В Соединенных Штатах более 14 миллионов людей страдают диабетом. Все больные диабетом находятся в группе риска по осложнениям на сетчатку глаза. Однако больные диабетом типа I, то есть инсулинзависимым диабетом, в гораздо большей степени рискуют потерять зрение, чем больные диабетом типа II, то есть инсулиннезависимым диабетом.

Ретинопатией называют любое невоспалительное заболевание сетчатки глаза. Диабетической ретинопатией называют любую ретинопатию, связанной с любой формой сахарного диабета.

Первоначально высокий уровень глюкозы в крови у диабетических больных вызывает повышение активности факторов роста в их глазах. Это состояние известно как "предварительная стадия диабетической ретинопатии" и может привести к полной диабетической ретинопатии при отсутствии профилактического лечения.

Ретинопатия охватывает большинство диабетических больных практически на протяжении всей их жизни. В настоящее время это основная причина слепоты у американцев в возрасте от 20 до 74 лет и предположительно около трети диабетических больных в Соединенных Штатах страдает ухудшением зрения. В год в Соединенных Штатах обнаруживается до 40000 новых случаев слепоты среди больных диабетом (CDC, неопубликованные данные, 1993). Больные диабетом в 25 раз чаще слепнут от ретинопатии, чем остальная популяция людей.

Течение диабетической ретинопатии включает двухэтапную непролиферативную стадию, обычно наступающую первой, и пролиферативную стадию. Непролиферативная стадия, известная также как "фоновая диабетическая ретинопатия", характеризуется утолщением базальной мембраны, потерей ретинальных перицитов, нарушениями в капиллярах, интраретинальными аневризмами, ретинальными кровоизлияниями (также известными как "пятнистые" кровоизлияния), ретинальными отеками, в частности, диабетическим макулярным отеком, закупоркой капилляров, связанной с ретинальной ишемией или плохой ретинальной перфузией (то есть, плохим развитием сосудов), и мягкими или твердыми экссудатами. Пролиферативная стадия, которая охватывает ориентировочно 700000 американцев (Chen et al., J. Miss. State Med. Assoc. 36(7): 201-208 (1995)), характеризуется неоваскулярными процессами и фиброваскулярным ростом (то есть, рубцевание, включающее глиальные и фиброзные элементы) из сетчатки или оптического нерва через внутреннюю поверхность сетчатки или диска или внутрь полости стекловидного тела.

Пролиферативная стадия может привести к коревой или неоваскулярной глаукоме. Макулярный отек может проявиться на любой стадии и, вместе с осложнениями, связанными с неоваскулярными процессами в сетчатке, они являются двумя основными ретинальными проблемами, которые вызывают потерю зрения, связанную с диабетом.

Хотя патологические стадии диабетической ретинопатии хорошо описаны, молекулярные события, лежащие в ее основе, понятны не вполне. Отчасти это связано с тем, что болезнь развивается в течение 10-30 лет, в зависимости от персональных особенностей.

Строгий контроль гликемии и гипертензии и офтальмологические наблюдения больных диабетом дают результаты в предотвращении заболевания. Современные способы лечения подразумевают наблюдение у офтальмолога, лазерную фотокоагуляцию и иссечение стекловидного тела.

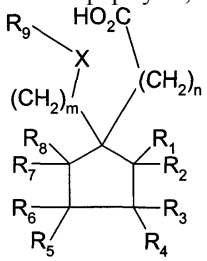
Угрозу макулярного отека или поражения макулярного центра лечат с помощью фокальной макулярной фотокоагуляции. Это небольшие (50 миллимикрон в диаметре) прижигания низкоинтенсивным лазером в районах утечки на желтом пятне (Murphy, Amer. Family Physician 51 (4): 785-796 (1995)). Если макулярный отек возникает снова, может оказаться необходимым повторное лечение.

Пациентов с интенсивной и очень интенсивной непролиферативной ретинопатией и пациентов с высоким риском пролиферативной ретинопатии или с ранней или развитой пролиферативной ретинопатией лечат с помощью рассеянной или панретинальной фотокоагуляции. Панретинальная фотокоагуляция подразумевает 1500-2000 лазерных прижиганий, каждое в диаметре около 500 миллимикрон в среднепериферической или периферической части сетчатки (Murphy (1995), см. выше).

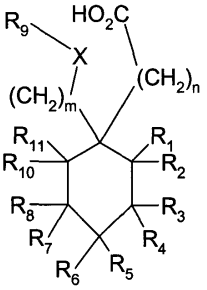
Наилучшим образом описанным биохимическим механизмом развития микрососудистых осложнений диабета является метаболический путь сорбита. В метаболическом пути сорбита фермент альдозоредуктаза катализирует превращение глюкозы в сорбит и галактозы в галактит. Альдозоредуктаза имеет низкую субстратную специфичность в отношении глюкозы. Поэтому, когда концентрация глюкозы нормальна, этот метаболический путь неактивен. При гипергликемии он становится активным. Активация метаболического пути сорбита важна, например, для ретинальных перицитов, которым не требуется инсулин для поглощения глюкозы. Также клетки капилляров сетчатки показывают содержание существенного количества альдозоредуктазы (Ferris, Hospital Practice: 79-89 (May 15,1993).

Принимая во внимание распространенность диабетической ретинопатии, становится очевидной необходимость эффективного профилактического и терапевтического лечения этого заболевания. Поэтому основным объектом настоящего изобретения является способ профилактического и терапевтического лечения диабетической ретинопатии, включая лечение предварительной стадии диабетической ретинопатии, непролиферативной стадии диабетической ретинопатии и пролиферативной стадии диабетической ретинопатии. Этот и другие объекты настоящего изобретения станут очевидными из подробного описания, приведенного ниже.

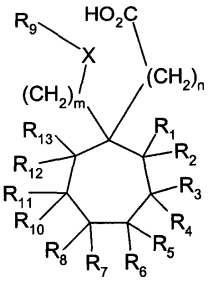
Настоящее изобретение относится к способу профилактического и терапевтического лечения диабетической ретинопатии, включая лечение предварительной стадии диабетической ретинопатии, непролиферативной стадии диабетической ретинопатии, и пролиферативной стадии диабетической ретинопатии. Способ включает назначение терапевтически эффективного количества ингибитора метаболических путей, контролируемых аминотрансферазами, зависимыми от аминокислот с разветвленной цепью (BCAT), представляющего собой соединение формул I, II и/или III нуждающемуся в этом пациенту



I



II



III

где R_9 означает H; C_1-C_{10}-алкил; C_3-C_{10}-циклоалкил, в котором от 1 до 3 атомов углерода могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, S или NR^2, где R^2 означает водород или C_1-C_{10}-алкил; замещенный C_1-C_{10}-алкил, содержащий галоген, амин, C_1-C_{10}-алкоксигруппу, C_3-C_{10}-циклоалкил или гидроксил; аллил; C_2-C_6-алкинил; C_1-C_{10}-алканоил; C_1-C_{10}-алкокси-C_1-C_{10}-алканоил; сульфонил; фенил; бензил или C_4-C_9-арил-C_1-C_{10}-алкил, в котором от 1 до 4 кольцевых атомов арила могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, S или N; причем указанные алкильные, алкоксильные, алкинильные, алканоильные или аллильные группы могут быть замещены, предпочтительно 1-3 группами, выбранными из группы, включающей NR^4R^5, где R^4 и R^5 означают водород или C_1-C_{10}-алкил, незамещенный или замещенный фенил, тио-C_1-C_6-алкил, C_1-C_6-алкокси, гидрокси, карбокси, C_1-C_6-алкоксикарбонил, галоген, нитрил, C_3-C_{10}-циклоалкил, и 5- или 6-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранного из группы, включающей азот, который в свою очередь может быть замещен C_1-C_6-алкилом или незамещенным или замещенным галогеном $(CH_2)_n$фенилом, где n означает 1, 2 или 3, кислород и серу; и причем указанные циклоалкильные группы могут быть замещены гидроксигруппой или кетогруппой, а указанные арильные, фенильные и бензильные группы могут быть замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из перечня, включающего C_1-C_{10}-алкил, возможно замещенный как указано выше, C_1-C_{10}-алкоксил, возможно замещенный как указано выше, тиогруппу, тио-C_1-C_{10}-алкил, гидрокси, карбонил, группу формулы $-NR^4R^5$, $T(CH_2)_mQR^4$ или $T(CH_2)_mCO_2R^4$, где m означает от 1 до 6, T означает O, S, NR^4, $N(O)R^4$, NR^4R^6 или CR^4R^5, Q означает O, S, NR^5, $N(O)R^5$ или NR^5R^6, где R^4 и R^5 определены как выше, а R^6 означает незамещенный или замещенный как указано выше C_1-C_{10}-алкил;

m и n означают независимо целое число от 1 до 3;

R_1-R_8 и R_{10}-R_{14} означают независимо H, незамещенный или замещенный как выше указано C_1-C_{10}-алкил; и $X=NR_{14}$, причем где существует более чем 1 стереоизомер, каждый хиральный центр может независимо быть R или S; или их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или амид.

Это соединение может иметь один или более ассимметричных атомов углерода и каждый из центров ассимметрии может быть рацемическим (R и S) или хиральным (R или S).

Предпочтительными соединениями формул I, II или III являются те, где m и n означают 1; X означает NR_{14}; R_9 означает H; R_4 означает метил; R_4 и R_5 означают метил; R_8 означает метил; R_{10} означает метил; R_7 и R_8 означают метил; R_4 и R_8 означают метил; R_1-R_8 и R_{10}-R_{13} означают H; R_9 означает C_1-C_{10}-

алкил; R_9 означает бензил; R_{14} означает C_1-C_{10}-алкил; R_9 означает C_4-C_9-арил-C_1-C_{10}-алкил; R_9 означает C_3-C_{10}-циклоалкил; R_1-R_8 означают H; R_1-R_8 и R_{10}-R_{11} означают H; R_1-R_2 и R_7-R_8 означают H или R_2 означает метил, причем указанные группы могут быть замещены как указано выше.

Более предпочтительными соединениями являются соединения формул I, II или III, где R_3 означает алкил, R_1-R_2 и R_4-R_{11} и R_{14} означают водород, m и n означают 1, а X означает NR_{14}; R_3 и R_{11} означают алкил, R_1-R_2 и R_4-R_{10} и R_{14} означают водород, m и n означают 1, а X означает NR_{14}; R_3 и R_{11} означают алкил, R_1-R_2 и R_4-R_{10} и R_{14} означают водород, m и n означают 1, R_9 означает алкил, а X означает NR_{14}; и R_1-R_{11} и R_{14} означают водород, m и n означают 1, а X означает O, причем указанные группы могут быть замещены как указано выше.

Особенно предпочтительные соединения выбраны из

1α,3β,5β-(1-аминометил-3,5-диэтилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

транс-(1R,3R)(1-аминометил-3-метилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-аминометил-2-метилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-аминометил-3,3-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(+/-)(транс)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(цис/транс)-(3R)-(1-аминометил-3-метилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(+)(транс)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(+)(транс)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-аминометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(3,5-диметил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-этиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-[(1-бензиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-диметиламинометил-3,5-диметил-циклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-бутиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-{1-[(бензилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(3,5-диметил-1-метиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-[1-(изобутиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклобутилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-[1-(изопропиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

1-аминометил-1-циклогексануксусная кислота;

1-аминометил-1-циклопентануксусная кислота;

1-аминометил-1-циклопентануксусной кислоты натриевая соль;

{1-[(2-метилбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(4,4,4-трифторбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-этиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклопропилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(2-гидрокси-1-метилэтиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(изобутиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(изопропиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-циклогексиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(бензиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

((1R,3R)-3-метил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклопентилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклогексилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(трет-бутоксикарбониламинометил)циклогексил]уксусная кислота;

((3R,5S)-(1-циклобутиламинометил)-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-3,5-диметил-(1-[(2-метилбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(2-гидрокси-1-метилэтиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(2,2-диметоксиэтиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(циклопентилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(циклогексилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

((3R,5S)-1-циклогексиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

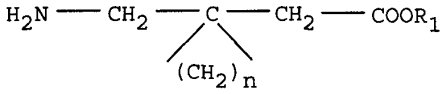
(1-диметиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-бутиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(2,2-диметоксиэтиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-метиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

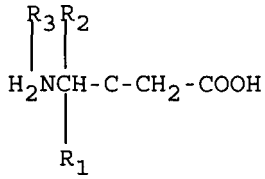
{1-[(бензилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;
((3R,5S)-1-этиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;
(1-аминометил-4-этилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;
(1-аминометил-4-пропилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид или
((3R,5S)-3,5-диметил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.
Несколько соединений, описываемых формулами I, II и III, известны.
Соединения формулы A



A

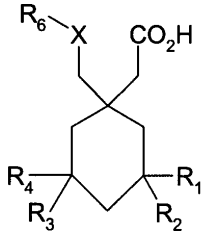
где R_1 означает водород или низший алкильный радикал, а n означает 4, 5 или 6, известны из патента США № 4024175 и выделенного из него патента США № 4087544. Описанные там соединения обладают следующими качествами: защитный эффект от спазмов, вызванных тиосемикарбазидом, защитное действие от кардиазольных спазмов, церебральных заболеваний, эпилепсии, приступов слабости, гипокинезии и черепных травм, улучшение церебральных функций. Эти соединения полезны для гериатрических пациентов. Упомянутые патенты включены здесь в виде ссылок.

Соединения формулы B



или их фармацевтически приемлемые соли, где R_1 означает линейную или разветвленную алкильную группу с числом углеродных атомов от 1 до 6, фенил или циклоалкил с числом углеродных атомов от 3 до 6; R_2 означает водород или метил; R_3 означает водород или карбоксил, известны по патенту США № 5563175 и выделенным из него патентам. Эти патенты включены здесь в виде ссылок.

Настоящее изобретение также относится к новым соединениям формулы IV



IV

где R_1-R_4 означают водород или C_1-C_{10}-алкил;
X означает NR_5;
R_5 означает водород или C_1-C_{10}-алкил, R_6 означает C_1-C_{10}-алкил; бензил; C_4-C_9-арил-C_1-C_{10}-алкил, в котором от 1 до 4 кольцевых атомов арила могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, S или N; C_1-C_{10}-алкокси; C_3-C_{10}-циклоалкил, в котором от 1 до 3 атомов углерода могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, S или NR^2, где R^2 означает водород или C_1-C_{10}-алкил; аллил; C_1-C_{10}-алкил-C_3-C_{10}-циклоалкил, в котором от 1 до 3 кольцевых атомов циклоалкила могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, S или NR^2, где R^2 имеет вышеуказанное значение; тризамещенный галоген-C_1-C_{10}-алкил; причем указанные алкильные, алкоксильные, аллильные группы могут быть замещены, предпочтительно 1-3 группами, выбранными из группы, включающей NR^4R^5, где R^4 и R^5 означают водород или C_1-C_{10}-алкил, незамещенный или замещенный фенил, тио-C_1-C_6-алкил, C_1-C_6-алкокси, гидрокси, карбокси, C_1-C_6-алкоксикарбонил, галоген, нитрил, C_3-C_{10}-циклоалкил, и 5- или 6-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранного из группы, включающей азот, который, в свою очередь, может быть замещен C_1-C_6-алкилом или незамещенным или замещенным галогеном $(CH_2)_n$фенилом, где n означает 1, 2 или 3, кислород и серу; и причем указанные циклоалкильные группы могут быть замещены гидроксигруппой или кетогруппой, а указанные арильные и бензильные группы могут быть замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из перечня, включающего C_1-C_{10}-алкил, возможно замещенный как указано выше, C_1-C_{10}-алкоксил, возможно замещенный как указано выше, тио-группу, тио-C_1-C_{10}-алкил, гидрокси, карбонил, группу формулы $-NR^4R^5$, $T(CH_2)_mQR^4$ или $T(CH_2)_mCO_2R^4$, где m означает от 1 до 6, T означает O, S, NR^4, $N(O)R^4$, NR^4R^6 или CR^4R^5, Q означает O, S, NR^5, $N(O)R^5$ или NR^5R^6, где R^4 и R^5 определены как выше, а R^6 означает незамещенный или замещенный как указано выше C_1-C_{10}-алкил;
и если R_1-R_4 каждый означают водород, то R_6 не означает метил; или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или амид.

Как и соединения формул I, II и III, эти соединения применимы для профилактического и терапевтического лечения диабетической ретинопатии, включая лечение предварительной стадии диабетической

ретинопатии, непролиферативной стадии диабетической ретинопатии, и пролиферативной стадии диабетической ретинопатии.

Предпочтительными являются те соединения формулы IV, где R_2 и R_4 означают водород, а R_1 и R_3 означают C_1-C_{10}-алкил; R_2 и R_4 означают водород, а R_1 и R_3 означают метил; R_1-R_4 означают водород; R_1 означает C_1-C_{10}-алкил, а R_2-R_4 означают водород; R_1 означает метил, а R_2-R_4 означают водород; R_5 означает водород; X означает NR_5; X означает O; R_6 означает C_1-C_{10}-алкил; R_6 означает бензил; R_6 означает фенил-C_1-C_{10}-алкил; R_6 означает C_3-C_{10}-циклоалкил, в котором по меньшей мере один кольцевой атом циклоалкила может быть заменен гетероатомом, выбранным из O, S или NR^2, где R^2 имеет вышеуказанное значение; R_6 означает трифтор-C_1-C_{10}-алкил; R_6 означает C_1-C_{10}-алкил-C_3-C_{10}-циклоалкил, в котором по меньшей мере один кольцевой атом циклоалкила может быть заменен гетероатомом, выбранным из O, S или NR^2, где R^2 имеет вышеуказанное значение; R_6 означает C_1-C_{10}-алкоксигруппу и R_6 означает аллил, причем указанные группы могут быть замещены как указано выше.

Другими предпочтительными соединениями формулы IV являются те, где R_2 и R_4 означают водород, а R_1 и R_3 означают метил; R_1-R_4 означают водород; R_1 означает метил, а R_2-R_4 означают водород; R_5 означает водород; X означает NR_5; R_6 означает C_1-C_{10}-алкил; R_6 означает бензил; R_6 означает фенил-C_1-C_{10}-алкил; R_6 означает C_3-C_{10}-циклоалкил, в котором по меньшей мере один кольцевой атом циклоалкила может быть заменен гетероатомом, выбранным из O, S или NR^2, где R^2 имеет вышеуказанное значение; R_6 означает трифтор-C_1-C_{10}-алкил; R_6 означает C_1-C_{10}-алкил-C_3-C_{10}-циклоалкил, в котором по меньшей мере один кольцовый атом циклоалкила может быть заменен гетероатомом, выбранным из O, S или NR^2, где R^2 имеет вышеуказанное значение; R_6 означает C_1-C_{10}-алкоксигруппу и R_6 означает аллил, причем указанные группы могут быть замещены как указано выше.

Также предпочтительными являются соединения формулы N, где R_2 и R_4 означают водород, а R_1и R_3 означают метил; R_1-R_4 означают водород.

Особенно предпочтительные соединения выбраны из перечня:

1α,3β,5β-(3,5-диметил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-этиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-[(1-бензиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-диметиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-бутиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-{1-[(бензилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(3,5-диметил-1-метиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-[1-(изобутиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-[3,5-диметил-1-(фенэтиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-{3,5-диметил-1-[(3-фенилпропиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклобутилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-[1-(изопропиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(2-метилбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(4,4,4-трифторбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-этиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклопропилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(изобутиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(изопропиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-циклогексиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(бензиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

((1R,3R)-3-метил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклопентилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклогексилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(трет-бутоксикарбониламинометил)циклогексил]уксусная кислота;

((3R,5S)-1-циклобутиламинометил)-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-3,5-диметил-1-[(2-метилбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(2,2-диметоксиэтиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(циклопентилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(циклогексилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

((3R,5S)-1-циклогексиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-бутиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(2,2-диметоксиэтиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(бензилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

1-[(фенэтиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(3-фенилпропиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

((3R,5S)-1-этиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

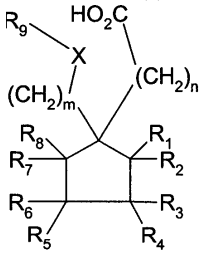
((3R,5S)-3,5-диметил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

[(1R,3R)-1-(бензиламинометил)-3-метилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

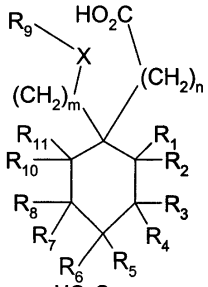
{(1R,3R)-1-[(бензилметиламино)метил]-3-метилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид; или

((1R,3R)-3-метил-1-метиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.

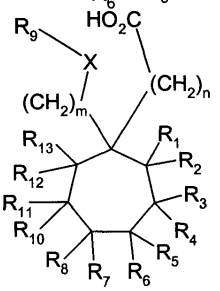
Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования аминотрансфераз, зависимых от аминокислот с разветвленной цепью, у пациентов, нуждающихся в этом, включающий стадию назначения терапевтически эффективного количества соединения формул I, II и/или III



I



II



III

где R_9 означает H; C_1-C_{10}-алкил; C_3-C_{10}-циклоалкил, в котором от 1 до 3 атомов углерода могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, S или NR^2, где R^2 означает водород или C_1-C_{10}-алкил; замещенный C_1-C_{10}-алкил, содержащий галоген, амин, C_1-C_{10}-алкоксигруппу, C_3-C_{10}-циклоалкил или гидроксил; аллил; C_2-C_6-алкинил; C_1-C_{10}-алканоил; C_1-C_{10}-алкокси-C_1-C_{10}-алканоил; сульфонил; фенил; бензил или C_4-C_9-арил-C_1-C_{10}-алкил, в котором от 1 до 4 кольцевых атомов арила могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, S или N; причем указанные алкильные, алкоксильные, алкинильные, алканоильные или аллильные группы могут быть замещены, предпочтительно 1-3 группами, выбранными из группы, включающей NR^4R^5, где R^4 и R^5 означают водород или C_1-C_{10}-алкил, незамещенный или замещенный фенил, тио-C_1-C_6-алкил, C_1-C_6-алкокси, гидрокси, карбокси, C_1-C_6-алкоксикарбонил, галоген, нитрил, C_3-C_{10}-циклоалкил, и 5- или 6-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранного из группы, включающей азот, который, в свою очередь, может быть замещен C_1-C_6-алкилом или незамещенным или замещенным галогеном $(CH_2)_n$фенилом, где n означает 1, 2 или 3, кислород и серу; и причем указанные циклоалкильные группы могут быть замещены гидроксигруппой или кетогруппой, а указанные арильные, фенильные и бензильные группы могут быть замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из перечня, включающего C_1-C_{10}-алкил, возможно замещенный как указано выше, C_1-C_{10}-алкоксил, возможно замещенный как указано выше, тиогруппу, тио-C_1-C_{10}-алкил, гидрокси, карбонил, группу формулы $-NR^4R^5$, $T(CH_2)_mQR^4$ или $T(CH_2)_mCO_2R^4$, где m означает от 1 до 6, T означает O, S, NR^4, $N(O)R^4$, NR^4R^6 или CR^4R^5, Q означает O, S, NR^5, $N(O)R^5$ или NR^5R^6, где R^4 и R^5 определены как выше, а R^6 означает незамещенный или замещенный как указано выше C_1-C_{10}-алкил;

m и n означают независимо целое число от 1 до 3;

R_1-R_8 и R_{10}-R_{14} означают независимо H, незамещенный или замещенный как выше указано C_1-C_{10}-алкил; и X=NR_{14}, причем где существует более, чем 1 стереоизомер, каждый хиральный центр может независимо быть R или S; или их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или амид.

Предпочтительно используют соединения формул I, II или III, где m и n означают 1; X означает NR_{14}; R_9 означает H; R_4 означает метил; R_4 и R_5 означают метил; R_8 означает метил; R_{10} означает метил; R_7 и R_8 означают метил; R_4 и R_8 означают метил; R_1-R_8 и R_{10}-R_{13} означают H; R_9 означает C_1-C_{10}-алкил; R_9 означает бензил; R_{14} означает C_1-C_{10}-алкил; R_9 означает C_4-C_9-арил-C_1-C_{10}-алкил; R_9 означает C_3-C_{10}-циклоалкил; R_1-R_8 означают H; R_1-R_8 и R_{10}-R_{11} означают H; R_1-R_2 и R_7-R_8 означают H или R_2 означает метил, причем указанные группы могут быть замещены как указано выше.

Более предпочтительно используют соединения формул I, II или III, где R_3 означает C_1-C_{10}-алкил, R_1-R_2 и R_4-R_{11} и R_{14} означают водород, m и n означают 1, а X означает NR_{14}; R_3 и R_{11} означают C_1-C_{10}-алкил, R_1-R_2 и R_4-R_{10} и R_{14} означают водород, m и n означают 1, а X означает NR_{14}; R_3 и R_{11} означают C_1-C_{10}-алкил, R_1-R_2 и R_4-R_{10} и R_{14} означают водород, m и n означают 1, R_9 означает C_1-C_{10}-алкил, а X означает NR_{14}; и R_1-R_{11} и R_{14} означают водород, m и n означают 1, а X означает O, причем указанные группы могут быть замещены как указано выше.

Особенно предпочтительно используют соединения из

транс-(1R,3R)(1-аминометил-3-метилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-аминометил-2-метилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-аминометил-3,3-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(+/-)(транс)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(цис/транс)-(3R)-(1-аминометил-3-метилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(+)(транс)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-аминометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(3,5-диметил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-этиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-[(1-бензиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-диметиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-бутиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-{1-[(бензилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(3,5-диметил-1-метиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-[1-(изобутиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклобутилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-[1-(изопропиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

1-аминометил-1-циклогексануксусная кислота;

1-аминометил-1-циклопентануксусная кислота;

1-аминометил-1-циклопентануксусной кислоты натриевая соль;

{1-[(2-метилбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(4,4,4-трифторбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-этиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклопропилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(2-гидрокси-1-метилэтиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(изобутиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(изопропиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-циклогексиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(бензиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

((1R,3R)-3-метил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклопентилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклогексилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(трет-бутоксикарбониламинометил)циклогексил]уксусная кислота;

((3R,5S)-1-циклобутиламинометил)-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-3,5-диметил-1-[(2-метилбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(2-гидрокси-1-метилэтиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(2,2-диметоксиэтиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(циклопентилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(циклогексилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

((3R,5S)-1-циклогексиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-диметиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-бутиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(2,2-диметоксиэтиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-метиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

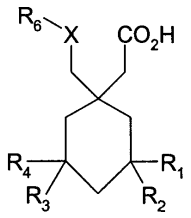
{1-[(бензилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

((3R,5S)-1-этиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-аминометил-4-этилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-аминометил-4-пропилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид или ((3R,5S)-3,5-диметил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.

Дальнейшим объектом данного изобретения является способ лечения нейрологических расстройств, депрессии, тревожного состояния, панического состояния, мании, биполярных расстройств, антивоспалительных заболеваний, глаукомы, боли или желудочно-кишечных нарушений, включающий стадию назначения терапевтически эффективного количества соединения формулы IV нуждающемуся в этом пациенту



IV

где R_1-R_4 означают водород или C_1-C_{10}-алкил;

X означает NR_5;

R_5 означает водород или C_1-C_{10}-алкил;

R_6 означает C_1-C_{10}-алкил; бензил; C_4-C_9-арил-C_1-C_{10}-алкил, в котором от 1 до 4 кольцевых атомов арила могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, S или N; C_1-C_{10}-алкокси; C_3-C_{10}-циклоалкил, в котором от 1 до 3 атомов углерода могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, S или NR^2, где R^2 означает водород или C_1-C_{10}-алкил; аллил; C_1-C_{10}-алкил-C_3-C_{10}-циклоалкил, в котором от 1 до 3 кольцевых атомов циклоалкила могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, S или NR^2, где R^2 имеет вышеуказанное значение; тризамещенный галоген-C_1-C_{10}-алкил; причем указанные алкильные, алкоксильные аллильные группы могут быть замещены предпочтительно 1-3 группами, выбранными из группы, включающей NR^4R^5, где R^4 и R^5 означают водород или C_1-C_{10}-алкил, незамещенный или замещенный фенил, тио-C_1-C_6-алкил, C_1-C_6-алкокси, гидрокси, карбокси, C_1-C_6-алкоксикарбонил, галоген, нитрил, C_3-C_{10}-циклоалкил, и 5- или 6-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранного из группы, включающей азот, который в свою очередь может быть замещен C_1-C_6-алкилом или незамещенным или замещенным галогеном $(CH_2)_n$фенилом, где n означает 1, 2 или 3, кислород и серу; и причем указанные циклоалкильные группы могут быть замещены гидроксигруппой или кетогруппой, а указанные арильные и бензильные группы могут быть замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из перечня, включающего C_1-C_{10}-алкил, возможно замещенный как указано выше, C_1-C_{10}-алкоксил, возможно замещенный как указано выше, тиогруппу, тио-C_1-C_{10}-алкил, гидрокси, карбонил, группу формулы $-NR^4R^5$, $T(CH_2)_mQR^4$ или $T(CH_2)_mCO_2R^4$, где m означает от 1 до 6, T означает O, S, NR^4, $N(O)R^4$, NR^4R^6 или CR^4R^5, Q означает O, S, NR^5, $N(O)R^5$ или NR^5R^6, где R^4 и R^5 определены как выше, а R^6 означает незамещенный или замещенный как указано выше C_1-C_{10}-алкил;

и если R_1-R_4 каждый означают водород, то R_6 не означает метил; или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или амид.

Соединения формулы II, такие как габапентин, применимы для лечения различных состояний, таких как нейродегенеративные расстройства (US 5084479), депрессия (US 5025035), тревожное/паническое состояние (US 5792796), мании/биполярные расстройства (US 5510381), антивоспалительные заболевания (WO 98 158641), желудочно-кишечные нарушения (WO 99 108670), глаукома и боль. Поскольку соединения формулы II и формулы IV действуют через влияние на метаболические пути BCAT и синтез глутамата, которые вовлечены во все упомянутые выше состояния, соединения формулы IV также применимы для лечения этих состояний. Таким образом, настоящее соединение также относится к применению соединений формулы IV для лечения каждого или более чем одного нейродегенеративных расстройств (включая, но не ограничиваясь этим, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера), депрессии, тревожного/панического состояния, маний/биполярных расстройств, антивоспалительных заболеваний, глаукомы, боли или желудочно-кишечных нарушений.

Изобретение иллюстрируется с помощью приложенного чертежа, где на фиг. 1 показана схема, демонстрирующая циркуляцию BCAT в сетчатке. Выделены нормальные пути, показывающие как аминокислоты с разветвленной цепью в глие могут трансаминировать α-кетоглутарат с образованием глутамата. Продукт BCKA диффундирует через интерстициум (показан серым) к нейронам, где он снова превращается в аминокислоту с разветвленной цепью путем трансаминирования глутаматом с помощью BCATc. Аббревиатуры означают следующее: BCAA - аминокислота с разветвленной цепью; GLU - глу-

тамат, GLN - глутамин; GLN'ase - глутаминаза; pyr - пируват; PC - пируваткарбоксилаза; αKG - α-кетоглутарат; BCATm - митохондриальная BCAT; BCATc - цитозольная BCAT; BCKA - кетокислота с разветвленной цепью; GDH - глутаматдегидрогеназа;

фиг. 2 - действие концентрации пирувата на включение $H^{14}CO_3$ в суммарный глутамат/глутамин (A) и суммарный пируват/лактат (B) в сетчатке ex vivo. Препарат геми-ретины инкубировали при 37°C в стандартных условиях с 25 мМ $H^{14}CO_3$ в течение 20 мин. Пирувата в среде было либо 0,2, либо 5 мМ. Указаны средние величины с учетом (+/-) стандартной погрешности среднего (СПС, n=4, *p<0,5). Сокращения: gln+glu означает суммарный меченый глутамин/глутамат; pyr+lact означает суммарный меченый пируват/лактат;

фиг. 3 - экспрессия изоферментов BCAT в сетчатке крысы. Экстракция из ткани, электрофорез в SDS-полиакриламидном геле (SDS-ПААГ) и иммуноблоттинг проводили как описано, используя набор для детектирования ECL. Использовали иммуноаффинные очищенные анти-BCATc-пептидные антитела крысы (1:1000) и анти-BCATm антитела человека (1:1000);

фиг. 4 - влияние габапентина (ГБП) и аминокислот с разветвленной цепью на включение $H^{14}CO_3$ в глутамат/глутамин в сетчатке ex vivo. Половину сетчатки инкубировали при 37°C в стандартных условиях с 25 мМ $H^{14}CO_3$ и 0,2 мМ пирувата в течение 20 мин. В некоторых случаях в инкубационную среду включали габапентин (1 мМ), в других - ГБП (1 мМ) и все три разветвленные аминокислоты по 0,2 мМ каждой. Указаны средние величины +/-СПС HCO_3, включенного в глутамат/глутамин за 20 мин (n=4, *p<0,001, **p<0,01). Сокращения: gln+glu означает суммарный меченый глутамин/глутамат;

фиг. 5 - влияние концентрации габапентина (ГБП) на включение $H^{14}CO_3$ в глутамат и глутамин в сетчатке ex vivo. Условия сходные с описанными к фиг. 4, за исключением концентрации ГБП. Указаны средние величины +/-СПС (n=6-7, *p<0,05). Сокращения: GLN+GLU означает суммарный глутамин/глутамат; LACT+TCA означает суммарную величину лактата и интермедиатов цикла TCA.

