



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 52698

(13) C2

(51) 7

C07D261/12,261/18,275/03,413/04,417/04,  
A61K31/41МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ (3-АЛКОКСІЗОКСАЗОЛ-4-ІЛ)ЗАМІЩЕНОЇ 2-АМІНОКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇХ СІРКОВІСНІ АНАЛОГИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

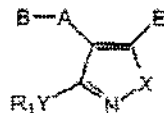
2

(21) 99042300  
(22) 03 10 1997  
(24) 15 01 2003  
(86) PCT/DK97/00426, 03 10 1997  
(31) 1092/96  
(32) 04 10 1996  
(33) DK(46) 15 01 2003, Бюл. №1, 2003р  
(72) Банг-Андерсен Бенні, DK, Бьогесью Клаус  
Петер, DK, Крогсгор-Ларсен Повл, DK, Молтсен  
Ленс Сібілле, DK

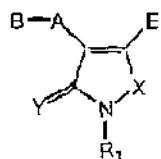
(73) Х Луннбек а/с, DK

(56) WO 9512587 A1, 11 05 95

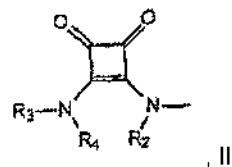
(57) 1 Похідні (3-алкоксізоксазол-4-іл)заміщеної 2-амінокарбонОВОЇ кислоти та їх сірковмісні аналоги загальної формули I або II



, I



, II

де R<sub>1</sub> - це C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, C<sub>2-6</sub>-алкініл, циклоалк(ен)іл, циклоалк(ен)іл-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл або феніл-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл, причому фенільна група необов'язково заміщена CF<sub>3</sub>, галогеном, C<sub>1-6</sub>-алкілом або C<sub>1-6</sub>-алкокси,А - це зв'язок або спейсер, вибраний з C<sub>1-6</sub>-алклену, C<sub>2-6</sub>-алкенілену або C<sub>2-6</sub>-алкінілену і циклоалкілену,В - це група -CR<sub>a</sub>(NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)-COOR<sub>5</sub>, де R<sub>a</sub>-R<sub>c</sub> - це незалежно водень або C<sub>1-6</sub>-алкіл, і R<sub>5</sub> має такі самі значення, що і R<sub>1</sub>, або це півалоілоксиметил або водень, або В - це група формули III

, III

де R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> вибирають незалежно з групи, що складається за) водню, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу, C<sub>2-6</sub>-алкінілу, циклоалк(ен)ілу, циклоалк(ен)іл-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілу, феніл-C<sub>1-6</sub>-алкілу, тієніл-C<sub>1-6</sub>-алкілу, іb) C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу і C<sub>2-6</sub>-алкінілу, в яких один або декілька атомів вуглецю замінені на N, O та/або S, абоR<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> з'єднані з утворенням C<sub>2-6</sub>-алкілену, C<sub>2-6</sub>-алкенілену або C<sub>2-6</sub>-алкінілену абоR<sub>4</sub> і R<sub>2</sub> з'єднані з утворенням C<sub>1-3</sub>-алкіленової, C<sub>2-3</sub>-алкеніленової або C<sub>2-3</sub>-алкініленової групи, необов'язково моно- або дизаміщеної гідрокси або метилом, або з утворенням групи CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>,Е - це COOR<sub>6</sub>, де R<sub>6</sub> має такі ж значення, що і R<sub>5</sub>, або Е - це тетразол-5-іл, 1,2,4-триазол-3-іл або 1,2,3-триазол-4-іл,

Х - це О або S, Y - це О або S, і

їх фармацевтично прийнятні солі

2 Сполука за п 1, яка відрізняється тим, що має формулу I

3 Сполука за п 1, яка відрізняється тим, що має формулу II

4 Сполука за будь-яким з пп 1 - 3, яка відрізняється тим, що Е -це група COOR<sub>6</sub>, де R<sub>6</sub> не є воднем, переважно це C<sub>1-6</sub>-алкіл, феніл-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл або півалоілоксиметил

5 Сполука за будь-яким з пп 1 - 3, яка відрізняється тим, що Е -це група COOH

6 Сполука за будь-яким з пп 1 - 3, яка відрізняється тим, що Е -це тетразол-5-іл, 1,2,4-триазол-3-іл або 1,2,3-триазол-4-іл,

7 Сполука за будь-яким з пп 1 - 6, яка відрізняється тим, що В -це група формули -CR<sub>a</sub>(NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)-COOR<sub>5</sub>8 Сполука за п 7, яка відрізняється тим, що R<sub>b</sub> та R<sub>c</sub> - це водень, а R<sub>a</sub> - це водень або C<sub>1-6</sub>-алкіл, переважно це водень або метил

9 Сполука за пп 7 або 8, яка відрізняється тим,

(13) C2

(11) 52698

(19) UA

що R<sub>5</sub> - це водень

10 Сполука за пп 7 або 8, яка відрізняється тим, що R<sub>5</sub> не є воднем, переважно це C<sub>1-6</sub>-алкіл, феніл-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл або півалоіпоксиметил

11 Сполука за будь-яким з пп 1 - 6, яка відрізняється тим, що В - це група формули III

12 Сполука за п 11, яка відрізняється тим, що R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> - це водень або C<sub>1-6</sub>-алкіл, або R<sub>4</sub> і R<sub>2</sub> з'єднані з утворенням C<sub>1-3</sub>-алкіпенової групи

13 Сполука за п 12, яка відрізняється тим, що кожний із R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> - це водень

14 Сполука за будь-яким з пп 1 - 13, яка відрізняється тим, що Х - це кисень

15 Сполука за будь-яким з пп 1 - 13, яка відрізняється тим, що Х - це сірка

16 Сполука за будь-яким з пп 1 - 15, яка відрізняється тим, що Y - це кисень

17 Сполука за будь-яким з пп 1 - 15, яка відрізняється тим, що Y - це сірка

18 Сполука за будь-яким з пп 1 - 17, яка відрізняється тим, що R<sub>1</sub> - це C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл або

C<sub>2-6</sub>-алкініл, переважно метил, етил, пропіл або пропаріл

19 Сполука за будь-яким з пп 1 - 18, яка відрізняється тим, що А - це зв'язок або C<sub>1-3</sub>-алкілен, переважно метилен

20 Сполука по п 2, яка відрізняється тим, що А - це зв'язок або C<sub>1-3</sub>-алкілен, В - це група формули -CH(NH<sub>2</sub>)-COOH або група формули III, де кожний з R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> та R<sub>2</sub> - це водень, Х та Y - це кисень, та R<sub>1</sub> - це C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл або C<sub>2-6</sub>-алкініл, переважно метил, етил, пропіл або пропаріл

21 Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить сполуку за будь-яким з пунктів 1 - 20 разом з фармацевтично прийнятним носієм або розчинником

22 Сполуки за будь-яким з пунктів 1 - 20 для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування церебральної ішемії, хвороби Гентінгтона, епілептичних порушень, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, шизофренії, болю, депресії або страху

Цей винахід відноситься до нового класу похідних 3-алкоксиізоксазол-4-іл)заміщених 2-амінокарбонових кислот та їхніх сірковмісних аналогів. Ці сполуки є лігандами рецепторів для збуджувальних амінокислот (ЕАА), зокрема, лігандами рецепторів для AMPA та/або NMPA, корисними при лікуванні церебральної ішемії, хвороби Гентінгтона, епілептичних порушень, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, шизофренії, болю, депресії та страху.

В результаті широких досліджень в останні три десятиріччя механізмів збудження в центральній нервовій системі (ЦНС) тепер існує єдина думка, що (3)-глутамат (Glu) є головним ЕАА-нейротрансмітером в ЦНС [Lodge, D., *Excitatory Amino Acids in Health and Disease* J. Wiley & Sons Chichester, 1988, Wheal, H., Thomson, A., *Excitatory Amino Acids and Synaptic Transmission* Academic Press London, 1991, Meldrum, B. S., *Excitatory Amino Acids Antagonists* Blackwell Sci Publ Oxford, 1991, Krogsgaard-Larsen, P., Hansen, J. J., *Excitatory Amino Acids Receptors: Design of Agonist and Antagonists* E. Horwood Chichester, 1992]. Нейротрансмісія, що управляється Glu, опосередковується великою кількістю рецепторів, що поділяються по меншій мірі на чотири різні сімейства рецепторів, що називаються класами рецепторів для NMDA, AMPA, кайнової кислоти і метаботропними рецепторами [Monaghan, D. T., et al., *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1989, 29, 365 - 402, Watkins, J. C., Krogsgaard-Larsen, P., Honore, T., *Trends Pharmacol Sci*, 1990, 11r 25 - 33, Simon, R. P., *Excitatory Amino Acids* Thieme Med Publ New York, 1992].

Існує вагомe свідчення, що підтримує точку зору, що надмірне збудження, опосередковане ЕАА-рецепторами ("ексцитотоксичність"), є дуже

важливим фактором при церебральній ішемії після емболії, травми голови, асфіксії, субарахноїдальної кровотечі, зупинки серця і інших ситуацій [Lodge, D., 1988, див вище, Meldrum, B. S., 1991, див вище]. На тваринних моделях показано, що пошкодження, які викликані різноманітними ішемічними станами, можна загальмувати шляхом введення Glu-антагоністів. Таким чином, хоча відносне значення різноманітних ЕАА-рецепторів у явищах, що лежать в основі ішемічних інсультів, неясно, сходяться в думці, що антагоністи ЕАА-рецепторів є потенційними лікувальними засобами при таких станах.

Результати, що накопичуються, одержувані на різних напрямках нейрохімічних і фармакологічних досліджень, наводять на думку, що зруйновані ЕАА-рецепторні механізми, певно, включаючи "ексцитотоксичність", грають деяку роль при хворобі Гентінгтона [Young, A. B. et al., *Science*, 1988, 241, 981 - 983], епілептичних порушеннях [Krogsgaard-Larsen, P., Hansen, J. J., 1992, див вище], хвороби Паркінсона [Klockgether, T., Turski, L., *Trends Neurosci*, 1989, 12, 285 - 286] і хвороби Альцгеймера [Greenamyre, J. T., Maragos, W. F., *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 1993, 5, 61 - 94, Francis, P. T., et al., *J Neurochem* 1993, 60, 1589 - 1604].

