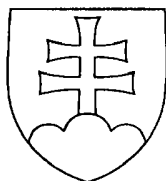


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

# ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 03.10.97  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 1092/96  
(32) Dátum priority: 04.10.96  
(33) Krajina priority: DK  
(40) Dátum zverejnenia: 06.08.99  
(86) Číslo PCT: PCT/DK97/00426, 03.10.97

(21) Číslo dokumentu:

# 428-99

(13) Druh dokumentu: A3

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

C 07D 261/12,  
C 07D 261/18,  
C 07D 275/03,  
C 07D 413/04,  
C 07D 417/04,  
A 61K 31/41

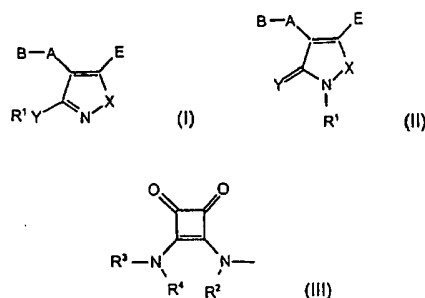
(71) Prihlasovateľ: H. LUNDBECK A/S, Valby-Copenhagen, DK;

(72) Pôvodca vynálezu: Bang-Andersen Benny, Copenhagen N, DK;  
Bogesø Klaus Peter, Hørsholm, DK;  
Krogsgaard-Larsen Povl, Allerød, DK;  
Moltzen Lenz Sibylle, Gentofte, DK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej alebo ich sírny analóg, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:

Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej alebo ich sírny analógy všeobecného vzorca (I) alebo (II), kde R<sup>1</sup> je vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalk(en)yl, cykloalk(en)yl-alk(en/in)yl alebo voliteľne substituovaný fenyln-alk(en/in)yl; A je väzba alebo oddeľovacia skupina; B je skupina -CR<sup>a</sup>(NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>)-COOR<sup>5</sup>, kde R<sup>a</sup> až R<sup>c</sup> sú nezávisle vodík alebo C<sub>1-6</sub>alkyl, R<sup>5</sup> je definované ako R<sup>1</sup> alebo pivaloyloxymetyl, alebo B je skupina vzorca (III), kde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík, nearomatickú uhľovodíkovú skupinu, fenyln- a tienyl-alkyl a heteroalifatickú skupinu alebo R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> sú spojené a tvoria alkylínovú, alkenylénovú alebo alkinylénovú skupinu alebo R<sup>4</sup> a R<sup>2</sup> sú spojené tak, že tvoria alkylénovú, alkenylénovú alebo alkinylénovú skupinu voliteľne substituovanú hydroxylom alebo metylom, alebo R<sup>4</sup> a R<sup>2</sup> spolu tvoria skupinu -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-; E je COOR<sup>6</sup>, kde R<sup>6</sup> je definované ako R<sup>3</sup>, alebo E je tetrazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl alebo 1,2,3-triazol-4-yl, X je O alebo S; Y je O alebo S. Tieto zlúčeniny sú ligandmi receptorov excitačných aminokyselín (EAA), zvlášť AMPA a/alebo NMDA receptorov a sú užitočné na liečenie cerebrálnej ischémie, Huntingtonovej choroby, epileptických porúch, Parkinsonovej choroby, Alzheimerovej choroby, schizofrénie, bolesti, depresie a anxiózy.



Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej alebo ich sírny analóg, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

### Oblasť techniky

Vynález sa týka novej triedy (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovaných derivátov 2-aminokarboxylovej kyseliny a ich sírnych analógov. Tieto látky sú ligandy receptorov pre excitačné aminokyseliny (EAA), zvlášť AMPA a/alebo NMDA receptorové ligandy užitočné na liečenie cerebrálnej ischémie, Huntingtonovej choroby, epileptické poruchy, Parkinsonovej choroby, Alzheimerovej choroby, schizofrénie, bolesti, depresie a anxiózy.

### Doterajší stav techniky

Výsledkom rozsiahlych štúdií excitačných mechanizmov v centrálnom nervovom systéme (CNS) počas posledných troch dekád je teraz existencia zhody v názore, že (S)-glutamát (Glu) je hlavným EAA neurotransmitérom v CNS (Lodge, D. *Excitatory Amino Acids in Health and Disease*. J. Wiley & Sons: Chichester, 1988; Wheal, H.; Thomson, A. *Excitatory Amino Acids and Synaptic Transmission*. Academic Press: Londýn, 1991; Meldrum, B.S. *Excitatory Amino Acid Antagonists*. Blackwell Sci. Publ.: Oxford, 1991; Krogsgaard-Larsen, P.; Hansen, J.J. *Excitatory Amino Acid Receptors: Design of Agonist and Antagonists*. E. Horwood: Chichester, 1992). Glutamátom riadená neurotransmisia je sprostredkovaná veľkým počtom receptorov, zatriedených do najmenej štyroch heterogénnych skupín receptorov nazývaných NMDA, AMPA, kyselina kaínová (2-karboxy-3-karboxymetyl-4-izopropenyl-pyrolidín) a metabotropných tried receptorov (Monaghan, D.T., a spol. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol* 1989, 29, 365 až 402; Watkins, J.C.; Krogsgaard-Larsen, P.; Honoré, T. *Trends Pharmacol. Sci.* 1990, 11, 25 až 33; Simon, R.P. *Excitatory Amino Acids*. Thieme Med. Publ.: New York, 1992).

Existuje veľmi silný dôkaz podporujúci náhľad, že rozsiahla excitácia sprostredkovaná pomocou EAA receptorov („excitotoxicita“) je faktor, ktorý má

hlavný význam pri cerebrálnej ischemii po mŕtvici, poranení hlavy, asfyxii, subarachnoidnom krvácaní, zástave srdca a iných situáciách (Lodge, D., 1988 *uvedené vyššie*; Meldrum, B. S., 1991 *uvedené vyššie*). Na zvieracích modeloch sa ukázalo, že škody spôsobené rôznymi ischemickými stavmi sa môžu inhibovať pomocou podávania Glu-antagonistických látok. Teda, hoci relatívny význam rôznych tried EAA receptorov pri javoch podliehajúcich ischemickým prípadom je nejasný, platí všeobecný súhlas, že EAA receptorové antagonistické látky sú potenciálne terapeutické činidlá pri týchto stavoch.

Zozbieranie dôkazov získaných z rôznych smerov neurochemického a farmakologického výskumu naznačuje, že vykoľajené EAA receptorové mechanizmy, možno vrátane „excitotoxicity“, hrajú úlohu pri Huntingtonovej chorobe (Young, A. B.; a spol. *Science* 1988, 241, 981 až 983), epileptických poruchách (Krogsgaard-Larsen, P.; Hansen, J. J., 1992 *uvedené vyššie*), Parkinsonovej chorobe (Klockgether, T.; Turski, L. *Trends. Neurosci.* 1989, 12, 285 až 286) a Alzheimerovej chorobe (Greenamyre, J. T.; Maragos, W. F. *Cerebrovasc. Brain. Metab. Rev.* 1993, 5, 61 až 94; Francis, P. T., a spol. *J. Neurochem.* 1993, 60, 1589 až 1604).

Naviac, centrálny EAA receptory môžu byť zahrnuté v synaptických mechanizmoch, ktoré sú podstatou schizofrénie (Reynolds, G. P. *Trends. Pharmacol. Sci.* 1992, 13, 116 až 121), bolesti a anxiózy (Drejer, J. In: *Excitatory Amino Acid Receptors: Design of Agonist and Antagonists* (Edit. Krogsgaard-Larsen, P.; Hansen, J. J.) B. Horwood: Chichester 1992, str. 352 až 375) a depresie (Trullas, R., Skolnick, P., *Eur. J. Pharmacol.* 1990, 185, 1 až 10 a Trullas a spol., *Eur. J. Pharmacol.* 1991, 203, 379 až 385). Teda sa zdá, že znížená funkcia EAA receptorov (EAA hypoaktivita) hrá úlohu napríklad pri schizofrénii (Deutsch, S. I.; a spol. *Clin. Neuropharmacol.* 1989, 12, 1 až 13) a niektorých z klinických symptómov pri Alzheimerovej chorobe (Greenamyre, J. T. a spol. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 1988, 12, 421 až 430). Je možné, že "excitotoxicita" ako aj EAA hypoaktivita sú zahrnuté v komplexných mechanizmoch spojených s Alzheimerovou chorobou (Greenamyre, J. T.; 1988 *uvedené vyššie*; Greenamyre, J. T.; Maragos, W. F., 1993, *uvedené vyššie*).

Podľa toho sa EAA receptorové ligandy považujú za užitočné na liečenie cerebrálnej ischémie, Huntingtonovej choroby, epileptických porúch, Parkinsonovej choroby, Alzheimerovej choroby, anxiózy, schizofrénie, depresie a bolesti.

Väčšina EAA receptorových agonistických látok doteraz testovaných, vykazuje v modelových systémoch viac alebo menej prejavovanú neurotoxicitu a následne môže byť obmedzené klinické použitie takýchto látok (Carlsson, M.; Carlsson, A. *Trends. Neurosci.* 1990, 13, 272 až 276) (Willetts, J.; Balster, R. L.; Leander, J. D. *Trends. Pharmacol. Sci.* 1990, 11, 423 až 428).

Čiastočné EAA agonistické látky vykazujúce príslušnú rovnováhu medzi agonizmom a antagonizmom môžu, na druhej strane, mať významný terapeutický význam, pozri vyššie uvedené indikácie, (Greenamyre, J. T.; 1988 *uvedené vyššie*; Christensen, I. T. a spol. *Drug. Des. Del.* 1989, 5, 57 až 71; Francis, P. T. a spol. *J. Neurochem.* 1993, 60, 1589 až 1604). Čiastočne agonistické látky môžu vďaka svojmu EAA antagonistickému profilu vykazovať terapeuticky užitočnú neuroprotektiu a zároveň môžu byť dostatočne agonistické na zabránenie celkovej blokády neurotransmisie sprostredkovanej pomocou určitého EAA receptora.

ATPA, 5-*terc.*butylový analóg AMPA (kyselina (RS)-2-amino-3-(3-hydroxy-5-metylizoxazol-4-yl)propiónová), bol opísaný ako systemicky aktívna látka, zatiaľ čo nebolo o nej uvedené, že by mala neurotoxické účinky u zvierat (Ornstein, P. L. a spol. *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2046 až 2048; Lauridsen, J.; Honoré, T.; Krogsgaard-Larsen, P. *J. Med. Chem.* 1985, 28, 668 až 672).

Podobne ako pre AMPA samotnú sa zistilo, že mnohé z mono- a bicyklických AMPA analógov vykazujú selektívne agonistické účinky na AMPA receptory (Hansen, J. J.; Krogsgaard-Larsen, P., *Med. Res. Rev.* 1990, 10, 55 až 94; Krogsgaard-Larsen, P.; Hansen, J. J., 1992 *uvedené vyššie*). Jeden z týchto analógov, kyselina (RS)-2-Amino-3-(3-hydroxy-5-fenyilizoxazol-4-yl)propiónová (APPA), v ktorej bola metylová skupina AMPA nahradená fenylovou skupinou, vykazuje slabý ale jedinečný čiastočne agonistický profil (Christensen, I. T. a spol., 1989, *uvedené vyššie*).

ACPA (kyselina (RS)-2-amino-3-(3-karboxyoxo-5-metylizoxazol-4-yl)propiónová) bola opísaná ako silne AMPA receptorová agonistická látka (Madsen, U. a

Wong, E. J. *Med. Chem.* 1992, 35, 107 až 111).

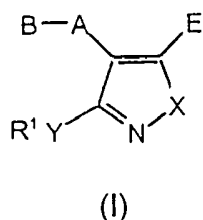
Naviac, WO-A1 95012587 opisuje triedu (5-arylizoxazol-4-yl)- alebo (5-arylizotiazol-4-yl)-substituovaných 2-amino-karboxylových kyselín ako EAA-receptorových ligandov.