Настоящее изобретение основано на наблюдении, что внутриглазная инъекция глутамата вызывает потерю клеток ганглия, что обычно происходит на ранних стадиях диабетической ретинопатии (Vorwerk et al. IOVS 37:1618-1624 (1996)), и что ингибитор метаболического пути аминотрансфераз, зависимых от аминокислот с разветвленной цепью, такой как габапентин, эффективно ингибирует синтез глутамата, предотвращая, таким образом, диабетическую ретинопатию. В соответствии с этим, настоящее изобретение относится к способу профилактического и терапевтического лечения диабетической ретинопатии, включая лечение предварительной стадии диабетической ретинопатии, непролиферативную стадию диабетической ретинопатии и пролиферативную стадию диабетической ретинопатии. Под "профилактическим" лечением подразумевается защита полностью или частично от диабетической ретинопатии, в особенности от макулярного диабетического отека. Под "терапевтическим" лечением подразумевается преодоление последствий диабетической ретинопатии самой по себе и защита полностью или частично от дальнейшего развития диабетической ретинопатии, в частности, от макулярного диабетического отека.

Способ включает назначение ингибитора метаболических путей аминотрансфераз, зависимых от аминокислот с разветвленной цепью, в количестве, достаточном для лечения сетчатки от ретинопатии профилактически или терапевтически. В принципе любой ингибитор метаболических путей аминотрансфераз, зависимых от аминокислот с разветвленной цепью, может быть использован в способе настоящего изобретения, если он безопасен и эффективен. Здесь термин "ингибитор аминотрансфераз, зависимых от аминокислот с разветвленной цепью (BCAT)" используется в отношении таких соединений и охватывает все соединения, которые действуют на метаболические пути аминотрансфераз, зависимых от аминокислот с разветвленной цепью на любых и на всех точках метаболического пути.

Предпочтительно, ингибитор BCAT представляет собой соединение формул I, II и/или III, как описано выше, или фармацевтически приемлемые аналоги, ингибирующие метаболические пути BCAT, или их пролекарства, или их фармацевтически приемлемые соли, эфиры или амиды любого из них.

Если не оговорено особо, следующие определения справедливы для всего текста описания.

"Алкил" означает линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий от 1 до 10 углеродных атомов (если не оговорено особо) и включает, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, н-гексил, и им подобные.

"Галоген" означает фтор, хлор, бром и иод.

"Алкенил" означает линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 6 углеродных атомов и одну двойную связь, и включает этенил, 3-бутен-1-ил, 2-этенилбутил, 3-гексен-1-ил и им подобные.

"Алкинил" означает линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 6 углеродных атомов и одну тройную связь, и включает этинил, 3-бутин-1-ил, пропинил, 2-бутин-1-ил, 3-пентин-1-ил и им подобные.

"Циклоалкил" означает моноциклическую или полициклическую углеводородную группу, такую как циклопропил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклобутил, адамантил, норпинанил, декалинил, норборнил, циклогексил и циклопентил. Такие группы могут быть замещены гидроксилом, кетогруппой и им подобными. Термин также включает кольца, в которых от 1 до 3 гетероатомов замещают атомы углерода. Такие группы называют "гетероциклилами", которые означают циклоалкильные груп-

пы, несущие как минимум один гетероатом, выбранный из O, S или NR_2, примерами которых являются замещенные или незамещенные оксиранил, пирролидинил, пиперидил, тетрагидрофуран, пиперазинил, ацилпиперазинил, пирролидинил и морфолин.

"Алкоксигруппа" относится к алкильным группам, упомянутым выше, связанным через кислород, примеры которых включают метокси-, этокси-, изопропокси-, трет-бутоксигруппы и им подобные. Кроме того, термин алкокси-группа относится к полиэфирам, таким как $-O-(CH_2)_2-O-CH_3$, и им подобным.

"Алканоил" означает алкил, связываемый через карбонил, то есть C_1-C_5-C(O)-. Такие группы включают формил, ацетил, пропионил, бутирил и изобутирил.

"Ацил" означает алкильную или арильную (Ar) группу, связываемую через карбонил, то есть, R-C(O)-. Например, ацил включает алканоил с числом углеродных атомов от 1 до 6, включая замещенный алканоил, где алкильная часть может быть замещена NR^4R^5 или карбоксильной или гетероциклической группой. Типичные ацильные группы включают ацетил, бензоил и им подобные.

Алкильные, алкенильные, алкокси- и алкинильные группы, описанные выше, могут быть необязательно замещены предпочтительно 1-3 группами, выбранными из группы, включающей NR^4R^5, фенил, замещенный фенил, тиоалкил с числом углеродных атомов от 1 до 6, алкоксигруппу с числом углеродных атомов от 1 до 6, гидроксил, карбоксил, алкоксикарбонил с числом углеродных атомов от 1 до 6, галогруппу, нитрил, циклоалкил, и 5- или 6-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранного из группы, включающей азот, замещенный азот, кислород и серу.

"Замещенный азот" означает азот, несущий алкил с числом углеродных атомов от 1 до 6 или $(CH_2)_nPh$, где n означает 1, 2 или 3. Пергалоген- или полигалоген-замены также включены.

Примеры замещенных алкильных групп включают 2-аминоэтил, пентахлорэтил, трифторметил, 2-диэтиламиноэтил, 2-диметиламинопропил, этоксикарбонилметил, 3-фенилбутил, метанилсульфанилметил, метоксиметил, 3-гидроксипентил, 2-карбоксибутил, 4-хлорбутил, 3-циклопропилпропил, пентафторэтил, 3-морфолинпропил, пиперазинилметил и 2-(4-метилпиперазинил)этил.

Примеры замещенных алкинильных групп включают 2-метоксиэтинил, 2-этилсульфанилэтинил, 4-(1-пиперазинил)-3-(бутинил), 3-фенил-5-гексинил, 3-диэтиламино-3-бутинил, 4-хлор-3-бутинил, 4-циклобутил-4-гексенил и им подобные.

Типичные замещенные алкоксигруппы включают аминометоксигруппу, трифторметоксигруппу, 2-диэтиламиноэтоксигруппу, 2-этоксикарбонилэтоксигруппу, 3-гидроксипропоксигруппу, 6-карбоксгексилоксигруппу и им подобные.

Кроме того, примеры замещенных алкильных, алкенильных и алкинильных групп включают диметиламинометил, карбоксиметил, 4-диметиламино-3-бутен-1-ил, 5-этилметиламино-3-пентин-1-ил, 4-морфолинбутил, 4-тетрагидропиридинилбутил, 3-имидазолидин-1-илпропил, 4-тетрагидротиазол-3-илбутил, фенилметил, 3-хлорфенилметил и им подобные.

Термины "арил" и "Ar" относятся к незамещенным и замещенным ароматическим группам. Гетероарильные группы содержат от 4 до 9 кольцевых атомов, от 1 до 4 из которых независимо выбраны из перечня, включающего O, S и N. Предпочтительные гетероарильные группы содержат 1 или 2 гетероатома в 5- или 6-членном ароматическом кольце. Моно- и бициклические ароматические кольцевые системы включены в определение арила и гетероарила. Типичные арильные и гетероарильные группы включают фенил, 3-хлорфенил, 2,6-дибромфенил, пиридил, 3-метилпиридил, бензотиенил, 2,4,6-трибромфенил, 4-этилбензотиенил, фуранил, 3,4-диэтилфуранил, нафтил, 4,7-дихлорнафтил, пиррол, пиразол, имидазол, тиазол и им подобные.

Предпочтительными Ar-группами являются фенил и фенил, замещенный 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из перечня, включающего алкил, алкоксигруппу, тиогруппу, тиоалкил, гидроксил, карбонил, аминогруппу формулы $-NR^4R^5$ и $T(CH_2)_mQR^4$ или $T(CH_2)_mCO_2R^4$, где m означает от 1 до 6, T означает O, S, NR^4, $N(O)R^4$, NR^4R^6Y или CR^4R^5, Q означает O, S, NR^5, $N(O)R^5$ или NR^5R^6Y, где R^4 и R^5 определены как выше, а R^7 означает алкил или замещенный алкил, например метил, трихлорэтил, дифенилметил и им подобные. Алкильные и алкоксигруппы могут быть замещены как определено выше. Например, типичными группами являются карбоксиалкил, алкоксикарбонилалкил, гидроксиалкил, гидроксиалкоксигруппа и алкоксиалкил.

Символ "-" означает связь.

Термин "пациент" означает всех животных, включая людей. Примеры пациентов включают людей, коров, собак, кошек, коз, овец и свиней.

Соединения настоящего изобретения могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированную форму. В общем случае сольватированные формы, включая гидратированную форму, эквивалентны несольватированным формам и охватываются пределами настоящего изобретения.

Некоторые соединения настоящего изобретения содержат один или несколько хиральных центров, и каждый центр может существовать в конфигурации R (D) или S (L). Настоящее изобретение включает все энантиомерные и эпимерные формы, а также их смеси.

Соединения формул I, II и III способны к дальнейшему образованию как фармацевтически приемлемых аналогов, включающих соли, эфиры, амиды, так и пролекарств. В настоящем описании термин "фармацевтически приемлемые соли, эфиры, амиды и пролекарства" относится к тем карбоксилатным солям, солям присоединения аминокислот, эфирам, амидам и пролекарствам соединений настоящего изобретения, которые, в пределах известных медицине данных, являются применимыми для использования в контакте с тканями пациентов, не обладая нежелательным токсичным, раздражающим или аллергическим действием и подобными эффектами, соответствуют необходимому соотношению преимуществ и риска и эффективны в их использовании, а также, когда это возможно, цвиттерионные формы соединений настоящего изобретения. Термин "соли" относится к относительно нетоксичным неорганическим и органическим солям кислот присоединения соединений настоящего изобретения. Эти соли могут быть получены in situ в ходе окончательного выделения и очистки соединений или в ходе отдельных реакций очищенных соединений в их свободноосновной форме с соответствующими органическими или неорганическими кислотами с последующей очисткой, и включают, но не ограничиваются этим, соли присоединения кислот и/или основний, растворители и М-окислы соединений формул I, II и III. Это изобретение также включает фармацевтические рецептуры, включающие соединения формул I, II или III вместе с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или наполнителем. Все эти формы охватываются пределами настоящего изобретения.

Фармацевтически приемлемые соли соединения кислот соединений формул I, II и III включают соли неорганических солей, таких как соляная, азотная, фосфорная, серная, бромисто-водородная, иодисто-водородная, фосфористая и им подобных, а также соли органических кислот, таких как алифатических моно- и дикарбоновых кислот, фенилзамещенных алкановых кислот, гидроксиалкановых кислот, алкандиоевых кислот, ароматических кислот, алифатических и ароматических сульфоновых кислот и т.д. Такие соли, соответственно, включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды. ацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, тартраты, метансульфонаты и им подобные. Рассматриваются также соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты, галактуронаты и им подобные, см., например, Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. of Pharmaceutical Science, 1977; 66: 1-19.

Соли присоединения кислот основных соединений получают путем проведения реакции свободноосновной формы с достаточным количеством желаемой кислоты с получением соли известным способом. Свободноосновную форму можно регенерировать путем проведения реакции солевой формы с основанием и выделением свободного основания известным способом. Свободноосновные формы иногда отличаются от соответствующих солевых форм по некоторым физическим свойствам, таким как растворимость в полярных растворителях, но если нет, то такие соли являются эквивалентными их соответствующим свободноосновным формам в отношении целей настоящего изобретения.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований образуются с металлами или аминами, такими как гидроксиды щелочных или щелочно-земельных металлов или органическими аминами. Примерами металлов, используемых в качестве катионов, являются натрий, калий, магний, кальций и им подобные. Примерами применимых аминов являются N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, N-метилглюкамин и прокаин, см., например, Berge et al. выше.

Соли присоединения оснований кислых соединений получают путем реакции свободнокислотной формы с достаточным количеством желаемого основания с получением соли известным способом. Свободнокислотную форму можно регенерировать путем реакции солевой формы с кислотой и выделением свободной кислоты известным способом. Свободнокислотные формы иногда отличается от соответствующих солевых форм по некоторым физическим свойствам, таким как растворимость в полярных растворителях, но если нет, то такие соли являются эквивалентными их соответствующим свободнокислотным формам в отношении целей настоящего изобретения.

Примеры фармацевтически приемлемых нетоксичных эфиров соединений настоящего изобретения включают алкильные эфиры с числом углеродных атомов от 1 до 6, где алкильная группа является линейной или разветвленной цепью. Приемлемые эфиры также включают циклоалкильные эфиры с числом углеродных атомов от 5 до 7, а также арилалкильные эфиры, такие как, но не ограничиваясь этим, бензил. Предпочтительны алкильные эфиры с числом углеродных атомов от 1 до 4. Эфиры соединений настоящего изобретения могут быть получены в соответствии с известными способами.

Примеры фармацевтически приемлемых нетоксичных амидов соединений настоящего изобретения включают амиды, полученные из аммиака, первичные алкильные амины с числом углеродных атомов от 1 до 6 и вторичные диалкильные амины с числом углеродных атомов от 1 до 6, где алкильные группы представляют собой линейные или разветвленные цепи. В случае вторичных аминов, амины также могут быть в форме 5- или 6-членного гетероцикла, содержащего 1 атом азота. Амиды, получаемые из аммиака, первичные алкильные амины с числом углеродных атомов от 1 до 3 и диалкильные вторичные амины с

числом углеродных атомов от 1 до 2 являются предпочтительными. Амиды соединений настоящего изобретения могут быть получены известными способами.

Термин "пролекарство" относится к соединениям, которые быстро трансформируются in vivo в продукт, соответствующий упомянутым выше формулам, например, путем гидролиза в крови. Подробное обсуждение проблемы можно найти в T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as novel Delivery Systems", Vol 14 из A.C.S. Simposium Series, а также в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. by Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба источника включены в настоящее описание в виде ссылки. В общем случае пролекарство представляет собой лекарство, которое было химически модифицировано и может быть биологически неактивным на месте действия, но которое может быть деградировано или модифицировано в ходе одного или более ферментативных или других процессов in vivo в родительскую биоактивную форму.

Терапевтически эффективным количеством является количество соединения формул I, II или III, которое, при назначении его пациенту, позитивно влияет на симптомы заболевания.

Ингибитор BCAT, который предпочтительно представляет собой соединение формул I, II и/или III, ингибирующие метаболические пути BCAT аналоги соединений формул I, II и/или III, ингибирующие метаболические пути BCAT пролекарства соединений формул I, II и/или III, или фармацевтически приемлемые соли любого из вышеупомянутых вариантов могут быть назначены в соответствии со способом настоящего изобретения любым применимым путем. Применимые пути назначения включают системные, такие как пероральный или с помощью инъекции, местные, внутриглазной, окологлазной (например, субтенональный), субконъюктивный, субретинальный, надхороидальный и ретробульбарный. Выбор пути, которым назначается ингибитор BCAT, частично зависит от того, осуществляется ли профилактическое или терапевтическое лечение ретинопатии. Для терапевтического лечения выбор пути зависит от причины возникновения ретинопатии.

Например, поскольку известно, что основной причиной ретинопатии является диабет, ингибитор BCAT может быть назначен профилактически, как только будет установлена предварительная стадия диабетической ретинопатии. Для профилактического лечения ретинопатии, которая возникает в результате диабета, предпочтительно системное назначение ингибитора BCAT, например, перорально или с помощью инъекции. Для терапевтического лечения непролиферативной диабетической ретинопатии ингибитор BCAT может быть назначен системно, например, перорально или путем инъекции, или внутриглазным путем. Пролиферативная диабетическая ретинопатия может быть подвергнута терапевтическому лечению назначением ингибитора BCAT внутриглазным путем, местным назначением, субконьюктивно или окологлазным путем (например, субтенонально). Для профилактики или терапевтического лечения ретинопатии до, в ходе или после хирургического удаления с глаза рубцовой ткани, возникающей в результате неоваскуляризации на пролиферативной стадии диабетической ретинопатии, ингибитор BCAT предпочтительно назначается внутриглазным, местным, субконъюктивным или окологлазным (например, субтенональным) путями.

Ингибитор BCAT предпочтительно назначают как можно скорее после того, как было установлено, что животное, такое как млекопитающее, в частности человек, находится в группе риска по ретинопатии (профилактическое лечение), или когда ретинопатия уже начала свое развитие (терапевтическое лечение). Частично лечение будет зависеть от конкретного используемого ингибитора BCAT, количества назначаемого ингибитора BCAT, способа назначения, причины и пути развития ретинопатии.

Специалистам очевидно, что существуют подходящие пути назначения ингибитора BCAT, применимые для способа настоящего изобретения. Для назначения конкретного ингибитора BCAT могут быть использованы несколько путей назначения, но один из путей всегда обеспечивает более быструю и эффективную реакцию, чем другой. Поэтому описанные пути назначения являются чисто демонстрационными и не ограничивают собой все возможные пути.

Доза, назначаемая животному, в частности человеку, в соответствии с настоящим изобретением должна быть достаточной для достижения желаемого эффекта у животного в приемлемые сроки. Специалисту очевидно, что дозировка зависит от различных факторов, включая силу конкретного используемого ингибитора BCAT, возраст, вид, условия протекания или фаза болезни и вес тела животного, а также ожидаемая или фактическая площадь поражения сетчатки. Величина дозировки также будет определяться путем, частотой и длительностью назначения, а также наличием, природой и значимостью нежелательных побочных явлений, которые могут сопровождать назначение некоторых ингибиторов BCAT и желаемым физиологическим эффектом. Специалисту очевидно, что различные условия протекания или фаза болезни, в частности хронические условия или фаза, могут требовать длительного лечения, включающего множественные назначения.

Применимые дозы и режим дозировки могут быть установлены с помощью обычных методик, известных специалистам. В общем случае лечение начинают с небольших доз, меньших, чем оптимальные. Затем дозы понемногу увеличивают до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный в данных обстоятельствах эффект. Способ настоящего изобретения в общем случае включает назначение от примерно 1 до примерно 100 мг/кг/день, предпочтительно от примерно 15 до примерно 50 мг/кг/день при системном назначении. Типичное внутриглазное назначение будет включать от примерно 0,1 до примерно 5 мг пол-

ной дозы, предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 1 мг полной дозы. Предпочтительная концентрация для местного назначения составляет 100 мкМ.

Композиции для использования в способе настоящего изобретения предпочтительно включают фармацевтически приемлемый наполнитель и количество ингибитора BCAT, достаточное для лечения ретинопатии профилактически или терапевтически. Носитель может быть любым из обычно используемых, их применение ограничивается лишь физико-химическими соображениями, такими как растворимость, реакционная способность в отношении действующего компонента и путь назначения. Специалисту очевидно, что помимо описанных ниже фармацевтических композиций, ингибитор BCAT может быть использован в полимерных композициях, комплексах включения, таких как циклодекстриновые комплексы включения, липосомах, микросферах, микрокапсулах и им подобных (см., например, Патенты США NN 4997652, 5185152 и 5718922).

Ингибитор BCAT может быть использован в рецептурах как соль присоединения фармацевтически приемлемой кислоты. Примеры солей присоединения фармацевтически приемлемых кислот для использования в фармацевтических композициях включают соли, полученные из минеральных кислот, таких как соляная, бромисто-водородная, фосфорная, метафосфорная, азотная и серная кислоты, и органических кислот, таких как винная, уксусная, лимонная, яблочная, молочная, фумаровая, бензойная, гликолевая, глюконовая, янтарная и арилсульфоновая, например, п-толуолсульфоновая. Фармацевтически приемлемые наполнители, описываемые здесь, например, адъюванты, носители или разбавители, хорошо известны специалистам и широко используются в быту. Предпочтительно, чтобы носитель был химически инертен по отношению к ингибитору BCAT и не оказывал вредных побочных эффектов или токсического действия в условиях применения.

Выбор наполнителя частично определяется конкретным ингибитором BCAT, а также конкретным путем назначения композиции. Соответственно, существует широкое разнообразие применимых рецептур фармацевтических композиций настоящего изобретения. Следующие рецептуры являются чисто демонстрационными и не ограничивают собой возможные варианты.

Рецептуры для инъекций, в числе прочих, являются предпочтительными для способа настоящего изобретения. Требования к фармацевтически эффективным носителям для инъецируемых композиций хорошо известны специалистам (см. Pharmaceutics and Pharmacy Practice, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, Pa., Banker and Chal mers, eds., pages 238-250 (1982), и ASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel, 4th ed., pages 622-630 (1986)). Предпочтительно, чтобы такие инъецируемые композиции назначались внутримышечно, внутривенно или внутрибрюшинно.

Рецептуры местного назначения хорошо известны специалистам. Такие рецептуры применимы в контексте настоящего изобретения для нанесения на кожу. Применение повязок, роговичных щитков (см., например, патент США № 5185152) и офтальмологических растворов (см., например, патент США № 5710182) и мазей, например, глазных капель, также хорошо известны.

Рецептуры, применимые для назначения перорально, могут включать (а) жидкие растворы, такие как эффективное количество соединения, растворенного в разбавителе, таком как вода, солевой раствор или апельсиновый сок; (б) капсулы, саше, таблетки, лепешки и леденцы, содержащие определенное количество активного компонента в твердом виде или в гранулах; (в) порошки; (г) суспензии в соответствующей жидкости и (е) эмульсии. Жидкие рецептуры могут включать разбавители, такие как вода и спирты, например, этанол, бензиловый спирт и полиэтиленовые спирты, с добавлением или без добавления фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, суспендирующего средства или эмульгирующего средства. Капсульные формы могут представлять собой обычные твердые или мягкие оболочки желатинового типа, заполненные, например, поверхностно-активными веществами, смазками и инертными наполнителями, такими как лактоза, сахароза, фосфат кальция и кукурузный крахмал. Таблеточные формы могут включать саму по себе или в комбинации лактозу, сахарозу, маннит, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновую кислоту, микрокристаллическую целлюлозу, гуммиарабик, желатин, гуаровую смолу, коллоидную окись кремния, натриевую кроскармеллозу, тальк, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеариновую кислоту и другие наполнители, красители, разбавители, буферные средства, разрыхлители, увлажнители, консерванты, вкусовые добавки и фармакологически совместимые наполнители. Лепешки могут состоять из активного компонента и вкусовой добавки, обычно сахарозы, и гуммиарабика или трагаканта; пастилки включают активный компонент в инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахароза и гуммиарабик; эмульсии, гели и им подобные формы содержат кроме активного компонента известные специалистам наполнители.

Эффективность орального назначения лекарства зависит от эффективности его переноса через слизистый эпителий и его стабильности во внутрипеченочной циркуляции. Лекарства, эффективные при парентеральном назначении, но менее эффективны при пероральном, или чье время полужизни в плазме очень невелико, могут быть химически модифицированы в форму пролекарства.

Рецептуры, пригодные для парентерального назначения включают водные и неводные изотонические стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики и вещества, поддерживающие изотоническое состояние по отношению к крови реципиента, и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие средства, солюби-

лизаторы, сгустители, стабилизаторы и консерванты. Ингибитор может быть назначен вместе с физиологически приемлемым разбавителем в фармацевтическом наполнителе, таком как стерильная жидкость или смесь жидкостей, включая воду, солевой раствор, водную декстрозу и растворы родственных ей сахаров, спирт, такой как этанол, изопропанол или гексадециловый спирт, гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль диметилсульфоксид, кетали глицерина, такие как 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-метанол, эфиры, такие как поли(этиленгликоль) 400, масло, жирная кислота, эфир жирной кислоты или глицерид, или ацетилированный глицерид жирной кислоты с добавлением или без добавления фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, такого как мыло или детергент, суспендирующего средства, такого как пектин, карбомеры, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или карбоксиметилцеллюлоза, или эмульгирующие средства и других фармацевтических адъювантов. Масла, которые могут быть использованы в парентеральных рецептурах включают нефтяные, животные, растительные и синтетические масла. Специфические примеры масел включают арахисовое, соевое, кунжутное, хлопковое, кукурузное, оливковое, вазелин и минеральное масло.

Пригодные жирные кислоты для применения в парентеральных рецептурах включают олеиновую кислоту, стеариновую кислоту и изостеариновую кислоту. Этилолеат и изопропилмиристат представляют собой примеры пригодных эфиров жирных кислот.

Пригодные мыла для использования в парентеральных рецептурах включают соли жирных кислот щелочных металлов, аммиака и триэтаноламиновые соли, а пригодные детергенты включают (а) катионовые детергенты, такие как, например, галогениды диметилдиалкиламмония и галогениды алкилпиридина, (б) анионовые детергенты, такие как, например, алкил-, арил- и олефинсульфонаты, сульфаты алкилов, олефинов, эфиров и моноглицеридов и сульфосукцинаты, (в) неионные детергенты, такие как, например, окислы жирных аминов, алканоламиды жирных кислот и сополимеры полиоксиэтиленполипропилена, (г) амфотерические детергенты, такие как, например, алкил-п-аминопропионаты и 2-алкилимидазолиновые соли четвертичного аммония и (д) их смеси.

Парентеральные рецептуры обычно будут содержать от примерно 0,5 до примерно 25 вес.% активного компонента в растворе. Могут быть использованы консерванты и буферы. С целью уменьшения или предотвращения раздражения в месте инъекции, такие композиции могут содержать один или более неионных поверхностно-активных веществ с гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ) от примерно 12 до примерно 17.

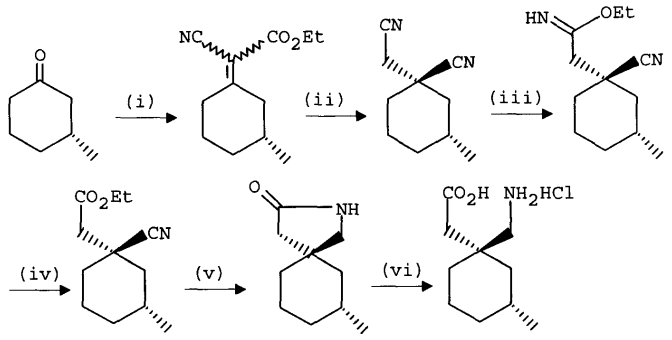
Количество поверхностно-активного средства в таких рецептурах должно варьировать от примерно 5 до примерно 15 вес.%. Пригодные поверхностно-активные средства включают жирнокислотные эфиры полиэтиленсорбитана, такие как моноолеат сорбитана и высокомолекулярные аддукты оксида этилена с гидрофобной основой, образованные конденсацией пропиленоксида с пропиленгликолем. Парентеральные рецептуры могут быть представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, таких как ампулах и флаконах, и могут храниться в лиофилизированной форме, требуя только добавления стерильного жидкого наполнителя, например воды, для инъекций непосредственно перед использованием. Растворы и суспензии немедленного применения могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток описанных ранее видов.

Такие композиции могут быть созданы как внутриглазные рецептуры, как рецептуры или устройства для продолжительного введения (см., например, патент США № 5378475). Например, желатин, хондроитинсульфат, полифосфоэфир, такой как бис-2-гидроксиэтилтерфталат (БГЭТ) или полимолочногликолевая кислота (в различных пропорциях) могут быть использованы для создания рецептур продолжительного действия. Могут быть использованы имплантаты (см., например, патенты США № 5443505, 4853224 и 4997652), устройства (см., например, патенты США № 5554187, 4863457, 5098443 и 5725493), такие как имплантируемые устройства, например механический резервуар, внутриглазные устройства или внеглазные устройства с внутриглазным каналом (например, от 100 мкм до 1 мм в диаметре), или устройства, включающие полимерные композиции, вроде тех, что описаны выше.

Способ настоящего изобретения может также включать сопутствующее назначение других фармацевтически активных компонентов. "Сопутствующее назначение" означает назначение до, одновременно, например, в комбинации с ингибитором BCAT, в той же рецептуре или в отдельной рецептуре, или после назначения ингибитора BCAT, как описано выше. Например, кортикостероиды, например, преднизон, метилпреднизолон, дексаметазон или триамсиналона ацетинид или некортикостероидные антивоспалительные соединения, такие как ибупрофен или флубипробен, могут быть назначены совместно. Подобным образом, могут быть совместно назначены витамины и минеральные вещества, например, цинк, антиоксиданты, например каротиноиды (такие как ксантофильные каротиноиды, наподобие зеаксантина или лютеина), и микроэлементы.

Общие схемы синтеза при получении соединений формул I-IV.

Пример 1. транс-(1R,3R)(1-Аминометил-3-метилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



(i) EtO_2CCH_2CN, NH_4Ac, AcOH, толуол, 120°C

(ii) a. NaCN, EtOH (95%), H_2O, 115°C, б. HCl (газ)

(iii) EtOH, HCl (газ), толуол

(iv) HCl, H_2O

(v) H_2, $EtOH/NH_3$, Ni Реннея, 30-50°C

(vi) HCl, H_2O, 140°C

Этап i. 2-Циано-((R)-3-метилциклогексилиден)уксусной кислоты этиловый эфир.

Смесь 3-(R)-метилциклогексанона (125 мМоль), этилцианоацетата (124 мМоль), ацетата аммония (12,5 мМоль) и ледяной уксусной кислоты (24 мМоль) кипятили с обратным холодильником с ловушкой Дина Старка в течение 24 ч. Смесь охлаждали и промывали H_2O. Смыв H_2O экстрагировали толуолом. Толуольные экстракты объединяли с полученной органической фазой, сушили над $MgSO_4$ и выпаривали растворитель. Грубый масляный препарат очищали дистилляцией Кугельрора с получением масла (температура кипения 150-160°C). Выход 86%.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 400 МГц: δ 1,01-1,05 (3H, m), 1,17-1,32 (1H, m), 1,35 (3H, t, J=7 Гц), 1,42-2,30 (6H, m), 2,98 (1H, d, J=13 Гц), 3,74 (1H, d, J=13 Гц), 4,27 (2H, q, J=7 Гц).

Масс-спектрометрия (CI) м/з: 208 (MH^+).

Микроанализ: $C_{12}H_{17}NO_2$.

Расчет: C 69,54; H 8,27; N 6,76.

Результат анализа: C 69,44; H 8,22; N 6,76.

Этап ii. транс-(1R,3R)-1-Цианометил-3-метилциклогексанкарбонитрил.

К раствору NaCN (40 мМоль) в 6 мл H_2O и 160 мл этанола (95%) добавляли 2-циано((R)-3-метилциклогексилиден)уксусной кислоты этилового эфира (40 мМоль). Через 22 ч кипения под обратным холодильником охлажденный раствор фильтровали, фильтрат подкисляли газообразным HCl и снова фильтровали. Растворитель удаляли, а грубый масляный препарат очищали колоночной хроматографией с получением бледно-желтого кристаллического твердого вещества. Выход 88%.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 400 МГц: δ 0,90 (1H, m), 0,98 (3H, d, J=6 Гц), 1,11 (1H, t, J=12 Гц), 1,38 (1H, dt, J=4,9 Гц), 1,60-1,90 (4H, m), 2,07 (2H, m), 2,68 (2H, s).

Масс-спектрометрия (CI) м/з: 163 (MH^+).

Микроанализ: $C_{10}H_{14}N_2$.

Расчет: C 74,04; H 8,70; N 17,27.

Результат анализа: C 74,05; H 8,71; N 17,25.

Этап iii. транс-2-((1R,3R)-1-Циано-3-метилциклогексил)ацетимидовой кислоты этиловый эфир.

К раствору транс-(1R,3R)-1-цианометил-3-метилциклогексанкарбонитрила (6,2 мМоль) в 30 мл этанола (абсолютного) добавляли 30 мл сухого толуола. Раствор охлаждали во льду, насыщая при этом газообразным HCl. Закрытый раствор затем оставляли при комнатной температуре на 24 ч. Растворитель удаляли, а твердый остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением осадка, который высушивали с получением белого кристаллического твердого вещества. Выход 50%.

$T_{пл.}$ 118-120°C.

^{1}H ЯМР (ДМСО) 400 МГц: δ 0,8-0,89 (1H, m), 0,91 (3H, d, J=6,3 Гц), 1,06-1,12 (1H, m), 1,24-1,35 (1H, m), 1,37 (3H, t, J=7 Гц), 1,41-1,95 (6H, m), 3,02 (2H, s), 4,49 (2H, q, J=7 Гц).

Масс-спектрометрия (CI) м/з: 195 (MH^+).

Микроанализ: $C_{12}H_{20}N_2O$·1,08M HCl.

Расчет: C 58,19; H 8,58; N 11,31.

Результат анализа: C 58,25; H 8,59; N 11,59.

Этап iv. транс-((1R,3R)-1-Циано-3-метилциклогексил)уксусной кислоты этиловый эфир.

транс-2-((1R,3R)-1-Циано-3-метилциклогексил)ацетимидовой кислоты этиловый эфир (1,1 мМоль) растворяли в ледяной H_2O (40 мл) и доводили pH 1N HCl до pH 1,5. Раствор перемешивали при комнат-

ной температуре 20 ч. Добавляли этилацетат (30 мл) и промывали органический слой H_2O, сушили и удаляли растворитель с получением прозрачного масла. Выход 82%.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 400 МГц: δ 0,78-0,90 (1H, m), 0,93 (3H, d, J=6 Гц), 0,97-1,00 (1H, m), 1,23-1,25 (1H, m), 1,29 (3H, t, J=7,2 Гц), 1,59-1,80 (4H, m), 2,05-2,08 (2H, Br t), 2,54 (2H, s), 4,20 (2H, q, J=7,2 Гц).

