этокси)-7-амино-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (1,26 г, 93%) получают из 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этокси)-7-нитро-1,2-бензизоксазола (1,50 г) в результате реакций и обработок по способу примера 32 (а).

Температура плавления: 107-108 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3438, 3349, 1700, 1640, 1604;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,c), 3,64 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,03 (2H, с), 4,50 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,98 (1H, шир.с), 6,79 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,00 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,07 (1H, т, J=7,9 Гц).

(с)

3-(2-аминоэтокси)-7-амино-1,2-бензизоксазолдигидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,23 г, 98%) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-амино-1,2-бензизоксазола (0,26 г) в результате реакций и обработок по способу примера 1(f).

Температура плавления: 185-195 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3300-2400, 3026, 2870, 2583, 1640, 1611, 1582, 1553,

1525, 1509;

ЯМР спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ мд: 3,33 (2Н, кв, J=5,1 Гц), 4,59 (2Н, т, J=5,1 Гц), 6,88 (1Н, д, J=7,9 Гц), 6,97 (1Н, д, J=7,9 Гц), 7,10 (1Н, т, J=7,9 Гц), 8,33 (3Н, шир.с).

Пример 46.

3-(2-аминоэтокси)-7-карбокси-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,036 г, 14%) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-1,2-бензизоксазола (0,28 г) в результате реакций и обработок по способу примера 18 (а), затем в результате реакций и обработок по способу примера 1(ф).

Температура плавления: 123-126 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3140, 3081, 3024, 2960, 2896, 1714, 1620, 1615, 1553, 1548, 1495;

ЯМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ мд: 3,36 (2Н, т, J=5,1 Гц), 4,65 (2Н, т, J=5,1 Гц), 7,53 (1Н, т, J=7,1 Гц), 8,05 (1Н, д, J=7,1 Гц), 8,18 (1Н, д, J=7,1 Гц), 8,32 (3Н, шир.с.).

Пример 47.

3-(2-аминоэтокси)-5-гидрокси-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,16 г, 97%) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-гидрокси-1,2-бензизоксазола (0,20 г) в результате реакций и обработок по способу примера 1(ф).

Температура плавления: 205-209 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3467, 3388, 3112, 3024, 2932, 1617, 1541, 1528, 1503;

ЯМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ мд: 3,32 (2Н, т, J=5,1 Гц), 4,57 (2Н, т, J=5,1 Гц), 7,01 (1Н, д, J=2,5 Гц), 7,13 (1Н, дд, J=9,0 Гц, J=2,5 Гц), 7,45 (1Н, д, J=9,0 Гц), 8,26 (3Н, шир.с), 9,84 (1Н, с).

Пример 48.

3-(2-аминоэтокси)-5-ацетокси-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 5-ацетокси-3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-1,2-бензизоксазол

К раствору

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-гидрокси-1,2-бензизоксазола (100 мг) в 5 мл тетрагидрофурана добавляют триэтиламин (44 мг) и ацетилхлорид (34 мг) при перемешивании при 5°С, затем перемешивают при той же температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (40 мл), экстрагируют этилацетатом (дважды по 40 мл), и объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем, элюируя смесью циклогексан/этилацетат (9:1), до получения указанного в заглавии соединения (101 мг, 88%) в виде бесцветного порошка.

Температура плавления: 108-110 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3346, 1767, 1705, 1626, 1618, 1541, 1529;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 1,46 (9Н,с), 2,34 (3Н,с), 3,63 (2Н, кв, J=5,1 Гц), 4,50 (2Н, т, J=5,1 Гц), 4,94 (1Н, шир.с), 7,25

(1Н, дд, J=9,0 Гц, J=2,2 Гц), 7,39 (1Н, д, J=2,2 Гц), 7,43 (1Н, д, J=9,0 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-5-ацетокси-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (59 мг, 98%) получают из 5-ацетокси-3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-1,2-бензизоксазола (80 мг) в результате реакций и обработок по способу примера 1(ф).

Температура плавления: 168-170 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3064, 3002, 2962, 2891, 2741, 1748, 1726, 1618, 1592, 1545, 1510;

ЯМР спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ мд: 2,31 (3Н,с), 3,31 (2Н, кв, J=5,1 Гц), 4,62 (2Н, т, J=5,1 Гц), 7,46 (1Н, дд, J=9,0 Гц, J=2,2 Гц), 7,55 (1Н, д, J=2,2 Гц), 7,71 (1Н, д, J=9,0 Гц), 8,27 (3Н, шир.с).

Пример 49.

3-(2-аминоэтокси)-7-метиламино-1,2-бензизоксазол дигидрохлорид

(а)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-метиламино-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (0,12 г, 13%) получают из 7-амино-3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-1,2-бензизоксазола (0,88г) в результате реакций и обработок по способу примера 43(а).

Температура плавления: 162-164 °С;

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3346, 3312, 1709, 1639, 1626, 1550, 1514;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 1,46 (9Н,с), 2,99 (3Н, д, J=5,0 Гц), 3,63 (2Н, кв, J=5,1 Гц), 3,63 (1Н, кв, J=5,0 Гц), 4,49 (2Н, т, J=5,1 Гц), 4,98 (1Н, шир.с), 6,64 (1Н, д, J=7,8 Гц), 6,92 (1Н, д, J=7,8 Гц), 7,15 (1Н, т, J=7,8 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-7-метиламино-1,2-бензизоксазол дигидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают (72 мг, 99%) из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-метиламино-1,2-бензизоксазола (80 мг) в результате реакций и обработок по способу примера 1(ф).

Температура плавления: 171-181 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3026, 2965, 2912, 2866, 2786, 2730, 2638, 2600, 1573, 1546, 1504;

ЯМР спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ мд: 2,82 (3Н,с), 3,33 (2Н, кв, J=5,1 Гц), 4,59 (2Н, т, J=5,1 Гц), 6,65 (1Н, д, J=7,9 Гц), 6,89 (1Н, д, J=7,9 Гц), 7,16 (1Н, т, J=7,9 Гц), 8,34 (3Н, шир.с).

Пример 50.

5-амино-3-(2-аминоэтокси)-1,2-бензизоксазол дигидрохлорид

(а) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этокси)-5-нитро-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (3,60 г, 74%) получают из 3-гидрокси-5-нитро-1,2-бензизоксазола (2,70 г) в результате реакций и обработок по способу примера 1(е).

Температура плавления: 136-137 °С;

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3346, 1688, 1624, 1555, 1531;



ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  мд: 1,46 (9H,c), 3,67 (2H, кв,  $J=5,1$  Гц), 4,55 (2H, т,  $J=5,1$  Гц), 4,95 (1H, шир.с), 7,56 (1H, д,  $J=9,2$  Гц), 8,46 (1H, дд,  $J=9,2$  Гц,  $J=2,2$  Гц), 8,62 (1H, д,  $J=2,2$  Гц).

(b)

5-амино-3-(2-(N-т.-бутоксикарбониламино)этоксид)-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (1,65 г, 91%) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этоксид)-5-нитро-1,2-бензизоксазола (2,00 г) в результате реакций и обработок по способу примера 32(a).

Температура плавления: 134-135 °C;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$   $\text{см}^{-1}$ : 3470, 3442, 3384, 3360, 3325, 3276, 1699, 1639;

ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  мд: 1,46 (9H,c), 3,63 (2H, кв,  $J=5,1$  Гц), 3,70 (2H, с), 4,47 (2H, т,  $J=5,1$  Гц), 4,95 (1H, шир.с), 6,83 (1H, д,  $J=2,7$  Гц), 6,92 (1H, дд,  $J=8,9$  Гц,  $J=2,7$  Гц), 7,23 (1H, д,  $J=8,9$  Гц).

(c)

5-амино-3-(2-аминоэтоксид)-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,21 г, 99%) получают из 5-амино-3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этоксид)-1,2-бензизоксазола (0,24 г) в реакциях и обработках по способу примера 1(f).

Температура плавления: 182-202 °C (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$   $\text{см}^{-1}$ : 3428, 3379, 2963, 2859, 2726, 2665, 2581, 1656, 1637, 1628, 1609, 1549, 1507;

ЯМР спектр ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  мд: 3,46 (2H, кв,  $J=5,1$  Гц), 4,63 (2H, т,  $J=5,1$  Гц), 7,57 (1H, дд,  $J=8,9$  Гц,  $J=2,0$  Гц), 7,67 (1H, д,  $J=2,0$  Гц), 7,93 (1H, д,  $J=8,9$  Гц), 8,35 (3H, шир.с)

Пример 51.

3-(2-аминоэтоксид)-4,7-диметил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(a) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этоксид)-4,7-диметил-1,2-бензизоксазол

К раствору 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этоксид)-7-метил-1,2-бензизоксазола (0,15 г) в 5 мл тетрагидрофурана добавляют бутиллитий (0,7 мл, 1,6 М раствор в гексане) по каплям при перемешивании при -70 °C в атмосфере азота, полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем температуру повышают до 0 °C. После охлаждения реакционной смеси до -70 °C добавляют метилиодид (0,11 г) и температуре дают повыситься до 0 °C. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (40 мл), экстрагируют этилацетатом (дважды по 40 мл), и объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем, элюируя смесью циклогексан/этилацетат (9:1) до получения указанного в заглавии соединения (0,12 г, 80%) в виде бесцветного порошка.

Температура плавления: 78-79 °C;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$   $\text{см}^{-1}$ : 3352, 1694, 1604, 1543, 1517;

ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  мд: 1,45 (9H,c), 2,44 (3H,c), 2,56 (3H,c), 4,26 (2H, кв,  $J=5,1$  Гц), 4,49 (2H, т,  $J=5,1$  Гц), 4,90 (1H, шир.с), 6,89 (1H, д,  $J=7,3$  Гц), 7,15 (1H, д,  $J=7,3$  Гц).

(b)

3-(2-аминоэтоксид)-4,7-диметил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,08 г) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этоксид)-4,7-диметил-1,2-бензизоксазола (0,10 г) в результате реакций и обработок по способу примера 1(f).

Температура плавления: 222-225 °C (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$   $\text{см}^{-1}$ : 3300-2400, 1601, 1561, 1542, 1511;

ЯМР спектр ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  мд: 2,40 (3H,c), 2,57 (3H,c), 3,35 (2H, т,  $J=5,1$  Гц), 4,60 (2H, т,  $J=5,1$  Гц), 7,01 (1H, д,  $J=7,3$  Гц), 7,31 (1H, д,  $J=7,3$  Гц), 8,31 (3H, шир.с).

Пример 52.

3-(2-аминоэтоксид)-4-метокси-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(a) Метил-2-фтор-6-метоксибензоат

К раствору 6-фторсалициловой кислоты (5,00 г) в 50 мл диметилформамида (50 мл) добавляют безводный карбонат калия (6,00 г) и 6,0 мл метилиолида при перемешивании при комнатной температуре, затем интенсивно перемешивают в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляют эфиром, промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривают при пониженном давлении до получения указанного в заглавии соединения (5,80 г, 98%) в виде масла.

ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  мд: 3,86 (3H,c), 3,93 (3H, с), 6,70-6,80 (2H,м), 7,28-7,37 (1H,м).

(b) 2-фтор-6-метоксибензгидроксамовая кислота

Указанное в заглавии соединение (44%) получают из метил-2-фтор-6-

метоксибензоата и гидросиламингидрохлорида в результате реакций и обработок по способу примера 1(b).

ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  мд: 3,92 (3H,c), 6,75-6,86 (2H,м), 7,35-7,45 (1H,м).

(c)

3-Гидрокси-4-метокси-1,2-бензизоксазол 2-фтор-6-метоксибензгидроксамовую кислоту (2,55 г) и гидроксид калия (4,50 г) растворяют в 25 мл бутанола и кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов. После завершения реакции реакционную смесь подкисляют, экстрагируют этилацетатом, и полученный экстракт промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток перекристаллизовывают из изопропилового эфира до получения указанного в заглавии соединения (2,05 г, 90%).

Температура плавления: 183-185 °C;

ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  мд: 4,02 (3H,c), 6,65 (1H, д,  $J=8,2$  Гц), 6,99 (1H, д,  $J=8,2$  Гц), 7,50 (1H, т,  $J=8,2$  Гц).

(d) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этоксид)-4-метокси-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (81%) получают из

3-гидрокси-4-метокси-1,2-бензизоксазола в

результате реакций и обработок по способу примера 1(е).

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 1,46 (9H,с), 3,65 (2H,м), 3,96 (3H,с), 4,50 (2H, т, J=5,1 Гц), 5,06 (1H, ш.с), 6,61 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,02 (1н, д, J= 8,2 Гц), 7,43 (1H, т, J=8,2 Гц).

(е)

3-(2-аминоэтокси)-4-метокси-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (82%) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-метокси-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 1(ф).

Температура плавления: 193-197 °С;

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3435, 3220, 2960, 1630, 1615, 1535, 1505;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 3,34 (2H, т, J=5,2 Гц), 3,92 (3H,с), 4,60 (2H, т, J=5,2 Гц), 6,86 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,17 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,58 (1H, т, J=8,4 Гц).

Пример 53.

3-(2-аминоэтокси)-4-метокси-7-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-метокси-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 51 (а), а затем по способу примера 1(ф).

Температура плавления: 208-211 °С;

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3160, 2840, 1640, 1620, 1540, 1520, 1510;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 2,35 (3H,с), 3,33 (3H, т, J=5,4 Гц), 3,89 (3H, с), 4,59 (2H, т, J=5,4 Гц), 6,75 (1H, д, J= 8,1 Гц), 7,37 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,30 (3H, шир.с).

Пример 54.

3-(2-аминоэтокси)-4-фтор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 2,6-дифторбензгидроксамовая кислота  
Указанное в заглавии соединение получают с 65% выходом из метил-2,6-дифторбензоата и гидроксилламингидрохлорида в результате реакций и обработок по способу примера 1(б).

