



(51) МПК  
**A61K 31/197** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)  
**A61P 25/08** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21), (22) Заявка: 2005118081/14, 03.12.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 03.12.2003

(30) Конвенционный приоритет:  
 13.12.2002 US 60/433,491  
 16.07.2003 US 60/487,740

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2006

(45) Опубликовано: 27.04.2009 Бюл. № 12

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Руководство по климактерию. / Под ред. В.П.Сметник и др. - М.: МИА, 2001, с.361-372. RU 96124481 А, 10.02.1999. WO 00/76958 А2, 21.12.2000. MOIRA CONNOL. Предменструальный синдром: новое в определении, диагностике и ведении больных. Advances in Psychiatric Treatment, 2001, vol.7, p.469-477.**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 10.06.2005

(86) Заявка РСТ:  
 ИВ 03/05712 (03.12.2003)

(87) Публикация РСТ:  
 ВО 2004/054566 (01.07.2004)

Адрес для переписки:  
 129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,  
 Юридическая фирма "Городисский и  
 Партнеры", пат.пов. С.Р.Абубакирову

(72) Автор(ы):

**ДУЛИ Дэвид Джеймс (US),  
 ТЭЙЛОР Чарльз Прайс Мл. (US),  
 ТОРП Эндрю Джон (US),  
 ВУСТРОУ Дэвид Юрген (US)**

(73) Патентообладатель(и):

**УОРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНИ ЛЛС (US)**

**RU 2 353 358 C2**

**RU 2 353 358 C2**

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПРЕГАБАЛИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРИЛИВОВ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к лечению приливов у млекопитающих, в том числе у человека. Способ включает введение в организм пациента (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановой

кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве. Способ обеспечивает лечение умеренных и тяжелых вазомоторных симптомов, в том числе в постменопаузный период у женщин, за счет преимущественной высокой активности кислоты в качестве альфа-2-дельта лиганда.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/197* (2006.01)  
*A61P 25/24* (2006.01)  
*A61P 25/08* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2005118081/14, 03.12.2003**

(24) Effective date for property rights:  
**03.12.2003**

(30) Priority:  
**13.12.2002 US 60/433,491**  
**16.07.2003 US 60/487,740**

(43) Application published: **20.01.2006**

(45) Date of publication: **27.04.2009 Bull. 12**

(85) Commencement of national phase: **10.06.2005**

(86) PCT application:  
**IB 03/05712 (03.12.2003)**

(87) PCT publication:  
**WO 2004/054566 (01.07.2004)**

Mail address:  
**129090, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3,**  
**Juridicheskaja firma "Gorodisskij i Partnery",**  
**pat.pov. S.R.Abubakirovu**

(72) Inventor(s):

**DULI Dehvid Dzhejms (US),**  
**TEhLOR Charl'z Prajs MI. (US),**  
**TORP Ehndrju Dzhon (US),**  
**VUSTROU Dehvid Jurgen (US)**

(73) Proprietor(s):

**UORNER-LAMBERT KOMPANI LLS (US)**

**(54) PREGABALIN DERIVATIVES FOR HOT FLUSH TREATMENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, particularly to hot flush treatment in mammals, including human. Method involves (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyloctane acid or its

pharmaceutically acceptable salt introduced in the patient organism in effective amount.

EFFECT: method provides treatment of moderate and severe vasomotor symptoms, including in post menopause in women, ensured by predominant high activity of the acid as alpha-2-delta ligand.

Текст описания приведен в факсимильном виде.  
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

5 Данное изобретение относится к применению определенного альфа2дельта лиганда для лечения приливов.

10 Габапентин, прегабалин и другие альфа2дельта лиганды, включая 4Н-[1,2,4]оксадиозол-5-он, С-[1-(1Н-тетразол-5-илметил)циклогептил]метиламин, (3S,4S)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусную кислоту, (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-аминометил-15 бицикло[3.2.0]гепт-3-ил)уксусную кислоту и (3S,5R)-3-аминометил-5-метилгептановую кислоту, а также их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, описаны в патенте США 4024175, патенте США 20 4087544, патенте США 6306910, WO9921824, WO0190052, WO0128978, EP0641330, E09817627 и WO0076958. Указанные патенты и заявки 25 приведены здесь в виде ссылок во всей своей полноте.