Масс-спектрометрия (CI) м/з: 210 (MH^+).

Микроанализ: $C_{12}H_{19}NO_2$.

Расчет: C 68,87; H 9,15; N 6,69.

Результат анализа: C 68,87; H 9,11; N 6,90.

Этап v. транс-(5R,7R)-7-Метил-2-азаспиро[4,5]декан-3-он.

транс-((1R,3R)-1-Циано-3-метилциклогексил)уксусной кислоты этиловый эфир (8,9 мМоль) растворяли в NH_3/EtOH (7%, 40 мл) вместе с предварительно промытым никелем Реннея (H_2O, затем EtOH) в 250 мл колбе Парра. Раствор гидрогенизировали при 30°C, 46 psi, в течение 24 ч. Охлажденный раствор фильтровали через подушку целита, промытую этилацетатом. Растворитель из фильтрата удаляли с получением белого твердого вещества. Выход 30%.

$T_{пл.}$ 92-98°C.

^{1}H ЯМР (ДМСО) 400 МГц: δ 0,75-0,82 (1H, m), 0,84 (3H, d, J=6,4 Гц), 0,88-0,94 (1H, m), 1,14-1,19 (1H, m), 1,20-1,50 (2H, m), 1,50-1,63 (4H, m), 1,91 (2H, s), 3,03 (2H, s), 7,42 (1H, s).

Масс-спектрометрия (CI) м/з: 168 (MH^+).

Микроанализ: $C_{10}H_{17}NO$.

Расчет: C 71,81; H 10,25; N 8,37.

Результат анализа: C 71,80; H 10,29; N 8,31.

Этап vi. транс-((1R,3R)-1-Аминометил-3-метилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.

транс-(5R,7R)-7-Метил-2-азаспиро[4,5]декан-3-он (2,17 мМоль) растворяли в растворе 10M HCl (5 мл) и H_2O (5 мл) и смесь кипятили под обратным холодильником при примерно 140°C 5 ч. Охлажденный раствор разбавляли 10 мл H_2O и 10 мл DCM и водный слой далее промывали 2x15 мл DCM. Водный слой концентрировали до сухости с получением белого твердого вещества. Выход 76%.

$T_{пл.}$ 148-155°C.

$[\alpha]_D$=-2,5 (T=20°C, c=1, MeOH). Один изомер (RR).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 400 МГц: δ 0,69-0,79 (1H, m), 0,82 (3H, d, J=6 Гц), 0,87-0,90 (1H, m), 1,12-1,20 (1H, dt, J=4,5, 13,3 Гц), 1,34-1,50 (3H, m), 1,60-1,63 (3H, m), 2,30 (2H, s), 3,01 (2H, s), 7,93 (3H, Br s).

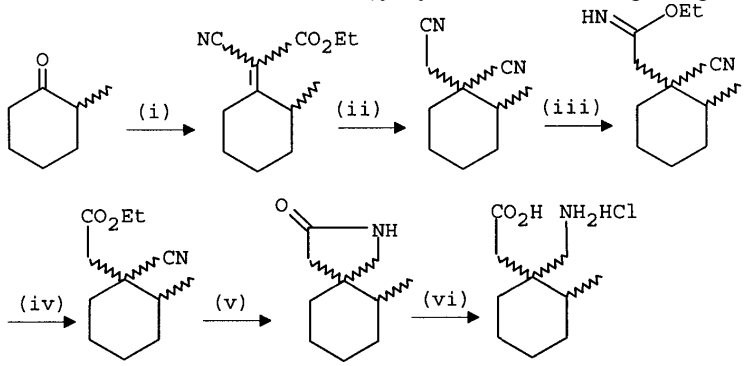
Масс-спектрометрия (CI) м/з: 186 (MH^+).

Микроанализ: $C_{10}H_{19}NO_2 \cdot 1.1$ HCl.

Расчет: C 53,29; H 8,99; N 6,21.

Результат анализа: C 53,23; H 8,99; N 6,45.

Пример 2. (1-Аминометил-2-метилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



i. EtO_2CCH_2CN, NH_4Ac, AcOH, толуол, 120°C.

ii. a. NaCN, EtOH (95%), H_2O, 115°C, б. HCl (газ).

iii. EtOH, HCl (газ), толуол.

iv. HCl, H_2O.

v. H_2, EtOH/NH_3, Ni Реннея, 30-50°C.

vi. HCl, H_2O, 140°C.

Этап i. 2-Циано-(2-метилциклогексилиден)уксусной кислоты этиловый эфир.

Реакцию (+/-)2-метилциклогексанона (80 мМоль), этилцианоацетата (80 мМоль), ацетата аммония (8 мМоль) и ледяной уксусной кислоты (16 мМоль) проводили как этап i общего способа (пример 1) с получением прозрачного масла. Выход 76%.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 400 МГц: δ 1,23 (3H, dd, J=7, 10 Гц), 1,35 (3H, t, J=7 Гц), 1,55-1,82 (5H, m), 1,93-2,05 (1H, m), 2,17 (1H, dt, J=5, 14 Гц), 2,47 (1H, dt, J=5, 9 Гц), 2,92-2,97 (1H, Br, d, J=15 Гц), 3,30-3,35 (1H, m), 3,81-3,86 (1H, Br d, J=15 Гц), 4,06-4,14 (1H, m), 4,23-4,30 (3H, dq, J=1, 6 Гц).

Масс-спектрометрия (CI) м/з: 208 (MH^+).

Микроанализ: $C_{12}H_{17}NO_2$.

Расчет: C 69,54; H 8,27; N 6,76.

Результат анализа: C 69,26; H 8,26; N 6,66.

Этап ii. 1-Цианометил-2-метилциклогексанкарбонитрил.

Реакцию 2-циано-(2-метилциклогексилиден)уксусной кислоты этиловый эфира (37 мМоль) и NaCN (37 мМоль) проводили как в этапе ii общего способа (пример 1). Грубый препарат твердого вещества очищали колоночной хроматографией (3:1 гептан:этилацетат) с получением прозрачного масла. Выход 76%.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 400 МГц: δ 1,06 (3H, d, J=6,8 Гц), 1,11 (3H, d, J=6,8 Гц), 1,20-2,20 (18H, m), 2,77 (2H, dd, J=16,8 Гц), 2,63 (2H, dd, J=16,8 Гц).

Масс-спектрометрия (CI) м/з: 163 (MH^+).

Микроанализ: $C_{10}H_{14}N_2 \cdot 0{,}1H_2O$.

Расчет: C 73,49; H 8,69; N 16,86.

Результат анализа: C 73,24; H 8,73; N 17,08.

Этап iii. 2-(1-Циано-2-метилциклогексил)ацетимидовой кислоты этиловый эфир.

Реакцию 1-цианометил-2-метилциклогексанкарбонитрила (7,3 мМоль) проводили как в этапе iii общего способа (пример 1) с получением белого твердого вещества. Выход 70%.

$T_{пл.}$ 107-114°C.

^{1}H ЯМР (ДМСО) 400 МГц: δ 1,00-1,06 (3H, 2xt, J=6,4 Гц), 1,10-1,38 (2H, m), 1,38 (3H, t, J=6,8 Гц), 1,40-2,10 (7H, m), 2,86, 2,92, 3,10, 3,28 (2H, 4xd, J=14, 14,4, 14,8, 14 Гц соотв.), 4,48 (2H, q, J=6,8 Гц).

Масс-спектрометрия (CI) м/з: 209 (MH^+).

Микроанализ: $C_{12}H_{20}N_2O$.1,06M HCl.

Расчет: C 58,37; H 8,60; N 11,34.

Результат анализа: C 58,15; H 8,63; N 11,60.

Этап iv. (1-Циано-2-метилциклогексил)уксусной кислоты этиловый эфир.

Реакцию 2-(1-циано-2-метилциклогексил)ацетимидовой кислоты этилового эфира (4,1 мМоль) проводили как в этапе (iv) общего способа (пример 1) с получением прозрачного масла. Выход 82%.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 400 МГц: δ 1,03, 1,09 (3H, 2xd, J=7 Гц), 1,27-1,30 (3H, m), 1,32-2,00 (8H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,44, 2,82 (3H, 2xd, J=14,8 Гц), 2,54 (1H, m), 4,16-4,22 (2H, m).

Масс-спектрометрия (CI) м/з: 210 (MH^+).

Микроанализ: $C_{12}H_{19}NO_2$.

Расчет: C 68,87; H 9,15; N 6,69.

Результат анализа: C 68,84; H 9,13; N 6,75.

Этап v. 6-Метил-2-азаспиро[4,5]декан-3-он.

Реакцию (1-циано-2-метилциклогексил)уксусной кислоты этилового эфира (8,4 мМоль) проводили как в этапе (v) общего способа (пример 1) в течение 24 ч при 10°C 50 psi. Грубый масляный препарат очищали колоночной хроматографией (этилацетат) с получением белого твердого вещества. Выход 34%.

$T_{пл.}$ 85-90°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 400 МГц: δ 0,88-0,91 (3H, dd, J=4, 6,8 Гц), 1,41-1,78 (9H, m), 2,00-2,30 (2H, m), 3,06-3,23 (2H, m), 7,27 (1H, Br s).

Масс-спектрометрия (CI) м/з: 168 (MH^+).

Микроанализ: $C_{10}H_{17}NO$.

Расчет: C 71,81; H 10,24; N 8,37.

Результат анализа: C 71,83; H 10,19; N 8,27.

Этап vi. (1-Аминометил-2-метилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.

Реакцию 6-метил-2-азаспиро[4,5]декан-3-она (2,5 мМоль) проводили как в этапе (vi) общего способа (пример 1) с получением белого твердого вещества. Выход 42%.

$T_{пл.}$ 108-110°C.

$[\alpha]_D$=0 (T=20,5°C, C=1, MeOH). Два диастереомера 3:1.

^{1}H ЯМР (ДМСО + D_2O) 400 МГц: δ 0,79, 0,85 (3H, 2xd, J=6,8 Гц), 1,21-1,65 (9H, m), 2,22, 2,43 (1H, 2xd, J=15 Гц), 2,46, 2,49 (1H, 2xd, J=15 Гц), 2,83-2,92 (1H, 2xd, J=13,6 Гц), 3,05, 3,15 (1H, 2xd, J=13,6 Гц).

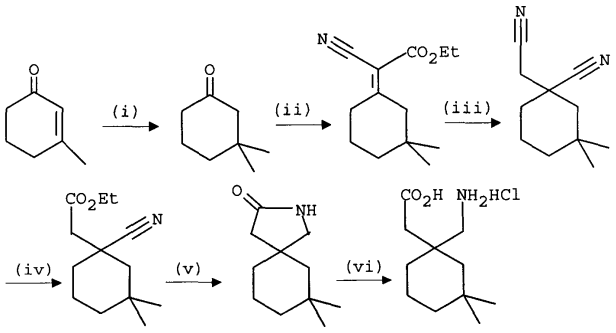
Масс-спектрометрия (CI) м/з: 186 (MH^+).

Микроанализ: $C_{10}H_{19}NO_2 \cdot 1{,}3$ HCl.

Расчет: C 51,64; H 8,79; N 6,02.

Результат анализа: C 51,66; H 8,91; N 6,16.

Пример 3. (1-Аминометил-3,3-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



i. CuI, MeLi, NH_4Cl, NH_3 (92%).

ii. $NCCH_2CO_2Et$, NH_4OAc, AcOH, толуол (83%).

iii. NaCN, EtOH, H_2O (57%).

iv. HCl, EtOH, толуол (93%).

v. H_2, Ni Реннея, EtOH, NH_3 (84%).

vi. HCl, H_2O (64%).

Этап i. 3,3-Диметилциклогексанон.

Синтезировали способом, описанным в Pelletier, S. W., Mody, N. V., J. Org. Chem., 1976, 41, 1069.

Раствор диметилкупрата лития готовили добавлением метиллития (1,4 М в эфире 77,25 мл, 2,45 Моль) к иодиду меди (I) (8,8 г, 0,046 Моль) в атмосфере аргона. Раствор охлаждали до 0°С и добавляли по каплям 3-метилциклогексен-1-он (5 мл, 0,044 Моль) с перемешиванием, после чего образовывался осадок интенсивно-желтого цвета. Суспензию перемешивали при комнатной температуре 1 ч, затем вливали в раствор водного аммиака (100 мл) и ацетата аммония (около 5 г). Слои разделяли, и водный слой промывали диэтиловым эфиром (3х50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (3х100 мл), сушили ($MgSO_4$) и удаляли растворитель под вакуумом с получением темно-желтой жидкости.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 0,98 (6H, s), 1,59 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,14 (2H, m), 2,26 (2H, m).

ИК-спектроскопия (пленка) ν_{max}см$^{-1}$ 2956, 1711 (C=O), 1457, 1368, 1292, 1226, 1076.

Этап ii. 2-Циано-5,5-диметил-3-пропил-гекс-2-еноевой кислоты этиловый эфир.

К раствору 3,3-диметилциклогексанона (4 г, 0,032 Моль) в толуоле (25 мл) добавляли этилцианацетат (3,37 мл, 0,032 Мол, 0,1 экв.), ацетат аммония (0,24 г, 0,003 Моль, 0,1 экв.), и уксусную кислоту (0,36 мл, 0,006 Моль, 0,2 экв.). Желтый раствор нагревали до кипения под обратным холодильником с ловушкой Дина-Старка, и продолжали нагрев до тех пор, пока вода не перестала конденсироваться в ловушке. После охлаждения оранжевый теперь уже раствор промывали водой (3х25 мл) и органический слой сушили ($MgSO_4$). Фильтрация и удаление растворителя под вакуумом привели к получению грубого продукта в виде темно-оранжевой жидкости. После очистки дистилляцией Кугельрора получали смесь цис- и транс-продуктов в виде бледно-желтой жидкости, $T_{кип.}$ 160-170°С, 4 мбар (5,83 г, 83%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 0,96 (6H, s, 2x Me), 0,99 (6H, s, 2x Me), 1,34 (6H, m, 2xMe эфира), 1,49 (4H, m), 1,75 (2H, хин., J6,4), 1,82 (2H, хин., J6,4), 2,46 (2H, s), 2,60 (2H, t, J=6,4 Гц) 2,80 (2H, s), 2,93 (2H, t, J=6,4 Гц), 4,27 (4H, m).

Масс-спектрометрия (CI) з/е: 222 (M^++1).

ИК-спектроскопия (пленка) ν_{max}см$^{-1}$ 2958, 2870, 2224 (CN), 1731 (C=O), 1606 (C=C), 1277, 1223.

Микроанализ: $C_{13}H_{19}O_2N$.

Расчет: С 70,56; Н 8,65; N 6,32.

Результат анализа: С 70,35; Н 8,79; N 6,25.

Этап iii. 1-Цианометил-3,3-диметилциклогексанкарбонитрил.

К раствору 2-циано-5,5-диметил-3-пропил-гекс-2-еноевой кислоты этилового эфира (1,26 г, 0,006 Моль) в этаноле (100 мл) и воде (4 мл) добавляли цианистый натрий (0,28 г, 0,006 Моль, 1 экв.). Желтоватый раствор кипятили под обратным холодильником 8 ч, затем охлаждали, в ходе чего образовывался грязно-белый осадок.

Суспензию фильтровали под вакуумом и фильтрат подкисляли газообразным HCl примерно до pH 2. Затем смесь фильтровали вторично и удаляли растворитель под вакуумом с получением грубого продукта в виде бледно-зеленого твердого вещества.

Колоночная флеш-хроматография грубого продукта на силикагеле с элюцией 0-50% EtOAc в гептане дает бинитрил в виде бесцветного твердого вещества (0,57 г, 57%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 0,99 (3H, s, Me), 1,13 (1H, td, J13,2, 4,2), 1,21 (3H, s, Me), 1,32 (2H, m), 1,54 (1H, m), 1,82 (3H, m), 2,15 (1H, m), 2,65 (2H, s, CH_2CN).

^{13}C ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 19,61, 25,17, 30,79, 31,18, 33,77, 34,79, 35,37, 37,92, 46,26, 115,06, 122,19.

Масс-спектрометрия (CI) з/е: 177 (M^++1).

ИК-спектроскопия (пленка) ν_{max}см$^{-1}$ 2988, 2937, 2869, 2237 (2xCN), 1749, 1456, 1423, 1369, 1202, 1180, 1031, 972.

Микроанализ: $C_{11}H_{16}N_2$.

Расчет: C 74,96; H 9,15; N 15,89.

Результат анализа: C 75,08; H 9,32; N 15,80.

Этап iv. (1-Циано-3,3-диметилциклогексил)уксусной кислоты этиловый эфир.

1-Цианометил-3,3-диметилциклогексанкарбонитрил (0,50 г, 2,84 мМоль) растворяли в абсолютном этаноле (20 мл) при комнатной температуре, затем охлаждали до 0°C. К раствору добавляли толуол (20 мл), после чего реакционную смесь подкисляли пропусканием через нее газообразного HCl при небольшой скорости в течение приблизительно 45 мин. Затем колбу затыкали и оставляли при комнатной температуре на 24 ч.

Полученный желтый раствор распределялся между фазами этилацетата и воды, слои отделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3x30 мл), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (3x50 мл), солевым раствором (3x50 мл), сушили ($MgSO_4$) и удаляли растворитель под пониженным давлением с получением бледно-желтой жидкости (0,59 г, 93%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 0,94 (3H, s, Me), 1,16 (3H, m), 1,21 (3H, s, Me), 1,29 (3H, t, J7,2, CH_2CH_3), 1,50 (1H, m), 1,65 (1H, dt, J14,4, 7,6), 1,84 (1H, qt, J13,3, 3,2), 1,96 (1H, dt, J13,7, 2,2), 2,16 (1H, m), 2,48 (1H, d, J15,6, C-2H), 2,54 (1H, d, J15,6, C-2H), 4,20 (2H, q, J7,2, CH_2CH_3).

^{13}C ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 14,21, 19,6, 25,42, 31,03, 34,04, 34,14, 36,08, 38,44, 46,14, 46,80, 61,02, 123,67, 169,00.

Масс-спектрометрия (CI) з/е: 224 (M^++1).

ИК-спектроскопия (пленка) ν_{max}см$^{-1}$ 2998, 2937, 2868, 2234 (CN), 1738 (C=O), 1457, 1372, 1217, 1181, 1154, 1026.

Микроанализ: $C_{13}H_{21}NO_2$.

Расчет: C 69,92; H 9,48; N 6,27.

Результат анализа: C 69,63; H 9,45; N 6,15.

Этап v. 7,7-Диметил-2-азоспиро-[4,5]декан-3-он.

(1-Циано-3,3-диметилциклогексил)уксусной кислоты этиловый эфир (0,5 г, 2,23 мМоль) гидрогенизировали в этанольном аммиаке (60 мл) с никелем Реннея в качестве катализатора (около 0,25 г) при 50°C и 50 psi в течение 48 ч. Затем катализатор удаляли фильтрацией через целит, а растворитель удаляли под вакуумом с получением желтоватого кристаллического вещества.

Колоночная флэш-хроматография с элюцией 0-100% этилацетатом в гептане привела к получению чистого лактама в виде бесцветного твердого вещества (340 мг, 84%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 0,89 (3H, s, Me), 0,92 (3H, s, Me), 1,25 (2H, m), 1,36 (2H, m), 1,51 (3H, m), 1,68 (1H, s), 2,18 (1H, d, J16,4, CH_2NH), 2,24 (1H, d, J16,8, CH_2NH), 3,15 (2H, s, CH_2CO).

^{13}C ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 19,16, 29,88, 30,36, 31,28, 36,57, 39,05, 39,61, 44,58, 49,54, 54,79, 177,72.

Масс-спектрометрия (CI) з/е: 182 (M^++1).

ИК-спектроскопия (пленка) ν_{max}см$^{-1}$ 3203, 3100 (NH), 2914, 2860, 1698(C=O), 1486, 1374, 1317, 1289, 1257, 1076.

Микроанализ: $C_{11}H_{19}NO$.

Расчет: C 72,88; H 10,56; N 7,73.

Результат анализа: C 72,38; H 10,47; N 7,56.

Этап vi. (1-Аминометил-3,3-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.

7,7-Диметил-2-азоспиро-[4,5]декан-3-он (0,3 г, 1,66 мМоль) растворяли в смеси HCl (конц., 5 мл) и воды (5 мл) и полученный бесцветный раствор кипятили под обратным холодильником 20 ч. Раствор охлаждали и затем распределяли между водой и дихлорметаном, после чего отделяли слои. Водный слой промывали дихлорметаном (3x20 мл) и удаляли воду и HCl в ротационном испарителе с получением грубого продукта в виде грязно-белого твердого вещества. Растирание его с этилацетатом и фильтрация продукта привело к получению (1-аминометил-3,3-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорида в виде бесцветного твердого вещества (140 мг, 42%, 64% в пересчете на использованное исходное вещество).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 0,90 (3H, s, Me), 0,92 (3H, s, Me), 1,15-1,49 (8H, m), 2,45 (2H, s, CH_2CO_2H), 2,90 (2H, br.q, J13,5, CH_2NH_3), 7,96 (3H, br.s, NH_3), 12,36 (1H, br.s, OH).

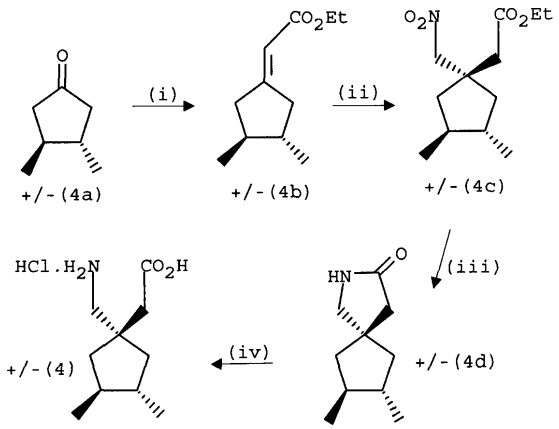
ИК-спектроскопия (пленка) ν_{max}см$^{-1}$ 2930, 1728(C=O), 1272, 1123.

Микроанализ: $C_{11}H_{22}NO_2Cl$

Расчет: C 56,04; H 9,41; N 5,94

Результат анализа: C 55,79; H 9,61; N 6,23

Пример 4. (+/-)-(транс)-(1-Аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорид.



Реактивы:

(i) триэтилфосфоноацетат, NaH;

(ii) $MeNO_2$, $Bu_4N^+F^-$;

(iii) H_2, Ni;

(iv) HCl.

Этап i. Синтез (+/-)(транс)-(3,4-диметилциклопентилиден)уксусной кислоты этилового эфира (4b).

NaH (60% дисперсия в масле, 737 мг, 18,42 мМоль) суспендировали в сухом тетрагидрофуране (50 мл) и охлаждали до 0°C. Затем добавляли триэтилфосфоноацетат (3,83 мл, 19,30 мМоль) и перемешивали смесь при 0°C 15 мин. Затем добавляли кетон (+/-)-(4a) (1,965 г, 17,54 мМоль) в ТГФ (10 мл) и оставляли смесь нагреться до комнатной температуры. Через 2 ч смесь распределяли между диэтиловым эфиром (200 мл) и водой (150 мл). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, сушили ($MgSO_4$) и удаляли растворитель под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат:гептан 1:9) с получением 3,01 г (94%) (4b) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР 400 МГц, ($CDCl_3$): δ 1,01 (3H, d, J=6 Гц), 1,03 (3H, d, J=6 Гц), 1,26 (3H, t, J=7 Гц), 1,49 (2H, m), 2,07 (1H, m), 2,24 (1H, m), 2,61 (1H, m), 4,13 (2H, q, J=7 Гц), 5,72 (1H, s).

Масс-спектрометрия (CI+) м/е: 183 (M+1).

Этап ii. Синтез (+/-)(транс)-(3,4-диметил-1-нитрометилциклопентил)уксусной кислоты этилового эфира (4c).

(+/-)(транс)-(3,4-Диметилциклопентилиден)уксусной кислоты этиловый эфир (4b) (2,95 г, 16,2 мМоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и перемешивали при 70°C с нитрометаном (1,9 мл, 35,2 мМоль) и фторидом тетрабутиламмония (1,0 М в тетрагидрофуране, 22 мл, 22,0 мМоль). Через 6 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали 2N HCl (30 мл) и затем солевым раствором (50 мл). Органическую фазу собирали, сушили ($MgSO_4$) и удаляли под вакуумом растворитель. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат:гептан 1:9) с получением 1,152 г (29%) прозрачного масла.

^{1}H ЯМР 400 МГц, ($CDCl_3$): δ 0,98 (6H, d, J=6 Гц), 1,10-1,39 (5H, m), 1,47 (2H, m), 1,87 (1H, m), 2,03 (1H, m), 2,57 (2H, ABq, J=16, 38 Гц), 4,14 (2H, q, J=7 Гц), 4,61 (2H, ABq, J=12,60 Гц).

Масс-спектрометрия (ES+) м/е: 244 (M+1).

ИК-спектроскопия (пленка) ν $см^{-1}$: 1186, 1376, 1549, 1732, 2956.

Этап iii. Синтез (+/-)-(транс)-7,8-диметилспиро[4,4]нонан-2-она (4d).

(+/-)(транс)-(3,4-Диметил-1-нитрометилциклопентил)уксусной кислоты этиловый эфир (4c) (1,14 г, 4,7 мМоль) растворяли в метаноле (50 мл) и встряхивали над катализатором никелем Реннея в атмосфере водорода (40 psi) при 30°C. Через 5 ч катализатор удаляли фильтрацией через целит. Растворитель удаляли под вакуумом с получением 746 мг (95%) бледно-желтого масла, которое затвердевало со временем.

^{1}H ЯМР 400 МГц, ($CDCl_3$): δ 0,98 (6H, d, J=6 Гц), 1,32 (2H, m), 1,46 (2H, m), 1,97 (2H, m), 2,27 (2H, ABq, J=16,27 Гц), 3,23 (2H, s), 5,62 (1H, brs).

Масс-спектрометрия (ES+) м/е: 168 (M+1).

ИК-спектроскопия (пленка) ν $см^{-1}$: 1451, 1681, 1715, 2948, 3196.

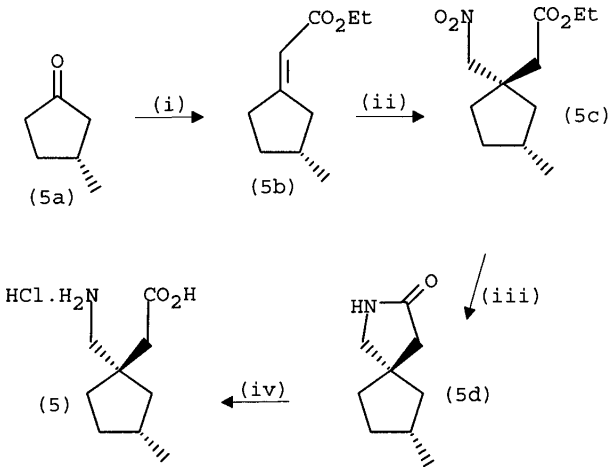
Этап iv. Синтез (+/-)-(транс)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорида (4).

(+/-)-(транс)-7,8-Диметилспиро[4,4]нонан-2-он (4d) (734 мг, 4,40 мМоль) кипятили под обратным холодильником в смеси 1,4-диоксана (5 мл) и 6N HCl (15 мл). Через 4 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и промывали дихлорметаном (3x30 мл). Водную фазу собирали и удаляли растворитель под вакуумом. Остаток растирали с этилацетатом и после сбора и высушивания получали 675 мг (69%) белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР 400 МГц, (d_6-ДМСО): δ 0,91 (6H, d, J=6 Гц), 1,18 (2H, m), 1,42 (2H, m), 1,72 (1H, m), 1,87 (1H, m), 2,42 (2H, ABq, J=16,24 Гц), 2,90 (2H, ABq, J=12,34 Гц), 8,00 (3H, brs), 12,34 (1H, brs).

Масс-спектрометрия (ES+) м/е: 186 (M+1 для свободноосновной формы).

Пример 5. (цис/транс)-(3R)-(1-Аминометил-3-метилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорид (5).



Реактивы:

(i) триэтилфосфоноацетат, NaH;

(ii) $MeNO_2$, $Bu_4N^+F^-$;

(iii) H_2, Ni;

(iv) HCl.

Этап i. Синтез (R)-(3-метилциклопентилиден)уксусной кислоты этилового эфира (5b).

NaH (60% дисперсия в масле, 1,87 г, 46,5 мМоль) суспендировали в сухом тетрагидрофуране (40 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли триэтилфосфоноацетат (9,69 мл, 48,8 мМоль) и перемешивали смесь при 0°C 15 мин. Затем добавляли (R)-3-метилциклопентанон (5a) (5 мл, 46,5 мМоль) в ТГФ (10 мл) и оставляли смесь нагреться до комнатной температуры. Через 2 ч смесь распределяли между диэтиловым эфиром (200 мл) и водой (150 мл). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, сушили ($MgSO_4$) и удаляли растворитель под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат:гептан 1:9) с получением 5,45 г (70%) (2) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР 400 МГц, ($CDCl_3$): δ 1,04 (3H, m), 1,27 (3H, t, J=7 Гц), 1,80-2,74 (7H, m), 2,90-3,15 (1H, m), 4,13 (2H, q, J=7 Гц), 5,76 (1H, s).

Масс-спектрометрия (CI+) м/е: 169 (M+1).

ИК-спектроскопия (пленка) ν см$^{-1}$: 1205,1371, 1653, 1716, 2955.

Этап ii. Синтез (цис/транс)-(3R)-(3-метил-1-нитрометилциклопентил)уксусной кислоты этиловый эфир (5c).

(R)-(3-Метилциклопентилиден)уксусной кислоты этиловый эфир (5b) (3,0 г, 17,8 мМоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и перемешивали при 70°C с нитрометаном (1,92 мл, 35,6 мМоль) и фторидом тетрабутиламмония (1,0 М в тетрагидрофуране, 25 мл, 25,0 мМоль). Через 18 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали 2N HCl (30 мл) и затем солевым раствором (50 мл). Органическую фазу собирали, сушили ($MgSO_4$) и удаляли под вакуумом растворитель. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат:гептан 1:9) с получением 2,00 г (49%) прозрачного масла.

^{1}H ЯМР 400 МГц, ($CDCl_3$): δ 1,02 (3H, d, J=6 Гц), 1,08-1,37 (5H, m), 1,59-2,17 (5H, m), 2,64 (2H, m), 4,15 (2H, q, J=7 Гц), 4,64 (2H, m).

Масс-спектрометрия (ES+) м/е: 230 (M+1).

ИК-спектроскопия (пленка) ν см$^{-1}$: 1183,1377, 1548, 1732, 2956.

Этап iii. Синтез (цис/транс)-(7R)-7-метилспиро[4,4]нонан-2-она (5d).

(цис/транс)-(3R)-(3-Метил-1-нитрометилциклопентил)уксусной кислоты этиловый эфир (5c) (1,98 г, 8,66 мМоль) растворяли в метаноле (50 мл) и встряхивали над катализатором никелем Реннея в атмосфере водорода (40 psi) при 30°C. Через 18 ч катализатор удаляли фильтрацией через целит. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, этилацетаттептан 1:1) с получением 1,05 г (79%) белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР 400 МГц, ($CDCl_3$): δ 1,03 (3H, m), 1,22 (2H, m), 1,60-2,15 (5H, m), 2,22 (2H, m), 3,20 и 3,27 (2H всего, 2 x s, цис и транс), 6,18 (1H, br s).

Масс-спектрометрия (ES+) м/е: 154 (M+1).

ИК-спектроскопия (пленка) ν см$^{-1}$: 1695, 2949, 3231.

Этап iv. Синтез (цис/транс)-(3R)-(1-аминометил-3-метилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорида (5).

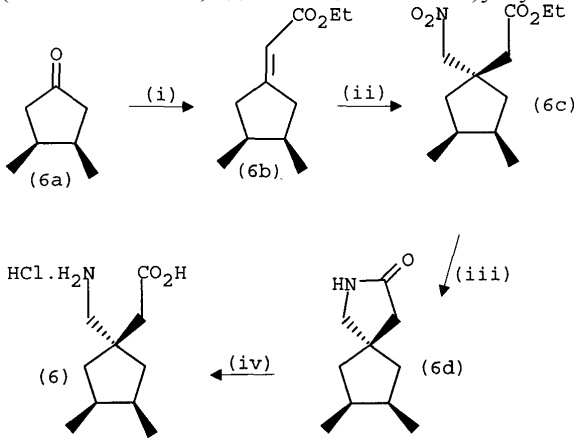
(цис/транс)-(7R)-7-Метилспиро[4,4]нонан-2-он (5d) (746 мг, 4,88 мМоль) кипятили под обратным холодильником в смеси 1,4-диоксана (5 мл) и 6N HCl (15 мл).

Через 4 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и промывали дихлорметаном (3x30 мл). Водную фазу собирали и удаляли растворитель под вакуумом. Остаток растирали с этилацетатом и после сбора и высушивания получали белое твердое вещество. Его перекристаллизовывали из смеси этилацетат/метанол и после сбора и высушивания получали 656 мг (65%) (5).

