



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **43396** (13) **C2**

(51) 7 **C07D261/20, C07D275/04, C07D 413/12, C07D417/12**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

**(54) ПОХІДНІ 4-АМІНОТЕТРАГІДРОБЕНЗІЗОКСАЗОЛУ ТА ІЗОТІАЗОЛУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОНІЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ**

(21) 97094741

(22) 28 02 1996

(24) 17 12 2001

(31) 0207/95

(32) 28 02 1995

(33) DK

(86) PCT/DK96/00084, 28 02 1996

(46) 17 12 2001, Бюл. № 11, 2001 р

(72) Фальк Ерік, DK, Перрегор Енс Крістіан, DK, Схоусбо Арне, DK, Крогсгор-Ларсен Пауль, DK, Фрьолунн Бенте, DK, Мольтсен Ленс Сібілла, DK

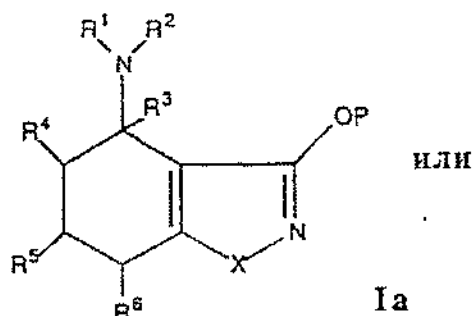
(73) Х ЛУННБЕК, А/С, DK

(56) EP, 0273744, 06 07 1988

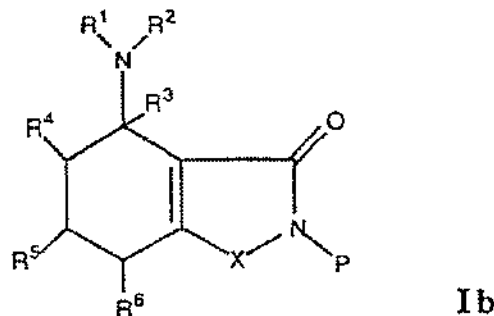
WO, 8700171, 15 01 1987

US, 4514414, 30 04 85

(57) 1 Производные 4-аминотетрагидробензизоксазола и изотиазола формулы

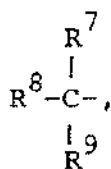


ИЛИ



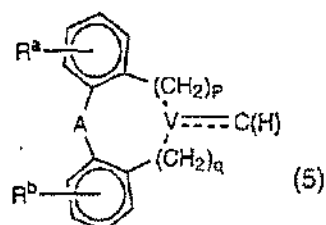
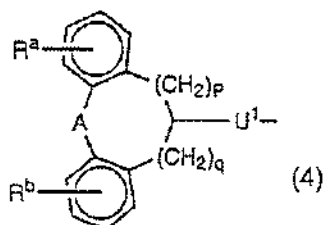
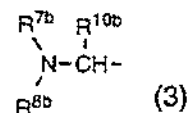
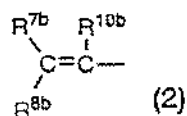
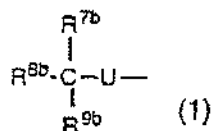
где  $R^1$  и  $R^2$ , каждый, независимо, выбран из группы, состоящей из

А) водорода, циклоалкила, фенила или группы



где  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$ , каждый, независимо, выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, низшего алкенила, низшего алкинила, низшего алкокси-низшего алкила, циклоалкила, циклоалкила-низшего алкила, фенила, фенила-низшего алкила, фенокси-низшего алкила и гетероарипа, выбранных из 2-тиенила, 3-тиенила, 2-фурила, 3-фурила, имидазолила, оксазолила, пирозолила,

пиримидинила, пирропила, тиазолида, 1,2,4-триазолила, 2-пиридила, 3-пиридила или 4-пиридила, причем любая фенильная или гетероарильная группа, необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена, низшего алкила, низшего алкокси, гидрокси, нитро, низшего алкилтио, низшего алкилсульфонил, низшего алкил- или ди(низшего)алкиламино, циано, трифторметила, трифторметилтио, трифторметил-сульфониокси и фенила, которые также могут быть замещены галогеном, метилом, метокси или трифторметилом, причем любая присутствующая алкильная группа, необязательно замещена от одной до трех гидрокси группами, которые в свою очередь необязательно этерифицированы  $C_{2-18}$  карбоновой кислотой, В) группы общей формулы  $Y-(CH_2)_n-(CHR^{11})_s-$   $-(CH_2)_t-$ , где Y выбирается из следующих групп (1)-(5)



II.III

где U обозначает  $CHR^{10b}$ ,  $NR^{10b}$ , O или S,  $U^1$  обозначает  $NR^{10b}$ , O или S, p принимает значения 0 или 1, q принимает значения 0 или 1, V обозначает C или N, а пунктирная линия обозначает связь, когда V обозначает C, и отсутствие такой связи, когда V обозначает N,

A обозначает O, S,  $(CH_2)_2$ ,  $CH=CH-CH_2$ ,  $(CH_2)_3$ ,  $CH=CH$  или  $O-CH_2$ ,

$R^a$  и  $R^b$ , каждый, независимо, обозначает один или более заместителей, выбранных из галогена, низшего алкила, низшего алкокси, гидроксид, нитро, низшего алкилтио, низшего алкилсульфонил, низшего алкил- или ди(низший алкил)амино, циано, трифторметила, трифторметилсульфонилокси и трифторметилтио,

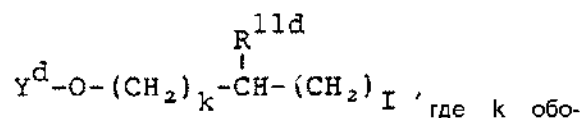
r и t независимо друг от друга принимают значения 0, 1, 2 или 3, s принимает значение 0 или 1, при условии, что когда Y обозначает группу (1), где U обозначает  $NR^{10b}$ , O или S или группу (4), то  $r+s+t$  равно, по крайней мере 2,

а когда Y обозначает группу (3) или группу (5), где V обозначает N, то  $r+s+t$  равно, по крайней мере 1,  $R^{7b}$ ,  $R^{8b}$  и  $R^{9b}$  те же, что указаны для  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  в A), при условии, что они не означают одновременно водород, низший алкил, низший алкенил и низший алкинил,

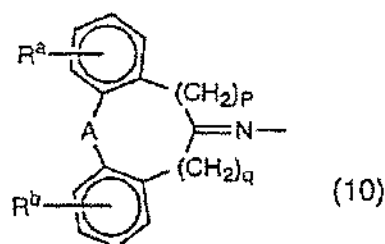
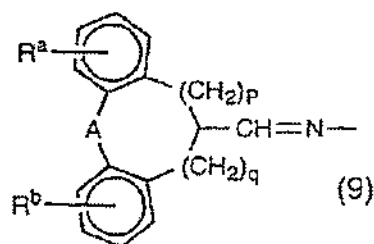
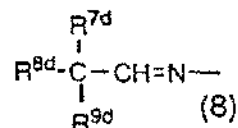
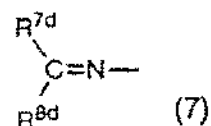
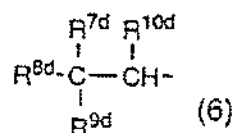
$R^{10b}$  и  $R^{11}$  обозначают независимо друг от друга водород, низший алкил, низший алкенил или низший алкинил, и

C) группы общей формулы  $Y^C-(CH_2)_n-W-(CH_2)_m-$ , где n принимает значения 1, 2 или 3, m принимает значения 2 или 3, W обозначает O или S, и  $Y^C$  обозначает группу (1)-(5), определенную в B), при условии, что n не может быть 1, когда Y обозначает группу (1) или (4), а U или  $U^1$  представляют собой, соответственно,  $NR^{10b}$ , S или O,

D) группы общей формулы



где p, q,  $R^a$ ,  $R^b$ , A те же, что указаны в B) и  $R^{7d}$ ,  $R^{11d}$ , соответственно, те же, что указаны для  $R^{7b}$ ,  $R^{10b}$  и B) или  $R^1$  и  $R^2$  вместе обозначают алкилен, образуя 4-8-



где p, q,  $R^a$ ,  $R^b$ , A те же, что указаны в B) и  $R^{7d}$ ,  $R^{11d}$ , соответственно, те же, что указаны для  $R^{7b}$ ,  $R^{10b}$  и B) или  $R^1$  и  $R^2$  вместе обозначают алкилен, образуя 4-8-

членное азотсодержащее кольцо, или один из  $R^1$  и  $R^2$  представляет группу  $R^2$  OCO, где  $R^2$  обозначает фенил или гетероарил, как было указано ранее в А), или фенил, или гетероарил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, низшего алкила, низшего алкокси, гидроксид, нитро, низшего алкилтио, низшего алкилсульфонил, низшего алкил- или ди(низший)алкиламино, циано, трифторметила, трифторметилтио, трифторметилсульфонилокси, фенила и фенила, замещенного галогеном, метилом, метокси или трифторметилом,  $R^3$ - $R^6$  выбирают, независимо друг от друга, из водорода, гидроксид и низшего алкила, причем любая алкильная группа, необязательно замещена одной или двумя гидроксильными группами, X обозначает кислород или серу, P обозначает водород или группу ZR, где Z представляет CO, CS, SO<sub>2</sub> или CR<sup>t</sup>R<sup>u</sup>, где R<sup>t</sup> и R<sup>u</sup> обозначают водород, гидроксид или низший алкил, и, если Z является CO или CS, то R выбирают из группы, состоящей из

I) водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкенила или C<sub>4</sub>-C<sub>26</sub> циклоалк(ен)ил-алк(ен)ила, необязательно замещенных одной или двумя гидроксильными группами, или фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, трифторметила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилтио, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ацилокси или циано, или

II) QR<sup>v</sup>, где Q обозначает O или S или R<sup>v</sup> выбирают из заместителей, указанных ранее для R в пункте I), и

III) NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, где R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> выбирают, независимо друг от друга, из заместителей, указанных ранее для R в пункте I), или R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> объединяются с образованием 4-8-членного гетероциклического кольца, содержащего от одного до трех атомов азота и от нуля до трех атомов кислорода или серы, или если Z обозначает CR<sup>t</sup>R<sup>u</sup>, то R выбирают из групп, состоящих из

IV) группы QR<sup>v</sup>, определенной в пункте II),

V) группы NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, определенной в пункте III), или

VI) группы OC(O)R<sup>z</sup>, SC(O)R<sup>z</sup>, OC(S)R<sup>z</sup> или SC(S)R<sup>z</sup>, где R<sup>z</sup> выбирают из заместителей, указанных ранее для R в пункте I),

если Z является SO<sub>2</sub>, то R выбирают из группы, определенной ранее в пункте I),

при условии, что P не может быть водородом, когда все R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> являются водородами, X является кислородом, а соединение представляет собой рацемическую смесь,

или их фармацевтически приемлемые соли

2 Соединение по п 1, отличающееся тем, что X представляет собой кислород

3 Соединение по п 2, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой низший алк(ен/ин)ил, необязательно замещенный гидроксид группой, которая может быть этерифицирована C<sub>2-22</sub> карбоновой кислотой, или фенил или фенил-низший алкил, необязательно замещенный галогеном, низшим алкилом, низшим алкокси или трифторметилом, при этом R<sup>1</sup> предпочтительно, является метилом, этилом или фенилбутилом

4 Соединение по п 3, отличающееся тем, что R<sup>2</sup>

представляет собой водород, низший алкил или группу R<sup>2</sup> OCO, где R<sup>2</sup> определен в п 1

5 Соединение по п 3 или 4, отличающееся тем, что P не является водородом, а представляет собой предпочтительно, ZR группу, определенную в п 1, где Z обозначает CH<sub>2</sub> и R обозначает группу OC(O)R<sup>z</sup>, определенную в VI) п 1

6 Соединение по п 5, отличающееся тем, что R<sup>4</sup>-R<sup>6</sup> являются водородами и R<sup>3</sup> обозначает водород или низший алкил, предпочтительно, водород или метил

7 Соединение по п 6, отличающееся тем, что это соединение имеет формулу 1a

8 Соединение по п 2, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> обозначает группу, определенную в B), C) или D)

9 Соединение по п 8, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> обозначает группу, определенную в B), где Y представляет собой группу формулы (1), (2) или (3), где R<sup>7b</sup> и R<sup>8b</sup> обозначают фенил, гетероарил или замещенный фенил или гетероарил, предпочтительно, группу формулы (1) или (2), где U обозначает CH<sub>2</sub> или O

10 Соединение по п 9, отличающееся тем, что R<sup>9b</sup> представляет собой водород или низший алкил, предпочтительно, водород

11 Соединение по п 10, отличающееся тем, что R<sup>7b</sup> и R<sup>8b</sup> представляют собой независимо друг от друга фенил, фенил, замещенный галогеном, низшим алкилом, низшим алкокси или трифторметилом, 2-тиенил, 2-тиенил, замещенный метилом, пирропил или пирропил, замещенный метилом или этилом

12 Соединение по п 11, отличающееся тем, что Y представляет собой группу формулы (1), (2) или (3), где U обозначает CH<sub>2</sub> или O, s равен 0 и n-t равно 0-5, предпочтительно 1-3, наиболее, предпочтительно 2

13 Соединение по п 12, отличающееся тем, что R<sup>4</sup>-R<sup>6</sup> являются водородами и R<sup>3</sup> обозначает водород или низший алкил, предпочтительно водород или метил

14 Соединение по п 8, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> обозначает группу, определенную в B), где Y обозначает группу формулы (4) или (5)

15 Соединение по п 14, отличающееся тем, что n-t равно 0-5, предпочтительно 1-3, наиболее, предпочтительно 2

16 Соединение по п 15, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> обозначает группу формулы (5), где p и q равны 0, A обозначает серу или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- и R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> обозначают водород

17 Соединение по п 16, отличающееся тем, что R<sup>4</sup>-R<sup>6</sup> являются водородами и R<sup>3</sup> обозначает водород или низший алкил, предпочтительно, водород или метил

18 Соединение по п 8, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> обозначает группу, определенную в C), предпочтительно, такую группу, где Y<sup>c</sup> обозначает группу формулы (1), где U обозначает CH<sub>2</sub> или группу формулы (2), где R<sup>7b</sup> и R<sup>8b</sup> обозначают фенил, гетероарил или замещенный фенил или гетероарил

19 Соединение по п 18, отличающееся тем, что R<sup>9b</sup> представляет собой водород или низший алкил, предпочтительно, водород

20 Соединение по п 8, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> обозначает группу, определенную в C), где Y<sup>c</sup>

обозначает группу формулы (5)

21 Соединение по п 8, **отличающееся** тем, что  $R^1$  обозначает группу, определенную в Д) где  $Y^d$  обозначает группу формулы (2), (5), (6), (7), (8), (9) или (10)

22 Соединение по п 21, **отличающееся** тем, что  $Y^d$  обозначает группу формулы (6), (7) или (8),  $R^{9d}$  обозначает водород или низший алкил, предпочтительно водород,  $R^{10d}$  и  $R^{11d}$  обозначают водород и  $R^{7d}$  и  $R^{8d}$  обозначают фенил, фенил, замещенный галогеном, низшим алкилом, низшим алкокси или трифторметилом, 2-тиенил, 2-тиенил, замещенный низшим алкилом, пирролил или пирролил, замещенный метилом или этилом

23 Соединение по п 22, **отличающееся** тем, что  $k+n$  равно 0-4, предпочтительно, 1-3

24 Соединение по любому п 8-23, **отличающееся** тем, что  $R^2$  обозначает водород, низший алкил или группу  $R^2-O-CO-$ , где  $R^2$  определен в п 1

25 Соединение по п 24, **отличающееся** тем, что  $R^2$  обозначает водород или низший алкил, предпочтительно водород или метил

26 Соединение по любому п 8-25, **отличающееся** тем, что  $R$  является водородом

27 Соединение по любому п 8-25, **отличающееся** тем, что упомянутое соединение имеет формулу 1а и что  $P$  обозначает группу  $ZR$ , определенную в п 1, где  $Z$  обозначает  $CH_2$  и  $R$  обозначает группу  $OC(O)R^7$ , определенную в VI) п 1, предпочтительно, пивалоипокси или бензоипокси

28 Фармацевтическая композиция, включающая, по меньшей мере, один новый 4-аминотетрагидробензизоксазол или -изотиазол по любому из пп 1-27 в терапевтически эффективном количестве с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем

29 Производные 4-аминотетрагидробензизоксазола и изотиазола по любому из пп 1-27 для производства фармацевтического препарата для лечения заболеваний, связанных с нейротрансмиссией ГАМК

30 Производные 4-аминотетрагидробензизоксазола и изотиазола по любому из пп 1-27 для производства фармацевтического препарата для лечения анальгезии, психоза, судорог, эпилепсии, беспокойства, мышечных и двигательных нарушений, спастических состояний или симптомов при болезни Хантингтона или болезни Паркинсона, предпочтительно, судорог

Настоящее изобретение относится к новым 4-аминотетрагидробензизоксазолам или -изотиазолам, обладающим активностью ингибирующей поглощение ГАМК и в связи с этим представляющим практический интерес для лечения анальгезии, психоза, конвульсий, беспокойств или мышечных и двигательных расстройств, таких как судорожные состояния или симптомы при болезни Хантингтона или при паркинсонизме. Наличие противосудорожной активности определяет в особенности их полезность при использовании в качестве противосудорожного препарата с широким антиэпилептическим спектром.