Ako vidno z vyššie uvedeného, neneurotoxické CNS-aktívne EAA receptorové ligandy s dobrou penetráciou do CNS sú veľmi žiadúce na liečenie rôznych spomínaných chorôb a preto je predmetom tohto vynálezu poskytnúť takéto nové liečivá.

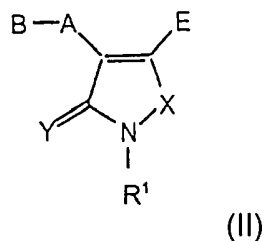
Teraz sa zistilo, že nová trieda derivátov (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej 2-aminokarboxylovej kyseliny a ich sírnych analógov sú EAA receptorové ligandy, zvlášť AMPA a/alebo NMDA receptorové ligandy.

### Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je trieda látok, ktoré majú všeobecný Vzorec I alebo II



alebo



kde R<sup>1</sup> je vodík, C<sub>1,6</sub>alkyl, C<sub>2,6</sub>alkenyl, C<sub>2,6</sub>alkinyl, cykloalk(en)yl, cykloalk(en)yl-C<sub>1,6</sub>alk(en/in)yl alebo feny-C<sub>1,6</sub>alk(en/in)yl, pričom fenylová skupina je voliteľne substituovaná s CF<sub>3</sub>, halogénom, C<sub>1,6</sub>alkylom alebo C<sub>1,6</sub>alkoxylom;

A je väzba alebo oddeľovacia skupina vybraná z C<sub>1,6</sub>alkylénu, C<sub>2,6</sub>alkenylénu alebo C<sub>2,6</sub>alkinylénu a cykloalkylénu;

B je skupina -CR<sup>a</sup>(NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>)-COOR<sup>5</sup>, kde R<sup>a</sup> - R<sup>c</sup> sú nezávisle vodík alebo C<sub>1,6</sub>alkyl, a R<sup>5</sup> je definované ako R<sup>1</sup> alebo pivaloyloxymetyl, alebo B je skupina so Vzorcem III



kde  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z

a) vodíka,  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{2-6}$ alkenylu,  $C_{2-6}$ alkinylu, cykloalk(en)ylu, cykloalk(en)yl- $C_{1-6}$ alk(en/in)ylu, fenyl- $C_{1-6}$ alkylu, tienyl- $C_{1-6}$ alkyl, a

b)  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{2-6}$ alkenyl a  $C_{2-6}$ alkinyl, v ktorom je jeden alebo viac uhlíkových atómov nahradených s N, O, a/alebo S; alebo

$R^3$  a  $R^4$  sú spojené, čím sa tvorí  $C_2$ - $C_6$ alkylénová,  $C_2$ - $C_6$ alkenylénová alebo  $C_2$ - $C_6$ alkinylénová skupina; alebo

$R^4$  a  $R^2$  sú spojené tak, aby sa tvorila  $C_1$ - $C_3$ alkylénová,  $C_2$ - $C_3$ alkenylénová alebo  $C_2$ - $C_3$ alkinylénová skupina voliteľne mono- alebo di-substituovaná s hydroxylom alebo metylom, alebo aby sa tvorila  $CH_2$ -O- $CH_2$ ;

E je  $COOR^6$ , kde  $R^6$  je definované ako  $R^5$ , alebo E je tetrazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl alebo 1,2,3-triazol-4-yl

X je O alebo S; Y je O alebo S; a

ich farmaceuticky prijateľné soli.

V ďalšom uskutočnení sa vynález týka spôsobu prípravy nových látok so Vzorcom I alebo II.

V ešte inom uskutočnení sa vynález týka farmaceutického prostriedku, obsahujúceho novú látku so Vzorcom I alebo II spolu s vhodným farmaceuticky prijateľným nosičom alebo zriedčivom.

V ešte inom uskutočnení sa vynález týka použitia látky so Vzorcom I alebo II na prípravu farmaceutického prostriedku na liečenie cerebrálnej ischemie, Huntingtonovej choroby, epileptických porúch, Parkinsonovej choroby, Alzheimerovej choroby, schizofrénie, bolesti, depresie alebo anxiózy.

Zistilo sa, že niektoré látky podľa tohto vynálezu sú AMPA receptorové ligandy s afinitami v mikromolárnych koncentráciách a zistilo sa, že niektoré látky sa viažu na NMDA receptory. Navyše sa zistilo, že niektoré z týchto látok podľa tohto vynálezu sú agonistické látky, kým iné sú antagonistické látky. Teda tieto látky podľa tohto vynálezu sú užitočné na liečenie cerebrálnej ischemie, Huntingtonovej choroby, epileptických porúch, Parkinsonovej choroby, Alzheimerovej choroby, schizofrénie, bolesti, depresie a anxiózy. Tieto látky, kde  $R^5$  a/alebo  $R^6$  nie sú vodík, sú prodrugami zodpovedajúcich látok, kde  $R^5$  a  $R^6$  sú vodíky.

Niektoré z týchto látok so všeobecným Vzorcom I alebo II môžu existovať ako optické izoméry a takéto optické izoméry sú tiež zahrnuté vynálezom.

Vo všeobecnom Vzorci I a II, pojem  $C_{1-6}$ alkyl má znamenať alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ktorá má od 1 do 6 uhlíkových atómov vrátane, takú ako metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-metyl-2-propyl atď. Podobne  $C_{2-6}$ alkenyl a  $C_{2-6}$ alkinyl označujú takéto skupiny s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ktoré majú 2 až 6 uhlíkových atómov a  $C_{1-6}$ alkylén,  $C_{2-6}$ alkenylén a  $C_{2-6}$ alkinylén označujú takéto divalentné skupiny s rozvetveným alebo priamym reťazcom. Cykloalkyl označuje takúto skupinu, ktorá má 3 až 7 uhlíkových atómov a pojem  $C_{1-6}$ -alkoxyl označuje takéto skupiny, ktoré majú  $C_{1-6}$ alkylovú,  $C_{2-6}$ alkenylovú alebo  $C_{2-6}$ alkinylovú skupinu, ako je definované vyššie.

Pojem "alk(en/in)yl" znamená, že touto skupinou môže byť alkylová, alkenylová alebo alkinylová skupina.

Pojem väzba (definovaný pre A) znamená, že B môže byť pripojená priamo na 4-polohu izoxazolového kruhu.

Halogén znamená fluór, chlór, bróm alebo jód.

Niektoré z týchto látok so všeobecným Vzorcom I alebo II môžu existovať ako ich farmaceuticky prijateľné soli, ktoré sú tiež zahrnuté vynálezom.

Soli látok so všeobecným Vzorcom I alebo II sú soli tvorené s netoxickými organickými kyselinami, napríklad kyselinou maleínovou, fumárovou, benzoovou, askorbovou, šťaveľovou, vínou, mliečnou a jablčnou, alebo anorganickými kyselinami, napríklad kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, fosforečnou a dusičnou, alebo to môžu byť soli anorganických zásad, takých ako sú napríklad soli alkalických kovov, napríklad sodné, draselné, alebo lítne soli, soli kovov alkalických zemín, napríklad vápenaté alebo horečnaté soli, alebo amónne soli alebo soli s organickými zásadami.

Vo Vzorci I a II, A je výhodne väzba alebo  $C_1$ - $C_3$ alkylén, najvýhodnejšie metylén.

B je výhodne  $-CR^a(NR^bR^c)-COOR^5$ , kde  $R^a$  -  $R^c$  sú vodík a  $R^a$  je vodík alebo  $C_{1-6}$ alkyl, obyčajne metyl, alebo skupina so Vzorcom III, kde  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  sú vodík alebo  $C_{1-6}$ alkyl, alebo  $R^4$  a  $R^2$  sú spojené tak, aby sa tvorila  $C_1$ - $C_3$ alkylénová skupina.

Najvýhodnejšie B je  $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$  alebo skupina so Vzorcom III, kde každý z  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  a  $\text{R}^4$  sú vodíky.

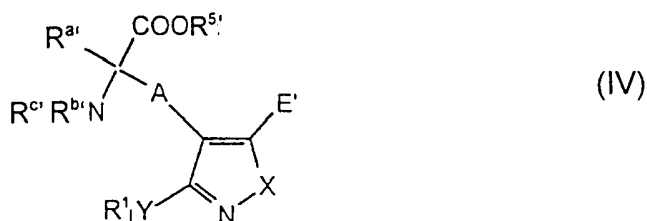
Výhodne je E COOH, triazolyl alebo tetrazolyl, výhodne COOH. Iná podskupina zahŕňa tie látky, kde E je  $\text{COOR}^6$ , kde  $\text{R}^6$  nie je H. Podľa výhodnej podskupiny látok podľa tohto vynálezu X a Y sú O. Iné podskupiny sú tie, kde X je O a Y je S; Y je O a X je S; a X a Y sú S.

$\text{R}^1$  je výhodne  $\text{C}_{1-6}$ alkyl,  $\text{C}_{2-6}$ alkenyl alebo  $\text{C}_{2-6}$ alkinyl. Zvlášť vhodnými  $\text{R}^1$  skupinami sú metyl, etyl, propyl, butyl a propargyl.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu touto látkou je látka so Vzorcom I, kde A je väzba alebo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylén, B je  $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$  alebo skupina so Vzorcom III, kde každý z  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  a  $\text{R}^2$  sú vodíky, X a Y sú oba kyslíky a  $\text{R}^1$  je  $\text{C}_{1-6}$ alkyl,  $\text{C}_{2-6}$ alkenyl alebo  $\text{C}_{2-6}$ alkinyl. Zvlášť vhodnými  $\text{R}^1$  skupinami sú metyl, etyl, propyl, butyl a propargyl.

Podľa tohto vynálezu sa tieto látky so Vzorcom I alebo II pripravujú pomocou nasledujúcich spôsobov. V záujme jednoduchosti sú reakcie a) až e) a g) až h) uvedené len pre Vzorec I. Rovnaké spôsoby sa môžu použiť vzhľadom na Vzorec II.

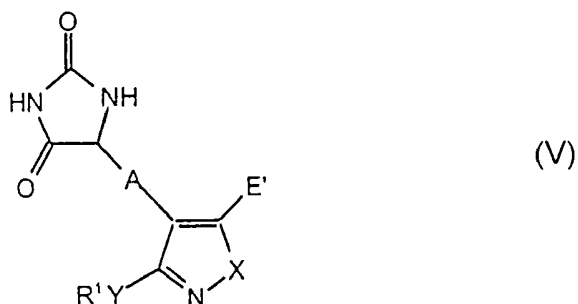
a) Aby sa získala látka so Vzorcom I, kde B je  $-\text{CR}^a(\text{NR}^b\text{R}^c)\text{-COOR}^5$ , kde  $\text{R}^a$  -  $\text{R}^c$  sú definované vyššie, a najmenej jedna z  $\text{R}^b$ ,  $\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$  je vodík, uskutoční sa deprotekcija látky so všeobecným Vzorcom IV



kde  $\text{R}^1$ , A, X a Y sú definované vyššie,  $\text{R}^a$  až  $\text{R}^c$ ,  $\text{E}'$  a  $\text{R}^{5'}$  sú definované pre  $\text{R}^a$  až  $\text{R}^c$ , E a  $\text{R}^5$ , alebo sú to ochranné skupiny, za predpokladu, že najmenej jedna z  $\text{E}'$ ,  $\text{R}^{5'}$  a  $\text{R}^c$  je ochranná skupina;

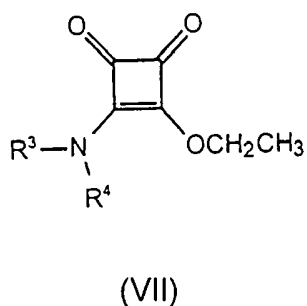
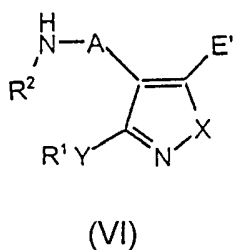


b) Aby sa získala látka so Vzorcom I, kde B je  $-CR^a(NR^bR^c)-COOR^5$ , kde  $R^b$ ,  $R^c$  a  $R^5$  sú všetko vodíky, uskutoční sa deprotekcija látky so všeobecným Vzorcom V