^{1}H ЯМР 400 МГц, (d_6-ДМСО): δ 0,96 (3H, m), 1,01-1,24 (2H, m), 1,42-2,10 (5H, m), 2,41 и 2,44 (2H всего, 2 x s, цис/транс), 2,94 (2H, m), 7,96 (3H, br s), 12,35 (1H, br s).

Масс-спектрометрия (ES+) м/е: 172 (M+1 для свободноосновной формы).

Пример 6. (+)-(транс)-(1-Аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорид.



Реактивы:

(i) триэтилфосфоноацетат, NaH;

(ii) $MeNO_2$, $Bu_4N^+F^-$;

(iii) H_2, Ni;

(iv) HCl.

Этап i. Синтез (цис)-(3,4-диметилциклопентилиден)уксусной кислоты этилового эфира (6b).

NaH (60% дисперсия в масле, 519 мг, 12,96 мМоль) суспендировали в сухом тетрагидрофуране (30 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли триэтилфосфоноацетат (2,68 мл, 13,35 мМоль) и перемешивали смесь при 0°C 15 мин. Затем добавляли (3S,4R)-3,4-диметил-циклопентанон (6a) (1,21 г, 10,80 мМоль) в ТГФ (10 мл) и оставляли смесь нагреться до комнатной температуры. Через 2 ч смесь распределяли между диэтиловым эфиром (200 мл) и водой (150 мл). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, сушили ($MgSO_4$) и удаляли растворитель под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат:гептан 5:95) с получением 1,40 г (71%) (2) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР 400 МГц, ($CDCl_3$): δ 0,84 (3H, d, J=6 Гц), 0,91 (3H, d, J=6 Гц), 1,26 (3H, t, J=7 Гц), 2,01-2,95 (6H, m), 4,13 (2H, q, J=7 Гц), 5,76 (1H, s).

Масс-спектрометрия (CI+) м/е: 183 (M+1).

ИК-спектроскопия (пленка) ν см$^{-1}$: 1043, 1125, 1200, 1658, 1715, 2959.

Этап ii. Синтез (транс)-(3,4-диметил-1-нитрометилциклопентил)уксусной кислоты этилового эфира (6c).

(цис)-(3,4-Диметилциклопентилиден)уксусной кислоты этиловый эфир (6b) (1,384 г, 7,60 мМоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и перемешивали при 70°C с нитрометаном (0,82 мл, 15,2 мМоль) и фторидом тетрабутиламмония (1,0 М в тетрагидрофуране, 11,4 мл, 11,4 мМоль). Через 6 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали 2N HCl (30 мл) и затем солевым раствором (50 мл). Органическую фазу собирали, сушили ($MgSO_4$) и удаляли под вакуумом растворитель. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат:гептан 5:95) с получением 0,837 г (45%) прозрачного масла.

^{1}H ЯМР 400 МГц, ($CDCl_3$): δ 0,91 (6H, d, J=6 Гц), 1,21-1,39 (5H, m), 1,98 (2H, m), 2,18 (2H, m), 2,64 (2H, s), 4,15 (2H, q, J=7 Гц), 4,61 (2H, s).

Масс-спектрометрия (ES+) м/е: 244 (M+1).

ИК-спектроскопия (пленка) ν см$^{-1}$: 1184, 1377, 1548, 1732, 2961.

Этап iii. Синтез (транс)-7,8-диметилспиро[4,4]нонан-2-она (6d).

(транс)-(3,4-Диметил-1-нитрометилциклопентил)уксусной кислоты этиловый эфир (6c) (0,83 г, 3,4 мМоль) растворяли в метаноле (30 мл) и встряхивали над катализатором никелем Реннея в атмосфере водорода (40 psi) при 30°C. Через 4 ч катализатор удаляли фильтрацией через целит. Растворитель удаляли под вакуумом с получением 567 мг (99%) бледно-желтого масла, которое затвердевало со временем.

^{1}H ЯМР 400 МГц, ($CDCl_3$): δ 0,89 (6H, d, J=6 Гц), 1,38 (2H, m), 1,91 (2H, m), 2,10 (2H, m), 2,32 (2H, s), 3,18 (2H, s), 5,61 (1H, br s).

Масс-спектрометрия (ES+) м/е: 168 (M+1).

ИК-спектроскопия (пленка) ν $см^{-1}$: 1304, 1450, 1699, 2871, 3186.

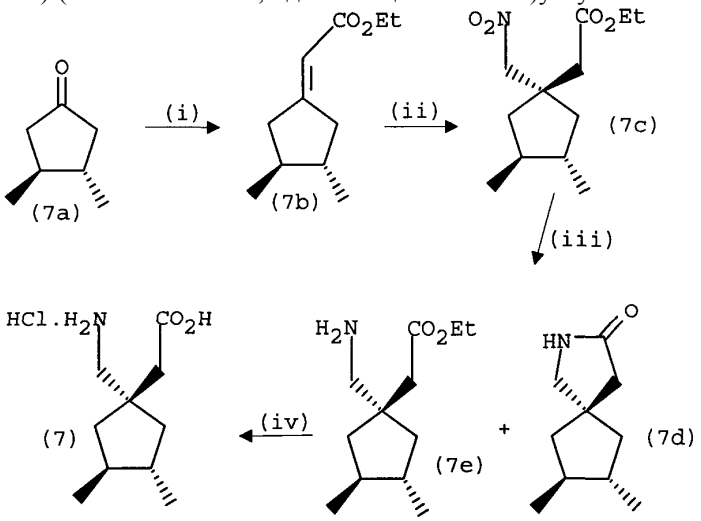
Этап iv. Синтез (транс)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорида (6).

(транс)-7,8-Диметилспиро[4,4]нонан-2-он (6d) (563 мг, 4,40 мМоль) кипятили под обратным холодильником в смеси 1,4-диоксана (5 мл) и 6N HCl (15 мл). Через 4 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и промывали дихлорметаном (3x30 мл). Водную фазу собирали и удаляли растворитель под вакуумом. Остаток растирали с этилацетатом и после сбора и высушивания получали белое твердое вещество. Его перекристаллизовывали из смеси этилацетат/метанол и после сбора и высушивания получали 440 мг (59%) (6).

^{1}H ЯМР 400 МГц, (d_6-ДМСО): δ 0,84 (6H, d, J=6 Гц), 1,21 (2H, m), 1,81 (2H, m), 2,06 (2H, m), 2,47 (2H, s), 2,89 (2H, s), 7,94 (3H, br s), 12,30 (1H, br s).

Масс-спектрометрия (ES+) м/е: 186 (M+1 для свободноосновной формы).

Пример 7. (+)-(транс)-(1-Аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорид.



Реактивы:

(i) триэтилфосфоноацетат, NaH;

(ii) $MeNO_2$, $Bu_4N^+F^-$;

(iii) H_2, Ni;

(iv) HCl

(3S,4S)-3,4-Диметилциклопентанон (7a) описан в литературе и может быть синтезирован способом, описанным в Y. Kato, Chem. Pharm. Bull., 1966; 14:1438-1439 и в относящихся к этой публикации сылках: W.C.M.C. Kokke, F.A. Varkevisser, J. Org. Chem., 1974:39:1535; R. Baker, D. Billington, N. Eranayake, JCS Chem. Comm., 1981:1234; K. Furuta, K. Iwanaga, H. Yamamoto, Tet. Lett., 1986:27:4507; G. Solladie, O. Lohse, Tet. Asymm., 1993:4:1547; A. Rosenquist, I. Kvarnstrom, S.C.T. Svensson, B. Classon, B. Samuelsson, Acta Chem. Scand., 1992; 46:1127; E.J. Corey, W. Su, Tet. Lett., 1988:29:3423; D.W. Knight, B. Ojhara, Tet. Lett., 1981;22:5101.

Этап i. Синтез (транс)-(3,4-диметилциклопентилиден)уксусной кислоты этилового эфира (7b).

К суспензии гидрида натрия (1,3 г, 32,5 мМоль) в ТГФ (60 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли триэтилфосфоноацетат (6,5 мл, 32,7 мМоль) в течение 5 мин. После перемешивания в течение еще 10 мин, к прозрачному теперь уже раствору добавляли раствор (3S,4S)-3,4-диметилциклопентанона (7a) (примерно 2,68 г, примерно 30 мМоль) в ТГФ (2x10 мл) и ледяную баню убирали. Через 4 ч реакцию гасили, выливая смесь в воду (100 мл), затем экстрагировали эфиром (400 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили и концентрировали под вакуумом. После колоночной хроматографии (10:1 гептан/этилацетат) получали продукт в виде масла (4,53 г) (выход примерно 91%).

^{1}H ЯМР 400 МГц, ($CDCl_3$): δ 1,01 (3H, d, J=6 Гц), 1,03 (3H, d, J=6 Гц), 1,26 (3H, t, J=7 Гц), 1,49 (2H, m), 2,07 (1H, m), 2,24 (1H, m), 2,61 (1H, m), 4,13 (2H, q, J=7 Гц), 5,72 (1H, s).

Масс-спектрометрия (CI+) м/е: 183 (M+1).

Этап ii. Синтез (транс)-(3,4-диметил-1-нитрометилциклопентил)уксусной кислоты этилового эфира (7c).

К раствору (транс)-(3,4-диметилциклопентилиден)уксусной кислоты этилового эфира (7b) (4,24 г, 23,3 мМоль) в ТГФ (15 мл) добавляли TBAF (32 мл 1M раствора в ТГФ, 32 мМоль) и затем нитрометан (3 мл), после чего реакцию держали 8 ч при температуре 60°C. После охлаждения реакционную смесь

разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали 2N HCl (40 мл) и затем насыщенным солевым раствором (50 мл). Послее колоночной хроматографии (10:1 гептан/этилацетат) получали продукт в виде масла (2,24 г) (выход 40%).

^{1}H ЯМР 400 МГц, ($CDCl_3$): δ 0,98 (6H, d, J=6 Гц), 1,10-1,39 (5H, m), 1,47 (2H, m), 1,87 (1H, m), 2,03 (1H, m), 2,57 (2H, ABq, J=16,38 Гц), 4,14 (2H, q, J=7 Гц), 4,61 (2H, ABq, J=12,60 Гц).

Масс-спектрометрия (ES+) м/е: 244 (M+1).

ИК-спектроскопия (пленка) ν $см^{-1}$: 1186, 1376, 1549, 1732, 2956.

Этап iii. Синтез (+)-(транс)-(1-Аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорида (7).

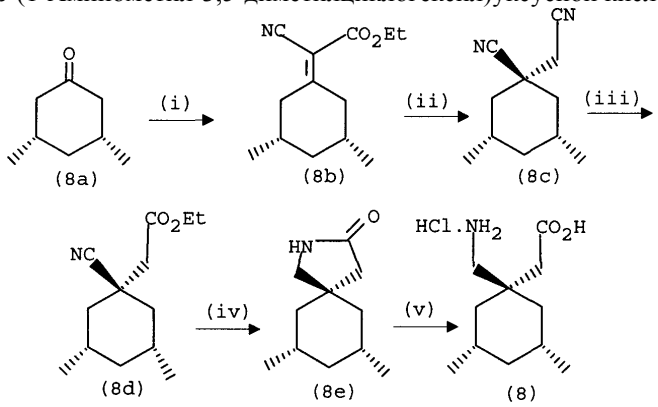
Раствор (транс)-(3,4-диметил-1-нитрометилциклопентил)уксусной кислоты этиловый эфир (7c) (3,5 г, 14,4 мМоль) в метаноле (100 мл) в присутствии никелевой губки гидрогенизировали при 30°C и 50 psi в течение 4 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением смеси 2:1 лактама и аминоэфира, 2,53 г 96%, которая далее использовалась без очистки. Эту смесь (2,53 г, 13,8 мМоль) в диоксане (15 мл) и 6N HCl (45 мл) кипятили под обратным холодильником (110°C в масляной бане) 4 ч. После охлаждения и разбавления водой (60 мл), смесь промывали дихлорметаном (3x50 мл) и затем концентрировали под вакуумом. Полученное масло промывали этилацетатом, затем дихлорметаном с получением липкой пены, которую сушили с получением продукта в виде белого порошка (2,32 г) (выход 76%).

$[\alpha]_D$ (23°C) (H_2O) (c=1,002)=+28,2°.

^{1}H ЯМР 400 МГц, (d_6-ДМСО): δ 0,91 (6H, d, J=6 Гц), 1,18 (2H, m), 1,42 (2H, m), 1,72 (1H, m), 1,87 (1H, m), 2,42 (2H, ABq, J=16, 24 Гц), 2,90 (2H, ABq, J=12, 34 Гц), 8,00 (3H, br s), 12,34 (1H, br s).

Масс-спектрометрия (ES+) м/е: 186 (M+1 для свободноосновной формы).

Пример 8. 1α,3β,5β-(1-Аминометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



Этап i. Синтез 2-циано-((3R,5S)-3,5-диметилциклогексилиден)уксусной кислоты этилового эфира (8b).

цис-3,5-Диметилциклогексанон (8a, 15,78 г, 125,0 мМоль) растворяли в толуоле (150 мл) и обрабатывали ацетатом аммония (0,96 г, 0,099 мМоль), уксусной кислотой (1,4 мл, 0,195 мМоль) и этилцианоацетатом (14,04 г, 99,2 мМоль). Реакционную смесь кипятили под обратным холодильником в течение ночи с ловушкой Дина-Старка, затем охлаждали до комнатной температуры и промывали H_2O (3x50 мл). Водный слой промывали толуолом (2x50 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 5% EtOAc/гексан с получением 22,0 г (80%) искомого продукта в виде прозрачного масла.

Масс-спектрометрия: 222,1 (M+1 для $C_{13}H_{19}N_1O_2$); масло; ТСХ: SiO_2, R_f 0,40 (9:1 гексан/EtOAc).

Микроанализ: $C_{13}H_{19}N_1O_2$

Расчет: C 70,56; H 8,68; N 6,33

Результат анализа: C 70,74; H 8,68; N 6,33

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,83-0,95 (m, 1H), 1,01 (t, 6H, J=6,1 Гц), 1,32 (t, 3H, J=7,3 Гц), 1,48-1,85 (m, 5H), 2,97-3,02 (m, 1H), 3,92 (dd, 1H, J=12,2, 2,2 Гц), 4,24 (q, 2H, J=7,1 Гц).

Этап ii. Синтез 1α,3β,5β-1-цианометил-3,5-диметилциклогексанкарбонитрила (8c).

2-Циано-((3R,5S)-3,5-диметилциклогексилиден)уксусной кислоты этиловый эфир (8b, 6,64 г, 30,0 мМоль) растворяли в EtOH (60 мл) и добавляли к суспензии NaCN (1,47 г, 30,0 мМоль) в EtOH/H_2O (100 мл/8 мл). Реакционную смесь кипятили под обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением прозрачного масла, затвердевающего под вакуумом. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 4:1 гексан/EtOAc с получением 4,05 г (77%) искомого продукта в виде белого, липкого твердого вещества.

Масс-спектрометрия: ион M+1 не наблюдался ($C_{11}H_{16}N_2$); масло; ТСХ: SiO_2, R_f 0.31 (4:1 гексан/EtOAc).

Микроанализ: $C_{11}H_{16}N_2$

Расчет: C 74,96; H 9,15; N 15,89

Результат анализа: C 74,81; H 9,25; N 15,65

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,58 (dd, 1H, J=24,9, 12,2 Гц), 0,96 (d, 6H, J=6,6 Гц), 1,03 (t, 2H, J=12,9 Гц), 1,75-1,90 (m, 3H), 2,01 (d, 2H, J=11,5 Гц), 2,65 (s, 2H).

Этап iii. Синтез 1α,3β,5β-(1-аминометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорида (8d).

1α,3β,5β-1-Цианометил-3,5-диметилциклогексанкарбонитрил (8c, 5,51 г, 31,26 мМоль) растворяли в EtOH (80 мл) и толуоле (80 мл), охлаждали до 0°C и насыщали газообразным HCl. Раствор плотно закрывали и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом с получением грубого иминоэфира в виде белого твердого вещества. Этот грубый материал растирали с Et_2O (150 мл) и сушили под вакуумом, затем обрабатывали H_2O (100 мл) и 1N HCl (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем экстрагировали EtOAc (3x100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 6:1 гексан/EtOAc с получением 5,78 г (83%) искомого продукта в виде прозрачного масла.

Масс-спектрометрия: 224,1 (M+1 для $C_{13}H_{21}N_1O_2$); масло; ТСХ: SiO_2, R_f 0,32 (6:1 гексан/EtOAc).

Микроанализ: $C_{13}H_{21}N_1O_2$

Расчет: C 69,92; H 9,48; N 6,27

Результат анализа: C 70,03; H 9,45; N 6,30.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0,53 (dd, 1H, J=24,9, 12,0 Гц), 0,91 (d, 6H, J=6,6 Гц), 1,27 (t, 3H, J=7,1 Гц), 1,70-1,76 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,02 (d, 2H, J=12,9 Гц), 2,51 (s, 2H), 4,18 (q, 2H, J=7,1 Гц).

Этап iv. Синтез 5α,7β,9β-7,9-диметил-2-азоспиро[4,5]декан-3-она (8e).

1α,3β,5β-(1-Циано-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты этиловый эфир (8d, 5,82 г, 26,1 мМоль) растворяли в MeOH (150 мл), обрабатывали 10% Rh/2%Pd/C (1,0 г) и встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) в течение 28 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя градиентом 2:3 гексан/EtOAc, EtOAc, 5% MeOH/EtOAc с получением 2,21 г (47%) искомого продукта.

Масс-спектрометрия: 182,0 (M+1 для $C_{11}H_{19}N_1O_1$).

$T_{пл.}$ 116-118°C.

ТСХ: SiO_2, R_f 0,36 (6%MeOH/CH_2Cl_2).

Микроанализ: $C_{11}H_{19}N_1O_1$.

Расчет: C 72,88; H 10,56; N: 7,73.

Результат анализа: C 72,84; H 10,67; N 7,63.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,49 (dd, 1H, J=24,4, 12,0 Гц), 0,86-0,93 (m, 8H), 1,38-1,48 (m, 2H), 1,60-1,71 (m, 3H), 2,09 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 5,79 (br, 1H).

Этап v. Синтез 1α,3β,5β-(1-аминометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорида (8).

5α,7β,9β-7,9-Диметил-2-азоспиро[4,5]декан-3-он (8e, 0,52 г, 2,87 мМоль) обрабатывали 6N HCl (19 мл) и кипятили под обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, в ходе чего образовывался белый осадок. Твердый остаток отфильтровывали, а фильтрат охлаждали до 0°C чтобы спровоцировать второе выпадение кристаллов, затем снова фильтровали. Твердые остатки объединяли и сушили под вакуумом с получением 0,46 г (68%) искомого продукта.

Масс-спектрометрия: 200,1 (M+1 для $C_{11}H_{21}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 179-180°C.

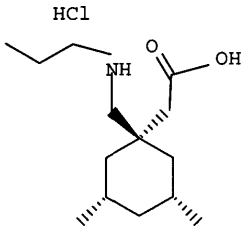
Микроанализ: $C_{11}H_{21}N_1O_2$.

Расчет: C 56,04; H 9,41; N 5,94.

Результат анализа: C 56,16; H 9,42; N 5,73.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,46-0,53 (m, 1H), 0,77 (t, 1H, J=12,5 Гц), 0,85-0,91 (m, 7H), 1,55-1,67 (m, 5H), 2,11 (d, 2H, J=13,4 Гц), 2,36 (s, 2H), 2,44 (s, 1H), 3,14 (s, 2H).

Пример 9. 1α,3β,5β-(3,5-Диметил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



1α,3β,5β-(1-Аминометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид (8, 1,0 г, 4,2 мМоль) растворяли в EtOH (100 мл), обрабатывали раствором гидроокиси натрия (1N, 5 мл), пропионо-

вым альдегидом (0,9 мл, 12,6 мМоль) и 10% Pd/C (0,3 г), и встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, обрабатывали HCl/Et_2O (1М, 10 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали горячим изопропанолом(100 мл), NaCl, вновь фильтровали и чистый раствор концентрировали в вакууме. Грубый продукт перекристаллизовывали из и-PrOH/ацетон/гексан (14:200:225 мл) и сушили под вакуумом с получением 0,136 г (12%) искомого продукта.

Масс-спектрометрия: 242,1 (M+1 для $C_{14}H_{27}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 178-180°C.

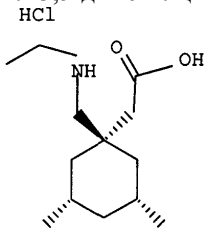
Микроанализ: $C_{14}H_{27}N_1O_2 \cdot HCl \cdot 0{,}27H_2O$.

Расчет: C 59,48; H 10,18; N 4,95.

Результат анализа: C 59,53; H 10,21; N 4,78.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,52 (dd, 1H, J=24,2, 12,0 Гц), 0,83-0,90 (m, 8H), 1,00 (t, 3H, J=7,6 Гц), 1,61-1,80 (m, 7H), 2,43 (s, 2H), 2,98 (t, 2H, J=7,8 Гц), 3,20 (s, 2H).

Пример 10. 1α,3β,5β-(1-Этиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



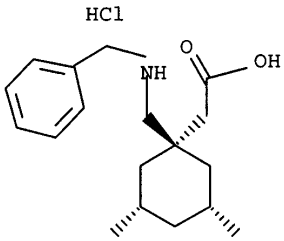
Соединение примера 10 синтезировали способом примера 9, за исключением того, что вместо пропионового альдегида был использован ацетальдегид, и для перекристаллизации был использован этилацетат/гептан (выход 30%).

Масс-спектрометрия: 228 (M+1 для $C_{15}H_{29}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 188-190°C.

^{1}H ЯМР (ДМСО): δ 0,83 (8H, br d), 1,24 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,60 (6H, m), 2,38 (d, s), 2,98 (2H, m), 3,10 (2H, br s), 8,33 (2H, br s), 12,42 (1H, br s).

Пример 11. 1α,3β,5β-(1-Бензиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



Соединение примера 11 синтезировали способом примера 9, за исключением того, что вместо пропионового альдегида был использован бензальдегид, и для перекристаллизации был использован Et_2O (выход 30%).

Масс-спектрометрия: 290,1 (M+1 для $C_{18}H_{27}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 162-163°C.

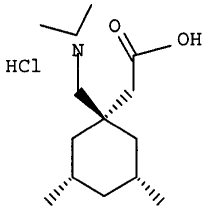
Микроанализ: $C_{18}H_{27}N_1O_2 \cdot HCl \cdot 0{,}20H_2O$.

Расчет: C 65,62; H 8,69; N 4,25.

Результат анализа: C 65,60; H 8,71; N 4,31.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,48 (dd, 1H, J=12,5 Гц), 0,79-0,90 (m, 8H), 1,46 (br, 2H), 1,64 (d, 3H, J=13,4 Гц), 2,42 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 7,43-7,50 (m, 5H).

Пример 12. 1α,3β,5β-(1-Диметиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



Раствор 1α,3β,5β-(1-аминометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорида (8, 0,20 г, 0,59 мМоль) в EtOH (15 мл), гидроокиси натрия (1N, 0,59 мМоль) и H_2O (1 мл)обрабатывали 20% Pd/C (50 мг) и встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) в течение 15 ч. Реакционную смесь затем фильтровали, обрабатывали 1N HCl/Et_2O (1 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в горячем изо-

PrOH (4 мл), разбавляли ацетоном (100 мл) и Et_2O (350 мл) и охлаждали до 0°C. Твердый остаток отфильтровывали и сушили под вакуумом с получением 103 мг (выход 70%) искомого продукта.

Масс-спектрометрия: 228,1 (M+1 для $C_{12}H_{23}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 195-196°C.

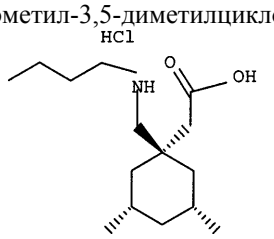
Микроанализ: $C_{12}H_{23}N_1O_2 \cdot HCl \cdot 0{,}41H_2O$.

Расчет: C 57,58; H 9,97; N 5,16.

Результат анализа: C 57,73; H 9,71; N 4,91.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,56 (dd, 1H, J=24,4, 12,0 Гц), 0,89-0,92 (m, 8H), 1,59-1,75 (m, 8H), 2,51 (s, 2H), 2,95 (s, 6H), 3,44 (s, 2H).

Пример 13. 1α,3β,5β-(1-Бутиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



Соединение примера 13 синтезировали способом примера 9, за исключением того, что вместо пропионового альдегида был использован масляный альдегид (выход 48%).

Масс-спектрометрия: 256,1 (M+1 для $C_{15}H_{29}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 184-185°C.

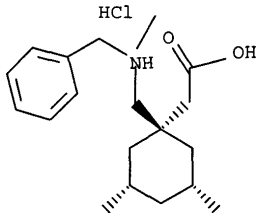
Микроанализ: $C_{15}H_{29}N_1O_2 \cdot HCl$.

Расчет: C 61,73; H 10,36; N 4,80.

Результат анализа: C 61,71; H 10,21; N 4,72.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,53 (dd, 1H, J=24,4, 12,0 Гц), 0,86-0,99 (m, 11H), 1,37-1,47 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 7H), 2,43 (s, 2H), 3,02 (t, 2H, J=8,1 Гц), 3,20 (s, 2H).

Пример 14. 1α,3β,5β-{1-[(Бензилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид.



Соединение примера 14 синтезировали способом примера 9, за исключением того, что в качестве исходного материала использовали N-бензильный аналог (11) и формальдегид, а PtO_2 использовали в качестве катализатора вместо Pd/C (выход 70%).

Масс-спектрометрия: 304,1 (M+1 для $C_{19}H_{29}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 209-210°C.

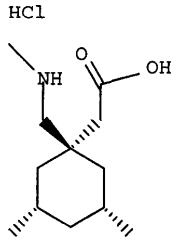
Микроанализ: $C_{19}H_{29}N_1O_2 \cdot HCl \cdot 0{,}21H_2O$.

Расчет: C 66,40; H 8,92; N 4,08.

Результат анализа: C 66,40; H 9,05; N 4,06.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,51 (dd, 1H, J=24,4, 12,2 Гц), 0,79-0,92 (m, 9H), 1,29 (br, 1H), 1,56-1,82 (m, 4H), 2,51 (dd, 2H, J=18,8, 16,3 Гц), 2,85 (s, 2H), 3,23-3,49 (m, 2H), 4,37 (dd, 2H, J=31,7, 12,7 Гц), 7,45-7,54 (m, 5H).

Пример 15. 1α,3β,5β-(3,5-Диметил-1-метиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



Соединение примера 14 (0,14 г, 1,21 мМоль) растворяли в 95% EtOH (50 мл), обрабатывали раствором гидроокиси натрия (1N, 1,21 мМоль) и 20% Pd/C (0,1 г) и встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) в течение 45 мин. Реакционную смесь затем фильтровали, обрабатывали HCl/Et_2O (1M, 1 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток обрабатывали горячим изо-PrOH, NaCl отфильтровывали, а раствор концентрировали под вакуумом. Грубый продукт перекристаллизовывали из и-PrOH/ацетон/гексан (7:150:110 мл) и сушили под вакуумом с получением 0,189 (63%) искомого продукта.

Масс-спектрометрия: 214,1 (M+1 для $C_{12}H_{23}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 182-183°C.

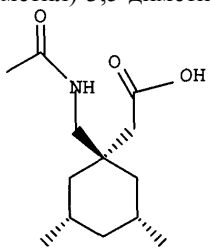
Микроанализ: $C_{12}H_{23}N_1O_2$.HCl.

Расчет: C 57,70; H 9,68; N 5,61.

Результат анализа: C 57,47; H 9,58; N 5,35.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,52 (dd, 1H, J=24,4, 12,2 Гц), 0,84-0,98 (m, 8H), 1,57-1,72 (m, 5H), 2,38 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 3,21 (s, 2H).

Пример 16. 1α,3β,5β-[1-(Ацетиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусная кислота.



Соединение примера 8 (0,5 г, 2,1 мМоль) обрабатывали H_2O (10 мл) и NaOH (0,56 г, 14,0 мМоль), охлаждали до 0°C и обрабатывали уксусным ангидридом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, затем разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали 1N HCl (100 мл). Органический слой сушили над Na_3SO_4 и концентрировали под вакуумом. Грубый материал хроматографировали на силикагеле, элюируя 4% MeOH/CH_2Cl_2 с получением 0,138 г (27%) искомого продукта в виде масла, которое затвердевало под вакуумом.

Масс-спектрометрия: 242,1 (M+1 для $C_{13}H_{23}N_1O_3$).

$T_{пл.}$ 122-124°C.

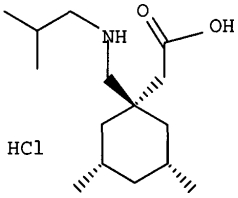
Микроанализ: $C_{13}H_{23}N_1O_2$.

Расчет: C 64,70; H 9,61; N 5,80.

Результат анализа: C 64,65; H 9,59; N 5,63.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,46 (dd, 1H, J=23,7, 11,7 Гц), 0,81-0,87 (m, 9H), 1,56 (d, 2H, J=13,4 Гц), 1,65-1,76 (m, 3H), 1,98 (s, 3H), 2,18 (s, 2H), 3,30 (s, 3H).

Пример 17. 1α,3β,5β-[1-(Изобутиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид.



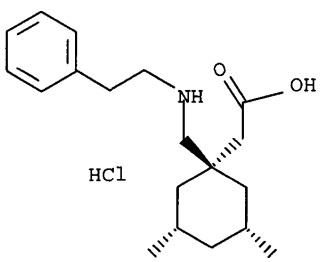
Соединение примера 17 синтезировали способом примера 9, за исключением того, что вместо пропионового альдегида использовали изомасляный альдегид (выход 53%).

Масс-спектрометрия: 256 (M+1 для $C_{15}H_{29}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 193-194°C.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,53 (dd, 1H, J=24,3, 12,5 Гц), 0,81-0,90 (m, 2H), 0,89 (d, 6H, J=6,4 Гц), 1,03 (d, 6H, J=6,8 Гц), 1,57-1,71 (m, 5H), 2,09 (m, 1H), 2,49 (s, 2H), 2,88 (d, 2H, J=7,1 Гц), 3,19 (s, 2H).

Пример 18. 1α,3β,5β-[3,5-Диметил-1-(фенэтиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид.



Соединение примера 18 синтезировали способом примера 9, за исключением того, что вместо пропионового альдегида использовали фенилацетальдегид (выход 16%).

Масс-спектрометрия: 304 (M+1 для $C_{19}H_{29}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 188-189°C.

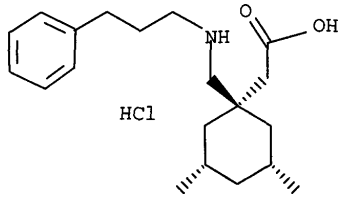
Микроанализ: $C_{19}H_{29}N_1O_2$·HCl.

Расчет: C 67,14; H 8,90; N 4,12.

Результат анализа: C 66,94; H 8,91; N 3,98.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,46 (dd, 1H, J=24,6, 12,3 Гц), 0,81-0,91 (m, 8H), 1,58-1,72 (m, 5H), 2,50 (s, 2H), 3,04-3,08 (m, 2H), 3,26-3,30 (m, 4H), 7,23-7,75 (m, 5H).

Пример 19. 1α,3β,5β-{3,5-Диметил-1-[(3-фенилпропиламинометил)циклогексил]}уксусной кислоты гидрохлорид.



Соединение примера 19 синтезировали способом примера 9, за исключением того, что вместо пропионового альдегида использовали гидроциннамовый альдегид (выход 50%).

Масс-спектрометрия: 318 (M+1 для $C_{20}H_{31}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 171-172°C.

Микроанализ: $C_{20}H_{31}N_1O_2 \cdot HCl$.

Расчет: C 67,87; H 9,11; N 3,96.

Результат анализа: C 67,83; H 9,13; N 3,78.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,53 (dd, 1H, J=24,6, 12,1 Гц), 0,80-0,90 (m, 2H), 0,90 (d, 6H, J=6,0 Гц), 1,60-1,72 (m, 5H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,45 (s, 2H), 2,73 (t, 2H, J=7,5 Гц), 3,06 (t, 2H, J=7,7 Гц), 3,3 (s, 2H), 7,20-7,18 (m, 5H).

Пример 20. {1-[(Циклобутилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид.



Соединение примера 20 синтезировали способом примера 26, за исключением того, что вместо 2-метилмасляного альдегида использовали циклобутанон (выход 70%).

Масс-спектрометрия: 226 (M+1 для $C_{13}H_{23}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 176-177°C.

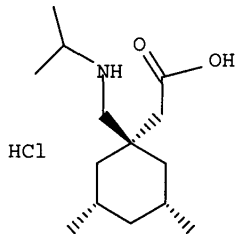
Микроанализ: $C_{13}H_{23}N_1O_2 \cdot HCl$.

Расчет: C 59,64; H 9,24; N 5,35.

Результат анализа: C 59,88; H 9,18; N 5,19.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 1,16-1,60 (br., 10H), 1,80-1,96 (m, 2H), 2,21-2,40 (m, 4H), 2,53 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 3,73 (m, 1H).