Нейтральная аминокислота, 4-аминомасляная (ГАМК), является ингибитором медиатора в центральной нервной системе. Имеются серьезные прямые и опосредованные подтверждения того, что нарушение функции ГАМК-опосредованного ингибирования в синапсах может быть важным фактором, определяющим развитие нарушений судорожного характера (P Krogsqaard-Larsen et al, *Epilepsy Res* 1987, 1, 77-93), что делает ГАМК-эргические препараты потенциальными антиэпилептическими терапевтическими средствами.

Кроме того, усиление ГАМК-эргической активности может быть полезно для лечения беспокойства, болевых состояний, мышечных и двигательных расстройств, а также психических и эмоциональных расстройств (W Loscher, *Eur J Pharmacol*, 1985, 110, 103-108).

При этом прямое стимулирование ГАМК рецепторов агонистами вряд ли можно рассматривать в качестве наиболее подходящего подхода при лечении эпилептических заболеваний (R G Farell et al, Eds, *Neurotransmitters, Seizures, and Epilepsy II*, 1984, New York, Raven Press, B Meldrum and R Horton, *Eur J Pharmacol* 1980,

61, 231-237, Krogsqaard-Larsen et al, *J Med Chem* 1994, 37, 2489-2505), тогда как воздействие на нейротрансмиссию ГАМК может позволить манипулировать механизмами поглощения ГАМК. Считается, что фармакологическое ингибирование нейронального и/или глиального транспорта (перемещение) ГАМК ответственно за терминацию процессов ГАМК нейротрансмиссии и обеспечивает механизм синаптически высвобождаемых в синапсах длительно поддерживаемых уровней ГАМК и тем самым увеличивает ГАМК-опосредованную трансмиссию (P Krogsqaard-Larsen et al, *J Med Chem* 1994, 37, 2489-2505).

Стратегия такого фармакологического вмешательства может быть следующей: 1) эффективная блокада как нейронального, так и глиального поглощения ГАМК или 2) селективная блокада поглощения ГАМК глиальными клетками с целью повышения количества ГАМК, потребляемого нейрональными переносчиками и последующего повышения концентрации ГАМК в нервных окончаниях. Имеются данные, позволяющие предположить, что ингибиторы селективного поглощения ГАМК-глией могут представлять интерес как потенциальные антиэпилептические средства (E Falch et al, *Drug Design and Delivery*, 1987, 2, 9-21, Falch et al, *Drug Dev Res*, 1990, 21, 169-188).

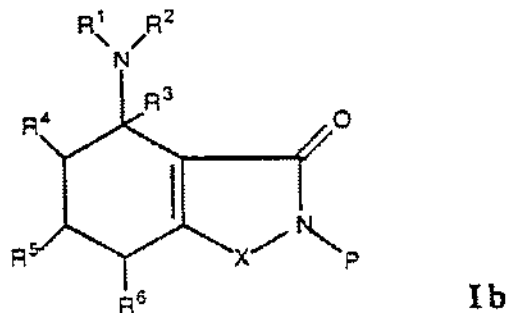
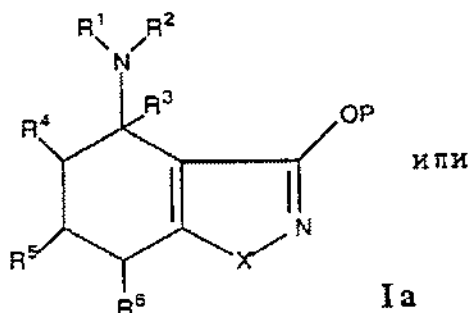
Классическими примерами ингибиторов поглощения ГАМК являются никотиновая кислота, гувацин и THPO. Описаны активные при пероральном применении N-замещенные производные никотиновой кислоты и гувацина (F E Ali et al, *J Med Chem* 1985, 28, 553-560, Патент США 4383999 и Патент США 4514414, относящийся к Корпорации СмитКляйн Бекманн (SmithKlein Beckmann Corporation), EP 236342 и EP 231996,

относящиеся к Ново Индастри A/C (Novo Industry A/S) и H S White et al, Eur J Pharmacol, 1993, 236, 147-149)

Что касается судорог, особенно эпилептических, то несмотря на доступность антиэпилептических препаратов, у многих пациентов не удается их контролировать. В этой связи, объектом настоящего изобретения являются новые ГАМК-эргические лекарственные средства, эффективные при лечении заболеваний, связанных с нейротрансмиссией ГАМК, в частности, при купировании судорожных состояний.

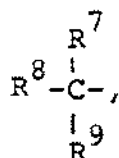
Было обнаружено, что соединения - представители класса новых 4-аминотетрагидробензизоксазолов или -изотиазолов ингибируют нейрональное и/или глиальное поглощение ГАМК.

В этой связи, настоящее изобретение относится к новым 4-аминотетрагидробензизоксазоловым или -изотиазоловым соединениям, имеющим общую формулу 1a или 1b



где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, каждый, независимо, выбран из группы, состоящей из

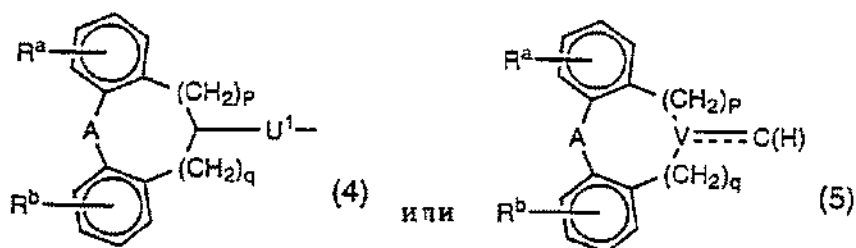
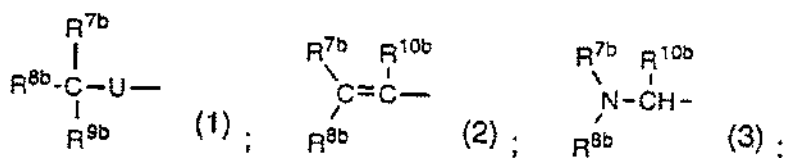
A) водорода, циклоалкила, фенила или группы



где R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup>, каждый, независимо, выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, низшего алкенила, низшего алкинила, низшего алкокси-низшего алкила, циклоалкила, циклоалкила-низшего алкила, фенила, фенила-низшего алкила, фенокси-низшего алкила и гетероарила, выбранных из 2-тиенила, 3-тиенила, 2-фурила, 3-фурила, имидазолила, оксазолила, пиразолила, пирими-

динила, пирролила, тиазолила, 1,2,4-триазолила, 2-пиридила, 3-пиридила или 4-пиридила, причем любая присутствующая фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена, низшего алкила, низшего алкокси, гидроксид, нитро, низшего алкилтио, низшего алкилсульфонил, низшего алкил- или ди(низшего)алкиламино, циано, трифторметила, трифторметилтио, трифторметилсульфонилокси и фенила, которые также могут быть замещены галогеном, метилом, метокси или трифторметилом, причем любая присутствующая алкильная группа, необязательно замещена от одной до трех гидроксид группами, которые в свою очередь необязательно этерифицированы C<sub>2-18</sub> карбоновой кислотой,

В) группы общей формулы, -Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-(CHR<sup>11</sup>)<sub>s</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-, где Y выбирается из следующих групп (1)-(5)



где U обозначает CHR<sup>10b</sup>, NR<sup>10b</sup>, O или S, U<sup>1</sup> обозначает NR<sup>10b</sup>, O или S, p принимает значения 0 или 1, q принимает значения 0 или 1,

V обозначает C или N, а пунктирная линия обозначает связь, когда V обозначает C и отсутствие такой связи, когда V обозначает N,

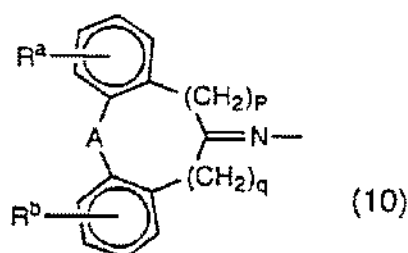
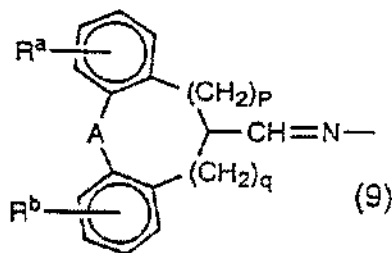
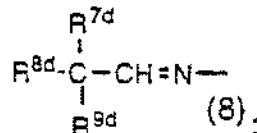
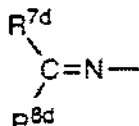
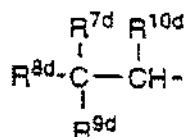
A обозначает O, S, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, CH=CH-CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> CH=CH или O-CH<sub>2</sub>.

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup>, каждый обозначают один или более заместителей, выбранных из галогена, низшего алкила, низшего алкокси, гидроксид, нитро, низшего алкилтио, низшего алкилсульфонил, низшего алкил- или ди(низший алкил)амино, циано, трифторметила, трифторметилсульфонилокси и трифторметилтио,

r и t независимо друг от друга принимают значение 0, 1, 2 или 3, s принимает значение 0 или 1, при условии, что когда Y обозначает группу (1), тогда как U обозначает NR<sup>10b</sup>, O или S, или группу (4), то r+s+t равно по крайней мере, 2,

а когда Y обозначает группу (3) или группу (5), где V обозначает N, то r+s+t равно по крайней мере, 1,

R<sup>7b</sup>, R<sup>8b</sup> и R<sup>9b</sup> те же, что указаны для R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> в A), при условии, что они не выбираются в то же самое время из водорода, низшего алкила, низшего алкенила и низшего алкинила,



где p, q, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> и A те же, что указаны в B) и R<sup>7d</sup>, R<sup>10d</sup> соответственно, те же, что указаны для R<sup>7b</sup>, R<sup>10b</sup> и R<sup>11</sup> в B) или

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе обозначают алкилен, образующий 4-8-членное азот-содержащее кольцо, или один из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляет собой группу R<sup>2</sup>OCO, где R<sup>2</sup> обозначает фенил или гетероарил, как было указано ранее в A), или фенил или гетероарил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, низшего алкила, низшего алкокси, гидроксид, нитро, низшего алкилтио, низшего алкилсульфонил, низшего алкил- или ди(низший алкил)амино, циано, трифторметила, трифторметилтио, трифторметилсульфонилокси, фенила и фенила, замещенного галогеном, метилом, метокси или трифторметилом,

R<sup>3</sup>-R<sup>6</sup> выбирают, независимо друг от друга, из водорода, гидроксид и низшего алкила, причем любая алкильная группа, необязательно замещена одной или более гидроксильными группами,

X обозначает кислород или серу,

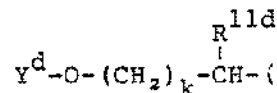
P обозначает водород или группу ZR, где

Z представляет собой CO, CS, SO<sub>2</sub> или CR<sup>1u</sup>, где R<sup>1</sup> и R<sup>u</sup> обозначают водород, гидроксид или низший алкил, и, если Z является CO или CS, то R выбирают из группы, состоящей из

R<sup>10b</sup> и R<sup>11</sup> обозначают независимо друг от друга водород, низший алкил, низший алкенил или низший алкинил, и

C) группы общей формулы Y<sup>C</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, где n принимает значение 1, 2 или 3, m принимает значение 2 или 3, W обозначает O или S, и Y<sup>C</sup> обозначает группу (1)-(5), определенную в B), при условии, что n не может быть 1, когда Y обозначает группу (1) или (4), а U или U<sup>1</sup> представляют собой, соответственно, NR<sup>10b</sup>, S или O,

D) группы общей формулы



где k обозначает 0, 1, 2 или 3, l принимает значения 0, 1, 2 или 3, R<sup>11d</sup> тот же, что указан для R<sup>11</sup> в B), и

Y выбирают из групп (2) и (5), как определено ранее в B), и из приведенных ниже групп (6)-(10)

I) водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкенила или C<sub>4</sub>-C<sub>26</sub>-циклоалк(ен)ил-алк(ен)ила, необязательно замещенных одной или двумя гидроксильными группами, или фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, трифторметила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилтио, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ацилокси или циано, или

II) QR<sup>x</sup>, где Q обозначает O или S и R<sup>x</sup> выбирают из заместителей, указанных ранее для R в пункте I), и

III) NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, где R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> выбирают, независимо друг от друга, из заместителей, указанных ранее для R в пункте I), или R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> объединяются с образованием 4-8-членного гетероциклического кольца, содержащего от одного до трех атомов азота и от нуля до трех атомов кислорода или серы, или

если Z обозначает CR<sup>1u</sup>, то R выбирают из групп, состоящих из

IV) группы QR<sup>y</sup>, определенной в пункте II),

V) группы NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, определенной в пункте III), или

VI) группы OC(O)R<sup>z</sup> SC(O)R<sup>z</sup>, OC(S)R<sup>z</sup> или SC(S)R<sup>z</sup>, где R<sup>z</sup> выбирают из заместителей, указанных ранее для R в пункте I),

если Z является  $\text{SO}_2$ , то R выбирают из группы, определенной ранее в пункте I),

при условии, что R не может быть водородом, когда все  $\text{R}^1\text{-R}^6$  являются водородами, X является кислородом, а соединение представляет собой рацемическую смесь,

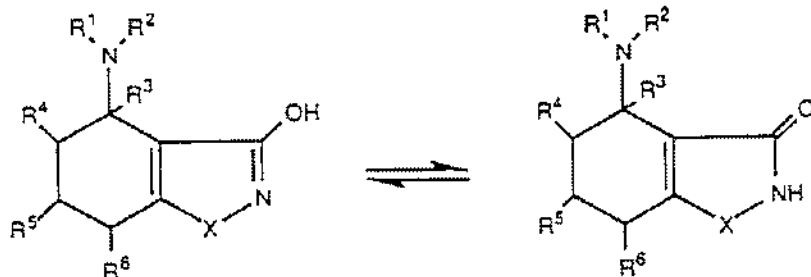
или их фармацевтически приемлемую соль

Было показано, что соединения настоящего изобретения ингибируют нейрональное и/или глиальное поглощение ГАМК, при этом некоторые из соединений преимущественно ингибируют поглощение в пие В этой связи такие соединения могут быть полезными для лечения заболеваний, связанных с нейротрансмиссией ГАМК, в качестве, например, анальгетических, нейролептических, противосудорожных или анксиолитических средств для лечения мышечных и двигательных расстройств, таких как спастические расстройства или симптомы при болезни Хантингтона или при паркинсонизме

В другом своем аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей, по крайней мере, один новый 4-аминотетрагидробензизоксазол или -изотиазол формулы I в терапевтически эффективном количестве с фармацевтически приемлемым носителем и/или разбавителем

Еще в одном своем аспекте настоящее изобретение относится к использованию 4-аминотетрагидробензизоксазолов или -изотиазолов формулы I в производстве фармацевтического препарата, применяемого при лечении упомянутых выше расстройств и заболеваний

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения 4-аминотетрагидробензизоксазолов или -изотиазолов формулы I



Так, при проведении реакции с соответствующим реагентом с целью введения группы ZR, упомянутая группа может входить либо на атом O, внешний относительно изоксазол/изотиазольного кольца, или в кольцо на атом N, в зависимости от условий реакции. Далее в описании соединения, в которых R является H, ради удобства называются соединениями, имеющими первую упомянутую форму, те соединениями, имеющими формулу Ia. Аналогично, соединения, в которых  $\text{R}^1$  или  $\text{R}^2$  представляют собой группу  $\text{R}^2\text{OCO}$ , являются пролекарствами для соответствующих соединений, в которых  $\text{R}^1$  или  $\text{R}^2$  обозначают водород

Фармацевтически приемлемые аддитивные соли соединений, используемых в соответствии с настоящим изобретением, являются солями, образованными нетоксичными органическими или неорганическими кислотами. Примерами таких солей, образованных с помощью органичес-

Соединения общей формулы I существуют в виде его оптических изомеров и такие оптические изомеры, равно как и их смеси, включая рацемические смеси, охватываются рамками настоящего изобретения

В контексте настоящего описания термин низший алкил относится к прямому или разветвленному  $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкилу, такому как метил, этил, пропил, изопропил, бутил и трет-бутил. Аналогично, термины низший алкенил и низший алкинил относятся к таким группам, которые включают до 4 атомов углерода и содержат, соответственно, по крайней мере, одну двойную или тройную связь. Низший алкокси, низший алкилтио, низший алкилсульфонил, низший алкиламино, низший диалкиламино и др. обозначают аналогично такие группы, в которых алкильная часть представлена определенной ранее низшей алкильной группой

Термин циклоалкил обозначает насыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее внутри кольца 3-7 атомов углерода, а термин галоген относится к F, Cl, Br или I

Термин алк(ен/ин)ил обозначает, что группа может представлять собой алкильную, алкенильную или алкинильную группу

Термин гетероарил обозначает 2-тиенил, 3-тиенил, 2-фурил, 3-фурил, имидазолил, оксазолил, пиразолил, пиримидинил, пирролил, тиазолил, 1, 2, 4-триазолил, 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил

Соединения, в которых R представляет собой группу ZR, являются пролекарствами для соединений, в которых R обозначает H. Если R является H, то соединение существует в виде следующих таутомерных форм

ких кислот, являются соли малеиновой, фумаровой, бензойной, аскорбиновой, эмбоновой, янтарной, шавелевой, бис-метиленацетиловой, метансульфоновой, этансульфоновой, уксусной, пропионовой, винной, салициловой, лимонной, глюконовой, молочной, яблочной, миндальной, циннамовой, цитраконовой, аспарагиновой, стеариновой, пальмитиновой, итаконовой, глицоловой, п-аминобензойной, глютаминовой, бензолсульфоновой и теofilлинуксусной кислот, а также 8-галогентеofilлины, например, 8-бром-теofilлин. Примерами указанных выше солей, полученных с применением неорганических кислот, являются соли соляной, бромистоводородной, серной, сульфаминовой, фосфорной и азотной кислот

Предпочтительно, чтобы R представлял собой группу, такую, как была определена в

A) выше, а именно низший ал(ен/ин)ил, необязательно замещенный гидроксильной группой, который может

быть этерифицирован  $C_{2-22}$  карбоновой кислотой, предпочтительно,  $C_{2-4}$  карбоновой кислотой, или фенил или фенил-низший алкил, необязательно замещенные галогеном, низшим алкилом, низшим алкокси или трифторметилом, при этом предпочтительно, чтобы  $R^1$  был метилом, этилом или фенилбутилом,

В) выше, где Y обозначает группу формулы (1), (2) или (3), где  $R^{7b}$  и  $R^{8b}$  обозначают фенил, гетероарил или замещенный фенил или гетероарил, наиболее предпочтительно фенил, фенил, замещенный галогеном, низшим алкилом, низшим алкокси или трифторметилом, 2-тиенил, 2-тиенил, замещенный метилом, пирролил или пирролил, замещенный метилом или этилом. В частности, Y представляет собой группу формулы (1), где U обозначает  $CH_2$  или O, или группу формулы (2) или Y обозначает группу формулы (4) или (5), где r и q имеют значение 0, и A является серой или  $-CH_2CH_2-$  и  $R^a$  и  $R^b$  обозначают водород

В формулах (1), (2) или (3)  $R^{9b}$  является водородом, предпочтительно водородом или низшим алкилом, особенно водородом и  $R^{10b}$  является водородом, а в формулах (1), (2), (3), (4) и (5) s, предпочтительно, равно 0 и t равно 0-5, более предпочтительно 1-3, наиболее предпочтительно, 2

С) выше, где  $Y^C$  является группой формулы (1), где U обозначает  $CH_2$ , группу формулы (2), (3) или (5), в которых  $R^{7b}$  и  $R^{8b}$  обозначают фенил, гетероарил или замещенные фенил или гетероарил, наиболее предпочтительно, фенил, фенил, замещенный галогеном, низшим алкилом, низшим алкокси или трифторметилом, 2-тиенил, 2-тиенил, замещенный метилом, пирролил или пирролил, который замещен метилом или этилом.  $R^{9b}$  представляет собой предпочтительно, водород или низший алкил, в особенности водород,  $R^{10b}$  является водородом, а n+m предпочтительно, равно 0-5, более предпочтительно, 1-3 и наиболее предпочтительно, 2 или

Д) выше, где Y представляет собой группу формул (6), (7) или (8), в которых  $R^{7d}$  и  $R^{8d}$  представляют собой, независимо друг от друга, фенил, фенил, замещенный галогеном, низшим алкилом, трифторметилом или низшим алкокси, в частности, хлором, фтором, метилом, трифторметилом или метокси, 2-тиенил, 2-тиенил, замещенный низшим алкилом, наиболее, предпочтительно, метилом, пирролил или пирролил, замещенный метилом или этилом.  $R^{9d}$ - $R^{10d}$  предпочтительно, обозначает галоген, k+1 равно 0-4, более, предпочтительно, 0-2 и наиболее предпочтительно, 1

$R^2$  представляет собой, предпочтительно, водород, низший алк(ен/ин)ил или группу  $R^2OCO$ . Наиболее предпочтительно,  $R^2$  является водородом или низшим алкилом, в частности, водородом или метилом

$R^3$  представляет собой, предпочтительно, водород или низший алкил,  $R^4$ - $R^6$  обозначают водород и X является кислородом

R представляет собой, предпочтительно, водород или группу ZR, где Z обозначает  $CR^iR^u$ ,  $R^i$  и  $R^u$  являются водородами, гидрокси или низшими алкилами, наиболее, предпочтительно, водородами или метилами и R обозначает группу  $OC(O)R^z$ ,  $SC(O)R^z$ ,  $OC(S)R^z$  или  $SC(S)R^z$ , где  $R^z$

представляет собой низший алк(ен)ил, в частности, т-бутил или необязательно замещенный фенил, или где Z обозначает CO или CS, а R обозначает  $NR^xR^y$ , где  $R^x$  и  $R^y$  обозначают водород или низший алкил или  $R^x$  и  $R^y$  образуют гетероциклическое кольцо, содержащее один или два атома N и может быть необязательно замещено в одном или двух положениях оксо-группой

Предпочтительно, соединение имеет структуру, соответствующую формуле Ia

В частности, предпочтительно, чтобы группа R была отлична от водорода, когда  $R^1$  представляет собой предпочтительную группу, выбранную из A), как было указано ранее, в особенности низшую алк(ен/ин)ильную группу, а  $R^2$  обозначает водород или низший алк(ен/ин)ил

Когда  $R^1$  и/или  $R^2$  представляют собой группу, которая определена в пункте B), C), или D), предпочтительно, чтобы R являлся водородом

В предпочтительном подклассе соединений изобретения  $R^1$  обозначает группу, определенную в пункте A), а именно низший алк(ен/ин)ил, необязательно замещенный гидрокси группой, которая может быть этерифицирована  $C_{2-22}$  карбоновой кислотой, или фенил, или фенил-низший алкил, необязательно замещенный галогеном, низшим алкилом, низшим алкокси или трифторметилом, при этом  $R^1$  представляет собой наиболее предпочтительно, метил, этил или фенилбутил,

$R^2$  обозначает водород или низший алк(ен/ин)ил, в частности, водород или метил,

$R^3$  является водородом или низшим алкилом, в частности водородом или метилом,  $R^4$ - $R^6$  обозначают водород, и X обозначает кислород,

R обозначает группу ZR, где Z обозначает  $CH_2$  или  $CH(CH_3)$  и R является группой  $OC(O)R^z$ , где  $R^z$  обозначает низший алкил или необязательно замещенный фенил или гетероарил, или где Z обозначает CO и R обозначает  $NR^xR^y$ , где  $R^x$  и  $R^y$  обозначают водород или низший алкил или  $R^x$  и  $R^y$  образуют гетероцикл

В другом предпочтительном подклассе соединений  $R^1$  обозначает группу, определенную ранее в пункте B), где S обозначает O, и t+1 равно 0-4, в частности 1-3, а  $Y^b$  обозначает группу формулы (1) или (2), где  $R^{7b}$  и  $R^{8b}$  обозначают, независимо друг от друга, фенил, фенил, замещенный галогеном, низшим алкилом, трифторметилом или низшим алкокси, в частности хлором, фтором, метилом, трифторметилом или метокси, 2-тиенил, 2-тиенил, замещенный низшим алкилом, наиболее, предпочтительно метилом, пирролил или пирролил, замещенный метилом или этилом,  $R^{9b}$ - $R^{10b}$  обозначают водород и U обозначает  $CH_2$  или O или  $Y^b$  обозначает группу формулы (5), где r и q равны 0, и A обозначает серу или  $-CH_2CH_2-$  и  $R^a$  и  $R^b$  обозначают водород, и

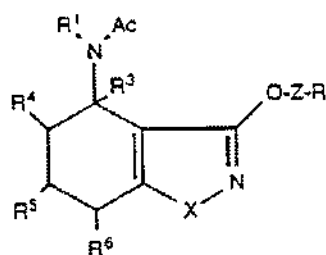
$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ - $R^6$  и X определены выше в списке предпочтительного подкласса соединений и R обозначает водород

В соответствии с другим предпочтительным подклассом соединений изобретения,  $R^1$  обозначает группу, определенную в пункте C) ранее, где Y обозначает группу формулы (1), где U обозначает  $CH_2$  или группу формулы (3) или (5), в которых  $R^{7b}$  и  $R^{8b}$  обозначают, независимо друг от друга, фенил, фенил, замещенный галогеном, низ-

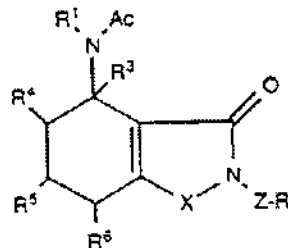
шим алкилом, трифторметилом или низшим алкокси, в частности хлором, фтором, метилом, трифторметилом или метокси, 2-тиенил, 2-тиенил, замещенный низшим алкилом, наиболее предпочтительно метилом, пирропил или пирропил, замещенный метилом или этилом,  $R^{9b}$  и  $R^{10b}$  обозначают водород, W обозначает O, n равно 1-3, наиболее, предпочтительно 1, и m равно 2-4, наиболее, предпочтительно 2 или 3, и

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ - $R^6$  и X определены выше в списке предпочтительного подкласса соединений и P обозначает водород

В соответствии с другим предпочтительным подклассом соединений изобретения  $R^1$  обозначает группу, определенную в пункте Д) ранее, где Y представляет собой группу формулы (6), (7) или (8), в которых  $R^{7d}$  и  $R^{8d}$  обозначают, независимо друг от друга, фенил, фенил, замещенный галогеном, низшим алкилом, трифторметилом или низшим алкокси, в частности, хлором, фтором, метилом, трифторметилом или метокси, 2-тиенил, 2-тиенил, замещенный низшим алкилом, наиболее, предпочтительно, метилом, пирропил или пирропил, замещенный метилом или этилом,  $R^{9d}$ ,  $R^{10d}$  и  $R^{11d}$  обозначают водород, W обозначает O, k+1 равно 0-3, наиболее предпочтительно 1 или 2,

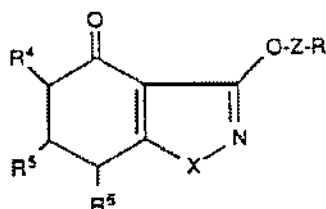


II



III

где  $R^1$ ,  $R^3$ - $R^6$ , X и ZR определены выше, а Ac обозначает ацильную защищающую группу,



IV

где  $R^4$ - $R^6$ , X и ZR определены выше, в присутствии восстанавливающего агента,

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ - $R^6$  определены выше в списке предпочтительного подкласса соединений и P обозначает водород

Фармацевтические композиции настоящего изобретения или производимые в соответствии с настоящим изобретением препараты могут вводиться любым подходящим способом, например, перорально в виде таблеток, капсул, порошков, сиропов и др. или парентерально в виде растворов для инъекций. Для изготовления таких композиций могут использоваться известные методы, при этом могут применяться любые фармацевтически приемлемые носители, разбавители, наполнители или другие обычно используемые добавки.

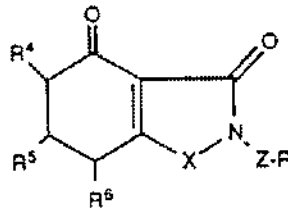
Соединения настоящего изобретения могут с успехом вводиться в виде единичных дозированных форм, содержащих упомянутые соединения в количестве от примерно 0,1 до 1000 мг.

Общая дневная доза варьирует обычно в диапазоне от примерно 0,5 до 5000 мг и наиболее предпочтительно, от примерно 1,0 до 500 мг активного соединения изобретения.

Способ настоящего изобретения, применяемый для получения соединений формулы I, включает

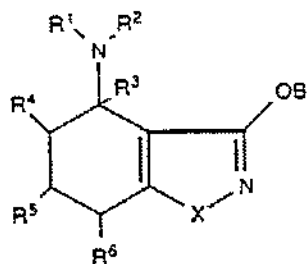
а) Для получения соединения формулы I, где  $R^2$  обозначает водород, удаление ацильной защищающей группы в соединении формулы II или III

б) Алкилирование амина формулы  $HNR^1R^2$ , где  $R^1$  и  $R^2$  определены выше, кетоном формулы IV или V

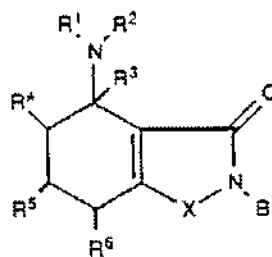


V

с) Для получения соединения формулы I, где P обозначает H, удаление B группы в соединении формулы VI или VII



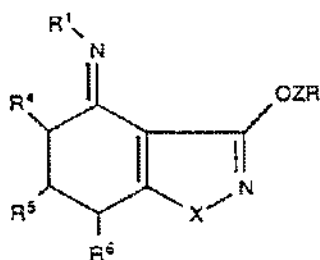
VI



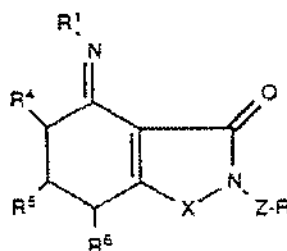
VII

где  $R^1$ - $R^6$  и X определены выше, и B обозначает низший алкил, фенил-низший алкил или группу ZR, определенную ранее,

d) Восстановление двойной связи в шиффовом основании, оксиме или оксимном эфире приведенных ниже формул VIII или IX

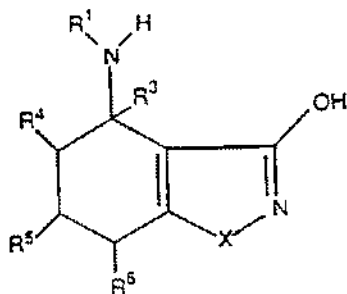


VIII



IX

где  $R^1$ ,  $R^4$ - $R^6$ , X и ZR определены выше,  
е) Арилирование соединения формулы X



X

где  $R^1$ ,  $R^3$ - $R^6$  и X определены ранее ацилирующим агентом формулы  $R^2$ -O-CO-гал, где гал обозначает C1 или Br и  $R^2$  определен выше

Исходным материалом для получения изоксазоловых интермедиатов формул II-X является 4, 5, 6, 7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол-3-ол, который готовится по стандартному методу, описанному в литературе (R Jaquier et al, Bull Soc Chim Fr 1970, 5, 1978-1985) Исходным материалом для получения соответствующих тиоизоксазолов является циклогексанон-2-карбоксамид Более подробно процедура превращения таких интермедиатов в соединения формулы I приведена в экспериментальном разделе настоящего описания

Ацильную защищающую группу, применяемую по методу а), успешно удаляют при проведении водного гидролиза, катализируемого основаниями (гидроксид натрия или калия или карбонат калия) или кислотами (соляной или бромисто-

водородной), гидрирования бензилоксикарбонилиа или 1,1,1-трихлорэтилоксикарбонильных групп, или при проведении безводной депротекции для удаления защищающей группы, катализируемой кислотой, например, т-БОК группы Гидрирование осуществляют либо путем каталитического гидрирования в устройстве Парра с использованием Pd в качестве катализатора, либо путем гидрирования в присутствии металлов, таких как цинк, в водном кислом растворе, таком как разбавленная уксусная кислота

Применяемые по методу в) для проведения восстановительного алкилирования амины являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены с помощью известных методов, описанных в литературе (например, F E Ali et al, J Med Chem 1985, 28, 553-560, Патент США 4383999 и Патент США 4514414 от СмитКлайн Бекманн Корпорейшн, EP 236342 и EP 231996 от Ново Индастри А/С и H S White et al, Eur J Pharmacol 1993, 236, 147-149) В качестве восстанавливающего агента могут использоваться  $\text{NaBH}_4$  или  $\text{NaCNBH}_3$ , предпочтительно, в присутствии обезвоживающего агента, такого как молекулярное сито, в протонном растворителе, таком как метанол, этанол, вода или их смеси При этом используют соответствующие соли аминов для поддержания оптимальных значений pH

Защищающие группы B, используемые по методу с), эффективно удаляются кислотным или щелочным каталитическим гидролизом Если B обозначает O-алкильную группу, такую как метокси или этокси, она может быть успешно удалена обработкой сильной кислотой (напр 48% бромистоводородной кислотой в ледяной уксусной кислоте) при повышенных температурах

Шиффовы основания, оксимы или оксимные эфиры, применяемые по методу d), легко восстанавливаются до соответствующих производных амина при каталитическом гидрировании с использованием Pd или Pt в качестве катализатора или при восстановлении амальгамным алюминием или с применением  $\text{LiAlH}_4$  или  $\text{AlH}_3$

#### Экспериментальный раздел

Точки плавления определяют с помощью прибора Бюхи SMP-20 (Buchi SMP-20) и не корректируют их значения. Масс-спектры получают в системе Кваттро MS-MS (Qyattro MS-MS) фирмы VG Биотех, Физонс Инструменте (VG Biotech Fisons Instruments). MS-MS систему соединяют с HP 1050 модульной ВЭЖХ системой. Образец объемом 20-50 мкл (10 мкг/мл) растворяют в смеси 1% уксусной кислоты в ацетонитрил/вода 1/1, и вводят с помощью аутоэсмплера со скоростью 30 мкл/мин в Electrospray Source. Спектры получают в двух стандартных режимах. Один режим используют для получения информации о молекулярных весах ( $\text{MH}^+$ ) (21 эВ), а другой режим для индуцирования фрагментации (70 эВ). Вычитают значение фона. Данные по относительной интенсивности ионов получают в режиме фрагментации. Если для молекулярного иона не указана интенсивность ( $\text{MH}^+$ ), этот ион присутствует только в первом режиме исследования. Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР были записаны для всех новых соединений при 250 МГц на спектрометре Брукер AC 250 (Bruker AC 250), при 200 МГц на спектрометре Брукер AC 200F (Bruker AC 200 F) или при других значениях, что будет указано в соответствующем эксперименте. В качестве растворителей используют дейтерированный хлороформ (99,8%D) или диметилсульфоксид (99,9%D). В качестве внутреннего стандарта используют TMS. Значения химических смещений выражают в ppm (частях на миллион). Для описания множественных ЯМР сигналов используют следующие сокращения: s=синглет, d=дублет, t=триплет, k=квартет, kv=квинтет, g=гептет, dd=двойной дублет, dt=двойной триплет, dk=двойной квартет, tt=триплет триплет, m=мультиплет. Сигналы ЯМР, соответствующие протонам кислоты, обычно опускают. Содержание воды в кристаллических соединениях определяют титрованием по методу Карла Фишера. Стандартные процедуры обработки включают экстрагирование указанным органическим растворителем из соответствующих водных растворов, высушивание объединенных органических экстрактов (над безводными  $\text{MgSO}_4$  или  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтрование и выпаривание растворителя в вакууме. Для проведения колоночной хроматографии используют силикагель типа Кизельгель 60, 230-400 меш ASTM.