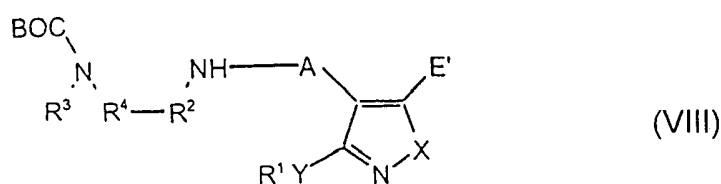
kde  $R^1$ , A, X a  $E'$  sú definované vyššie;

c) Aby sa získala látka so Vzorcom I, kde B je skupina so Vzorcom III, uskutoční sa adično-eliminačná reakcia látky so všeobecným Vzorcom VI s látkou so všeobecným Vzorcom VII:



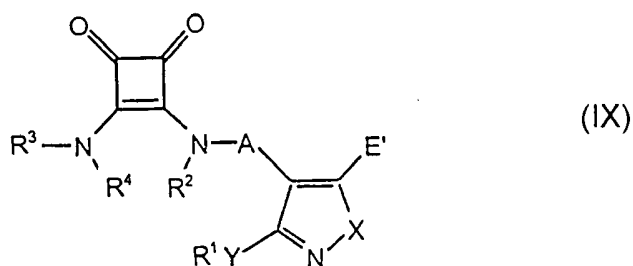
v ktorých  $R^1 - R^4$ , A, X, Y a  $E'$  sú definované vyššie;

d) Aby sa získala látka so Vzorcom I, kde B je skupina so Vzorcom III, kde  $R^4$  a  $R^2$  sú spojené, čím sa tvorí  $C_{1,3}$ alkylénová,  $C_2-C_3$ alkenylénová alebo  $C_2-C_3$ alkinylénová skupina voliteľne mono- alebo di-substituovaná s hydroxylom alebo metylom, na zlúčeninu so vzorcom VIII



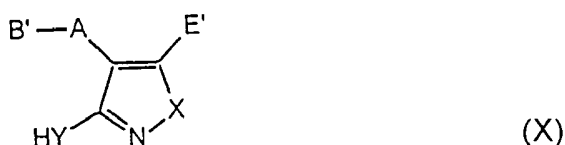
kde  $R^1$ ,  $R^3$ , A, X, Y a  $E'$  sú definované vyššie;  $R^4$  a  $R^2$  sú spojené, čím sa tvorí skupina, ako je definované vyššie a BOC je terc.butoxykarbonyl, sa pôsobí 3,4-dietoxy-3-cyklobuten-1,2-diómom a potom sa uskutoční reakcia na uzavretie kruhu a deproteckia;

e) Aby sa získala látka so Vzorcom I, kde B je skupina so Vzorcom III a jedna alebo viac z  $R^2$  až  $R^4$  sú iné ako vodík, uskutoční sa alkylácia látky so všeobecným Vzorcom IX

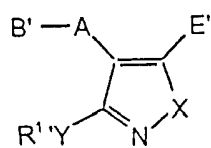


kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A, X, Y a  $E'$  sú definované vyššie, najmenej jedna z  $R^2$  až  $R^4$ , je však vodík;

f) Aby sa získala látka so Vzorcom I alebo II, uskutoční sa alkylovanie látky, ktorá má všeobecný Vzorec X

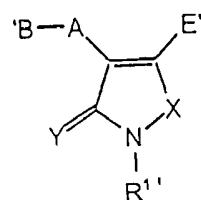


kde A, X, Y a  $E'$  sú definované vyššie a  $B'$  je ako B s výnimkou, že v definícii  $R^b$ ,  $R^c$  a  $R^5$  je vodík nahradený ochrannou skupinou, s alkylačným činidlom  $R^{11}Z$ , kde  $R^{11}$  je také ako  $R^1$  s výnimkou, že to nemôžu byť vodíky, čím sa získa zmes látok XI a XII:



(XI)

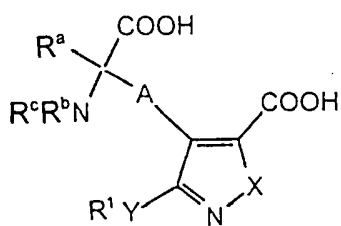
alebo



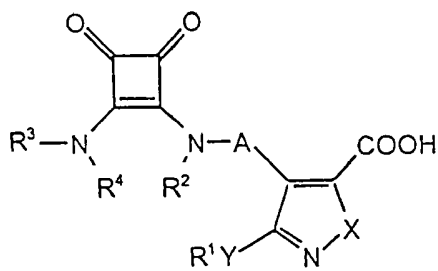
(XII)

kde A, X, Y, E' a B' sú definované vyššie, a potom separovanie a deprotekcia týchto látok;

g) Aby sa získala látka so Vzorcom I, kde R<sup>5</sup> a/alebo R<sup>6</sup> je iný ako vodík, uskutoční sa esterifikácia látky so vzorcom XIII alebo XIV:



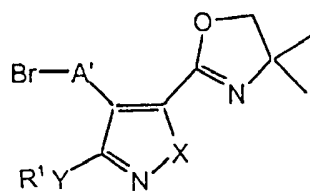
(XIII)



(XIV)

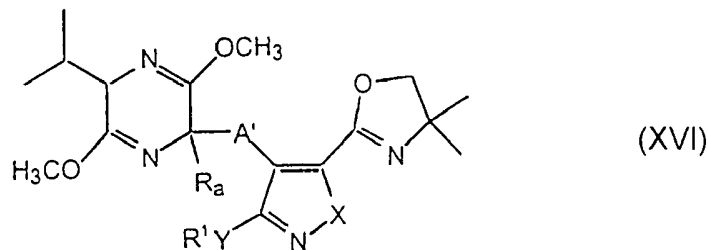
kde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, X, Y a R<sup>a</sup> - R<sup>c</sup> sú definované vyššie;

h) Aby sa získala látka so Vzorcom I, kde B je -CR<sup>a</sup> (NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>)-COOR<sup>5</sup> skupina, kde R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> a R<sup>5</sup> sú všetko vodíky, a E je COOH v určitej enantioméne čistej látky, uskutoční sa podrobenie látky so vzorcom XV



(XV)

Schöllkopfovej bis-laktim-aminokyselínovej syntéze a potom deprotekcii získaného bis-laktím-éteru so Vzorcom XVI



v ktorých X, Y, R<sup>a</sup> a R<sup>1</sup> sú definované vyššie a A' je definované pre A s výnimkou, že to nemôže byť väzba.

V spôsobe podľa tohto vynálezu sú výhodné ochranné skupiny takéto:

Pre E = COOH: 4,5-dihydro-4,4-dimetyloxazol-2-yl, C<sub>1-6</sub>alkylová alebo benzylová skupina; pre R<sup>5</sup> = vodík: C<sub>1-6</sub>alkyl a R<sup>b</sup> = vodík: C<sub>1-6</sub>alkylkarbonyl.

Jeden z krokov deprotekcii podľa spôsobu a) sa uskutočňuje pomocou opracovania látky so Vzorcom IV s vhodným vodným roztokom kyseliny, obyčajne 0,5 až 12 mol/l vodným roztokom HCl, vodným roztokom 48 % hmotnostných HBr, alebo nasýteným roztokom HBr v kyseline octovej. Deprotekcia sa môže tiež uskutočniť v postupných krokoch použitím vodného roztoku kyseliny a vodného roztoku zásady, obyčajne postupne vo vodnom roztoku kyseliny, ako je napríklad 0,5-12 mol/l HCl, vo vodnom roztoku zásady, ako je napríklad 1 až 8 mol/l NaOH a vo vodnom roztoku kyseliny, ako je napríklad 0,5 až 12 mol/l HCl, alebo postupne vo vodnom roztoku zásady, takej ako napríklad 1 až 8 mol/l NaOH a vo vodnom roztoku kyseliny, takej ako napríklad 0,5 až 12 mol/l HCl.

Východiskové materiály so Vzorcom IV sa obyčajne pripravujú z kyseliny 3-alkoxy-4-metylizoxazol-5-karboxylovej (WO95/12587, A1) pomocou úplnej deprotekcii vo vodnom roztoku kyseliny podľa vyššie opísaných podmienok deprotekcii, voliteľnej esterifikácie kyseliny 3-hydroxy-4-metylizoxazol-5-karboxylovej a následnej alkylácie s príslušným halogenidom alebo jednoducho pomocou alkylácie. Po tomto nasleduje bromácia 4-metylizoxazolovej skupiny a následná alkylácia s prekurzorom aminokyseliny, napríklad dietyl-acetamidomalonátom. Ďalšie 4-alkyloxazoly sa

môžu pripraviť pomocou predázenia reťazca, napríklad alkyláciou s kyanid- alebo dietylmalonátom a následnou premenou na primárny alkylhalogenid alebo aldehyd. Halogenid sa môže opracovať tak, ako je načrtnuté vyššie. Aldehyd sa môže použiť ako východiskový materiál pre prípravu látok so všeobecným Vzorcom V.

V b) sa jeden krok deprotektie uskutočňuje pomocou opracovania látky so vzorcom V s vhodným vodným roztokom kyseliny alebo vodným roztokom zásady, obyčajne s 0,5 až 8 mol/l vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej. Deprotektia sa tiež môže vykonať v postupných krokoch použitím vodného roztoku kyseliny a vodného roztoku zásady, ako je zmienené vyššie pre metódu a). Hydantoínový kruh sa môže tiež štiepiť použitím vodného roztoku  $Ba(OH)_2$ , vodným roztokom 10 až 70 % hmotnostných kyseliny sírovej alebo použitím enzýmov, takých ako napríklad hydantoinázy. Štiepenie hydantoínového kruhu sa môže uskutočniť buď pred alebo po deprotekcii E-skupiny.  $R^1$  skupina sa môže zaviesť znova pomocou alkylácie po úplnej deprotekcii hydantoínového medziproduktu.

Hydantoínové kruhy v látkach so všeobecným Vzorcom V sa obyčajne tvoria podľa metód opísaných v Ware, E., *Chem. Rev.* 1950, 46, 403 až 470. Štiepenie hydantoínového kruhu sa obyčajne uskutočňuje v analógii s metódami opísanými v Curry, K. a spol. *J. Med. Chem.* 1988, 31, 864 až 867, Farrington, G. K. a spol., *J. Med. Chem.* 1987, 30, 2062 až 2067, Grunewald, G. L. a spol. *J. Med. Chem.* 1980, 23, 754 až 758, Hiroi, K. a spol., *Chem. Pharm. Bull.* 1968, 16, 444 až 447 alebo Stark, G. R. a spol., *J. Biol. Chem.* 1963, 238, 214 až 226. Východiskový materiál na prípravu látok so vzorcom V sa môže získať tak, ako je naznačené vyššie pre východiskové materiály metódy a). Ak A je väzba, môže sa aldehyd pripraviť z brómmetylovej látky pomocou bromácie a následnej transformácie na aldehyd.

Adično-eliminačná reakcia podľa metódy c) sa obyčajne uskutočňuje v protickom organickom rozpúšťadle, takom ako je napríklad alkohol, výhodne v prítomnosti vhodnej anorganickej zásady, takej ako je napríklad vodný roztok NaOH pri laboratórnej teplote. Medziprodukty so vzorcom VII sa môžu pripraviť pomocou metód opísaných v Cohen, S. a spol., *J. Amer. Chem. Soc.* 1966, 88, 1533 až 1536, EP-A2-0496561 alebo Kinney, W. A. a spol., *J. Med. Chem.* 1992, 35, 4720 až 4726.

Medziprodukt so všeobecným Vzorcom VI sa ľahko získa pomocou Gabrielovej syntézy primárnych amínov, ako je opísané v Sheehan, J. C. a spol., *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72, 2786 - 88. Alkylhalogenidové východiskové materiály pre túto syntézu sa obyčajne získajú tak, ako je opísané vzhľadom na východiskové materiály použité v metóde a), pozri vyššie.