Крім того, центральні ЕАА-рецептори можуть брати участь в синаптичних механізмах, що лежать в основі шизофренії [Reynolds, G. P., *Trends Pharmacol Sci*, 1992, 13, 116 - 121], болю та страху [Drejer, J., в *Excitatory Amino Acids Receptors: Design of Agonists and Antagonists* (Eds Krogsgaard-Larsen, P., Hansen, J. J.) E. Horwood Chichester 1992pp 352 - 375] і депресії [Trullas, R., Skolnick, P., *Eur J Pharmacol*, 1990, 185, 1 - 10, і

Trullas et al, Eur J Pharmacol, 1991, 203, 379 – 385] Так, виявляється, що понижена функція ЕАА-рецепторів відіграє деяку роль, наприклад, при шизофренії [Deutsch, S I, et al, Clin Neuropharmacol, 1989, 12, 1 – 13] і деяких клінічних симптомах, що виявляються при хворобі Альцгеймера [Greenamyre, J T, et al, Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat, 1988, 12, 421 – 430] Можливо, що "ексцитотоксичність", також як і гіпоактивність ЕАА, включаються в складні механізми, зв'язані з хворобою Альцгеймера [Greenamyre, J T, 1988, дивися вище, Greenamyre J T, Maragos, W F, 1993, дивися вище]

Відповідно, вважається, що ліганди ЕАА-рецепторів корисні при лікуванні церебральної ішемії, хвороби Гентінгтона, епілептичних порушень, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, страху, шизофренії, депресії і болю

Більшість випробуваних досі агоністів ЕАА-рецепторів показують більш-менш явну нейротоксичність на модельних системах, і, отже, клінічне застосування таких сполук може бути обмеженим [Carlsson, M, Carlsson, A, Trends Neurosci, 1990, 13, 272 – 276, Willetts, J, Balster, R L, Leander J D, Trends Pharmacol Sci, 1990, 11, 423 – 428]

З іншого боку, для терапії можуть представляти інтерес часткові ЕАА-агоністи, що показують підхожий баланс агонізму і антагонізму, пор наведені вище показання [Greenamyre, J T, 1988, дивися вище, Christensen, I T, et al, Drug Des Del, 1989, 5, 57 – 71, Francis, P T, et al, J Neurochem, 1993, 60, 1589 – 1604] Часткові агоністи можуть, в силу свого профілю антагоністів ЕАА, показувати терапевтично корисний нейрозахист і, в той же час, бути достатньо агоністичними, щоб запобігати повному блокуванню нейротрансмісії, опосередкованій рецептором для визначення ЕАА

Є повідомлення, що АТРА - 5-трет-бутильний аналог АМРА ((RS)-2-аміно-3-(3-гідрокси-5-метилізоксазол-4-іл)пропіонова кислота) системно активний, хоч немає повідомлень про нейротоксичну дію на тваринах [Omstein, P L, et al, J Med Chem, 1993, 36, 2046 – 2048, Laundsen, J, Honore, T, Krogsgaard-Larsen P, J Med Chem 1985, 28, 668 – 672]

Виявлено, що подібно самій АМРА, ряд моно- і біциклічних аналогів АМРА показують селективну агоністичну дію у відношенні АМРА-рецепторів [Hansen, J J, Krogsgaard-Larsen, P, Med Res Rev, 1990, 10, 55 – 94, Krogsgaard-Larsen, P, Hansen J J, 1992, дивися вище] Один з таких аналогів - ((RS)-2-аміно-3-(3-гідрокси-5-фенілїзоксазол-4-іл)пропіонова кислота (АРРА), в якому метильна група АМРА замінена фенільною групою, показує слабкий, але унікальний профіль часткового агоніста [Christensen, I T, et al, 1989, дивися вище]

АСРА ((RS)-2-аміно-3-(3-карбоксиокси-5-метилїзоксазол-4-іл)-пропіонова кислота) описується як потужний агоніст АМРА-рецепторів [Madsen, U, and Wong, E, J Med Chem, 1992, 35, 107 – 111]

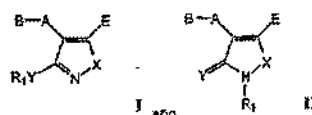
Крім того, в WO-A1 95012587 в якості лігандів ЕАА-рецепторів описується клас сполук (5-арилїзоксазол-4-іл) або (5-арилїзотіазол-4-іл)заміщених 2-амінокарбонових кислот

Як видно з описаного вище, для лікування різноманітних згаданих вище хвороб надто бажані нейротоксичні ліганди рецепторів для ЦНС-активних ЕАА, і, відповідно, предметом цього винаходу є такі нові лікарські засоби

Суть винаходу

Встановлено, що новий клас похідних (3-алкокси-ізоксазол-4-іл)заміщених 2-амінокарбонових кислот і їхні сірковмісні аналоги є лігандами ЕАА-рецепторів, зокрема, лігандами АМРА- і/або NMDA-рецепторів

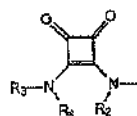
Відповідно, цей винахід відноситься до нового класу сполук загальної формули I або II



де R<sub>1</sub> є водень, C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, C<sub>2-6</sub>-алкініл, циклоалк(ен)іл, циклоалк(ен)іл-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл або феніл-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл, причому фенільна група необов'язково замінена CF<sub>3</sub>, галогеном, C<sub>1-6</sub>-алкілом або C<sub>1-6</sub>-алкокси,

A є зв'язок або спейсер, вибраний з C<sub>1-6</sub>-алкілену, C<sub>2-6</sub>-алкенілену, C<sub>2-6</sub>-алкінілену і циклоалкілену,

B є група -CRa(NRbRc)-COOR<sub>5</sub>, де Ra-Rc є, незалежно, водень або C<sub>1-6</sub>-алкіл, і R<sub>5</sub> має такі самі значення, що і R<sub>1</sub>, або є півалоліоксиметил, або B є група формули III



де R<sub>2</sub>, Ra і R<sub>4</sub> вибирають незалежно з групи, що складається з

водню, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу, C<sub>2-6</sub>-алкінілу, циклоалк(ен)ілу, циклоалк(ен)іл-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілу, феніл-C<sub>1-6</sub>-алкілу, тініл-C<sub>1-6</sub>-алкілу, і C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу і C<sub>2-6</sub>-алкінілу, в яких один або декілька атомів вуглецю замінені на N, O та/або S, або

R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> з'єднуються, наслідком чого є C<sub>2-6</sub>-алкілен, C<sub>2-6</sub>-алкенілен або C<sub>2-6</sub>-алкінілен або

R<sub>4</sub> і R<sub>2</sub> з'єднуються з утворенням C<sub>1-3</sub>-алкіленової, C<sub>2-3</sub>-алкеніленової або C<sub>2-3</sub>-алкініленової групи, необов'язково моно- або ди-заміщеної гідрокси або метилом, або з утворенням групи CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>,

E є COOR<sub>6</sub>, де R<sub>6</sub> має такі ж значення, що і R<sub>5</sub>, або E є тетразол-5-іл, 1,2,4-триазол-3-іл або 1,2,3-триазол-4-іл,

X є O або S, Y є O або S, і

їхніх фармацевтичне прийнятних солей

В іншому аспекті винахід відноситься до способу отримання нових сполук формул I або II

Ще в одному своєму аспекті винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить нову сполуку формули I або II разом з підхожим фармацевтичне прийнятним носієм або розріджувачем

Ще в одному своєму аспекті винахід відно-

ситься до застосування сполуки формули I або II для отримання фармацевтичної композиції для лікування церебральної ішемії, хвороби Гентінгтона, епілептичних порушень, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, шизофренії, болю, депресії або страху

Виявлено, що деякі сполуки даного винаходу є лігандами AMPA-рецепторів з афінністю при мікромолярних концентраціях, а деякі сполуки зв'язуються з рецепторами для NMDA. Крім того, виявлено, що деякі з сполук винаходу є агоністами, в той час як інші сполуки є антагоністами. Таким чином, сполуки винаходу корисні при лікуванні церебральної ішемії, хвороби Гентінгтона, епілептичних порушень, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, шизофренії, болю, депресії і страху. Сполуки, в яких  $R_5$  та/або  $R_6$  не є воднем, є проліками відповідних сполук, в яких  $R_5$  і  $R_6$  є водень.

Докладний опис винаходу

Деякі з сполук загальних формул I або II можуть існувати у вигляді їхніх оптичних ізомерів, і такі оптичні ізомери також охоплюються даним винаходом.

В загальних формулах I або II термін " $C_{1-6}$ -алкіл" визначений для позначення лінійної або розгалуженої алкільної групи з 1 - 6 атомами C, в тому числі таких як метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл тощо. Подібним чином,  $C_{2-6}$ -алкеніл і  $C_{2-6}$ -алкініл позначають відповідні лінійні або розгалужені групи з 2 - 6 атомами C, а  $C_{1-6}$ -алкілен,  $C_{2-6}$ -алкенілен і  $C_{2-6}$ -алкінілен позначають такі лінійні або розгалужені двовалентні групи. Циклоалкіл позначає відповідну групу з 3 - 7 атомами вуглецю, а термін " $C_{1-6}$ -алкокси" позначає відповідні групи, що містять  $C_{1-6}$ -алкільну,  $C_{2-6}$ -алкенільну або  $C_{2-6}$ -алкінільну групи, які зазначені вище.

Термін "алк(ен/ін)іл" означає, що група може представляти алкільну, алкенільну або алкінільну групу.

Термін "зв'язок" (при визначенні A) означає, що B може приєднуватися безпосередньо в положенні 4 ізоксазольного кільця.

Галоген означає фтор, хлор, бром або йод.

Деякі з сполук загальної формули I або II можуть існувати у вигляді фармацевтичне прийнятних солей, які також охоплюються даним винаходом.

Солі сполук загальної формули I або II є солями, утвореними з нетоксичними органічними кислотами, наприклад, малеїновою, фумаровою, бензойною, аскорбіною, щавлевою, винною, молочною і яблучною кислотою, або з неорганічними кислотами, наприклад, хлористоводневою, бромистоводневою, сірчаною, фосфорною і азотною кислотою, або вони можуть уявляти солі неорганічних основ, такі як солі лужних металів, наприклад, натрієві, калієві або літєві солі, солі лужноземельних металів, наприклад, кальцієві або магнієві солі, або солі амонію, або солі органічних основ.

