



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 80559

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 25/00

A61K 31/197

A61K 31/198

A61K 31/223

A61P 25/18

A61P 25/28

A61P 43/00

C07C 229/22

C07C 237/12

C07C 271/22

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ R(+)-2-АМІНО-3-ГІДРОКСИПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТИ З ГЛІЦИНЕРГІЧНОЮ ДІЄЮ

1

2

(21) a200501927

(22) 01.08.2003

(24) 10.10.2007

(86) PCT/FR2003/002447, 01.08.2003

(31) 02/10306

(32) 14.08.2002

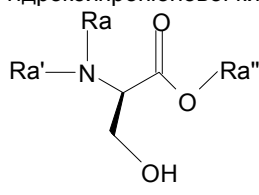
(33) FR

(72) КЛАРЕНС-СМІТ КЕТЛІН, КОНТРЕРА ЖАН-МАРІ ЖОРЖ, ДЕЙОН ЛОРАНС НАТАЛІ, ВЕРМУТ КАМІЛЬ ЖОРЖ

(73) ПРЕСТВІК ФАРМАС'ЮТИКАЛЗ, ІНК.

(56) WO 9803472
EP 0 528 0172

(57) 1. Застосування похідного R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти формули I



, (I)

де Ra - водень,
Ra' - водень, (C₃-C₆)алкеніл з прямим або розгалуженим вуглецевим ланцюгом, 3-оксо(C₄-C₆)алкіл, 3-оксо(C₄-C₆)алкен-2-ільна група, феніл(C₁-C₆)алкіл, феніл(C₂-C₆)алкеніл, гем-дифеніл(C₁-C₆)алкіл, гем-дифеніл(C₂-C₆)алкеніл, R(+)-2-амінопропіоніл, S(-)-2-амінопропіоніл, N-(C₂-C₆)алканоліл-R(+)-2-амінопропіоніл, N-(C₂-C₆)алканоліл-S(-)-2-амінопропіоніл, N-бензилоксикарбоніл-R(+)-2-амінопропіоніл, N-бензилоксикарбоніл-S(-)-2-амінопропіоніл, R(+)-2,6-діаміно-п-гексаноліл, S(-)-2,6-діаміно-п-гексаноліл, N,N'-біс-(C₂-C₆)алканоліл-R(+)-2,6-діаміно-п-гексаноліл, N,N'-(C₂-C₆)алканоліл-S(-)-2,6-

діаміно-п-гексаноліл, N,N'-біс-бензилоксикарбоніл-R(+)-2,6-діаміно-п-гексаноліл, N,N'-біс-бензилоксикарбоніл-S(-)-2,6-діаміно-п-гексанолільна група;

або Ra і Ra' разом - феніл(C₁-C₆)алкіліденова чи гем-дифеніл(C₁-C₆)алкіліденова група;

Ra'' - водень, (C₁-C₆)алкільна група з прямим або розгалуженим вуглецевим ланцюгом (C₃-C₆)циклоалкіл(C₁-C₆)алкіл, феніл(C₁-C₂)алкіл або фенацетильна група, фенільна група або групи, що є присутніми у замісниках Ra, Ra' і Ra'', що є незаміщеними чи заміщеними атомом галогену або гідрокси, (C₁-C₃)алкокси, ціано, нітро чи ацетильною групами, за умови що, якщо і Ra і Ra' являють собою водень, тоді Ra'' не є воднем, (C₁-C₆)алкілом або незаміщеним бензилом;

або однієї з його фармацевтично прийнятних солей, для приготування препаратів для лікування когнітивних чи мнестичних розладів, що супроводжують хвороби ЦНС, які викликані зменшенням гліцинергічної передачі.

2. Застосування за п. 1, де зазначеною хворобою ЦНС, що викликана зменшенням гліцинергічної передачі, є шизофренія.

3. Застосування за п. 1, де зазначеною хворобою ЦНС, що викликана зменшенням гліцинергічної передачі, є аутизм.

4. Застосування за п. 1, де зазначеною хворобою ЦНС, що викликана зменшенням гліцинергічної передачі, є хвороба Альцгеймера.

5. Застосування за будь-яким з пп. 1-4, де зазначене похідне R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти вибрано з групи, що містить N-[R(+)-2-амінопропіоніл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонову кислоту і її фармацевтично прийнятні солі, N-[S(-)-2-амінопропіоніл]-R(+)-2-

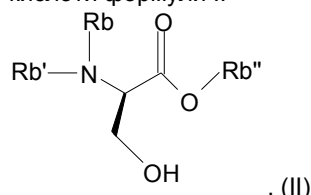
(13) C2

(11) 80559

(19) UA

аміно-3-гідроксипропіонову кислоту і її фармацевтично прийнятні солі, N-[2-[S(-)-бензилоксикарбоніламіно]пропіоніл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонову кислоту і її фармацевтично прийнятні солі, N-бензил-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонову кислоту і її фармацевтично прийнятні солі.

6. Фармацевтична композиція, що містить як діючий агент фармацевтично ефективну дозу похідного R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти формули II



де Rb - водень,

Rb' - водень, (C₃-C₆)алкеніл з прямим або розгалуженим вуглецевим ланцюгом, 3-оксо(C₄-C₆)алкіл, 3-оксо(C₄-C₆)алкен-2-ільна група, феніл(C₁-C₆)алкіл, феніл(C₂-C₆)алкеніл, гем-дифеніл(C₁-C₆)алкіл, гем-дифеніл(C₂-C₆)алкеніл, N-(C₂-C₆)алканойл-R(+)-2-амінопропіоніл, N-(C₂-C₆)алканойл-S(-)-2-амінопропіоніл, N-бензилоксикарбоніл-R(+)-2-амінопропіоніл, N-бензилоксикарбоніл-S(-)-2-амінопропіоніл, R(+)-2,6-діаміно-п-гексанойл, S(-)-2,6-діаміно-п-гексанойл, N,N'-біс-(C₂-C₆)алканойл-R(+)-2,6-діаміно-п-гексанойл, N,N'-(C₂-C₆)алканойл-S(-)-2,6-діаміно-п-гексанойл, N,N'-біс-бензилоксикарбоніл-R(+)-2,6-діаміно-п-гексанойл, N,N'-біс-бензилоксикарбоніл-S(-)-2,6-діаміно-п-гексанойльна група;