Deprotekcia sa obyčajne uskutočňuje použitím vodného roztoku kyseliny alebo vodného roztoku zásady, výhodne 0,5 až 8 mol/l HCl alebo vodným roztokom 0,5 až 8 mol/l NaOH, buď pri laboratórnej teplote alebo pri zvýšených teplotách.

V spôsobe d) sa reakcia a následné uzavretie kruhu a deprotekcia uskutočňujú tak, ako je opísané v Kinney a spol., EP-A2-0496561.

Východiskové materiály so vzorcom VIII sa môžu získať reagovaním napríklad 4-brómmetyl-izoxazolu získaného tak, ako je opísané vzhľadom na východiskové materiály v spôsobe a) s mono-BOC-chráneným alkyléndiamínom, pozri EP-A2-0496561.

Alkylácia látok so všeobecným Vzorcom IX podľa spôsobu e) sa obyčajne uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle, ako je napríklad vhodný alkohol, ketón alebo dimetylformamid, výhodne v prítomnosti vhodnej zásady, ako je napríklad hydrid sodný, uhličitan draselný alebo trietylamín, ako je opísané v Kinney, W. A., EP-A2-0496561. Východiskové materiály so Vzorcom IX sa môžu získať pomocou metódy c).

V spôsobe f) sa deprotekcia látok so všeobecnými Vzorcami XI a XII vykoná tak, ako je opísané v spôsobe a) alebo použitím roztoku kyseliny chlorovodíkovej v dietyléteri alebo inou ne-vodnou deprotekčnou metódou. Východiskový materiál X sa získa tak, ako je opísané vzhľadom na východiskové materiály v metóde a) vyššie.

V spôsobe g) sa esterifikácia môže uskutočniť pomocou metód dobre známych v tomto odbore, napríklad opracovaním s kyslým roztokom v alkohole. Východiskové materiály sa pripravujú v zhode s metódou a) až e) alebo h).

Optické rozlíšenie látok so všeobecným Vzorcom I sa obyčajne uskutočňuje pomocou tvorby diastereomérnych solí za použitia opticky aktívnych kyselín alebo zásad, napríklad 1-fenyletylamínu. V niektorých prípadoch sa optické rozlíšenie

obyčajne uskutočňuje pomocou tvorby diastereomérnych látok a následne separáciou diastereomérov pomocou rýchlej chromatografie alebo kryštalizácie. Niektoré diastereoméry sa môžu obyčajne pripraviť pomocou asymetrickej syntézy použitím Schöllkopfovej bis-laktím-aminokyselínovej syntézy, pozri spôsob h). Pri tejto syntéze sú východiskové materiály alkylhalogenidy získané tak, ako je opísané vyššie pre východiskové materiály pre spôsob a). Ochranná skupina pre 5-karboxyizoxazolovú skupinu je výhodne 2-oxazolinová skupina pripravená zo zodpovedajúceho 5-kyanoizoxazolu (W095/12587, A1) pomocou kondenzácie s aminoalkoholom.

Soli látok podľa tohto vynálezu sa ľahko pripravujú pomocou spôsobov dobre známych v tomto odbore, t.j. pomocou reagovania látky s buď ekvivalentným množstvom kyseliny alebo zásady v rozpúšťadle miešateľnom s vodou, ako je napríklad acetón alebo etanol, s izolovaním soli pomocou skoncentrovania a ochladenia, alebo pomocou reagovania s prebytkom kyseliny alebo zásady v rozpúšťadle nemiešateľnom s vodou, ako je napríklad etyléter alebo chloroform, pričom sa požadovaná soľ oddelí priamo. Tieto soli sa môžu tiež pripraviť pomocou klasickej metódy podvojného rozkladu príslušných solí.

Tieto látky so všeobecným Vzorcom I a ich farmaceuticky prijateľné kyslé adičné soli sa môžu podávať akýmkoľvek vhodným spôsobom, napríklad orálne alebo parenterálne, a látky môžu byť prítomné v akejkoľvek vhodnej forme pre takéto podávanie, napríklad vo forme tabliet, kapsúl, práškov, sirupov alebo roztokov alebo disperzií pre injekcie.

Účinná denná dávka látky so všeobecným Vzorcom I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli je od 10 µg/kg do 50 mg/kg telesnej hmotnosti.

#### Príklady uskutočnenia vynálezu

Vynález je ďalej ilustrovaný pomocou príkladov, ktoré nemôžu žiadnym spôsobom byť zostavené ako obmedzenie vynálezu.

Všetky teploty topenia sa určili na prístroji Büchi SMP-20 a sú nekorigované. <sup>1</sup>H NMR a <sup>13</sup>C NMR spektrá sa zaznamenali na spektrometri Bruker 250 MHz

(250,13 MHz pre  $^1\text{H}$  NMR a 62,90 MHz pre  $^{13}\text{C}$  NMR) za použitia TMS ako interného štandardu, ak to nie je určené inak.

Hmotnostné spektrá sa získali na Quattro MS-MS systéme z VG Biotech, Fisons Instruments spojenom s HP 1050 modulárnom HPLC systéme. 20 až 50  $\mu\text{l}$  vzorky (10  $\mu\text{g/ml}$ ) rozpustené v zmesi 1% hmotnostné kyseliny octovej v zmesi acetonitril/voda = 1:1 alebo v zmesi acetonitril/voda/vodný roztok amoniaku (25%) = 25:25:1 (zwitterióny), sa zaviedli pomocou autosamplera pri prietoku 30  $\mu\text{l}/\text{min}$  do elektrosprejového iónového zdroja. Spektrá sa zaznamenali za štandardných podmienok, čím sa získali informácie o molekulovej hmotnosti ((M+H) $^+$ ) alebo ((M-H)). Pozadie sa odčítalo.

Analytická HPLC sa uskutočnila na kolóne 150 x 4,6 minút Lichrocart 250-4 (Merck) eluovanej pri 35  $^{\circ}\text{C}$  s 1 ml/min zmesi metanol/0,01 mol/l octan amónny, pH 8 = 3:2. Použitá inštrumentácia pozostávala z L6200 HPLC čerpadla, L5025 termostatu kolóny a L4000A UV-VIS detektora (nastavený na 230 nm). Diastereoméne čistoty vyjadrené ako diastereomérený exces (de) sa počítali z plôch pík.

Chirálna HPLC analýza sa uskutočnila na kolóne 150 x 4,6 minút Sumichiral OA-5000 eluovanej pri laboratórnej teplote s 1 ml/min 5 mmol/l  $\text{CuSO}_4$  (aq). Použitá inštrumentácia pozostávala z AS 2000 autosamplera, L6200 HPLC čerpadla, T6300 termostatu kolóny, L4250 UV-VIS detektora (nastavený na 240 nm), a D 6000 rozhranie počítača, všetko od Merck-Hitachi. Enantioméne čistoty vyjadrené ako enantiomérený exces (ee) sa počítali z plôch pík.

#### Príklad 1

Kyselina (RS)-2-amino-3-(5-karboxy-3-metoxizoxazol-4-yl)propiónová, hydrát  
(Látka 1)

#### 1) Kyselina 3-hydroxy-4-metylizoxazol-5-karboxylová

Kyselina 3-etoxy-4-metylizoxazol-5-karboxylová (15 g, 88 mmol) a roztok 47 % hmotnostných HBr (aq) (150 ml) sa varila pod refluxom počas 6 hodín. Roztok sa



ochladil a kryštalická látka z názvu tohto odstavca sa oddelila pomocou filtrácie (8,7 g, 69 %): t.t. 257 až 259 °C. Do kyslého filtrátu sa pridala voda (100 ml) a extrahoval sa s dietyléterom (6 x 400 ml). Organické extrakty sa premývali so soľankou (100 ml), vysušili sa ( $\text{MgSO}_4$ ) a skoncentrovali sa vo vákuu, čím poskytli surovú látku z názvu tohto odstavca (3,0 g, 24 %). Celkový výtťažok 93 %. Zmes z dvoch syntéz sa použila v nasledujúcom kroku.

## 2) Etyl-3-hydroxy-4-metylizoxazol-5-karboxylát

Kyselina 3-Hydroxy-4-metylizoxazol-5-karboxylová (6,0 g, 42 mmol) a nasýtený roztok HCl v EtOH (110 ml) sa varila pod refluxom počas 4 hodín. Roztok sa skoncentroval vo vákuu a zvyšok sa rozpustil v EtOAc, vysušil sa ( $\text{MgSO}_4$ ) a odparil sa vo vákuu, čím poskytol surovú látku z názvu tohto odstavca (7,2 g, 100 %). Malá vzorka sa rekryštalizovala (EtOAc/heptán), čím poskytla bezfarebné kryštály: t.t. 133 až 134 °C. Surový produkt sa použil v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

## 3) Etyl-3-metoxo-4-metylizoxazol-5-karboxylát

Zmes etyl-3-hydroxy-4-metylizoxazol-5-karboxylátu (1,0 g, 5,8 mmol), metyljodidu (0,4 ml, 5,8 mmol) a  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,6 g, 11,7 mmol) v DMF (40 ml) sa zahrievala pri 40 °C počas 1 hodiny. Zmes sa naliala na zmes ľad/voda (100 ml) a extrahovala sa s dietyléterom (3 x 100 ml). Organické extrakty sa premývali s vodou (2 x 50 ml), soľankou (50 ml), vysušili sa ( $\text{MgSO}_4$ ) a skoncentrovali sa za vákua (0,8 g, 74 %). Postup sa opakoval, čím sa získal surový produkt ekvivalentný 17,5 mmol východiskového materiálu, ktorý sa podrobil rýchlej chromatografii (silikagél, eluent: dichlórmetán/dietyléter = 9:1), čím poskytol surovú látku z názvu tohto odstavca ako žltý olej (1,4 g, 43 %), ktorý sa použil v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

## 4) Etyl-4-(brómmetyl)-3-metoxoizoxazol-5-karboxylát

Etyl-3-metoxo-4-metylizoxazol-5-karboxylát (1,3 g, 7,0 mmol), NBS (1,4 g, 7,9 mmol), dibenzoylperoxid (katalytické množstvo) a tetrachlórmetán (40 ml) sa

varil pod refluxom počas 10 hodín. Zmes sa ochladila, prefiltrovala a skoncentrovala sa vo vákuu, čím poskytla surovú látku z názvu tohto odstavca ako žltý olej (1,8 g, 97 %). Surový produkt sa použil v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

5) Etyl-2-acetamido-2-(etoxykarbonyl)-3-[5-(etoxykarbonyl)-3-metoxyizoxazol-4-yl]-propionát

Zmes dietylacetamidomalonátu (1,6 g, 7,4 mmol) a terc.butoxidu draselného (0,9 g, 8,0 mmol) v N-metylpyrolidón (30 ml) sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 30 minút. Pridal sa etyl-4-(brómmetyl)-3-metoxyizoxazol-5-karboxylát (1,8 g, 6,8 mmol) v N-metylpyrolidóne (10 ml) (teplota 22 až 28 °C) a výsledná zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 1,5 hodiny. Reakčná zmes sa naliala na zmes ľad/voda (100 ml) a vodná fáza sa extrahovala s EtOAc (3 x 150 ml). Organické extrakty sa premývali s vodným roztokom terc.butoxidu draselného, vodou (100 ml) a soľankou (100 ml), vysušili sa (MgSO<sub>4</sub>) a skoncentrovali sa vo vákuu. Rýchla chromatografia (silikagél, eluent: EtOAc/heptán = 1:1) poskytla surovú látku z názvu tohto odstavca (1,8 g, 66 %). Malá vzorka sa rekrystalizovala (EtOAc/heptán), čím poskytla bezfarebné kryštály: t.t. 78 až 80 °C. Surový produkt sa použil v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

6) Kyselina (RS)-2-amino-3-(5-karboxy-3-metoxyizoxazol-4-yl)propiónová, hydrát  
(Látka 1)

Suspenzia etyl-2-acetamido-2-(etoxykarbonyl)-3-[5-(etoxykarbonyl)-3-metoxyizoxazol-4-yl]propionátu (1,2 g, 3,0 mmol) v 0,5 mol/l HCl (100 ml) sa varila pod refluxom počas 48 hodín. Zmes sa ochladila, premyla sa s dichlórmetánom (100 ml) a dietyléterom (2 x 100 ml), prefiltrovala a skoncentrovala sa vo vákuu. Pridala sa voda (5 ml) a pH sa nastavilo na hodnotu asi 3 pridaním NaOH (0,1 mol/l a 1 mol/l). Vodná fáza sa zmenšila vo vákuu (2 ml) a zrazenina sa oddelila pomocou filtrácie. Zrazenina sa premiešavala s vodou (2 ml) pri laboratórnej teplote počas 24 hodín, čím po filtrácii poskytla Látku 1 (70 mg, 10 %): t.t. 222 až 225 °C (rozklad); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,88 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H), 3,85 - 3,96 (m, 1H), 3,90 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR

(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  22,70, 52,38, 57,32, 103,25, 159,43, 165,95, 170,66 (2 C); MS ((M+H)<sup>+</sup>)  $m/z$  231, Anal. (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>·0,25H<sub>2</sub>O) vypočítané, C 40,94, H 4,51, N 11,94; nájdené, C 41,01, H 4,37, N 11,91.