#### Пример 1

3-Этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 1a

Исходный материал получают в соответствии с описанной в литературе методикой (R Jaquier et al, Bull Soc Chim Fr 1970, 5, 1978-1985). К раствору этого изоксазолового производного (100 г) в ацетоне (3 л) добавляют карбонат калия (200 г). После нагревания при 50°C в течение 45 минут добавляют по каплям в течение 1,5 часа раствор бромэтана (170 мл) в ацетоне

(300 мл). Смесь перемешивают в течение ночи при температуре 50°C. После охлаждения отфильтровывают неорганические соли, а ацетон выпаривают в вакууме. Оставшуюся смесь O- и N-алкилированного продукта разделяют с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируют смесью этилацетат/гептан, 40/60. Выпаривание растворителей дает 65 г целевого продукта в виде вязкого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1,40 (т, 3H), 1,70-1,85 (м, 4H), 2,25-2,30 (м, 2H), 2,50-2,60 (м, 2H), 4,30 (к, 2H).

#### Пример 2

3-Этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол-4-он, 2a

#### (Метод d)

К раствору 3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола 1a (35 г) в ледяной уксусной кислоте (500 мл) при 10°C добавляют концентрированную  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (29 мл). При температуре 20-25°C добавляют по каплям в течение часа раствор дихромата натрия (71 г) в ледяной уксусной кислоте (300 мл), хранившейся при температуре 40-45°C. Смесь перемешивают в течение 3 часов при температуре 25-30°C. Реакционную смесь вливают в пед и диэтиловый эфир (3 л). Добавлением концентрированного водного NaOH доводят pH до значения >10. Отделяют и обрабатывают органическую фазу. Остаток сырое целевое соединение очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируют смесью этилацетат/гептан, 1/1). Чистый 3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол-4-он промывают диизопропиловым эфиром и высушивают. Выход составляет 27 г. Тпл 98-99°C.

#### Пример 3

(R,S)-4-амино-3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 3a

К раствору 3-этокси-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол-4-она 2a (8 г) в этаноле (400 мл) добавляют гидрохлорид гидроксилламмония (20 г),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (16 г) и воду (600 мл). Смесь нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 3 часов. Растворители частично выпаривают (2/3). Оставшуюся смесь оставляют при комнатной температуре на 0,5 часа, затем отфильтровывают осевший при стоянии кристаллический продукт, промывают его водой и высушивают. Выход оксимного производного составляет 7 г. Тпл 216-218°C. К раствору  $\text{HgCl}_2$  (200 г) в воде (4 л) добавляют нарезанную на мелкие кусочки (0,5 x 0,5 см) алюминиевую фольгу (125 г). Такие кусочки оставляют на 1 минуту и затем отфильтровывают и промывают этанолом. Оксимное производное (25 г) суспендируют в метаноле (2 л) и воде (500 мл) и добавляют алюминиевую фольгу. Полученную смесь перемешивают в течение 5 дней. Осадки отфильтровывают и промывают метанолом. Объединенные метанольные растворы выпаривают в вакууме. Оставшийся сырой продукт перемешивают с диэтиловым эфиром. Нерастворившийся исходный материал (оксим) отфильтровывают, а диэтиловый эфир выпаривают в вакууме с получением целевого соединения в виде вязкого масла. Выход составляет 23 г.  $^1\text{H}$  ЯМР  $\text{CDCl}_2$   $\delta$  1,40 (т, 3H), 1,40-1,75 (м, 4H), 1,90-2,05 (м, 2H), 2,50-2,60 (м, 2H), 3,90 (ушир т, 1H), 4,30 (к, 2H).

**Пример 4**

4-амино-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол гидробромид 4а, энантиомер А (R,S)-4-амино-3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол 3а (17,5 г) растворяют в дихлорметане (500 мл) и добавляют триэтиламин (30 мл) при 5°C. Добавляют при температуре 5-10°C по каплям раствор (R) - (-) - $\alpha$ -метоксифенилацетилхлорид (22 г) в дихлорметане (80 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляют воду (2 л) и отделяют органическую фазу, которую промывают разбавленной соляной кислотой и обрабатывают далее, как было описано выше. Выход составляет 34 г. Диастереомеры из этой смеси разделяют с помощью препаративной ВЭЖХ на силикагеле (элюируют смесью гептан/этилацетат, 3:2). Выход менее полярного диастереомера В составляет 13 г в виде масла. Выход более полярного диастереомера А составляет 11,5 г. Т.пл. 96-97°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,30 (т, 3H), 1,80-2,05 (м, 4H), 2,45-2,75 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 4,25 (к, 2H), 4,60 (с, 1H), (4,95 дт, 1H), 6,85 (ушир д, 1H), 7,30-7,45 (м, 5H). Диастереомер А (3,7 г) растворяют в 48% водной бромистоводородной кислоте (175 мл) и воде (175 мл). Раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1,25 часа. Растворитель выпаривают в вакууме. Добавляют дихлорметан и воду. Органическую фазу отделяют, промывают водой и впоследствии отбрасывают. Объединенные водные фазы выпаривают в вакууме. Добавляют смесь этанол/эфир, 1:1, осевшие продукты отфильтровывают, а растворители выпаривают, получая неочищенную сырую бромистоводородную соль 4а (энантиомер А) в виде масла. Выход составляет 4,0 г. В примерах 5 и 6 ниже описана очистка. Сырую бромистоводородную соль энантиомера В, 4b выделяют с использованием соответственно диастереомера В.

**Пример 5**

4-(трет-бутилоксикарбониламино)-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол 5а, энантиомер А

Смесь сырого гидробромид 4-амино-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола 4а, энантиомер А из примера 4 (4,0 г) растворяют в смеси вода/диоксан, 1:1. После охлаждения до 10°C добавляют раствор  $\text{NaOH}$  (1,2 г в 12 мл воды). Добавляют при 15-20°C ди-трет-бутил дикарбонат (3,5 г), растворенный в диоксане (12 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Добавляют воду (120 мл) и подводят pH до значений > 10 при добавлении небольшого количества  $\text{NaOH}$ . После перемешивания еще в течение 30 минут добавляют диэтиловый эфир (200 мл). Отделяют и затем отбрасывают органическую фазу. Добавлением  $\text{KHSO}_4$  подводят значение pH до 3-4 и экстрагируют водную фазу диэтиловым эфиром (2x100 мл). Объединенные органические фазы обрабатывают, как было описано выше, получая сырое т-БОК-защищенное целевое соединение. Чистое целевое соединение 5а получают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюируют смесью гептан/этилацетат/этанол, 7:3:1). Выход составляет 0,9 г. Т.пл. 135°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (с, 9H), 1,75-2,10 (м,

4H), 2,45-2,70 (м, 2H), 4,50 (дт, 1H), 5,05 (ушир д, 1H).

Соответствующий энантиомер В получают аналогичным способом.

4-(трет-бутилоксикарбониламино)-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 5b энантиомер В. Т.пл. 134°C.

Спектр ЯМР идентичен приведенному выше спектру соединения 5а.

**Пример 6**

(+)-4-амино-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола гидроксид 6а (=S)-изомер

БОК-защищенный энантиомер А, 5а (0,9 г), полученный в примере 5, растворяют в насыщенном растворе  $\text{HCl}$  в эфире (200 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1,25 часа. Растворитель выпаривают, а оставшееся масло растворяют в смеси этанола в эфире, 1:1. Осажденное кристаллическое целевое соединение отфильтровывают. Выход 0,5 г. Т.пл. 209-210°C.  $[\alpha]_D^{25} = +19,4^\circ$  (с=1,0 М, метанол).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,75-2,05 (м, 4H), 2,55-2,65 (м, 2H), 4,25 (ушир т, 1H), 8,40 (ушир с, 4H). MS  $m/z$  (%) 155 ( $\text{MH}^+$ , 49%), 138 (100%), 113 (16%), 65 (58%).

(-)-изомер (или (R)-изомер) получают соответствующим способом.

(-)-(R)-4-амино-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола гидроксид, 6b. Т.пл. 209-210°C.  $[\alpha]_D^{25} = -20,0^\circ$  (с=1,0 М, метанол).  $^1\text{H}$  ЯМР и MS спектры были такими же, как для приведенного выше (+)-энантиомера.

Соединение 8а выделяют соответствующим образом, разделяя методом ВЭЖХ диастереомерные (R) - (-) - $\alpha$ -метоксифенилацил карбоксамидные производные соединения 7а. Используют модификацию метода примера 4 для расщепления защищающих групп.

(+) -3-гидрокси-4-метиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола гидробромид, 6с

К наиболее полярному диастереомеру (9 г), выделенному хроматографированием методом ВЭЖХ и растворенному в сухом ТГФ, добавляют по каплям в течение 20 минут при 0-5°C раствор 1М литийтриэтилборгидрида в сухом ТГФ (80 мл). Затем смесь вливают в лед (500 г) и при добавлении концентрированной соляной кислоты доводят значение pH до 2. Для удаления ТГФ смесь выпаривают в вакууме. Оставшийся водный раствор дважды экстрагируют этилацетатом (50 мл). Полученный водный раствор депакируют щелочным добавлением концентрированного раствора  $\text{NaOH}$  (pH 11). Добавляют этилацетат (100 мл) и затем отделяют и обрабатывают, как указано выше, органическую фазу. Весь выделенный таким образом энантиомер 3-этокси-4-метиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола (4,6 г) растворяют в смеси 33%  $\text{HBr}$  в ледяной уксусной кислоте (150 мл). Смесь нагревают до 90°C и перемешивают в течение часа. Раствор выпаривают в вакууме. Оставшееся вязкое масло перемешивают со смесью этанол/диэтиловый эфир, 1:1. Отфильтровывают осевшую бромистоводородную соль и высушивают ее в течение ночи в вакууме. Выход составляет 4,2 г. Т.пл. 207-209°C.  $[\alpha]_D^{25} = +5,6^\circ$  (с=1,0 М, метанол). Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР и MS идентичны спектрам, полученным для рацемической смеси соединения 8а. Энантио-

мерная чистота по данным ВЭЖХ составляет  $e > 99$

Аналогично получают гидробромид (-)-3-гидрокси-4-метил-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 6d, из другого диастереомерного карбоксамидного производного Т пл 208-209°C  $[\alpha]_D^{20} = -5,9^\circ$  (с=1,0 М, метанол) Энантиомерная чистота по данным ВЭЖХ составляет  $e > 99$

#### Пример 7

(R,S)-3-Этокси-4-метиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол 7a

К раствору 3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол-4-она, 2a (4,5 г) в метаноле (100 мл) добавляют метиламина гидрохлорид (15 г), 33% раствор метиламина (5 мл) в этаноле и порошок молекулярных сит (3А) В конце добавляют цианоборгидрид натрия (7 г) Смесь перемешивают в течение ночи Отфильтровывают неорганические соли и растворители выпаривают в вакууме Добавляют этилацетат и воду и доводят pH до значения  $> 10$  добавлением концентрированного раствора NaOH Затем обрабатывают органическую фазу, как было указано выше Сырое целевое соединение используют без дальнейшей очистки Выход составляет 4,8 г  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,40 (т, 3H), 1,65-1,80 (м, 3H), 1,85-2,00 (м, 1H), 2,05 (с, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,50-2,60 (м, 2H), 3,60 (т, 1H), 4,30 (к, 2H)

Аналогичным способом синтезируют следующие 3-этоксиизоксазолы

(R,S)-4-[4,4-Бис(4-фторфенил)бутан-1-иламино]-3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 7b  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,35 (т, 3H), 1,40-1,55 (м, 3H), 1,60-1,85 (м, 3H), 1,90-2,10 (м, 3H), 2,45-2,60 (м, 2H), 2,65 (т, 2H), 3,70 (т, 1H), 3,85 (т, 1H), 4,30 (к, 2H), 6,95 (т, 4H), 7,15 (дд, 4H)

(R,S)-3-Этокси-4-(2-гидроксиэтиламино)-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 7c Т пл 72-74°C  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,40 (т, 3H), 1,65-2,00 (м, 4H), 2,45 (с, 2H), 2,45-2,70 (м, 2H), 2,85 (т, 2H), 3,60-3,70 (м, 2H), 3,75 (т, 1H), 4,30 (к, 2H)

(R,S)-3-Этокси-4-(1-пирролидинил)-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 7d  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,40 (т, 3H), 1,40-1,55 (м, 2H), 1,70-1,90 (м, 6H), 2,00-2,25 (м, 2H), 2,50-2,80 (м, 4H), 3,25 (т, 1H), 4,30 (дк, 2H)

(R,S)-4-(4,4-дифенилбутан-1-иламино)-3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 7e Получают с применением бутиламина 30a и выделяют в виде масла  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,35 (т, 3H), 1,40-1,50 (м, 2H), 1,60 (с, 1H), 1,60-2,00 (м, 6H), 2,00-2,20 (м, 2H), 2,45-2,60 (м, 2H), 2,65 (т, 2H), 3,65 (т, 1H), 3,85 (т, 1H), 4,30 (к, 2H), 7,10-7,30 (м, 10H)

(R,S)-4-(4-фенилбутан-1-иламино)-3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 7f Выделяют в виде масла  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,40 (т, 3H), 1,60 (с, 1H), 1,50-2,00 (м, 8H), 2,50-2,70 (м, 6H), 3,70 (т, 1H), 4,30 (к, 2H), 7,15-7,35 (м, 5H)

(R,S)-4-(3,3-дифенилпропан-1-иламино)-3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 7g Выделяют в виде масла  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,40 (т, 3H), 1,60 (с, 1H), 1,6-1,80 (м, 4H), 1,85-2,00 (м, 1H), 2,25 (к, 2H), 2,50-2,65 (м, 3H), 3,65 (т, 1H), 4,10 (т, 1H), 4,25 (к, 2H), 7,15-7,35 (м, 10H)

(R,S)-4-[N-[3-(10,11-дигидробензо[a,d]циклогепт-5-илиден)пропан-1-ил]амино]-3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 7p Получают с

применением гидрохлорида 3-(10, 11-дигидробензо[a,d]циклогепт-5-илиден)пропиламина (приготовленного по методу, описанному в J Org Chem (1962), Vol 27, 4134-37) и выделяют в виде масла  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,40 (т, 3H), 1,50-2,05 (м, 6H), 2,35 (к, 2H), 2,40-2,65 (м, 2H), 2,65-2,85 (м, 2H), 2,85-3,50 (м, 3H), 3,65 (т, 1H), 4,25 (к, 2H), 5,90 (т, 1H), 7,00-7,07 (м, 1H), 7,07-7,21 (м, 6H), 7,21-7,33 (м, 1H),

#### Пример 8a

Гидробромид (R,S)-3-Гидрокси-4-метиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 8a (Метод С)

Раствор (R,S)-3-Этокси-4-метиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола (3,8 г) в 33% растворе HBr в ледяной уксусной кислоте (150 мл) нагревают при 60-75°C в течение одного часа В вакууме выпаривают растворители и добавляют смесь этанол /эфир, 1:1 Отфильтровывают кристаллическую бромистоводородную соль 8a Выход составляет 3,6 г Т пл 184-186°C

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,75-2,15 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 2,60-2,70 (м, 2H), 4,20 (ушир сигнал, 1H), 8,80 (ушир с, 1H)

Соответствующим образом получают следующие соединения

Гидробромид (R,S)-4-[4,4-Бис (4-фторфенил)бутан-1-иламино]-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 8b Т пл 205-206°C