або Rb і Rb' разом - феніл(C₁-C₆)алкіліденова чи гем-дифеніл(C₁-C₆)алкіліденова група;

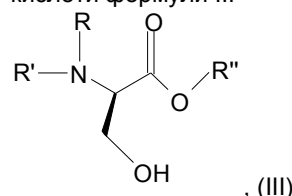
Rb'' - водень, (C₁-C₆)алкільна група з прямим або розгалуженим вуглецевим ланцюгом (C₃-C₆)циклоалкіл(C₁-C₆)алкіл, феніл(C₁-C₂)алкіл або фенацетильна група, фенільна група або групи, що знаходяться в Rb, Rb' і Rb'' замісниках, є незаміщеними чи заміщеними атомом галогену або гідрокси, (C₁-C₃)алкокси, ціано, нітро чи ацетильною групою, за умови, якщо і Rb і Rb' є воднем, тоді Rb'' не є воднем, (C₁-C₆)алкілом або незаміщеним бензином, і якщо Rb - водень і Rb' - незаміщений бензил, N-бензилоксикарбоніл-R(-)-2-амінопропіоніл, R(+)-2-амінопропіоніл або S(-)-2-амінопропіоніл, тоді Rb'' не є воднем;

або одну з його фармацевтично прийнятних солей у суміші з фармацевтично прийнятним носієм.

7. Фармацевтична композиція за п. 6, де зазначений діючий агент вибраний із групи, що містить 2-оксо-2-фенілетиловий ефір R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі, циклопропілметиловий ефір R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі, N-[2-[R(+)-2,6-діаміногексанойл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонову кислоту і її фармацевтично прийнятні солі, N-[2-[S(-)-2,6-діаміногексанойл]-

R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонову кислоту і її фармацевтично прийнятні солі, етиловий ефір N-[S(-)-2-амінопропіоніл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі, метиловий ефір N-[2-[S(-)-бензилоксикарбоніламіно]пропіоніл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі, етиловий ефір N-[2-[S(-)-бензилоксикарбоніламіно]пропіоніл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі, метиловий ефір N-[2-[R(+)-бензилоксикарбоніламіно]пропіоніл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі, N-[2-[S(-)-N,N'-біс-бензилоксикарбоніл-2,6-діаміногексанойл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонову кислоту і її фармацевтично прийнятні солі, метиловий ефір N-[2-[R(+)-N,N'-біс-бензилоксикарбоніл-2,6-діаміногексанойл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі, метиловий ефір N-[2-[S(-)-N,N'-біс-бензилоксикарбоніл-2,6-діаміногексанойл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі, етиловий ефір N-[2-[R(+)-N,N'-біс-бензилоксикарбоніл-2,6-діаміногексанойл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі, етиловий ефір N-бензил-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі.

8. Похідне R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти формули III



де R - водень;

R' - водень, феніл(C₂-C₆)алкеніл, гем-дифеніл(C₁-C₆)алкільна група, відмінна від бензгідрилу, гем-дифеніл(C₂-C₆)алкенілу;

або R і R' разом приймають форму феніл(C₁-C₆)алкіліденової чи гем-дифеніл(C₁-C₆)алкіліденової групи;

R'' - водень або (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл(C₁-C₆)алкіл, феніл(C₁-C₂)алкіл або фенацетильна група;

фенільна група чи групи є незаміщеними або заміщеними атомом галогену або гідрокси, (C₁-C₃)алкокси, ціано, нітро чи ацетильною групою, за умови, якщо і R і R' є воднем, тоді R'' не є воднем, (C₁-C₆)алкілом або незаміщеним бензином; або одна з його фармацевтично прийнятних солей.

9. Похідне R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти формули III за п. 8, де R' - ω-дифеніл(C₂-C₆)алкільна група.

10. R(+)-N-(4,4-дифеніл)бутил-2-аміно-3-гідроксипропіонову кислоту або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. R(+)-N-[(4,4-дифеніл)-3-бутеніл]-2-аміно-3-гідроксипропіонова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. R(+)-N-[α -феніл-(2-гідрокси)бензиліден]-2-аміно-3-гідроксипропіонова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль.

Даний винахід стосується застосування похідних R (+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти для виготовлення препаратів для лікування хвороб центральної нервової системи (ЦНС), які обумовлені зниженою гліцинергічною передачею, фармацевтичних композицій, що включають у якості діючих агентів нові похідні R (+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти, а також нових похідних R (+)-2-шіно-3-гідроксипропіонової кислоти.

Після відкриття гліцинового сайту, що зв'язаний з N-метил-D-аспартат-рецептором (NMDA-рецептором) на рівні ЦНС, припущено, що недостатність гліцинергічної і/чи глутамінергічної передачі на рівні NMDA рецептора - одна з причин хвороб, що включають когнітивні розлади і розлади пам'яті, такі як аутизм, порушення навченості у дітей, шизофренію і хворобу Альцгеймера.

Речовини, що здатні підсилити гліцинергічну передачу, таким чином, здатні полегшити когнітивні та мнестичні розлади, що супроводжують ці хвороби.

Відомо, що гліцин - один із самих сильних агоністів гліцинового сайту NMDA рецептора, і що інші D-амінокислоти, включаючи D-серин, є дуже гарними агоністами, але з більш слабкою спорідненістю, чим до гліцину. Інформація з даної проблеми була [опублікована в CNS Drug Reviews, 1995, 1(2), 227-260].

Також відомо, що негативні і когнітивні розлади шизофренії можуть лікуватися гліцином або його попередниками, навіть антагоністами зворотного захоплення гліцину. Зокрема, [у патентах США 5837730 і 5854286] показано, що дуже високі пероральні дози (>30г/день) гліцину або сполук, що викликають підвищення в ЦНС рівня гліцину, і що діють як попередники гліцину чи здатні замінити гліцин на гліциновому сайті NMDA комплексу, що приводить до оздоровлення негативних симптомів у хворих шизофренією. Серед таких сполук патенти згадують гліцинамід, треонін і D-серин.