Пример 21. 1α,3β,5β-(1-Изопропиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид.



Соединение примера 21 синтезировали способом примера 9, за исключением того, что вместо пропионового альдегида использовали ацетон (выход 50%).

Масс-спектрометрия: 242 (M+1 для $C_{14}H_{27}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 206-207°C.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,53 (dd, 1H, J=24,8, 12,5 Гц), 0,80-0,90 (m, 2H), 0,99 (d, 6H, J=6,1 Гц), 1,35 (d, 6H, J=6,6 Гц), 1,55-1,78 (m, 5H), 2,45 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,41 (m, 1H).

Пример 22. 1-Аминометил-1-циклогексануксусная кислота.

Ранее описан в Satzinger et al. US 4087544, от 2 мая 1978.

Пример 23. 1-Аминометил-1-циклопентануксусная кислота.

Ранее описан в Satzinger et al. US 4087544, от 2 мая 1978.

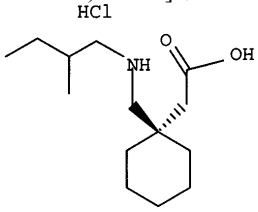
Пример 24. 1-Аминометил-1-циклопентануксусной кислоты натриевая соль.

Ранее описан в Satzinger et al. US 4087544, от 2 мая 1978.

Пример 25. 1-(Гидроксиметил)циклогексануксусной кислоты натриевая соль.

Ранее описан в Satzinger et al. US 2960441, 1960.

Пример 26. Синтез {1-[(2-метилбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид.



Раствор (1-аминометил-1-циклогексил)уксусной кислоты (пример 22, 2,0 г, 11,7 мМоль) в EtOH (100 мл) обрабатывали 2-метилмасляным альдегидом (4 мл, 35,1 мМоль) и PtO_2 (0,5 г) и встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, обрабатывали 1N HCl/Et_2O (12 мл), концентрировали под вакуумом, растворяли в горячем изо-PrOH (10 мл), разбавляли ацетоном (600 мл), охлаждали до 0°C и фильтровали с получением 1,58 г (49%) искомого продукта.

Масс-спектрометрия: 242 (M+1 для $C_{14}H_{27}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 162-163°C.

Микроанализ: $C_{14}H_{27}N_1O_2 \cdot HCl$.

Расчет: C 60,52; H 10,16; N 5,04.

Результат анализа: C 60,41; H 10,26; N 4,95.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,95 (t, 3H, J=7,3 Гц), 1,02 (d, 3H, J=6,6 Гц), 1,20-1,31 (m, 1H), 1,42-1,56 (m, 11H), 1,81-1,89 (m, 1H), 2,63 (dd, 2H, J=18,3, 16,1 Гц), 2,82 (dd, 1H, J=12,5, 8,3 Гц), 2,99 (12,5, 6,1 Гц), 3,07 (dd, 2H, J=25,6, 12,9 Гц).

Пример 27.

{1-[(4,4,4-Трифторбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид был синтезирован способом примера 26, за исключением того, что вместо 2-метилмасляного альдегида использовали 4-трифторомасляный альдегид (выход 19%).

Масс-спектрометрия: 282,1 (M+1 для $C_{13}H_{22}N_1O_2F_3$).

$T_{пл.}$ 163-164°C.

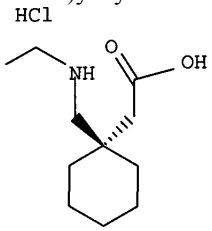
Микроанализ: $C_{13}H_{22}N_1O_2F_3 \cdot HCl \cdot 0{,}05H_2O$.

Расчет: C 49,00; H 7,31; N 4,40.

Результат анализа: C 48,60; H 7,29; N 4,19.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 1,40-1,54 (m, 11H), 1,96-2,04 (m, 2H), 2,26-2,38 (m, 2H), 2,57 (s, 2H), 3,09-3,13 (m, 4H).

Пример 28. (1-Этиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



Соединение примера 28 синтезировали способом примера 26, за исключением того, что вместо 2-метилмасляного альдегида использовали ацетальдегид (выход 30%).

Масс-спектрометрия: 200,1 (M+1 для $C_{11}H_{21}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 160-166°C.

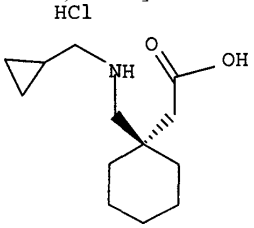
Микроанализ: $C_{11}H_{21}N_1O_2 \cdot HCl$.

Расчет: C 56,04; H 9,41; N 5,94.

Результат анализа: C 55,98; H 9,36; N 5,79.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 1,31-1,54 (m, 13H), 2,54-2,56 (m, 2H), 3,06-3,13 (m, 4H).

Пример 29. {1-[(Циклопропилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид.



Соединение примера 29 синтезировали способом примера 26, за исключением того, что вместо 2-метилмасляного альдегида использовали циклопропанкарбоксиальдегид (выход 62%).

Масс-спектрометрия: 226 (M+1 для $C_{13}H_{23}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 177-178°C.

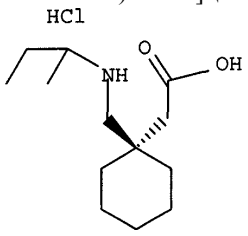
Микроанализ: $C_{13}H_{23}N_1O_2 \cdot HCl$.

Расчет: C 59,64; H 9,24; N 5,35.

Результат анализа: C 59,72; H 9,15; N 5,27.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,50-0,56 (m, 2H), 0,71-0,74 (m, 2H), 1,05-1,30 (m, 1H), 1,42-1,54 (m, 10H), 2,52 (s, 2H), 2,94 (d, 2H, J=7,3 Гц), 3,10 (s, 2H).

Пример 30. {1-[(2-Гидрокси-1-метилэтиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид.



Соединение примера 30 синтезировали способом примера 26, за исключением того, что вместо 2-метилмасляного альдегида использовали 1-гидрокси-2-пропанон (выход 60%).

Масс-спектрометрия: 230 (M+1 для $C_{12}H_{23}N_1O_3$).

$T_{пл.}$ 164-165°C.

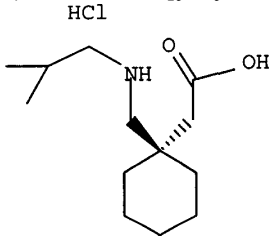
Микроанализ: $C_{12}H_{23}N_1O_2 \cdot HCl$.

Расчет: C 54,23; H 9,10; N 5,27.

Результат анализа: C 54,23; H 9,01; N 5,18.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 1,30-1,32 (m, 3H), 1,44-1,55 (m, 10H), 2,60 (s, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,28 (br., 2H), 3,37 (br., 1H), 3,57-3,61 (m, 1H), 3,78-3,81 (m, 1H).

Пример 31. [1-(Изобутиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид.



Соединение примера 31 синтезировали способом примера 26, за исключением того, что вместо 2-метилмасляного альдегида использовали циклопропанкарбоксиальдегид (выход 35%).

Масс-спектрометрия: 228 (M+1 для $C_{13}H_{25}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 175-176°C.

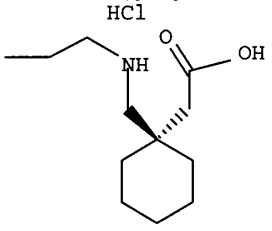
Микроанализ: $C_{13}H_{25}N_1O_2 \cdot HCl$.

Расчет: C 59,19; H 9,93; N 5,51.

Результат анализа: C 59,28; H 9,98; N 5,24.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 1,03 (d, 6H, J=6,9 Гц), 1,37-1,60 (m, 10H), 2,10-2,17 (m, 1H), 2,63 (s, 2H), 2,87 (d, 2H, J=7,4 Гц), 3,07 (s, 2H).

Пример 32. (1-Пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



Соединение примера 32 синтезировали способом примера 26, за исключением того, что вместо 2-метилмасляного альдегида использовали пропионовый альдегид.

Масс-спектрометрия: 214,1 (M+1 для $C_{12}H_{23}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 174-177°C.

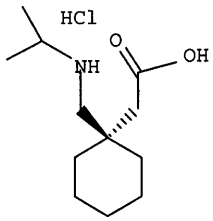
Микроанализ: $C_{12}H_{23}N_1O_2 \cdot HCl$.

Расчет: C 57,70; H 9,69; N 5,61.

Результат анализа: C 57,55; H 9,77; N 5,48.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0.93 (t, 1H, J=6,3 Гц), 0,99-1,03 (m, 4H), 1,40-1,54 (m, 13H), 1,72-1,78 (m, 2H), 2,96-3,29 (m, 2H).

Пример 33. [1-(Изопропиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид.



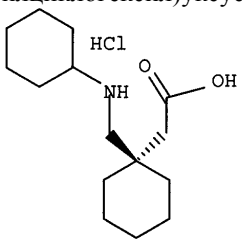
Соединение примера 33 синтезировали способом примера 26, за исключением того, что вместо 2-метилмасляного альдегида использовали ацетон.

Масс-спектрометрия: 214,1 (M+1 для $C_{12}H_{23}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 193-194°C.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 1,29-1,57 (m, 18H), 2,59 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,38-3,42 (m, 1H).

Пример 34. (1-Циклогексиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



Соединение примера 34 синтезировали способом примера 26, за исключением того, что вместо 2-метилмасляного альдегида использовали циклогексанон (выход 48%).

Масс-спектрометрия: 254 (M+1 для $C_{15}H_{27}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 198-199°C.

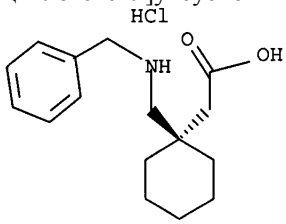
Микроанализ: $C_{15}H_{27}N_1O_2$.HCl.

Расчет: C 62,12; H 9,74; N 4,83.

Результат анализа: C 62,18; H 9,84; N 4,75.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 1,20-1,60 (m, 16H), 1,63-1,76 (m, 1H), 1,88 (br., 2H), 2,13 (br., 2H), 2,60 (m., 2H), 3,09 (m., 3H).

Пример 35. [1-(Бензиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид.



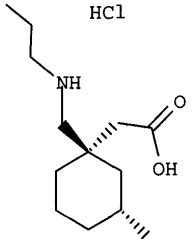
Соединение примера 35 синтезировали способом примера 26, за исключением того, что вместо 2-метилмасляного альдегида использовали бензальдегид.

Масс-спектрометрия: 262.0 (M+1 для $C_{16}H_{23}N_1O_2$).

$T_{пл.}$ 125-135°C.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 1,38-1,49 (m, 11H), 2,55 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 7,43-7,49 (m, 5H).

Пример 36. ((1R,3R)-3-Метил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



((1R,3R)-1-Аминометил-3-метилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид (пример 1, 1,1 г, 4,9 мМоль) растворяли в этаноле (95 мл) и обрабатывали 1N NaOH (5 мл). Добавляли пропионовый альдегид (4,9 мл) и затем 10% Pd/C (0,5 г), после чего реакционную смесь встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) в течение 15,75 ч. Реакционную смесь фильтровали, добавляли 1M HCl (20 мл) в эфире, после чего раствор концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в горячем изопропаноле (100 мл), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Затем остаток растворяли в изопропаноле (10 мл) и перекристаллизовывали из ацетона. Твердую фазу отфильтровывали и фильтрат охлаждали в течение ночи, добиваясь вторичного выпадения кристаллов. Твердые остатки объединяли с получением искомого продукта (0,78 г, 66%).

Масс-спектрометрия: 228,1 (M+1 для $C_{13}H_{25}NO_2$).

$T_{пл.}$ 179-179,5°C.

Микроанализ: $C_{13}H_{25}NO_2 \cdot HCl$.

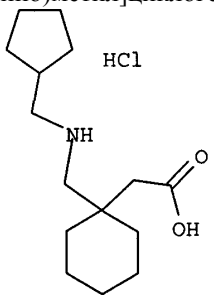
Расчет: C 59,19; H 9,93; N 5,31.

Результат анализа: C 59,27; H 9,97; N 5,07.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2929 (br), 1717, 1188.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,84-1,03 (m, 8H), 1,12-1,17 (m, 1H), 1,46-1,79 (m, 8H), 2,43 (s, 2H), 3,00 (t, 2H, J=7,8 Гц), 3,22 (s, 2H).

Пример 37. {1-[(Циклопентилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид.



(1-Аминометилциклогексил)уксусную кислоту (3,0 г, 17,5 мМоль) растворяли в этаноле (45 мл). Добавляли циклопентанкарбальдегид (5 мл, 3 экв.) и обрабатывали реакционную смесь PtO_2 (0,25 г). Затем реакционную смесь встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) в течение 16,5 ч. Реакционную смесь фильтровали, добавляли 1N HCl (20 мл) в эфире, после чего раствор концентрировали под вакуумом. Затем остаток перекристаллизовывали из горячего изопропанола и ацетона с получением искомого продукта (2,32 г, 52%).

Масс-спектрометрия: 254,1 (M+1 для $C_{15}H_{27}NO_2$).

Тпл. 172-173°C.

Микроанализ: $C_{15}H_{27}NO_2 \cdot HCl$.

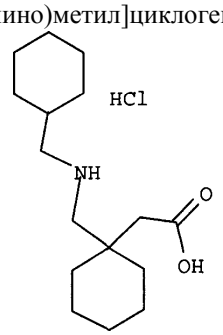
Расчет: C 62,16; H 9,74; N 4,83.

Результат анализа: C 61,92; H 9,88; N 4,86.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2930, 2854, 2509, 1689, 1455, 1211.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 1,23-1,32 (m, 2H), 1,41-1,73 (m, 16H), 1,90 (m, 1H), 2,63 (s, 2H), 3,01 (d, 2H, J=7,6 Гц), 3,09 (s, 2H).

Пример 38. {1-[(Циклогексилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид.



(1-Аминометилциклогексил)уксусную кислоту (3,0 г, 17,5 мМоль) растворяли в этаноле (45 мл). Добавляли циклогексанкарбальдегид (5 мл, 3 экв.) и обрабатывали реакционную смесь PtO_2 (0,25 г). Затем реакционную смесь встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) в течение 16,5 ч. Реакционную смесь фильтровали, добавляли 1N HCl (20 мл) в эфире, после чего раствор концентрировали под вакуумом. Затем остаток перекристаллизовывали из горячего изопропанола и эфира с получением искомого продукта (3,57 г, 67%).

Масс-спектрометрия: 268,1 (M+1 для $C_{16}H_{29}NO_2$).

$T_{пл.}$ 167,5-168°C.

Микроанализ: $C_{16}H_{29}NO_2.HCl$.

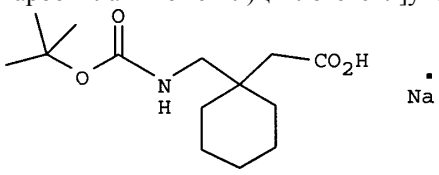
Расчет: C 63,24; H 9,95; N 4,61.

Результат анализа: C 63,14; H 10,01; N 4,45.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2926, 2851, 1718, 1684.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 1,03 (m, 1H), 1,20-1,85 (m, 20H), 2,63 (s, 2H), 2,88 (d, 2H, J=6,8 Гц), 3,07 (s, 2H).

Пример 39. [1-(трет-Бутоксикарбониламинометил)циклогексил]уксусная кислота.



(1-Аминометилциклогексил)уксусную кислоту (10,0 г, 58,4 мМоль) растворяли в ТГФ (280 мл) и обрабатывали 1N NaOH (128,5 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°С и небольшими порциями при тщательном перемешивании добавляли 14,0 г (1,1 экв.) ди-трет-бутилдикарбонат. Смеси позволяли прогреться до комнатной температуры и перемешивали ее в течение ночи. Затем ТГФ выпаривали, а водную фазу промывали этилацетатом (3х50 мл). Водную фазу подкисляли KH_2PO_4 (44 г) и наблюдали пенообразование. Постепенно пена превращалась в белый осадок. Смесь перемешивали 2 ч, постепенно, очень медленно, добавляя KH_2PO_4 (1 г). Осадок отфильтровывали и промывали водой с получением искомого продукта (15,2 г, 96%).

Масс-спектрометрия: 272,1 (М+1 для $C_{14}H_{25}NO_4$).

$T_{пл.}$ 181°С.

Микроанализ $C_{14}H_{25}NO_4$.

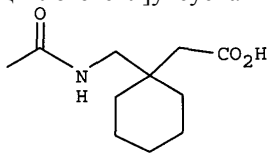
Расчет: С 59,52; Н 9,36; N 4,76.

Результат анализа: С 59,51, Н 9,03; N 4,87.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 3413, 3054, 2933 (br), 1709, 1666, 1531, 1248.

^{1}Н ЯМР (CD_3OD) 1,27-1,58 (m, 19Н), 2,29 (s, 2Н), 3,12 (d, 2Н, J=6,8 Гц), 4,97 (br, 1Н).

Пример 40. [1-(Ацетиламинометил)циклогексил]уксусная кислота.



(1-Аминометилциклогексил)уксусную кислоту (2,0 г, 11,7 мМоль) растворяли в H_2O (20 мл), затем добавляли NaOH (3,1 г, 77,5 мМоль, 6,6 экв.) и уксусный ангидрид (1,8 мл, 19,3 мМоль, 1,7 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 2 дня. Затем добавляли 1N HCl (125 мл) и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (125 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в H_2O (100 мл), обрабатывали NaOH (0,12 г) и концентрировали под вакуумом. Образец затем подвергали флэш-хроматографии, элюируя 6%MeOH/CH_2Cl_2, с получением искомого продукта (0,31 г, 12%).

Масс-спектрометрия: 214,1 (М+1 для $C_{11}H_{19}NO_3$).

$T_{пл.}$ 107-108°С.

Микроанализ: $C_{11}H_{19}NO_3$.

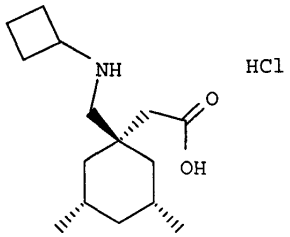
Расчет: С 61,95; Н 8,98; N 6,57.

Результат анализа: С 61,96; Н 9,03; N 6,54.

ТСХ: 0,31 6%MeOH/CH_2Cl_2; ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 3286, 3120, 2932, 2440, 1714, 1576, 1419, 1333, 1208.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,25-1,51 (m, 10Н), 2,06 (s, 3Н), 2,28 (s, 2Н), 3,26-3,29 (m, 2Н), 6,32 (br, 1Н).

Пример 41. (3R,5S)-1-(Циклобутиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



((3R,5S)-1-Аминометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид (0,76 г, 3,2 мМоль) растворяли в этаноле (45 мл) и обрабатывали 1 N NaOH (3,2 мл). Затем последовательно добавляли циклобутанон (1 мл, 6 экв.) и PtO_2 (0,2 г). Затем реакционную смесь встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, добавляли 1N HCl (35 мл) в эфире, после чего раствор концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в горячем изопропаноле (150 мл) и фильтровали. Затем добавляли ацетон (100 мл) и эфир (600 мл), которые предварительно охладили до 0°С. Раствор оставляли при 0°С на 2 ч для образования кристаллов. Кристаллы собирали и промывали эфиром и ацетоном (0,38 г, 41%).

Масс-спектрометрия: 254,1 (М+1 для $C_{15}H_{27}NO_2$).

$T_{пл.}$ 200-201°С.

Микроанализ: $C_{15}H_{27}NO_2 \cdot HCl$.

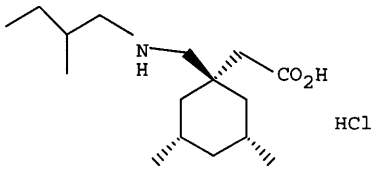
Расчет: С 62,16; Н 9,74; N 4,83.

Результат анализа: С 62,09; Н 9,72; N 4,68.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2926, 1720, 1189.

^{1}Н ЯМР (CD_3OD): δ 0,48-0,57 (m, 1Н), 0,85-0,92 (m, 8Н), 1,60-1,73 (m, 5Н), 1,78-1,93 (m, 2Н), 2,22-2,38 (m, 4Н), 2,42 (s, 2Н), 3,11 (s, 2Н), 3,72-3,78 (m, 1Н).

Пример 42. {(3R,5S)-3,5-[Диметил-1-(2-метилбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид.



((3R,5S)-1-Аминометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид (1,0 г, 4,4 мМоль) растворяли в этаноле (47 мл) и обрабатывали 1N NaOH (4,4 мл). Затем последовательно добавляли изомасляный альдегид (1 мл, 3 экв.) и PtO_2 (0,17 г). Затем реакционную смесь встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, добавляли 1N HCl (10 мл) в эфире, после чего раствор концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в горячем изопропаноле (100 мл) и фильтровали. Затем концентрировали под вакуумом и перекристаллизовывали из ацетона и гексана. Кристаллы собирали и промывали гексаном с получением искомого продукта (0,89 г, 75%).

Масс-спектрометрия: 270,1 (M+1 для $C_{16}H_{31}NO_2$).

$T_{пл.}$ 171-173°C.

Микроанализ: $C_{16}H_{31}NO_2 \cdot HCl$.

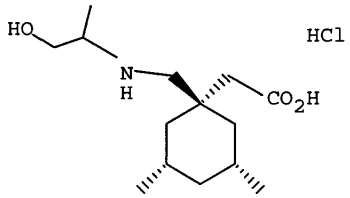
Расчет: C 62,82; H 10,54; N 4,58

Результат анализа: C 62,59; H 10,43; N 4,52

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2964 (br), 1721, 1485, 1186, 840.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 0,48-0,57 (m, 1H), 0,81-1,07 (m, 12H), 1,23-1,27 (m, 1H), 1,45-1,72 (m, 6H), 1,83-1,91 (m, 1H), 2,50 (s, 2H), 2,83 (dd, 1H, J=8,3, 12,5 Гц), 3,00 (dd, 1H, J=6,1, 12,5 Гц), 3,13-3,29 (m, 4H).

Пример 43. {(3R,5S)-1-[(2-Гидрокси-1-метилэтиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид.



((3R,5S)-1-Аминометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид (1,0 г, 4,3 мМоль) растворяли в этаноле (45 мл) и обрабатывали 1N NaOH (4,3 мл). Затем последовательно добавляли 1-гидрокси-пропан-2-он (1 мл, 3 экв.) и PtO_2 (0,15 г). Затем реакционную смесь встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) в течение 82 ч. Добавляли PtO_2 (0,1 г) и 1-гидроксипропан-2-он (1 мл) и реакционную смесь встряхивали в атмосфере H_2 в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали, добавляли 1N HCl (35 мл) в эфире, после чего раствор концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в горячем изопропаноле (150 мл) и фильтровали. Затем концентрировали под вакуумом и перекристаллизовывали из горячего изопропанола, ацетона и эфира. Кристаллы собирали и промывали эфиром, а также ацетоном и сушили (0,30 г, 1,04 мМоль, 24%).

Масс-спектрометрия: 258,1 (M+1 для $C_{14}H_{27}NO_3$).

$T_{пл.}$ 178-179°C.

Микроанализ: $C_{14}H_{27}NO_3 \cdot HCl$.

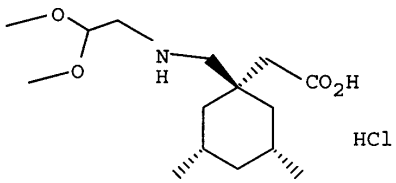
Расчет: C 57,23; H 9,60; N 4,77.

Результат анализа: C 56,77; H 9,39; N 4,45.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 3349, 2897, 1704, 1419, 1194.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 0,48-0,57 (m, 1H), 0,82-0,90 (m, 8H), 1,25-1,32 (m, 4H), 1,60-1,75 (m, 5H), 2,47 (s, 2H), 3,23 (d, 2H, J=5,1 Гц), 3,38 (m, 1H), 3,58 (dd, 1H, J=12,0, 7,1 Гц), 3,79 (dd, 1H, J=12,0, 4,2 Гц).

Пример 44. {(3R,5S)-1-[(2,2-Диметоксиэтиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид.



((3R,5S)-1-Аминометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид (1,0 г, 4,3 мМоль) растворяли в этаноле (47 мл). Затем добавляли глиоксаль 1,1-диметилацеталь (3,7 мл, 3,0 экв.) и обрабатывали смесь PtO_2 (0,17 г). Затем реакционную смесь встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, добавляли 1N HCl в эфире (10 мл), после чего раствор концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в горячем изопропаноле (100 мл) и фильтровали. Затем фильтрат

концентрировали и остаток перекристаллизовывали из ацетона и гексана с получением искомого продукта (0,92 г, 75%).

Масс-спектрометрия: 288,1 (M+1 для $C_{15}H_{29}NO_4$).

$T_{пл.}$ 125°C (разл).

Микроанализ: $C_{15}H_{24}NO_4 \cdot HCl$.

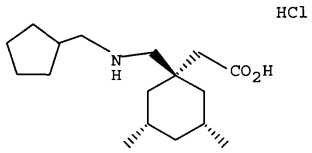
Расчет: C 55,63; H 9,34; N 4,32.

Результат анализа: C 55,29; H 9,48; N 4,18.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2949, 1715, 1457, 1191, 1134, 1077.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 0,47-0,56 (m, 1H), 0,81-0,90 (m, 8H), 1,59-1,71 (m, 5H), 2,46 (s, 2H), 3,18 (d, 2H, J=5,1 Гц), 3,26-3,29 (m, 2H), 3,45-3,47 (m, 6H), 4,73 (t, 1H, J=5,1 Гц).

Пример 45. {(3R,5S)-1-[(Циклопентилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид.



((3R,5S)-1-Аминометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид (1,0 г, 4,1 мМоль) растворяли в этаноле (45 мл) и обрабатывали 1N NaOH (4,2 мл). Затем последовательно добавляли циклопентанкарбальдегид (1,5 мл, 3 экв.) и PtO_2 (0,2 г). Затем реакционную смесь встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, добавляли 1N HCl в эфире (35 мл), после чего раствор концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в горячем изопропаноле (150 мл) и фильтровали. Затем раствор концентрировали под вакуумом и перекристаллизовывали из горячего изопропанола, ацетона и эфира. Кристаллы собирали и промывали эфиром и ацетоном (0,40 г, 27%).

Масс-спектрометрия: 282,1 (M+1 для $C_{17}H_{31}NO_2$).

$T_{пл.}$ 187-188°C.

Микроанализ: $C_{17}H_{31}NO_2 \cdot HCl$.

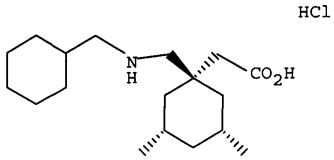
Расчет: C 64,23; H 10,15; N 4,41.

Результат анализа: C 64,11; H 10,04; N 4,34.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2952, 1720, 1452, 1185.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 0,48-0,57 (m, 1H), 0,81-0,90 (m, 8H), 1,25-1,32 (m, 2H), 1,60-1,71 (m, 9H), 1,89-1,93 (m, 2H), 2,25-2,29 (m, 1H), 2,49 (s, 2H), 3,01 (d, 2H, J=7,6 Гц), 3,20 (s, 2H).

Пример 46. {(3R,5S)-1-[(Циклогексилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид.



((3R,5S)-1-Аминометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид (1,0 г, 4,2 мМоль) растворяли в этаноле (45 мл) и обрабатывали 1N NaOH (4,3 мл). Затем последовательно добавляли циклогексанкарбальдегид (1,5 мл, 3 экв.) и PtO_2 (0,15 г). Затем реакционную смесь встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтровали, добавляли 1N HCl в эфире (35 мл), после чего раствор концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в горячем изопропаноле (150 мл) и фильтровали. Затем раствор концентрировали под вакуумом и перекристаллизовывали из горячего изопропанола, ацетона и эфира. Кристаллы собирали и промывали эфиром и ацетоном (0,46 г, 34%).

Масс-спектрометрия: 296,2 (M+1 для $C_{18}H_{33}NO_2$).

$T_{пл.}$ 176-177°C.

Микроанализ $C_{18}H_{33}NO_2 \cdot HCl$.

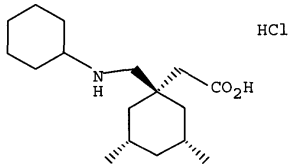
Расчет: C 65,13; H 10,32; N 4,22.

Результат анализа: C 64,89; H 10,36; N 4,09.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2919, 2851, 1721, 1453, 1192.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 0,48-0,57 (m, 1 H), 0,81-0,90 (m, 8H), 1,00-1,36 (m, 5H), 1,60-1,71 (m, 11H), 2,49 (s, 2H), 2,88 (d, 2H, J=6,8 Гц), 3,18 (s, 2H).

Пример 47. ((3R,5S)-1-Циклогексиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



((3R,5S)-1-Аминометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид (0,99 г, 4,2 мМоль) растворяли в этаноле (45 мл) и обрабатывали 1N NaOH (4,2 мл). Затем последовательно добавляли циклогексанон (1,5 мл, 3 экв.) и PtO_2 (0,2 г). Затем реакционную смесь встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтровали, добавляли 1N HCl в эфире (35 мл), после чего раствор концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в горячем изопропаноле (150 мл) и фильтровали. Затем раствор концентрировали под вакуумом и перекристаллизовывали из горячего изопропанола, ацетона и эфира. Кристаллы собирали и промывали эфиром и ацетоном (0,33 г, 25%).

Масс-спектрометрия: 282,1 (M+1 для $C_{17}H_{31}NO_2$).

$T_{пл.}$ 210°C.

Микроанализ: $C_{17}H_{31}NO_2 \cdot HCl$.

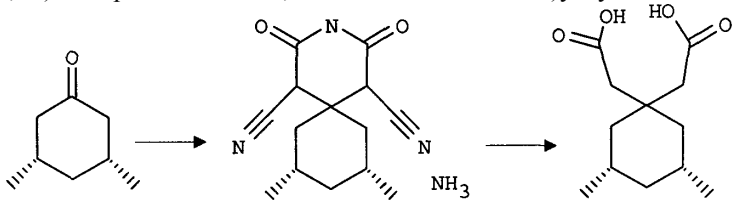
Расчет: C 64,23; H 10,15; N 4,4.

Результат анализа: C 63,89; H 9,98; N 4,33.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2921, 1691, 1452, 1216.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,47-0,57 (m, 1H), 0,82-0,90 (m, 8H), 1,30-1,46 (m, 5H), 1,57-1,63 (m, 2H), 1,69 (d, 4H, J=12,9 Гц), 1,86 (d, 2H, J=12,5 Гц), 2,13 (d, 2H, J=10,3 Гц), 2,46 (s, 2H), 3,04-3,10 (m,1H), 3,21 (s, 2H).

Пример 48. ((3R,5S)-1-Карбоксиметил-3,5-диметилциклогексил)уксусная кислота.



48a **Пример 48**

Этап i. Синтез (8R,10S)-8,10-диметил-2,4-диоксо-3-азоспиро[5,5]ундекан-1,5-дикарбонитрила аммониевая соль (48a).

Раствор абсолютного этанола (40 мл) охлаждали до 0°C и насыщали газообразным NH_3, затем обрабатывали цис-3,5-диметилциклогексаноном (5,0 г, 39,62 мМоль) и этилцианоацетатом (8,43 мл, 79,24 мМоль). Колбу плотно закрывали, позволяли прогреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Осадок отфильтровывали, промывали Et_2O и сушили под вакуумом с получением 6,04 г (59%) искомого продукта в виде бледно-окрашенного твердого вещества.

Масс-спектрометрия: 260,1 (M+1 для $C_{14}H_{17}N_3O_2$).

Микроанализ: $C_{14}H_{17}N_3O_2 \cdot NH_3 \cdot 0{,}88H_2O$.

Расчет: C 57,55; H 7,51; N 19,17.

Результат анализа: C 57,67; H 7,45; N 19,06.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 3298, 2954, 2172, 1700, 1575.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,46-0,50 (m, 1H), 0,82-1,17 (m, 11H), 1,65-1,98 (m, 3H), 3,58 (dd, 2H, J=13,9, 6,8 Гц).

Этап ii. Синтез соединения примера 48.

(8S,10R)-8,10-Диметил-2,4-диоксо-3-азоспиро[5,5]ундекан-1,5-дикарбонитрил (48a, 25,36 г, 97,8 мМоль) обрабатывали концентрированной H_2SO_4 (102 мл) и водой (30 мл). Реакционную смесь нагревали до 150°C на 5 ч, затем позволяли остыть до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, твердую фазу собирали и растворяли в 1N NaOH. Этот раствор фильтровали и фильтрат подкисляли концентрированной HCl (40 мл). Осадок собирали и сушили в течение ночи под высоким вакуумом. Соединение затем растворили в горячем изопропаноле (100 мл) и перекристаллизовывали из воды с получением искомого продукта (13,21 г, 59%).

Масс-спектрометрия: 229,1 (M+1 для $C_{12}H_{20}O_4$).

Микроанализ: $C_{12}H_{20}O_4$.