Nasledujúce látky boli pripravené podobným spôsobom:

Kyselina (RS)-2-Amino-3-(5-karboxy-3-etoxyizoxazol-4-yl)propiónová (Látka 2).

T.t. 238 až 240 °C (rozklad); <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,34 (t, 3H), 2,90 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,23 (q, 2H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14,46, 22,41, 51,89, 65,63, 103,34, 159,22, 164,97, 169,75, 170,40; MS ((M+H)<sup>+</sup>)  $m/z$  245, Anal. (C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>) vypočítané, C 44,27, H 4,95, N 11,47; nájdené, C 44,10, H 4,92, N 11,34.

Kyselina (RS)-2-Amino-3-(5-karboxy-3-izopropoxyizoxazol-4-yl)propiónová (Látka 3).

T.t. 242 až 243 °C (rozklad); <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,32 (dd, 6H), 2,88 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,79 (h, 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  21,57, 21,77, 22,35, 51,82, 73,13, 103,56, 159,22, 164,91, 169,08, 170,36; MS ((M+H)<sup>+</sup>)  $m/z$  259, Anal. (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>) vypočítané, C 46,51, H 5,46, N 10,85; nájdené, C 46,37, H 5,46, N 10,83.

Kyselina (RS)-2-Amino-3-(5-karboxy-3-hydroxyizoxazol-4-yl)propiónová, hydrát (Látka 4)

T.t. 175 až 177 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,00 (d, 2H), 3,88 (t, 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  23,07, 52,07, 105,84, 159,41, 162,11, 169,89, 170,78; MS ((M+H)<sup>+</sup>)  $m/z$  217, Anal. (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>·0,25H<sub>2</sub>O) vypočítané, C 38,10, H 3,88, N 12,70; nájdené, C 37,72, H 3,98, N 12,52.

## Príklad 2

Kyselina (RS)-2-Amino-3-(5-karboxy-2,3-dihydro-2-metyl-3-oxoizoxazol-4-yl)-propiónová, hydrát (Látka 5)

Etyl-2,3-dihydro-2,4-dimetyl-3-oxoizoxazol-5-karboxylát

Zmes etyl-3-hydroxy-4-metylizoxazol-5-karboxylát (2,0 g, 11,7 mmol) a  $K_2CO_3$  (4,0 g, 29 mmol) v etanole (50 ml) sa zahrievala pri 40 °C celkovo počas 26 hodín. Pridal sa metyljodid (0,8 ml, 13 mmol) po 1 hodine a ďalšie 3 razy počas nasledujúcich 25 hodín. Roztok sa prefiltraval a odparil vo vákuu (podľa  $^1H$  NMR sa získala 1:1 zmes látky z názvu tohto odstavca a etyl-3-metoxo-4-metylizoxazol-5-karboxylátu). Rýchla chromatografia (silikagél, eluent: dichlórmetán/dietyléter = 9:1 potom 1:1) poskytla etyl-3-metoxo-4-metylizoxazol-5-karboxylát ako žltý olej (0,40 g, 18 %) a látku z názvu tohto odstavca (0,45 g, 21%). Malá vzorka posledne menovanej látky sa rekryštalizovala (EtOAc/heptán), čím poskytla bezfarebné kryštály: t.t. 64 až 65 °C. Surová látka z názvu tohto odstavca sa použila v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

Kyselina (RS)-2-amino-3-(5-karboxy-2,3-dihydro-2-metyl-3-oxoizoxazol-4-yl)propiónová, hydrát (Látka 5)

Látka z názvu tohto odstavca sa získala pomocou procesov analogických k procesom z krokov 2) až 6) z Príkladu 1 použitím produktu z 1) vyššie (70 mg, bezfarebné kryštály, 72 %). t.t. 211 až 212 °C (rozklad);  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,87 (dd, 1H), 2,97 (dd, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,92 (dd, 1H);  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  23,10, 32,32,51,79, 106,51, 158,59, 162,37, 166,64, 170,35; MS ((M+H) $^+$ ) m/z 231, Anal. ( $C_8H_{10}N_2O_6 \cdot 0,25H_2O$ ) vypočítané, C 40,94, H 4,51, N 11,94; nájdené, C 40,93, H 4,55, N 11,71.

Nasledujúca látka bola pripravená podobným spôsobom:

Kyselina (RS)-2-amino-3-(5-karboxy-2-etyl-2,3-dihydro-3-oxo-izoxazol-4-yl)propiónová, Monohydrát (Látka 6).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 1,4-dioxán  $\delta$  3,70)  $\delta$  1,28 (t, 3H), 3,19 (d, 2H), 4,01 (q, 2H), 4,18 (t, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 1,4-dioxán  $\delta$  67,40)  $\delta$  12,87, 23,85, 42,31, 53,27, 110,57, 159,88, 162,65, 166,67, 172,55; MS ((M+H) $^+$ ) m/z 245, Anal. ( $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) vypočítané, C 41,22, H 5,38, N 10,68; nájdené, C 41,28, H 4,74, N 10,27.

### Príklad 3

Kyselina (S)-2-Amino-3-(5-karboxy-3-etoxyizoxazol-4-yl)propiónová (Látka (S)-2)

Kyselina (R)-2-Amino-3-(5-karboxy-3-etoxyizoxazol-4-yl)propiónová (Látka (R)-2)

#### 1) 5-(4,5-Dihydro-4,4-dimetyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-etoxy-4-metylizoxazol

3-Etoxy-4-metylizoxazol-5-karbonitrile (2,6 g, 17,1 mmol), 5,4 mol/l NaOMe v MeOH (0,6 ml, 3,4 mmol) a EtOH (80 ml) sa premiešaval pri laboratórnej teplote počas 30 minút. Pridala sa kyselina octová (2,2 ml, 39,3 mmol) a 2-amino-2-metylpropan-1-ol (1,8 ml, 18,8 mmol) a výsledná zmes sa varila pod refluxom počas 20 hodín. Reakčná zmes sa ochladila, pridala sa voda (100 ml) a extrahovala sa s EtOAc (3 x 100 ml). Organické extrakty sa premývali s 1 mol/l NaOH (50 ml), soľankou, vysušili sa ( $\text{MgSO}_4$ ) a odparili sa vo vákuu. Zvyšok sa rozpustil v EtOH (60 ml), pridal sa roztok KOH (1,8 g, 32 mmol) vo vode (12 ml). Zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 20 hodín. EtOH sa odstránil vo vákuu. Pridala sa voda (80 ml) a vodná fáza sa extrahovala s EtOAc (3 x 100 ml). Organické extrakty sa premývali so soľankou, vysušili sa ( $\text{MgSO}_4$ ) a odparili sa vo vákuu. Rýchla chromatografia (silikagél, eluent: EtOAc/heptán/trietylamín = 75:25:1) poskytla surovú látku z názvu tohto odstavca ako žltý olej (2,0 g, 52 %)

#### 2) 4-(Brómmetyl)-5-(4,5-dihydro-4,4-dimetyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-eroxyizoxazol

5-(4,5-Dihydro-4,4-dimetyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-etoxy-4-metylizoxazol (2,0 g, 8,9 mmol), NBS (1,75 g, 9,8 mmol) a chlorid uhličitý (150 ml) sa varili pod refluxom počas 5 hodín. Zmes sa ochladila, prefiltrovala a skoncentrovala sa vo vákuu.

Rýchla chromatografia (silikagél, eluent: toluén/EtOAc/trietylamín = 100:10:1) poskytla látku z názvu tohto odstavca ako žltý olej (2,0 g, 74 %).

3) (2S,5R)-2,5-Dihydro-2-[[5-(4,5-dihydro-4,4-dimetyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-etoxyizoxazol-4-yl]metyl]-5-izopropyl-3,6-dimetoxypyrazín a (2R,2R)-2,5-Dihydro-2-[[5-(4,5-dihydro-4,4-dimetyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-etoxyizoxazol-4-yl]metyl]-5-izopropyl-3,6-dimetoxypyrazín

1,6 mol/l roztok butyllítia v hexáne (1,9 ml, 3,0 mmol) sa pridal do vopred ochladeného (-78 °C) roztoku (2R)-(-)-2,5-dihydro-2-izopropyl-3,6-dimetoxypyrazínu (0,5 ml, 2,8 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (8 ml). Premiešavanie pokračovalo pri -78 °C počas 10 minút, pridal sa 4-(brómmetyl)-5-(4,5-dihydro-4,4-dimetyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-etoxyizoxazol (0,85 g, 2,8 mmol) rozpustený v tetrahydrofuráne (5 ml) a výsledná zmes sa premiešavala pri -78 °C počas 4,5 hodiny. Reakčná zmes sa ponechala zahriať sa na laboratórnu teplotu a skoncentrovala sa vo vákuu. Zvyšok sa rozpustil v dietyléteri (40 ml) a vylial sa na zmes ľad/voda (40 ml). Vrstvy sa oddelili a vodná fáza sa extrahovala s dietyléterom (2 x 40 ml). Organické extrakty sa premývali so soľankou, vysušili sa (MgSO<sub>4</sub>) a skoncentrovali sa vo vákuu. Rýchla chromatografia (silikagél, eluent: heptán/EtOAc = 3:1) poskytla (2S,5R)-látku z názvu tohto odstavca ako žltý olej (0,65 g, 57%): de = 99,2% (retenčný čas asi 38 minút). Ďalšia elúcia poskytla surovú (2R,5R)-látku z názvu tohto odstavca ako žltý olej (38 mg, 3 %)

4) (2R,5S)-2,5-Dihydro-2-[[5-(4,5-dihydro-4,4-dimetyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-etoxyizoxazol-4-yl]metyl]-5-izopropyl-3,6-dimetoxypyrazín a (2S,5S)-2,5-dihydro-2-[[5-(4,5-dihydro-4,4-dimetyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-etoxyizoxazol-4-yl]metyl]-5-izopropyl-3,6-dimetoxypyrazín

Látka z názvu tohto odstavca sa získala pomocou postupu, ako je opísané v kroku 3) vyššie, použitím (2S)-(+)-2,5-dihydro-2-izopropyl-3,6-dimetoxypyrazínu ako východiskového materiálu. Rýchla chromatografia (silikagél, eluent: heptán/EtOAc = 3:1) poskytla (2R,5S)-látku z názvu tohto odstavca ako žltý olej (0,8 g, 54 %): de

>99,2% (retenčný čas asi 38 minút). Ďalšia elúcia poskytla surovú (2S,5S)-látku z názvu tohto odstavca ako žltý olej (60 mg, 4 %).