[У патенті США 6228875] показано, що психоневрологічні хвороби, які характеризуються недостатністю нейротрансмісії NMDA рецептора, можуть бути полегшені за допомогою композиції, що діє як агоніст гліцинового сайту NMDA рецептора. Серед таких агоністів, зазначений патент згадує D-серин, ефіри D-серину, алкіловані D-серин або попередники D-серину. Патент описує подвійний контрольний дослід, у якому D-серин вводять дозою 2г/день, що ефективно для лікування шизофренії, навіть у хворих, які мають невелику реакцію на традиційне лікування нейрореплетиками. Результати дослідження, що описані в цьому патенті, приводять до висновку, що D-серин, незважаючи на наявність більш

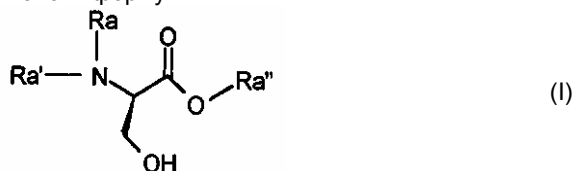
низької спорідненості в порівнянні з гліцином, клінічно активний у дозі в 15 разів більш слабкої, чим передбачено для гліцину, є, безсумнівно, не тільки простим замісником гліцину.

Виявлено, що похідні D-серину, а саме похідні R (+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти, що оцінювали в прогностичних дослідках на поліпшення активності гліцинергічної передачі, підтвердили перевагу над D-серином.

Докладніше, виявлено, що R (+)-2-аміно-3-гідроксипропіонова кислота, що заміщена по азоту (C₃-C₆)алкенілом, 3-оксо(C₅-C₆)алкілом, 3-оксо(C₄-C₆)алкен-2-ілом, феніл(C₁-C₆)алкілом, феніл(C₂-C₆)алкенілом, гем-дифеніл(C₁-C₆)алкілом, гем-дифеніл(C₁-C₆)алкенілом, (C₁-C₆)алканолілом, 2-амінопропіонілом, що необов'язково N-заміщений, 2,6-діаміно-n-гексанолілом, що необов'язково N,N'-двозаміщений, феніл(C₁-C₆)алкіліденом або гем-дифеніл(C₁-C₆)алкіліденовою групою, незважаючи на її більш низький вміст у D-серині, здатна поліпшити гліцинергічну передачу, у хворих, що страждають хворобами ЦНС унаслідок зниження гліцинергічної передачі, особливо у пацієнтів, що страждають аутизмом, шизофренією чи хворобою Альцгеймера, при набагато більш слабких дозах, чим ті, які застосовуються для гліцину, і при найбільше високих, які застосовуються для D-серину.

Також було, обґрунтоване те, що серед зазначених похідних R (+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти, необов'язково етерифікована R (+)-2-аміно-3-гідроксипропіонова кислота, що N-заміщена алкільною групою, і що має, принаймні, один фенільний радикал, який необов'язково заміщений, виявляє більш високу in vivo активність, чим активність D-серину і його алкілованих похідних.

Таким чином, відповідно до одного зі своїх аспектів, даний винахід стосується застосування похідного R (+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти формули I



де Ra - водень,

Ra' - водень, (C₃-C₆)алкеніл з прямим чи розгалуженим вуглецевим ланцюгом, 3-оксо(C₄-C₆)алкільна чи 3-оксо(C₁-C₆)алкен-2-ільна група, феніл(C₁-C₆)алкіл, феніл(C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алканоліл, гем-дифеніл(C₁-C₆)алкіл, гем-дифеніл(C₂-C₆)алкеніл, (C₃-C₆)алканоліл, R(+)-2-амінопропіл, S(-)-2-амінопропіоніл, N(C₂-C₆)алканоліл-R(+)-2-амінопропіоніл, N(C₂-C₆)алканоліл-S(-)-2-амінопропіоніл, N-бензилоксикарбоніл-R(+)-2-амінопропіоніл, N-

бензилоксикарбоніл-S(-)-2-амінопропіоніл, R(+)-2,6-діаміно-п-гексаноїл, S(-)-2,6-діаміно-п-гексаноїл, N,N'-біс-(C₂-C₆)алканоліл-R(+)-2,6-діаміно-п-гексаноїл, N,N'-(C₂-C₆)алканоліл-S(-)-2,6-діаміно-п-гексаноїл, N,N'-біс-бензилоксикарбоніл-R(+)-2,6-діаміно-п-гексаноїл, N,N'-біс-бензилоксикарбоніл-S(-)-2,6-діаміно-п-гексаноїльна група;

або Ra і Ra' разом - феніл(C₁-C₆)алкіліденова чи гем-дафеніл(C₁-C₆)алкіліденова група;

Ra" - водень, (C₁-C₆)алкіл з прямим чи розгалуженим вуглецевим ланцюгом, (C₃-C₆)циклоалкіл(C₁-C₆)алкіл, феніл(C₁-C₂)алкіл, фенацетильна чи фенільна група, фенільна група або групи, що знаходяться в Ra, Ra' і Ra" замісниках, і що є незаміщеними чи заміщеними атомом галогену або гідрокси, (C₁-C₃)алкокси, піано, нітро чи ацетильною групою, при умові, якщо і Ra і Ra' є воднем, тоді Ra" не є воднем, метилом чи етилом;

або її фармацевтично прийнятної солі, для виготовлення препаратів для лікування когнітивних чи мнестичних розладів, що супроводжують захворювання ЦНС унаслідок зниженої гліцинергічної передачі, зокрема, для лікування аутизму, шизофренії і хвороби Альцгеймера.

Серед сполук формули I, де Ra' - гем-дифеніл(C₁-C₆)алкільна група, ті, у яких Ra' - ω-дифеніл(C₂-C₆)алкільна група, особливо переважні.

Активність цих сполук була оцінена за допомогою прогностичного дослідження для оцінки рухової активності тварини. Його проводили на групах, що складалися з 10 мишей, яким перорально вводили сполуки, що випробувалися, (8мг/кг) за 15 хвилин до ін'єкції феніліциклідину (4мг/кг). Тварини містилися на "відкритій площадці", що розділена на 9 рівних квадратів. За допомогою камери записували їх активність протягом 25 хвилин, рухова активність виражалася як кількість пересічених квадратів у хвилину.