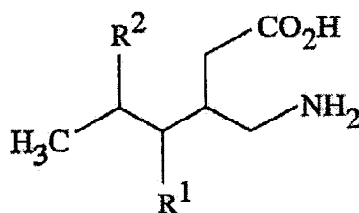
30 Соединения, используемые в способе в соответствии с настоящим изобретением, представляют собой моно- и дизамещенные 3-пропил-гамма-аминомасляные кислоты. Заявки на патент США 10/009938, поданная 10 декабря 2001 г., и 10/324929, поданная 20 35 декабря 2002 г., касаются соединений, используемых в описываемых ниже способах в соответствии с настоящим изобретением, и раскрывают различные виды их применения. Все содержание заявок 40 10/009938 и 10/324929 приведено здесь в качестве ссылок.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

45 Данное изобретение относится к способу лечения расстройств у млекопитающих, в том числе у человека, включающему введение

50

указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы 1



I

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой

15  $R^1$  представляет собой водород, прямой или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, или фенил;

20  $R^2$  представляет собой прямой или разветвленный алкил, содержащий от 4 до 8 атомов углерода, прямой или разветвленный алкенил, содержащий от 2 до 8 атомов углерода, циклоалкил, содержащий от 3 до 7 атомов углерода, алкокси, содержащий от 1  
25 до 6 атомов углерода, -алкилциклоалкил, -алкилалкокси, -алкилОН, -алкилфенил, -алкилфенокси и -замещенный фенил, и в котором  
30 указанное расстройство выбрано из «приливов». Данный способ в дальнейшем также называется «способом в соответствии с настоящим изобретением».

35 Данное изобретение относится также к способу лечения расстройств у млекопитающих, в том числе у человека, включающему  
40 введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества такого соединения, как (3S, 5R)-3-аминометил-5-метилоктановая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, в  
45 котором указанные расстройства выбраны из «приливов» Соединение (3S, 5R)-3-аминометил-5-метилоктановая кислота, именуемая в  
50 дальнейшем «соединение А», представляет собой эффективное средство для лечения от умеренных до тяжелых вазомоторных

симптомов в постменопаузный период у женщин. «Соединение А» представляет собой сильный альфа2дельта лиганд, что обеспечивает высокую эффективность при лечении приливов.

Более конкретный вариант осуществления данного изобретения относится к способу лечения расстройства у млекопитающего, в том числе у человека, включающему введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, при этом указанное соединение представляет собой соединение А, а указанное расстройство выбрано из «приливов».

Конкретные варианты осуществления данного изобретения относятся к применению соединения формулы 1, где применяемое соединение или соль является таким соединением, в котором  $R^1$  представляет собой водород, а  $R^2$  представляет собой прямой или разветвленный алкил, содержащий от 4 до 8 атомов углерода.

Другие варианты осуществления данного изобретения относятся к любому способу, в котором применяемое соединение или соль выбраны из следующих соединений и их фармацевтически приемлемых солей:

3-аминометил-5-метилнонановая кислота;

3-аминометил-5-метилдекановая кислота;

3-аминометил-5-метилундекановая кислота;

3-аминометил-5-метилдодекановая кислота;

3-аминометил-5-метилтридекановая кислота;

3-аминометил-5-циклопропилгексановая кислота;

3-аминометил-5-циклобутилгексановая кислота;

3-аминометил-5-трифторметилгексановая кислота;

- 3-аминометил-5-(2-хлорфенил)гексановая кислота;
- 3-аминометил-5-(3-хлорфенил)гексановая кислота;
- 5 3-аминометил-5-(4-хлорфенил)гексановая кислота;
- 3-аминометил-5-(2-метоксифенил)гексановая кислота;
- 3-аминометил-5-(3-метоксифенил)гексановая кислота;
- 10 3-аминометил-5-(4-метоксифенил)гексановая кислота;
- 3-аминометил-5-(фенилметил)гексановая кислота;
- (3S, 5R)-3-аминометил-5-метилоктановая кислота;
- 15 (3S, 5R)-3-аминометил-5-метилнонановая кислота;
- (3S, 5R)-3-аминометил-5-метилдекановая кислота;
- 20 (3S, 5R)-3-аминометил-5-метилундекановая кислота;
- (3S, 5R)-3-аминометил-5-метилдодекановая кислота;
- 25 (3S, 5R)-3-аминометил-5,9-диметилдекановая кислота;
- (3S, 5R)-3-аминометил-5-метилгептановая кислота;
- (3S, 5R)-3-аминометил-5,7-диметилоктановая кислота;
- 30 (3S, 5R)-3-аминометил-5,10-диметилундекановая кислота;
- (3S, 5R)-3-аминометил-6-циклопропил-5-метилгексановая  
кислота;
- 35 (3S, 5R)-3-аминометил-6-циклобутил-5-метилгексановая  
кислота;
- 40 (3S, 5R)-3-аминометил-6-циклопентил-5-метилгексановая  
кислота;
- (3S, 5R)-3-аминометил-6-циклогексил-5-метилгексановая  
45 кислота;
- (3S, 5R)-3-аминометил-7-циклопропил-5-метилгептановая  
50 кислота;
- (3S, 5R)-3-аминометил-7-циклобутил-5-метилгептановая

кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-7-циклопентил-5-метилгептановая

5  
кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-7-циклогексил-5-метилгептановая

кислота;

10

(3S, 5R) - 3-аминометил-8-циклопропил-5-метилоктановая

кислота;

15

(3S, 5R) - 3-аминометил-8-циклобутил-5-метилоктановая кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-8-циклопентил-5-метилоктановая

кислота;

20

(3S, 5R) - 3-аминометил-8-циклогексил-5-метилоктановая

кислота;

25

(3S, 5R) - 3-аминометил-8-фтор-5-метилоктановая кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-9-фтор-5-метилнонановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-метоксигексановая кислота;

30

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-этоксигексановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-пропоксигексановая кислота;

35

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-изопропоксигексановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-трет-бутоксигексановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-фторметоксигексановая кислота;

40

(3S, 5S) - 3-аминометил-5- (2-фторэтокси) гексановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5- (3, 3, 3-трифторпропокси) гексановая

кислота;

45

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-феноксигексановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5- (4-хлорфенокси) гексановая кислота;

50

(3S, 5S) - 3-аминометил-5- (3-хлорфенокси) гексановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5- (2-хлорфенокси) гексановая кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-5-(4-фторфенокси) гексановая кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-5-(3-фторфенокси) гексановая кислота;

5

(3S, 5S) -3-аминометил-5-(2-фторфенокси) гексановая кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-5-(4-метоксифенокси) гексановая

кислота;

10

(3S, 5S) -3-аминометил-5-(3-метоксифенокси) гексановая

кислота;

15

(3S, 5S) -3-аминометил-5-(2-метоксифенокси) гексановая

кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-5-(4-нитрофенокси) гексановая кислота;

20

(3S, 5S) -3-аминометил-5-(3-нитрофенокси) гексановая кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-5-(2-нитрофенокси) гексановая кислота;

25

(3S, 5S) -3-аминометил-5-метил-6-пропокси гексановая кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-6-изопропокси-5-метилгексановая

кислота;

30

(3S, 5S) -3-аминометил-6-трет-бутокси-5-метилгексановая

кислота;

35

(3S, 5S) -3-аминометил-6-фторметокси-5-метилгексановая

кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-6-(2-фтор-этокси)-5-метилгексановая

40

кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-5-метил-6-(3,3,3-

трифторпропокси) гексановая кислота;

45

(3S, 5S) -3-аминометил-5-метил-6-феноксигексановая кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-6-(4-хлорфенокси)-5-метилгексановая

50

кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-6-(3-хлорфенокси)-5-метилгексановая

кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-6-(2-хлорфенокси) -5-метилгексановая

5  
кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-6-(4-фторфенокси) -5-метилгексановая

кислота;

10  
(3S, 5S) -3-аминометил-6-(3-фторфенокси) -5-метилгексановая

кислота;

15  
(3S, 5S) -3-аминометил-6-(2-фторфенокси) -5-метилгексановая

кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-6-(4-метоксифенокси) -5-метилгексановая

20  
кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-6-(3-метоксифенокси) -5-метилгексановая

кислота;

25  
(3S, 5S) -3-аминометил-6-(2-метоксифенокси) -5-метилгексановая

кислота;

30  
(3S, 5S) -3-аминометил-5-метил-6-(4-  
трифторметилфенокси) гексановая кислота;

35  
(3S, 5S) -3-аминометил-5-метил-6-(3-  
трифторметилфенокси) гексановая кислота;

40  
(3S, 5S) -3-аминометил-5-метил-6-(2-  
трифторметилфенокси) гексановая кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-5-метил-6-(4-нитрофенокси) гексановая  
кислота;