В формулах I і II A є, переважно, зв'язок або  $C_{1-3}$ -алкілен, найбільш переважно - метилен.

B є, переважно, група  $-C(Ra)(NRbRc)-COOR_5$ , де Ra-Rc є водень, і Ra є водень або  $C_{1-6}$ -алкіл, звичайно, метил, або група формули III, де  $R_2$ ,  $R_3$  і

$R_4$  є водень або  $C_{1-6}$ -алкіл, або  $R_4$  і  $R_2$  з'єднуються з утворенням  $C_1$ - $C_3$ -алкіленової групи. Найбільш переважно, B є  $-CH(NH_2)-COOH$  або група формули III, де кожний з  $R_2$ ,  $R_3$  і  $R_4$  є водень.

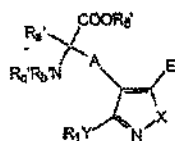
Переважно, E є  $COOH$ , триазоліл або тетразоліл, переважно -  $COOH$ . Друга підгрупа включає сполуки, в яких E є  $COOR_6$ , де  $R_6$  не є H. Відповідно, в переважній підгрупі сполук винаходу X і Y є O. Іншими підгрупами є підгрупи, де X є O, а Y є S, Y є O, а X є S, і X і Y є, відповідно, S.

$R_1$ , переважно, є  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл або  $C_{2-6}$ -алкініл. Особливо переважними групами  $R_1$  є метил, етил, пропіл, бутил і пропаріл.

В більш прийнятному варіанті здійснення винаходу сполука є сполукою формули I де A є зв'язок або  $C_1$ - $C_3$ -алкілен, B є  $-CH(NH_2)-COOH$  або група формули III, де кожний з  $R_2$ ,  $R_3$  і  $R_4$  є водень, X і Y - обидва - є кисень, і  $R_1$  є  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл або  $C_{2-6}$ -алкініл. Особливо підходими групами  $R_1$  є метил, етил, пропіл, бутил або пропаріл.

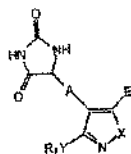
У відповідності з винаходом, сполуки формул I або II одержують наступними способами. Задля простоти, реакції а) - е) і g) - h) показані тільки для сполук формули I. Ті ж способи можуть застосовуватися у відношенні сполук формули II.

а) Щоб отримати сполуку формули I, де B є  $-C(Ra)(NRbRc)-COOR_5$ , де Ra-Rc і  $R_5$  мають встановлені раніше значення, і по меншій мірі один з Rb,  $R_5$  і  $R_6$  є водень, здійснюють відщеплення захисної групи від сполуки загальної формули IV.



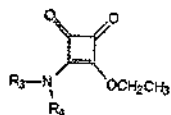
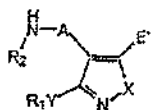
де  $R_5$ , A, X і Y мають встановлені раніше значення, Ra'-Rc', E' і  $R_5'$  мають значення, встановлені для Ra-Rc і E і  $R_5$ , відповідно, або вони є захисними групами, за умови, що по меншій мірі одна з груп E',  $R_5'$  і Rc' є захисною групою.

б) Щоб отримати сполуку формули I, де B є група  $-C(Ra)(NRbRc)-COOR_5$ , де Rb, Rc і  $R_5$  - всі - є воднями, здійснюють відщеплення захисної групи від сполуки загальної формули V.



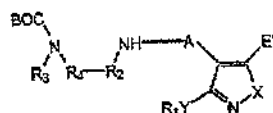
де  $R_1$ , A, Y, X і E' мають встановлені раніше значення.

с) Щоб отримати сполуку формули I, де B є група формули III, здійснюють реакцію приєднання-елімінування сполуки загальної формули VI зі сполукою загальної формули VII.



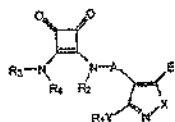
де  $R_1$ - $R_4$ ,  $A$ ,  $X$ ,  $Y$  і  $E'$  мають встановлені раніше значення

д) Щоб отримати сполуку формули I, де  $B$  є група формули III, де  $R_4$  і  $R_2$  з'єднуються з утворенням  $C_{13}$ -алкенової,  $C_{23}$ -алкенової або  $C_{23}$ -алкінілової групи, необов'язково моно- або ди-заміщеної гідрокси або метилом, здійснюють реакцію сполуки формули VIII



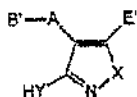
де  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $A$ ,  $X$ ,  $Y$  і  $E'$  мають встановлені раніше значення,  $R_4$  і  $R_2$  з'єднуються з утворенням групи, визначення якої дається вище, і BOC є третбутоксикарбоніл, з 3,4-діетокси-3-циклобутен-1,2-діоном, і після цього замикають кільце і відщеплюють захисну групу

е) Щоб отримати сполуку формули I, де  $B$  є група формули III, і один або декілька  $R_2$  -  $R_4$  відрізняються від водню, здійснюють алкілювання сполуки формули IX

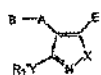


де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $A$ ,  $X$ ,  $Y$ , і  $E'$  мають встановлені раніше значення, причому по меншій мірі один з  $R_2$  -  $R_4$  є водень

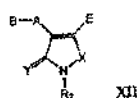
ф) Щоб отримати сполуку формули I або II, здійснюють алкілювання сполуки загальної формули X



де  $A$ ,  $X$ ,  $Y$  і  $E'$  мають встановлені раніше значення, і  $B'$  є  $B$ , за винятком значень, даних при визначенні  $R_b$ , водні  $R_c$  і  $R_5$  замінюють захисною групою, алкілювальним агентом  $R_1'Z$ , де  $R_1'$  є  $R_1$ , за винятком того, що він не може бути воднем, причому шляхом цього одержують суміш сполук XI і XII

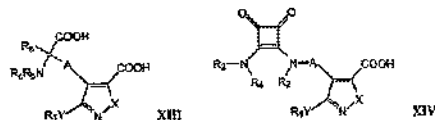


або



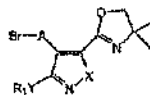
де  $A$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $E'$  і  $B'$  мають встановлені вище значення, і після цього сполуки поділяють і відщеплюють захисні групи

г) Щоб отримати сполуки формули I, де  $R_5$  і/або  $R_6$  відрізняються від водню, здійснюють етерифікацію сполуки формули XIII або XIV

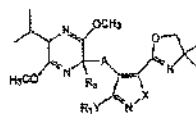


де  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $A$ ,  $X$ ,  $Y$  і  $R_a$ - $R_c$  мають встановлені вище значення

h) Щоб отримати сполуку формули I, де  $B$  є група  $-C(R_a)(NR_bR_c)-COOR_5$ , де  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  і  $R_5$  - всі - є воднями, і  $E$  є  $COOH$ , у вигляді певного чистого енантіомера, сполуку формули XV



піддають реакції синтезу біс-лактимамінокислот по Шолькопфу (Schollkopf) і наступному відщепленню захисної групи від отриманого біс-лактимефіру формули XVI



де  $X$ ,  $Y$ ,  $R_a$  і  $R_1$  мають встановлені раніше значення, і  $A'$  має значення, визначені для  $A$ , за винятком того, що  $A$  не може являти собою зв'язок

В способі винаходу переважними захисними групами є наступні групи

у випадку  $E = COOH$  - 4,5-дигідро-4,4-диметилзоксазол-2-іл,  $C_{16}$ -алкіл або бензильна група, у випадку  $R_5 =$  водень -  $C_{16}$ -алкіл, і у випадку  $R_b =$  водень -  $C_{16}$ -алкілкарбоніл

Стадію відщеплення захисної групи по способу здійснюють шляхом обробки сполуки формули IV підходящою водною кислотою, звичайно - 0,5 - 12 N водним розчином  $HCl$ , водним 48% розчином  $HBr$  або насиченим розчином  $HBr$  в оцтовій кислоті. Відщеплення захисної групи можна також здійснити поетапно з використанням водних кислот і водних основ, традиційно - поспідовно у водній кислоті, такий як 0,5 - 12 N  $HCl$ , водній основі такий як 1 - 8 N  $NaOH$ , і водній кислоті, такий як 0,5 - 12 N  $HCl$ , або поспідовно в водній основі, такий як 1 - 8 N  $NaOH$ , у водній кислоті, такий як 0,5 - 12 N  $HCl$

Вихідні речовини формули IV зручно одержувати з 3-алкокси-4-метилзоксазол-5-карбонової кислоти [WO 95/12587, A1] шляхом повного відщеплення захисних груп у водній кислоті у відповідності з описаними вище умовами відщеплення захисної групи, необов'язкової етерифікації 3-гідрокси-4-метилзоксазол-5-карбонової кислоти і наступного алкілювання підходящим галогенідом або просто шляхом алкілювання. За цим слідє бромовання 4-метилзоксазолнової групи і наступне алкі-

лування попередником амінокислоти, наприклад, діетилацетамідомалонатом. Інші 4-алкілізоксазоли можна отримати шляхом подовження ланцюга, наприклад, при алкілюванні ціанідом або діетилмалонатом і наступної трансформації до первинного алкілгалогеніду або альдегиду. Галогенід можна обробити так, як описане вище. Альдегід можна використати в якості вихідної речовини для отримання сполук загальної формули V.

При способі b стадію відщеплення захисної групи здійснюють шляхом обробки сполуки формули V підходящою водною кислотою або водною основою, переважно - 0,5 - 0,8 N соляною кислотою. Відщеплення захисної групи можна також здійснити поетапно шляхом використання водних кислот і водних основ, як описано вище для способу a. Гідантоїнове кільце можна також розщепити шляхом використання водного розчину  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ , водної 10 - 70% сірчаної кислоти або при використанні ферментів, таких як гідантоїнази. Розщеплення гідантоїнового кільця можна здійснити або до, або після відщеплення захисної групи від групи E. Групу  $\text{R}_1$  можна знову ввести шляхом алкілювання після повного відщеплення захисних груп від проміжної гідантоїнової сполуки.