Серед вищезгаданих похідних такі відомі сполуки з реєстраційним номером за Chemical Abstracts Service (CAS No.), що даний у дужках, ізопропіловий ефір R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти (CAS No.117426-05-8) і його фармацевтично прийнятні солі, особливо гідрохлорид (CAS No.104055-30-3),

бензиловий ефір R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти (CAS No.133099-79-3) і його фармацевтично прийнятні солі, особливо гідрохлорид (CAS No.151651-44-4),

N-[R(+)-2-амінопропіоніл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонова кислота (CAS No.61427-68-7) і її фармацевтично прийнятні солі,

N-[S(-)-2-амінопропіоніл-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонова кислота (CAS No.1115-50-0) і її фармацевтично прийнятні солі,

N-[2-[S(-)-бензилоксикарбоніламіно]пропіоніл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонова кислота (CAS No.17460-58-1) і її фармацевтично прийнятні солі,

N-ацетил-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонова кислота (CAS No.152612-69-6) і її фармацевтично прийнятні солі,

N-бензил-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонова кислота (CAS No.106910-77-4) і її фармацевтично прийнятні солі,

етиловий ефір R(+)-N-[(1-метил-3-оксо)-1-бутен-1-іл]-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі,

R(+)-N-(3-феніл)пропіл-2-аміно-3-оксипропіонова кислота і її фармацевтично прийнятні солі,

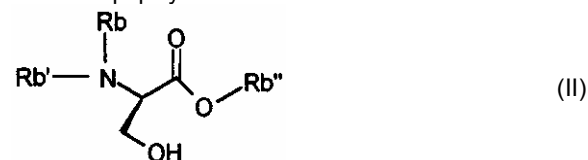
етиловий ефір R(+)-N-(3-феніл)пропіл-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі,

є особливо переважними для призначеного застосування.

Сполуки формули I, особливо сполуки, що згадані вище, вводять пацієнтам, які потребують збільшення гліцинергічної передачі, в добовій дозі, що не перевищує Юг/днів і складає переважно від 200 до 7500мг і більш переважно від 250 до 5000мг. Переважні дози, від 500 до 3000мг або від 750 до 2000мг, дозволяють посилити гліцинергічну передачу і також полегшити негативні симптоми шизофренії, симптоми хвороби Альцгеймера і порушення поведінки при аутизмі.

Для введення пацієнтам сполуки, що застосовуються як діючі агенти для збільшення гліцинергічної передачі, включені у фармацевтичні композиції, сформовані в лікарські форми, що містять від 10мг до 1200мг, переважно від 50 до 1000мг діючого агента.

Згідно до наступного аспекту, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить у якості діючого агента фармакологічно ефективну дозу похідного R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти формули II



де Rb - водень,

Rb' - водень, (C₃-C₆)алкеніл з прямим чи розгалуженим вуглецевим ланцюгом, 3-оксо(C₄-C₆)алкільна або 3-оксо(C₄-C₆)алкен-2-ільна група, феніл(C₁-C₆)алкіл, феніл(C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алканоліл, гем-дифеніл(C₁-C₆)алкіл, гем-дифеніл(C₂-C₆)алкеніл, (C₃-C₆)алкеноїл, N(C₂-C₆)алканоліл-R(+)-2-амінопропіоніл, N(C₂-C₆)алканоліл-S(-)-2-амінопропіоніл, N-бензилоксикарбоніл-R(+)-2-амінопропіоніл, N-бензилоксикарбоніл-S(-)-2-амінопропіоніл, R(+)-2,6-діаміно-п-гексаноїл, S(-)-2,6-діаміно-п-гексаноїл, N,N'-біс-(C₂-C₆)алканоліл-R(+)-2,6-діаміно-п-гексаноїл, N,N'-(C₂-C₆)алканоліл-S(-)-2,6-діаміно-п-гексаноїл, N,N'-біс-бензилоксикарбоніл-R(+)-2,6-діаміно-п-гексаноїл, N,N'-біс-бензилоксикарбоніл-S(-)-2,6-діаміно-п-гексаноїльна група;

або Rb і Rb' разом - феніл(C₁-C₆)алкіліденова або гем-дифеніл(C₁-C₆)алкіліденова група;

Rb" - водень, (C₁-C₆)алкільна група з прямим чи розгалуженим вуглецевим ланцюгом (C₃-C₆)циклоалкіл(C₁-C₆)алкіл, феніл(C₁-C₂)алкіл, фенацетильна або фенільна групи,

фенільна група чи групи, що знаходяться у Rb, Rb' і Rb" замісниках, що є незаміщеними чи заміщеними атомом галогену або гідрокси, (C₁-C₃)алкокси, ціано, нітро або ацетильною групою, за умови, якщо і Rb і Rb' - водень, тоді Rb" не є воднем, метилом, етилом чи незаміщеним бензилом, і якщо Rb - водень і Rb' - незаміщений бензил, N-бензилоксикарбоніл-S(-)-2-амінопропіоніл, R(+)-2-амінопропіоніл чи S(-)-2-амінопропіоніл, тоді Rb" не є воднем;

або його фармацевтично прийнятна сіль, з додаванням фармацевтично прийнятного носія.

Серед сполук формули II, де Rb' - гем-дифеніл(C₁-C₆)алкільна група, ті, у яких Rb¹ - ω-дифеніл(C₂-C₆)алкільна група, є особливо переважними.

Серед вищезгаданих діючих агентів формули II

2-оксо-2-фенілетиловий ефір R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі,

циклопропілметиловий ефір R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі,

4-ацетилфеніловий ефір R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі,

N-[2-[R(+)-2,6-діаміногексаноїл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонова кислота і її фармацевтично прийнятні солі,

N-[2-[S(-)-2,6-діаміногексаноїл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонова кислота і її фармацевтично прийнятні солі,

етиловий ефір N-[S(-)-2-амінопропіоніл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі,

метиловий ефір N-[2-[S(-)-бензилоксикарбоніламіно]пропіоніл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі,

етиловий ефір N-[2-[S(-)-бензилоксикарбоніламіно]пропіоніл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі,

N-[2-[R(+)-бензилоксикарбоніламіно]пропіоніл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонова кислота і її фармацевтично прийнятні солі,

метиловий ефір N-[2-[R(+)-бензилоксикарбоніламіно]пропіоніл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі,

N-[2-[S(-)-N,N'-біс-бензилоксикарбоніл-2,6-діаміногексаноїл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонова кислота і її фармацевтично прийнятні солі,