45  
(3S, 5S) -3-аминометил-5-метил-6-(3-нитрофенокси) гексановая  
кислота;

50  
(3S, 5S) -3-аминометил-5-метил-6-(2-нитрофенокси) гексановая  
кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-6-бензилокси-5-метилгексановая

кислота;

5 (3S, 5S) -3-аминометил-7-гидрокси-5-метилгептановая кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-7-метокси-5-метилгептановая кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-5-метил-7-пропоксигептановая кислота;

10

(3S, 5S) -3-аминометил-7-изопропокси-5-метилгептановая

кислота;

15

(3S, 5S) -3-аминометил-7-трет-бутокси-5-метилгептановая

кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-7-фторметокси-5-метилгептановая

20

кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-7-(2-фторэтокси) -5-метилгептановая

25

кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-5-метил-7-(3, 3, 3-

трифторпропокси) гептановая кислота;

30

(3S, 5S) -3-аминометил-7-бензилокси-5-метилгептановая

кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-5-метил-7-феноксигептановая кислота;

35

(3S, 5S) -3-аминометил-7-(4-хлорфенокси) -5-метилгептановая

кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-7-(3-хлорфенокси) -5-метилгептановая

40

кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-7-(2-хлорфенокси) -5-метилгептановая

45

кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-7-(4-фторфенокси) -5-метилгептановая

50

кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-7-(3-фторфенокси) -5-метилгептановая

кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-7-(2-фторфенокси) -5-метилгептановая

5  
кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-7-(4-метоксифенокси) -5-метилгептановая

кислота;

10  
(3S, 5S) -3-аминометил-7-(3-метоксифенокси) -5-метилгептановая

кислота;

15  
(3S, 5S) -3-аминометил-7-(2-метоксифенокси) -5-метилгептановая

кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-5-метил-7-(4-  
20  
трифторметилфенокси) гептановая кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-5-метил-7-(3-  
25  
трифторметилфенокси) гептановая кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-5-метил-7-(2-  
трифторметилфенокси) гептановая кислота;

30  
(3S, 5S) -3-аминометил-5-метил-7-(4-нитрофенокси) гептановая  
кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-5-метил-7-(3-нитрофенокси) гептановая  
35  
кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-5-метил-7-(2-нитрофенокси) гептановая  
40  
кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-5-метил-6-фенилгексановая кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-6-(4-хлорфенил) -5-метилгексановая  
45  
кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-6-(3-хлорфенил) -5-метилгексановая  
50  
кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-6-(2-хлорфенил) -5-метилгексановая

кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-6-(4-метоксифенил) -5-метилгексановая

5  
кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-6-(3-метоксифенил) -5-метилгексановая

кислота;

10  
(3S, 5S) -3-аминометил-6-(2-метоксифенил) -5-метилгексановая

кислота;

15  
(3S, 5S) -3-аминометил-6-(3-фторфенил) -5-метилгексановая

кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-6-(2-фторфенил) -5-метилгексановая

20  
кислота;

(3S, 5R) -3-аминометил-5-метил-7-фенилгептановая кислота;

25  
(3S, 5R) -3-аминометил-7-(4-хлорфенил) -5-метилгептановая

кислота;

(3S, 5R) -3-аминометил-7-(3-хлорфенил) -5-метилгептановая

30  
кислота;

(3S, 5R) -3-аминометил-7-(2-хлорфенил) -5-метилгептановая

кислота;

35  
(3S, 5R) -3-аминометил-7-(4-метоксифенил) -5-метилгептановая

кислота;

40  
(3S, 5R) -3-аминометил-7-(3-метоксифенил) -5-метилгептановая

кислота;

(3S, 5R) -3-аминометил-7-(2-метоксифенил) -5-метилгептановая

45  
кислота;

(3S, 5R) -3-аминометил-7-(4-фторфенил) -5-метилгептановая

50  
кислота;

(3S, 5R) -3-аминометил-7-(3-фторфенил) -5-метилгептановая

кислота;

(3S, 5R) -3-аминометил-7-(2-фторфенил)-5-метилгептановая

5  
кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-5-метилгепт-6-еновая кислота;

(3S, 5R) -3-аминометил-5-метилокт-7-еновая кислота;

10

(3S, 5R) -3-аминометил-5-метилнон-8-еновая кислота;

(E) - (3S, 5S) -3-аминометил-5-метилокт-6-еновая кислота;