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,45-1,60 (м, 2H), 1,70-2,10 (м, 8H), 2,55-2,70 (м, 2H), 3,05 (т, 2H), 4,00 (т, 1H), 4,20 (ушир с, 1H), 7,15 (т, 4H), 7,35 (дд, 4H)

MS m/z (%) 399 (MH+, 4%), 138 (100%), 67 (84%)

Гидробромид (R,S)-4 (2-Ацетилоксиэтиламино)-3-гидрокси-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1, 2-бензизоксазола, 8c Т пл 164-165°C

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,75-1,95 (м, 2H), 2,00-2,20 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 2,55-2,70 (м, 2H), 3,30 (т, 2H), 4,20-4,40 (м, 3H)

MS m/z (%) 241 (MH+, 17%), 138 (59%), 67 (100%), 41 (84%)

Гидробромид (R,S)-3-Гидрокси-4- (1-пирролидинил)-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 8d Т пл 209-210°C

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,70-2,30 (м, 8H), 2,60-2,75 (м, 2H), 3,10-3,70 (м, 4H), 4,35 (ушир с, 1H) MS m/z (%) 209 (MH+, 5%), 138 (35%), 72 (56%), 67 (100%), 41 (79%)

Оксалат (R,S)-4-(2-пропен-1-иламино)-3-гидрокси-4,5,6, 7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, (ацетон) 8f Это соединение очищают с помощью 4-трет-бутилокси-карбонил-аминового производного, которое освобождают от защищающих групп, как было описано в примере 8B Т пл 182-183°C

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,75-2,20 (м, 4H), 2,60-2,75 (м, 2H), 3,65 (д, 2H), 4,15 (ушир с, 1H), 5,40 (д, 1H), 5,45 (д, 1H), 5,85-6,00 (м, 1H), 7,70 (ушир сигнал, 3H)

MS m/z (%) 195 (MH+, 9%), 138 (57%), 67 (100%), 41 (92%)

Гидробромид (R,S)-4-(4,4-дифенилбутан-1-иламино)-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 8g Т пл 221-222°C (этанол)

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,45-1,85 (м, 2H), 1,70-2,10 (м, 6H), 2,55-2,75 (м, 2H), 3,05 (т, 2H), 3,95 (т, 1H), 4,20 (ушир с, 1H), 7,15-7,40 (м, 10H)

MS m/z (%) 363 (MH<sup>+</sup>, 100%), 138 (89%)

Гидробромид (R, S) -4- (4-дифенилбут-1-иламино)-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 8h Т пл 202-204°C (этанол)

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,55-1,65 (м, 4H), 1,70-2,15 (м, 4H), 2,50-2,70 (м, 4H), 3,00 (ушир т, 2H), 4,25 (ушир с, 1H), 7,15-7,35 (м, 5H)

MS m/z (%) 287 (MH<sup>+</sup>, 6%), 138 (100%), 91 (42%), 67 (63%)

Гидробромид (R, S)-4-(3, 3-дифенилпропан-1-иламино)-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 8i Т пл 218-220°C (этанол)

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,70-2,10 (м, 4H), 2,40 (т, 2H), 2,55-2,70 (м, 2H), 2,95 (т, 2H), 4,05 (т, 1H), 4,25 (ушир с, 1H), 7,15-7,40 (м, 10H)

MS m/z (%) 349 (MH<sup>+</sup>, 5%), 138 (100%), 67 (30%)

Приведенные ниже соединения получают аналогичным способом, за исключением того, что проводят кристаллизацию целевых соединений из ацетона (8j, 8k, 8l, 8m, 8n, 8p) или диэтилового эфира (8l)

Гидробромид (R,S) -4-[N- [3-(10,11-дигидродибензо[a,d]циклогепт-5-илиден)пропан-1-ил]амино]-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 8j Т пл 228-230°C (разлож)

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,55-2,00 (м, 4H), 2,15-2,65 (м, 4H), 2,65-3,00 (м, 4H), 3,10-3,40 (м, 2H), 3,77-3,87 (м, 1H), 5,80 (т, 1H), 7,00-7,28 (м, 8H), MS m/z (%) 387 (MH<sup>+</sup>, 5%), 233 (7%), 138 (41%), 43 (100%)

Гидробромид (R,S)-4-[N-[3-(10,11-дигидродибензо[a,d]циклогепт-5-илиден)пропан-1-ил]метиламино]-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 8k Т пл 215-217°C (разлож)

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,70-2,10 (м, 4H), 2,40-2,95 (м, 6H), 3,05-3,44 (м, 7H), 4,34-4,43 (м, 1H), 5,80 (т, 1H), 7,05-7,30 (м, 8H), MS m/z (%) 401 (MH<sup>+</sup>, 26%), 265 (66%), 233 (30%), 138 (84%), 43 (100%)

Гидробромид (R,S)-4-[N-3-(Фенотиазин-10-ил)пропан-1-ил]амино]-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 8l Т пл 187-189°C (разлож)

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,65-2,12 (м, 6H), 2,50-2,71 (м, 2H), 3,00-3,16 (м, 2H), 3,95 (т, 2H), 4,09-4,20 (м, 1H), 6,97 (дд, 2H), 7,07 (д, 2H), 7,10-7,26 (м, 4H), MS m/z (%) 394 (MH<sup>+</sup>, 3%), 256 (7%), 138 (18%), 43 (100%)

Гидробромид (R,S)-4-[N-[4,4-Ди-(2-толил)бутан-1-ил]метиламино]-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 8m Т пл 193-195°C (разлож)

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,65-2,20 (м, 8H), 2,26 (с, 6H), 2,55-2,80 (м, 5H), 3,15-3,35 (м, 2H), 4,25 (т, 1H), 4,36-4,47 (м, 1H), 7,03-7,21 (м, 8H), MS m/z (%) 405 (MH<sup>+</sup>, 4%), 268 (27%), 138 (30%), 43 (100%)

Гидробромид (R, S) -4-[N-[4,4-Ди-(2-толил)бутан-1-ил]амино]-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 8n Т пл 217-219°C (разлож)

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,55-2,18 (м, 8H), 2,25 (с, 6H), 2,52-2,75 (м, 2H), 3,06 (т, 2H), 4,13-4,27 (м, 2H), 7,03-7,20 (м, 8H), MS m/z (%) 391 (MH<sup>+</sup>, 7%), 195 (15%), 145 (80%), 138 (92%), 105 (100%)

(R, S) -4-[N-[1,1-Ди-(2-толил)бут-1-ен-4-ил]метиламино]-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 8o Т пл 177-179°C (разлож)

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,70-2,14 (м, 8H), 2,21 (с, 3H), 2,36-2,80 (м, 6H), 3,15-3,40 (м, 2H), 4,35-

4,47 (м, 1H), 5,74 (т, 1H), 6,98-7,30 (м, 8H), MS m/z (%) 430 (MH<sup>+</sup>, 19%), 266 (40%), 143 (77%), 138 (100%), 105 (49%), 67 (20%)

Гидробромид (R,S)-4-[N-1,1-Ди-(2-толил)бут-1-ен-4-ил]амино]-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 8p Т пл 209-211°C (разлож)

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,70-2,15 (м, 7H), 2,22 (с, 3H), 2,27-2,45 (м, 2H), 2,54-2,73 (м, 2H), 3,11 (т, 2H), 4,16-4,24 (м, 1H), 5,73 (т, 1H), 6,96-7,26 (м, 8H), MS m/z (%) 389 (MH<sup>+</sup>, 5%), 143 (33%), 138 (100%), 105 (29%), 67 (44%)

#### Пример 8В

Гидробромид (R,S)-3-Гидрокси-4-метиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 8a (Метод С)

Приведенный ниже метод является альтернативным по отношению к методу примера 8А, используемого для получения соединения 8а и аналогичных производных

Раствор ди-трет-бутил дикарбоната (3,56 г) в ТГФ (50 мл) добавляют к раствору гидробромид (R,S)-3-этоксид-4-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 3а (2,60 г) и карбоната калия (2,07 г) в воде (25 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 часов и выпаривают. К остатку добавляют воду (30 мл) и проводят экстракцию смеси диэтиловым эфиром (3x50 мл). Объединенные органические экстракты высушивают и выпаривают, а остаток повторно кристаллизуют из смеси диэтиловый эфир/петролейный эфир с получением (R,S) -3-этоксид-4-(трет бутилоксикарбониламино)-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола (2,69 г) Т пл 111-113°C. К раствору упомянутого соединения (1,00 г) и метил иодида (2,18 мл) в ТГФ (45 мл) добавляют небольшими порциями гидрид натрия в минеральном масле (425 мг). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и добавляют метанол для разрушения избытка гидрида натрия. После выпаривания к остатку добавляют воду (25 мл). Экстракция этилацетатом (3x50 мл), высушивание и выпаривание приводят к получению (R,S)-3-этоксид-4-(N-метил-трет бутилоксикарбониламино)-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола (1,05 г) в виде желтого масла

<sup>1</sup>H ЯМР (60 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40 (т, 3H), 1,55 (с, 9H), 1,65-2,2 (м, 4H), 2,55 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 4,35 (к, 2H), 5,20 (м, 1H). К (R,S)-3-этоксид-4-(N-метил-трет-бутилоксикарбониламино) -4,5,6,7-тетрагидро-1, 2-бензизоксазолу (1,05 г) добавляют 33% раствор бромистоводородной кислоты в ледяной уксусной кислоте (15 мл) и перемешивают полученную смесь при 80°C в течение 25 минут. После выпаривания к остатку добавляют 33% бромистоводородную кислоту в ледяной уксусной кислоте (15 мл) и смесь перемешивают при 80°C в течение 25 минут. Выпаривание и повторная кристаллизация остатка (ацетонитрил-этанол-диэтиловый эфир) приводят к получению целевого соединения (807 мг) Т пл 188-190°C

<sup>1</sup>H ЯМР (60 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 2,05 (м, 4H), 2,75 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 4,35 (м, 1H)

Аналогично, но с использованием этил иодида вместо метил иодида получают следующее соединение

Гидробромид (R,S)-4-Этипамино-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 8e Тпл 188-191°C (из смеси ацетонитрил/этанол/диэтиловый эфир)

<sup>1</sup>H ЯМР (60 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 1,30 (т, 3H), 2,05 (м, 4H), 2,70 (м, 4H), 3,25 (к, 2H), 4,35 (м, 1H)

#### Пример 9

Гидробромид (R,S)-4-(2-Гидроксиэтиламино)-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 9a

К раствору гидробромид (R,S)-4-(2-ацетилоксиэтиламино)-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 8с (1,3 г) в воде (50 мл) добавляют 48% водную HBr (7 мл). Смесь нагревают при температуре 100°C в течение часа. Растворитель выпаривают в вакууме, а оставшееся масло растворяют в этаноле. При выпаривании основной фракции этанола происходит кристаллизация бромистоводородной соли соединения 9a, которую затем отфильтровывают и высушивают. Выход, 0,9 г Тпл 172-173°C

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 1,70-1,95 (м, 2H), 1,95-2,30 (м, 2H), 2,55-2,75 (м, 2H), 3,10 (т, 2H), 3,70 (к, 2H), 4,25 (ушир с, 1H), 5,20 (ушир с, 1H), 8,65 (ушир с, 2H), 11,95 (ушир с, 1H), MS m/z (%) 199 (MH<sup>+</sup>, 16%), 138 (33%), 67 (91%), 41 (100%)

#### Пример 10

(R, S)-4-[N-[4, 4-Бис(4-фторфенил)бутан-1-ил]-N-метиламино]-3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 10a

К (R,S)-3-этокси-4-метиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазолу, 7a (1,0 г) в метилизобутилкетоне (МИБК) (10 мл) добавляют бис-4,4-(4-фторфенил)-1-бутилхлорид (2,0 г), карбонат калия (1,0 г) и иодид калия (0,5 г). Смесь нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи. Отфильтровывают неорганические соли и выпаривают МИБК. Оставшееся масло очищают хроматографированием на колонке с силикагелем (элюируют смесью гептан /этилацетат, 2/3). Выход целевого соединения в виде масла составляет 1,6 г

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35 (т, 3H), 1,35-1,50 (м, 2H), 1,60-1,75 (м, 3H), 1,90-2,05 (м, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,35-2,60 (м, 4H), 3,60 (т, 1H), 3,85 (т, 1H), 4,25 (к, 2H), 6,95 (т, 4H), 7,15 (дд, 4H)

Соответствующим способом получают приведенное ниже 3-этокси производное

(R,S)-4-[N-(4,4-Дифенилбутан-1-ил)-N-метиламино]-3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 10b. Получают алкилированием 4,4-Дифенил-1-бутилиодидом, 29a и выделяют в виде масла

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30(т, 3H), 1,35-1,50 (м, 2H), 1,60-1,70 (м, 4H), 1,90-2,10 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,30-2,50 (м, 4H), 3,55 (т, 1H), 3,85 (т, 1H), 4,25 (к, 2H), 7,10-7,30 (м, 10H)

Приведенные ниже соединения получают аналогичным способом, за исключением того, что алкилирование проводят в ацетоне без добавления иодида калия

(R, S)-4-[N-[3-(10,11-дигидробензо[a,d]циклопент-5-илиден)пропан-1-ил] метиламино]-3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 10с. Получают посредством алкилирования 3-(10,11-дигидробензо[a,d]циклопент-5-илиден)-1-пропилбромидом (готовят по методу, описанному в

J Org Chem (1962), Vol 27, s 4134-37) и выделяют в виде масла

<sup>1</sup>ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (т, 3H), 1,60-1,74 (м, 3H), 1,87-2,06 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,20-2,35 (м, 2H), 2,45-2,70 (м, 4H), 2,70-3,50 (м, 4H), 3,50-3,63 (м, 1H), 4,24 (к, 2H), 5,88 (т, 1H), 6,98-7,30 (м, 8H)

(R,S)-4-[N-[4,4-Ди-(2-толил)бутан-1-ил]-метиламино]-3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 10d. Получают через алкилирование 4,4-ди-(2-толил)-1-бутилиодидом, 34a, и выделяют в виде масла

<sup>1</sup>ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28 (т, 3H), 1,42-1,56 (м, 2H), 1,60-1,80 (м, 4H), 1,87-2,05 (м, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,26 (дд, 6H), 2,35-2,60 (м, 4H), 3,60 (т, 1H), 4,23 (к, 2H), 7,00-7,17 (м, 8H)

(R,S)-4-[N-[1,1-Ди-(2-толил)бут-1-ен-4-ил]-метиламино]-3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 10e. Получают через алкилирование 4,4-ди-(2-толил)-3-бутенилиодидом, 36a, и выделяют в виде масла

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,33 (т, 3H), 1,55-1,80 (м, 4H), 1,90-2,07 (м, 2H), 2,17 (дд, 6H), 2,26 (с, 3H), 2,45-2,67 (м, 4H), 3,57 (т, 1H), 4,26 (к, 2H), 5,81 (т, 1H), 7,00-7,17 (м, 8H)

#### Пример 11 (Метод с)

Гидробромид (R, S)-4-[N-[4,4-Бис(4-фторфенил)бутан-1-ил]-N-метиламино]-3-окси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 11a

Весь продукт, полученный в примере 10a (1,6 г), нагревают при температуре 80°C в 33% растворе бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте (60 мл) в течение 1 часа. Растворитель выпаривают в вакууме. Оставшийся сырой продукт повторно растворяют в этаноле и выпаривают в вакууме. Оставшееся вязкое масло растворяют в ледяной уксусной кислоте (15 мл) и добавляют воду (150 мл). После сушки при температуре ниже 0°C в течение ночи остается аморфный порошок целевого соединения 11a. Этот порошок перемешивают с диэтиловым эфиром и отфильтровывают. После высушивания в вакууме при 50°C в течение 24 часов собирают чистый аморфный гидробромид. Выход составляет 1,2 г Тпл 68-70°C

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, записывают при 60°C) δ 1,60-2,15 (м, 8H), 2,55-2,70 (м, 2H), 2,70 (ушир с, 3H), 3,20 (ушир т, 2H), 4,05 (т, 1H), 4,45 (т, 1H), 7,10 (т, 4H), 7,35 (дд, 4H). MS m/z (%) 413 (MH<sup>+</sup>, 10%), 203 (13%), 138 (100%), 109 (12%), 67 (58%)

Соответствующим образом получают приведенное ниже 3-гидрокси производное

Гидробромид (R,S)-4-[N-(4,4-Дифенилбут-1-ил)-N-метиламино]-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 11b

Тпл 174-176°C (этанол/диэтиловый эфир, 1/1)

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, записывают при 60°C) δ 1,50-2,10 (м, 6H), 2,60-2,80 (м, 4H), 3,15-3,40 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,95 (т, 1H), 4,40 (ушир с, 1H), 7,15-7,45 (м, 10H). MS m/z (%) 377 (MH<sup>+</sup>, 100%), 240 (56%), 138 (49%)

#### Пример 12

(R,S)-4-(N-трет-Бутилоксикарбонил-N-метиламино)-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 12a

К раствору гидробромид (R,S)-3-гидрокси-4-метиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизокса-