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 7,14-7,25 (2H,м), 7,50-7,60 (1H, м), 9,40 (1H, шир.с), 11,15 (1H, шир.с).

(б) 3-гидрокси-4-фтор-1, 2-бензизоксазол.

Указанное в заглавии соединение (36%) получают из 2,6- дифторбензгидроксамовой кислоты в результате реакций и обработок по способу примера 52(с).

Температура плавления: 175-178 °С;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 7,09 (1H, т, J=8,5 Гц), 7,40 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,57-7,65 (1H,м).

(с)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-фтор-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (67%) получают из 3-гидрокси-4-фтор-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 1(е).

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 1,47 (9H,с), 3,65 (2H,м), 4,51 (2H,т, J=5,1 Гц), 4,90-5,06 (1H, шир.с), 6,91 (1H, т, J= 8,5 Гц), 7,23 (1H, т, J=8,5 Гц), 7,44-7,52 (1H,м).

(д)

3-(2-аминоэтокси)-4-фтор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (75%)

получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-фтор-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 1(ф).

Температура плавления: 230-233 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3435, 2970, 1635, 1620, 1545, 1520, 1510;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 3,34 (2H, т, J=5,2 Гц), 4,66 (2H, т, J=5,2 Гц), 7,21 (1H, т, J =8,3 Гц), 7,53 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,68-7,74 (1H, м), 8,35 (3H, шир.с).

Пример 55.

3-(2-аминоэтокси)-4-фтор-5-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид  
3-(2-аминоэтокси)-4-фтор-7-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

3-(2-аминоэтокси)-4-фтор-5-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид  
3-(2-аминоэтокси)-4-фтор-7-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-фтор-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 51(а), а затем по способу примера 1(ф).

(а) Данные для 3-(2-аминоэтокси)-4-фтор-5-метил-1,2-бензизоксазол- гидрохлорида;

Температура плавления: 201-208 °С;

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3430, 3305, 2840, 1645, 1615, 1540, 1515;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 2,32 (3H,с), 3,34 (2H, кв, J=5,0 Гц), 4,64 (2H, т, J=5,0 Гц), 7,42 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,60 (1H, т, J=8,4 Гц), 8,27 (3H, шир.с).

(б) Данные для

3-(2-аминоэтокси)-4-фтор-7-метил-1,2-бензизоксазолгидрохлорида;

Температура плавления: 196-202 °С;

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 2975, 1635, 1550, 1520;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 2,42 (3H,с), 3,35 (2H, т, J=5,2 Гц), 4,65 (2H, т, J=5,2 Гц), 7,10 (1H, т, J=8,9 Гц), 7,47-7,51 (1H, м), 8,32 (3H, шир. с).

Пример 56.

3-(2-аминоэтилтио)-5-хлор-7-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-хлор-7-метил- 1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (0,13 г, 62%) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-хлор-1,2-бензизоксазола (0,20 г) в результате реакций и обработок по способу примера 17 (б).

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 1,44 (9H,с), 2,51 (3H,с), 3,40 (2H, т, J=6,3 Гц), 3,58 (2H, кв, J=6,3 Гц), 5,07 (1H, шир.с), 7,29 (1H,с), 7,36 (1H,с).

(б)

3-(2-аминоэтилтио)-5-хлор-7-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,10 г, кол) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)

этиламино)-5-хлор-7-метил-1,2-бензизоксазол а (0,12 г) в результате реакций и обработок по способу примера 1(ф).

Температура плавления: 205-208 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup> 2966, 2927, 2848, 2802, 1481;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 2,50 (3H,c), 3,23 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,53 (2H, т, J=6,9 Гц), 7,62 (1H,c), 7,74 (1H,c), 8,19 (3H, шир.c).

Пример 57.

3-(2-аминоэтилтио)-5-хлор-7-циано-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-хлор-7-карбоксии-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (0,42 г, 72%) получают из 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-хлор-1,2-бензизоксазола (0,51 г) в результате реакций и обработок по способу примера 18(а).

(b) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-хлор-7-карбамоил-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (0,17 г, 85%) получают из 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-хлор-7-карбоксии-1,2-бензизоксазола (0,20 г) в результате реакций и обработок по способу примера 18(б).

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3471, 3354, 3143, 1693, 1678;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 1,45 (9H,c), 3,45 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,59 (2H, кв, J= 6,1 Гц), 4,96 (1H, шир.c), 5,97 (1H, шир.c), 7,12 (1H, шир.c), 7,73 (1H,c), 8,34 (1H,c).

(с)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-хлор-7-циано-1,2- бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (0,13 г, 90%) получают из 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-хлор-7-карбамоил-1,2-бензизоксазола (0,15 г) в результате реакций и обработок по способу примера 19(а).

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3366, 2240, 1685;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 1,45 (9H,c), 3,46 (2H, т, J =6,2 Гц), 3,60 (2H, кв, J=6,2 Гц), 4,96 (1H, шир.c), 7,81 (1H,c), 7,84 (1H, c).

(d)

3-(2-аминоэтилтио)-5-хлор-7-циано-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,10 г, кол) получают из 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-хлор-7-циано-1,2-бензизоксазола (0,12 г) в результате реакций и обработок по способу примера 1(ф).

Температура плавления: 178-181 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3432, 3038, 2990, 2235, 1607, 1598, 1588;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 3,25 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,57 (2H, т, J=7,0 Гц), 8,23 (3H, шир.c), 8,42 (1H,c), 8,49 (1H, c).

Пример 58.

3-(2-аминоэтоксии)-5-хлорпиридо[3,2-d]изоксазол гидрохлорид

(а) Метил-2,5-дихлорникотинат.

2,5-дихлорникотиновой кислоты хлорид (5,0 г) растворяют в 30 мл метанола при перемешивании при охлаждении льдом, а затем перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток растворяют в эфире, и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Полученный

экстракт сушат над безводным сульфатом магния, и остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем, элюируя смесью циклогексан/этилацетат (30:1) до получения указанного в заглавии соединения (4,2 г, 86%).

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 3,98 (3H,c), 8,16 (1H,c), 8,48 (1H,c).

(b)

2,5-дихлорпиридин-3-карбогидроксамовая кислота

Указанное в заглавии соединение (3,3 г, 79%) получают из метил-2,5-дихлорникотината (4,2 г) в результате реакций и обработок по способу примера 10(б).

15

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3187, 3073, 3058, 2985, 2906, 2851, 1661, 1575, 1553;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 8,11 (1H,c), 8,58 (1H,c), 9,50 (1H,c), 11,40 (1H,c).

(с)

20

3-гидрокси-5-хлорпиридо[3,2-d]изоксазол

Указанное в заглавии соединение (0,82 г, 66%) получают из 2,5-дихлорпиридин-3-карбогидроксамовой кислоты (1,5 г) в результате реакций и обработок по способу примера 10(с).

25

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3193, 3166, 3069, 3055, 3003, 2919, 2821, 2783, 2734, 2689, 2633, 2587, 2550, 1697, 1615, 1602, 1554, 1508;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 8,40 (1H,c), 8,63 (1H,c), 12,90 (1H, шир.c).

30

(d) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этоксии)-5-хлорпиридо[3,2-d] изоксазол

Указанное в заглавии соединение (0,27 г, 73%) получают из

35

3-гидрокси-5-хлорпиридо[3,2-d] изоксазола (0,20 г) в результате реакций и обработок по способу примера 1(е).

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3360, 1709, 1701, 1599, 1537, 1525;

40

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 1,46 (9H,c), 3,64 (2H, кв, J=5,2 Гц), 4,52 (2H, т, J= 5,2 Гц), 4,90 (1H, шир.c), 8,03 (1H,c), 8,54 (1H, c).

(е)

3-(2-аминоэтоксии)-5-хлорпиридо[3,2-d]изоксазол гидрохлорид

45

Указанное в заглавии соединение (0,19 г) получают из

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этоксии)-5-хлорпиридо[3,2-d]изоксазола (0,21 г) в результате реакций и обработок по способу примера 1(ф).

50

Температура плавления: 225-230 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr) ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3065, 3036, 2978, 2900, 1604, 1598, 1535;

55

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>) δ мд: 3,34 (2H, т, J=5,0 Гц), 4,64

(2H, т, J=5,0 Гц), 8,25 (3H, шир.c), 8,50 (1H,c), 8,76 (1H, c).

Пример 59.

3-(2-аминоэтилтио)-5-хлорпиридо[3,2-d]изоксазол гидрохлорид

60

(а) 3,5-дихлорпиридо[3,2-d]изоксазол

Указанное в заглавии соединение (0,21 г, 73%) получают из 5-хлор-3-гидроксипиридо[3,2-d] изоксазола (0,27 г) в результате реакций и обработок по способу примера 16.

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>) δ мд: 8,08 (1H,c),

8,64 (1H,с).

(b)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-хлорпиридо [3,2-d]изоксазол

Указанное в заглавии соединение (0,12 г, 71%) получают из 3,5-дихлорпиридо[3,2-d]изоксазола (0,10 г) в реакциях и обработках по способу примера 26(b).

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3369, 1688, 1530;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,с), 3,44 (2H, т, J =6,3 Гц), 3,59 (2H, кв, J=6,3 Гц), 4,97 (1H, шир,с), 7,95 (1H, с), 8,57 (1H, с).

(с)

3-(2-аминоэтилтио)-5-хлорпиридо[3,2-d]изоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (0,08 г, колч.) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этилтио)-5-хлорпиридо- [3,2-d]изоксазола (0,10 г) в результате реакций и обработок по способу примера 1(f).

Температура плавления: 194-198 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3040, 3001, 2909, 1586, 1515;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,24 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,55 (2H, т, J=7,1 Гц), 8,17 (3H, шир.с), 8,69 (1H,с), 8,79 (1H, с).

3-(2-аминоэтокси)-4-метоксикарбонил-7-метил-1,2- бензизоксазол гидрохлорид

(а) 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси-4-метоксикарбонил-7-метил-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (91%) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-метил-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 22(b).

Температура плавления: 62-64 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3380, 1715, 1703, 1621, 1591, 1534, 1513;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H, с), 2,56 (3H, с), 3,66-7 (2H, кв), 3,97 (3H, с), 4,51 (2H, т, J=5,1 Гц), 5,33 (1H, шир. с), 7,35 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,78 (1H, д, J=7,6 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-4-метоксикарбонил-7-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (97%) получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-метоксикарбонил-7-метил-1,2- бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 17(с).

Температура плавления: 200-202 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3148, 3003, 2953, 1699, 1591, 1534, 1511;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 2,53 (3H, с), 3,34 (2H, т, J=5,1 Гц), 3,91 (3H, с), 4,61 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,59 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,76 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,19 (3H, шир. с).

Пример 61.

3-(2-аминоэтокси)-4-карбамоил-7-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 3-(2-(N-трет.-

бутоксикарбониламино)этокси)-4-карбамоил-7-метил-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (83%) получают из

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-метил-1,2-бензизоксазола в

результате реакций и обработок по способу примера 23(а).

Температура плавления: 140-141 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3451, 3351, 3199, 1705, 1675, 1618, 1585, 1539, 1525, 1509;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,43 (9H,с), 2,56 (3H,с), 3,70 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,61 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,94 (1H, шир. с), 5,89 (1H, шир.с), 7,41 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,80 (1H, шир,с), 8,06 (1H, д, J=7,6 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-4-карбамоил-7-метил-1,2-бензизоксазолгидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (99%) получают из

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-карбамоил-7-метил-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 17(с).

Температура плавления: 202-205 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3435, 3347, 3293, 3203, 2950, 1901, 1687, 1659, 1608, 1581, 1544, 1512;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 2,50 (3H,с), 3,34 (2H,т, J=5,1 Гц), 4,64 (2H, т, J= 5,1 Гц), 7,53 (2H,с), 7,64 (1H, шир.с), 7,92 (1H, шир.с), 8,22 (3H, шир.с).

Пример 62.

3-(2-аминоэтокси)-4-циано-7-метил-1,2-бензизоксазолгидрохлорид

(а) 3-(2-(N-трет.-

бутоксикарбониламино)этокси)-4-циано-7-метил-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение (95%) получают из

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-карбамоил-7-метил-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 24(а).

Температура плавления: 84-85 °С.

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3452, 3397, 2231, 1716, 1597, 1552, 1541, 1509;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,45 (9H,с), 2,59 (3H,с), 3,68 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,54 (2H, т, J=5,1 Гц), 5,10 (1H, шир.с), 7,40 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,54 (1H, д, J=7,4 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-4-циано-7-метил-1,2-бензизоксазолгидрохлорид

Указанное в заглавии соединение (96%) получают из

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-циано-7-метил-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 17(с).

Температура плавления: 208-211 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3099, 3036, 2966, 2908, 2873, 2850, 2754, 2733, 2232, 1598, 1542, 1514;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 2,56 (3H,с), 3,39 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,71 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,68 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,87 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,26 (3H, шир.с).

Пример 63.

3-(2-аминоэтокси)-7-метил-4-метилтио-1,2-бензизоксазолгидрохлорид

(а) 3-(2-(N-трет.-

бутоксикарбониламино)этокси)-7-метил-4-метилтио-1,2-бензизоксазол

К раствору 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-метил-1,2-бе

нзизоксазола (0,15 г) в 20 мл тетрагидрофурана добавляют бутиллитий (0,7 мл, 1,6 М раствор в гексане) по каплям при перемешивании при -70°C в атмосфере азота, а затем эту смесь перемешивают при той же температуре в течение 15 минут, затем добавляют диметилсульфид (0,11 г). Реакционную смесь выливают в ледяную воду (40 мл), и объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом магния, а затем фильтруют. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем, элюируя смесью циклогексан/этилацетат (9:1) до получения указанного в заглавии соединения (0,15 г, 88%) в виде бесцветного порошка.