Гідантоїнові кільця в сполуках загальної формули V підходящим образом утворюються по способам, описаним Ware, E., *Chem. Rev.*, 1950, 46: 403 - 470. Розщеплення гідантоїнового кільця зручно здійснювати способами, аналогічними описаним в Curry, K., et al., *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 864 - 867; Farrington, G. K., et al., *J. Med. Chem.*, 1987, 30, 2062 - 2067; Grunevald, G. L., et al., *J. Med. Chem.*, 1980, 23, 754 - 758; Hiroi, K., et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1988, 16, 444 - 447, або в Stark, G. R., et al., *J. Biol. Chem.*, 1963, 238, 214 - 228. Вихідні речовини для отримання сполук формули V можна отримати так, як описано вище у випадку отримання вихідних речовин для способу a. Якщо A є зв'язок, альдегід можна отримати з бромметильної сполуки шляхом бромовання і наступної трансформації в альдегід.

Реакцію приєднання-елімінування по способу c зручно здійснювати в протонному органічному розчиннику, такому як спирт, переважно, в присутності підходящої неорганічної основи, такої як водний розчин NaOH, при кімнатній температурі. Проміжні сполуки формули VII можна отримати способами, описаними в Cohen, S., et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1966, 88, 1533 - 1536, EP-A2-0496561, або в Kinney, W. A., et al., *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 4720 - 4726.

Проміжні сполуки загальної формули VI легко отримати за допомогою синтезу первинних амінів по Габрієлю, як описано в Sheehan, J. C., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72, 2786 - 88. Вихідні алкілгалогеніди для цього синтезу зручно одержувати так, як це описано у відношенні вихідних речовин, що використовуються при способі a, дивися вище.

Відщеплення захисних груп зручно здійснювати з використанням водної кислоти або водної основи, переважно - 0,5 - 8 N HCl або водного 0,5 - 8 N розчину NaOH, або при кімнатній температурі, або при підвищених температурах.

При способі d реакцію і наступні замикання кільця і відщеплення захисних груп здійснюють так,

як описано в Kinney, W. A., et al., EP-A2-0496561.

Вихідні речовини формули VIII можна отримати шляхом взаємодії, наприклад, 4-бромметилізоксазолу, отриманого так, як це описано у відношенні вихідних речовин при способі a, з захищеним однією BOC-групою алкілендіаміном, дивися EP-A2-0496561.

Алкілювання сполук загальної формули IX по способу e зручно здійснювати в інертному органічному розчиннику, такому як підходящий спирт, кетон або диметилформамід, переважно, в присутності підходящої основи, такої як гідрід натрію, карбонат калію або триетиламін, як описано в Kinney, W. A., EP-A2-0496561. Вихідні речовини формули IX можна отримати по способу c.

При способі f відщеплення захисних груп від сполук загальних формул XI і XII здійснюють так, як це описано при способі a, або з використанням розчину хлористоводневої кислоти в діетиловому ефірі або іншим способом відщеплення захисної групи в неводному середовищі. Вихідну речовину X одержують так, як це описано вище у відношенні вихідних речовин в способі a.

При способі g етерифікацію можна здійснювати способами, добре відомими в техніці, наприклад, шляхом обробки кислим розчином спирту. Вихідні речовини одержують по способу a - e або h.

Розщеплення сполук загальної формули I зручно здійснювати шляхом утворення діастереомерних солей з використанням оптично активних кислот або основ, наприклад, 1-фенілетиламіну. В деяких випадках розщеплення зручно здійснювати шляхом утворення діастереомерних сполук і наступного розподілу діастереомерів шляхом флеш-хроматографії або кристалізації. Деякі діастереомери можна зручно одержувати шляхом асиметричного синтезу при використанні синтезу біс-лактиміноамінокислот по Schöllkopf, пор. спосіб h. При цьому синтезі вихідні речовини є алкілгалогенідами, отриманими так, як описано вище у випадку вихідних речовин для способу a. Захисна група для 5-карбоксізоксазольної групи представляє, переважно, 2-оксазолінову групу, отриману з відповідного 5-ціанізоксазолу [WO 95/12587, A1] шляхом конденсації з аміноспиртом.

Солі сполук винаходу легко одержують способами, добре відомими в техніці, тобто шляхом взаємодії сполуки або з еквівалентною кількістю кислоти або основи в розчиннику, що змішується з водою, такому як ацетон або етанол, з виділенням солі шляхом концентрування і охолодження, або при реакції з надлишком кислоти або основи в розчиннику, який не змішується з водою, такому як етиловий ефір або хлороформ, з безпосереднім виділенням потрібної солі. Ці солі можна також отримати класичним способом подвійного розкладу відповідних солей.

Сполуки загальної формули I і їхні фармацевтичне прийнятні солі приєднання кислот можна вводити будь-яким підходящим способом, наприклад, перорально або парентерально, і сполуки можуть знаходитися в будь-якій підходящій для такого введення формі, наприклад, в формі таблеток, капсул, порошків, сиропів або розчинів або дисперсій для ін'єкцій.

Ефективна добова доза для сполуки загальної формули I або її фармацевтичне прийнятної солі складає від 10мкг/кг до 50мг на кг маси тіла

#### Приклади

В подальшому винахід пояснюється за допомогою прикладів, які не слід розглядати як такі, що обмежують даний винахід

Всі температури плавлення визначають на приладі SMP-20, Buchi, і вони є некоректованими. Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР і  $^{13}\text{C}$  ЯМР реєструють на спектрометрі Bruker, 250МГц(250,13МГц у випадку  $^1\text{H}$  ЯМР і 62,90МГц у випадку  $^{13}\text{C}$  ЯМР) з використанням в якості стандарту TMS, якщо немає інших вказівок

Мас-спектри одержують на системі MS-MS Quattro від VG Biotech, Fisons Instruments, з'єднаний з модульною системою HPLC(рідинної хроматографії високого розрізнення) HP 1050. В генератор розсіяних електронів за допомогою автоматичного пробовідбирача з швидкістю потоку 30мкл/хвил вводять 20 - 50мкл зразка(10мкг/мл), розчиненого в суміші 1% оцтової кислоти в суміші ацетонітрилу з водою (1:1) або в суміші ацетонітрилу з водою і водним розчином аміаку(25%) (25:25:1) (цвitterіони). Спектри реєструють при стандартних умовах для отримання інформації про молекулярну масу ( $(\text{M}+\text{H})^+$ ) або  $(\text{M}-\text{H})^-$ . Фон вичитають

Аналітичну HPLC здійснюють на колонці 150 x 4,6мм, Lichrocart 250 - 4(Merck), елюють при 35°C метанолом з 0,01М розчином ацетату амонію, pH8 (3:2), зі швидкістю 1мл/хвил. Обладнання, що використовується, складається з насоса для HPLC L6200, колончастого термостата L5025 і УФ-детектора VIS L4000A(встановлений на 230nm). Чистоту діастереомерів, виражену у вигляді надлишку діастереомеру(de), обчислюють по площі піків

Аналіз способом хіральної HPLC здійснюють на колонці 150 x 4,6мм з Sumichiral OA-5000, елюваною при температурі навколишнього середовища 5ММ розчином  $\text{CuSO}_4$ (водн.) зі швидкістю 1мл/хвил. Обладнання, що використовується, складається з автоматичного пробовідбирача AS 2000, насоса для HPLC L6200, колончастого термостата T6300, УФ-детектора VIS L4250(встановлений на 240nm) і приладу сполучення з комп'ютером D 6000 - всі від Merck-Hitachi. Чистоту енантіомерів, висловлену у вигляді надлишку енантіомеру(ee), обчислюють по площі піків

#### Приклад 1

Гідрат (RS)-2-аміно-3-(5-карбокси-3-метоксиізоксазол-4-іл)-пропіонової кислоти (сполука 1)

1) 3-Гідрокси-4-метилізоксазол-5-карбонова кислота

3-Етокси-4-метилізоксазол-5-карбонову кислоту(15г, 8 ммоль) і 47% HBr(водн.) (150мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Розчин охолоджують і збирають фільтрацією кристалічну названу в заголовку сполуку (8,7г, 69%), Тпл 257 - 259°C. До кислого фільтрату додають воду(100мл) і екстрагують діетиловим ефіром(6 x 400мл). Органічні екстракти промивають розсопом (100мл), висушують( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрують у ва-

куумі, і одержують неочищену цільову сполуку(3,0г, 24%). Загальний вихід складає 93%. На наступній стадії використовують суміш цих двох зборів

2) Етил-3-гідрокси-4-метилізоксазол-5-карбоксилат

3-Гідрокси-4-метилізоксазол-5-карбонову кислоту(6,0г, 42ммоль) і насичений розчин HCl в EtOH(110мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчин концентрують у вакуумі і залишок розчиняють в EtOAc, сушать( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрують у вакуумі, і одержують неочищену названу в заголовку сполуку(7,2г, 100%). Невеликий зразок перекристалізовують(EtOAc з гептаном) і одержують безбарвну кристалічну речовину, Тпл 133 - 134°C. Неочищений продукт використовують на наступній стадії без додаткової очистки

3) Етил-3-метокси-4-метилізоксазол-5-карбоксилат

Суміш етил-3-гідрокси-4-метилізоксазол-5-карбоксилату(1,0г, 5,8ммоль), йодистого метилу(0,4мл, 5,8ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1,6г, 11,7ммоль) в ДМФА(40мл) гріють при 40°C протягом 1 години. Суміш виливають в суміш води з льодом(100мл) і екстрагують діетиловим ефіром(3 x 100мл). Органічні екстракти промивають водою(2 x 50мл), розсопом(50мл), сушать( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрують у вакуумі(0,8г, 74%). Процедуру повторюють, щоб отримати сирий продукт, еквівалентний 17,5ммоль вихідної речовини, і піддають його флеш-хроматографії(силікагель, елюент - суміш дихлорметану з діетиловим ефіром, 9:1), і одержують неочищену цільову сполуку у вигляді жовтого масла(1,4г, 43%), що використовують на наступній стадії без додаткової очистки

4) Етил-4-(бромметил)-3-метоксиізоксазол-5-карбоксилат

Етил-3-метокси-4-метилізоксазол-5-карбоксилат(1,3г, 7,0ммоль), NBS(N-бромсукцинімід)(1,4г, 7,9ммоль), дибензолпероксид(каталітична кількість) і тетраклорметан(40мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 10годин. Суміш охолоджують, фільтрують і концентрують у вакуумі, і одержують сиру цільову сполуку у вигляді жовтого масла(1,8г, 97%). Неочищений продукт використовують на наступній стадії без додаткової очистки