зола, 8а (7,0 г) в смеси диоксана (50 мл) и воды (80 мл) добавляют при температуре 10°C NaOH (1,1 г) и раствор ди-трет-бутилдикарбоната (6,0 г) в диоксане (20 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Добавляют воду (150 мл). После перемешивания в течение еще 20 минут добавляют диэтиловый эфир (100 мл). Отделяют и отбрасывают органическую фазу. Значение pH водной фазы доводят до 4 добавлением  $\text{KHSO}_4$ . Проводят повторную экстракцию водной фазы диэтиловым эфиром (3х 100 мл). Объединенные органические фазы обрабатывают, как было описано выше. Выход составляет 5,3 г Т пл 151-152°C

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,50 (с, 9H), 1,65-2,10 (м, 4H), 2,55-2,65 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 5,15 (ушир с, 1H)

С помощью такого же метода синтезируют (R,S)-4-(трет-Бутилоксикарбониламино)-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 12b Т пл 175-177°C (из смеси этилацетат-петролейный эфир)

#### Пример 13

(R,S)-4-(N-трет-Бутилоксикарбонил-N-метиламино)-3-пивалоилоксиметил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 13а

К суспензии (R,S)-4-(N-трет-бутилоксикарбонил-N-метиламино)-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 12а (5 г) в ацетоне (50 мл) осторожно добавляют (при температуре ниже 30°C) трет-бутоксид калия (2,5 г). Добавляют раствор пивалоилметилиодида (7,5 г) в ацетоне (10 мл) и смесь перемешивают в течение ночи. Отфильтровывают неорганические соли и выпаривают ацетон. После хроматографирования на колонке с силикагелем (элюируют смесью гексан/этилацетат, 3/2) получают 3,8 г целевого соединения 13а в виде масла

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,30 (с, 9H), 1,50 (с, 9H), 1,50-2,10 (м, 6H), 2,50-2,60 (м, 5H), 5,00-5,30 (ушир сигнал, 1H), 5,85 (дд, 2H)

Более полярная фракция, полученная после колоночной хроматографии, содержит 2,1 г (R,S)-4-(N-трет-бутилоксикарбонил-N-метиламино)-2-пивалоилоксиметил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол-3-она, 13b

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,20 (с, 9H), 1,50 (с, 9H), 1,60-2,10 (м, 4H), 2,40-2,50 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 5,00-5,10 (ушир сигнал, 1H), 5,75 (с, 2H)

Следующие соединения синтезируют соответствующим образом

(R,S)-4-(трет-Бутилоксикарбониламино)-3-пивалоилоксиметил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 13с (масло)

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (с, 9H), 1,45 (с, 9H), 1,80-1,95 (м, 4H), 2,50-2,75 (м, 2H), 4,75 (ушир с, 2H), 5,90 (с, 2H)

(R, S)-4-(трет-Бутилоксикарбониламино)-2-пивалоилоксиметил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 13d (масло)

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,20 (с, 9H), 1,45 (с, 9H), 1,80-2,00 (м, 4H), 2,30-2,55 (м, 2H), 4,50-4,90 (м, 2H), 5,75 (с, 2H)

#### Пример 14

Гемиоксалат (R, S) -4-метиламино-3-пивалоилоксиметил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 14а (Метод а)

К раствору (R, S) -4-[N-трет-бутилоксикарбонил-N-метиламино]-3-пивалоилоксиметил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 13а (3,7 г) в дихлорметане, хранившемся при 20°C, добавляют трифторуксусную кислоту (19 мл). Смесь перемешивают при температуре 20°C в течение часа. Растворители выпаривают в вакууме при комнатной температуре. Оставшееся масло растворяют в диэтиловом эфире (100 мл) и воде (100 мл). Добавляют карбонат калия до достижения значения pH >9. Отделяют органическую фазу и обрабатывают ее, как было описано выше. Выход сырого целевого соединения в виде свободного основания составляет 2,4 г. К раствору всего основания 14а в этаноле (10 мл) добавляют щавелевую кислоту (0,7 г). Отфильтровывают выпавшую в осадок гемиоксалатную соль. Выход составляет 1,2 г Т пл 201-202°C

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  1,15 (с, 9H), 1,65-2,05 (м, 4H), 2,40 (с, 3H), 2,55-2,80 (м, 2H), 3,85 (т, 1H), 5,90 (дд, 2H) MS m/z (%) 283 (M<sup>+</sup>), 138 (30%), 57 (100%)

Соответствующим образом, используя (R,S)-4-(N-трет-бутилоксикарбонил-N-метиламино)-2-пивалоилоксиметил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол-3-он (13b), выделяют гемиоксалат (R,S)-4-метиламино-2-пивалоилоксиметил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол-3-она, 14b Т пл 177-178°C (из ацетона)

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  1,15 (с, 9H), 1,60-2,05 (м, 4H), 2,50 (с, 3H), 2,45-2,60 (м, 2H), 3,80 (т, 1H), 5,80 (дд, 2H) MS m/z (%) 283 (M<sup>+</sup>), 123 (52%), 57 (52%), 55 (100%)

Аналогично обработка (R,S)-4-(трет-Бутилоксикарбониламино)-3-пивалоилокси-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 13с 2,5 М раствором HCl в этилацетате дает гидрохлорид (R,S)-4-амино-3-пивалоилоксиметил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 14 с Т пл 157-168°C (ацетонитрил-диэтиловый эфир)

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,20 (с, 9H), 2,0-2,35 (м, 4H), 2,50-2,85 (м, 2H), 4,25-4,50 (м, 1H), 5,90 (с, 2H)

Энантиомеры соединения 14а получают следующим образом

Из гидробромида (+)-3-гидрокси-4-метиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 6с, получают соответствующий энантиомер 4-(N-трет-бутилоксикарбонил-N-метиламино)-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола при взаимодействии его с ди-трет-бутилдикарбонатом в соответствии с процедурой примера 12. Далее взаимодействие с пивалоилметилиодидом, как в примере 13, приводит к получению чистого изомера 4-(N-трет-бутилоксикарбонил-N-метиламино)-3-пивалоилоксиметил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола. Как уже указывалось (пример 14), БОК-защитные группы расщепляют обработкой трифторуксусной кислотой. Чистый энантиомер А соединения 14а кристаллизуют из ацетона в виде гемиоксалатной соли Т пл 211-213°C. Оптическое вращение  $[\alpha]_D = -5,4^\circ$  (C=1, MeOH)

Соответствующим способом из соединения 6d получают другой изомер

Гемиоксалат 4-Метиламино-3-пивалоилоксиметил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, энантиомер В Т пл 210-213°C. Оптическое вращение составляет  $[\alpha]_D = +5,6^\circ$  (C=1, MeOH)

Для подтверждения энантиомерной чистоты обоих соединений проводят их анализ с применением метода  $^1\text{H}$  ЯМР в присутствии R(-)-1- (9-антрил)-2,2,2-трифторэтанола. В рацемате отмечается расщепление синглетов от трет-бутильной группы и метильной группы на два синглетных сигнала. Энантиомер А дает синглеты при  $\delta$  (часть на миллион) 1,15 (с, 9H) и 2,15 (с, 3H). Энантиомер В дает синглеты при  $\delta$  (часть на миллион) 1,20 (с, 9H) и 2,25 (с, 3H). В обоих соединениях не обнаруживается примесей от другого изомера. Предел обнаружения составляет 2%.

#### Пример 15 (Метод а)

Гидрохлорид (R,S)-4-метиламино-2-фениламинокарбонил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол-3-она, 15а

К раствору (R,S)-4-(N-трет-бутилоксикарбонил-N-метиламино)-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 12а (1,0 г) в дихлорметане (10 мл) добавляют фенилизотиоцианат (0,6 мл). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Выпаривают дихлорметан. Из диэтилового эфира кристаллизуют (R, S) -4- (N-трет-бутилоксикарбонил-N-метиламино) -2-фениламинокарбонил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол-3-он. Упомянутое выкристаллизованное соединение (0,4 г) суспендируют в насыщенном растворе хлороводорода в диэтиловом эфире. После нескольких минут перемешивания почти все соединения растворяют и солянокислая соль целевого соединения начинает выпадать в осадок. После 2-часового перемешивания осажденное целевое соединение отфильтровывают и тщательно промывают диэтиловым эфиром. Выход составляет 0,3 г. Тпл 168-170°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,65-2,05 (м, 2H), 2,15-2,30 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,60-2,80 (м, 2H), 4,20 (ушир с, 1H), 7,20 (т, 1H), 7,40 (т, 2H), 7,55 (д, 2H).

Соответствующим способом получают следующие соединения.

Оксапат (R,S)-2-Метипаминакарбонил-4-метиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизотиазол-3-она, 15b. Тпл 153°C (ацетон).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,75-2,15 (м, 4H), 2,60-2,70 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,85 (д, 3H), 4,15 (ушир с, 1H), 7,80 (к, 1H), 9,15 (ушир с, 3H). MS m/z (%) 226 (MH<sup>+</sup>), 160 (9%), 138 (57%), 67 (100%), 65 (50%).

Гидрохлорид (R,S)-2-Бензипаминакарбонил-4-метиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизотиазол-3-она, 15с. Тпл 85-89°C (диэтиловый эфир).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,80-2,05 (м, 2H), 2,10-2,30 (м, 2H), 2,60-2,80 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 4,15 (ушир с, 1H), 4,45 (д, 2H), 7,20-7,40 (м, 5H), 8,45 (т, 1H), 9,30-9,60 (ушир д, 2H). MS m/z (%) 302 (MH<sup>+</sup>), 169 (8%), 138 (58%), 91 (97%), 65 (100%).

#### Пример 16

Натриевая соль (R, S)-4-[N-[бис-(4-фторфенил) метил-2-оксиэтил]-N-метиламино]-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 16а (метод с).

К раствору (R, S) -4-метиламино-3-пивалоилпосиметилокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 14а (1,1 г) в МИБК (18 мл) добавляют карбонат калия (0,7 г) и метансульфонатный эфир бис(4-фторфенил)метил-2-оксиэтанола (1,8 г).

Смесь нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи. Отфильтровывают неорганические соли и выпаривают МИБК. После проведения хроматографии на колонке получают чистый (R,S)-4-[N-[бис(4-фторфенил)метил-2-оксиэтил]-N-метиламино]-3-пивалоилпосиметилокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол. Выход составляет 1,4 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,20 (с, 9H), 1,60-1,80 (м, 3H), 1,95-2,05 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,55 (ушир т, 2H), 2,60-2,80 (м, 2H), 3,50 (т, 2H), 3,65 (дт, 1H), 5,35 (с, 1H), 5,90 (дд, 2H), 7,00 (т, 4H), 7,30 (дд, 4H), 7,55 (д, 2H).

К защищенному производному пивалоилпосиметилу (0,6 г) в этаноле (7 мл) добавляют воду (1,4 мл) и порошковый NaOH (0,7 г). Смесь перемешивают в течение ночи. Этанол выпаривают в вакууме и добавляют воду (25 мл). Отфильтровывают осевший кристаллический продукт и промывают его водой. После высушивания в течение ночи при 70-80°C в вакууме остается 350 мг чистой натриевой соли целевого соединения. Тпл 178-181°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,30-1,90 (м, 2H), 2,15-2,35 (м, 4H), 2,60-2,85 (м, 2H), 3,25 (т, 1H), 3,40 (т, 2H). MS m/z (%) 415 (MH<sup>+</sup>, 4%), 203 (100%), 183 (63%), 138 (42%), 67 (30%).

Соответствующим способом получают следующие соединения.

Натриевая соль (R, S)-4-[N-[бис(4-хлорфенил) метил-2-оксиэтил]-N-метиламино]-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 16b. Тпл 201-203°C (вода/этанол).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,40-1,60 (м, 2H), 1,60-1,70 (м, 1H), 1,75-1,85 (м, 1H), 2,20-2,35 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,65-2,90 (м, 2H), 3,35 (т, 1H), 3,35-3,50 (м, 2H), 5,55 (с, 1H), 7,45 (с, 8H). MS m/z (%) 447 (MH<sup>+</sup>), 235 (78%), 165 (57%), 138 (100%), 67 (56%).

Гидрохлорид (R,S)-4-[N-(дифенилметил-2-оксиэтил)-N-метиламино]-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 16с. Тпл 108-113°C (аморфный) (диэтиловый эфир).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,70-2,10 (м, 2H), 2,10-2,30 (м, 2H), 2,60-2,75, 2,80 (ушир с, 3H), 3,40-3,60 (м, 2H), 3,80 (ушир т, 2H), 4,55 (ушир с, 1H), 5,55 (с, 1H), 7,20-7,45 (м, 10H). MS m/z (%) 379 (MH<sup>+</sup>, 4%), 167 (100%), 152 (74%), 138 (36%), 67 (32%).

Аналогично, при обработке (R,S)-4-[N-(4,4-бис[3-метилтиен-2-ил]-3-бутенил)-N-метиламино]-3-пивалоилпосиметилокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола с применением NaOH в водном этаноле с последующим подкислением 4М HCl и экстракцией метилхлоридом получают гидрохлорид (R,S)-4-[N-(4,4-бис[3-метилтиен-2-ил]-3-бутенил)-N-метиламино]-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 16d. Тпл 135-138°C (из ацетонитрила-диэтилового эфира).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,95 (с, 3H), 2,0 (с, 3H), 1,95-2,20 (м, 4H), 2,55-2,90 (м, 6H), 3,35 (с, 3H), 4,40-4,50 (м, 1H), 6,0 (т, 1H), 6,85 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,55 (д, 1H).

#### Пример 17

Гидробромид (R,S)-3-Этокси-4-диметипамино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 17а

Смесь гидробромид (R,S)-3-этокси-4-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 3а

(526 мг) и 1 М гидроксида натрия (8 мл) экстрагируют метилхлоридом (3 x 10 мл). Объединенные экстракты высушивают и выпаривают. К остатку добавляют муравьиную кислоту (3 мл), 30% формальдегид (3 мл) и формиат натрия (3 г) и перемешивают полученную смесь при 60°C в течение 3 часов и при 100°C в течение 20 часов. После выпаривания к остатку добавляют воду (20 мл) и доводят значения pH до 10 с помощью 2 М гидроксида натрия. Смесь экстрагируют метилхлоридом (3 x 40 мл) и объединенные экстракты высушивают и выпаривают. Остаток растворяют в диэтиловом эфире (25 мл) и добавляют по каплям избыток 33% бромистоводородной кислоты в ледяной уксусной кислоте для осаждения целевого соединения (422 мг). Повторная кристаллизация из смеси ацетонитрил/диэтиловый эфир дает соединение аналогичной чистоты. Тпл 158-160°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (60 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 1,60 (т, 3H), 2,20 (м, 4H), 2,85 (м, 2H), 3,05 (с, 6H), 4,50 (к, 2H), 4,55 (м, 1H).

#### Пример 18

Гидробромид (R,S)-4-Диметиламино-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 18a (Метод с)

Раствор гидробромид (R, S) -3-этокси-4-диметиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 17a (250 мг) и 33% бромистоводородной кислоты в ледяной уксусной кислоте (5 мл) перемешивают при 80°C в течение 25 минут. Смесь выпаривают и добавляют к остатку 33% бромистоводородную кислоту в ледяной уксусной кислоте (5 мл). После перемешивания при 80°C в течение 25 минут смесь выпаривают и остаток повторно кристаллизуют из смеси ацетонитрил-этанол-диэтиловый эфир с получением целевого соединения (199 мг). Тпл 183-186°C. Соединение кристаллизуют с 0,33 моль воды.

<sup>1</sup>H ЯМР (60 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 2,35 (м, 4H), 3,00 (м, 2H), 3,25 (с, 6H), 4,70 (м, 1H).

#### Пример 19

Гидрохлорид (R,S)-3-Бензилокси-4-метиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 19a

Смесь (R, S)-3-гидрокси-4-(N-метил-N-трет-бутилоксикарбониламино)-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 12a (1,20 г) и карбоната калия (1,23 г) в ДМФ (25 мл) перемешивают при 40°C в течение 45 минут. Добавляют бензилбромид (1,59 мл) и продолжают перемешивание еще в течение 20 часов. Реакционную смесь выпаривают и добавляют к остатку воду (25 мл). Экстракция метилхлоридом (3 x 50 мл), высушивание и выпаривание приводят к получению масла. Проводят флэш-хроматографию на силикагеле (элюент: толуол, содержащий этилацетат (0-75%), элюируют (R, S)-3-бензилокси-4-(N-метил-N-трет-бутилоксикарбониламино)-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол (масло, 620 мг). Смесь указанного соединения (620 мг), 1 М HCl (15 мл) и этанола (20 мл) перемешивают при 45°C в течение 80 минут. Выпаривание и повторная кристаллизация остатка из смеси ацетонитрил-диэтиловый эфир дают целевое соединение (460 мг). Тпл 156-159°C.

Соответствующим образом синтезируют приведенное ниже соединение.

Гидрохлорид (R, S) -3-Бензилокси-4-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 19b. Тпл 168-170°C.