метиловий ефір N-[2-[R(+)-N,N'-біс-бензилоксикарбоніл-2,6-діаміногексаноїл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі,

метиловий ефір N-[2-[S(-)-N,N'-біс-бензилоксикарбоніл-2,6-діаміногексаноїл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі,

етиловий ефір N-[2-[R(+)-N,N'-біс-бензилоксикарбоніл-2,6-діаміногексаноїл]-R(+)-2-

аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі,

етил N-бензил-R(+)-2-аміно-3-оксипропіонат і його фармацевтично прийнятні солі,

етиловий ефір R(+)-N-[(1-метил-3-оксо)-1-бутен-1-іл]-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі,

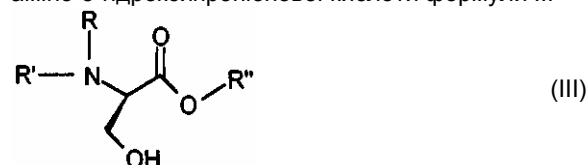
R(+)-N-(3-феніл)пропіл-2-аміно-3-гідроксипропіонова кислота і її фармацевтично прийнятні солі,

етиловий ефір R(+)-N-(3-феніл)пропіл-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти і його фармацевтично прийнятні солі,

є особливо прийнятними діючими агентами.

У зазначених фармацевтичних композиціях для перорального, під'язичного, підшкірного, внутрішньом'язового, трансдермального або ректального введення, діючий агент може вводиться тваринам і людям у найбільш прийнятній лікарській формі в суміші з традиційними фармацевтичними носіями. Прийнятні лікарські форми включають пероральні форми, такі як, таблетки, капсули, порошки, гранули і пероральні розчини або суспензії, під'язичні і букальні, парентеральні або ректальні форми введення.

Відповідно до наступного зі своїх аспектів, даний винахід стосується нових похідних R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти формули III



де R - водень;

R' - водень, феніл(C₂-C₆)алкеніл, гем-дифеніл(C₁-C₆)алкіл, за винятком бензгідрилу, гем-дифеніл(C₂-C₆)алкенілу;

або R і R' разом - феніл(C₁-C₆)алкіліденова чи гем-дифеніл(C₁-C₆)алкіліденова група;

R'' - водень або (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл(C₁-C₆)алкіл, феніл(C₁-C₂)алкіл, фенацетильна чи фенільна групи;

фенільна група або групи є незаміщеними чи заміщеними атомом галогену або гідрокси, (C₁-C₃)алкокси, піано, нітро чи ацетильною групами, за умови, якщо і R і R¹ - водень, тоді R'' не є воднем; і їх фармацевтично прийнятні солі.

Серед сполук формули III, у яких R¹ - гем-дифеніл(C₁-C₆)алкільна група відмінна від бензгідрилу, ті, у яких R' - ω-дифеніл(C₂-C₆)алкільна група, особливо переважні.

Серед сполук формули III

R(+)-N-(4,4-дифеніл)бутил-2-аміно-3-гідроксипропіонова кислота і її фармацевтично прийнятні солі,

R(+)-N-[(4,4-дифеніл)-3-бутеніл]-2-аміно-3-гідроксипропіонова кислота і її фармацевтично прийнятні солі,

R(+)-N-[(α-феніл-(2-гідрокси)бензиліден)-2-аміно-3-гідроксипропіонова кислота і її фармацевтично прийнятні солі,

особливо переважні.

Сполуки за винаходом, що є похідними R (+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти, що заміщені по азоту, або їх складними ефірами і їх фармацевтично прийнятними солями, синтезуються відповідно до традиційних методик одержання складних ефірів амінокислоти або похідних амінокислоти, що заміщені по азоту, і їх складних ефірів.

Складні ефіри R (+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти можуть бути отримані, реакцією функціонального похідного D-серину з етерифікованим спиртом чи фенолом або омиленням у положенні 4 метилового або етилового ефіру (R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2,2-диметилоразололін-4-карбонової кислоти, етерифікацією (R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2,2-диметилоразололін-4-карбонової кислоти за допомогою реакції її функціонального похідного з етерифікованим спиртом чи фенолом у присутності протонного акцептора, наприклад третинної основи, такої як 4-диметиламінопіридину, метилморфоліну, етилморфоліну чи діізопропіламіну, і омиленням складного ефіру трет-бутилу з трифторооцтовою кислотою, що одночасно забезпечує розкладання циклу оксазолідину і формування цільового складного ефіру R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти у формі солі трифторооцтової кислоти, яка, у свою чергу, може бути нейтралізована чи перетворена в іншу сіль. Складні ефіри, що отримані таким чином, можуть бути перетворені в їх похідні N-заміщення і у їх фармацевтично прийнятні солі.

N-монозаміщення може бути проведено шляхом реакції складного ефіру R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти з галоїдною сполукою формули:

Ra'-Hal (IVa), Rb'-Hal (IVb) або R'-Hal (IV),

де Ra', Rb' і R' мають значення, що згадані вище, у присутності органічної третинної основи, такої як 4-диметиламінопіридин, 4-метил або 4-етилморфолін, або неорганічної основи, такої як гідрокарбонат натрію.

Коли Ra', Rb' і R' - алканойльні групи, що необов'язково заміщені, відповідний ацилгалід може бути замінений іншим функціональним похідним, таким як змішаний ангідрид, активний складний ефір або вільна кислотна форма, відповідно активована, наприклад, дициклогексилкарбодіімідом. Якщо алканойльна група заміщена по алкілу аміногрупою, остання буде відповідно захищена однією зі звичайних захисних груп пептиду, наприклад бензилкарбонільною групою.

Подібним чином, галіди, що згадані вище, у яких Ra', Rb' або R' є відмінними від алканойльної групи, можуть бути заміщені сполуками формули

Ra'-X (IVa'), Rb'-X (IVb') або R'-X (IV'),

де X являє собою групу, що заміщується, таку як алкансульфонілоксильний, метансульфонілоксильний або бензолсульфонілоксильний радикал, останній є незаміщеним чи заміщеним по бензольному кільцю переважно металною групою, такою як р-толуолсульфонілоксильна.