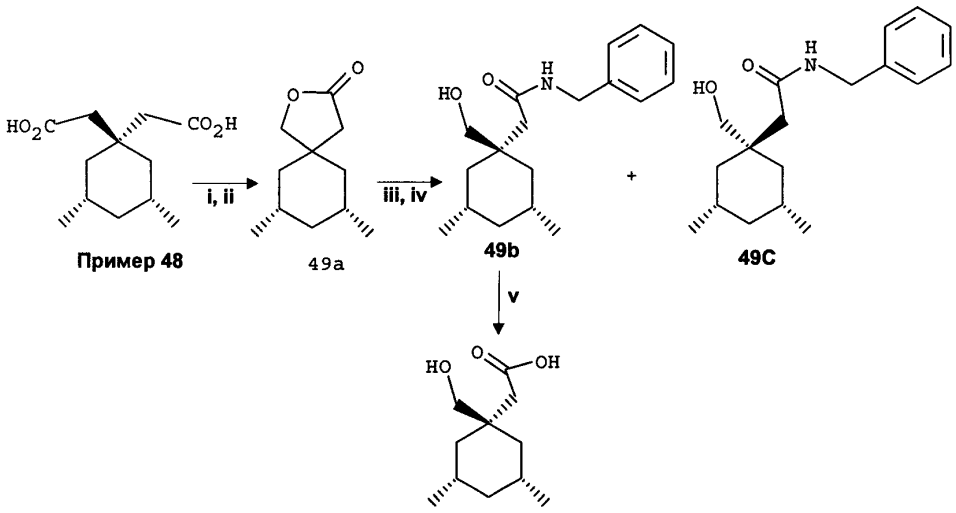
Расчет: C 63,14; H 8,83.

Результат анализа: C 63,36; H 8,92.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2950, 2913, 1698.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,40-0,48 (m, 1H), 0,77-0,85 (m, 8H), 1,57-1,77 (m, 5H), 2,41 (s, 2H), 2,56 (s, 2H).

Пример 49. транс-((3R,5S)-1-Гидроксиметил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



Этапы i и ii. Синтез (цис/транс)-(7S,9R)-7,9-диметил-2-оксаспиро[4,5]декан-3-она (49a).

(i). Бикарбоновую кислоту (48, 6,36 г, 27,9 мМоль) суспендировали в H_2O (93 мл), обрабатывали гидроокисью аммония (3,5 мл) и нитратом серебра (4,73 г, 27,9 мМоль) и перемешивали 20 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и твердый остаток трижды размешивали с H_2O, затем сушили под вакуумом в темноте два дня при 50°C с получением 6,41 г бинарной соли серебра, которую немедленно использовали далее. (ii). Бинарную соль серебра (1,24 г, 2,81 мМоль) помещали в темную колбу, обрабатывали CCl_4 (50 мл) и йодом (0,72 г, 2,81 мМоль) и держали при 75°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали под вакуумом и хроматографировали на силикагеле, элюируя 4:1 гексан/EtOAc с получением 0,37 г (72%) искомого продукта в виде слабоокрашенного масла (49a).

Масс-спектрометрия: 183,0 (M+1 для $C_{11}H_{18}O_2$).

Микроанализ: $C_{11}H_{18}O_2 \cdot 0{,}05H_2O$.

Расчет: C 72,13; H 9,96.

Результат анализа: C 71,77; H 9,69.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 3298, 2954, 2172, 1700, 1575, 1450, 1337.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, ~1:1 смесь цис/транс диастереомеров): δ 0,49-0,59 (m, 1H), 0,82-1,02 (m, 10H), 1,42-1,53 (m, 2H), 1,58-1,72 (m, 3H), 2,30 (s, 1H, для одного изомера), 2,39 (s, 1H, для другого изомера 2), 3,96 (s, 1H, для одного изомера), 4,10 (s, 1H, для другого изомера).

Этап iii. Синтез (цис/транс)-N-бензил-2-((3R,5S)-1-гидроксиметил-3,5-диметилциклогексил)ацетамида (49b и 49c).

Лактон (49a, 0,85 г, 4,66 мМоль) растворяли в ТГФ (18 мл), обрабатывали бензиламином (0,61 мл, 5,60 мМоль) и кипятили под обратным холодильником 2 дня. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 1:1 гексан/EtOAc с получением 0,79 г (59%) искомого продукта в виде прозрачного масла (смесь цис- и транс- изомеров, 49b и 49c).

Масс-спектрометрия: 290,1 (M+1 для $C_{18}H_{27}N_1O_2$): масло; ТСХ: SiO_2, R_f0,16 (2:1 гексан/EtOAc).

Микроанализ: $C_{18}H_{27}N_1O_2$.

Расчет: C 74,70; H 9,40; N 4,84.

Результат анализа: C 74,41; H 9,35; N 4,57.

Этап iv. Разделение 49b и 49c.

Смесь цис- и транс- изомеров (49b и 49c) была разделена с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюция градиентом 60% CH_3CN/40% H_2O 5 мин, затем 45% CH_3CN/55% H_2O 35 мин, все подвижные фазы включали 0,05% ТФУ).

транс-Изомер (49b): RT=23,600 мин, выход 54 мг.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,36-0,62 (m, 3H), 0,82 (d, 6H, J=6,3 Гц), 1,39-1,70 (m, 5H), 2,14 (s, 2H), 2,58 (br, 1H), 3,60 (s, 2H), 4,43 (d, 2H, J=5,9 Гц), 5,97 (br, 1H), 7,26-7,37 (m, 5H).

цис-Изомер (49c): RT=25,828 мин, выход 87 мг.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,47-0,56 (m, 1H), 0,65 (t, 2H, J=13,2 Гц), 0,85 (d, 6H, J=6,3 Гц), 1,47-1,68 (m, 5H), 2,38 (s, 2H), 2,58 (br, 1H), 3,40 (s, 2H), 4,45 (d, 2H, J=5,9 Гц), 6,03 (br, 1H), 7,28-7,36 (m, 5H).

Этап v. Синтез соединения примера 49.

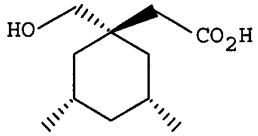
транс-Изомер N-бензил-2-(1-гидроксиметилциклогексил)ацетамида (49b, 87 мг, 0,303 мМоль) брали после ВЭЖХ, растворяли в 5 мл воды и обрабатывали 24 мг NaOH. Реакционную смесь кипятили под обратным холодильником 3 дня. Затем ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 1N NaOH и

экстрагировали EtOAc. Водную фазу подкисляли концентрированной HCl (5 мл), затем разбавляли 1N HCl и продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением 23 мг (61%) искомого продукта.

Масс-спектрометрия: 201 (M+1 для $C_{11}H_{20}O_3$).

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,48-0,57 (m, 1H), 0,88-1,00 (m, 8H), 1,40-1,49 (m, 2H), 1,68-1,70 (m, 3H), 2,28 (s, 2H), 4,11 (s, 2H).

Пример 50. цис-((3R,5S)-1-Гидроксиметил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.

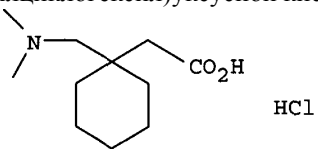


цис-Изомер N-бензил-2-(1-гидроксиметилциклогексил)ацетамида (49c, 87 мг, 0,303 мМоль) брали после ВЭЖХ, растворяли в 5 мл воды и обрабатывали 24 мг NaOH. Реакционную смесь кипятили под обратным холодильником 3 дня, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 1N NaOH и экстрагировали EtOAc. Водную фазу подкисляли концентрированной HCl (5 мл), затем разбавляли 1N HCl и продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением 43 мг (71%) искомого продукта.

Масс-спектрометрия: 201,1 (M+1 для $C_{11}H_{20}O_3$).

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,48-0,57 (m, 1H), 0,88-0,96 (m, 8H), 1,42-1,50 (m, 2H), 1,59-1,69 (m, 3H), 2,37 (s, 2H), 3,94 (s, 2H).

Пример 51. (1-Диметиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



(1-Аминометилциклогексил)уксусную кислоту (0,51 г, 3,0 мМоль) растворяли в этаноле и добавляли формальдегид (3 мл, 2 экв.). Затем добавляли 10% Pd/C (1,6 г) и встряхивали реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере водорода при 760 Торр в течение 12 ч. Реакционную смесь затем обрабатывали HCl, пока pH не достиг примерно 2, после чего перекристаллизовывали из ацетона и эфира с получением 1,62 г (87%) искомого продукта.

Масс-спектрометрия: 200,1 (M+1 для $C_{11}H_{21}NO_2$).

$T_{пл.}$ 140-142°C.

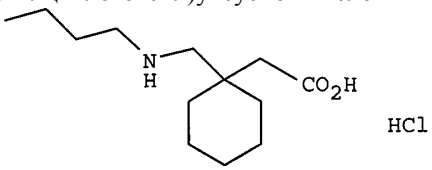
Микроанализ: $C_{11}H_{21}NO_2$.

Расчет: C 54,99; H 9,44; N 5,83.

Результат анализа: C 54,90; H 9,36; N 6,22.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 1,42-1,59 (m, 10H), 2,63 (s, 2H), 2,96 (s, 6H), 3,26-3,29 (m, 2H).

Пример 52. (1-Бутиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



(1-Аминометилциклогексил)уксусную кислоту (0,86 г, 5,0 мМоль) растворяли в этаноле (100 мл) и добавляли Pd/C (10%, 0,86 г) и масляный альдегид (1,44 г, 3 экв.). Реакционную смесь поместили в атмосферу водорода при 760 Торр и держали при комнатной температуре, пока реакция не завершилась. Затем ее фильтровали, подкисляли и концентрировали. Остаток растворяли в изопропаноле, фильтровали и перекристаллизовывали из ацетона и эфира с получением искомого продукта.

Масс-спектрометрия: 228,1 (M+1 для $C_{13}H_{25}NO_2$).

$T_{пл.}$ 142-154°C.

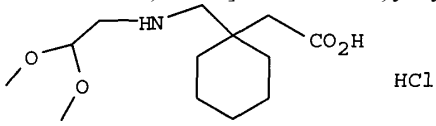
Микроанализ $C_{13}H_{25}NO_2 \cdot HCl$.

Расчет: C 59,19; H 9,93; N 5,31

Результат анализа: C 58,85; H 9,86; N 5,05.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,98 (t, 3H, J=7,3 Гц), 1,39-1,54 (m, 12H), 1,66-1,72 (m, 2H), 2,57 (s, 2H), 3,01 (t, 2H, J=9,3 Гц), 3,09 (s, 2H).

Пример 53. {1-[(2,2-Диметоксиэтиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид.



(1-Аминометилциклогексил)уксусную кислоту (2,0 г, 11,7 мМоль) растворяли в этаноле (100 мл). Затем добавляли глиоксаль 1,1-диметилацеталь (3,7 мл, 3 экв.) и обрабатывали реакционную смесь PtO_2 (0,5 г). Реакционную смесь встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) 4 ч. Затем ее фильтровали, добавляли 1N HCl в эфире (15 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток перекристаллизовывали из горячего изопропанола (25 мл) и ацетона (700 мл) с получением 0,44 г (52%) искомого продукта.

Масс-спектрометрия: 260,1 (M+1 для $C_{13}H_{25}NO_4$).

$T_{пл.}$ 128-129°C.

Микроанализ: $C_{13}H_{25}NO_4 \cdot HCl$.

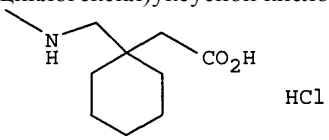
Расчет: C 52,79; H 8,86; N 4,74.

Результат анализа: C 52,84; H 8,94; N 4,67.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2926, 1693, 1457, 1208, 1087.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 1,40-1,55 (m, 10H), 2,60 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 3,17 (d, 2H, J=4,9 Гц), 3,45 (s, 6H), 4,72 (t, 1H, J=5,1 Гц).

Пример 54. (1-Метиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



{1-[(Бензилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид (пример 55, 4,1 г, 13,2 мМоль) растворяли в 95% этаноле (250 мл). Затем добавляли 10% Pd/C (1 г) и встряхивали реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере водорода при 760 Торр 1 ч. Затем ее фильтровали, концентрировали и перекристаллизовывали из ацетона и эфира с получением 2,69 г (92%) искомого продукта.

Масс-спектрометрия: 186,0 (M+1 для $C_{10}H_{19}NO_2$).

$T_{пл.}$ 158-162°C.

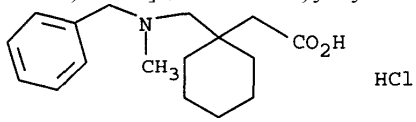
Микроанализ: $C_{10}H_{19}NO_2 \cdot HCl$.

Расчет: C 53,09; H 9,13; N 6,19.

Результат анализа: C 53,14; H 8,96; N 6,34.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 1,42-1,54 (m, 10H), 2,50-2,53 (m, 2H), 2,71-2,74 (m, 3H), 3,09-3,11 (m, 2H).

Пример 55. {1-[(Бензилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид.



[1-(Бензиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид (0,49 г, 1,7 мМоль) растворяли в этаноле (45 мл) и обрабатывали 1N NaOH (1,8 мл). Добавляли формальдегид (1 мл, 5 экв.) и обрабатывали смесь PtO_2 (0,2 г). Реакционную смесь встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) 30 ч. Затем ее фильтровали, добавляли 1N HCl в эфире (10 мл) и концентрировали под вакуумом. Получали 0,31 г (1,14 мМоль, 67%) искомого продукта.

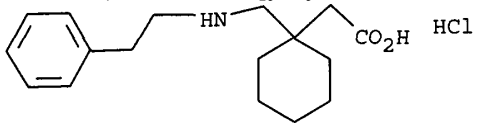
Масс-спектрометрия: 274,1 (M-1 для $C_{17}H_{25}NO_2$); масло.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 3205, 2930, 2261, 1684, 1451, 1198.

Масс-спектрометрия высокого разрешения: (расчет) 276,1963 (результат анализа) 276,1973 (M+1 для $C_{17}H_{25}NO_2$).

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 1,33-1,63 (m, 13H), 2,28 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 7,21-7,34 (m, 5H).

Пример 56. [1-(Фенэтиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид.



(1-Аминометилциклогексил)уксусную кислоту (2,0 г, 11,7 мМоль) растворяли в этаноле (100 мл). Добавляли фенилацетальдегид (4 мл, 3 экв.) и обрабатывали реакцию 10% Pd/C (0,5 г). Реакционную смесь встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) 3 ч. Затем ее фильтровали, добавляли 1N HCl в эфире (20 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток перекристаллизовывали из горячего изопропанола и эфира с получением 0,15 г (4,1%) искомого продукта.

Масс-спектрометрия: 276,1 (M+1 для $C_{17}H_{25}NO_2$).

$T_{пл.}$ 182-183°C.

Микроанализ: $C_{17}H_{25}NO_2 \cdot HCl$.

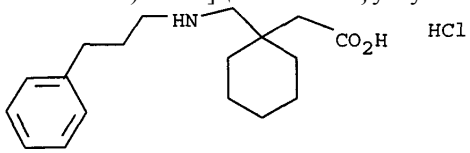
Расчет: C 64,54; H 8,46; N 4,43.

Результат анализа: C 64,54; H 8,35; N 4,34.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2929, 2855, 2813, 1693, 1455, 1220.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 1,38-1,58 (m, 10H), 2,56 (s, 2H), 3,01-3,06 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,23-3,29 (m, 2H), 7,21-7,34 (m, 5H).

Пример 57. {1-[(3-Фенилпропиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид.



(1-Аминометилциклогексил)уксусную кислоту (2,0 г, 11,7 мМоль) растворяли в этаноле (100 мл). Добавляли 3-фенилпропионовый альдегид (4,6 мл, 3 экв.) и обрабатывали реакцию 10% Pd/C (0,5 г). Реакционную смесь встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) 3 ч. Затем ее фильтровали, добавляли 1N HCl в эфире (20 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток перекристаллизовывали из горячего изопропанола и эфира с получением 0,46 г (12%) искомого продукта.

Масс-спектрометрия: 290,1 (M+1 для $C_{18}H_{27}NO_2$).

$T_{пл.}$ 168-169°C.

Микроанализ: $C_{18}H_{27}NO_2 \cdot HCl$.

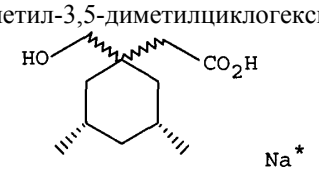
Расчет: C 66,34; H 8,66; N 4,40.

Результат анализа: C 66,48; H 8,65; N 4,17.

ИК-спектроскопия (KBr, см$^{-1}$): 2932, 2854, 1686, 1454, 1217.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 1,38-1,58 (m, 10H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,71 (t, 2H, J=7,6 Гц), 3,01-3,08 (m, 4H), 7,21-7,34 (m, 5H).

Пример 58. ((3R,5S)-1-Гидроксиметил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты натриевая соль.



(7S,9R)-7,9-Диметил-2-оксоспиро[4,5]декан-3-он (49a, 1,04 г, 5,71 мМоль) растворяли в воде (25 мл) и обрабатывали NaOH (2,5 г). Реакционную смесь кипятили под обратным холодильником 4 ч. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры, промывали Et_2O и концентрировали водную фазу под вакуумом с получением твердого вещества (8 г). Остаток промывали 1N уксусной кислотой и экстрагировали EtOAc, который затем концентрировали. Остаток перекристаллизовывали из EtOH, MeOH и гексана с получением 0,75 г (3,75 мМоль, 66%).

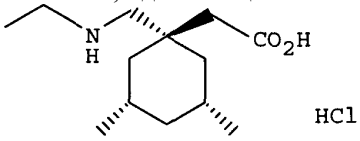
Масс-спектрометрия: 199,0 (M-1 для $C_{11}H_{20}O_3$); масло.

Масс-спектрометрия высокого разрешения: (расчет) 199,1334 (результат анализа) 199,1333 (M-1 для $C_{11}H_{20}O_3$).

$T_{пл.}$ >250°C.

ИК-спектроскопия (KBr, см$^{-1}$): 2953, 2910, 1777, 1706, 1458, 1168, 1012.

Пример 59. ((3R,5S)-1-Этиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



((3R,5S)-1-Аминометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид (59a, 0,418 г, 1,8 мМоль; соединение 59a было получено в соответствии с методикой, описанной в Bryans, J. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1997, 7(19), 2481) растворяли в этаноле (45 мл) и обрабатывали 1N NaOH (1,8 мл). Затем добавляли ацетальдегид (0,5 мл, 3 экв.) и обрабатывали реакцию PtO_2 (0,2 г). Затем смесь встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, добавляли 1N HCl в эфире (2 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в горячем изопропаноле (100 мл) и фильтровали. К фильтрату при 0°C добавляли гексан (100 мл) и собирали осадок с получением 31 мг (0,14 мМоль, 8%) искомого продукта.

Масс-спектрометрия: 228,1 (M+1 для $C_{13}H_{25}NO_2$).

$T_{пл.}$ 167-168°C.

ИК-спектроскопия (KBr, см$^{-1}$): 2954 (br), 2502, 1685, 1459, 1223.

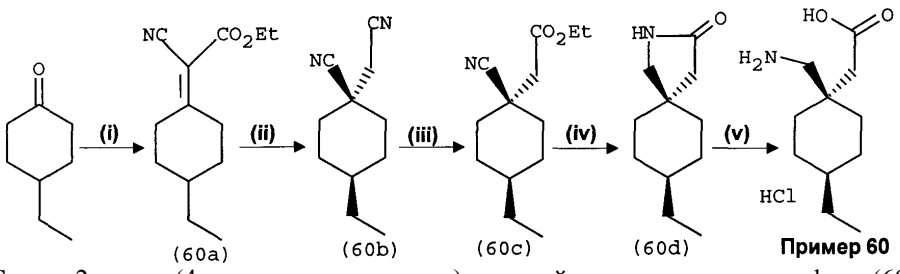
Микроанализ: $C_{13}H_{25}NO_2 \cdot HCl$.

Расчет: C 56,60; H 9,98; N 5,11.

Результат анализа: C 56,60; H 9,85; N 4,77.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,47-0,56 (m, 1H), 0,78-0,89 (m, 8H), 1,30-1,36 (m, 3H), 1,61-1,79 (m, 5H), 2,58 (s, 2H), 2,99-3,10 (m, 4H).

Пример 60. (1-Аминометил-4-этилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



Этап i. Синтез 2-циано-(4-этилциклогексилиден)уксусной кислоты этилового эфира (60a).

4-Этилциклогексанон (13,0 г, 103,0 мМоль) растворяли в толуоле (150 мл) и обрабатывали ацетатом аммония (0,79 г, 10,3 мМоль), ледяной уксусной кислотой (1,2 мл) и этилцианацетатом (11,65 г, 103,0 мМоль). Реакционную смесь кипятили под обратным холодильником 56 ч с ловушкой Дина-Старка, затем охлаждали до комнатной температуры и промывали H_2O (2x100 мл). Водный слой дополнительно промывали толуолом (2x150 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 5:1 гексан/этилацетат с получением 19.81 г (87%) искомого продукта в виде прозрачного желтого масла (60a).

Масс-спектрометрия: 222,1 (M+1 для $C_{13}H_{19}N_1O_2$); масло; ТСХ: SiO_2, R_f0,93 (1:1 гексан/EtOAc).

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2931, 2225, 1728, 1602, 1223.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,82 (t, 3H, J=7,4 Гц), 1,11-1,38 (m, 7H), 1,39-1,45 (m, 1H), 1,90-2,09 (m, 3H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H), 3,75-3,79 (m, 1H), 4,15-4,20 (m, 2H).

Этап ii. Синтез цис-1-цианометил-4-этилциклогексанкарбонитрила (60b).

2-Циано-(4-этилциклогексилиден)уксусной кислоты этиловый эфир (60a, 16,57 г, 74,86 мМоль) растворяли в EtOH (100 мл) и добавляли к суспензии NaCN (3,67 г, 74,86 мМоль) в EtOH/H_2O (300 мл/16 мл). Реакционную смесь кипятили под обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали для удаления выпавшей в осадок соли (4,58 г). Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением прозрачного очень вязкого масла желтого цвета. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 16:1 гексан/EtOAc с получением 11,82 г (77%) (смесь, состоящая из 81% цис- и 19% транс-изомера) продукта в виде желтого масла (60c).

Масс-спектрометрия: ион M+1 не наблюдался ($C_{11}H_{16}N_2$); масло; ТСХ: SiO_2, R_f0,55 (2:1 гексан/EtOAc).

Микроанализ: $C_{11}H_{16}N_2$.

Расчет: C 74,96; H 9,15; N 15,89.

Результат анализа: C 74,84; H 8,97; N 15,74.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2934, 2240, 1453.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,90 (t, 3H, J=7,6 Гц), 1,18-1,47 (m, 7H), 1,83-1,87 (m, 2H), 2,07-2,10 (m, 2H), 2,85 (s, 2H).

Этап iii. Синтез цис-(1-циано-4-этилциклогексил)уксусной кислоты этилового эфира.

цис-1-Цианометил-4-этилциклогексанкарбонитрил (60b, 6,16 г, 34,95 мМоль) растворяли в EtOH (92 мл) и толуоле (92 мл), охлаждали до 0°C и насыщали газообразным HCl. Раствор плотно закрывали и оставляли перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Затем его концентрировали под вакуумом с получением желтовато-белого твердого вещества. Остаток растирали с этиловым эфиром (200 мл) и сушили под вакуумом, затем обрабатывали H_2O (90 мл) и добавляли 1N HCl (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и через 18 ч в растворе наблюдали образование капель желтого масла. Соединение экстрагировали EtOAc (3x100 мл); органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток подвергали флэш-хроматографии с 16:1 гексан/EtOAc с получением 4,40 г (56%) искомого продукта (60c).

Масс-спектрометрия: 224,1 (M+1 для $C_{13}H_{21}NO_2$); масло; ТСХ: SiO_2, R_f0,38 (CH_2Cl_2).

Микроанализ: $C_{13}H_{21}NO_2$.

Расчет: C 69,92; H 9,48; N 6,27.

Результат анализа: C 69,97; H 9,49; N 6,17.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2930, 2236, 1736, 1187.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,87-0,90 (m, 3H), 1,18-1,46 (m, 10H), 1,77-1,80 (m, 2H), 2,05-2,09 (m, 2H), 2,59 (s, 2H), 4,13-4,15 (m, 2H).

Этап iv. Синтез 8-этил-2-азоспиро[4,5]декан-3-она (60d).

цис-(1-Циано-4-этилциклогексил)уксусной кислоты этиловый эфир (60c, 2,7 г, 12,1 мМоль) растворяли в MeOH (250 мл) и обрабатывали 10% Ph/2% Pd/C (0,5 г), после чего встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) 3 ч. Затем реакционную смесь фильтровали, концентрировали под вакуумом и хроматографировали на силикагеле, элюируя 3% MeOH/CH_2Cl_2 с получением 1,13 г (52%) искомого продукта в виде белого твердого вещества (60d).

Масс-спектрометрия: 181,0 (M+1 для $C_{11}H_{19}N_1O_1$).

$T_{пл.}$ 131-133°C.

ТСХ: SiO_2, R_f0, 22 (4% MeOH/CH_2Cl_2).

Микроанализ: $C_{11}H_{18}N_1O_1$.

Расчет: C 72,28; H 10,08; N 7,66.

Результат анализа: C 72,66; H 10,45; N 7,26.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 3197, 2918, 1680.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,83-0,97 (m, 5H), 1,06-1,23 (m, 3H), 1,31-1,39 (m, 2H), 1,63-1,67 (m, 4H), 2,09-2,11 (m, 2H), 3,15-3,17 (m, 2H), 5,73 (br, 1H).

Этап v. Синтез соединения примера 60.

8-Этил-2-азоспиро[4,5]декан-3-он (60d, 3,8 г, 21,1 мМоль) обрабатывали концентрированной HCl (141 мл) и грели при 110°C 24 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и перекристаллизовывали из горячего изопропанола (20 мл) и ацетона с получением 3,3 г, (16,6 мМоль, 79%) продукта.

Масс-спектрометрия: 200,1 (M+1 для $C_{11}H_{21}NO_2$).

Микроанализ: $C_{11}H_{21}NO_2 \cdot HCl$.

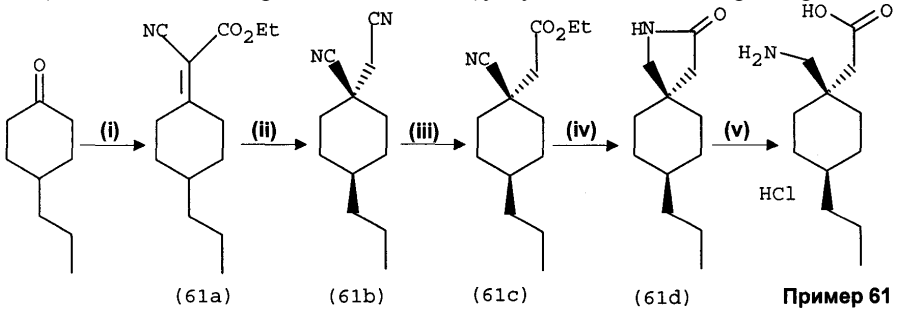
Расчет: C 56,04; H 9,41; N 5,94.

Результат анализа: C 56,06; H 9,46; N 5,88.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2916 (br), 1698, 1526, 1281.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,89 (t, 3H, J=7,3 Гц), 1,02-1,40 (m, 8H), 1,68 (t, 4H, J=16,1 Гц), 2,38 (s, 2H), 3,13 (s, 2H).

Пример 61. (1-Аминометил-4-пропилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



Этап i. Синтез 2-циано-(4-пропилциклогексилиден)уксусной кислоты этилового эфира (61a).

4-н-Пропилциклогексанон (14,0 г, 99,8 мМоль) растворяли в толуоле (145 мл) и обрабатывали ацетатом аммония (0,77 г, 9,98 мМоль), ледяной уксусной кислотой (1,1 мл) и этилцианацетатом (11,3 г, 99,8 мМоль). Реакционную смесь кипятили под обратным холодильником в течение ночи с ловушкой Дина-Старка, затем охлаждали до комнатной температуры и промывали H_2O (2x200 мл). Водный слой дополнительно промывали толуолом (3x200 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2O_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 8:1 гексан/этилацетат с получением 21,58 г (92%) искомого продукта в виде прозрачного желтого масла (61a).

Масс-спектрометрия: 236,1 (M+1 для $C_{14}H_{21}NO_2$); масло; ТСХ: SiO_2, R_f0,57 (8:1 гексан/EtOAc).

Микроанализ: $C_{14}H_{21}NO_2$.

Расчет: C 71,46; H 8,99; N 5,95.

Результат анализа: C 71,38; H 8,92; N 6,10.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2929, 2225, 1728, 1603, 1227.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,83 (t, 3H, J=7,3 Гц), 1,07-1,30 (m, 9H), 1,51-1,56 (m, 1H), 1,91-2,00 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 1H), 2,23-2,30 (m, 1H), 2,95-3,01 (m, 1H), 3,77-3,83 (m, 1H), 4,20 (q, 2H, J=7,1 Гц).

Этап ii. Синтез цис-1-цианометил-4-пропилциклогексанкарбонитрила (61b).

2-Циано-(4-н-пропилциклогексилиден)уксусной кислоты этиловый эфир (61a, 19,46 г, 82,70 мМоль) растворяли в EtOH (100 мл) и добавляли к суспензии NaCN (4,053 г, 82,70 мМоль) в EtOH/H_2O (340 мл/20 мл). Реакционную смесь кипятили под обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали для удаления выпавшей в осадок соли. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением прозрачного очень вязкого масла желтого цвета. Масло перерастворяли в EtOAc и промывали солевым раствором (2x150мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 19:1 гексан/EtOAc с получением 4,69 г 61b (74%).

Масс-спектрометрия: ион M+1 не наблюдался ($C_{12}H_{18}N_2$); масло; ТСХ: SiO_2, R_f0,38 (3:1 гексан/EtOAc).

Микроанализ: $C_{12}H_{18}N_2$.

Расчет: C 75,74; H 9,53; N 14,72.

Результат анализа: C 76,05; H 9,58; N 14,90.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2931, 2239, 1453, 758.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,86 (t, 3H, J=7,1 Гц), 1,18-1,34 (m, 7H), 1,42-1,61 (m, 2H), 1,81-1,83 (m, 2H), 2,06-2,09 (m, 2H), 2,65 (s, 2H).

Этап iii. Синтез цис-(1-циано-4-пропилциклогексил)уксусной кислоты этилового эфира (61c).

цис-1-Цианометил-4-н-пропилциклогексанкарбонитрил (61b, 3,87 г, 20,34 мМоль) растворяли в EtOH (50 мл) и толуоле (50 мл), охлаждали до 0°C и насыщали газообразным HCl в течение 20 мин. Раствор плотно закрывали и оставляли перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Затем его концентрировали под вакуумом с получением желтовато-белого твердого вещества. Остаток растирали с этиловым эфиром (200 мл) и сушили под вакуумом, затем растворяли в H_2O (80 мл) и добавляли 1N HCl (4 мл). Реакционная смесь становилась прозрачной через 4 ч перемешивания, после чего ее продолжали перемешивать в течение ночи при комнатной температуре. Через 18 ч в растворе наблюдали образование капель желтого масла. Соединение экстрагировали EtOAc (4x200 мл); органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2x200 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток подвергали флэш-хроматографии с 19:1 гексан/EtOAc с получением 3,27 г продукта (61c, 68%).

Масс-спектрометрия: 238,1 (M+1 для $C_{13}H_{21}NO_2$); масло; ТСХ: SiO_2, R_f0,38 (CH_2Cl_2).

Микроанализ: $C_{13}H_{21}NO_2$.

Расчет: C 70,85; H 9,77; N 5,90.

Результат анализа: C 70,65; H 9,72; N 5,84.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2929, 2236, 1736, 1185.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,85 (t, 3H, J=7,1 Гц), 1,19-1,55 (m, 10H), 1,71-1,74 (m, 2H), 2,08-2,10 (m, 2H), 2,59 (s, 2H), 4,16 (q, 2H, J=7,1 Гц).

Этап iv. Синтез цис-8-пропил-2-азоспиро[4,5]декан-3-она (61d).

цис-(1-Циано-4-пропилциклогексил)уксусной кислоты этиловый эфир (61c, 8,27 г, 34,8 мМоль) растворяли в MeOH (90 мл) и обрабатывали триэтиламином и 10% Ph/2% Pd/C (0,5 г), после чего встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) 55 ч. Затем реакционную смесь фильтровали, концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 5:1 гексан/EtOAc с получением 6,41 г (61d, 94%) искомого продукта.

Масс-спектрометрия: 196,1 (M+1 для $C_{12}H_{21}NO$); масло; ТСХ: SiO_2, R_f0,38 (гексан/EtOAc).

Микроанализ: $C_{12}H_{21}NO$.

Расчет: C 73,80; H 10,84; N 7,17.

Результат анализа: C 73,86; H 10,76; N 7,11.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 3192, 2924,1704, 1678.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,83-1,17 (m, 5H), 1,18-1,39 (m, 7H), 1,61-1,65 (m, 2H), 1,71-1,74 (m, 2H), 2,11 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 5,85 (br, 1H).

Этап v. Синтез соединения примера 61: (1-аминометил-4-пропилциклогексил) уксусной кислоты гидрохлорида.