5) Етил-2-ацетамідо-2-(етоксикарбоніл)-3-[5-(етоксикарбоніл)-3-метоксиізоксазол-4-іл]пропіонат

Суміш діетилацетамідомалонату(1,6г, 7,4ммоль) і трет-бутоксиду каїю(0,9г, 8,0ммоль) в W-метилпіролідоні(30мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 30хвилин. Додають етил-4-(бромметил)-3-метоксиізоксазол-5-карбоксилат(1,8г, 8,8ммоль) в N-метилпіролідоні(10мл) (темп 22 - 28°C) і отриману в результаті суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Реакційну суміш виливають в суміш льоду з водою(100мл) і водну фазу екстрагують EtOAc (3 x 150мл). Органічні екстракти промивають водним розчином трет-бутоксиду каїю, водою (100мл) і розсопом (100мл), сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрують у вакуумі. Після флеш-хроматографії(силікагель, елюент - суміш EtOAc з гептаном, 1:1) одержують сиру ці-

льову сполуку(1,8г, 66%) Невеликий зразок перекристалізують (EtOAc з гептаном) і одержують безбарвну кристалічну речовину, Т пл 78 - 80°C Сирий продукт використовують на наступній стадії без додаткової очистки

6) Гідрат (RS)-2-аміно-3-(5-карбокси-3-метоксиізоксазол-4-іл)пропіонової кислоти (сполука 1)

Суспензію етил-2-ацетамідо-2-(етоксикарбоніл)-3-[5-(етоксикарбоніл)-3-метоксиізоксазол-4-іл]пропіонату(1,2г, 3,0ммоль) в 0,5 М HCl(100мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Суміш охолоджують, промивають дихлорметаном(100мл) і діетиловим ефіром(2 x 100мл), фільтрують і концентрують у вакуумі. Додають воду(5мл) і доводять рН приблизно до 3, додаючи розчин NaOH(0,1 М і 1 М). Водну фазу зменшують в об'ємі у вакуумі(2мл) і збирають осадок фільтрацією. Осадок перемішують у воді(2мл) при кімнатній температурі протягом 24 годин і після фільтрації одержують сполуку 1(70мг, 10%), Т пл 222 - 225°C (розкл.) <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 2,88(дд, 1H), 3,01(дд, 1H), 3,85 - 3,96(м, 1H), 3,90(с, 3H) <sup>13</sup>C ЯМР(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 22,70, 52,38, 57,32, 103,25, 159,43, 165,95, 170,66(2 C) M -c (M+H)<sup>+</sup> m/e 231 Елементний аналіз (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 0,25H<sub>2</sub>O) обчислено C-40,94, H-4,51, N-11,94, знайдено C-41,01, H-4,37, N-11,91

Подібним чином одержують перелічені нижче сполуки

(RS)-2-аміно-3-(5-карбокси-3-етоксиізоксазол-4-іл)-пропіонова кислота (сполука 2)

Т пл 238 - 240°C(розкл.) <sup>1</sup>H ЯМР(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,34(т, 3H), 2,90(дд, 1H), 3,03(дд, 1H), 3,96(дд, 1H), 4,23(к, 2H) <sup>13</sup>C ЯМР(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,48, 22,41, 51,89, 65,63, 103,34, 159,22, 164,97, 169,75, 170,40 M -c (M+H)<sup>+</sup> m/e 245 Елементний аналіз (C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>) обчислено C-44,27, H-4,95, N-11,47, знайдено C-44,10, H-4,92, N-11,34

(RS)-2-аміно-3-(5-карбокси-3-ізопроксиізоксазол-4-іл)-пропіонова кислота (сполука 3)

Т пл 242 - 243°C(розкл.) <sup>1</sup>H ЯМР(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,32(дд, 6H), 2,88(дд, 1H), 3,01(дд, 1H), 3,96(дд, 1H), 4,79(г, 1H) <sup>13</sup>C ЯМР(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 21,57, 21,77, 22,35, 51,82, 73,13, 103,58, 159,22, 164,91, 169,08, 170,36 M -c ((M+H)<sup>+</sup>) m/e 259 Елементний аналіз (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>) обчислено C-46,51, H-5,46, N-10,85, знайдено C-46,37, H-5,46, N-10,83

Гідрат (RS)-2-аміно-3-(5-карбокси-3-гідроксиізоксазол-4-іл)пропіонової кислоти (сполука 4) Т пл 175 - 177°C <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 3,00(д, 2H), 3,88(т, 1H), <sup>13</sup>C ЯМР(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 23,07, 52,07, 105,84, 159,41, 162,11, 169,69, 170,78 M -c ((M+H)<sup>+</sup>) m/e 217 Елементний аналіз (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 0,25H<sub>2</sub>O), обчислено C-38,10, H-3,88, N-12,70, знайдено C-37,72, H-3,98, N-12,52

Приклад 2

Гідрат (RS)-2-аміно-3-(5-карбокси-2,3-дигідро-2-метил-3-оксоізоксазол-4-іл)пропіонової кислоти (сполука 5)

Етил-2,3-дигідро-2,4-диметил-3-оксоізоксазол-5-карбоксилат

Суміш етил-3-гідрокси-4-метилізоксазол-5-карбоксилату(2,0г, 11,7ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4,0г, 29ммоль) в етанолі(50мл) нагрівають при 40°C

протягом 26 годин. Через 1 годину додають йодистий метил(0,8мл, 13ммоль) і здійснюють додавання ще 3 рази протягом наступних 25 годин. Розчин фільтрують і зменшують його об'єм у вакуумі(згідно <sup>1</sup>H ЯМР, одержують суміш цільової сполуки і етил-3-метокси-4-метилізоксазол-5-карбоксилату, 11) Флеш-хроматографія (силикагель, елюент - суміш дихлорметану з діетиловим ефіром, 9/1, потім 1/1) дасть етил-3-метокси-4-метилізоксазол-5-карбоксилат у вигляді жовтого масла(0,40г, 18%) і цільову сполуку(0,45г, 21%) Невеликий зразок останньої речовини перекристалізують(EtOAc/гептан) і одержують безбарвну кристалічну речовину з Т пл 64 - 65°C Сирю цільову сполуку використовують на наступній стадії без додаткової очистки

Гідрат(RS)-2-аміно-3-(5-карбокси-2,3-дигідро-2-метил-3-оксоізоксазол-4-іл)пропіонової кислоти (сполука 5)

Названу в заголовку сполуку одержують способом аналогічним способу прикладу 1, стадії 2 - 6, з використанням продукту, отриманого вище на стадії 1(70мг, безбарвні кристали, 72%) Т пл 211 - 212°C(розкл.) <sup>1</sup>H ЯМР(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,87(дд, 1H), 2,97(дд, 1H), 3,43(с, 3H), 3,92(дд, 1H) <sup>13</sup>C ЯМР(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 623,10, 32,32, 51,79, 106,51, 158,59, 162,37, 166,64, 170,35 M -c ((M+H)<sup>+</sup>) m/e 231 Елементний аналіз (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 0,25H<sub>2</sub>O) обчислено C-40,94, H-4,51, N-11,94, знайдено C-40,93, H-4,55, N-11,71

Подібним чином одержують сполуку

Моногідрат (RS)-2-аміно-3-(5-карбокси-2-етил-2,3-дигідро-3-оксоізоксазол-4-іл)пропіонової кислоти (сполука 6)

<sup>1</sup>H ЯМР(D<sub>2</sub>O, 1,4-діоксан, d 3,70) δ 1,28(т, 3H), 3,19(д, 2H), 4,01(к, 2H), 4,18(т, 1H) <sup>13</sup>C ЯМР(D<sub>2</sub>O, 1,4-діоксан, d 67,40) δ 12,87, 23,85, 42,31, 53,27, 110,57, 159,88, 162,65, 166,67, 172,55 M -c (M+H)<sup>+</sup> m/e 245 Елементний аналіз (C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> H<sub>2</sub>O) обчислено C-41,22, H-5,38, N-10,68, знайдено C-41,28, H-4,74, N-10,27

Приклад 3

(S)-2-аміно-3-(5-карбокси-3-етоксиізоксазол-4-іл)пропіонова кислота (сполука (S)-2)

(R)-2-аміно-3-(5-карбокси-3-етоксиізоксазол-4-іл)пропіонова кислота (сполука (R)-2)

1) 5-(4,5-дигідро-4,4-диметил-1,3-оксазол-2-іл)-3-етокси-4-метилізоксазол 3-етокси-4-метилізоксазол-5-карбонітрил(2,6г, 7,1ммоль), 5,4 М NaOMe в MeOH(0,6мл, 3,4ммоль) і EtOH(80мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додають оцтову кислоту(2,2мл, 39,3ммоль) і 2-аміно-2-метилпропан-1-ол(1,8мл, 18,8ммоль) і отриману суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Реакційну суміш охолоджують, додають воду(100мл) і екстрагують EtOAc(3 x 100мл). Органічні екстракти промивають 1 М розчином NaOH(50мл), розсолом, сушать(MgSO<sub>4</sub>) і випарюють у вакуумі. Залишок розчиняють в EtOH(60мл), додають розчин KOH(1,8г, 32ммоль) у воді(12мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. EtOH видаляють у вакуумі, додають воду(80мл) і водну фазу екстрагують EtOAc(3 x 100мл). Органічні екстракти промивають розсолом, сушать(MgSO<sub>4</sub>) і випарюють у вакуумі. Флеш-



хроматографія(силікагель, елюент - EtOAc з гептаном і триетиламіном, 75/25/1) дасть неочищену цільову сполуку у вигляді жовтого масла(2,0г, 52%)

2) 4-(Бромметил)-5-(4,5-дигідро-4,4-диметил-1,3-оксазол-2-іл)-3-етоксиізоксазол

5-(4, 5-Дигідро-4,4-диметил-1,3-оксазол-2-іл)-3-етокси-4-метилізоксазол(2,0г, 8,9ммоль), NBS(1,75г, 9,8ммоль) і тетрагидрофур(150мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміш охолоджують, фільтрують і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія(силікагель, елюент - толуол з EtOAc і триетиламіном, 100/10/1) дасть цільову сполуку у вигляді жовтого масла(2,0г, 74%)