5) Kyselina (S)-2-Amino-3-(5-karboxy-3-etoxyizoxazol-4-yl)propiónová (Látka (S)-2)

Suspenzia (2S,5R)-2,5-dihydro-2-[[5-(4,5-dihydro-4,4-dimetyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-etoxyizoxazol-4-yl]metyl]-5-izopropyl-3,6-dimetoxypyrazínu (0,6 g, 1,5 mmol) v 1 mol/l kyseline trifluóroctovej (200 ml) sa varila pod refluxom počas 5 hodín. Reakčná zmes sa skoncentrovala vo vákuu (2 ml), zvyšok sa rozpustil vo vode (50 ml) a premyla sa s EtOAc (3 x 50 ml). Vodná fáza sa prefiltrovala, odparila sa vo vákuu do sucha a zvyšok sa opracoval s vodou (10 ml). Zrazenina, ktorá sa vytvorila, sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 24 hodín, oddelila sa pomocou filtrácie a rekryštalizovala sa (voda), čím poskytla látku (S)-2 ako bezfarebné kryštály (0,12 g, 33 %): t.t. 259 až 261 °C (rozklad); ee >99% (retenčný čas asi 30 minút); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,34 (t, 3H), 2,90 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,23 (q, 2H); MS ((M+H)<sup>+</sup>) m/z 245, Anal. (C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>) vypočítané, C 44,27, H 4,95, N 11,47; nájdené, C 44,45, H 4,96, N 11,46.

6) Kyselina (R)-2-Amino-3-(5-karboxy-3-etoxyizoxazol-4-yl)-propiónová (Látka (R)-2)

Do premiešavaného roztoku (2R,5S)-2,5-dihydro-2-[[5-(4,5-dihydro-4,4-dimetyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-etoxyizoxazol-4-yl]metyl]-5-izopropyl-3,6-dimetoxypyrazínu (0,6 g, 1,5 mmol) a MeOH (7 ml) sa pridal roztok 0,25 mol/l HCl (74 ml, 7,4 mmol) a výsledná zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 2 hodín. pH sa nastavilo na hodnotu asi 7 pridaním vodného roztoku amoniaku (0,5 mol/l) a MeOH sa odstránil vo vákuu. pH sa nastavilo na hodnotu 8 až 9 pridaním vodného roztoku amoniaku (0,5 mol/l) a vodná fáza sa extrahovala s EtOAc (4 x 50 ml). Organické extrakty sa premývali so soľankou, vysušili sa (MgSO<sub>4</sub>) a skoncentrovali sa vo vákuu. Zvyšok sa suspendoval v 1 mol/l HCl a zmes sa varila pod refluxom počas 4,5 hodiny. Reakčná zmes sa skoncentrovala vo vákuu (2 ml), zvyšok sa rozpustil vo vode (50 ml) a premyl sa s EtOAc (3 x 50 ml). Vodná fáza sa prefiltrovala,

odparila sa vo vákuu do sucha a zvyšok sa opracoval s vodou (10 ml). Zrazenina, ktoré sa vytvorila, sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 2 hodín, oddelila sa pomocou filtrácie a rekryštalizovala sa (voda), čím poskytla látku (*R*)-2 ako bezfarebné kryštály (0,13 g, 36 %): t.t. 258 až 260 °C (rozklad); ee >99% (retenčný čas asi 50 minút); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,34 (t, 3H), 2,90 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,23 (q, 2H); MS ((M+H)<sup>+</sup>) m/z 245, Anal. (C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>) vypočítané, C 44,27, H 4,95, N 11,47; nájdené, C 44,56, H 4,95, N 11,53.

#### Príklad 4

Kyselina (RS)-2-amino-3-[3-etoxy-5-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)izoxazol-4-yl]propiónová, hydrát (Látka 7)

#### N-[(dimetylamino)metylidén]-3-etoxy-4-metylizoxazol-5-karboxamid

Roztok 3-etoxy-4-metylizoxazol-5-karboxamidu (3,5 g, 21 mmol) v N,N-dimetyl-formamid-dimetylacetále (15 ml) sa premiešaval pri 120 °C počas 15 minút. Po ochladení sa látka z názvu tohto odstavca oddelila ako bezfarebné kryštály (4,2 g, 91 %).

#### 3-(3-Etoxy-4-metylizoxazol-5-yl)-1H-1,2,4-triazol

K roztoku hydrazínhydrátu (0,6 ml, 12,4 mmol) v kyseline octovej (15 ml) sa pridal N-(dimetylamino)metylidén 3-etoxy-4-metylizoxazol-5-karboxamid (1,8 g, 8,0 mmol). Reakčná zmes sa premiešavala pri 90 °C počas 15 minút a potom sa ponechala pri laboratórnej teplote kryštalizovať, čím poskytla čistú látku z názvu tohto odstavca (1,2 g, 77 %): t.t. 194 až 196 °C. Pridala sa voda (40 ml) a vodná fáza sa extrahovala s EtOAc (3 x 30 ml). Organické extrakty sa premyli so soľankou, vysušili sa (MgSO<sub>4</sub>) a skoncentrovali sa vo vákuu, čím poskytli surovú látku z názvu tohto odstavca (0,3 g, 20%). Spojili sa dve dávky.

#### 3-(3-Etoxy-4-metylizoxazol-5-yl)-1-trifenylnetyl-1H-1,2,4-triazol

Do zmesi 3-(3-Etoxy-4-metylizoxazol-5-yl)-1H-1,2,4-triazolu (1,1 g, 5,7



mmol), trietylamínu (2,5 ml, 18 mmol) a DMF (20 ml) sa pridal trifenylmetylchlorid (1,6 g, 5,7 mmol) v DMF (5 ml). Zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 5 hodín a vyliala sa na zmes ľad/voda (260 ml). Vodná fáza sa extrahovala s dietyléterom (3 x 200 ml) a organické extrakty sa premývali s vodným roztokom  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10 % hmotnostných) (200 ml) a soľankou (200 ml). Roztok sa vysušil ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a skoncentroval sa vo vákuu, čím poskytol surovú látku z názvu tohto odstavca (2,5 g). Malá vzorka sa kryštalizovala (EtOAc), čím poskytla samostatný izomér ako bezfarebné kryštály: t.t. 181 až 183 °C. Surový produkt sa použil v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

### 3-[4-(Brómmetyl)-3-etoxyizoxazol-5-yl]-1-trifenylmetyl-1H-1,2,4-triazol

Zmes 3-(3-etoxy-4-metylizoxazol-5-yl)-1-trifenylmetyl-1H-1,2,4-triazolu (2,4 g, 5,5 mmol) a NBS (1,1 g, 6,2 mmol) v chloride uhličitom (150 ml) sa varila pod refluxom počas 3 hodín. Reakčná zmes sa ochladila, prefiltrovala a skoncentrovala sa vo vákuu, čím poskytla surovú látku z názvu tohto odstavca (2,8 g). Surový produkt sa použil v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

### Etyl-2-acetamido-3-[3-etoxy-5-(1-trifenylmetyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)izoxazol-4-yl]-2-(etoxykarbonyl)propionát

Zmes dietylacetamidomalonátu (1,3 g, 6,0 mmol) a terc.butoxidu draselného (0,73 g, 6,5 mmol) v *N*-metylpyrolidóne (30 ml) sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 30 minút. Pridal sa 3-[4-(brómmetyl)-3-etoxyizoxazol-5-yl]-1-trifenylmetyl-1H-1,2,4-triazol (2,8 g, 5,4 mmol) v *N*-metylpyrolidóne (20 ml) (teplota 22 až 28 °C) a výsledná zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 2 hodín. Reakčná zmes sa naliala na zmes ľad/voda (250 ml) a vodná fáza sa extrahovala s EtOAc (3 x 250 ml). Organické extrakty sa premývali s vodným roztokom terc.-butoxidu draselného a soľankou, vysušili sa ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a skoncentrovali sa vo vákuu. Rýchla chromatografia (silikagél, eluent: EtOAc/heptán/trietylamín = 50:50:2) poskytla látku z názvu tohto odstavca (2,2 g, 62 %): t.t. 145 až 149 °C.

Kyselina (RS)-2-amino-3-[3-etoxy-5-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)izoxazol-4-yl]propiónová, hydrát (Látka 7)

Suspenzia etyl-2-acetamido-3-[3-etoxy-5-(1-trifenylnetyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)izoxazol-4-yl]-2-(etoxykarbonyl)propionátu (1,5 g, 2,3 mmol) v 1 mol/l HCl (150 ml) sa varila pod refluxom počas 24 hodín. Roztok sa ochladil, premyl sa s dietyléterom (2 x 150 ml) a dichlórmetánom (150 ml), prefiltraval a skoncentroval sa vo vákuu. Pridala sa voda (5 ml) a pH sa nastavilo na hodnotu asi 3,5 pridaním NaOH (0,1 mol/l a 1 mol/l), čím sa poskytla Látka 7 pomocou filtrácie (0,35 g, 56 %): t.t. 225 až 227 °C (rozklad); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,38 (t, 3H), 2,94 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,58 (dd, 1H), 4,30 (q, 2H), 8,64 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,52, 23,60, 53,30, 65,93, 104,25, 146,18, 150,87, 158,44, 169,47, 170,51; MS ((M+H)<sup>+</sup>) m/z 268, Anal. (C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 0,25H<sub>2</sub>O) vypočítané, C 44,20, H 5,01, N 25,77; nájdené, C 44,42, H 5,29, N 25,52.

#### Príklad 5

Kyselina (RS)-2-Amino-3-[3-etoxy-5-(5-tetrazolyl)izoxazol-4-yl] propiónová (Látka 8)

Bola pripravená pomocou metódy analogickej s metódou z Príkladu 4 z etyl-2-acetamido-3-[3-etoxy-5-(tetrazol-5-yl)izoxazol-4-yl]-2-(etoxykarbonyl)propionátu.

#### Príklad 6

Kyselina (RS)-2-amino-3-(3-benzyloxy-5-karboxyizoxazol-4-yl)propiónová (Látka 9)

Kyselina (RS)-2-amino-3-(5-karboxy-3-hydroxyzoxazol-4-yl)propiónová (3,5 g, 11,8 mmol) a roztok HCl v etanole (50 ml) sa varili pod refluxom počas 2,5 hodiny a odparili sa do sucha vo vákuu, čím poskytli etyl-(RS)-2-amino-3-(5-etoxykarbonyl-3-hydroxyzoxazol-4-yl)propionát (4,15 g, 100 %).

Zmes di-terc.butylidikarbonátu (3,1 g, 14 mmol), trietylamínu (3,8 g, 37 mmol) a 1,4-dioxánu (15 ml) sa pridala k roztoku etyl-(RS)-2-amino-3-(5-etoxykarbonyl-3-hydroxyzoxazol-4-yl)propionátu (4,15 g, 11,7 mmol) v zmesi voda/1,4-

dioxán (1:1) (50 ml) a výsledná zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 16 hodín. 1,4-dioxán sa odparil vo vákuu a vodná fáza sa okyslila so zriedeným vodným roztokom HCl. Vodná fáza sa extrahovala s etylacetátom a organické extrakty sa premyli s vodou, soľankou, vysušili sa ( $MgSO_4$ ) a skoncentrovali sa vo vákuu. Rýchla chromatografia ( $SiO_2$ , eluent: heptán/etylacetát/ kyselina octová(1:1, 4 %)) poskytla etyl-(RS)-2-terc.butoxykarbonylamino-3-(5-etoxykarbonyl-3-hydroxy-izoxazol-4-yl)propionát ako olej (4,1 g, 92 %).

Zmes etyl-(RS)-2-terc.butoxykarbonylamino-3-(5-etoxykarbonyl-3-hydroxy-izoxazol-4-yl)propionátu (3,2 g, 8,6 mmol),  $K_2CO_3$  (2,4 g, 17,2 mmol) v acetóne (40 ml) sa zahrievala na teplotu refluxu. Pridal sa benzylbromid (2,2 g, 12,9 mmol) a zmes sa varila pod refluxom počas 1,5 hodiny. Skoncentrovala sa vo vákuu a podrobila sa rýchlej chromatografii ( $SiO_2$ , eluent: heptán/etylacetát (2:1)), čím poskytla etyl-(RS)-2-[(terc.butoxykarbonyl)amino]-3-[3-benzyloxy-5-(etoxykarbonyl)-izoxazol-4-yl]propionát (1,64 g, 41 %) a etyl-(RS)-2-[(terc.butoxykarbonyl)amino]-3-(2-benzyl-5-etoxykarbonyl-2,3-dihydro-3-oxoizoxazol-4-yl)propionát (0,7 g, 18 %).