8-Пропил-2-азоспиро[4,5]декан-3-он (61d, 5,8 г, 29,75 мМоль) обрабатывали концентрированной HCl (150 мл) и грели при 115°C в течение ночи. Реакционной смеси позволяли остыть до комнатной температуры, наблюдая выпадение осадка. Осадок отфильтровывали с получением 3,47 г белого твердого вещества, а фильтрат охлаждали и перефильтровывали с получением в сумме 6,24 г (99%) искомого продукта.

Масс-спектрометрия: 214,1 (M+1 для $C_{12}H_{23}NO_2$).

$T_{пл.}$ 142-144°C.

Микроанализ: $C_{12}H_{23}NO_2 \cdot HCl \cdot 0{,}86H_2O$.

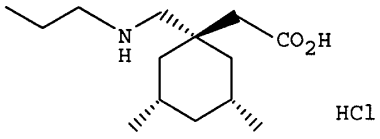
Расчет: C 58,91; H 9,83; N 5,72.

Результат анализа: C 59,27; H 9,60; N 5,71.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,86-0,90 (m, 3H), 0,97-1,41 (m, 10H), 1,61-1,75 (m, 4H), 2,37 (s, 2H), 3,13 (s, 2H).

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2919, 1702, 1525, 1461, 1188.

Пример 62. ((3R,5S)-3,5-Диметил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



((3R,5S)-1-Аминометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид (59a, 0,50 г, 2,12 мМоль) растворяли в этаноле (45 мл) и обрабатывали 1N NaOH (1,8 мл). Затем добавляли пропионовый альдегид (0,5 мл, 3 экв.) и обрабатывали реакцию PtO_2 (0,2 г). Затем смесь встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, добавляли 1N HCl в эфире (5 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в горячем изопропаноле (100 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и перекристаллизовывали из горячего изопропанола (4 мл), Et_2O (225 мл) и гексана (150 мл) с получением 200 мг (0,83 мМоль, 39%) продукта.

Масс-спектрометрия: 242,1 (M+1 для $C_{14}H_{27}NO_2$).

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2952 (br), 1686, 1457, 1218.

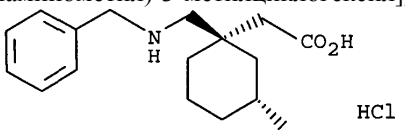
Микроанализ: $C_{14}H_{27}NO_2 \cdot HCl \cdot 0{,}24H_2O$.

Расчет: C 59,60; H 10,17; N 4,96.

Результат анализа: C 59,68; H 10,09; N 4,64.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,48-0,57 (m, 1H), 0,78-1,05 (m, 11H), 1,61-1,78 (m, 7H), 2,60 (s, 2H), 2,93-3,00 (m, 4H).

Пример 63. [(1R,3R)-1-(Бензиламинометил)-3-метилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид.



((1R,3R)-1-Аминометил-3-метилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид (пример 1, 3,0 г, 13,5 мМоль) растворяли в этаноле (80 мл) и обрабатывали 1N NaOH (14 мл, 1+экв.). Затем добавляли бензальдегид (4,5 мл) и 10% Pd/C (1,0 г) и смесь встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) 2,75 ч. Реакционную смесь фильтровали, добавляли 1M HCl в эфире (20 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в горячем изопропаноле (100 мл), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в минимально необходимом количестве горячего изопропанола и перекристаллизовывали из эфира. Твердую фазу отфильтровывали, а фильтрат охлаждали в течение ночи для получения второй порции кристаллов. Твердую фазу объединяли с получением 1,35 г (36%) искомого продукта.

Масс-спектрометрия: 276,1 (M+1 для $C_{17}H_{25}NO_2$).

Масс-спектрометрия высокого разрешения: (расчет) 276,1963 (результат анализа) 276,1962 (M+1 для $C_{17}H_{25}NO_2$).

$T_{пл.}$ 157-158°C.

ИК-спектроскопия (KBr, см$^{-1}$): 2932 (br), 1691, 1450, 1201.

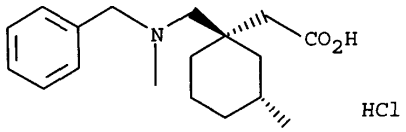
Микроанализ: $C_{17}H_{25}NO_2 \cdot HCl \cdot 0{,}24H_2O$.

Расчет: C 64,58; H 8,44; N 4,43.

Результат анализа: C 64,57, H 8,44, N 4,28.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,77-1,69 (m, 12H), 2,42 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 7,43-7,52 (m, 5H).

Пример 64. {(1R,3R)-1-[(Бензилметиламино)метил]-3-метилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид.



[(1R,3R)-1-(Бензиламинометил)-3-метилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид (пример 63, 1,02 г, 3,27 мМоль) растворяли в этаноле (40 мл) и обрабатывали 1N NaOH (3,3 мл, 1+экв.). Затем добавляли формальдегид (2,5 мл) и PtO_2 (0,1 г) и смесь встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) 8 ч. Реакционную смесь фильтровали, добавляли 1M HCl в эфире (10 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в горячем изопропаноле (100 мл), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в минимально необходимом количестве горячего изопропанола и перекристаллизовывали из эфира и гексана. Твердую фазу собирали с получением 0,704 г (2,16 мМоль, 66%) искомого продукта.

Масс-спектрометрия: 290,1 ($C_{18}H_{27}NO_2$).

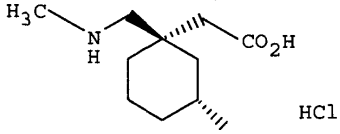
Масс-спектрометрия высокого разрешения: 290,2128 ($C_{18}H_{27}NO_2$).

$T_{пл.}$ 204-205°C.

ИК-спектроскопия (KBr, см$^{-1}$): 2926 (br), 1720, 1457, 1387, 1203.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,82-0,98 (m, 5H), 1,24-1,91 (m, 7H), 2,38-2,58 (m, 2H), 2,91 (d, 3H, J=11,2 Гц), 3,43-3,54 (m, 2H), 4,33-4,49 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 5H).

Пример 65. ((1R,3R)-3-Метил-1-метиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.



{(1R,3R)-1-[(Бензилметиламино)метил]-3-метилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид (пример 64, 0,60 г, 1,84 мМоль) растворяли в этаноле (50 мл). Добавляли 20% Pd/C (0,1 г) и смесь встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) 7 мин. Реакционную смесь фильтровали, добавляли 1M HCl в эфире (5 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в горячем изопропаноле (100 мл), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в минимально необходимом количестве горячего изопропанола и перекристаллизовывали из эфира и гексана. Кристаллы представляли собой 0,15 г (35%) искомого продукта.

Масс-спектрометрия: 200,1 (M+1 для $C_{11}H_{21}NO_2$).

Масс-спектрометрия высокого разрешения: (расчет) 200,1650 (результат анализа) 200,1646 (M+1 для $C_{11}H_{21}NO_2$).

$T_{пл.}$ 160-161°C.

ИК-спектроскопия (KBr, $см^{-1}$): 2925 (br), 1719, 1457.

Микроанализ: $C_{11}H_{21}NO_2 \cdot HCl \cdot 0{,}40H_2O$.

Расчет: C 54,38; H 9,46; N 5,77.

Результат анализа: C 54,27; H 9,36; N 5,65.

^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,83-0,97 (m, 5H), 1,20-1,28 (m, 1H), 1,42-1,74 (m, 6H), 2,38 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 3,23 (s, 2H).

Пример 66. Резюме.

Используя ex vivo модель свежеиссеченной сетчатки крысы, исследовали механизмы поддержания уровня глутамата в тканях мозга в нормальных пределах. Анаплеротический синтез глутамата может быть важным процессом для восполнения глутамата, окисляемого в глие вследствие нейротрансмиссии. В качестве точек контроля уровня в этих de novo метаболических путях были идентифицированы карбоксилирование пирувата и трансаминирование аминокислот с разветвленной цепью. Для проверки взаимоотношений между синтезом глутамата и карбоксилазной активностью, исследовали синтез ^{14}C-глутамата + ^{14}C-глутамина из $H^{14}CO_3$ как функцию содержания пирувата в среде. Увеличение концентрации пирувата от 0,2 до 5 мМ увеличивает синтез ^{14}C-аминокислот на 66 +/-15%. Удельная радиоактивность глутамина относительно $H^{14}CO_3$ через 20 мин инкубации показала, что ~30% глутамина в сетчатке происходит из бикарбоната. Для проверки зависимости синтеза глутамата от наличия аминокислот с разветвленной цепью (BCAA) как источника азота, исследовали эффект ингибирования нейронных аминотрансфераз, зависимых от аминокислот с разветвленной цепью (BCATc). Габапентин (ГБП) (1мМ), селективный ингибитор BCATc в нейронах, ингибировал синтез ^{14}C-глутамата+^{14}C-глутамина из $H^{14}CO_3$ на 31% без замедления включения $H^{14}CO_3$ в лактат и интермедиаты цикла лимонной кислоты. Ингибирование синтеза глутамата de novo может быть обращено добавлением 0,6 мМ BCAA. Существующие данные показывают, что пируваткарбоксилаза и аминотрансфераза, зависимая от аминокислот с разветвленной цепью, обе осуществляют контроль за синтезом глутамата de novo в сетчатке и что синтез глутамата de novo важен в количественном отношении для поддержания уровня глутамата в сетчатке.

Методики

Экспериментальные животные

Для экспериментов были использованы крысы Sprague Dawley (200-400 г). Крыс содержали при 12-часовом световом цикле, кормили и поили ad libidum. После анестезии крыс нембуталом (внутрибрюшинно) глаза извлекали и иссекали сетчатку в охлажденный на льду буфер.

Включение CO_2

Свежевыделенные препараты полуретины проинкубировали при 37°C 3 мин в буфере A (pH 7,4), содержащем 118 мМ NaCl, 4,7 мМ KCl, 2,5 мМ $CaCl_2$, 1,2 мМ KH_2PO_4, 1,17 мМ $MgSO_4$, 20 мМ HEPES, 5 мМ глюкозы, 0,05 мМ NH_4Cl и 25 мМ $NaH^{14}CO_3$. Пируват (либо 0,2, либо 5 мМ) также был включен в буфер. 1 мл буфера, также как и газовую фазу в 20 мл флаконе уравновешивали 95% O_2, 5% CO_2. Инкубацию инициировали добавлением 10 μCi/мл $H^{14}CO_3$. Сосуды немедленно закрывали от атмосферы. Наибольшая длительность инкубации составляла 20 мин, хотя в некоторых предварительных исследованиях время инкубации варьировало от 10 до 60 мин. Реакцию останавливали удалением полуретины из буфера и помещением ее в 2% перхлорную кислоту. Буфер отдельно подкисляли перхлорной кислотой (конечная концентрация 2%) и непрореагировавшему $^{14}CO_2$ позволяли диффундировать из подкисленного образца.

Общее количество продукта (нелетучие ^{14}C-метаболиты) определяли измерением радиоактивности в аликвотах образцов среды и ткани. Метаболиты в экстрактах выделяли с помощью хроматографии на ацетатном Dowex-1, как описано в Williamson, J.R., and Corcey, B. (1969) "Methods in Enzimology", vol. 13, ed. Lowenstein, J.M. (Academic Press) pp. 434-513, и проводили количественное определение на сцинтилляционном счетчике. В большинстве случаев данные по индивидуальным ^{14}C-метаболитам показаны как сумма радиоактивности в среде и тканевых экстрактах. Полная количественная характеристика ^{14}C-метаболитов как в сетчатке, так и в среде демонстрируется в табл. 1 и 2.

В разделе результатов и обсуждений не демонстрируются данные, собранные в ходе проведения оценки влияния пирувата на включение $H^{14}CO_3$ в сетчатке. Фиг. 2 показывает только действие пирувата на сумму глутамат+глутамин и сумму пируват+лактат. В табл. 1 демонстрируются значения для всех метаболитов, включивших метку с $H^{14}CO_3$ и их распределение.

Подобным образом, дополнительные данные, не показанные в разделе результатов и обсуждений, касаются оценки влияния габапентина. Табл. 2 представляет собой более подробные данные, показанные на фиг. 4, и включает значения для всех метаболитов, меченых $H^{14}CO_3$ и их распределение.

Таблица 1

Условия	Локализация	Глутамин	Глутамат	Аспартат	Лактат	Цикл ТКК	Всего
Контроль (0.2 Пируват)	в	0.59±0.05	1.47±0.29	0.85±0.06	0.16±0.06	1.02±0.26	4.08±0.41
	вне	0.61±0.08	0.04±0.01	0.08±0.01	0.55±0.03	0	1.19±0.13
	сумма	1.20±0.09	1.51±0.29	0.93±0.08	0.71±0.06	1.02±0.26	5.27±0.45
+5.0 Пируват	в	0.91±0.13	2.67±0.29	1.08±0.12	0.29±0.04	2.31±0.13	7.26±0.61
	вне	0.96±0.14	0.06±0.01	0.08±0.01	1.18±0.11	0	2.24±0.21
	сумма	1.87±0.23	2.73±0.28	1.16±0.12	1.47±0.13	2.31±0.13	9.50±0.74

Таблица 2

Условия	Локализация	Глутамин	Глутамат	Аспартат	Лактат	Цикл ТКК	Всего
Контроль	в	0.440 ±0.032	1.477 ±0.097	0.634 ±0.038	0.080 ±0.008	1.096 ±0.105	3.715 ±0.266
	вне	0.551 ±0.036	0.008 ±0.001	0.070 ±0.003	0.478 ±0.030	0	1.117 ±0.075
	сумма	0.991 ±0.054	1.485 ±0.096	0.704 ±0.040	0.558 ±0.031	1.096 ±0.105	4.832 ±0.303
+ГБП	в	0.389 ±0.026	1.324 ±0.025	0.549 ±0.019	0.089 ±0.006	1.514 ±0.103	3.902 ±0.122
	вне	0.545 ±0.024	0.008 ±0.002	0.035 ±0.003	0.516 ±0.030	0	1.066 ±0.028
	сумма	0.934 ±0.036	1.332 ±0.025	0.584 ±0.022	0.605 ±0.028	1.514 ±0.103	4.968 ±0.028
+ГБП +ВСАА	в	0.480 ±0.011	1.549 ±0.070	0.609 ±0.021	0.086 ±0.008	1.220 ±0.116	3.989 ±0.043
	вне	0.806 ±0.086	0.009 ±0.001	0.093 ±0.008	0.458 ±0.048	0	1.322 ±0.076
	сумма	1.286 ±0.082	1.558 ±0.070	0.702 ±0.016	0.5445 ±0.040	1.220 ±0.116	5.311 ±0.119

Хроматографическая методика, используемая в этом примере, разделяет глутамин, глутамат, аспартат и лактат. Интермедиаты цикла лимонной кислоты остаются на колонке Dowex и оцениваются как разница между общим числом импульсов в образце и числом импульсов в элюированном материале. Доказательства применимости такой методики были приведены ранее. Перед тем как подвергнуть образец хроматографическому разделению, ^{14}C-пировиноградная кислота в образце стехиометрически превращается в лактат путем обработки образца избытком NADH и лактатдегидрогеназы. Поэтому единственный на хроматограмме пик лактата содержит весь ^{14}C, первоначально принадлежавший как лактату, так и пирувату. Чтобы определить удельную активность глутамина и глутамата в образцах сетчатки, массовое количество глутамата измеряли флюориметрически, используя стандартную ферментативную методику; Patel, M.S. (1989) in Neuromethods: Carbohydrate and Energy Metabolism, vol II, eds. Boulton, A.A. and Baker G.D. (The Humana Press, Inc.) pp. 309-340. Массовое количество глутамина определяли после хроматографического отделения от глутамата с последующим, описанным ранее люминометрическим определением. АТФ и креатинфосфат измеряли флюориметрически, используя ферментативную методику.

Ретинальный белок определяли используя методику определения белка DC (Bio-Rad, Richmond, CA, USA). Каждая полуретина содержала примерно 0,4 мг белка.

Пируваткарбоксилазная методика

Активность пируваткарбоксилазы определяли на свежих образцах цельного мозга и иссеченной сетчатки. Способ, описанный Patel, M.S. (1989) in Neuromethods: Carbohydrate and Energy Metabolism, vol II, eds. Boulton, A.A. and Baker G.D. (The Humana Press, Inc.) pp. 309-340, использовали для измерения включения $^{14}CO_2$ в оптимальных условиях в тканях, подвергшихся ультразвуковой дезинтеграции.

Белковый блоттинг (Western Blot)

Электрофорез в SDS-ПААГ был выполнен как описано в Patel, M.S. (1989) in Neuromethods: Carbohydrate and Energy Metabolism, vol II, eds. Boulton, A.A. and Baker G.D. (The Humana Press, Inc.) pp 309-340, используя 10% гели. Для иммуноблоттинга белки переносили на мембраны Immobilon P. Мембраны блокировали 5% БСА и инкубировали с иммуноаффинно очищенными антителами кролик-анти-крыса к пептидам BCATc (разведение 1:1000) или иммуноаффинно очищенными антителами кролик-анти-человек к пептидам $BCAT_m$ (разведение 1:1000). Иммунореактивные белковые полосы визуализировали с помощью системы ECL в соответствии с инструкциями производителя (Amersham, Arlington Heights, IL, USA).

Расчеты и статистика

Данные, изложенные в тексте и на рисунках, представлены как значение dpm/мг в конкретном метаболите, деленное на удельную активность HCO_3 в среде. Поэтому все данные демонстрируются как нМоль $H^{14}CO_3$/мг белка для любого данного метаболита.

Результаты представлены как среднее ± стандартная погрешность среднего. Статистическая значимость оценивалась спаренным т-тестом и значением $p<0,05$. Число независимых определений (n) указано в подписях к рисункам и таблицам.

Результаты

Уровень пируваткарбоксилазы сходен в сетчатке и цельном мозге.

Patel показал, что пируваткарбоксилаза является основным ферментом, утилизирующим CO_2 в мозгу взрослых грызунов. Чтобы определить, верно ли это и для сетчатки, активность пируваткарбоксилазы при 37°C в дезинтегрированных ультразвуком тканях неокортекса сравнивали с ее активностью в сетчатке. Уровень в неокортексе (2,9±0,1 нМоль $H^{14}CO_3$ связ./мин/мг) был сходен с уровнем, обнаруженным в дезинтегрированных ультразвуком тканях сетчатки (3,4±0,4 нМоль $H^{14}CO_3$ связ./мин/мг), что говорит о том, что пируваткарбоксилаза настолько же активна в сетчатке, насколько и в цельном мозгу.

Уровни включения $^{14}CO_2$ и появления ^{14}C-глутамата являются функцией уровня пирувата в сетчатке.

В предварительных экспериментах сетчатку инкубировали с 0,2 мМ пирувата как описано ранее в течение 10, 20, 40 и 60 мин. Отслеживали общее содержание $^{14}CO_2$ и уровни АТФ и креатинфосфата. Уровни АТФ и креатинфосфата оставались постоянными как функция времени, демонстрируя, что контроль окисления и pH были адекватными. Общее включение CO_2 (5,50±0,14 нМоль/мг белка) было максимальным между 20 и 40 мин, но достигало 76% от максимума (4,2±0,1 нМоль/мг) уже к 10 мин. Поскольку уровни АТФ (20±0,2 нМоль/мг) и креатинфосфат (16±1,1 нМоль/мг) были высокими и не изменялись со временем, этот максимум показывает, что уровень включения CO_2 был постоянным, но постоянный распад нелетучих ^{14}C-продуктов на CO_2 и H_2O давал близкий к устойчивому уровень глутамат/глутаминсвязанной радиоактивности на 20-ой минуте.

Чтобы выяснить влияние карбоксилирования пирувата на синтез глутамата, сетчатку инкубировали либо с 0,2, либо с 5 мМ пирувата в среде и анализировали как внутриклеточные, так и внеклеточные метаболиты. Общее включение $^{14}CO_2$ за 20 мин в присутствии 0,2 мМ пирувата составляло 5,27±0,45 нМоль $H^{14}CO_3$/мг, тогда как включение в присутствии 5 мМ пирувата - 9,50±0,74 нМоль $H^{14}CO_3$/мг. Фиг. 2 показывает, что увеличение немеченного пирувата от 0,2 до 5 мМ увеличивает сумму ^{14}C-глутамат+^{14}C-глутамин (от 1,74±0,19 до 2,90±0,31 нМоль/мг, $p<0,005$). Фиг. 2 также показывает, что инкубация с большим количеством пирувата увеличивает сумму ^{14}C-лактат+^{14}C-пируват. Таким образом, в устойчивом состоянии увеличение концентрации пирувата от 0,2 до 5 мМ увеличивает включение $H^{14}CO_3$ в глутамат и глутамин на 66%, а в лактат и пируват на 111%. ^{14}C, включаемый в пируват и лактат, включается в глиальное циркулирование через пируваткарбоксилазу, малик-фермент и фосфоэнолпируваткарбоксикиназу и, в первую очередь, демонстрирует активность декарбоксилирования в цикле лимонной кислоты в интактной нервной ткани.

Эти данные демонстрируют, что увеличение пируваткарбоксилазы индуцирует увеличение синтеза de novo ретинального глутамата. Одновременно проявляется несколько более крупное увеличение оборота пирувата.

Значительная часть общего синтеза глутамата обусловлена карбоксилированием пирувата.

Важность карбоксилирования пирувата как источника восполнения глутамата, освобождаемого из нервных окончаний сетчатки в ходе нейронной трансмиссии, была продемонстрирована определением удельной активности глутамата в тканях сетчатки, инкубированных со средой, содержащей $H^{14}CO_3$. Известная часть синтеза глутамина в сетчатке осуществляется из немеченого глутамата, освобождаемого нейронами и захватываемого глией Мюллера. Остальное приходит из глиального α-кетоглутарата, син-

тезируемого анаплеротически из пирувата и $^{14}CO_2$. Поэтому, удельная радиоактивность глутамина, относительно удельной радиоактивности $H^{14}CO_3$ дает минимальную величину той части глутамина, который образуется в ходе анаплероза. Продуктом пируваткарбоксилазы в глие является [1,4-^{14}C]-оксалоацетат. Обе позиции 1 и 4 являются мечеными, поскольку ^{14}C, поначалу включенный в позицию 4-С оксалоацетата, затем рандомизируется между позициями 1 и 4 за счет уравновешивания оксалоацетата симметричным фумаратом. Меченый оксалоацетат конденсируется с пируватом с образованием цитрата, который затем изомеризуется в изоцитрат. [1,4-^{14}C]-изоцитрат окисляется и декарбоксилируется в [5-^{14}C]-α-кетоглутарат с помощью изоцитратдегидрогеназы. Поэтому α-кетоглутарат, синтезируемый анаплеротически, имеет приблизительно половину удельной радиоактивности от первоначального субстрата $H^{14}CO_3$, в зависимости от степени рандомизации метки в оксалоацетате. Это также верно для глутамина, синтезируемого из [5-^{14}C]-α-кетоглутарата.

Удельную активность глутамина измеряли в экстрактах ретинальной ткани, инкубированных с 0,2 мМ пирувата и $H^{14}CO_3$ в течение 10, 20, 40 и 60 мин. Данные собраны только для тканевого (не из среды) глутамата. Удельная радиоактивность глутамата в ткани была постоянной между 10-ой и 60-ой минутами. Через 20 мин инкубации массовое количество глутамина в ткани было 4,5±0,44 нМоль/мг, а удельная радиоактивность 1970±115 dpm/нМоль или 0,158±0,009 dpm/нМоль удельной активности бикарбоната. Это говорит о том, что примерно 32% глутамина продуцируется анаплеротически и пируваткарбоксилазой.

Удельная радиоактивность ретинального глутамата (269±8 dpm/нМоль) была ниже, чем у глутамина и также была постоянной в период от 10-ой до 60-ой минуты. Она составляла всего 14% от удельной активности глутамина. Это говорит о том, что метаболизм глутамата в нейронах более быстрый, чем при анаплеротическом синтезе. Однако, поскольку оборот глутамата в нейронах не может восполнить углеродный скелет глутамата, утерянный в ходе нейротрансмиссии, анаплеротический путь имеет особую важность в поддержании уровня глутамата в нейронах. Представленные данные недвусмысленно демонстрируют, что анаплеротический путь обеспечивает значительную часть (~32%) глутамина, необходимого для восполнения глутамата.

Синтез ретинального глутамата и глутамина частично зависит от транс-аминирования аминокислот с разветвленной цепью.

Недавние исследования синтеза глутамата в культурах астроцитов позволяют предположить, что стадия превращения α-кетоглутарата в глутамат может служить в качестве стадии контроля в анаплеротическом синтезе глутамата. Несколько групп показали, что α-аминогруппа глутамата не может происходить от аммиака и должна быть поэтому доставлена путем трансаминирования α-кетоглутарата с другой аминокислотой: Kanamori, K., Ross, B.D., and Kondrat, R.W. (1998) J. Neurochem. 70, 1304-1315, Laemmli, U.K. (1970) Nature 227, 680-885, включая нашу собственную Haberrg, A., Qu, H., Bakken, I.J., Sande, L.M., White, L.R., Haraldseth, O., Unsgard, G., Assley, J., Sonnewald, U. (1998) Dev. Neurosci. 20, 389-398. Аминокислоты с разветвленной цепью, вероятно, являются источником азота, поскольку они могут эффективно пересекать гематоэнцефалический и гематоретинальный барьеры. Hutson с сотр. предположил, что азотный челнок между нейронами и глией, который включает аминокислоты с разветвленной цепью и два изофермента BCAT: один из цитозоля нейронов (BCATc), а другой из глиальных митохондрий (BCATm), может также обеспечивать азотом: Hutson, S.M., Berkich, D., Down, P., Xu, B., Ascvner, M., and LaNoue, K.F. (1998) J. Neurochem, 71 863-874. В соответствии с этим гипотетическим челноком, нейронные BCATc помогают глиальной конверсии α-кетоглутарата в глутамат с участием BCATm, обеспечивая регенерируемые в нейронах BCAA (см. фиг. 1).

В качестве первого шага к изучению роли изоферментов BCAT в синтезе глутамата de novo в сетчатке, был использован иммуноблоттинг с BCATc и BCATm-специфическими антителами, чтобы выяснить экспрессируются ли изоферменты BCAT в сетчатке крысы. Как показано на фиг. 3, и BCATc и BCATm экспрессируются в сетчатке на уровне, сравнимом с уровнем, обнаруженным в гомогенатах цельного мозга. Поэтому, свежеиссеченная сетчатка крысы представляет собой вполне подходящую интактную нейросистему для изучения концепции азотного челнока между нейронами и глией.

Аналог лейцина габапентин (ГБП) является нейроактивным препаратом, который ингибирует BCATc, но не BCATm: Su, T.-Z., Lunney, E., Campbell, G., Oxender, D.L. (1995) J. Neurochem, 64, 2125-2131. Было подтверждено, что ГБП ингибирует синтез лейцина в свеже-иссеченных сетчатках крыс (данные не показаны). Эффект ГБП на синтез ^{14}C-глутамат+^{14}C-глутамина из $H^{14}CO_3$ в сетчатке крысы ex vivo был измерен. Как показано на фиг. 4, 1 мМ ГБП подавляет образование ^{14}C-глутамат+^{14}C-глутаминна на 71% от контрольной величины (2,26±0,05 против 3,18±0,12 нМоль/мг, $p<0,001$). Добавление по 200 μМ лейцина, изолейцина и валина обращает ингибирование на 89% от контроля (2,84±1,15 нМоль/мг, $p<0,01$ против только ГБП). Действие ГБП на АТФ или креатинфосфат не было обнаружено, что говорит о том, что ГБП не подавляет биоэнергетические процессы в сетчатке. Небольшое увеличение включения ^{14}C в лактат и интермедиаты цикла лимонной кислоты (от 1,93±0,06 до 2,12±0,13) обусловленное наличием 1 мМ ГБП, не является значительным. Включение метки во все метаболиты показано в табл. 2.

Дальнейшие эксперименты были проведены для исследования свойств ГБП доза/ответ. Свежеиссеченную сетчатку инкубировали 20 мин в буфере А, содержащем 0, 0,2, 1 или 5 мМ ГБП. Как показано на фиг. 5, увеличение концентрации ГБП более 1 мМ не приводит к заметному увеличению ингибирования синтеза ^{14}C-глутамат+^{14}C-глутамина из $H^{14}CO_3$. Также ГБП не влияет на образование интермедиатов цикла лимонной кислоты, лактата и пирувата (фиг. 5). Это подтверждает предположение, что участком, который ГБП ингибирует в синтезе глутамина, является опосредованная BCAT конверсия α-кетоглутарата в глутамат.

Обсуждение

Описываемые исследования относятся к механизмам поддержания уровня глутамата в ЦНС. Прежние исследования показали, что глутаматсинтетаза необходима в сетчатке и гиппокампальных срезах для поддержания уровня нейронного глутамата: Su, T.-Z., Lunney, E.,Campbell, G., Oxender, D.L. (1995) J. Neurochem, 64, 2125-2131.

Иммуноцитохимические измерения показали, что 90% или более ретинального глутамата и глутамата цельного мозга является нейронным, и что ингибирование глутаминсинтетазы в течение 90 мин истощает нейронный запас глутамата до незначительного уровня: Ottersen, O.P., Zhang, N., and Walberg, F. (1992) Neurosci. 46, 519-534. Это показывает, что глутаминсинтетаза необходима для поддержания уровня нейронного глутамина. Хотя глутамат может быть синтезирован в нейронах из α-кетоглутарата, удаление пируваткарбоксилазы или другого анаплеротического фермента препятствует восполнению α-кетоглутарата, и, таким образом, предотвращает синтез глутамата внутри нейронов, за исключением пути через глутаминазу.

В этом примере источники и контроль синтеза глутамина исследовали с помощью инкубации иссеченной сетчатки с $H^{14}CO_3$ и измерением появления и удельной радиоактивности ^{14}C-глутамина и ^{14}C-глутамата. Больше ^{14}C-глутамина синтезируется в присутствии 5 мМ пирувата, чем в присутствии 0,2 мМ пирувата. Это показывает, что пируваткарбоксилазная активность влияет на объем синтеза глутамина. Однако, недостаточная чувствительность этого типа контроля демонстрируется наблюдением, что когда пируват увеличивают от 0,2 до 5 мМ, величина возрастания пируваткарбоксилазы (80,3%) не вызывает эквивалентного увеличения ^{14}C-глутамина+^{14}C-глутамата (69,0%). Гибкость этого контроля обеспечивается потенциалом декарбоксилирования цикла лимонной кислоты и обмена пирувата. Зависимость от пирувата общего включения $H^{14}CO_3$ в тканях сетчатки подобна той, что наблюдалась в астроцитах: Gamberino, W.C., Berkich, D.A., Linch, C.J., Xu, B., and LaNoue, K.F. (1997) J. Neurochem. 69, 2312-2325. Однако в астроцитах, которые не имеют путей для регенерации эндогенных BCAA, используемых для трансаминирования α-кетоглутарата, пируват-индуцируемое увеличение утилизации CO_2 не приводит к увеличению уровня ^{14}C-глутамина и ^{14}C-глутамата. Вместо этого, ^{14}C накапливается в интермедиатах цикла лимонной кислоты и в "рециркулирующем" пирувате.

В ретинальных исследованиях, описанных здесь, удельная радиоактивность глутамина в устойчивом состоянии составляла 0,158 от удельной активности бикарбоната. Поскольку примерно половина ^{14}C, включенного в оксалоацетат, оказывалось в α-кетоглутарате, результаты показывают, что ~32% глутамина происходит из $H^{14}CO_3$. Это первое прямое доказательство вклада анаплероза в синтез глутамата в нервной ткани. Предыдущие доказательства были непрямыми и включали изотопомерный анализ ЯМР-спектров после инфузии ^{13}C-глюкозы (3-5, 11-13) в интактный мозг. Оценка вклада карбоксилирования пирувата в синтез глутамата используя такие ЯМР-методы, давала более низкие величины в диапазоне от менее чем 1% (3) до 5-10% (4,5) и до 20-25%: Shank, R.P., Bennet, G.S., Freytag, S.O., and Campbell, G.L. (1985) Brain Res. 329, 364-367, Griffen, J.L., Rae, C., Radda, G.K., and Mattews, P.M. (1999) Biochim. Biophys. Acta 1450, 297-307, в зависимости, очевидно, от первоначальных допущений в используемой математической модели. Приведенные результаты позволяют предположить, что глиальное карбоксилирование пирувата и конверсия интермедиатов цикла лимонной кислоты в глутамат и глутамин, видимо важны в количественном отношении для ретинальной функции и возможно в целом для функции мозга.

Наблюдение, что ГБП замедляет конверсию интермедиатов цикла лимонной кислоты в глутамин и глутамат явно наводит на мысль, что нейронный синтез BCAA с помощью BCATc необходим для оптимального уровня аминирования α-кетоглутарата в глутамат. Соответствующая схема вовлечения в этот процесс показана на фиг. 1.