Температура плавления: 85-86 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3376, 1699, 1627, 1589, 1549, 1533;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,c), 2,44 (3H,c), 2,53 (3H,c), 3,66 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,49 (2H, т, J=5,1 Гц), 5,07 (1H, шир.с), 6,86 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,22 (1H, д, J=7,5 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-7-метил-4-метилтио-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 94% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-метил-4-метилтио-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 17(c).

Температура плавления: 216-218 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 2940, 2917, 2883, 1629, 1593, 1541, 1508;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 2,39 (3H,c), 2,53 (3H,c), 3,34 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,61 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,03 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,41 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,26 (3H, шир.с).

Пример 64.

3-(2-аминоэтокси)-7-хлор-4-метил-1,2-бензизоксазолгидрохлорид

(a) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этокси)-7-хлор-4-метил-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение получают с 93% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-хлор-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 51(a).

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3355, 1691, 1605, 1551, 1536;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,45 (9H,c), 2,57 (3H,c), 3,65 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,50 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,87 (1H, шир.с), 6,94 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,37 (1H, д, J=7,8 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-7-хлор-4-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 98% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-хлор-4-метил-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 17(c).

Температура плавления: 215-218 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3194, 2967, 2892, 1606, 1540;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 2,60 (3H,c), 3,35 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,63 (2H, т, J=5,1

Гц), 7,18 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,66 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,24 (3H, шир.с).

Пример 65.

3-(2-аминоэтокси)-5,7-дихлор-4-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(a) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этокси)-5,7-дихлор-4-метил-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение получают с 95% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5,7-хлор-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 51(a).

Температура плавления: 109-111 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3354, 1697, 1616, 1552, 1528;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,c), 2,59 (3H,c), 3,63 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,50 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,93 (1H, шир.с), 7,58 (1H,c).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-5,7-дихлор-4-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 99% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5,7-дихлор-4-метил-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 17(c).

Температура плавления: 222-225 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3062, 2970, 2897, 2770, 1618, 1596, 1542, 1521;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 2,56 (3H,c), 3,38 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,62 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,90 (1H,c), 8,28 (3H, шир.с).

Пример 66.

3-(2-аминоэтокси)-7-карбамоил-5-хлор-1,2-бензизоксазолгидрохлорид

(a) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этокси)-7-карбамоил-5-хлор-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение с 88% выходом получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-хлор-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 18(a), а затем по способу примера 18(b).

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3428, 3375, 3297, 3187, 1691, 1658, 1620, 1560, 1531;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H, c), 3,66 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,53 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,94 (1H, шир.с), 5,99 (1H, шир.с), 7,08 (1H, шир.с), 7,80 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,31 (1H, д, J=2,1 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-7-карбамоил-5-хлор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 98% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-карбамоил-5-хлор-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 17(c).

Температура плавления: 232-237 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3450, 3339, 3290, 3238, 3164, 3082, 3047, 3011, 2952, 2878, 2847, 2818, 2766, 2688, 1672, 1626, 1608, 1594, 1547, 1520;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,47 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,63 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,94 (1H, шир.с), 7,97 (1H, шир.с), 8,03 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,05 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,33 (3H,

шир. с).

Пример 67.

3-(2-аминоэтокси)-5-хлор-7-циано-1,2-бенз  
изоксазолгидрохлорид

(а) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этокси)-5-хлор-7-циан  
о-1,2- бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение  
получают с 92% выходом из 3-(2- (N-трет.  
-бутоксикарбониламино)этокси)-5-хлор-7-карб  
амоил-1,2- бензизоксазола в результате  
реакций и обработок по способу примера  
24(а).

Температура плавления: 141-143 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3364, 2244,  
1684, 1609, 1547, 1527;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,45 (9H,с),  
3,62 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,53 (2H, т, J= 5,1  
Гц), 4,90 (1H, шир,с), 7,81 (1H, д, J=2,2  
Гц), 7,88 (1H, д, J=2,2 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-5-хлор-7-циано-1,2-бензизо  
ксазолгидрохлорид

Указанное в заглавии соединение  
получают с 94% выходом из 3-(2-(N-трет.-  
бутоксикарбониламино)этокси)-5-хлор-7-циан  
о-1,2- бензизоксазола в результате реакций и  
обработок по способу примера 17(с).

Температура плавления: 211-214 °С (с  
разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3070, 3047,  
2943, 2878, 2810, 2769, 2739, 2685, 2637,  
2243, 1611, 1586, 1548, 1507;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,34 (2H, т,  
J= 5,1 Гц), 4,65 (2H, т, J=5,1 Гц), 8,32  
(1H, д, J=2,2 Гц), 8,39 (3H, шир,с), 8,48  
(1H, д, J=2,2 Гц).

Пример 68.

3-(2-аминоэтокси-пиридо[2,3-d]изоксазол  
гидрохлорид

(а)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)пи  
ридо[2,3-d]изоксазол

Указанное в заглавии соединение  
получают с 63% выходом из  
3-гидроксипиридо[2,3-d] изоксазола в  
результате реакций и обработок по способу  
примера 1(е).

Температура плавления: 94-95 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3374, 3247,  
1754, 1698, 1678, 1587, 1529;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,44 (9H, с),  
3,68 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,59 (2H, т, J= 5,1  
Гц), 5,12 (1H, шир. с), 7,50 (1H, дл, J=8,6  
Гц, J=4,4 Гц), 7,81 (1H, дд, J=8,6 Гц, J=1,4  
Гц), 8,68 (1H, дд, J=4,4 Гц, J=1,4 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)пиридо[2,3-d]изоксазол  
гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение  
получают с 89% выходом из  
3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)  
этокси)пиридо[2,3-d] изоксазола в результате  
реакций и обработок по способу примера 1(ф).

Температура плавления: 217-222 °С (с  
разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3070, 3020,  
2980, 2911, 2870, 2783, 2700, 2658, 2601,  
1631, 1586, 1541;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,35 (2H, т,  
J=5,1 Гц), 4,72 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,73 (1H,  
дд, J=8,6 Гц, J=4,4 Гц), 8,21 (1H, д, J=8,6  
Гц), 8,32 (3H, шир. с), 8,73 (1H, д, J=4,4 Гц).

Пример 69.

3-(2-аминоэтокси)-4-(трифторметил)пирид  
о[3,2-d]изоксазол гидрохлорид

4-трифторметилникотиновую кислоту (5,00  
г) растворяют в растворе уксусной кислоты  
(20 мл) и 31% растворе перекиси водорода (5  
мл) и перемешивают при 100°С в течение 10  
часов. Растворитель выпаривают при  
пониженном давлении до получения  
указанного в заглавии соединения (5,40 г,  
колич.) в виде твердого вещества.

Температура плавления: 210-215 °С (с  
разложением);

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 7,61 (1H, д,  
J=6,9 Гц), 8,32 (1H, д, J=6,9 Гц), 8,56 (1H, с).

(b) 2-хлор-4-трифторметилникотиновой  
кислоты метиловый сложный эфир

Хлорокись фосфора (4,0 мл) и  
пятихлористый фосфор (4,0 г) добавляют к  
4-трифторметилникотиновой кислоты  
N-оксиду (2,00 г), и полученную смесь  
перемешивают при 100°С в течение 4 часов.  
Хлорокись фосфора выпаривают при  
пониженном давлении. К остатку добавляют  
метанол (30 мл) при охлаждении льдом, и  
перемешивают при комнатной температуре в  
течение 30 минут. После добавления к  
реакционной смеси водного бикарбоната  
натрия, pH доводят до щелочного значения,  
полученную смесь экстрагируют эфиром,  
промывают водой, экстракт сушат над  
безводным сульфатом магния. После  
фильтрации растворитель выпаривают при  
пониженном давлении, а остаток очищают на  
хроматографической колонке с силикагелем,  
элюируя смесью гексан/этилацетат (9:1) до  
получения указанного в заглавии соединения  
(310 мг, 14%) в виде масла.

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 4,01 (3H,с),  
7,54 (1H, д, J=5,3 Гц), 8,65 (1H, д, J=5,3 Гц).

(с)

3-гидрокси-4-трифторметилпиридо[3,2-d]изокс  
азол

Водный раствор (5 мл)  
гидроксиламингидрохлорида (450 мг) и  
гидроксида натрия (520 мг) добавляют к  
метиловому сложному эфиру  
2-хлор-4-трифторметилникотиновой кислоты  
(300 мг) при комнатной температуре, и  
полученную смесь перемешивают в течение 5  
дней при комнатной температуре. После  
добавления водного раствора соляной  
кислоты к реакционной смеси, pH доводят до  
кислотного значения, и полученную смесь  
экстрагируют этилацетатом. Объединенные  
экстракты сушат над безводным сульфатом  
натрия, растворитель выпаривают при  
пониженном давлении, а остаток  
перекристаллизовывают из этилацетата до  
получения указанного в заглавии соединения  
(180 мг, 67%) в виде твердого вещества.

Температура плавления: 196-202 °С;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 7,81 (1H, д,  
J=4,9 Гц), 8,88 (1H, д, J=4,9 Гц), 13,30  
(1H, шир.с).

(d) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этокси)-4-трифтормет  
илпиридо [3,2-d]изоксазола

Указанное в заглавии соединение  
получают с 75% выходом из  
3-гидрокси-4-трифторметилпиридо [3, 2-d]  
изоксазола и 2-(N-  
трет.-бутоксикарбониламино)этанола в  
результате реакций и обработок по способу

примера 1(е).

ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  мд: 1,45 (9H,c), 3,65 (2H, кв, J=5,2 Гц), 4,55 (2H, т, J=5,2 Гц), 4,90 (1H, шир.с), 7,56 (1H, д, J=4,9 Гц), 8,77 (1H, д, J= 4,9 Гц).

(е)

3-(2-аминоэтокси)-4-трифторметилпиридо[3,2-d]изоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 96% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-трифторметилпиридо[3,2-d] изоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 1(f).

Температура плавления: 203-207 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$   $\text{см}^{-1}$ : 3100, 2970, 1600, 1540;

ЯМР спектр ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  мд: 3,34 (2H, т, J=5,5 Гц), 4,71 (2H, т, J=5,5 Гц), 7,94 (1H, д, J=4,8 Гц), 8,26 (3H, шир.с), 8,97 (1H, д, J=4,8 Гц).

Пример 70.

3-(2-аминоэтокси)-7-трифторметил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 2-фтор-3-трифторметилбензойной кислоты метиловый сложный эфир

Указанное в заглавии соединение получают в виде масла из 2-фтор-3-трифторметилбензойной кислоты в результате реакций и обработок по способу примера 52(а).

ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  мд: 3,96 (3H,c), 7,31 (1H, т, J=5,0 Гц), 7,79 (1H, т, J=5,0 Гц), 8,18 (1H, т, J=5,0 Гц).

(b)

2-фтор-3-трифторметилбензгидроксамовая кислота

Указанное в заглавии соединение получают из 2-фтор-3-трифторметилбензойной кислоты метилового сложного эфира в результате реакций и обработок по способу примера 52(b).

ЯМР спектр ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  мд: 7,46 (1H, т, J=5,0 Гц), 7,82 (2H,м).

(с)

3-гидрокси-7-трифторметил-1,2-бензизоксазол  
Указанное в заглавии соединение получают в виде твердого вещества из 2-фтор-3-трифторметилбензгидроксамовой кислоты в результате реакций и обработок по способу примера 52(с).

Температура плавления: 204-207 °С;

ЯМР спектр ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  мд: 7,54 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,98 (1H, д, J=7,6 Гц), 8,09 (1H, д, J=7,6 Гц), 12,80 (1H, шир.с).

(d) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этокси)-7-трифторметил-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение получают в виде твердого вещества с 65% выходом из 3-гидрокси-7-трифторметил-1,2-бензизоксазола и 2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этанола в результате реакций и обработок по способу примера 1(е).

ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  мд: 1,45 (9H,c), 3,65 (2H, кв, J=5,2 Гц), 4,54 (2H, т, J= 5,2 Гц), 4,52 (1H, шир.с), 7,39 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,79 (1H,д, J=7,6 Гц), 7,85 (1H, д, J=7,6 Гц).

(е)

3-(2-аминоэтокси)-7-трифторметил-1,2-бензизоксазолгидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 77% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-7-трифторметил-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 1(f).

Температура плавления: 190-194 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$   $\text{см}^{-1}$ : 2970, 2905, 1615, 1555, 1510;

ЯМР спектр ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  мд: 3,37 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,68 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,62 (1H, т, J=7,6 Гц), 8,09 (1H, д, J=7,6 Гц), 8,16 (1H, д, J=7,6 Гц), 8,44 (3H, шир.с).

Пример 71.

3-(2-аминоэтокси)-4-хлор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-хлор-1,2- бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение получают с 63% выходом из 3-гидрокси-4-хлор-1,2-бензизоксазола и 2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этанола в результате реакций и обработок по способу примера 1(е).

Температура плавления: 110-111 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$   $\text{см}^{-1}$  3357, 1691, 1607, 1537;

ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  мд: 1,46 (9H,c), 3,66 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,51 (2H, т, J= 5,1 Гц), 4,99 (1H, шир.с), 7,23 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,34 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,44 (1H, дд, J=8,4 Гц, J=7,6 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-4-хлор-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 99% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-хлор-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 17(с).

Температура плавления: 221-226 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$   $\text{см}^{-1}$ : 3440, 3070, 3006, 2969, 2898, 1610, 1538, 1515;

ЯМР спектр ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  мд: 3,35 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,65 (2H, т, J=5,4 Гц), 7,42-7,49 (1H,м), 7,62-7,71 (2H,м), 8,23 (3H, шир.с).

Пример 72.

3-(2-аминоэтокси)-6-метилпиридо[3,2-d]изоксазол гидрохлорид

(а) 2-хлор-6-метилникотиновой кислоты этиловый сложный эфир

Указанное в заглавии соединение получают в виде масла из 2-хлор-6-метилникотиновой кислоты в результате реакций и обработок по способу примера 1(а).

ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  мд: 1,41 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,59 (3H,c), 4,41 (2H, кв, J=7,2 Гц), 7,16 (1H, д, J=7,2 Гц), 8,08 (1H, д, J=7,2 Гц).

(b)

2-хлор-6-метилпиридин-3-карбогидроксамовая кислота

Указанное в заглавии соединение получают в виде порошка из 2-хлор-6-метилникотиновой кислоты этилового сложного эфира в результате реакций и обработок по способу примера 10(b).

ЯМР спектр ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  мд: 2,51 (3H, c), 7,33 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,75 (1H, д, J=7,8 Гц).

(с)  
3-гидрокси-6-метилпиридо[3,2-d]изоксазол  
Указанное в заглавии соединение получают в виде порошка из 2-хлор-6-метилпиридин-3-карбогидроксамовой кислоты в результате реакций и обработок по способу примера 10(с).

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 2985, 2907, 2739, 2559, 1663, 1610, 1595, 1561, 1541;

ЯМР спектр (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 2,60 (3H,c), 7,30 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,14 (1H, д, J=8,0 Гц).

(d)  
3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-6-метилпиридо [3,2-d]изоксазол

Указанное в заглавии соединение получают с 71% выходом из 3-гидрокси-6-метилпиридо[3,2-d] изоксазола и 2-(N-трет.бутоксикарбониламино) этанола в результате реакций и обработок по способу примера 1(е).

Температура плавления: 151-152 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3332, 1718, 1708, 1614, 1609, 1534;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,4 (9H,c), 2,69 (3H,c), 3,64 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,51 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,94 (1H, шир.с), 7,15 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,90 (1H, Д, J=8,0 Гц).

(е)  
3-(2-аминоэтокси)-6-метилпиридо[3,2-d]изоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-6-метилпиридо[3,2-d] изоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 1(ф).

Температура плавления: 209-213 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3426, 3063, 3000, 2938, 1669, 1609, 1565, 1536, 1506;

ЯМР спектр (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 2,63 (3H,c), 3,30-3,40 (2H,m), 4,62 (2H,т, J= 5,1 Гц), 7,40 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,18 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,29 (3H, шир.с).

Пример 73.

3-(2-аминоэтокси)-5-хлор-4-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид и 3-(2-аминоэтокси)-5-хлор-7-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-хлор-4-метил-1,2-бензизоксазол и

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-хлор-7-метил-1,2- бензизоксазол

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-хлор-4-метил-1,2-бензизоксазол получают с 40% выходом и

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-хлор-7-метил-1,2- бензизоксазол получают с выходом 37% из 3-(2-(N-трет.-

бутоксикарбониламино)этокси)-5-хлор-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 17(б).

Данные для 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-хлор-4- метил-1,2-бензизоксазола:

Температура плавления: 140-141 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3351, 1688, 1615, 1601, 1537;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,c), 2,62 (3H,c), 3,66 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,50 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,88 (1H, шир.с), 7,19 (2H, д, J=8,8 Гц), 8,83 (1H, д, J=8,8 Гц).

Данные для 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-хлор-7- метил-1,2-бензизоксазола:

Температура плавления: 94-95 °С;

5 ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3333, 1686, 1611, 1539;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,c), 2,48 (3H,c), 3,63 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,49 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,94 (1H, шир.с), 7,29 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,44 (1H, д, J=1,8 Гц).

10 (b) 3-(2- аминоэтокси)-5-хлор-4-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 99% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-хлор-4-метил-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 17(с).

Температура плавления: 223-226 °С (с разложением);

20 ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3451, 3009, 2970, 1645, 1618, 1605, 1536;

ЯМР спектр (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 2,62 (3H,c), 3,34 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,63 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,52 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,23 (3H, шир.с).

25 (с)  
3-(2-аминоэтокси)-5-хлор-7-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 98% выходом из 3-(2-(N- трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-хлор-7-мети л-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 17(с).

30 Температура плавления: 208-211 °С (с разложением);

35 ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3428, 3056, 2966, 2894, 2770, 1608, 1541, 1517;

ЯМР спектр (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 2,46 (3H,c), 3,34 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,60 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,59 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,69 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,32 (3H, шир.с).

Пример 74.

40 3-(2-аминоэтокси)-5-бром-4-метил-1,2-бензизоксазола гидрохлорид и

3-(2-аминоэтокси)-5-бром-7-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 3-(2-(N-трет.-

45 -бутоксикарбониламино)этокси)-5-бром-4-метил-1,2-бензизоксазол и 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-бром-7-метил-1,2-бензизоксазол

3-(2-(N-трет.-

50 -бутоксикарбониламино)этокси)-5-бром-4-метил-1,2-бензизоксазол получают с 7% выходом, а 3-(2-

(N-трет.-

-бутоксикарбониламино)этокси)-5-хлор-7-мети л-1,2- бензизоксазол получают с 68% выходом

из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-бром-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 17 (b).

55 Данные для 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-бром-4- метил-1,2-бензизоксазола:

Данные для

60 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-бром-4- метил-1,2-бензизоксазола:

Температура плавления: 140-141 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3350, 1688, 1618, 1595, 1538;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,c), 2,64 (3H,c), 3,66 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,50 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,88 (1H, шир.с), 7,14 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,63 (1H, д, J=8,8 Гц).



Данные для  
3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-бром-7-метил-1,2-бензизоксазола:

Температура плавления: 79-80 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3350, 1692, 1612, 1535;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,c), 2,48 (3H,c), 3,65 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,49 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,95 (1H, шир.с), 7,29 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,44 (1H, д, J=1,8 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-5-бром-4-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 96% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-бром-4-метил-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 17(c).

Температура плавления: 208-212 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3436, 3000, 1615, 1599, 1535;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 2,64 (3H,c), 3,34 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,63 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,46 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,82 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,24 (3H, шир.с).

(c)

3-(2-аминоэтокси)-5-бром-7-метил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 98% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-бром-7-метил-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 17(c).

Температура плавления: 212-215 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3339, 3054, 2968, 2925, 2892, 1606, 1546, 1516;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 2,46 (3H,c), 3,33 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,60 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,70 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,82 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,28 (3H, шир.с).

Пример 75.

3-(2-аминоэтокси)-4,5-диметил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(a) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этокси)-4,5-диметил-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение получают с 73% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-метил-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 51(a).

Температура плавления: 125-126 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3352, 1694, 1678, 1620, 1609, 1539;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,c), 2,33 (3H,c), 2,51 (3H, c), 3,65 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,49 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,90 (1H, ш.с) 7,13 (1H, д, J= 8,5 Гц), 7,29 (1H, д, J=8,5 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-4,5-диметил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 96% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4,5-диметил-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 17(c).

Температура плавления: 180-183 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3434, 2971, 2924, 2751, 1643, 1612, 1538;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 2,32 (3H,c), 2,51 (3H,c), 3,34 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,61 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,31 (1H, д, J= 8,5 Гц), 7,43 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,28 (3H, шир.с).

Пример 76.

3-(2-аминоэтокси)-4-метил-5-метокси-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(a)

3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-метил-5-метокси-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение получают с 88% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)

этокси)-5-метокси-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 51(a).

Температура плавления: 137-138 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3361, 1689, 1618, 1538;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,45 (9H,c), 2,46 (3H,c), 3,65 (2H, кв, J=5,1 Гц), 3,87 (3H,c), 4,48 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,90 (1H, шир.с), 7,12 (1H, д, J= 8,9 Гц), 7,18 (1H, д, J=8,9 Гц).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-4-метил-5-метокси-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 99% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-4-метил-5-метокси-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 17(c).

Температура плавления: 173-176 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3423, 3008, 2971, 2920, 2842, 1617, 1601, 1536, 1500;

ЯМР спектр (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 2,44 (3H,c), 3,35 (2H, т, J=5,1 Гц), 3,84 (3H, c), 4,60 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,35 (1H, д, J= 9,0 Гц), 7,40 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,32 (3H, шир.с).

Пример 77.

3-(2-аминоэтокси)-5-карбамоил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(a) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этокси)-5-карбамоил-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение получают с 12% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)

этокси)-5-бром-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 23(a).

Температура плавления: 178-180 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3348, 3197, 1717, 1672, 1624, 1599, 1543;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H,c), 3,65 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,53 (2H, т, J= 5,1 Гц), 5,00 (1H, шир.с), 5,50-6,50 (2H, шир.с), 7,49 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,04 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,16 (1H,c).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-5-карбамоил-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 96% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-карбамоил-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 17(c).

Температура плавления: 218-222 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3429, 3353, 3317, 3195, 2977, 2901, 1671, 1622, 1596, 1546, 1501;

ЯМР спектр (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,33 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,64 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,51 (1H, с), 7,72 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,18 (1H, с), 8,21 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,31 (3H, шир.с), 8,40 (1H, с).

Пример 78.

3-(2-аминоэтокси)-5-циано-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

(а) 3-(2-(N-трет.

-бутоксикарбониламино)этокси)-5-циано-1,2-бензизоксазол

Указанное в заглавии соединение получают с 92% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)

этокси)-5-карбамоил-1,2-бензизоксазола в реакциях и обработках по способу примера 24(а).

Температура плавления: 138-140 °С;

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3349, 2233, 1717, 1708, 1623, 1605, 1540, 1527;

ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  мд: 1,46 (9H, с), 3,65 (2H, кв, J=5,1 Гц), 4,53 (2H, т, J= 5,1 Гц), 4,93 (1H, шир.с), 7,56 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,79 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,04 (1H, с).

(b)

3-(2-аминоэтокси)-5-циано-1,2-бензизоксазол гидрохлорид

Указанное в заглавии соединение получают с 96% выходом из 3-(2-(N-трет.-бутоксикарбониламино)этокси)-5-циано-1,2-бензизоксазола в результате реакций и обработок по способу примера 17(с).

Температура плавления: 212-216 °С (с разложением);

ИК спектр (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3171, 3096, 3058, 3029, 2953, 2239, 1624, 1601, 1544, 1518;

ЯМР спектр (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  мд: 3,34 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,65 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,91 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,35 (3H, шир.с), 8,43 (1H, с).

Тестовый способ 1.

Активность по ингибированию моноаминоксидазы

Измерения осуществляют по способу, описанному в Biochem, Pharmacol., 12, 1439 (1963) и J.Neurochem., 35, 109 (1980). 210 мкл фосфатного буфера (рН 7,4) и 30 мкл подлежащего тестированию соединения (которое растворено в 10% растворе DMSO-вода) добавляют к 30 мкл неочищенного образца митохондриального мышечного мозга (30 мкг протеина), и полученную смесь предварительно инкубируют в течение 20 минут при 38 °С. После этого

добавляют <sup>14</sup>C-2-фенилэтиламино (PEA, конечная концентрация: 20 мкМ) для определения активности по ингибированию моноаминоксидазы В-типа, и <sup>14</sup>C-5-гидрокси-триптамин (5-НТ, конечная концентрация: 100 мкМ) для определения активности по ингибированию моноаминоксидазы А-типа; полученным смесям дают возможность реагировать, соответственно, в течение 20 минут при 38 °С. После этого реакционную смесь суспендируют, добавляя 2н-НСl (200 мк1), <sup>14</sup>C-меченый метаболит, образующийся в энзимной реакции, экстрагируют растворителем (этилацетат:толуол=1:1), и

измеряют <sup>14</sup>C радиоактивность с помощью сцинтилляционного счетчика для определения концентрации (IC<sub>50</sub>) соединения, которая снижает <sup>14</sup>C радиоактивную активность на 50%.

Полученные результаты приведены в таблице 17.

Пример получения 1.

Агент в виде твердых капсул.

Отдельные капсулы получают, заполняя 100 мг соединения примера 1 в виде порошка, 150 мг лактозы, 50 мг целлюлозы и 6 мг стеарата магния в соответствующие стандартные твердые желатиновые капсулы. Подготовленные отдельные капсулы промывают, сушат и получают агент в виде твердых капсул.

/Промышленная применимость/

Производные изоксазола (I) и (II) настоящего изобретения отличаются прекрасным В-типа

моноаминоксидазу-ингибирующим действием и А-типа моноаминоксидазу-ингибирующим действием (особенно они отличаются ингибирующим действием против моноаминоксидазы В-типа), и также имеют низкую токсичность, в результате чего их можно использовать в качестве терапевтических агентов или профилактических агентов против таких невропатий, как болезнь Паркинсона, депрессии, болезнь Альцгеймера и т.п. (особенно против болезни Паркинсона).

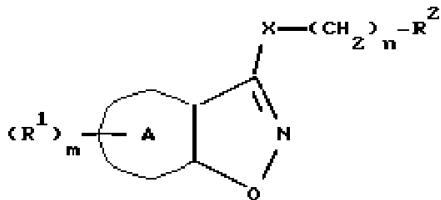
Если соединения (I) и (II) настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемые соли используют в качестве терапевтических агентов или профилактических агентов вышеуказанных нервных заболеваний, указанные соединения можно вводить перорально в форме таблеток, капсул, порошков, сиропов, гранул и т. п., или неперорально, за счет инъекций или суппозитория, как они есть или в смеси с соответствующими фармацевтически приемлемыми эксципиентами, разбавителями и т.п.