3) (2S,5R)-2,5-дигідро-2-[[5-(4,5-дигідро-4,4-диметил-1,3-оксазол-2-іл)-3-етоксиізоксазол-4-іл]метил]-5-ізопропіл-3,6-диметоксипіразин та(2R,2R)-2,5-дигідро-2-[[5-(4,5-дигідро-4,4-диметил-1,3-оксазол-2-іл)-3-етоксиізоксазол-4-іл]метил]-5-ізопропіл-3,6-диметоксипіразин

До заздалегідь охолодженого(-78°C) розчину(2R)-(-)-2,5-дигідро-2-ізопропіл-3,6-диметоксипіразину(0,5мл, 2,8ммоль) в безводному тетрагідрофурани(8мл) додають 1,6 М розчин бутіллітію в гексані(1,9мл, 3,0ммоль). Продовжують перемішування при -78°C протягом 10 хвилин, додають 4-(бромметил)-5-(4,5-дигідро-4,4-диметил-1,3-оксазол-2-іл)-3-етоксиізоксазол(0,85г, 2,8ммоль), розчинений в тетрагідрофурани(5мл), і отриману в результаті суміш перемішують при -78°C протягом 4,5 годин. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в діетиловому ефірі(40мл) і виливають в суміш льоду з водою(40мл). Шари поділяють і водну фазу екстрагують діетиловим ефіром(2 x 40мл). Органічні екстракти промивають розсоллом, сушать (MgSO<sub>4</sub>) і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія(силікагель, елюент - гептан з EtOAc, 3/1) дасть названу в заголовку(2S, 5R)-сполуку у вигляді жовтого масла(0,65г, 57%), de = 99,2%(час утримання при бл 38 хвилин). Додаткове елюювання дасть неочищену цільову (2R, 5R)-сполуку у вигляді жовтого масла(38мг, 3%)

4) (2R,5S)-2,5-Дигідро-2-[[5-(4,5-дигідро-4,4-диметил-1,3-оксазол-2-іл)-3-етоксиізоксазол-4-іл]метил]-5-ізопропіл-3, 6-диметоксипіразин та (2S,5S)-2,5-дигідро-2-[[5-(4,5-дигідро-4,4-диметил-1,3-оксазол-2-іл)-3-етоксиізоксазол-4-іл]метил]-5-ізопропіл-3, 6-диметоксипіразин

Цільові сполуки одержують за допомогою процедури, описаної вище на стадії 3 з використанням в якості вихідної речовини (2S)-(+)-2,5-дигідро-2-ізопропіл-3,6-диметоксипіразину. Флеш-хроматографія(силікагель, елюент - гептан з EtOAc, 3/1) дасть названу в заголовку(2R, 5S)-сполуку у вигляді жовтого масла(0,8г, 54%), de > 99,2%(час утримання при бл 38 хвилин). Додаткове елюювання дасть неочищену цільову (2S, 5S)-сполуку у вигляді жовтого масла(60мг, 4%)

5) (S)-2-аміно-3-(5-карбокси-3-етоксиізоксазол-4-іл)-пропіонова кислота(сполука (S)-2)

Суспензію (2S,5R)-2,5-дигідро-2-[[5-(4,5-дигідро-4,4-диметил-1,3-оксазол-2-іл)-3-етоксиізоксазол-4-іл]метил]-5-ізопропіл-3,6-

диметоксипіразину(0,6г, 1,5ммоль) в 1 М трифтороцтовій кислоті(200мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі(2мл), залишок розчиняють у воді(50мл) і промивають EtOAc(3 x 50мл). Водну фазу фільтрують, випарюють у вакуумі до сухості і залишок обробляють водою(10мл). Осадок, що утвориться, перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин, збирають шляхом фільтрації і перекристалізують(вода), і одержують (S)-2-сполуку у вигляді безбарвних кристалів(0,12г, 33%), Т пл 259 - 261°C(розкл), ee > 99%(час утримання при бл 30хвилин). <sup>1</sup>H ЯМР(ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,34(т, 3H), 2,90(дд, 1H), 3,03(дд, 1H), 3,96(дд, 1H), 4,23(к, 2H) M-с ((M+H)<sup>+</sup>) m/e 245. Елементний аналіз (C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>) обчислено C-44,27, H-4,95, N-11,47, знайдено C-44,45, H-4,96, N-11,46

6) (R)-2-аміно-3-(5-карбокси-3-етоксиізоксазол-4-іл)-пропіонова кислота (сполука (R)-2)

До розчину (2R,5S)-2,5-дигідро-2-[[5-(4,5-дигідро-4,4-диметил-1,3-оксазол-2-іл)-3-етоксиізоксазол-4-іл]метил]-5-ізопропіл-3,6-диметоксипіразину(0,6г, 1,5ммоль) в MeOH(7мл) при перемішуванні додають 0,25 М HCl(74мл, 7,4ммоль) і отриману в результаті суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Доводять pH приблизно до 7, додаючи водний розчин аміаку(0,5 М), і видаляють MeOH у вакуумі. Доводять pH до 8 - 9, додаючи водний розчин аміаку(0,5 М), і водну фазу екстрагують EtOAc(4 x 50мл). Органічні екстракти промивають розсоллом, сушать (MgSO<sub>4</sub>) і концентрують у вакуумі. Залишок суспендують в 1 М HCl і суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4,5 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі(2мл), залишок розчиняють у воді(50мл) і промивають EtOAc(3 x 50мл). Водну фазу фільтрують, випарюють у вакуумі до сухості і залишок обробляють водою(10мл). Утворений осадок перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, збирають шляхом фільтрації і перекристалізують(вода), і одержують сполуку (R)-2 у вигляді безбарвних кристалів(0,13г, 36%), Т Пл 258 - 260°C(розкл), ee > 99%(час утримання при бл 50хвил). <sup>1</sup>H ЯМР(ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,34(т, 3H), 2,90(дд, 1H), 3,03(дд, 1H), 3,9 (дд, 1H), 4,23(к, 2H) M-с ((M+H)<sup>+</sup>) m/e 245. Елементний аналіз (C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>) обчислено C-44,27, H-4,95, N-11,47, знайдено C-44,56, H-4,95, N-11,53

#### Приклад 4

Гідрат (RS)-2-аміно-3-[3-етокси-5-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)-ізоксазол-4-іл]пропіонової кислоти (сполука 7)

N- [[Диметиламіне)метиліден]-3-етокси-4-метилізоксазол-5-карбоксамід. Розчин 3-етокси-4-метилізоксазол-5-карбоксаміду(3,5г, 21ммоль) в N,N-диметилформаміддиметилацетаті(15мл) перемішують при 120°C протягом 15 хвилин. Після охолодження збирають цільову сполуку у вигляді безбарвної кристалічної речовини(4,2г, 91%) 3-(3-Етоксид-4-метилізоксазол-5-іл)-1H-1,2, 4-триазол. До розчину гідрозингідрату(0,6мл, 12,4ммоль) в оцтовій кислоті(15мл) додають N-[[диметиламіне)метиліден]-3-етокси-4-метилізоксазол-5-карбоксамід(1,8г, 8,0ммоль). Реакційну суміш перемішують при 90°C протягом

15 хвилин і після цього залишають при кімнатній температурі для кристалізації, і одержують чисту цільову сполуку (1,2г, 77%), Т пл 194 - 196°C. Додають воду (40мл) і водну фазу екстрагують EtOAc (3 x 30мл). Органічні екстракти промивають розсоллом, сушать (MgSO<sub>4</sub>) і концентрують у вакуумі, і одержують неочищену цільову сполуку (0,3г, 20%). Обидві партії речовини об'єднують.

3-(3-етокси-4-метилізоксазол-5-іл)-1-тритил-1Н-1,2,4-триазол

До 3-(3-етокси-4-метилізоксазол-5-іл)-1Н-1,2,4-триазолу (1,1г, 5,7ммоль), триетиламіну (2,5мл, 18ммоль) і ДМФА (20мл) додають тритилхлорид (1,6г, 5,7ммоль) в ДМФА (5мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5 годин і виливають в суміш льоду з водою (200мл). Водну фазу екстрагують діетиловим ефіром (3 x 200мл) і органічні екстракти промивають водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%) (200мл) і розсоллом (200мл). Розчин сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують у вакуумі, і одержують сиру цільову сполуку (2,5г). Невеликий зразок кристалізують (EtOAc) і одержують окремих ізомер у вигляді безбарвної кристалічної речовини, Т пл 181 - 183°C. Сирі речовини використовують на наступній стадії без додаткової очистки.

3-[(4-бромметил)-3-етоксиізоксазол-5-іл]-1-тритил-1Н-1,2,4-триазол

Суміш 3-(3-етокси-4-метилізоксазол-5-іл)-1-тритил-1Н-1,2,4-триазолу (2,4г, 5,5ммоль) і NBS (1,1г, 6,2ммоль) в тетрагидрометані (150мл) кип'яють зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують і концентрують у вакуумі, і одержують неочищену сполуку (2,8г). Сирій продукт використовують на наступній стадії без додаткової очистки.

Етил-2-ацетамідо-3-[3-етокси-5-(1-тритил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)ізоксазол-4-іл]-2-(етоксикарбоніл)пропіонат

Суміш діетилацетамідомалонату (1,3г, 6,0ммоль) і трет-бутоксиду калію (0,73г, 6,5ммоль) в N-метилпіролідоні (30мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додають 3-[4-бромметил)-3-етоксиізоксазол-5-іл]-1-тритил-1Н-1,2,4-триазол (2,8г, 5,4ммоль) в W-метилпіролідоні (20мл) (температура 22 - 28°C) і отриману в результаті суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш виливають в суміш льоду з водою (250мл) і водну фазу екстрагують EtOAc (3 x 250мл). Органічні екстракти промивають водним розчином трет-бутоксиду калію і розсоллом, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія (сипікагель, елюент EtOAc з гептаном і триетиламіном, 50/50/2) дає сполуку (2,2г, 62%), Т пл 145 - 149°C.