#### Пример 20

Гидрохлорид (R, S)-3-Гидрокси-4-[N-(4,4-дифенил-3-бутенил)метиламино]-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 20a (Метод с)

Смесь соединения 19a (442 мг), карбоната калия (622 мг), иодида натрия (50 мг) и 4,4-дифенил-3-бутенилбромид (646 мг) в ДМФ (8 мл) перемешивают при 120°C в течение 24 часов. Добавляют раствор 4,4-дифенил-3-бутенил-бромид (500 мг) в ДМФ (3 мл) и продолжают перемешивание при 120°C еще в течение 24 часов. Реакционную смесь выпаривают и к остатку добавляют воду (20 мл). Экстракции диэтиловым эфиром (3 x 25 мл), высушивание и выпаривание приводят к получению масла. Флэш-хроматография на силикагеле (элюент: толуол-этилацетат (0-100%)) дает (R,S)-3-бензилокси-4-[N-(4,4-дифенил-3-бутенил) метиламино]-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол (590 мг) в виде масла слегка желтого цвета. Раствор указанного соединения (590 мг) в этаноле (16 мл) и концентрированную соляную кислоту (8 мл) нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 3 дней. Выпаривание и повторная кристаллизация остатка из смеси ацетон-этанол-диэтиловый эфир дают целевое соединение (212 мг). Тпл 119-120°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O и DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,60-1,98 (м, 4H), 2,35-2,6 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 3,10 (м, 2H), 4,18 (м, 1H), 5,91 (т, 1H), 7,0-7,4 (м, 10H). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР показывает наличие 0,75 эквив. этанола.

Соответствующим образом синтезируют следующие соединения.

Гидрат гидрохлорида (R,S)-3-Гидрокси-4-[N-(4,4-дифенил-3-бутенил)амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 20b. Тпл 140-143°C (из ацетонитрила).

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O и DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,80-2,20 (м, 4H), 2,40-2,60 (м, 4H), 3,10-3,30 (м, 2H), 4,15-4,30 (м, 1H), 6,10 (т, 1H), 7,10-7,45 (м, 10H).

Гидрохлорид (R, S)-3-Гидрокси-4-[N-(4,4-бис[3-метилтиен-2-ил]-3-бутенил)амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 20c. Тпл 188-191°C (этанол-ацетонитрил).

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O и DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,85-2,15 (м, 4H), 2,05 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,45-2,90 (м, 4H), 3,15-3,30 (м, 2H), 4,20-4,35 (м, 1H), 6,10 (т, 1H), 6,90 (м, 1H), 7,0 (м, 1H), 7,25 (т, 1H), 7,40 (т, 1H).

#### Пример 21

2-Бензиламино-3,4,5,6-тетрагидробензамид, 21a

Смесь циклогексанон-2-карбоксамида (США 4169952 от du Pont de Nemours, (1979), бензиламина (8,4 г), толуола (35 мл) и молекулярных сит (Union Carbide 3A, 2 г) нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2 часов в сепараторе воды Дин-Старк (Dean-Stark). Реакционную смесь фильтруют и выпаривают. Остаток кристаллизуют из петролейного эфира с получением целевого соединения (16 мг). Тпл 73-74°C.

#### Пример 22

3-Гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизотиазол, 22a

К раствору 2-бензиламино-3,4,5,6-тетрагидробензамида, 21a (15 г) в ледяной уксусной кислоте (100 мл) добавляют при 80°C в течение 4 часов

избыток сероводорода. Реакционную смесь выпаривают и к остатку добавляют диэтиловый эфир, что приводит к кристаллизации. Кристаллы растворяют в этилацетате (30 мл) и добавляют по каплям при комнатной температуре раствор брома (8,3 мл) в этилацетате (30 мл). Смесь перемешивают в течение 20 часов при комнатной температуре и выпаривают. Хроматография на колонке с силикагелем (элюент: этилацетат-этанол, 1:1, содержащий 1% ледяную уксусную кислоту) дает целевое соединение (3,3 г). Тпл: 157-158°C.

#### Пример 23

3-Хлор-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизотиазол, 23а

Смесь 3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизотиазола, 22а (4,74 г), гидрохлорида пиридиния (12,7 г), фосфорной кислоты (2,1 г) и оксихлорида фосфора (25 мл) перемешивают при 90°C в течение 5 часов. Реакционную смесь выпаривают и к остатку добавляют этилацетат (130 мл). Добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (130 мл) и после 10-минутного перемешивания разделяют фазы. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (2 x 150 мл), и объединенные органические фазы высушивают и выпаривают с получением масла. Хроматография на колонке с силикагелем (элюент: толуол-этилацетат, 1:1) приводит к получению желтого масла (2,8 г).

#### Пример 24

3-Хлор-4,5,6,7-тетрагидро-1,1-бензизотиазол-4-он, 24а

Добавляют по каплям в течение 1 часа раствор дихромата натрия (4,4 г) в ледяной уксусной кислоте (30 мл) к раствору 3-хлор-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизотиазола, 23а (2,7 г) и концентрированную серную кислоту (1,8 мл) в ледяной уксусной кислоте (80 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре еще в течение 2 часов и нейтрализуют добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия. Экстракция диэтиловым эфиром (3 x 150 мл), высушивание и выпаривание дают масло. При хроматографировании на колонке с силикагелем (элюент: толуол-этилацетат, 1:1) первым элюируется 3-хлор-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизотиазол-7-он (680 мг). Более поздние фракции содержат целевое соединение (780 мг). Тпл: 84-85°C.

#### Пример 25

3-Метокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизотиазол-4-он, 25а

Смесь 3-хлор-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизотиазола, 24а (600 мг) и раствора натрия (506 мг) в метаноле (22 мл) перемешивают при 90°C в течение 1 часа. Выпаривают реакционную смесь и к остатку добавляют воду (20 мл). Экстракция метилхлоридом (3 x 30 мл), высушивание и выпаривание дают масло. Хроматография на колонке с силикагелем (элюент: толуол-этилацетат, 4:1) дает целевое соединение (251 мг). Тпл: 45-46°C.

#### Пример 26

(Метод с)

Гидробромид (R,S)-4-Амино-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизотиазола, 26а

К раствору 3-метокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизотиазол-4-она, 25а (185 мг) и ацетата аммония (780 мг) в метаноле (7 мл) добавляют порциями боргидрид натрия (44 мг). Смесь перемешивают

при комнатной температуре в течение 48 часов и подкисляют концентрированной соляной кислотой. Смесь выпаривают и к остатку добавляют воду (3 мл). Водный раствор промывают диэтиловым эфиром (3 x 15 мл) и добавляют твердый гидроксид калия до pH > 10. Экстракция диэтиловым эфиром (3 x 15 мл), высушивание и выпаривание дают масло. Масло растворяют в этаноле и добавляют избыток соляной кислоты в этилацетате для осаждения гидрохлорида (R,S)-3-метокси-4-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизотиазола (68 мг). К указанному гидрохлориду (60 мг) добавляют 33% раствор бромистоводородной кислоты в ледяной кислоте (3 мл) и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 48 часов. Выпаривание и повторная кристаллизация остатка (метанол-эфир) дают целевое соединение (28 мг). Тпл: 160-165°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 1,78-2,04 (м, 3H), 2,05-2,28 (м, 1H), 2,72-2,87 (м, 2H), 4,23-4,39 (м, 1H).

#### Пример 27

Гидробромид (R, S)-3-Гидрокси-4-метиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизотиазола, 27а

(R, S)-3-Метокси-4-метиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизотиазол синтезируют по процедуре примера 7, примененной для получения соединения 7а, с использованием соединения 25а (200 мг) в метаноле (5 мл), 33% раствора метиламина (217 мкл) в этаноле, порошка молекулярных сит (3Å) и цианоборгидрида натрия (234 мг). Полученное масло растворяют в диэтиловом эфире и добавляют избыток соляной кислоты в этилацетате для осаждения гидрохлорида (R,S)-3-метокси-4-метиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизотиазола (172 мг). Тпл: 146-148°C. К 100 мг добавляют раствор бромистоводородной кислоты в ледяной уксусной кислоте (33%, 6 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 часов. Выпаривание и повторная кристаллизация остатка из смеси метанол/диэтиловый эфир дают целевое соединение (53 мг). Тпл: 192°C (разлож).

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, D<sub>2</sub>O) δ 1,82-2,24 (м, 4H), 2,72 (с, 3H), 2,68-2,92 (м, 2H), 4,16-4,30 (1H).

#### Пример 28

(Метод е)

(R,S)-3-Гидрокси-N-метил-N-(4-фенилоксикарбонил)амино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 28а

К раствору гидробромид (R,S)-3-гидрокси-N-метиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола (1,0 г) и триэтиламина (1,8 мл) в сухом диметилформамиде (10 мл), находившемся при 0°C, добавляют по каплям фенил хлорформат (0,7 г) в ТГФ (10 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре добавляют воду (200 мл) и этилацетат (100 мл). pH доводят до значения 1-2 добавлением соляной кислоты. Органическую фазу отделяют и обрабатывают, как было описано выше. Целевое соединение кристаллизуют при перемешивании с диэтиловым эфиром. Выход составляет 1,0 г. Тпл: 147-149°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,70-1,95 (м, 2H), 2,05-2,20 (м, 2H), 2,6-2,7 (м, 2H), 2,85 (с, 1H), 2,95 (с, 2H), 5,35 (ушир с, 1H), 7,10-7,40 (м, 5H), 8,05 (ушир с, 1H). MS m/z (%) 289 (MH<sup>+</sup>, 10%), 138 (100%), 95 (24%), 67 (77%).

**Пример 29****4,4-Дифенил-1-бутилоидид, 29a**

К суспензии магниевой turnings (15 г) в сухом ТГФ (75 мл) добавляют немного бромбензола (0,5 г). После начала исходной экзотермической реакции смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником и добавляют по каплям в течение 30 минут раствор бромбензола (90 г) в сухом ТГФ (200 мл). Смесь нагревают еще в течение 1,5 часа. Смесь охлаждают до комнатной температуры и в инертной атмосфере отфильтровывают избыток Mg. Добавляют по каплям при 15-25°C раствор метилового эфира 4-хлормасляной кислоты (40 г) в сухом ТГФ (160 мл). После перемешивания еще в течение 30 минут смесь вливают в водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и льда. Добавляют диэтиловый эфир (500 мл). С использованием стандартной процедуры обрабатывают органическую фазу. Выход составляет 65 г сырого 4-хлор-1,1-дифенилбутан-1-ола. Сырой спирт (30 г) растворяют в смеси ледяной уксусной кислоты (60 мл) и 57% водной йодноватой кислоты (60 мл). Добавляют красный фосфор (5 г) и нагревают смесь при температуре кипения с обратным холодильником еще в течение 6 часов. После медленного охлаждения до комнатной температуры смесь вливают в воду и диэтиловый эфир. Органическую фазу обрабатывают с применением стандартной процедуры и получают 39 г целевого бутилоидида, 29a, в виде масла, который используют без дальнейшей очистки.

**Пример 30****Гидрохлорид 4,4-Дифенил-1-бутиламина, 30a**

К раствору 4,4-Дифенил-1-бутилоидида, 29a (20 г) в сухом ДМФ (150 мл) добавляют азид натрия (10 г). После нагревания при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1,5 часа смесь охлаждают до комнатной температуры и затем вливают в диэтиловый эфир и воду. Органическую фазу обрабатывают по стандартной методике, приведенной выше. Выход 4,4-дифенил-1-бутилазида составляет 14 г. Сырой азид (10 г) растворяют в этаноле (150 мл), воде (10 мл) и ледяной уксусной кислоте (10 мл). Добавляют 2% палладий на черном угле и смесь гидрируют в устройстве Парра под давлением 3 атм в течение 1,5 часа. Катализатор отфильтровывают и растворитель выпаривают в вакууме. Оставшееся вязкое масло растворяют в воде и дихлорметане. Добавляют водный раствор NaOH до подведения pH до значений > 11. Отделяют органическую фазу и обрабатывают ее в соответствии с описанной выше стандартной процедурой. Солянокислую соль получают при добавлении HCl к раствору свободного аминокислотного соединения в диэтиловом эфире. Выход составляет 3,4 г. Тпл 172-175°C.

Приведенные ниже соединения получают аналогичным способом, за исключением того, что амины не осаждают в виде гидрохлоридов.

**4,4-Ди-(2-толил)-1-бутиламин, 30b** Получают через 4,4-ди-(2-толил)-1-бутилоидид, 33a и выделяют в виде масла.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,20 (ушир с, 2H), 1,42-1,58 (м, 2H), 1,87-2,03 (м, 2H), 2,27 (с, 6H), 2,70 (т, 2H), 4,23 (т, 1H), 7,05-7,16 (м, 8H).

**4,4-Ди-(2-толил)-1-бутениламин, 30c** Получают через 4,4-ди-(2-толил)-1-бутилоидид, 33a и выделяют в виде масла.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,20 (ушир с, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,18 (к, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,77 (т, 2H), 5,75 (т, 1H), 7,02-7,16 (м, 8H).

**Пример 31**

**Гемиоксалат (R,S) -3-Бензоилоксиметилокси-4-метиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 31a**

Смесь бензоилхлорида (22 г), параформальдегида (6 г) и несколько кристаллов  $\text{ZnCl}_2$  нагревают при 100-105°C в течение 2,5 часов. Сырой бензоилоксиметилхлорид выделяют при элюировании реакционной смеси с силикагеля (элюирование смесью гептан/дихлорметан, 1/1). Выход составляет 12 г. Весь сырой хлорид растворяют в ацетоне (100 мл) и добавляют иодид натрия. После нагревания при температуре кипения с обратным холодильником в течение 7 часов ацетон выпаривают в вакууме и сырой бензоилоксиметилиодид выделяют по стандартной методике экстракцией диэтиловым эфиром из воды, содержащей тиосульфат натрия. Чистое йодистое производное выделяют хроматографией на колонке с силикагелем (элюирование смесью гептан/дихлорметан, 1/1). Выход составляет 5 г.

К раствору (R,S)-4- (N-трет-Бутилоксикарбонил-N-метиламино)-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 12a (1,5 г) в ацетоне (30 мл) в инертной атмосфере азота добавляют трет-бутоксид калия (0,8 г). Смесь охлаждают до 10°C и добавляют раствор бензоилоксиметилиодида (2,5 г). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в темноте. Ацетон выпаривают в вакууме и оставшийся продукт очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование смесью гептан/этилацетат, 7/3). Выход составляет 1,3 г в виде масла. Трет-БОК-защитную группу удаляют, как было описано выше, обработкой трифторуксусной кислотой в дихлорметане. После выпаривания растворителей сырой продукт растворяют в ледяной воде, значение pH доводят до 9-10 добавлением разбавленного водного карбоната калия. Экстракция диэтиловым эфиром и обработка органической фазы с использованием описанной выше стандартной процедуры дают 1 г сырого целевого продукта. Гемиоксалатную соль 31a кристаллизуют из ацетона. Выход составляет 900 мг. Тпл 188-189°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  1,60-2,05 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,55-2,80 (м, 2H), 3,85 (т, 1H), 6,15 (с, 1H), 7,60 (т, 2H), 7,65-7,75 (м, 1H), 8,00 (дд, 2H). MS m/z (O) 303 (MH<sup>+</sup>), 198 (17%), 105 (100%).

Соответствующим способом получают следующие 3-замещенные производные.

**Гемиоксалат (R,S)-4-Метиламино-3-(2,4,6-триметилбензоилоксиметилокси)-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола 31b** Тпл 217°C (ацетон).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  1,60-2,05 (м, 4H), 2,20 (с, 6H), 2,25 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,55-2,80 (м, 2H), 3,90 (т, 1H), 6,10 (с, 1H), 6,95 (с, 2H). MS m/z (%) 345 (MH<sup>+</sup>), 240 (100%), 147 (94%).