Сполуки формули I, II або III, де Ra, Rb або R - водень, і Ra', Rb' або R' не є алканойльною групою, можуть також бути отримані відновлюваним амінуванням за допомогою реакції альдегіду чи кетона, що відповідають сполуці Ra'-H, Rb'-H чи R'-H, з D-серином, переважно у формі одного з його складних ефірів, у присутності відновника, такого як ціаноборгідрид натрію. Якщо складний ефір має групу, що здатна реагувати з відновником, наприклад кетоном, ця група відповідно захищена як кеталь чи ефір енол його.

Одержання сполук формули I, II або III, де Ra і Ra', або Rb і Rb', або, відповідно, R і R', разом, утворюють феніл(C₁-C₆)алкілдієнову групу, що отримана реакцією D-серину чи його складного ефіру з феніл(C₁-C₆)карбоксальдегідом при умовах утворення основ Шифа. Подібним чином, сполуки формули I, II або III, де Ra і Ra', або Rb і Rb', або R і R' разом утворюють гем-дифеніл(C₁-C₆)алкілдієнову групу, одержані реакцією D-серину чи одним з його складних ефірів з бензофеноном, якщо цільовий продукт реакції має формулу I, II або III, де Ra і Ra', або Rb і Rb', або R і R' разом утворюють гем-дифеніл(C₁)алкільну (дифенілметильну) групу; або з гем-дифеніл(C₂-C₆)карбоксальдегідом, якщо цільовий продукт має формулу I, II або III, де Ra і Ra', або Rb і Rb', або R і R' разом утворюють гем-дифеніл(C₂-C₆)алкільну групу, відповідно до умов утворення основи Шифа.

Термін "феніл", що згаданий вище в описі, має на увазі будь-яку фенільну групу, яка може бути незаміщеною чи заміщеною атомом галогену або гідрокси, (C₁-C₃)алкокси, ціано, нітро чи ацетильною групами.

Коли метиловий або етиловий ефір D-серину застосовують як початкову сполуку, N-заміщене похідне, яке одержано таким способом, є проміжною ланкою, що омилується, при одержанні сполуки формули I, II або III, де Ra", Rb" або R" є воднем, тоді як N-заміщене похідне, що одержано таким способом, є продуктом реакції, де як початкову речовину застосовують ефір, що відмінний від метилового чи етилового ефіру.

Похідні R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти можуть бути виділені у вільній формі або у формі їх хімічно чи фармакологічно прийнятних солей. З огляду на амфотерну властивість сполук за даним винаходом, солями можуть бути ті, що утворюються мінеральними або органічними основами, наприклад гідроксидом натрію чи триметамолом, або мінеральними чи органічними кислотами, такими як хлороводнева або трифторацетатна. У випадку сполуки формули I, хімічно або фармацевтично прийнятні солі включені у винахід. Вираз "хімічно прийнятний" відноситься до солей сполук формули I, що застосовуються для виділення чи очищення нових продуктів.

Наступні не обмежуючі приклади ілюструють винахід.

Приклад 1

Гідрохлорид циклопропілметилового ефіру 2-(R)-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти

До циклопропілкарбінолу (15мл), що охолоджений до 0°C, долили ацетил хлорид

(1,37мл). Після збовтування протягом 10хв. при 0°C, додали D-серин (750мг) і розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш згустили, відновили насиченим розчином карбонату калію і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу висушили на $MgSO_4$, профільтрували і згустили. Продукт відновили мінімумом метанолу і додали 1N розчин хлороводневої кислоти в ефірі. Розчинник випарили у вакуумі і отримали цільовий продукт у вигляді коричневої твердої речовини (250мг). Температура плавлення: 112-118°C.

Ядерно Магнітний Резонанс (ЯМР) 1H (CD_3OD) d 4,07 (m, 5H); 1,18 (m, 1H); 0,64 (m, 2H); 0,37 (m, 2H).

Приклад 2

Трифторацетат 4-ацетилфенілового ефіру 2-(R)-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти

(a) метиловий ефір 3-трет-бутоксикарбоніл-2,2-диметиллоксазолідин-4-(R)-карбонової кислоти

Продукт отриманий за методом, [що описаний в статті P. Gamer, J. M. Park, J. Org. Chem. 1987, 52, 2361-2364].

(b) 3-трет-бутоксикарбоніл-2,2-диметиллоксазолідин-4-(R)-карбонова кислота

Метиловий ефір 3-трет-бутоксикарбоніл-2,2-диметиллоксазолідин-4-(R)-карбонової кислоти (3,0г) розчинили у суміші тетрагідрофурану (ТГФ) з H_2O (3/1; 30мл) і додали $LiOH \cdot H_2O$ (684мг). Після збовтування протягом 3 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш підкислили 1N лимонною кислотою (11мл). ТГФ згустили і водяну фазу екстрагували етилацетатом. Органічну фазу висушили на $MgSO_4$, профільтрували, випарили й одержали цільовий продукт у вигляді в'язкої жовтогарячої олії (1,36г).

(c) 4-ацетилфеніловий ефір 3-трет-бутоксикарбоніл-2,2-диметиллоксизолідин-4-(R)-карбонової кислоти

При 0°C 3-трет-бутоксикарбоніл-2,2-диметиллоксазолідин-4-(R)-карбонову кислоту (1,0г) розчинили в етилацетаті (25мл), потім додали дициклогексилкарбодіімід (ДЦК; 1,26г), реакційну суміш збовтували протягом 45 хвилин при 0°C. Послідовно додали диметиламінотридин (ДМАП; 100мг) і 4'-гідроксиацетифенон (565мг), реакційну суміш залишили для досягнення кімнатної температури. Після 5 годин збовтування, суміш профільтрували, фільтрат промили насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім - насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу висушили на $MgSO_4$, профільтрували і згустили. Отриману жовтогарячу олію очистили хроматографією на двоокисі кремнію і отримали цільовий продукт у вигляді прозорої олії (940мг).

(d) трифторацетат 4-ацетилфенілового ефіру 2-(R)-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти

В атмосфері азоту 4-ацетилфеніловий ефір 3-трет-бутоксикарбоніл-2,2-диметиллоксазолідин-4-(R)-карбонової кислоти (440мг) розчинили у дихлорметані (15мл) і додали трифтороцтову кислоту (ТФК; 8мл). Після збовтування протягом 1 години реакційну суміш згустили і додали діетиловий ефір. Осад, що утворився, профільтрували, потім шляхом вакуумного

сушіння отримали цільовий продукт у вигляді білого порошку (280мг). Температура плавлення: 115-118°C.