Эти агенты приготавливают обычными способами, используя такие добавки, как эксципиенты (например, производные сахара, такие, как лактозы, сахароза, глюкоза, маннит и сорбит; такие производные крахмала, как кукурузный крахмал, картофельный крахмал,  $\alpha$ - крахмал, декстрин и карбоксиметилкрахмал; такие производные целлюлозы, как кристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, гидроксипропилметилцеллюлоза, кармеллоза, кальцийкармеллоза и натрийкармеллоза с внутренними шшивками; акация; декстран; пуллулан, такие производные силиката, как легкая безводная кремниевая кислота, синтетический алюмосиликат, и магнийалюмометасиликат; такие фосфаты, как фосфат кальция; такие карбонаты, как карбонат кальция; такие сульфаты, как сульфат кальция и т.п.), связующие (например, вышеуказанные эксципиенты; желатин; поливинилпирролидон; макрогол и т.п.), наполнители (например, вышеуказанные эксципиенты, натрийкармеллоза, натрийкарбоксиметил-крахмал, такой химически модифицированный крахмал, как кросповидон, производные целлюлозы и т.п.), скользящие (например, тальк, стеариновая

кислота; стеараты металла, такие как стеарат кальция и стеарат магния; коллоидная двуокись кремния; такие природные смолы, как пчелиный воск и спармацет; борная кислота; гликоль; такие карбоновые кислоты, как фумаровая кислота и адипиновая кислота; такой карбоксилат натрия, как бензоат натрия; такие сульфаты, как сульфат натрия; лейцин, такие лаурилсульфаты, как натрийлаурилсульфат, магнийлаурилсульфат; такие кремниевые кислоты, как ангидрид кремниевой кислоты и гидрат кремниевой кислоты; такие производные крахмала, как вышеуказанные эксципиенты), фунгициды (например, такие парагидроксибензоаты, как метилпарабан и пропилпарабан; такие спирты, как хлорбутанол, бензиловый спирт и фенилэтиловый спирт; бензалконийхлорид; такие фенолы, как фенол и крезол; ангидрид уксусной кислоты; сорбиновая кислота и т.п.), придающие вкус и маскирующие запах агенты (например, обычно используемые подсластители, подкислители, отдушки и т.п.), разбавители и растворители для инъекций (например, вода, этанол, глицерин и т.п.). Используемые дозы отличаются в зависимости от симптомов, возраста и т.п., но предпочтительно, следует вводить взрослым минимально 1 мг (предпочтительно, 10 мг) и максимально 2000 мг (предпочтительно, 400 мг) один раз в день при пероральном приеме, и минимально 0,1 мг (предпочтительно, 1 мг) и максимально 500 мг (предпочтительно, 300 мг) при внутривенном введении; причем эту дозу вводят от одного до шести раз в день в зависимости от симптомов.

#### Формула изобретения:

1. Производные изоксазола формулы (I)



где R<sup>1</sup> представляет атом водорода; атом галоида; алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода и замещенную атомом галоида; алкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; галоидалкокси группу с 1 - 6 атомами углерода; гидроксильную группу; алкилтиогруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; аминогруппу; моноалкиламиногруппу, алкильный фрагмент которой содержит от 1 до 6 атомов углерода; диалкиламиногруппу, в которой каждый алкильный фрагмент независимо содержит от 1 до 6 атомов углерода; алканоилоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; алкоксикарбонильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; карбамоильную группу; нитрогруппу или цианогруппу;

R<sup>2</sup> представляет аминогруппу;

m представляет целое число от 1 до 3;

n представляет целое число от 1 до 6;

кольцо A представляет фенильное кольцо, конденсированное с изоксазольным кольцом; нафтильное кольцо, конденсированное с изоксазольным кольцом; или ароматический

гетероцикл с 5- или 6-членным кольцом, содержащим один или два гетероатома, выбранные из группы, состоящей из атомов кислорода, азота и серы, конденсированный с изоксазольным кольцом; и

X представляет атом кислорода или атом серы;

при условии, что если m представляет целое число 2 или 3, заместители R<sup>1</sup> одинаковы или различны;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> представляет атом водорода; атом галоида; алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода; трифторметильную группу; алкоксигруппу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода; дифторметоксигруппу; гидроксильную группу; алкилтиогруппу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода; аминогруппу; моноалкиламиногруппу, в которой алкильный фрагмент содержит от 1 до 4 атомов углерода; диалкиламиногруппу, в которой каждый алкильный фрагмент независимо содержит от 1 до 4 атомов углерода; алканоилоксигруппу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода; алкоксикарбонильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода; карбоксигруппу; карбамоильную группу; нитрогруппу или цианогруппу, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> представляет атом водорода; атом галоида; алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода; трифторметильную группу; алкоксигруппу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода; дифторметоксигруппу; гидроксильную группу; алкилтиогруппу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода; аминогруппу; метиламиногруппу; диметиламиногруппу; алкоксикарбонильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода; карбоксигруппу; карбамоильную группу; нитрогруппу или цианогруппу, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, R<sup>1</sup> представляет атом водорода; атом фтора, атом хлора, атом брома, метильную группу, трифторметильную группу, метоксигруппу, дифторметоксигруппу, гидроксильную группу, метилтиогруппу, аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, ацетилоксигруппу, метоксикарбонильную группу, карбоксигруппу, карбамоильную группу, нитрогруппу или цианогруппу, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> представляет атом водорода; атом фтора, атом хлора, атом брома, метильную группу, метоксигруппу, метилтиогруппу, дифторметоксигруппу, метоксикарбонильную группу, нитрогруппу, цианогруппу, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп.1 - 5, где m = 2, или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп.1 - 5, где m = 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по любому из пп.1 - 7, где n принимает значения от 2 до 4, или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из пп.1 - 7, где n = 2, или его фармацевтически приемлемая



16. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

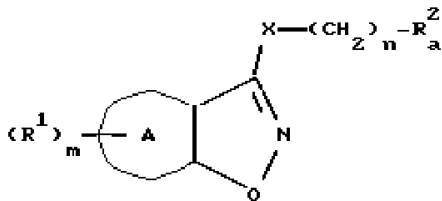
3-(2-аминоэтоксид)-4,7-диметил-1,2-бензизоксазола,

3-(2-аминоэтоксид)-4-фтор-7-метил-1,2-бензизоксазола и

3-(2-аминоэтоксид)-4-трифторметилпиридо(3,2-а)изоксазола

и их фармацевтически приемлемых солей.

17. Применение, по крайней мере, одного производного изоксазола общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли в производстве ингибирующего моноаминоксидазу агента:



где R<sup>1</sup> представляет атом водорода; атом галоида; алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода и замещенную атомом галоида или алкоксигруппой, содержащей от 1 до 4 атомов углерода; алкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; галоидалкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; гидроксильную группу; алкилтиогруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; аминогруппу; моноалкиламиногруппу, алкильный фрагмент которой содержит от 1 до 6 атомов углерода; диалкиламиногруппу, в которой каждый алкильный фрагмент независимо содержит от 1 до 6 атомов углерода; алканоильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; алканоиламиногруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; алканоилоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; алкоксикарбонильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; карбамоильную группу; моноалкилкарбамоильную группу, алкильный фрагмент которой содержит от 1 до 6 атомов углерода; диалкилкарбамоильную группу, каждый алкильный фрагмент которой независимо содержит от 1 до 6 атомов углерода; нитрогруппу или цианогруппу;

R<sup>2</sup><sub>a</sub> представляет моноалкиламиногруппу, алкильный фрагмент которой содержит от 1 до 4 атомов углерода; диалкиламиногруппу, каждый алкильный фрагмент которой независимо содержит от 1 до 4 атомов углерода;

m представляет целое число от 1 до 3;

n представляет целое число от 1 до 6;

кольцо A представляет фенильное кольцо, конденсированное с изоксазольным кольцом; нафтильное кольцо, конденсированное с изоксазольным кольцом; или ароматическое гетероциклическое 5- или 6-членное кольцо, которое содержит один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов кислорода, атомов азота и атомов серы, конденсированное с изоксазольным кольцом; и

X представляет атом кислорода или атом серы;

при условии, что если m представляет целое число 2 или 3, заместители R<sup>1</sup> одинаковы или различны.

18. Применение по п.17 производного изоксазола формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R<sup>1</sup> представляет атом водорода; атом галоида; алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода; фторметильную группу; дифторметильную группу; трифторметильную группу; 2-фторэтильную группу; 2-хлорэтильную группу;

2,2,2-трифторэтильную группу;

метоксиметильную группу; метоксиэтильную группу; алкоксигруппу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода; фторметоксигруппу; хлорметоксигруппу; дифторметоксигруппу; дихлорметоксигруппу; трифторметоксигруппу;

трихлорметоксигруппу; 1-фторэтоксигруппу; 2-фторэтоксигруппу; 2-хлорэтоксигруппу;

2,2,2-трифторэтоксигруппу; гидроксильную группу; алкилтиогруппу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода; аминогруппу;

моноалкиламиногруппу, в которой алкильный фрагмент содержит от 1 до 4 атомов углерода; диалкиламиногруппу, в которой

каждый алкильный фрагмент независимо содержит от 1 до 4 атомов углерода; формильную группу; ацетильную группу; формиламиногруппу; ацетиламиногруппу;

алканоилоксигруппу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода; алкоксикарбонильную

группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода; карбоксигруппу; карбамоильную

группу; метилкарбамоильную группу; этилкарбамоильную группу;

диметилкарбамоильную группу; диэтилкарбамоильную группу; нитрогруппу или цианогруппу.

19. Применение по п.17, производного изоксазола формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R<sup>1</sup> представляет атом водорода; атом галоида; алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода; фторметильную группу;

дифторметильную группу; трифторметильную группу; 2-фторэтильную группу; 2,2,2-трифторэтильную группу;

метоксиметильную группу; метоксиэтильную группу; алкоксигруппу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода; дифторметоксигруппу;

гидроксильную группу; алкилтиогруппу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода; аминогруппу; метиламиногруппу;

этиламиногруппу; диметиламиногруппу; диэтиламиногруппу; формильную группу; ацетильную группу; формиламиногруппу;

ацетиламиногруппу; алкоксикарбонильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода; карбоксигруппу; карбамоильную

группу; метилкарбамоильную группу; этилкарбамоильную группу;

диэтилкарбамоильную группу; диметилкарбамоильную группу; нитрогруппу или цианогруппу.

20. Применение по п.17 изоксазольного производного формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R<sup>1</sup> представляет атом водорода; атомы фтора, хлора, брома, метильную и этильную

группы, трифторметильную группу, метоксигруппу, этоксигруппу,

дифторметоксигруппу, гидроксильную группу, метилтиогруппу, этилтиогруппу, аминогруппу,

метиламиногруппу, этиламиногруппу, диметиламиногруппу, формилоксигруппу,

ацетилоксигруппу, метоксикарбонильную группу, этоксикарбонильную группу,

карбоксигруппу, карбамоильную группу, нитрогруппу или цианогруппу.

21. Применение по п.17 изоксазольного производного формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^1$  представляет атом водорода; атом фтора, атом хлора, атом брома, метильную группу, метоксигруппу, дифторметоксигруппу, метоксикарбонильную группу, нитрогруппу или цианогруппу.

22. Применение по любому из пп.17 - 21 производного изоксазола формулы II, или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^2_a$  представляет метиламиногруппу, диметиламиногруппу.

23. Применение по любому из пп.17 - 22 производного изоксазола формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, где  $m = 2$ .

24. Применение по любому из пп.17 - 22 производного изоксазола формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, где  $m = 1$ .

25. Применение по любому из пп.17 - 24 изоксазольного производного формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, где  $n$  принимает значения от 2 до 4.

26. Применение по любому из пп.17 - 24 изоксазольного производного формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, где  $n = 2$ .

27. Применение по любому из пп.17 - 26 изоксазольного производного формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо А представляет фенильное кольцо, нафтильное кольцо, фурильное кольцо, тиенильное кольцо, пирролильное кольцо, имидазолильное кольцо, пиразолильное кольцо, тиазолильное кольцо, изотиазолильное кольцо, оксазолильное кольцо, изоксазолильное кольцо, пиридинильное кольцо, пиридилинльное кольцо, пиримидинильное кольцо или пиридазинильное кольцо.

28. Применение по любому из пп.17 - 26 производного изоксазола формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо А представляет фенильное кольцо, нафтильное кольцо или пиридинильное кольцо.

29. Применение по любому из пп.17 - 26 производного изоксазола формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо А представляет фенильное кольцо или пиридинильное кольцо.

30. Применение по любому из пп.17 - 26 производного изоксазола формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо А представляет фенильное кольцо.

31. Применение по любому из пп.17 - 30 производного изоксазола формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, где Х представляет атом кислорода.

32. Применение по любому из пп.17 - 31 производного изоксазола формулы II для ингибирования моноаминоксидазы.

33. Фармацевтическая композиция, обладающая свойством ингибировать моноаминоксидазу типа В, включающая активный ингредиент и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента содержит эффективное количество соединения формулы I или соединения формулы II, или их

фармацевтически приемлемой соли, по любому из пп.1 - 32.

34. Фармацевтическая композиция по п.33, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

35. Фармацевтическая композиция по п.33, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента содержит соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль.

36. Способ ингибирования моноаминоксидазы типа В при лечении болезни Паркинсона, депрессии и болезни Альцгеймера, отличающийся тем, что вводят пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективное количество соединения формулы (I) или формулы (II) по любому из пп.1 - 17, или их фармацевтически приемлемой соли или эффективное количество композиции по п.33.

37. Соединение по п.1, представляющее собой 3-(2-Аминоэтокси)-4-циан-5-фтор-1,2-бензизоксазол.

38. Соединение по п.1, представляющее собой 3-(2-Аминоэтокси)-5-фтор-4-метил-1,2-бензизоксазол.

39. Соединения формулы I и формулы II по пп.1 и 17 соответственно, обладающие ингибирующей моноаминоксидазу активностью.