Гідрат (RS)-2-аміно-3-[2-етокси-5-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)ізоксазол-4-іл]пропіонової кислоти (сполука 7)

Суспензію етил-2-ацетамідо-3-[3-етокси-5-(1-тритил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)ізоксазол-4-іл]-2-(етоксикарбоніл)пропіонату (1,5г, 2,3ммоль) в 1 М HCl (150мл) кип'яють зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Розчин охолоджують, промивають діетиловим ефіром (2 x 150мл) і дихлорметаном (150мл), фільтрують і концентрують у вакуумі. Додають воду (5мл) і доводять рН приблизно до 3,5 шляхом додавання розчину NaOH (0,1 М і 1 М),

і шляхом фільтрації одержують сполуку 7 (0,35г, 56%). Т пл 225 - 227°C (розкл.). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,38 (т, 3H), 2,94 (дд, 1H), 3,18 (дд, 1H), 3,58 (дд, 1H), 4,30 (к, 2H), 8,64 (с, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 14,52, 23,60, 53,30, 65,93, 104,25, 146,18, 150,87, 158,44, 169,47, 170,51. М-с ((M+H)<sup>+</sup>) m/e 268. Елементний аналіз (C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, 0,25H<sub>2</sub>O) обчислено: C-44,20, H-5,01, N-25,77, знайдено: C-44,42, H-5,28, N-25,52.

Приклад 5

(RS)-2-аміно-3-[3-етокси-5-(5-тетразоліл)ізоксазол-4-іл]пропіонова кислота (сполука 8)

Цільову сполуку одержують з етил-2-ацетамідо-3-[3-етокси-5-(тетразол-5-іл)ізоксазол-4-іл]-2-(етоксикарбоніл)пропіонату по способу, аналогічному способу, описаному в прикладі 4.

Приклад 6

(RS)-2-аміно-3-(3-бензилокси-5-карбоксиізоксазол-4-іл)пропіонова кислота (сполука 9)

(RS)-2-аміно-3-(5-карбокси-3-гідроксиізоксазол-4-іл)пропіонову кислоту (3,5г, 11,8ммоль) і розчин HCl в етанолі (50мл) кип'яють зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин і випарюють у вакуумі до сухості. Одержують етил-(RS)-2-аміно-3-(5-етоксикарбоніл-3-гідроксиізоксазол-4-іл)пропіонат (4,15г, 100%).

До розчину етил-(RS)-2-аміно-3-(5-етоксикарбоніл-3-гідроксиізоксазол-4-іл)пропіонату (4,15г, 11,7ммоль) в суміші води і 1,4-діоксану (1 л) (50мл) додають суміш дитретбутидикарбонату (3,1г, 14ммоль), триетиламіну (3,8г, 37ммоль) і 1,4-діоксану (15мл) і отриману в результаті суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Випарюють 1,4-діоксан у вакуумі і водну фазу підкислюють розбавленою соляною кислотою. Водну фазу екстрагують етилацетатом і органічні екстракти промивають водою, розсоллом, сушать (MgSO<sub>4</sub>) і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія (SiC>2, елюент-гептан з етилацетатом і оцтовою кислотою (1/1, 4%)) дає етил-(RS)-2-гет-бутоксикарбоніламіно-3-(5-етоксикарбоніл-3-гідроксиізоксазол-4-іл)пропіонат у вигляді масла (4,1 г, 92%).

Суміш етил-(RS)-2-гет-бутоксикарбоніламіно-3-(5-етоксикарбоніл-3-гідроксиізоксазол-4-іл)пропіонату (3,2 г, 8,6 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,4 г, 17,2 ммоль) в ацетоні (40 мл) нагрівають до утворення флегми. Додають бензилбромід (2,2 г, 12,9 ммоль) і суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом 1,5 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і піддають залишок флеш-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, елюент - гептан з етилацетатом, 2/1), і одержують етил-(RS)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-[3-бензилокси-5-(етоксикарбоніл)ізоксазол-4-іл]пропіонат (1,64г, 41%) і етил-(RS)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(2-бензил-5-етоксикарбоніл-2,3-дигідро-3-оксоізоксазол-4-іл)пропіонат (0,7г, 18%).

Суміш етил-(RS)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-[3-бензилокси-5-(етоксикарбоніл)ізоксазол-4-іл]пропіонату (0,65г, 1,4ммоль) і 1 М розчину NaOH (50мл) кип'яють зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджують (5°C), підкислюють розбавленою

соляною кислотою і концентрують у вакуумі. Залишок перекристалізують з води і одержують (RS)-2-аміно-3-(3-бензилокси-5-карбоксиізоксазол-4-іл)пропіонову кислоту (0,1 г, 23%). Т пл 209 - 211°C (розкл).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,95 (дд, 1H), 3,05 (дд, 1H), 3,99 (т, 1H), 5,26 (с, 2H), 7,31 - 7,52 (м, 5H) М-с  $((\text{M}+\text{H})^+)$  m/e 307. Елементний аналіз обчислено С-54,89, Н-4,62, N-9,15, знайдено С-54,31, Н-4,56, N-8,97.

Подібним чином одержують перелічені нижче сполуки.

(RS)-2-аміно-3-(3-пропокси-5-карбоксиізоксазол-4-іл)-пропіонова кислота (сполука 10)

Т пл 250 - 251°C (розкл).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , діоксан, 1 М NaOD)  $\delta$  0,95 (т, 3H), 1,76 (сп, 2H), 2,78 (дд, 1H), 2,90 (дд, 1H), 3,42 (дд, 1H), 4,17 (т, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР  $\delta$  12,3, 24,4, 29,8, 58,3, 74,9, 111,5, 164,3, 168,6, 113,9, 184,8. М-с  $((\text{M}+\text{H})^+)$  m/e 259. Елементний аналіз обчислено С-46,51, Н-5,46, N-10,85, знайдено С-46,43, Н-5,41, N-10,54.

(RS)-2-аміно-3-(3-бутокси-5-карбоксиізоксазол-4-іл)-пропіонова кислота (сполука 11)

Т пл 238 - 240°C (розкл).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , діоксан, 1 М NaOD)  $\delta$  0,95 (т, 3H), 1,43 (сп, 2H), 1,76 (кв, 2H), 2,8 (дд, 1H), 2,91 (дд, 1H), 3,44 (дд, 1H), 4,25 (т, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , діоксан, 1 М NaOD)  $\delta$  13,79, 19,30, 27,90, 31,03, 56,39, 71,27, 109,65, 162,39, 164,72, 172,02, 182,92. М-с  $((\text{M}+\text{H})^+)$  m/e 273. Елементний аналіз обчислено С-48,53, Н-5,92, N-10,29, знайдено С-48,80, Н-5,99, N-10,34.

(RS)-2-аміно-3-(3-алілокси-5-карбоксиізоксазол-4-іл)-пропіонова кислота (сполука 12)

Т пл 239 - 240°C (розкл).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,93 (дд, 1H), 3,06 (дд, 1H), 3,99 (дд, 1H), 4,73 (д, 2H), 5,29 (дд, 1H), 5,44 (дд, 1H), 6,05 (дк, 1H).

Також подібним чином можна отримати (RS)-2-аміно-3-[3- (транс-2-бутенокси)-5-карбоксиізоксазол-4-іл]пропіонову кислоту та

(RS)-2-аміно-3-[3- (3-метил-2-бутенокси)-5-карбоксиізоксазол-4-іл]пропіонову кислоту.

Приклад 7

Моногідрат гідрохлориду (RS)-2-аміно-3-(2-бензил-5-карбокси-2,3-дигідро-3-оксоізоксазол-4-іл)пропіонової кислоти (сполука 13)

Суміш етил-(RS)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(2-бензил-5-етоксикарбоніл-2,3-дигідро-3-оксоізоксазол-4-іл)пропіонату (0,9 г, 1,9 ммоль) і 1 М HCl кип'ять зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміш випарюють у вакуумі до сухості (0,56 г, 80%). Т пл 146 - 148°C (розкл).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3,08 (дд, 1H), 3,19 (дд, 1H), 4,17 (ушс, 1H), 5,16 (с, 2H), 7,24 - 7,45 (м, 5H). М-с  $((\text{M}+\text{H})^+)$  m/e 307. Елементний аналіз обчислено С-46,60, Н-4,76, N-7,77, знайдено С-46,88, Н-4,81, N-7,96.

Приклад 8

Гідрохлорид бензил-(RS)-2-аміно-3-(5-бензилоксикарбоніл-3-етоксиізоксазол-4-іл)пропіонату (сполука 14)

Суміш ди-трет-бутилдикарбонату (1,1 г, 4,9 ммоль),  $\text{NaHCO}_3$  (1,1 г, 13 ммоль) і 1,4-діоксану (3 мл) додають до розчину (RS)-2-аміно-3-(5-карбокси-3-етоксиізоксазол-4-іл)пропіонової

кислоти (1,0 г, 4,1 ммоль) в суміші води з 1,4-діоксаном (1 л, 10 мл) і отриману в результаті суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Випарюють 1,4-діоксан у вакуумі і підкишують водну фазу розбавленою соляною кислотою. Водну фазу екстрагують етилацетатом і органічні екстракти промивають водою і розсоллом, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , елюент - етилацетат з етанолом і оцтовою кислотою (3 л, 4%). Одержують (RS)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(5-карбокси-3-етоксиізоксазол-4-іл)пропіонову кислоту (1,4 г, 100%).

До суміші (RS)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(5-карбокси-3-етоксиізоксазол-4-іл)пропіонової кислоти (1,4 г, 4,1 ммоль) і бензилброміду (1,4 г, 8,2 ммоль) в суміші бензолу з тетрагідрофураном (4 л) додають 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (1,3 г, 8,6 ммоль) і отриману в результаті суміш кип'ять з зворотним холодильником протягом 3 годин. Суміш фільтрують і випарюють у вакуумі. Флеш-хроматографія ( $\text{SiO}_2$ , елюент - етилацетат з гептаном (1:3)) дає бензил-(RS)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(5-бензилоксикарбоніл-3-етоксиізоксазол-4-іл)пропіонат у вигляді масла (1,9 г, 86%).

Суміш бензил-(RS)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(5-бензилоксикарбоніл-3-етоксиізоксазол-4-іл)пропіонату (1,9 г, 3,6 ммоль) і насиченого розчину HCl в діетиловому ефірі (40 мл) кип'ять з зворотним холодильником протягом 2 годин. Отримані кристали збирають фільтрацією, перемішують з етилацетатом і збирають фільтрацією (0,53 г, 32%). Т пл 142 - 144°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,32 (т, 3H), 3,17 (дд, 1H), 3,25 (дд, 1H), 4,17 - 4,32 (м, 3H), 5,09 (дд, 2H), 5,39 (с, 2H), 7,24 - 7,53 (м, 10H). М-с  $((\text{M}+\text{H})^+)$  m/e 425. Елементний аналіз обчислено С-59,93, Н-5,48, N-6,08, знайдено С-59,70, Н-5,49, N-6,26.