**Гемиоксалат (R,S)-4-Метиламино-3-(2,6-дифторбензоилоксиметилокси)-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 31c** Тпл 196-197°C (ацетон).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  1,60-2,05 (м, 4H) , 2,45 (с, 3H) , 2,55-2,80 (м, 2H), 3,85 (т, 1H) , 6,15 (с, 2H), 7,30 (т, 2H), 7,70-7,85 (м, 1H) MS  $m/z$  (%) 339 (MH $^+$ ), 234 (17%), 141 (100%)

Гемиоксалат (R, S)-4-Метиламино-3-(2-метилбензоилоксиметилокси)-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 31 d Тпл 195-196°C

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  1,60-2,05 (м, 4H) , 2,40 (с, 3H) , 2,50 (с, 3H), 2,55-2,80 (м, 2H), 3,85 (т, 1H), 6,10 (с, 1H), 7,35-7,45 (м, 2H), 7,55 (т, 1H) , 7,90 (д, 1H) MS  $m/z$  (%) 317 (MH $^+$ , 2%), 212 (19%), 119 (100%), 91 (74%)

#### Пример 32

(R, S)-4-[N-3-(Фенотиазин-10-ил) пропан-1-ил]амино]-3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 32a

Раствор 3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол-4-она, 2a (654 мг) и 3-фенотиазин-10-ил)-1-пропиламина (приготовленного по методу, описанному в EP-A-0-200-450) (1,02 г) в толуоле (130 мл) кипятят с обратным холодильником (105°C) в течение 6 часов. К кипящему раствору добавляют п-толуолсульфоновую кислоту, моногидрат (10 мг) и кипятят еще 16 часов. Затем раствор охлаждают до 5°C и при 10°C добавляют его к раствору  $\text{NaCNBH}_4$  (635 мг) в метаноле (50 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают в течение 20 минут перед добавлением дополнительного количества  $\text{NaCNBH}_4$  (500 мг). Реакционную смесь перемешивают еще в течение 10 минут при 10°C. Затем реакционную смесь вливают в воду и разделяют фазы. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (3 x 250 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$ , высушивают ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке (н-гептан/этилацетат, 1:1) с получением целевого соединения в виде масла (640 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,33 (т, 3H), 1,50-2,00 (м, 7H), 2,40-2,60 (м, 2H), 2,70-2,84 (м, 2H), 3,65 (т, 1H), 3,97 (т, 2H), 4,26 (к, 2H), 6,85-6,95 (м, 4H), 7,08-7,18 (м, 4H)

#### Пример 33

2,2-ди-(2-толил)-тетрагидрофуран 33a

К суспензии магниевых turnings (33 г) в сухом ТГФ (150 мл) добавляют 2-бромтолуол (4 мл). Реакционную смесь нагревают при температуре кипения с обратным холодильником, при этом начинается экзотермическая реакция. Удаляют нагревательную сетку и добавляют по каплям в течение часа при температуре кипения с обратным холодильником 2-бромтолуол (137 мл) в сухом ТГФ (500 мл) (происходит экзотермическая реакция). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником еще в течение 1,5 часа. Смесь охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают в инертной атмосфере избыток Mg. Добавляют по каплям при температуре 20°C раствор метилового эфира 4-хлормасляной кислоты (56,4 г) в сухом ТГФ (200 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре еще в течение 1 часа и затем вливают водный раствор в  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и лед. Обработывают органическую фазу с помощью стандартных процедур. После выпаривания органического растворителя остаток суспендируют в смеси н-гептан/этила-

цетат=4/1. Фильтрование полученных кристаллов приводит к получению 2,2-ди-(2-толил) тетрагидрофурана, 33a (32,5 г)

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,96 (с, 6H), 1,96-2,10 (м, 2H), 2,57 (т, 2H), 4,02 (т, 2H), 7,00-7,07 (м, 2H), 7,07-7,23 (м, 4H), 7,57-7,65 (м, 2H)

#### Пример 34

4,4-Ди-(2-толил)-бутилиодид, 34a

Сырой 2,2-ди-(2-толил)-тетрагидрофуран, 33a (28 г) растворяют в уксусной кислоте (250 мл). Добавляют 5% палладий на черном угле (3 г) и смесь гидрируют в устройстве Парра при 3 атм и при 55°C в течение 5 часов. Отфильтровывают катализатор и растворитель выпаривают в вакууме. Оставшееся масло хроматографируют на колонке (н-гептан/этилацетат, 15:1) с получением 4,4-ди-(2-толил)-1-бутанола (17 г). Раствор 4,4-ди-(2-толил)-1-бутанола (19 г) в уксусной кислоте (400 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. Охлажденный раствор выпаривают в вакууме с получением ацетата 4,4-ди-(2-толил)-1-бутила (17 г) в виде масла. Раствор ацетата 4,4-ди-(2-толил)-1-бутила (9,2 г) в 57% водной йодноватой кислоте (150 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. Охлажденный раствор вливают в смесь льда и воды и экстрагируют водную фазу диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы промывают водой и насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$ , высушивают ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривают в вакууме с получением целевого соединения 34a (11,7 г) в виде масла, которое используют без дальнейшей очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,80-2,10 (м, 4H), 2,28 (с, 6H), 3,17 (т, 2H), 4,26 (т, 1H), 7,12 (с, 8H)

#### Пример 35

(R,S)-[N-[4,4-Ди-(2-толил)бутан-1-ил]амино]-3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 35a

Целевое соединение получают с применением методики, описанной в литературе (Synlett (1995), 1079-1080) с использованием 4,4-ди-(2-толил)-1-бутиламина, 30b, (1,7 г), 3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол-4-она 2a (1,0 г), изопротилата титана (IV) (4,3 мл),  $\text{NaCNBH}_3$  (0,6 г) и этанола (20 мл). Выход целевого соединения составляет 1,0 г, которое выделяют в виде масла.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,32 (т, 3H), 1,40-1,85 (м, 7H), 1,85-2,05 (м, 3H), 2,27 (с, 6H), 2,45-2,75 (м, 4H), 3,68 (т, 1H), 4,27 (к, 2H), 7,05-7,15 (м, 8H)

(R, S)-[N-[1,1-ди-(2-толил)бутен-4-ил]амино]-3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 35b

Целевое соединение получают с применением методики, описанной в литературе (Synlett (1995), 1079-1080) с использованием 4,4-ди-(2-толил)-1-бутиламина, 30c (3,3 г), 3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол-4-она, 2a (2,0 г), изопротилата титана (IV) (8,2 мл),  $\text{NaCNBH}_3$  (1,4 г) и этанола (40 мл). Выход целевого соединения составляет 1,9 г, которое выделяют в виде масла.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,33 (т, 3H), 1,40-2,05 (м, 5H), 2,10 (с, 3H), 2,17-2,30 (м, 5H), 2,40-2,70 (м, 2H), 2,76 (т, 2H), 3,67 (т, 1H), 4,27 (к, 2H), 5,80 (т, 1H), 7,03-7,17 (м, 8H)

#### Пример 36

4,4-Ди-(2-толил)-3-бутенилиодид, 36a

Раствор 2,2-ди-(2-толил)-тетрагидрофурана, 33a (40 г) в 57% водной йодноватой кислоте

(250 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 30 минут. Охлажденный раствор экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы промывают водой и насыщенным водным раствором NaCl, высушивают ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке (н-гептан/этилацетат, 15:1) с получением целевого соединения 36а в виде масла (44 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,10 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,65 (к, 2H), 3,19 (т, 2H), 5,73 (т, 1H), 7,05-7,22 (м, 8H).

#### Пример 37

(R,S)-3-Бензолсульфонилокси-4-(N-трет-бутилоксикарбонил-N-метиламино)-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 37а

Раствор (R,S)-4-(N-трет-бутилоксикарбонил-N-метиламино)-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 12а (9 г), триэтиламина (7,5 мл) и сухого ТГФ (350 мл) охлаждают до 0°C. Добавляют по каплям при 0°C бензолсульфонилхлорид (5,2 мл) в сухом ТГФ (100 мл). Полученную реакцию смесь перемешивают в течение 3 часов при 0°C и в течение 60 часов при 22°C. Образовавшийся осадок удаляют фильтрованием и органический растворитель выпаривают в вакууме. Остаток подвергают колоночной хроматографии (н-гептан/этилацетат, 1:1) с получением целевого соединения 37а (5,5 г) в виде масла.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,40-1,94 (м, 11H), 1,94-2,14 (м, 2H), 2,60-2,72 (м, 5H), 4,95-5,36 (м, 1H), 7,58 (т, 2H), 7,70 (т, 1H), 8,02 (д, 2H).

#### Пример 38

Гидрохлорид (R,S)-3-Бензолсульфонилокси-4-метиламино-4, 5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 38а

К раствору (R,S)-3-бензолсульфонилокси-4-(N-трет-бутил-оксикарбонил-N-метиламино)-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 37а (5,4 г), в сухом диэтиловом эфире (100 мл) добавляют насыщенный раствор HCl (г) в сухом диэтиловом эфире (50 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 48 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь выпаривают в вакууме и остаток суспендируют в диэтиловом эфире (100 мл). Полученные кристаллы собирают фильтрованием и высушивают с получением целевого соединения 38а (4,0 г). Т.пл. 162-163°C (разлож.).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,75-2,15 (м, 2H), 2,46-3,04 (м, 7H), 4,25 (дд, 1H), 7,60 (т, 2H), 7,76 (т, 1H), 8,03 (д, 2H).

#### Пример 39

(R,S)-3-Бензолсульфонилокси-4-[N-метил-N-(2-пропинил) амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 39а

Суспензию гидрохлорида (R,S)-3-бензолсульфонилокси-4-метиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 38а (3,5 г) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,2 г) в метилизобутилкетоне (200 мл) нагревают при 50°C в течение 1 часа. Добавляют по каплям при 50°C 3-бром-1-пропин (1,8 мл) в метилизобутилкетоне (50 мл). Полученную реакцию смесь перемешивают еще в течение 2 часов при 50°C и затем в течение 72 часов при 117°C (температура кипения с обратным холодильником). Охлажденную смесь фильтруют и растворитель выпаривают в вакууме. Остаток подвергают колоночной хроматографии (н-гептан/этилацетат/триэтиламин, 14:5:1) с получением целевого соединения, 39а (0,92 г). Т.пл. 85-87°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,54-2,15 (м, 4H), 2,25 (т, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,52-2,77 (м, 2H), 3,40 (т, 2H), 3,79 (т, 1H), 7,57 (т, 2H), 7,71 (т, 1H), 8,05 (дд, 2H).

#### Пример 40

(R,S)-4-(N-трет-бутилоксикарбонил-N-метиламино)-3-этоксиметилокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол, 40а

К раствору (R,S)-4-(N-трет-бутилоксикарбонил-N-метиламино)-3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 12а (3,5 г) в ацетоне (200 мл) добавляют  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,2 г). Полученную суспензию нагревают до температуры кипения с обратным холодильником. Добавляют по каплям при 65°C этоксиметилхлорид (1,5 г) в ацетоне (100 мл) и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. Охлажденную суспензию фильтруют и органический растворитель выпаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке (н-гептан/этилацетат/метанол, 10:10:1) с получением целевого соединения 40а (0,5 г) в виде масла.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,24 (т, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,50-2,10 (м, 4H), 2,50-2,70 (м, 5H), 3,75 (к, 2H), 4,90-5,13 (ушир с, 1H), 5,20-5,44 (м, 2H).

#### Пример 41

Гидробромид (R,S)-3-Гидрокси-4-бензиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 41а

К раствору (R,S)-4-амино-3-этокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 3а (из 0,53 г и гидробромид) в этаноле (10 мл) добавляют бензальдегид (0,31 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 минут и затем охлаждают на ледяной бане. Добавляют боргидрид натрия (0,15 г) и смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут и при комнатной температуре в течение 20 часов. После выпаривания добавляют воду (10 мл) и смесь подкисляют добавлением 4 М HCl. Водный раствор промывают диэтиловым эфиром (2 x 10 мл) и делают щелочным, добавляя 4 М NaOH. Экстракция метилхлоридом (3 x 15 мл), высушивание и выпаривание дают (R,S)-3-этоксибензиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол (0,31 г). Гидрохлорид получают при добавлении раствора HCl в этилацетате и последующем осаждении гидрохлорида при добавлении диэтилового эфира. Т.пл. 192-194°C.

Обработка указанного соединения с помощью HBr, как было описано в примере 8а, дает 41а. Т.пл. 202-205°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,95-2,25 (м, 4H), 2,60-2,90 (м, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,35-4,60 (м, 1H), 7,55 (с, 5H).

Соответствующим образом синтезируют также приведенное ниже соединение.

Гидробромид (R,S)-3-Гидрокси-4-(2,2-дифенилэтиламино)-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазола, 41b. Т.пл. 180-183°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$  и  $\text{DMSO-d}_6$ , 1:1)  $\delta$  1,80-2,15 (м, 4H), 2,45-2,75 (м, 2H), 3,70-4,00 (м, 2H), 4,30-4,65 (м, 2H), 7,50 (с, 10H).

#### Фармакология

Соединения настоящего изобретения исследовали с использованием следующей хорошо известной экспериментальной модели.

#### Поглощение ГАМК синапсами

Исследование ингибирования поглощения ГАМК было проведено по методу Фалс с соавт.

(Falch et al, Drug Dev Res, 1990, 21, 169-188)  
Этот метод позволяет определить общее ингибирование, т.е. ингибирование поглощения ГАМК и нейронами, и глией. В таблице 1 представлены полученные результаты

#### Антагонизм с изониазидом

Указанное исследование является тестом на антагонизм с изониазидом, индуцирующим судороги у мышей

Исследуемое вещество вводят подкожно мышам (самцам NMRI/BOM, весом от 20 до 25 г) и через 30 минут вводят подкожно 300 мг изониазида. На каждую исследуемую дозу используют 5 мышей и включают контрольную группу, которой

вводят только изониазид. Указанная доза изониазида вызывает перемежающиеся тонические судороги

Животных помещают по одному в клетки Макролон типа II и отмечают время появления первых судорог. Эксперимент заканчивают через 90 минут. Животных, у которых не наблюдалось судорог в течение 60 минут, обозначают как + (защищенные). Результат, т.е. количество защищенных мышей относительно количества исследованных мышей, указывают через косую черту, следующим образом: 0/5, 1/5, 5/5. Значения ED<sub>50</sub>, вычисленные методом log пробит-анализа, показаны в таблице 1, ниже

Таблица 1

Ингибирование поглощения ГАМК в синапсоммах и антагонизм с изониазидом

Соединение №	Ингибирование поглощения ГАМК, ИК <sub>50</sub> (мкМ)	Изониазид, ED <sub>50</sub> (мкмоль/кг)
6a (+) (S)-форма	>300	не опр
6b (-) (R)-форма	120	не опр
6c (+)-форма	42	>320
6d (-)-форма	>300	не опр
8a	65	>320
8b	0.24	110
8c	120	>120
8d	210	>140
8e	100	>300
8f	100	320
8g	0.17*	56
8h	4.8*	150
8i	0.14	310
8j	1.1	не опр
8j	не опр	68
8l	не опр	71
8m	не опр	27
8n	не опр	44
8o	не опр	50
8p	не опр	30
9a	180	>140
11a	0.73	67
11b	0.41	640
14a	>300	86
14b	>300	220
15a	70	>120
15b	80	72
15c	84*	>120
16a	4.5	55
16b	4.9	81
16c	0.36	160
16d	0.31	63
18a	280	не опр
20a	0.37	97
20b	0.14	не опр
20c	0.17	не опр
26a	>300	не опр
28a	не опр	200
31a	не опр	210
31b	300*	55
31c	не опр	210
31d	не опр	не опр
41a	140	77
41b	22	>190

\*Предварительные данные

Кроме того, некоторые соединения настоящего изобретения были исследованы на эффект ингибирования соответственного нейронального и глиального поглощения по методу Фалс с соавт (Falch et al, Drug Dev Res, 1990, 21, 169-188). Эти исследования показали, что некоторые соединения преимущественно ингибируют поглощение глиальными клетками. Некоторые из соединений продемонстрировали эффект и на других экспериментальных моделях.

Из вышеприведенной таблицы видно, что некоторые соединения изобретения, которые не ингибируют поглощение ГАМК *in vitro*, демонстрируют активность в тесте на антагонизм с изониазидом *in vivo*, что указывает на то, что эти соединения являются пролекарствами.

В соответствии с этим соединения настоящего изобретения можно рассматривать как соединения, пригодные для использования при лечении заболеваний, связанных с нейротрансмиссией ГАМК, т.е. в качестве анальгетиков, нейролептиков, противосудорожных средств или в качестве лекарств, применимых при лечении мышечных и двигательных расстройств, например, в качестве противосудорожных или антисимптоматических препаратов при болезни Хантингтона или при Паркинсонизме.

Примеры фармацевтических композиций

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть приготовлены с использованием известных методов. Таблетки могут быть приготовлены при смешивании активного ингредиента с обычными адъювантами и/или разбавителями и последующем прессовании смеси с применением традиционной таблетующей машины. Примеры адъювантов или разбавителей включают кукурузный крахмал, картофельный крахмал, тапэк, стеарат магния, желатин, лактозу, камеди и др. Любые другие адъюванты или добавки, обычно применяемые для таких целей, такие как красители, вкусовые вещества, консерванты и др., могут также использоваться, при условии их совместимости с активными ингредиентами.

Растворы для инъекций могут быть приготовлены при растворении активного ингредиента и возможных добавок в части растворителя для

инъекций, предпочтительно, в стерильной воде, доведении объема до нужного значения, стерилизации раствора и наполнения подходящих ампул или флаконов. Могут быть добавлены любые подходящие, традиционно применяемые добавки, такие как тонизирующие средства, консерванты, антиоксиданты и др.

Типичные прописи для изготовления композиции настоящего соединения включают следующие ингредиенты

1) Таблетки, содержащие 5,0 мг соединения 20a, вычисленного в виде свободного основания

Соединение 20a	5,0 мг
Лактоза	60 мг
Кукурузный крахмал	30 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	2,4 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	19,2 мг
Натрий-кроскармеллоза тип А	2,4 мг
Стеарат магния	0,84 мг

2) Таблетки, содержащие 50 мг соединения 8b, вычисленного в виде свободного основания

Соединение 8b	0,5 мг
Лактоза	46,9 мг
Кукурузный крахмал	23,5 мг
Провидон	1,8 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	14,4 мг
Натрий-кроскармеллоза тип А	1,8 мг
Стеарат магния	0,63 мг

3) Сироп, содержащий на мл

Соединение 11a	25 мг
Сорбит	500 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	15 мг
Глицерин	50 мг
Метил-парабен	1 мг
Пропил-парабен	0,1 мг
Этанол	0,005 мл
Вкусовое вещество	0,05 мг
Натрий-сахарин	0,5 мг
Вода	до 1 мл

4) Раствор для инъекций, содержащий на мл

Соединение 14a	10 мг
Сорбит	5,1 мг
Уксусная кислота	0,08 мг
Вода для инъекций	до 1 мл

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03