ЯМР 1H (CD_3OD) d 8,12 (d, 2H); 7,39 (d, 2H); 4,49 (m, 1H); 4,25 (dd, 1H); 4,08 (dd, 1H); 2,56 (s, 3H).

Приклад 3

Етиловий ефір N-[2-[3(-)-бензилоксикарбоніламіно]пропіоніл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти

При 0°C N-бензилоксикарбоніл-S(-)-аланін (3,0г), гідрохлорид ефіру R(+)-серину (2,28г), гідрат 1-гідроксибензотриазолу ($HOBT \cdot H_2O$; 1,82г) і N-етилморфолін (1,69мл) розчинили у ТГФ (30мл). Потім до суміші додали дициклогексилкарбодіімід (ДЦК) (2,91г), суміш залишили для досягнення кімнатної температури. Після збовтування протягом 5 годин, розчин профільтрували, фільтрат промили ТГФ і згустили. Залишок відновили дихлорметаном, і органічну фазу послідовно промили насиченим розчином карбонату натрію, водою і насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу висушили на $MgSO_4$, профільтрували і згустили. Отриману тверду речовину очистили хроматографією на двоокисі кремнію і отримали цільовий продукт у вигляді білого порошку (2,5г).

Приклад 4

Гідрохлорид етилового ефіру N-[S(-)-2-амінопропіоніл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти

Етиловий ефір N-[2-[S(-)-бензилоксикарбоніламіно]пропіоніл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти (1,0г) отримали як описано у прикладі 3, розчинили в етиловому спирті (25мл) і додали насичений розчин хлороводневої кислоти (0,25мл) і паладій на вуглці (150мг). Реакційну суміш помістили в атмосферу водню ($P=1,3bar$) на 30 хвилин, потім профільтрували крізь целіт. Фільтрат випарили і отримали цільовий продукт у вигляді бежевого порошку (635мг). Температура плавлення: 163-168°C.

ЯМР 1H (CD_3OD) d 4,55 (m, 1H); 4,21 (q, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,9 (m, 2H); 1,54 (d, 3H); 1,28 (t, 3H).

Приклад 5

Етиловий ефір N-[2-[R(+)-N,N'-біс-бензилоксикарбоніл-2,6-діаміногексаноїл]-R(+)-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти

При 0°C N,N'-біс-бензилоксикарбоніл-R(+)-лізин (2,51г), гідрохлорид етилового ефіру R(+)-серину (1,03г), $HOBT \cdot H_2O$ (0,82г) і N-етилморфолін (0,76мл) розчинили в ТГФ (30мл). Потім додали ДЦК (1,31г) і реакційну суміш залишили при кімнатній температурі на 4 години. Реакційну суміш профільтрували через керамічний фільтр, промили ТГФ, потім фільтрат випарили. Залишок відновили етилацетатом і органічну фазу промили насиченим розчином карбонату натрію, потім насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу висушили на $MgSO_4$, профільтрували і випарили. Отриману тверду речовину очистили хроматографією на двоокисі кремнію і отримали цільовий продукт у вигляді

білої твердої речовини (1,14г). Температура плавлення: 133-136°C.

ЯМР ^1H (CDCl_3) δ 7,28 (brs, 10H); 6,94 (brs, NH); 5,55 (brs, NH); 5,11 (s, 2H); 5,08 (s, 2H); 4,99 (brs, NH); 4,62 (m, 1H); 4,22 (q, 3H); 3,96 (brs, 2H); 3,21 (m, 2H); 1,72 (m, 6H); 1,27 (t, 3H).

Приклад 6

Метилловий ефір R(+)-N-(4,4-дифеніл)бутил-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти

(a) 1,1-дифеніл-4-бромбутен

При 0°C циклопропіл-дифеніл-карбінол (10,0г) розчинили в 48% розчині бромоводню (40мл). Після збовтування протягом 5 годин при 0°C, реакційне середовище розбавили водою і дихлорметаном, потім органічну фазу промили три рази водою. Органічну фазу висушили на MgSO_4 , профільтрували, згустили й отримали цільовий продукт у вигляді жовтогарячої олії (11,89г).

(b) 1,1-дифеніл-4-бромбутан

1,1-дифеніл-4-бромбутен (10,0г) розчинили в абсолютному етиловому спирті (100мл) і додали паладій на вуглеці (400мг). Реакційну суміш помістили в атмосферу водню ($P=3,3\text{бар}$) на 6 годин. Суміш профільтрували крізь целіт, фільтрат згустили і одержали цільовий продукт у вигляді жовтогарячої олії (9,24г).

(c) метилловий ефір R(+)-N-(4,4-дифеніл)бутил-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти

Гідрохлорид етилового ефіру D-серину (1,5г) розчинили в диметилформаміді (ДМФ; 20мл), додали гідрокарбонат натрію (1,78г) і 1,1-дифеніл-4-бромбутан (3,35г), що розчинений у ДМФ (5мл). Реакційну суміш витримали при 85°C протягом 1 години, потім згустили на вакуумі. Залишок відновили етилацетатом і водою, потім органічну фазу промили три рази насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу висушили на MgSO_4 , профільтрували і згустили на вакуумі. Очистили хроматографією на двоокисі кремнію і одержали цільовий продукт у вигляді рідкої жовтої олії (1,38г).

Приклад 7

Гідрохлорид R(+)-N-(4,4-дифеніл)бутил-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти При 0°C метилловий ефір R(+)-N-(4,4-дифеніл)бутил-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти (600мг) розчинили в суміші ТГФ/ H_2O (3/1; 20мл) і додали 5N розчин гідроксиду натрію (0,7мл). Після 15 хвилин при 0°C реакційну суміш залишили при кімнатній температурі. Після 45 хвилин, суміш знову остудили до 0°C, додали 1N розчин хлороводневої кислоти (4мл), потім суміш згустили вакуумом. Отриману тверду речовину розтерли в порошок у киплячому ізопропіловому спирті і гарячим профільтрували. Після випарювання фільтрату цільовий продукт отримали у вигляді прозорого жовтого порошку (303мг). Температура плавлення: 70-75°C.