Приклад 9

Оксалат етил-(RS)-2-аміно-3-(3-етокси-5-етоксикарбонілізоксазол-4-іл)пропіонату (сполука 15)

Суміш (RS)-2-аміно-3-(5-карбокси-3-етоксиізоксазол-4-іл)-пропіонової кислоти (2,0 г, 8,2 ммоль) і розчину HCl в етанолі (35 мл) кип'ять з зворотним холодильником протягом 3 годин і одержують етил-(RS)-2-аміно-3-(5-карбокси-3-етоксиізоксазол-4-іл)пропіонат. Етил-(RS)-2-аміно-3-(5-карбокси-3-етоксиізоксазол-4-іл)пропіонат (0,8 г) додають до розбавленого розчину NaOH і водну фазу екстрагують етилацетатом. Органічні екстракти промивають розсоллом, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують і випарюють до сухості у вакуумі. Залишок розчиняють в ацетоні (8 мл) і додають розчин щавлевої кислоти (0,14 г, 1,6 ммоль) в ацетоні (6 мл), і осадок, що утворився, збирають фільтрацією (110 мг, 10%). Т пл 159 - 161°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,11 (т, 3H), 1,32 (т, 3H), 1,36 (т, 3H), 3,02 (дд, 1H), 3,11 (дд, 1H), 3,98 - 4,18 (м, 3H), 4,32 (к, 2H), 4,37 (к, 2H). М-с  $((\text{M}+\text{H})^+)$  m/e 301. Елементний аналіз обчислено С-46,15, Н-5,69, N-7,18, знайдено С-46,38, Н-5,69, N-7,36.

Приклад 10

Оксалат бутил-(RS)-2-аміно-3-(5-

бутоксикарбоніл-3-етоксиізоксазол-4-іл)пропіонату (сполука 16)

Сполуки одержують способом, подібним до способу, описаному в прикладі 9, з використанням розчину HCl в бутанолі Т пл 120 - 121°C <sup>1</sup>H ЯМР(ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,84(т, 3H), 0,92(т, 3H), 1,14 - 1,31(м, 2H), 1,31 - 1,51(м, 4H), 1,37(т, 3H)/ 1,62 - 1,75(м, 2H), 3,01(дд, 1H), 3,13(дд, 1H), 3,98 - 4,09(м, 3H), 4,16 - 4,36(м, 4H) М -с ((M+H)<sup>+</sup>) m/e 357 Елементний аналіз обчислено C-51,11, H-6,79, N-6,28, знайдено C-51,06, H-6,82, N-6,35

Приклад 11

[4-(2-аміно-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)амінометил]-3-етоксиізоксазол-5-карбонова кислота (сполука 17)

Етил-3-етокси-4-метилізоксазол-5-карбоксилат

Ацетилхлорид(25мл, 0,35ммоль) при 0°C додають до EtOH(250мл) і розчин перемішують при 0°C протягом 20 хвилин. Додають розчин 3-етокси-4-метилізоксазол-5-карбонової кислоти [W095/12587, A1](18г, 0,10ммоль) в EtOH(20мл) і отриману в результаті суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш охолоджують, додають розчин NaHCO<sub>3</sub>(200мл) і екстрагують діетиловим ефіром (3 x 300мл). Органічні екстракти сушать(MgSO<sub>4</sub>) і концентрують у вакуумі, і одержують названу в заголовку неочищену сполуку(18г, 86%)

Етил-4-бромметил-3-етоксиізоксазол-5-карбоксилат

Етил-3-етокси-4-метилізоксазол-5-карбоксилат(18г, 91ммоль), NBS(17,5г, 100ммоль), дифензілпероксид(1г, 4,1ммоль) в тетрагидрофурані(500мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджують, фільтрують і концентрують у вакуумі, і одержують названу в заголовку неочищену сполуку(24,5г, 97%)

Етил-3-етокси-4-фталімідометилізоксазол-5-карбоксилат

Розчин етил-4-бромметил-3-етоксиізоксазол-5-карбоксилату(5г, 17,9ммоль) в ДМФА(85мл) додають при 90°C до суспензії фталіміду калію(3,6г, 19,7ммоль) в ДМФА(125мл). Отриману в результаті суміш перемішують при 90°C протягом 40 хвилин, після цього охолоджують і концентрують у вакуумі. Додають воду(250мл) і водну фазу екстрагують діетиловим ефіром(2 x 200мл). Органічні екстракти сушать(MgSO<sub>4</sub>) і концентрують у вакуумі, і одержують сирий продукт реакції, який перекристалізують(EtOH), і одержують цільову сполуку(3,70г, 60%), Т пл 93 - 94°C

Гідрохлорид 4-амінометил-3-етоксиізоксазол-5-карбонової кислоти

Розчин етил-3-етокси-4-фталімідометилізоксазол-5-карбоксилату в 1 М розчині NaOH кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 45 хвилин. Суміш охолоджують, додають концентровану HCl і екстрагують діетило-

вим ефіром(3 x 400мл). Органічні екстракти концентрують у вакуумі, додають 1 М HCl(600мл) і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. Після охолодження суміш промивають діетиловим ефіром(3 x 600мл) і концентрують у вакуумі, і одержують сирий продукт реакції, який перекристалізують(оцтова кислота), і одержують вказану в заголовку сполуку(1,5г, 82%), Т пл 215 - 216°C(розкл.)

[4-(2-аміно-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)амінометил]-3-етоксиізоксазол-5-карбонова кислота

До розчину гідрохлориду 4-амінометил-3-етоксиізоксазол-5-карбонової кислоти(1,2г, 5,4ммоль) і 3-аміно-4-етокси-циклобут-3-ен-1,2-діону(0,60г, 5,9ммоль) в EtOH(300мл) додають 1 М розчин NaOH(12мл). Отриману в результаті суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин, після цього концентрують у вакуумі, додають воду(100мл) і промивають EtOAc(2 x 100мл). Доводять pH приблизно до 3, додаючи 1 М HCl. Осадок відфільтровують і перекристалізують(вода), і отримують цільову сполуку у вигляді жовтого порошку(0,71г, 47%) Т пл 236 - 238°C(розкл.) <sup>1</sup>H ЯМР(ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,30(т, 3H), 4,22(к, 2H), 4,68(ушс, 2H) <sup>13</sup>C ЯМР(ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 14,41, 35,27, 65,54, 107,16, 159,14, 163,54, 168,71, 169,15, 169,73, 183,20, 183,34 М -с ((M+H)<sup>+</sup>) m/e 282 Елементний аналіз (C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, 2,25 H<sub>2</sub>O) обчислено C-41,06, H-4,86, N-13,06, знайдено C-41,18, H-4,46, N-12,98

Фармакологія

Сполуки винаходу випробовують переліченими нижче цілком визнаними засобами, що заслуговують довіри

Зв'язування [<sup>3</sup>H]AMPA

При цьому випробуванні шляхом виміру здібності до витиснення [<sup>3</sup>H]AMPA з AMPA-рецепторів визначають афінність лікарського засобу до AMPA-рецепторів

Випробування проводять по модифікованому варіанту метода Honore, T., and Nielsen, M., Neurosci Lett, 1985, 54, 27 - 32. Випробування проводять в присутності KSCN. Це означає, що помічаються тільки місця зв'язування з високою спорідненістю до [<sup>3</sup>H]AMPA

Мембранні препарати, що використовуються, одержують по методу Ransom, R. W., and Stec, J. Neurochem, 1988, 51, 830 - 836

Модель кортикального клину

Модель кортикального клину уявляє випробування, при якому зрізи глибокого мозку пацієнта досліджують in vitro, щоб кількісно визначити дію лігандів на різноманітні Glu-рецептори і оцінити фармакологічний профіль лігандів(тобто, співвідношення агоністичних і антагоністичних властивостей). Випробування проводять так, як описано в Harrison, N. L., and Simmonds, M. A., Br J Pharmacol, 1985, 84, 381 - 391, в зміненому варіанті по Wheatley, P. L., Br J Pharmacol, 1986, 87, 159P

Таблиця 1

## Кортикальний клін

Сполука	Профіль	EC <sub>50</sub> (мкМ)	pK <sub>1</sub>	Підтип рецептора
1	Агоніст	1,2		AMPA
2	Агоніст	4,8		AMPA
(S)-2	Агоніст	4,4		AMPA
(R)-2	Антагоніст		3,28	AMPA
3	Агоніст	40,0		AMPA
8	Агоніст	2000		AMPA
10	Агоніст	80		AMPA
11	Част, агоніст	325		AMPA
12	Агоніст	40		AMPA
13	Антагоніст		3,5	NMDA
17	Антагоніст		3,3	NMDA

## Результати

Виявлено, що дані сполуки є лігандами рецепторів для збуджувальних амінокислот (EAA). Виявлено, що деякі з цих сполук є агоністами рецепторів для AMPA, а інші сполуки є селективними антагоністами AMPA-або NMDA-рецепторів. Сполуки показують активність в мікромольному інтервалі.

## Приклади композицій

Фармацевтичні композиції даного винаходу можна отримати традиційними в техніці способами.

Наприклад, таблетки можна отримати шляхом змішування активного інгредієнта зі звичайними ад'ювантами та/або розріджувачами і наступного пресування суміші в звичайній таблетувальній

машині. Прикладами ад'ювантів або розріджувачів є кукурудзяний крохмаль, лактоза, тальк, стеарат магнію, желатин, лактоза, смоли і подібні речовини. Можна використати будь-який другий ад'ювант або додаток -барвники, ароматизатори, консерванти й тощо, за умови, що вони сумісні з активними інгредієнтами.

Розчини для ін'єкцій можна отримати шляхом розчинення активного інгредієнта і прийнятних додатків в частині носію, переважно - стерильній воді, доведення розчину до потрібного об'єму, стерилізації розчину і наповнення підходящих ампул або флаконів. Можна додати будь-який підходящий додаток, який звичайно застосовується в техніці, такий як агенти тоничності, консерванти, антиоксиданти й тощо.