Приоритет по пунктам и признакам:

30.08.94 по пп. 1 - 13, 15, 17 - 36 за исключением соединений формулы (I), где  $R^1$  представляет алкоксигруппу с 5 - 6 атомами углерода; галоидалкоксигруппу с 5 - 6 атомами углерода; алкилтиогруппу с 5 - 6 атомами углерода; моно- и диалкиламиногруппу, алкильный фрагмент которых содержит 5 - 6 атомов углерода; алканоилоксигруппу с 1 °С 6 атомами углерода; карбоксигруппу;  $m = 3$ ; кольцо А представляет нафтильное кольцо, конденсированное с изоксазольным кольцом; Х представляет атом серы; при условии, что, если  $m$  представляет целое число 2 или 3, заместители  $R^1$  одинаковы или различны, и за исключением следующих соединений: 3-(2-аминоэтилтио)-5-фтор-1,2-бензизоксазол, 3-(2-аминоэтилтио)-5-хлор-1,2-бензизоксазол, 3-(2-аминоэтилтио)-5-метил-1,2-бензизоксазол

, 3-(2-аминоэтилтио)-5-метокси-1,2-бензизоксазол, 3-(2-аминоэтокси)-5-фтор-4-метилтио-1,2-бензизоксазол, 3-(2-аминоэтилтио)-5-нитро-1,2-бензизоксазол

16.06.95 по п.16, где соединение формулы (I) представляет собой 3-(2-аминоэтокси)-4,7-ди-метил-1,2-бензизоксазол; и по пунктам 1 - 13, 15, 17 - 36, где  $R^1$  представляет алкоксигруппу с 5 - 6 атомами углерода; галоидалкоксигруппу с 5 - 6 атомами углерода; алкилтиогруппу с 5 - 6 атомами углерода; моно- и диалкиламиногруппы, алкильный фрагмент которых содержит 5 - 6 атомов углерода; алканоилоксигруппу с 1 - 6 атомами углерода; карбоксигруппу;  $m = 1$  или 2; кольцо А представляет нафтильное кольцо, конденсированное с изоксазольным кольцом;

RU 2140414 C1

X представляет атом серы; при условии, что, если  $m$  представляет целое число 2 или 3, заместители  $R^1$  одинаковы или различны; и где соединения формулы (I) выбраны из группы:

3-(2-аминоэтилтио)-5-фтор-1,2-бензизоксазол,  
3-(2-аминоэтилтио)-5-хлор-1,2-бензизоксазол,  
3-(2-аминоэтилтио)-5-метил-1,2-бензизоксазол

,  
3-(2-аминоэтилтио)-5-метокси-1,2-бензизоксазол,  
3-(2-аминоэтокси)-5-фтор-4-метилтио-1,2-бензизоксазол,  
5 3-(2-аминоэтилтио)-5-нитро-1,2-бензизоксазол,  
,  
3-(2-аминоэтокси)-4-циано-1,2-бензизоксазол.

10

15

20

25

30

35

40

45

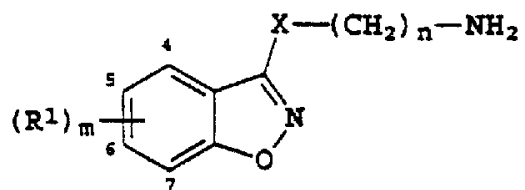
50

55

60

RU 2140414 C1

Таблица 1



(Ia)

Соединение №	$(R^1)_m$	n	X
1-1	H	1	O
1-2	H	1	S
1-3	H	2	O
1-4	H	2	S
1-5	H	3	O
1-6	H	3	S
1-7	H	4	O
1-8	H	4	S
1-9	H	5	O

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1



RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1



RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1



RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

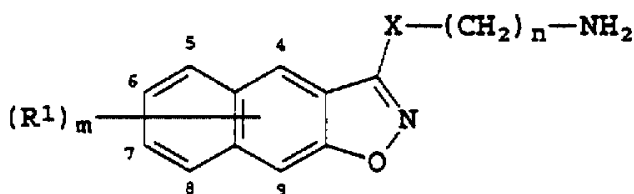
RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

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

Таблица 2



Соединение №	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	n	X
2-1	H	1	O
2-2	H	1	S

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

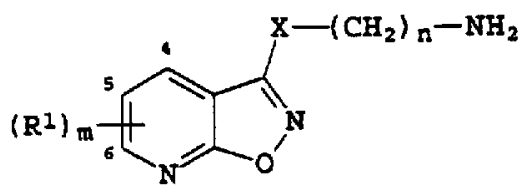
2-63	7-Cl	2	S
2-64	8-Cl	2	S
2-65	9-Cl	2	S
2-66	5-NHMe	2	S
2-67	6-NHMe	2	S
2-68	7-NHMe	2	S
2-69	4-Me	2	S
2-70	5-Me	2	S
2-71	6-Me	2	S
2-72	7-Me	2	S
2-73	8-Me	2	S
2-74	9-Me	2	S
2-75	5-N(Me) <sub>2</sub>	2	S
2-76	6-N(Me) <sub>2</sub>	2	S
2-77	7-N(Me) <sub>2</sub>	2	S
2-78	8-N(Me) <sub>2</sub>	2	S
2-79	4-OMe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

RU 2140414 C1



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

Таблица 3



(Ic)

Соединение №	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	n	X
3-1	H	1	O
3-2	H	2	O

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

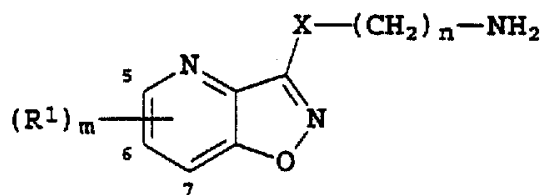
RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

Таблица 4



Соединение №	$(R^1)_m$	n	X
4-1	H	1	O
4-2	H	2	O
4-3	H	2	S
4-4	H	3	O
4-5	5-F	2	O
4-6	5-F	2	S
4-7	5-F	3	O
4-8	6-F	2	O
4-9	6-F	2	S
4-10	6-F	3	O
4-11	7-Cl	2	O
4-12	7-Cl	2	S
4-13	7-Cl	3	O
4-14	5-Cl	2	O
4-15	5-Cl	2	S
4-16	5-Cl	3	O
4-17	6-Cl	2	O
4-18	6-Cl	2	S
4-19	6-Cl	3	O
4-20	7-Br	2	O
4-21	7-Br	2	S

RU 2 1 4 0 4 1 4 C 1

RU 2 1 4 0 4 1 4 C 1

RU 2140414 C1

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

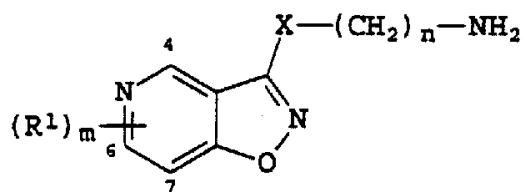
RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

Таблица 5



(Ie)

Соединение №	$(R^1)_m$	n	X
5-1	H	1	O
5-2	H	2	O
5-3	H	2	S
5-4	H	3	O
5-5	4-F	2	O
5-6	4-F	2	S
5-7	4-F	3	O
5-8	6-F	2	O
5-9	6-F	2	S
5-10	6-F	3	O
5-11	7-Cl	2	O
5-12	7-Cl	2	S
5-13	7-Cl	3	O
5-14	4-Cl	2	O
5-15	4-Cl	2	S
5-16	4-Cl	3	O
5-17	6-Cl	2	O
5-18	6-Cl	2	S
5-19	6-Cl	3	O
5-20	7-Br	2	O
5-21	7-Br	2	S

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1



RU 2140414 C1

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

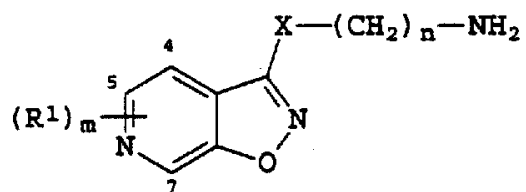
RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

Таблица 6



(If)

Соединение №	$(R^1)_m$	n	X
6-1	H	1	O
6-2	H	2	O
6-3	H	2	S
6-4	H	3	O
6-5	4-F	2	O
6-6	4-F	2	S
6-7	4-F	3	O
6-8	5-F	2	O
6-9	5-F	2	S
6-10	5-F	3	O
6-11	7-Cl	2	O
6-12	7-Cl	2	S
6-13	7-Cl	3	O
6-14	4-Cl	2	O
6-15	4-Cl	2	S
6-16	4-Cl	3	O
6-17	5-Cl	2	O
6-18	5-Cl	2	S
6-19	5-Cl	3	O
6-20	7-Br	2	O
6-21	7-Br	2	S

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

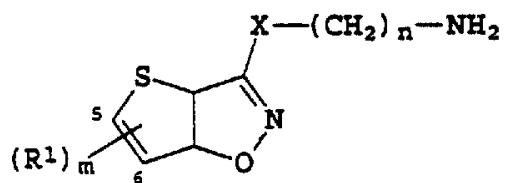
RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

Таблица 7



(Ig)

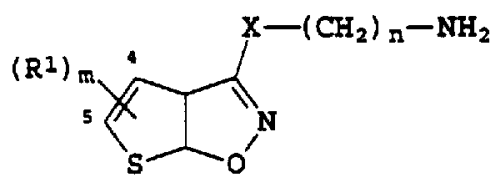
Соединение №	$(R^1)_m$	n	X
7-1	H	2	O
7-2	H	2	S
7-3	5-F	2	O
7-4	5-F	2	S
7-5	6-F	2	O
7-6	6-F	2	S
7-7	5-Cl	2	O
7-8	5-Cl	2	S
7-9	6-Cl	2	O
7-10	6-Cl	2	S
7-11	6-Cl	3	O
7-12	5-Br	2	O
7-13	5-Br	2	S
7-14	6-Br	2	O
7-15	6-Br	2	S
7-16	5-Me	2	O
7-17	5-Me	2	S
7-18	6-Me	2	O
7-19	6-Me	2	S
7-20	5-Et	2	O
7-21	5-Et	2	S

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

Таблица 8



(Ih)

Соединение №	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	n	X
8-1	H	2	O
8-2	H	2	S
8-3	4-F	2	O
8-4	4-F	2	O
8-5	5-F	2	O
8-6	5-F	2	S

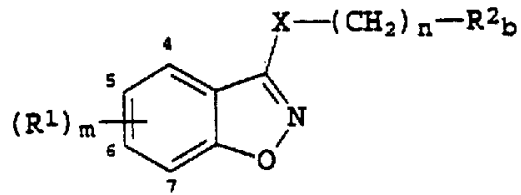
RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1



Таблица 9



(IIa)

Соединение №	$(R^1)_m$	n	$R^2_b$	X
9-1	H	2	NHMe	O
9-2	H	2	NMe <sub>2</sub>	O
9-3	H	2	Pip	O
9-4	H	2	Mor	O
9-5	H	2	NHMe	S
9-6	H	2	NMe <sub>2</sub>	S
9-7	H	2	Pip	S
9-8	H	2	Mor	S
9-9	4-F	2	Pip	O
9-10	4-F	2	Mor	O
9-11	4-F	2	Pip	S
9-12	4-F	2	Mor	S
9-13	5-F	2	NHMe	O
9-14	5-F	2	NMe <sub>2</sub>	O
9-15	5-F	2	Pip	O
9-16	5-F	2	Mor	O
9-17	5-F	2	NHMe	S
9-18	5-F	2	NMe <sub>2</sub>	S
9-19	6-F	2	NHMe	O
9-20	6-F	2	NMe <sub>2</sub>	O
9-22	6-F	2	Mor	O

RU 2 1 4 0 4 1 4 C 1

RU 2 1 4 0 4 1 4 C 1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

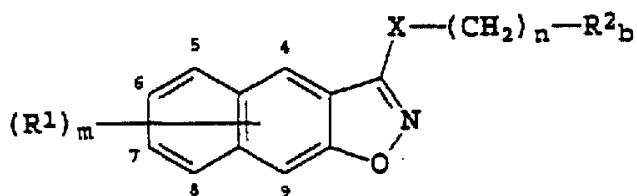
RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

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

Таблица 10



Соединение №	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	n	R <sup>2</sup> <sub>b</sub>	X
10-1	H	2	NHMe	O
10-2	H	2	NMe <sub>2</sub>	O
10-3	H	2	Pip	O
10-4	H	2	Mor	O
10-5	H	2	NHMe	S
10-6	H	2	NMe <sub>2</sub>	S
10-7	H	2	Pip	S
10-8	H	2	Mor	S
10-9	4-F	2	NHMe	O
10-10	5-F	2	NMe <sub>2</sub>	O

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

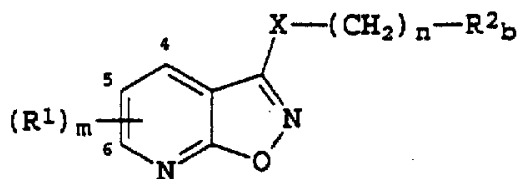


RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

Таблица 11



(IIc)

Соединение №	$(R^1)_m$	n	$R^2_b$	X
11-1	H	2	NHMe	O
11-2	H	2	NMe <sub>2</sub>	O
11-3	H	2	Pip	O
11-4	H	2	Mor	O
11-5	H	2	NHMe	S
11-6	H	2	NMe <sub>2</sub>	S
11-7	H	2	Pip	S
11-8	H	2	Mor	S
11-9	4-F	2	Pip	O
11-10	4-F	2	Mor	O
11-11	4-F	2	Pip	S
11-12	4-F	2	Mor	S
11-13	5-F	2	NHMe	O
11-14	5-F	2	NMe <sub>2</sub>	O
11-15	5-F	2	Pip	O
11-16	5-F	2	Mor	O
11-17	5-F	2	NHMe	S
11-18	5-F	2	NMe <sub>2</sub>	S
11-19	6-F	2	NHMe	O
11-20	6-F	2	NMe <sub>2</sub>	O
11-21	6-F	2	Pip	O