Результаты, показывающие ингибирование синтеза ^{14}C-глутамат+^{14}C-глутамина из $H^{14}CO_3$ габапентином и обращение ингибирования BCAA, вполне соответствуют описанному ранее челноку. Эта гипотеза также дает возможность объяснения анти-эпилептического действия ГБП: Taylor, C.P., Gee, N.S., Su, T.Z., Kocsis, J.D., Welty, D.F., Brown, J.P., Dooley, D.J., Boden, Singh, L. (1998) Epilepsy Res. 29, 233-249. Действительно, подавление синтеза глутамата является общим действием ГБП и антиэпилептических карбоангидразных ингибиторов: Hazen, S.A., Waheed, A., Sly, W.S., LaNoue, K.F., Lynch, C.J. (1997) Dev. Neurosci.19, 162-171. Кроме того, болезнь кленового сиропа - наследственное заболевание, вызываемое мутацией гена дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью, если ее не лечить, вызывает большое содержание BCAA в сыворотке у пациентов и последующие нейрологические осложнения: Chuang, D.I. And Shin, V.E. (1995) in The Metabolic Basis of Inherited Disease, eds. Schriver, C.R., Beaudet, A.L, Sly, S.,

and Vaile, D. (McGraw-Hill) pp. 1239-1277, которые могут быть связаны с ненормальной регуляцией синтеза глутамата. Наконец, участие азотного челнока в ходе синтеза глутамата следует изучать далее в свете эффективности ГБП при лечении нейропатических болей: Ottersen, O.P., Zhang, N. and Walberg, F. (1992) Neurosci. 46, 519-534 и нейродегенеративных заболеваний, Chuang, D.I. and Shih, V.E. (1995) in The Metabolic Basis of Inherited Disease, eds. Schriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, S., and Vaile, D. (McGraw-Hill) pp. 1239-1277, Rothsetin, J.D. and Kuncl, R.W., (1995) J. Neurochem. 65, 643-651.

Пример 67.

Получение фермента: замороженные мозги крыс оттаивали на льду и разрезали на мелкие кусочки. К каждому мозгу добавляли 5 мл изотонического буфера [225мМ маннита, 75 мМ сахарозы, 5мМ MOPS (pH 7,1), 1 мМ ЭДТА, 1 мМ ДТТ, содержащий лейпептин, пепстатин и ПМСФ]. Образцы гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера (B. Bran Biotech International) при 500 об./мин (10 заходов) и при 800 об./мин (10 заходов). Гомогенат центрифугировали в центрифуге Beckman J2-M1, ротор JA-20 при 19000 об./мин 1 ч. Супернатант диализовали против как минимум 3х смен диализного буфера (225 мМ маннит, 75 мМ сахароза, 5 мМ MOPS pH 7,1, 1 мМ ЭДТА, 1 мМ ЭГТА и 1 мМ ДТТ) в течение 24 ч. Полученный фермент хранили на -80°C для дальнейшего использования.

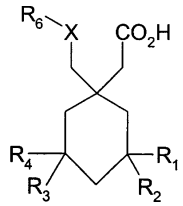
BCAT-процедура: реакцию проводили в 1,5 мл пробирках Эппендорф в объеме 100 мкл, содержащем 50 мМ Трис.HCl (pH 8,3), 25 мкл [^{14}C]L-лейцина, 10 мМ 2-оксоглутарата, 15 мкМ пиридоксальфосфата, 1 мМ ДТТ и фермент. Растворы для реакционной смеси были сделаны в 10-кратной концентрации. Через 10 мин инкубации при комнатной температуре (22°C) реакцию останавливали добавлением 100 мкл 15 мМ п-нитрофенилгидразина в 2М HCl. Через несколько минут добавляли 1 мл сцинтилляционной жидкости на основе толуола (4,5 г PPO и 0,5 г бис-MSB в 1 л толуола). Пробирки закрывали и тщательно перемешивали на миксере Vortex. Затем пробирки центрифугировали при 13500 об./мин (центрифуга Eppendorf 5415C) 10 мин. 600 мкл органического слоя из каждой пробирки помещали в сцинтилляционные флаконы и добавляли по 10 мл сцинтилляционной жидкости для счета.

Пример №	rBCATc IC50 (мкМ)
1	146
2	1136
3	1660
4	2515
5	2934
6	2620
7	2165
8	74
9	120
10	121
11	1387
12	1490
13	>10000
14	8592
15	82
16	1319
17	>10000
18	---
19	---
20	469
21	169
22	389
23	2121
24	942
25	170
26	8592
27	1553

28	181
29	391
30	2250
31`	908
32	243
33	1018
34	3218
35	1768
36	---
37	1193
38	2618
39	933
40	3800
41	363
42	669
43	2079
44	2728
45	1331
46	1129
47	15580
48	8530
49	84
50	842
51	>10000
52	2516
53	3340
54	217
55	9242
56	---
57	---
58	179
59	3370
60	11530
61	114
62	4216
63	---
64	---
65	---

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы IV



IV

где R_1-R_4 означают водород или C_1-C_{10}-алкил;

X означает NR_5;

R_5 означает водород или C_1-C_{10}-алкил,

R_6 означает C_1-C_{10}-алкил; бензил; C_4-C_9-арил-C_1-C_{10}-алкил, в котором от 1 до 4 кольцевых атомов арила могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, S или N; C_1-C_{10}-алкокси; C_3-C_{10}-циклоалкил,

в котором от 1 до 3 атомов углерода могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, S или NR^2, где R^2 означает водород или C_1-C_{10}-алкил; аллил; C_1-C_{10}-алкил-C_3-C_{10}-циклоалкил, в котором от 1 до 3 кольцевых атомов циклоалкила могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, S или NR^2, где R^2 имеет вышеуказанное значение; тризамещенный галоген-C_1-C_{10}-алкил; причем указанные алкильные, алкоксильные, аллильные группы могут быть замещены, предпочтительно 1-3 группами, выбранными из группы, включающей NR^4R^5, где R^4 и R^5 означают водород или C_1-C_{10}-алкил, незамещенный или замещенный фенил, тио-C_1-C_6-алкил, C_1-C_6-алкокси, гидрокси, карбокси, C_1-C_6-алкоксикарбонил, галоген, нитрил, C_3-C_{10}-циклоалкил, и 5- или 6-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранного из группы, включающей азот, который, в свою очередь, может быть замещен C_1-C_6-алкилом или незамещенным или замещенным галогеном $(CH_2)_n$фенилом, где n означает 1, 2 или 3, кислород и серу; и причем указанные циклоалкильные группы могут быть замещены гидроксигруппой или кетогруппой, а указанные арильные и бензильные группы могут быть замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из перечня, включающего C_1-C_{10}-алкил, возможно замещенный как указано выше, C_1-C_{10}-алкоксил, возможно замещенный как указано выше, тиогруппу, тио-C_1-C_{10}-алкил, гидрокси, карбонил, группу формулы $-NR^4R^5$, $T(CH_2)_mQR^4$ или $T(CH_2)_mCO_2R^4$, где m означает от 1 до 6, T означает O, S, NR^4, $N(O)R^4$, NR^4R^6 или CR^4R^5, Q означает O, S, NR^5, $N(O)R^5$ или NR^5R^6, где R^4 и R^5 определены как выше, а R^6 означает незамещенный или замещенный как указано выше C_1-C_{10}-алкил;

и если R_1-R_4 каждый означают водород, то R_6 не означает метил; или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или амид.

2. Соединение по п.1, где R_2 и R_4 означают водород, а R_1 и R_3 означают C_1-C_{10}-алкил; R_2 и R_4 означают водород, а R_1 и R_3 означают метил; R_1-R_4 означают водород; R_1 означает C_1-C_{10}-алкил, а R_2-R_4 означают водород; R_1 означает метил, а R_2-R_4 означают водород; R_5 означает водород; X означает NR_5; X означает O; R_6 означает C_1-C_{10}-алкил; R_6 означает бензил; R_6 означает фенил-C_1-C_{10}-алкил; R_6 означает C_3-C_{10}-циклоалкил, в котором по меньшей мере один кольцевой атом циклоалкила может быть заменен гетероатомом, выбранным из O, S или NR^2, где R^2 имеет вышеуказанное значение; R_6 означает трифтор-C_1-C_{10}-алкил; R_6 означает C_1-C_{10}-алкил-C_3-C_{10}-циклоалкил, в котором по меньшей мере один кольцевой атом циклоалкила может быть заменен гетероатомом, выбранным из O, S или NR^2, где R^2 имеет вышеуказанное значение; R_6 означает C_1-C_{10}-алкоксигруппу и R_6 означает аллил, причем указанные группы могут быть замещены как указано выше.

3. Соединение по п.1, где R_2 и R_4 означают водород, а R_1 и R_3 означают метил; R_1-R_4 означают водород; R_1 означает метил, а R_2-R_4 означают водород; R_5 означает водород; X означает NR_5; R_6 означает C_1-C_{10}-алкил; R_6 означает бензил; R_6 означает фенил-C_1-C_{10}-алкил; R_6 означает C_3-C_{10}-циклоалкил, в котором по меньшей мере один кольцевой атом циклоалкила может быть заменен гетероатомом, выбранным из O, S или NR^2, где R^2 имеет вышеуказанное значение; R_6 означает трифтор-C_1-C_{10}-алкил; R_6 означает C_1-C_{10}-алкил-C_3-C_{10}-циклоалкил, в котором по меньшей мере один кольцевой атом циклоалкила может быть заменен гетероатомом, выбранным из O, S или NR^2, где R^2 имеет вышеуказанное значение; R_6 означает C_1-C_{10}-алкоксигруппу и R_6 означает аллил, причем указанные группы могут быть замещены как указано выше.

4. Соединение по п.1, где R_2 и R_4 означают водород, а R_1 и R_3 означают метил; R_1-R_4 означают водород.

5. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей

1α,3β,5β-(3,5-диметил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-этиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-[(1-бензиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-диметиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-бутиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-{1-[(бензилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(3,5-диметил-1-метиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-[1-(изобутиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-[3,5-диметил-1-(фенэтиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-{3,5-диметил-1-[(3-фенилпропиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклобутилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-[1-(изопропиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(2-метилбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(4,4,4-трифторбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-этиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклопропилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(изобутиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(изопропиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-циклогексиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(бензиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

((1R,3R)-3-метил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклопентилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклогексилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(трет-бутоксикарбониламинометил)циклогексил]уксусную кислоту;

{(3R,5S)-[(1-циклобутиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-3,5-диметил-1-[(2-метилбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(2,2-диметоксиэтиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(циклопентилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(циклогексилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

((3R,5S)-1-циклогексиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-бутиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(2,2-диметоксиэтиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(бензилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(фенэтиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(3-фенилпропиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

((3R,5S)-1-этиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

((3R,5S)-3,5-диметил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

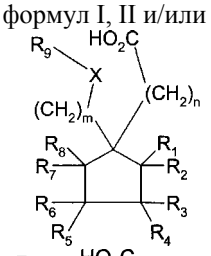
[(1R,3R)-1-(бензиламинометил)-3-метилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

{(1R,3R)-1-[(бензилметиламино)метил]-3-метилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид

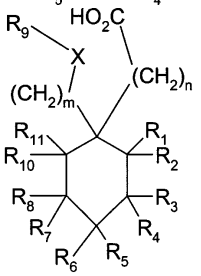
или

((1R,3R)-3-метил-1-метиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.

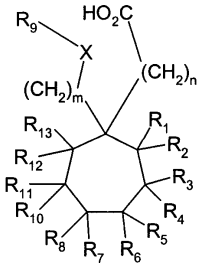
6. Способ лечения диабетической ретинопатии, включающий стадию назначения терапевтически эффективного количества соединения формул I, II и/или III нуждающемуся в этом пациенту



I



II



III

где R_9 означает H; C_1-C_{10}-алкил; C_3-C_{10}-циклоалкил, в котором от 1 до 3 атомов углерода могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, S или NR^2, где R^2 означает водород или C_1-C_{10}-алкил; замещенный C_1-C_{10}-алкил, содержащий галоген, амин, C_1-C_{10}-алкоксигруппу, C_3-C_{10}-циклоалкил или гидроксил; аллил; C_2-C_6-алкинил; C_1-C_{10}-алканоил; C_1-C_{10}-алкокси-C_1-C_{10}-алканоил; сульфонил; фенил; бензил или C_4-C_9-арил-C_1-C_{10}-алкил, в котором от 1 до 4 кольцевых атомов арила могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, S или N; причем указанные алкильные, алкоксильные, алкинильные, алканоильные или аллильные группы могут быть замещены, предпочтительно 1-3 группами, выбранными из группы, включающей NR^4R^5, где R^4 и R^5 означают водород или C_1-C_{10}-алкил, незамещенный или замещенный

фенил, тио-C_1-C_6-алкил, C_1-C_6-алкокси, гидрокси, карбокси, C_1-C_6-алкоксикарбонил, галоген, нитрил, C_3-C_{10}-циклоалкил, и 5- или 6-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранного из группы, включающей азот, который в свою очередь может быть замещен C_1-C_6-алкилом или незамещенным или замещенным галогеном $(CH_2)_n$фенилом, где n означает 1, 2 или 3, кислород и серу; и причем указанные циклоалкильные группы могут быть замещены гидроксигруппой или кетогруппой, а указанные арильные, фенильные и бензильные группы могут быть замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из перечня, включающего C_1-C_{10}-алкил, возможно замещенный как указано выше, C_1-C_{10}-алкоксил, возможно замещенный как указано выше, тиогруппу, тио-C_1-C_{10}-алкил, гидрокси, карбонил, группу формулы $-NR^4R^5$, $T(CH_2)_mQR^4$ или $T(CH_2)_mCO_2R^4$, где m означает от 1 до 6, T означает O, S, NR^4, $N(O)R^4$, NR^4R^6 или CR^4R^5, Q означает O, S, NR^5, $N(O)R^5$ или NR^5R^6, где R^4 и R^5 определены как выше, а R^6 означает незамещенный или замещенный как указано выше C_1-C_{10}-алкил;

m и n означают независимо целое число от 1 до 3;

R_1-R_8 и R_{10}-R_{14} означают независимо H, незамещенный или замещенный как выше указано C_1-C_{10}-алкил; и X=NR_{14}, причем где существует более чем 1 стереоизомер, каждый хиральный центр может независимо быть R или S; или их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или амид.

7. Способ по п.6, где m и n означают 1; X означает NR_{14}; R_9 означает H; R_4 означает метил; R_4 и R_5 означают метил; R_8 означает метил; R_{10} означает метил; R_7 и R_8 означают метил; R_4 и R_8 означают метил; R_1-R_8 и R_{10}-R_{13} означают H; R_9 означает C_1-C_{10}-алкил; R_9 означает бензил; R_{14} означает C_1-C_{10}-алкил; R_9 означает C_4-C_9-арил-C_1-C_{10}-алкил; R_9 означает C_3-C_{10}-циклоалкил; R_1-R_8 означают H; R_1-R_8 и R_{10}-R_{11} означают H; R_1-R_2 и R_7-R_8 означают H или R_2 означает метил, причем указанные группы могут быть замещены как указано выше.

8. Способ по п.6, где R_3 означает C_1-C_{10}-алкил, R_1-R_2 и R_4-R_{11} и R_{14} означают водород, m и n означают 1, а X означает NR_{14}; R_3 и R_{11} означают C_1-C_{10}-алкил, R_1-R_2 и R_4-R_{10} и R_{14} означают водород, m и n означают 1, а X означает NR_{14}; R_3 и R_{11} означают C_1-C_{10}-алкил, R_1-R_2 и R_4-R_{10} и R_{14} означают водород, m и n означают 1, R_9 означает C_1-C_{10}-алкил, а X означает NR_{14}; и R_1-R_{11} и R_{14} означают водород, m и n означают 1, а X означает O, причем указанные группы могут быть замещены как указано выше.

9. Способ по п.6, где соединение выбрано из группы, включающей

1α,3β,5β-(1-аминометил-3,5-диэтилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

транс-(1R,3R)(1-аминометил-3-метилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-аминометил-2-метилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-аминометил-3,3-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(+/-)(транс)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(цис/транс)-(3R)-(1-аминометил-3-метилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(+)(транс)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-аминометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(3,5-диметил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-этиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-[(1-бензиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-диметиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-бутиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-{1-[(бензилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(3,5-диметил-1-метиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-[1-(изобутиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклобутилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-[1-(изопропиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

1-аминометил-1-циклогексануксусную кислоту;

1-аминометил-1-циклопентануксусную кислоту;

1-аминометил-1-циклопентануксусной кислоты натриевая соль;

{1-[(2-метилбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(4,4,4-трифторбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-этиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклопропилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(2-гидрокси-1-метилэтиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(изобутиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(изопропиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(циклогексиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(бензиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

((1R,3R)-3-метил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклопентилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклогексилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(трет-бутоксикарбониламинометил)циклогексил]уксусную кислоту;

{(3R,5S)-1-[(циклобутиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-3,5-диметил-1-[(2-метилбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(2-гидрокси-1-метилэтиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(2,2-диметоксиэтиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(циклопентилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(циклогексилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

((3R,5S)-1-циклогексиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-диметиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-бутиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(2,2-диметоксиэтиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-метиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(бензилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

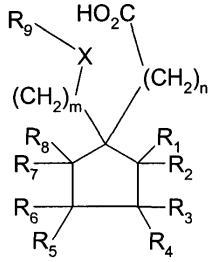
((3R,5S)-1-этиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-аминометил-4-этилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

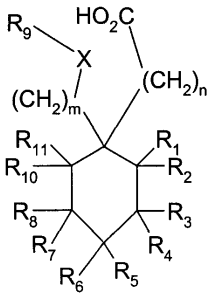
(1-аминометил-4-пропилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид или

((3R,5S)-3,5-диметил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.

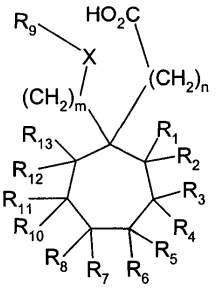
10. Способ ингибирования аминотрансфераз, зависимых от аминокислот с разветвленной цепью, у пациентов, нуждающихся в этом, включающий стадию назначения терапевтически эффективного количества соединения формул I, II и/или III



I



II



III

где R_9 означает H; C_1-C_{10}-алкил; C_3-C_{10}-циклоалкил, в котором от 1 до 3 атомов углерода могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, S или NR^2, где R^2 означает водород или C_1-C_{10}-алкил; замещенный C_1-C_{10}-алкил, содержащий галоген, амин, C_1-C_{10}-алкоксигруппу, C_3-C_{10}-циклоалкил или гидроксил; аллил; C_2-C_6-алкинил; C_1-C_{10}-алканоил; C_1-C_{10}-алкокси-C_1-C_{10}-алканоил; сульфонил; фенил; бензил или C_4-C_9-арил-C_1-C_{10}-алкил, в котором от 1 до 4 кольцевых атомов арила могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, S или N; причем указанные алкильные, алкоксильные, алкинильные, алканоильные или аллильные группы могут быть замещены предпочтительно 1-3 группами, выбранными из группы, включающей NR^4R^5, где R^4 и R^5 означают водород или C_1-C_{10}-алкил, незамещенный или замещенный

фенил, тио-C_1-C_6-алкил, C_1-C_6-алкокси, гидрокси, карбокси, C_1-C_6-алкоксикарбонил, галоген, нитрил, C_3-C_{10}-циклоалкил, и 5- или 6-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранного из группы, включающей азот, который, в свою очередь, может быть замещен C_1-C_6-алкилом или незамещенным или замещенным галогеном $(CH_2)_n$фенилом, где n означает 1, 2 или 3, кислород и серу; и причем указанные циклоалкильные группы могут быть замещены гидроксигруппой или кетогруппой, а указанные арильные, фенильные и бензильные группы могут быть замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из перечня, включающего C_1-C_{10}-алкил, возможно замещенный как указано выше, C_1-C_{10}-алкоксил, возможно замещенный как указано выше, тиогруппу, тио-C_1-C_{10}-алкил, гидрокси, карбонил, группу формулы $-NR^4R^5$, $T(CH_2)_mQR^4$ или $T(CH_2)_mCO_2R^4$, где m означает от 1 до 6, T означает O, S, NR^4, $N(O)R^4$, NR^4R^6 или CR^4R^5, Q означает O, S, NR^5, $N(O)R^5$ или NR^5R^6, где R^4 и R^5 определены как выше, а R^6 означает незамещенный или замещенный как указано выше C_1-C_{10}-алкил;

m и n означают независимо целое число от 1 до 3;

R_1-R_8 и R_{10}-R_{14} означают независимо H, незамещенный или замещенный как выше указано C_1-C_{10}-алкил; и X=NR_{14}, причем где существует более, чем 1 стереоизомер, каждый хиральный центр может независимо быть R или S; или их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или амид.

11. Способ по п.10, где m и n означают 1; X означает NR_{14}; R_9 означает H; R_4 означает метил; R_4 и R_5 означают метил; R_8 означает метил; R_{10} означает метил; R_7 и R_8 означают метил; R_4 и R_8 означают метил; R_1-R_8 и R_{10}-R_{13} означают H; R_9 означает C_1-C_{10}-алкил; R_9 означает бензил; R_{14} означает C_1-C_{10}-алкил; R_9 означает C_4-C_9-арил-C_1-C_{10}-алкил; R_9 означает C_3-C_{10}-циклоалкил; R_1-R_8 означают H; R_1-R_8 и R_{10}-R_{11} означают H; R_1-R_2 и R_7-R_8 означают H или R_2 означает метил, причем указанные группы могут быть замещены как указано выше.

12. Способ по п.10, где R_3 означает C_1-C_{10}-алкил, R_1-R_2 и R_4-R_{11} и R_{14} означают водород, m и n означают 1, а X означает NR_{14}; R_3 и R_{11} означают C_1-C_{10}-алкил, R_1-R_2 и R_4-R_{10} и R_{14} означают водород, m и n означают 1, а X означает NR_{14}; R_3 и R_{11} означают C_1-C_{10}-алкил, R_1-R_2 и R_4-R_{10} и R_{14} означают водород, m и n означают 1, R_9 означает C_1-C_{10}-алкил, а X означает NR_{14}; и R_1-R_{11} и R_{14} означают водород, m и n означают 1, а X означает O, причем указанные группы могут быть замещены как указано выше.

13. Способ по п.10, где соединения выбраны из

транс-(1R,3R)(1-аминометил-3-метилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-аминометил-2-метилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-аминометил-3,3-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(+/-)(транс)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(цис/транс)-(3R)-(1-аминометил-3-метилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(+)(транс)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(+)(транс)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-аминометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(3,5-диметил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-этиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-[(1-бензиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-диметиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(1-бутиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-{1-[(бензилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-(3,5-диметил-1-метиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-[1-(изобутиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклобутилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

1α,3β,5β-[1-(изопропиламинометил)-3,5-диметилциклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

1-аминометил-1-циклогексануксусная кислота;

1-аминометил-1-циклопентануксусная кислота;

1-аминометил-1-циклопентануксусной кислоты натриевая соль;

{1-[(2-метилбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(4,4,4-трифторбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-этиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклопропилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(2-гидрокси-1-метилэтиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(изобутиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(изопропиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-циклогексиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(бензиламинометил)циклогексил]уксусной кислоты гидрохлорид;

((1R,3R)-3-метил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклопентилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(циклогексилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

[1-(трет-бутоксикарбониламинометил]циклогексил}уксусная кислота;

{(3R,5S)-1-[(циклобутиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-3,5-диметил-1-[(2-метилбутиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(2-гидрокси-1-метилэтиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(2,2-диметоксиэтиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(циклопентилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

{(3R,5S)-1-[(циклогексилметиламино)метил]-3,5-диметилциклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

((3R,5S)-1-циклогексиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-диметиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-бутиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(2,2-диметоксиэтиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-метиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

{1-[(бензилметиламино)метил]циклогексил}уксусной кислоты гидрохлорид;

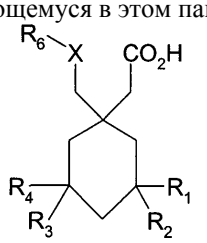
((3R,5S)-1-этиламинометил-3,5-диметилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-аминометил-4-этилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид;

(1-аминометил-4-пропилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид или

((3R,5S)-3,5-диметил-1-пропиламинометилциклогексил)уксусной кислоты гидрохлорид.

14. Способ лечения нейрологических расстройств, депрессии, тревожного состояния, панического состояния, мании, биполярных расстройств, антивоспалительных заболеваний, глаукомы, боли или желудочно-кишечных нарушений, включающий стадию назначения терапевтически эффективного количества соединения формулы IV нуждающемуся в этом пациенту



IV

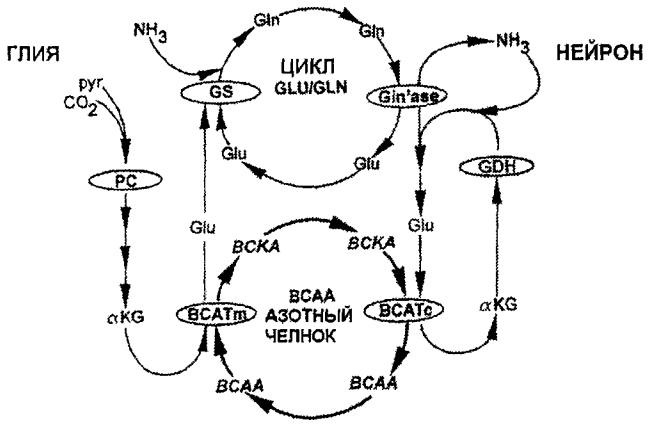
где R_1-R_4 означают водород или C_1-C_{10}-алкил;

X означает NR_5;

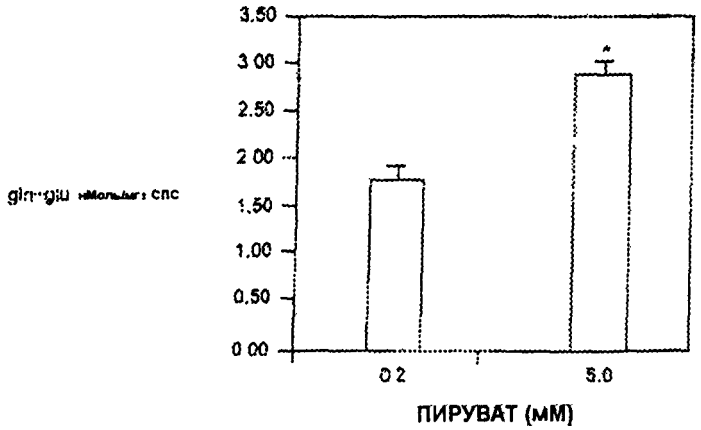
R_5 означает водород или C_1-C_{10}-алкил;

R_6 означает C_1-C_{10}-алкил; бензил; C_4-C_9-арил-C_1-C_{10}-алкил, в котором от 1 до 4 кольцевых атомов арила могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, S или N; C_1-C_{10}-алкокси; C_3-C_{10}-циклоалкил, в котором от 1 до 3 атомов углерода могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, S или NR^2, где R^2 означает водород или C_1-C_{10}-алкил; аллил; C_1-C_{10}-алкил-C_3-C_{10}-циклоалкил, в котором от 1 до 3 кольцевых атомов циклоалкила могут быть заменены гетероатомом, выбранным из O, S или NR^2, где R^2 имеет вышеуказанное значение; тризамещенный галоген-C_1-C_{10}-алкил; причем указанные алкильные, алкоксильные аллильные группы могут быть замещены, предпочтительно 1-3 группами, выбранными из группы, включающей NR^4R^5, где R^4 и R^5 означают водород или C_1-C_{10}-алкил, незамещенный или замещенный фенил, тио-C_1-C_6-алкил, C_1-C_6-алкокси, гидрокси, карбокси, C_1-C_6-алкоксикарбонил, галоген, нитрил, C_3-C_{10}-циклоалкил, и 5- или 6-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранного из группы, включающей азот, который, в свою очередь, может быть замещен C_1-C_6-алкилом или незамещенным или замещенным галогеном $(CH_2)_n$фенилом, где n означает 1, 2 или 3, кислород и серу; и причем указанные циклоалкильные группы могут быть замещены гидроксигруппой или кетогруппой, а указанные арильные и бензильные группы могут быть замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из перечня, включающего C_1-C_{10}-алкил, возможно замещенный как указано выше, C_1-C_{10}-алкоксил, возможно замещенный как указано выше, тиогруппу, тио-C_1-C_{10}-алкил, гидрокси, карбонил, группу формулы $-NR^4R^5$, $T(CH_2)_mQR^4$ или $T(CH_2)_mCO_2R^4$, где m означает от 1 до 6, T означает O, S, NR^4, $N(O)R^4$, NR^4R^6 или CR^4R^5, Q означает O, S, NR^5, $N(O)R^5$ или NR^5R^6, где R^4 и R^5 определены как выше, а R^6 означает незамещенный или замещенный как указано выше C_1-C_{10}-алкил;

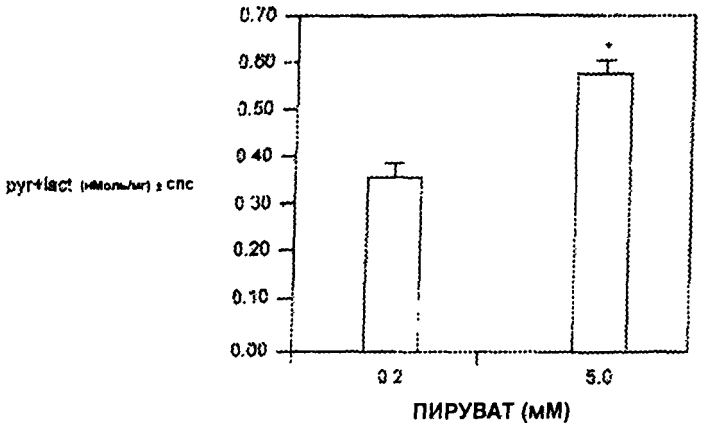
и если R_1-R_4 каждый означают водород, то R_6 не означает метил; или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или амид.



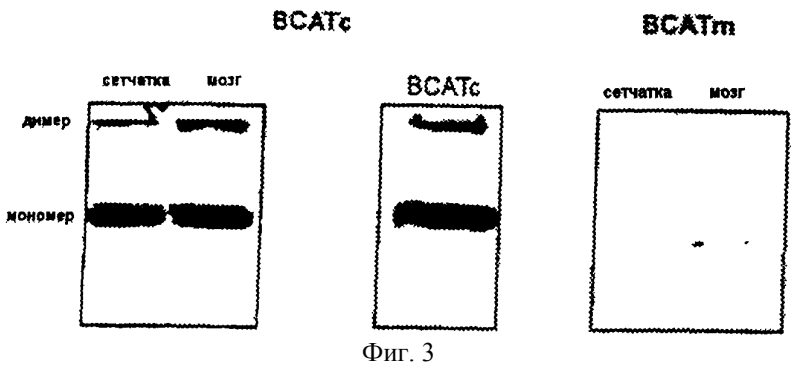
Фиг. 1



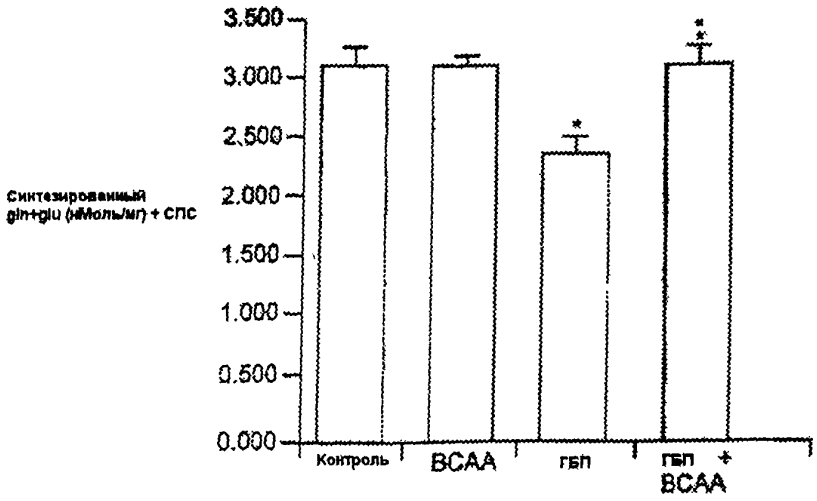
Фиг. 2А



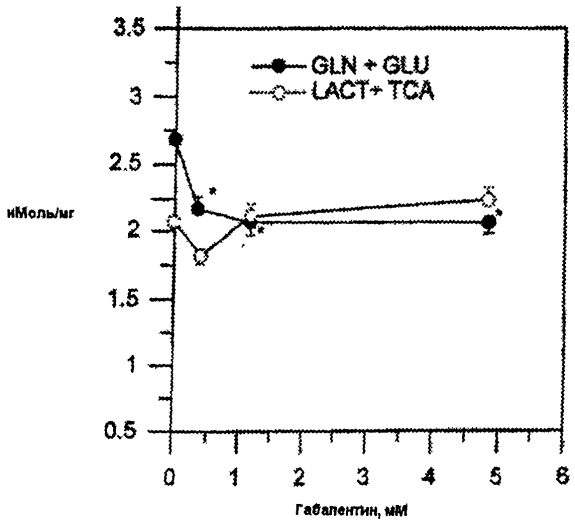
Фиг. 2В



Фиг. 3


Синтезированный gln+glu (нМоль/мг) + СПС
3.500
3.000
2.500
2.000
1.500
1.000
0.500
0.000
Контроль
BCAA
ГБП
ГБП + BCAA

Фиг. 4


нМоль/мг
GLN + GLU
LACT+ TCA
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
1
2
3
4
5
6
Габалентин, мМ

Фиг. 5