Zmes etyl-(RS)-2-[(terc.butoxykarbonyl)amino]-3-[3-benzyloxy-5-(etoxykarbonyl)izoxazol-4-yl]propionátu (0,65 mg, 14 mmol) a 1 mol/l NaOH (50 ml) sa varila pod refluxom počas 16 hodín. Zmes sa ochladila (5 °C), okyslila sa zriedeným vodným roztokom HCl a skoncentrovala sa za vákua. Zvyšok sa rekryštalizoval z vody, čím poskytol kyselinu (RS)-2-amino-3-(3-benzyloxy-5-karboxyizoxazol-4-yl)propionovú (0,1 g, 23 %): t.t. 209 až 211 °C (rozklad);  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  2,95 (dd, 1H), 3,05 (dd, 1H), 3,99 (t, 1H), 5,26 (s, 2H), 7,31 - 7,52 (m, 5 H); MS ((M+H)<sup>+</sup>) m/z 307, Anal. vypočítané, C 54,89, H 4,62, N 9,5; nájdené, C 54,31, H 4,56, N 8,97.

Nasledujúce látky boli pripravené podobným spôsobom:

Kyselina (RS)-2-amino-3-(3-propoxy-5-karboxyizoxazol-4-yl)propionová (Látka 10)  
T.t.. 250 až 251 °C (rozklad).  $^1H$  NMR ( $D_2O$ , dioxán, 1 mol/l NaOD)  $\delta$  0,95 (t, 3H), 1,76 (se, 2H), 2,78 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 3,42 (dd, 1H), 4,17 (t, 2H).  $^{13}C$  NMR  $\delta$

12,3, 24,4, 29,8, 58,3, 74,9, 111,5, 164,3, 166,6, 173,9, 184,8, MS ((M+H)<sup>+</sup>) m/z 259, Anal. vypočítané, C 46,51, H 5,46, N 10,85; nájdené C 46,43, H 5,41, N 10,54.

Kyselina (RS)-2-amino-3-(3-butoxy-5-karboxyizoxazol-4-yl)propiónová (Látka 11)

T.t. 238 až 240 °C (rozklad). <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, dioxán, 1 mol/l NaOD) δ 0,95 (t, 3H), 1,43 (se, 2H), 1,76 (qui, 2H), 2,8 (dd, 1H), 2,91 (dd, 1H), 3,44 (dd, 1H), 4,25 (t, 2H). <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, dioxán, 1 mol/l NaOD) δ 13,79, 19,30, 27,90, 31,03, 56,39, 71,27, 109,65, 162,39, 164,72, 172,02, 182,92, MS ((M+H)<sup>+</sup>) m/z 273, Anal. vypočítané. C 48,53, H 5,92, N 10,29; nájdené, C 48,80, H 5,99, N 10,34.

Kyselina (RS)-2-amino-3-(3-alyloxy-5-karboxyizoxazol-4-yl)propiónová (Látka 12)

T.t. 239 až 240 °C (rozklad). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,93 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,73 (d, 2H), 5,29 (dd, 1H), 5,44 (dd, 1H), 6,05 (dq, 1H).

Naviac sa podobne pripravili nasledujúce látky:

Kyselina (RS)-2-amino-3-[3-(trans-2-buténoxy)-5-karboxyizoxazol-4-yl]propiónová

Kyselina (RS)-2-amino-3-[3-(metyl-2-buténoxy)-5-karboxyizoxazol-4-yl]propiónová

#### Príklad 7

Kyselina (RS)-2-amino-3-(2-benzyl-5-karboxy-2,3-dihydro-3-oxoizoxazol-4-yl)-propiónová, hydrochlorid, monohydrát (Látka 13)

Zmes etyl-(RS)-2-[(terc.butoxykarbonyl)amino]-3-(2-benzyl-5-etoxykarbonyl-2,3-dihydro-3-oxoizoxazol-4-yl)propionátu (0,9 g, 1,9 mmol) a 1 mol/l HCl sa varila pod refluxom počas 5 hodín. Zmes sa odparila vo vákuu do sucha (0,56 g, 80 %): t.t. 146 až 148 °C (rozklad); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,08 (dd, 1H), 3,19 (dd, 1H), 4,17 (široký s, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,24 - 7,45 (m, 5H); MS ((M+H)<sup>+</sup>) m/z 307, Anal. vypočítané, C 46,60, H 4,76, N 7,77; nájdené, C 46,88, H 4,81, N 7,96.

#### Príklad 8

Benzyl-(RS)-2-amino-3-(5-benzyloxykarbonyl-3-etoxyizoxazol-4-yl)propionát, Hydrochlorid (Látka 14)

Zmes di-terc.butyldikarbonátu (1,1 g, 4,9 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (1,1, g, 13 mmol) a 1,4-dioxánu (3 ml) sa pridala k roztoku kyseliny (RS)-2-amino-3-(5-karboxy-3-etoxyizoxazol-4-yl)propiónovej (1,0 g, 4,1 mmol) v zmesi voda/1,4-dioxán (1:1) (10 ml), a výsledná zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 16 hodín. 1,4-dioxán sa odparil vo vákuu, a vodná fáza sa okyslila so zriedeným vodným roztokom HCl. Vodná fáza sa extrahovala s etylacetátom a organické extrakty sa premyli s vodou a soľankou. Vysušili sa (MgSO<sub>4</sub>), skoncentrovali sa vo vákuu a podrobili sa rýchlej chromatografii (SiO<sub>2</sub>, eluent: etylacetát/etanol/kyselina octová (3:1, 4 %)), čím poskytli kyselinu (RS)-2-[(terc.butoxykarbonyl)amino]-3-(5-karboxy-3-etoxyizoxazol-4-yl)propiónovú (1,4 g, 100 %).

Zmes kyseliny (RS)-2-[(terc.butoxykarbonyl)amino]-3-(5-karboxy-3-etoxyizoxazol-4-yl)propiónovej (1,4 g, 4,1 mmol), benzylbromidu (1,4 g, 8,2 mmol) v zmesi benzén/tetrahydrofurán (4:1) sa pridala k 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-énu (1,3 g, 8,6 mmol) a výsledná zmes sa varila pod refluxom počas 3 hodín. Zmes sa prefiltrovala a odparila sa vo vákuu. Rýchla chromatografia (SiO<sub>2</sub>, eluent: etylacetát/heptán (1:3)) poskytla benzyl-(RS)-2-[(terc.butoxykarbonyl)amino]-3-(5-benzyloxykarbonyl-3-etoxy-izoxazol-4-yl)propionát ako olej (1,9 g, 86 %).

Zmes benzyl-(RS)-2-[(terc.butoxykarbonyl)amino]-3-(5-benzyloxykarbonyl-3-etoxy-izoxazol-4-yl)propionátu (1,9 g, 3,6 mmol) a nasýteného roztoku HCl v dietyl-éteri (40 ml) sa varila pod refluxom počas 2 hodín. Vytvorené kryštály sa oddelili pomocou filtrácie, premiešavali sa s etylacetátom a oddelili sa pomocou filtrácie (0,53 g, 32 %): t.t. 142 až 144 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,32 (t, 3H), 3,17 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 4,17 - 4,32 (m, 3H), 5,09 (dd, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,24 - 7,53 (m, 10H); MS ((M+H)<sup>+</sup>) m/z 425, Anal. vypočítané, C 59,93, H 5,48, N 6,08; nájdené, C 59,70, H 5,49, N 6,26.

#### Príklad 9

Etyl-(RS)-2-amino-3-(3-etoxy-5-etoxykarbonylizoxazol-4-yl)propionát, šťaveľan  
(Látka 15)

Zmes kyseliny (RS)-2-amino-3-(5-karboxy-3-etoxyizoxazol-4-yl)propiónovej (2,0 g, 8,2 mmol) a roztoku HCl v etanole (35 ml) sa varila pod refluxom počas 3 hodín, čím poskytla etyl-(RS)-2-amino-3-(5-karboxy-3-etoxyizoxazol-4-yl)propionát. K etyl-(RS)-2-amino-3-(5-karboxy-3-etoxyizoxazol-4-yl)propionátu (0,6 g) sa pridal zriedený roztok NaOH a vodná fáza sa extrahovala s etylacetátom. Organické extrakty sa premývali so soľankou, vysušili sa ( $\text{MgSO}_4$ ), prefiltrovali a odparili sa do sucha vo vákuu. Zvyšok sa rozpustil v acetóne (6 ml) a pridal sa roztok kyseliny šťaveľovej (0,14 g, 1,6 mmol) v acetóne (6 ml) a vytvorená zrazenina sa oddelila pomocou filtrácie (110 mg, 10 %): t.t. 159 až 161 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,11 (t, 3H), 1,32 (t, 3H), 1,36 (t, 3H), 3,02 (dd, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,98 - 4,16 (m, 3H) 4,32 (q, 2H), 4,37 (q, 2H); MS  $((\text{M}+\text{H})^+)$   $m/z$  301, Anal. vypočítané, C 46,15, H 5,69, N 7,18; nájdené, C 46,38, H 5,69, N 7,36.

#### Príklad 10

Butyl-(RS)-2-amino-3-(5-butoxykarbonyl-3-etoxyizoxazol-4-yl)propionát, šťaveľan  
(Látka 16)

Táto látka sa získala podobným spôsobom, ako je opísané v Príklade 9, použitím roztoku HCl v butanole. t.t. 120 až 121 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,84 (t, 3H), 0,92 (t, 3H), 1,14 - 1,31 (m, 2H), 1,31 - 1,51 (m, 4H), 1,37 (t, 3H) 1,62 - 1,75 (m, 2H), 3,01 (dd, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,98 - 4,09 (m, 3H), 4,16 - 4,36 (m, 4 H); MS  $((\text{M}+\text{H})^+)$   $m/z$  357, Anal. vypočítané, C 51,11, H 6,79, N 6,28; nájdené, C 51,06, H 6,82, N 6,35.

#### Príklad 11

Kyselina [4-(2-amino-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)aminometyl]-3-etoxyizoxazol-5-karboxylová (Látka 17)

#### Etyl-3-etoxy-4-metylizoxazol-5-karboxylát

Acetylchlorid (25 ml, 0,35 mol) sa pridal k EtOH (250 ml) pri 0 °C a roztok sa premiešaval pri 0 °C počas 20 minút. Pridal sa roztok kyseliny 3-etoxy-4-metylizoxazol-5-karboxylovej (WO95/12587, A1) (18 g, 0,10 mol) v EtOH (20 ml) a výsledná zmes sa varila pod refluxom počas 4 hodín. Zmes sa ochladila, pridal sa NaHCO<sub>3</sub> (200 ml) a extrahovala sa s dietyléterom (3 x 300 ml). Organické extrakty sa vysušili (MgSO<sub>4</sub>) a skoncentrovali sa vo vákuu, čím poskytli surovú látku z názvu tohto odstavca (18 g 86 %).

#### Etyl-4-Brómmetyl-3-etoxyizoxazol-5-karboxylát

Etyl-3-etoxy-4-metylizoxazol-5-karboxylát (18 g, 91 mmol), NBS (17,5 g, 100 mmol), dibenzoylperoxid (1 g, 4,1 mmol) v chloride uhličitom (500 ml) sa varili pod refluxom počas 16 hodín. Zmes sa ochladila, prefiltrovala a skoncentrovala sa vo vákuu, čím poskytla surovú látku z názvu tohto odstavca (24,5 g, 97 %).

#### Etyl-3-etoxy-4-ftalimidometylizoxazol-5-karboxylát

Roztok etyl-4-brómmetyl-3-etoxyizoxazol-5-karboxylátu (5 g, 17,9 mmol) v DMF (85 ml) sa pridal k suspenzii ftalimidu draselného (3,6 g, 19,7 mmol) v DMF (125 ml) pri 90 °C. Výsledná zmes sa premiešavala pri 90 °C počas 40 minút, potom sa ochladila a skoncentrovala sa vo vákuu. Pridala sa voda (250 ml) a vodná fáza sa extrahovala s dietyléterom (2 x 200 ml). Organické extrakty sa vysušili (MgSO<sub>4</sub>) a skoncentrovali sa vo vákuu, čím poskytli surový produkt, ktorý sa rekrystalizoval (EtOH), čím poskytol látku z názvu tohto odstavca (3,70 g, 60 %): t.t. 93 až 94 °C.