RU 2 1 4 0 4 1 4 C 1

RU 2 1 4 0 4 1 4 C 1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

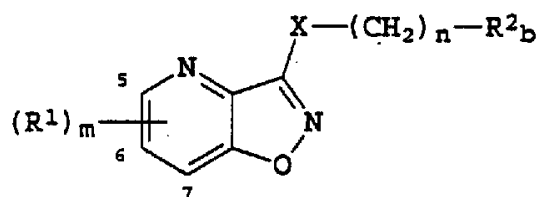
RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

Таблица 12



(IIId)

Соединение №	$(R^1)_m$	n	$R^2_b$	X
12-1	H	2	NHMe	O
12-2	H	2	NMe <sub>2</sub>	O
12-3	H	2	Pip	O
12-4	H	2	Mor	O
12-5	H	2	NHMe	S
12-6	H	2	NMe <sub>2</sub>	S
12-7	H	2	Pip	S
12-8	H	2	Mor	S
12-9	7-F	2	Pip	O
12-10	7-F	2	Mor	O
12-11	7-F	2	Pip	S
12-12	7-F	2	Mor	S
12-13	5-F	2	NHMe	O
12-14	5-F	2	NMe <sub>2</sub>	O
12-15	5-F	2	Pip	O
12-16	5-F	2	Mor	O
12-17	5-F	2	NHMe	S
12-18	5-F	2	NMe <sub>2</sub>	S
12-19	6-F	2	NHMe	O
12-20	6-F	2	NMe <sub>2</sub>	O
12-21	6-F	2	Pip	O

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1



RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

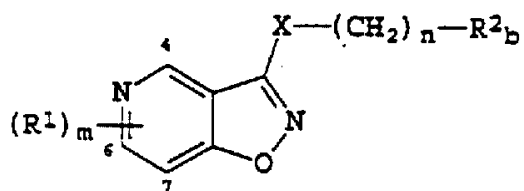
RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

Таблица 13



(IIe)

Соединение №	$(R^1)_m$	n	$R^2_b$	X
13-1	H	2	NHMe	O
13-2	H	2	NMe <sub>2</sub>	O
13-3	H	2	Pip	O
13-4	H	2	Mor	O
13-5	H	2	NHMe	S
13-6	H	2	NMe <sub>2</sub>	S
13-7	H	2	Pip	S
13-8	H	2	Mor	S
13-9	7-F	2	Pip	O
13-10	7-F	2	Mor	O
13-11	7-F	2	Pip	S
13-12	7-F	2	Mor	S
13-13	4-F	2	NHMe	O
13-14	4-F	2	NMe <sub>2</sub>	O
13-15	4-F	2	Pip	O
13-16	4-F	2	Mor	O
13-17	4-F	2	NHMe	S
13-18	4-F	2	NMe <sub>2</sub>	S
13-19	6-F	2	NHMe	O
13-20	6-F	2	NMe <sub>2</sub>	O
13-21	6-F	2	Pip	O

RU 2 1 4 0 4 1 4 C 1

RU 2 1 4 0 4 1 4 C 1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

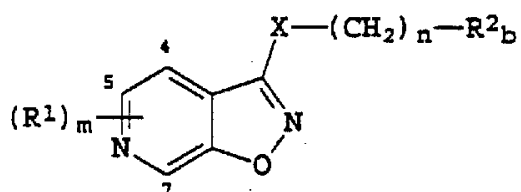
RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1



Таблица 14



(IIf)

Соединение №	$(R^1)_m$	n	$R^2_b$	X
14-1	H	2	NHMe	O
14-2	H	2	NMe <sub>2</sub>	O
14-3	H	2	Pip	O
14-4	H	2	Mor	O
14-5	H	2	NHMe	S
14-6	H	2	NMe <sub>2</sub>	S
14-7	H	2	Pip	S
14-8	H	2	Mor	S
14-9	7-F	2	Pip	O
14-10	7-F	2	Mor	O
14-11	7-F	2	Pip	S
14-12	7-F	2	Mor	S
14-13	4-F	2	NHMe	O
14-14	4-F	2	NMe <sub>2</sub>	O
14-15	4-F	2	Pip	O
14-16	4-F	2	Mor	O
14-17	4-F	2	NHMe	S
14-18	4-F	2	NMe <sub>2</sub>	S
14-19	5-F	2	NHMe	O
14-20	5-F	2	NMe <sub>2</sub>	O
14-21	5-F	2	Pip	O

RU 2 1 4 0 4 1 4 C 1

RU 2 1 4 0 4 1 4 C 1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

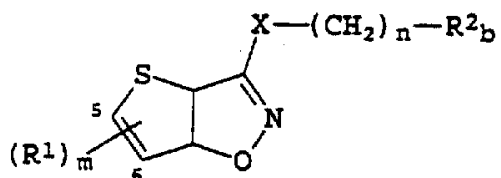
RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

Таблица 15



(IIg)

Соединение №	$(R^1)_m$	n	$R^2_b$	X
15-1	H	2	NHMe	O
15-2	H	2	NMe <sub>2</sub>	O
15-3	H	2	Pip	O
15-4	H	2	Mor	O
15-5	H	2	NHMe	S
15-6	H	2	NMe <sub>2</sub>	S
15-7	H	2	Pip	S
15-8	H	2	Mor	S
15-9	5-F	2	NHMe	O
15-10	5-F	2	NMe <sub>2</sub>	O
15-11	5-F	2	Pip	O
15-12	5-F	2	Mor	O
15-13	6-F	2	NHMe	O
15-14	6-F	2	NMe <sub>2</sub>	O
15-15	6-F	2	Pip	O
15-16	6-F	2	Mor	O
15-17	6-F	2	NHMe	S
15-18	6-F	2	NMe <sub>2</sub>	S
15-19	6-F	2	Pip	S
15-20	6-F	2	Mor	S
15-21	5-Cl	2	NHMe	O

RU 2 1 4 0 4 1 4 C 1

RU 2 1 4 0 4 1 4 C 1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

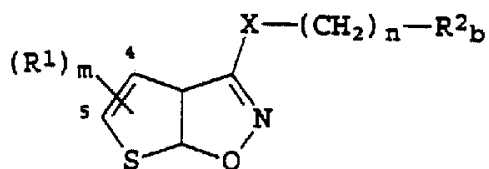
RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1



Таблица 16



(IIh)

Соединение №	$(R^1)_m$	n	$R^2_b$	X
16-1	H	2	NHMe	O
16-2	H	2	NMe <sub>2</sub>	O
16-3	H	2	Pip	O
16-4	H	2	Mor	O
16-5	H	2	NHMe	S
16-6	H	2	NMe <sub>2</sub>	S
16-7	H	2	Pip	S
16-8	H	2	Mor	S
16-9	4-F	2	Pip	O
16-10	4-F	2	Mor	O
16-11	4-F	2	Pip	S
16-12	4-F	2	Mor	S
16-13	5-F	2	NHMe	O
16-14	5-F	2	NMe <sub>2</sub>	O
16-15	5-F	2	Pip	O
16-16	5-F	2	Mor	O
16-17	4-Cl	2	NHMe	O
16-18	4-Cl	2	NMe <sub>2</sub>	O
16-19	4-Cl	2	Pip	O
16-20	4-Cl	2	Mor	O

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

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

RU 2140414 C1

Нижеследующие соединения можно привести в качестве примеров подходящих производных изоксазола:

Формулы (1a), (1b), (1c), (1d) и (1e) общей формулы

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

Более предпочтительны соединения № 1-3, 1-13, 1-15, 1-22, 1-28, 1-31, 1-38, 1-44, 1-51, 1-53, 1-59, 1-60, 1-62, 1-68, 1-69, 1-75, 1-76, 1-85, 1-97, 1-98, 1-107, 1-

1-119, 1-126, 1-128, 1-142, 1-148, 1-151, 1-160, 1-169,  
1-170, 1-173, 1-176, 1-191, 1-193, 1-197, 1-200, 1-207,  
1-224, 1-247, 1-269, 1-275, 1-277, 1-293, 1-294, 1-312,  
1-328, 1-346, 1-365, 1-384, 1-405, 1-406, 1-414, 1-422,  
1-441, 1-464, 1-473, 1-480, 1-481, 1-482, 1-490, 1-498,  
1-502, 1-521, 1-537, 1-556, 1-572, 1-574, 1-580, 1-581,  
1-583, 1-586, 1-594, 1-596, 1-598, 1-618, 2-3, 3-2, 3-18,  
3-19, 3-41, 3-83 или 4-2.

Наиболее предпочтительны следующие соединения:

Соединение № 1-3 3-(2-аминоэтокси)-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-15: 3-(2-аминоэтокси)-5-фтор-1,2-бензизо-  
ксазол,

Соединение № 1-22: 3-(2-аминоэтокси)-5-фтор-4-метил-1,2-  
бензизоксазол,

Соединение № 1-31: 3-(2-аминоэтилтио)-5-фтор-1,2-бензизо-  
ксазол,

Соединение № 1-53: 3-(2-аминоэтокси)-5-хлор-1,2-бензизо-  
ксазол,

Соединение № 59: 3-(2-аминоэтокси)-5,7-дихлор-1,2-бензизо-  
ксазол,

Соединение № 1-62: 3-(2-аминоэтилтио)-5-хлор-7-метил-1,2-  
бензизоксазол,

Соединение № 1-69: 3-(2-аминоэтилтио)-5-хлор-1,2-бензизо-  
ксазол,

Соединение № 1-85: 3-(2-аминоэтокси)-6-хлор-1,2-бензизо-  
ксазол,

Соединение № 1-97: 3-(2-аминоэтокси)-7-хлор-1,2-бензизокса-  
зол,

Соединение № 1-119: 3-(2-аминоэтокси)-5-бром-1,2-бензизо-

ксазол,

Соединение № 1-142: 3-(2-аминоэтоксиг)-5-метил-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-151: 3-(2-аминоэтилтиог)-5-метил-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-160: 3-(2-аминоэтоксиг)-6-метил-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-169: 3-(2-аминоэтоксиг)-7-метил-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-193: 3-(2-аминоэтоксиг)-5-метокси-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-197: 3-(2-аминоэтилтиог)-5-метокси-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-224: 3-(2-аминоэтоксиг)-5-дифторметокси-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-269: 3-(2-аминоэтоксиг)-5-фтор-4-метилтиог-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-422: 3-(2-аминоэтоксиг)-5-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-521: 3-(2-аминоэтоксиг)-5-нитро-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-537: 3-(2-аминоэтилтиог)-5-нитро-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-572: 3-(2-аминоэтоксиг)-4-циано-1,2-бензизоксазол, или

Соединение № 3-2: 3-(2-аминоэтоксиг)пиридо [3,2-d]изоксазол

Нижеследующие соединения можно привести как подходящие производные изоксазола [формулы (1a), (1b), (1c), (1d), (1e), (1a), (1b), (1c), (1d) и (1e)] общей формулы (П) в

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

Более предпочтительны соединения: 1-3, 1-13, 1-15, 1-22, 1-28, 1-31, 1-38, 1-44, 1-51, 1-53, 1-59, 1-60, 1-

62, 1-68, 1-69, 1-75, 1-76, 1-85, 1-97, 1-98, 1-107, 1-119, 1-126, 1-128, 1-142, 1-148, 1-151, 1-160, 1-169, 1-170, 1-173, 1-176, 1-191, 1-193, 1-197, 1-200, 1-207, 1-224, 1-247, 1-269, 1-275, 1-277, 1-293, 1-294, 1-312, 1-328, 1-346, 1-365, 1-384, 1-405, 1-406, 1-414, 1-422, 1-441, 1-464, 1-473, 1-480, 1-481, 1-482, 1-490, 1-498, 1-502, 1-521, 1-537, 1-556, 1-572, 1-574, 1-580, 1-581, 1-583, 1-586, 1-594, 1-596, 1-598, 1-618, 2-3, 3-2, 3-18, 3-19, 3-41, 3-83 или 4-2.

Особенно предпочтительны следующие соединения:

Соединение № 1-3: 3-(2-аминоэтокси)-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-15: 3-(2-аминоэтокси)-5-фтор-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-22: 3-(2-аминоэтокси)-5-фтор-4-метил-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-31: 3-(2-аминоэтилтио)-5-фтор-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-53: 3-(2-аминоэтокси)-5-хлор-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-59: 3-(2-аминоэтокси)-5,7-дихлор-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-62: 3-(2-аминоэтилтио)-5-хлор-7-метил-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-69: 3-(2-аминоэтилтио)-5-хлор-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-85: 3-(2-аминоэтокси)-6-хлор-1,2-бензизоксазол,

Соединение № 1-97: 3-(2-аминоэтокси)-7-хлор-1,2-бензизоксазол,



- Соединение № 1-119: 3-(2-аминоэтокси)-5-бром-1,2-бензизоксазол,
- Соединение № 1-142: 3-(2-аминоэтокси)-5-метил-1,2-бензизоксазол,
- Соединение № 1-151: 3-(2-аминоэтилтио)-5-метил-1,2-бензизоксазол,
- Соединение № 1-160: 3-(2-аминоэтокси)-6-метил-1,2-бензизоксазол,
- Соединение № 1-169: 3-(2-аминоэтокси)-7-метил-1,2-бензизоксазол,
- Соединение № 1-193: 3-(2-аминоэтокси)-5-метокси-1,2-бензизоксазол,
- Соединение № 1-197: 3-(2-аминоэтилтио)-5-метокси-1,2-бензизоксазол,
- Соединение № 1-224: 3-(2-аминоэтокси)-5-дифторметокси-1,2-бензизоксазол,
- Соединение № 1-269: 3-(2-аминоэтокси)-5-фтор-4-метилтио-1,2-бензизоксазол,
- Соединение № 1-422: 3-(2-аминоэтокси)-5-метоксикарбонил-1,2-бензизоксазол,
- Соединение № 1-521: 3-(2-аминоэтокси)-5-нитро-1,2-бензизоксазол,
- Соединение № 1-537: 3-(2-аминоэтилтио)-5-нитро-1,2-бензизоксазол,
- Соединение № 1-572: 3-(2-аминоэтокси)-4-циано-1,2-бензизоксазол или
- Соединение № 3-2: 3-(2-аминоэтокси) пиридо [3,2-d] изоксазол.