ЯМР ^1H (CD_3OD) δ 7,18 (brs, 7H); 7,05 (m, 3H); 3,88 (m, 2H); 3,83 (m, 2H); 3,00 (m, 1H); 2,08 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 1,24 (m, 2H).

Приклад 8

Метилловий ефір R(+)-N-[(4,4-дифеніл)-3-бутеніл]-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти

Гідрохлорид метилового ефіру R(+)-серину (1,0г) розчинили в диметилформаміді (ДМФ) і додали гідрокарбонат натрію (1,08г) і 1-(4-бром-1-фенілбут-1-еніл)бензол (2,03г). Після збовтування протягом ночі при кімнатній температурі реакційне середовище згустили на вакуумі. Залишок відновили етилацетатом, потім органічну фазу промили три рази водою. Органічну фазу висушили на MgSO_4 , профільтрували і згустили. Цільовий продукт одержали у вигляді білого порошку (600мг).

Приклад 9

Гідрохлорид R(+)-N-[(4,4-дифеніл)-3-бутеніл]-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти

При 0°C метилловий ефір R(+)-N-[(4,4-дифеніл)-3-бутеніл]-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти (600мг) розчинили в суміші ТГФ/ H_2O (3/1; 20мл), потім додали 5N розчин гідроксиду натрію (об'єм 700мкл). Після збовтування протягом 15 хвилин при 0°C реакційну суміш залишили при кімнатній температурі протягом 45 хвилин, і потім розчин знову остудили до 0°C. Додали 1N розчин хлороводневої кислоти (4мл) і суміш згустили на вакуумі. Отриману білу тверду речовину розтерли в порошок у киплячому ізопропіловому спирті, потім профільтрували. Після випарювання фільтрату, цільовий продукт одержали у вигляді прозорої жовтої піни (303мг). Температура плавлення: 130-135°C.

ЯМР ^1H (CD_3OD) δ 7,31 (m, 3H); 7,15 (m, 6H); 6,00 (t, 1H); 3,79 (m, 3H); 3,08 (m, 2H); 2,44 (m, 2H).

Приклад 10

Етиловий ефір R(+)-N-(3-феніл)пропіл-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти

Гідрохлорид етилового ефіру R(+)-серину (1,0г) привели у стан суспензії в безводному метанолі, додали молекулярне сито (4Å) і ціаноборгідрид натрію (NaBH_3CN , 267мг). Збовтували протягом 15 хвилин, додали 3-фенілпропіональдегід (705мкл) однією порцією. Після збовтування протягом 3 годин 30 хвилин при кімнатній температурі, реакційну суміш профільтрували через керамічний фільтр і фільтрат згустили. Відновлену в'язку прозору олію (1,95г) очистили хроматографією на двоокисі кремнію і одержали рідку прозору жовту олію (900мг). Залишок відновили з мінімумом ефіру і додали 1N розчин хлороводневої кислоти в ефірі (6мл). Осад, що утворився, профільтрували, потім висушили і отримали цільовий продукт у вигляді твердої білої речовини (990мг). Температура плавлення: 102-107°C.

ЯМР ^1H (CD_3OD) δ 7,25 (m, 5H); 4,30 (q, 2H); 4,11 (m, 1H); 3,9 (m, 2H); 3,29 (m, 1H); 3,08 (m, 2H); 2,71 (t, 2H); 2,05 (m, 2H); 1,38 (t, 3H).

Приклад 11

Гідрохлорид R(+)-N-(3-феніл)пропіл-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти

Етиловий ефір R(+)-N-(3-феніл)пропіл-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти за прикладом 10 (600мг) розчинили в суміші ТГФ/ H_2O (3/1; 20мл) і додали $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (175мг). Після збовтування протягом ночі при кімнатній температурі, ТГФ згустили і додали 1N розчин хлороводневої кислоти (2мл). Осад, що утворився,

профільтрували, промили у воді, потім висушили у вакуумній сушильній шафі протягом ночі і отримали цільовий продукт у вигляді білої твердої речовини (290мг). Температура плавлення: 190-196°C.

ЯМР ^1H (діетилсульфоксид) δ 7.25 (m, 5H); 3.73 (m, 1H); 3.62 (m, 1H); 3.20 (m, 1H); 2.85 (m, 2H); 2.58 (t, 2H); 1.90 (t, 2H).

Приклад 12

Етиловий ефір R(+)-N-[(1-метил-3-оксо)-1-бутен-1-іл]-2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти

Гідрохлорид етилового ефіру R(+)-серину (3,0г) розчинили в метанолі (150мл), додали 5 шпателів молекулярних сит (4Å) і потім ацетилацетон (2,55мл) і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчин профільтрували крізь целіт, промили з метанолом і фільтрат випарили. Залишок відновили з етилацетатом, додали ефір, фільтрат розтерли в порошок, профільтрували і згустили. Очистили хроматографією на двоокисі кремнію і отримали цільовий продукт у вигляді білої твердої речовини (1,21г). Температура плавлення: 78°C.

ЯМР ^1H (CDCl_3) δ 11.00 (d, 1H); 5.00 (s, 1H); 4.23 (m, 4H); 3.94 (m, 2H); 1.95 (m, 6H); 1.27 (t, 3H).

Приклад 13

R(+)-N-[α -феніл-(2-гідрокси)бензиліден]-2-аміно-3-гідроксипропіонова кислота

В атмосфері азоту R(+)-серин (1,0г), о-оксибензофенон (940мг), метанолат натрію (512мг) розчинили в етанолі (50мл) і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Суміш згустили вакуумом і відновили ефіром. Додали концентрований розчин лимонної кислоти і водяну фазу екстрагували діетиловим ефіром. Органічну фазу висушили на MgSO_4 , профільтрували і згустили. Залишок відновили мінімумом діетилового ефіру, розтерли в порошок, профільтрували і одержали цільовий продукт у вигляді жовтого порошку (610мг). Температура плавлення: 170°C.

ЯМР ^1H (CD_3OD) δ 7.58 (m, 3H); 7.34 (m, 3H); 6.95 (m, 1H); 6.82 (m, 1H); 6.67 (m, 1H); 4.17 (m, 1H); 3.95 (m, 2H).