#### Kyselina 4-aminometyl-3-etoxyizoxazol-5-karboxylová, hydrochlorid

Roztok etyl-3-etoxy-4-ftalimidometylizoxazol-5-karboxylátu v 1 mol/l NaOH

sa varil pod refluxom počas 45 minút. Zmes sa ochladila, pridala sa koncentrovaná HCl a extrahovala sa s dietyléterom (3 x 400 ml). Organické extrakty sa skoncentrovali vo vákuu, pridala sa roztok 1 mol/l HCl (600 ml) a zmes sa varila pod refluxom počas 1 hodiny. Po ochladení sa zmes premyla s dietyléterom (3 x 600 ml) a skoncentrovala sa vo vákuu, čím poskytla surový produkt, ktorý sa rekryštalizoval (kyselina octová), čím poskytol látku z názvu tohto odstavca (1,5 g, 82 %): t.t. 215 až 216 °C (rozklad).

Kyselina [4-(2-amino-3,4-dioxocyklobut-1-en-1-yl)aminometyl]-3-etoxyizoxazol-5-karboxylová

K roztoku hydrochloridu kyseliny 4-aminometyl-3-etoxyizoxazol-5-karboxylovej (1,2 g, 5,4 mmol) a 3-amino-4-etoxy-cyklobut-3-en-1,2-diónu (0,60 g, 5,9 mmol) v EtOH (300 ML) sa pridala 1 mol/l NaOH (12 ml). Výsledná suspenzia sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 16 hodín, potom sa skoncentrovala vo vákuu, pridala sa voda (100 ml) a premyla sa s EtOAc (2 x 100 ml). pH sa nastavilo na hodnotu asi 3 pridaním 1 mol/l HCl. Zrazenina sa odfiltrovala a rekryštalizovala sa (voda), čím poskytol látku z názvu tohto odstavca ako žltý prášok (0,71 g, 47 %): t.t. 236 až 238 °C (rozklad). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, 3H), 4,22 (q, 2H), 4,68 (bs, 2H), <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,41, 35,27, 65,54, 107,16, 159,14, 163,54, 168,71, 169,15, 169,73, 183,20, 183,34, MS ((M+H)<sup>+</sup>) m/z 282, Anal. (C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, 2,25H<sub>2</sub>O) vypočítané, C 41,06, H 4,86, N 13,06; nájdené, C 41,16, H 4,46, N 12,96.

## Farmakológia

Látky podľa tohto vynálezu boli testované podľa nasledujúcich dobre známych a spoľahlivých testovacích metód.

### [<sup>3</sup>H]AMPA viazanie

V tomto teste sa určuje afinita liečiva na AMPA receptory pomocou merania schopnosti nahradiť [<sup>3</sup>H]AMPA z AMPA receptorov.



Test sa uskutočňoval v zhode s modifikovanou verziou metódy Honoré, T. a Nielsen, M., *Neurosci. Lett* 1985, 54, 27 až 32. Test sa uskutočňoval v prítomnosti KSCN. To znamená, že sa označili len miesta viazania [<sup>3</sup>H]AMPA s vysokou afinitou.

Použité membránové prípravky sa získali podľa metódy Ransom, R.W. a Stec, *J. Neurochem.* 1988, 51, 830 až 836,

#### Model kortikálneho klinu

Model kortikálneho klinu je test, v ktorom sa rezy-plátky mozgu potkana skúšajú in vitro, aby sa kvantifikoval účinok ligandov pri rôznych Glu-receptoroch a vyhodnotil sa farmakologický profil ligandov (t.j. agonisticko/antagonistické vlastnosti). Test sa uskutočňoval tak, ako je opísané v Harrison, N.L. a Simmonds, M.A. *Br.J.Pharmacol* 1985, 84, 381 až 391 s modifikáciou podľa Wheatley, P.L. *Br.J.Pharmacol* 1986, 87, 159P.

Tabuľka 1, Kortikálny klin

Látka	Profil	EC <sub>50</sub> (μmol/l)	pK <sub>i</sub>	Receptorový subtyp
1	Agonista	1,2		AMPA
2	Agonista	4,8		AMPA
(S)-2	Agonista	4,4		AMPA
(R)-2	Antagonista		3,28	AMPA
3	Agonista	40,0		AMPA
8	Agonista	2000		AMPA
10	Agonista	80		AMPA
11	Čiast. Agonista	325		AMPA
12	Agonista	40		AMPA
13	Antagonista		3,5	NMDA
17	Antagonista		3,3	NMDA

## Výsledky

Zistilo sa, že tieto látky sú ligandami receptorov pre excitačné aminokyseliny (EAA). Niektoré z týchto látok boli identifikované ako agonistické látky pre AMPA receptory a iné látky boli identifikované ako selektívne AMPA alebo NMDA receptorové antagonistické látky. Tieto látky vykazovali aktivitu v  $\mu\text{mol/l}$  rozsahu.

## Príklady prípravkov

Farmaceutické prípravky podľa tohto vynálezu sa môžu pripraviť pomocou konvenčných metód v tejto oblasti.

Napríklad: Tablety sa môžu pripraviť zmiešaním aktívnej zložky s obvyklými vehikulami a/alebo zriedčovadlami a následne zlisovaním zmesi v konvenčnom tabletovacom stroji. Príklady vehikúl alebo zriedčovadiel zahŕňujú: obilný škrob, laktózu, mastenec, stearan horečnatý, želatínu, laktózu, gummy, a podobne. Môžu sa použiť akékoľvek iné vehikulá alebo dodatočné farbivá, arómy, konzervačné látky atď. za predpokladu, že sú kompatibilné s aktívnymi zložkami.

Roztoky pre injekcie sa môžu pripraviť rozpustením aktívnej zložky a možných aditív v časti vehikula, výhodne sterilnej vode, upravením roztoku na požadovaný objem, sterilizáciou roztoku a plnením do vhodných ampúl alebo liekoviek. Môžu sa pridať akékoľvek vhodné aditíva obvykle používané v tejto oblasti, ako sú napríklad činidlá na úpravu tonicity, konzervačné látky, antioxidanty, atď.

## PATENTOVÉ NÁROKY

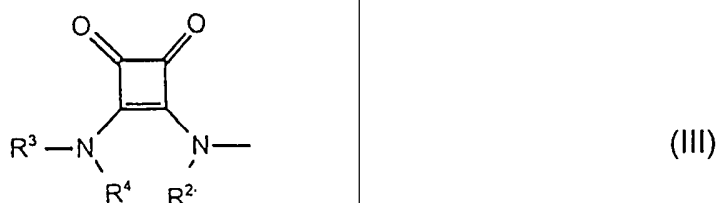
1. Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej alebo ich sírny analóg, ktoré majú všeobecný Vzorec I alebo II



kde  $R^1$  je vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{2-6}$ alkenyl,  $C_{2-6}$ alkynyl, cykloalk(en)yl, cykloalk(en)yl- $C_{1-6}$ alk(en/in)yl alebo feny- $C_{1-6}$ alk(en/in)yl, pričom fenylová skupina je voliteľne substituovaná s  $CF_3$ , halogénom,  $C_{1-6}$ alkylom alebo  $C_{1-6}$ alkoxylom;

A je väzba alebo oddeľovacia skupina vybraná z  $C_{1-6}$ alkylénu,  $C_{2-6}$ alkenylénu alebo  $C_{2-6}$ alkynylénu a cykloalkylénu;

B je skupina  $-CR^a(NR^bR^c)-COOR^5$ , kde  $R^a - R^c$  sú nezávisle vodík alebo  $C_{1-6}$ alkyl, a  $R^5$  je definované ako  $R^1$  alebo pivaloyloxymetyl, alebo B je skupina so Vzorcem III



kde  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z

a) vodíka,  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{2-6}$ alkenylu,  $C_{2-6}$ alkynylu, cykloalk(en)ylu, cykloalk(en)yl- $C_{1-6}$ alk(en/in)ylu, feny- $C_{1-6}$ alkylu, tienyl- $C_{1-6}$ alkyl, a

b)  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{2-6}$ alkenyl a  $C_{2-6}$ alkynyl, v ktorom je jeden alebo viac uhlíkových atómov nahradených s N, O, a/alebo S; alebo

$R^3$  a  $R^4$  sú spojené, čím sa tvorí  $C_2-C_6$ alkylénová,  $C_2-C_6$ alkenylénová alebo  $C_2-C_6$ alkynylénová skupina; alebo

$R^4$  a  $R^2$  sú spojené tak, aby sa tvorila  $C_1$ - $C_3$ alkylénová,  $C_2$ - $C_3$ alkenylénová alebo  $C_2$ - $C_3$ alkinylénová skupina voliteľne mono- alebo di-substituovaná s hydroxylom alebo metylom, alebo aby sa tvorila  $CH_2$ -O- $CH_2$ ;

E je  $COOR^6$ , kde  $R^6$  je definované ako  $R^5$ , alebo E je tetrazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl alebo 1,2,3-triazol-4-yl

X je O alebo S; Y je O alebo S; a

ich farmaceuticky prijateľné soli.

2. Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa nároku 1, ktoré majú Vzorec I.

3. Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa nároku 1, ktoré majú Vzorec II.

4. Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v ktorých E je skupina  $COOR^6$ , kde  $R^6$  nie je vodík, výhodne  $C_{1,6}$ alkylfenyl- $C_{1,6}$  alk(en/in)yl alebo pivaloyloxymetyl.

5. Derivát (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v ktorom E je skupina COOH.

6. Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v ktorých E je tetrazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl alebo 1,2,3-triazol-4-yl.

7. Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, v ktorých B je skupina so vzorcom  $CR^aNR^bR^c$ - $COOR^5$ .

8. Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa nároku 7, v ktorých  $R^b$  a  $R^c$  sú vodík a  $R^a$  je vodík alebo  $C_{1,6}$  alkyl,

výhodne vodík alebo metyl.

9. Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa nároku 7 alebo 8, v ktorých  $R^5$  je vodík.

10. Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa nároku 7 alebo 8, v ktorých  $R^5$  nie je vodík, výhodne  $C_{1-6}$ alkyl, fenyl- $C_{1-6}$ alk(en/in)yl alebo pivaloyloxymetyl.

11. Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, v ktorých B je skupina so vzorcom III.

12. Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa nároku 11, v ktorých  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  sú vodík alebo  $C_{1-6}$ alkyl, alebo  $R^4$  a  $R^2$  sú spojené tak, že sa tvorí  $C_1$ - $C_3$  alkylénová skupina.

13. Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa nároku 12, v ktorých  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  sú všetky vodíky.

14. Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 13, v ktorých X je kyslík.

15. Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 13, v ktorých X je síra.

16. Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 13, v ktorých Y je kyslík.

17. Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 13, v ktorých Y je síra.

18. Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 17, v ktorých  $R^1$  je  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{2-6}$ alkenyl alebo  $C_{2-6}$ alkinyl; výhodne metyl, etyl, propyl alebo propargyl.

19. Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 18, v ktorých A je väzba alebo  $C_1$ - $C_3$  alkylén, výhodne metylén.

20. Deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa nároku 2, v ktorých A je väzba alebo  $C_1$ - $C_3$  alkylén, B je  $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$  alebo skupina so Vzorcom III, kde každý z  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^2$  sú vodíky, X a Y sú oba kyslíky, a  $R^1$  je  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{2-6}$ alkenyl alebo  $C_{2-6}$ alkinyl, výhodne metyl, etyl, propyl alebo propargyl.

21. Farmaceutický prostriedok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje deriváty (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20 spolu s farmaceuticky prijateľným nosičom alebo zriedovadlom.

22. Použitie derivátov (3-alkoxyizoxazol-4-yl)-substituovanej kyseliny 2-aminokarboxylovej podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20 na výrobu liečiva na liečenie cerebrálnej ischémie, Huntingtonovej choroby, epileptických porúch, Parkinsonovej choroby, Alzheimerovej choroby, schizofrénie, bolesti, depresie alebo anxiózy.