Таблица 17. Ингибирующая моноаминоксидазу активность.

Пример №	Активность по ингибированию моноаминоксидазы В-типа / ИК <sub>50</sub> /
1 <sup>*)</sup>	0.37nM
2	1.85nM
5 <sup>*)</sup>	1.35nM
6 <sup>*)</sup>	5.60nM
7 <sup>*)</sup>	0.56nM
8 <sup>*)</sup>	0.56nM
9	20.0nM
10(e)	10.2nM
10(f)	13.5nM
11	2.8nM
12	26.5nM
13	27.5nM
14	21.5nM
15 <sup>*)</sup>	0.32nM
17	4.2nM
21	4.7nM
24	6.8nM
26	2.7nM
33	4.5nM
34	2.2nM
35	9.0nM
38	2.95nM
42	18.0nM
44	6.0nM
56	6.6nM
<hr/>	
Соединение А <sup>**)</sup>	2.35μM
Соединение В <sup>***)</sup>	4.70μM

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

Примечания к таблице 17:

\*/ Они демонстрируют В-типа моноаминоксидазу-ингибирующую активность в 4500-55000 раз превышающую А-типа моноаминоксидазу-ингибирующую активность.

\*\*/ 3-(2-N -метиламино)этокси-1,2-бензизоксазол.

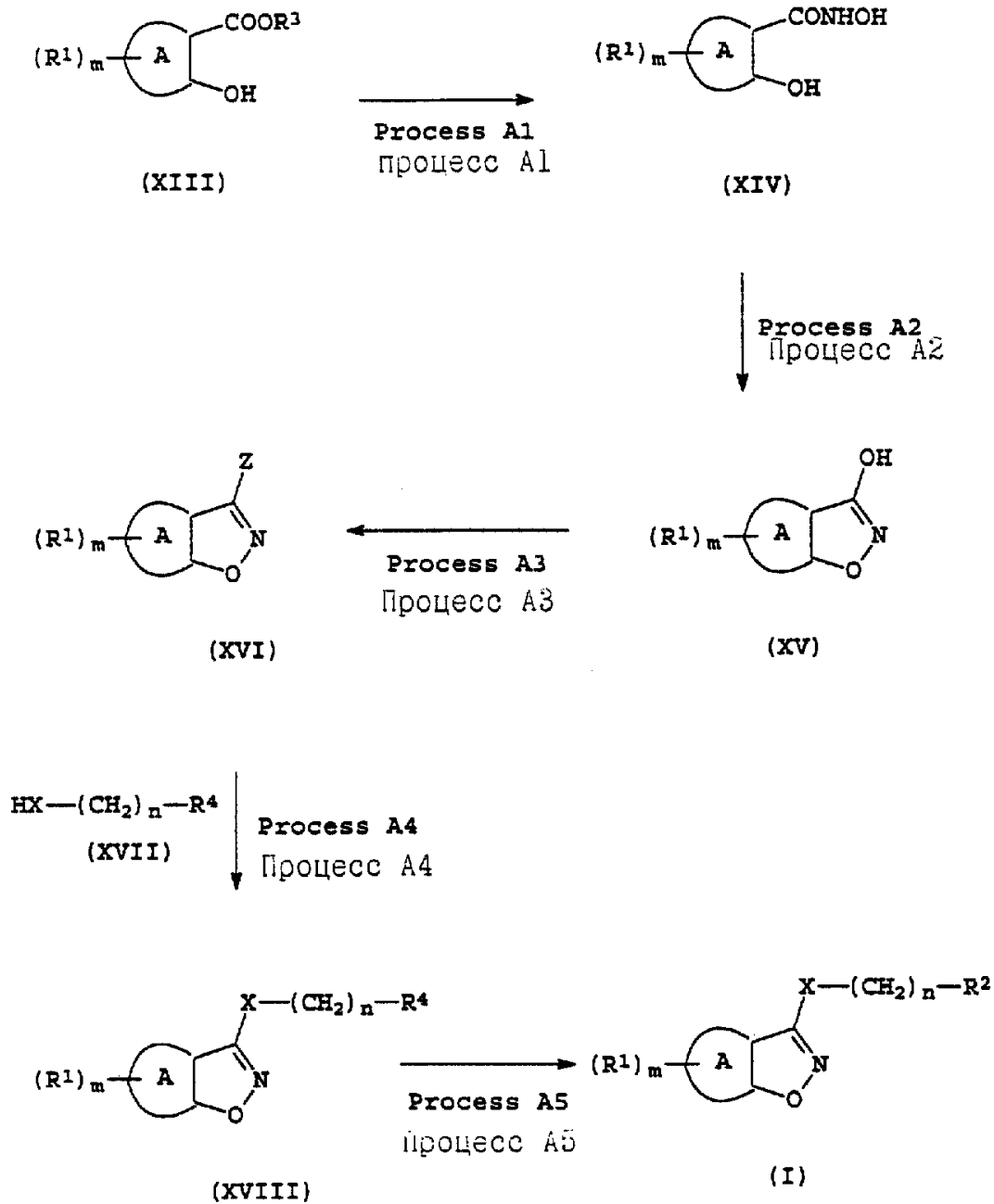
\*\*\*/ 3-(2-N,N'-диметиламино)этокси-1,2-бензизоксазол.

RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

Способы получения соединений настоящего изобретения

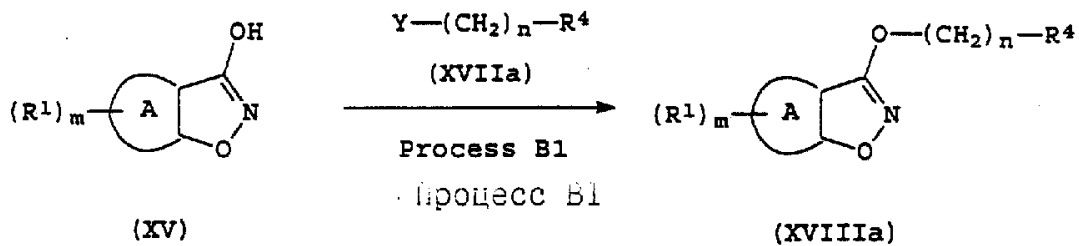
Способ А



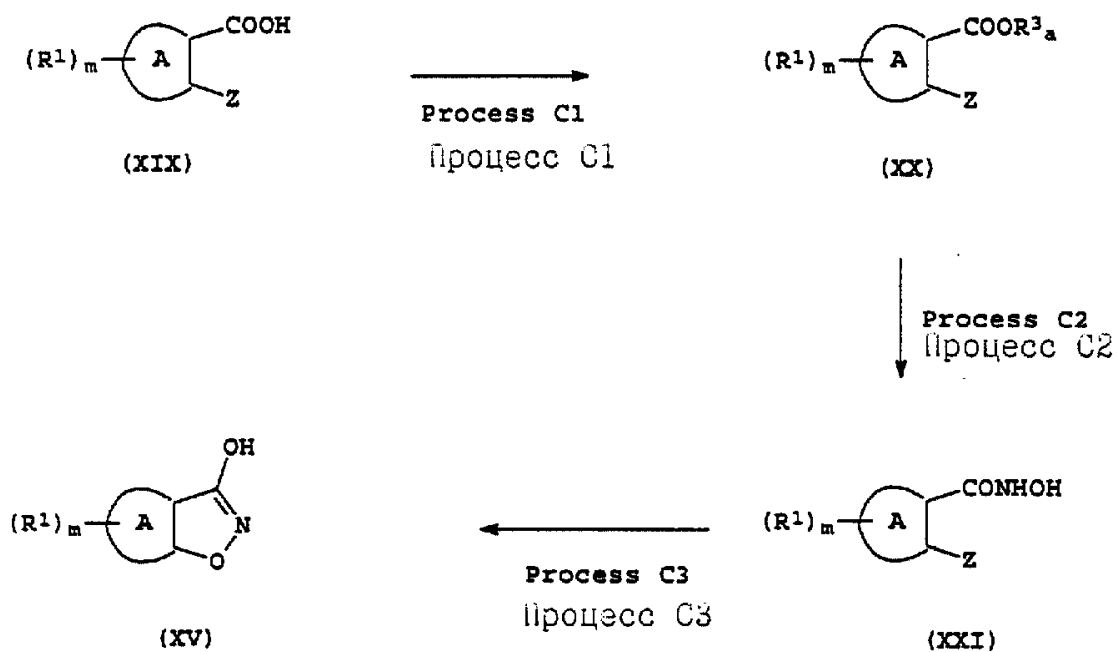
RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

Способ В



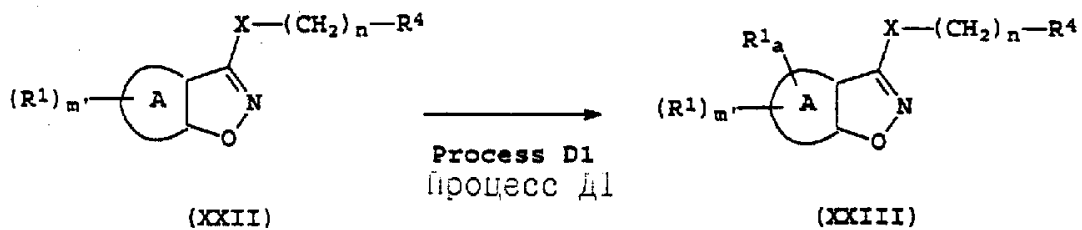
Способ С



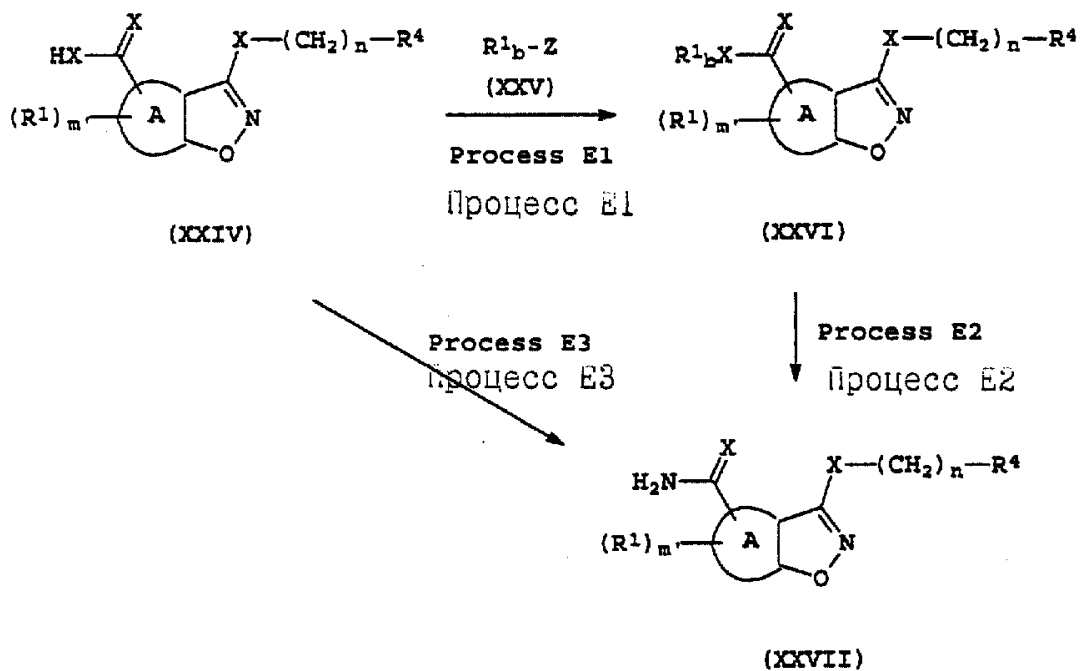
RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

Способ Д



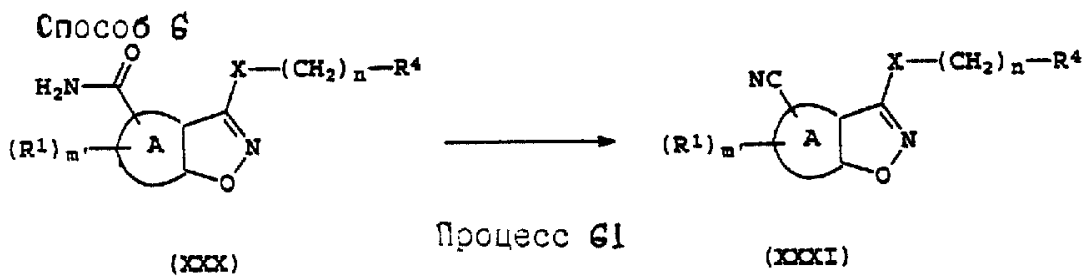
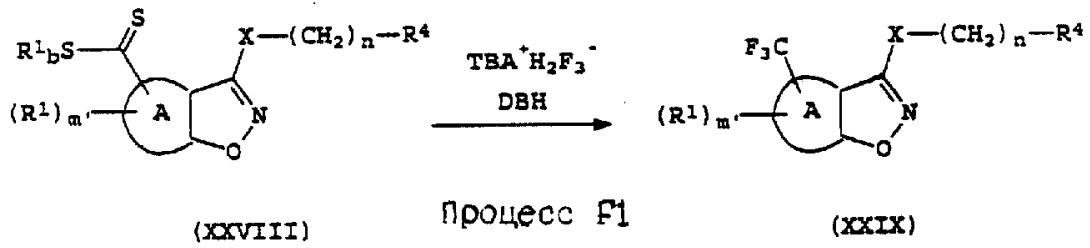
Способ Е



RU 2140414 C1

RU 2140414 C1

Способ F



RU 2140414 C1

RU 2140414 C1