15

(Z) - (3S, 5S) -3-аминометил-5-метилокт-6-еновая кислота;

(Z) - (3S, 5S) -3-аминометил-5-метилнон-6-еновая кислота;

(E) - (3S, 5S) -3-аминометил-5-метилнон-6-еновая кислота;

20

(E) - (3S, 5R) -3-аминометил-5-метилнон-7-еновая кислота;

(Z) - (3S, 5R) -3-аминометил-5-метилнон-7-еновая кислота;

25

(Z) - (3S, 5R) -3-аминометил-5-метилдец-7-еновая кислота;

(E) - (3S, 5R) -3-аминометил-5-метилундец-7-еновая кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-5, 6, 6-триметилгептановая кислота;

30

(3S, 5S) -3-аминометил-5-циклопропилгексановая кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-5-циклобутилгексановая кислота;

35

(3S, 5R) -3-аминометил-5-метил-8-фенилоктановая кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-5-метил-6-фенилгексановая кислота;

(3S, 5R) -3-аминометил-5-метил-7-фенилгептановая кислота;

40

3-аминометил-5-метилгептановая кислота;

(3S, 5R) -3-аминометил-5-метилгептановая кислота;

3-аминометил-5-метилоктановая кислота;

45

3-аминометил-4, 5-диметилгексановая кислота;

(3S, 4S) -3-аминометил-4, 5-диметилгексановая кислота;

50

(3R, 4R) -3-аминометил-4, 5-диметилгексановая кислота;

3-аминометил-4-изопропилгексановая кислота;

3-аминометил-4-изопропилгептановая кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-6-фтор-5-метилгексановая кислота;

5 (3S, 5S) -3-аминометил-7-фтор-5-метилгептановая кислота;

(3S, 5S) -3-аминометил-7, 7, 7-трифтор-5-метилгептановая

кислота;

10

(3S, 5R) -3-аминометил-8, 8, 8-трифтор-5-метилоктановая

кислота;

15

(3S, 5S) -3-аминометил-5, 6-диметилгептановая кислота;

(3R, 4R, 5R) -3-аминометил-4, 5-диметилгептановая кислота и

(3R, 4R, 5R) -3-аминометил-4, 5-диметилоктановая кислота.

20

Особенно применимым в качестве агента для лечения «приливов» является (3S, 5R) -3-аминометил-5-метилоктановая кислота.

25

Термин «низший алкил» означает прямую или разветвленную алкилгруппу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода.

30

Термин «алкил» означает прямой или разветвленный углеводородный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, включая, но не ограничивающийся ими, метил, этил, пропил, н-пропил, изопропил, бутил, 2-бутил, трет-бутил, пентил, за исключением особо оговоренных случаев.

35

40

Фенилгруппы соединений формулы 1 могут быть незамещенными или замещенными 1-3 заместителями, выбранными из гидроксид, карбокси, карбоалкокси, галогена, CF<sub>3</sub>, нитро, алкила и алкокси.

45

Предпочтительными заместителями являются галогены.

50

Поскольку аминокислоты являются амфотерными, фармакологически совместимые соли, в которых R представляет собой водород, могут быть солями соответствующих неорганических

или органических кислот, например, хлористоводородной, серной, фосфорной, уксусной, щавелевой, молочной, лимонной, яблочной, салициловой, малоновой, малеиновой, янтарной, метансульфоновой и аскорбиновой. В результате использования в качестве исходных соединений соответствующих гидроксидов или карбонатов могут быть получены соли со щелочными или щелочноземельными металлами, например, натрием, калием, магнием или кальцием. Также могут быть получены соли с ионами четвертичного аммония, например, с ионами тетраметиламмония. Карбоксилгруппа аминокислот может быть этерифицирована известными способами.

Некоторые соединения, применяемые в способах в соответствии с настоящим изобретением, могут существовать в несольватированных формах, равно как и в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В целом, сольватированные формы, включая гидратированные формы, эквивалентны несольватированным формам и входят в объем настоящего изобретения.

Некоторые соединения, применяемые в способах в соответствии с настоящим изобретением, имеют один или несколько хиральных центров, при этом каждый центр может иметь R(D) или S(L) конфигурацию. Настоящее изобретение включает все энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси.

Одним из преимуществ применения соединений в соответствии с данным изобретением является влияние соединения А на частоту и тяжесть приливов.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения формулы 1 могут быть получены в соответствии с

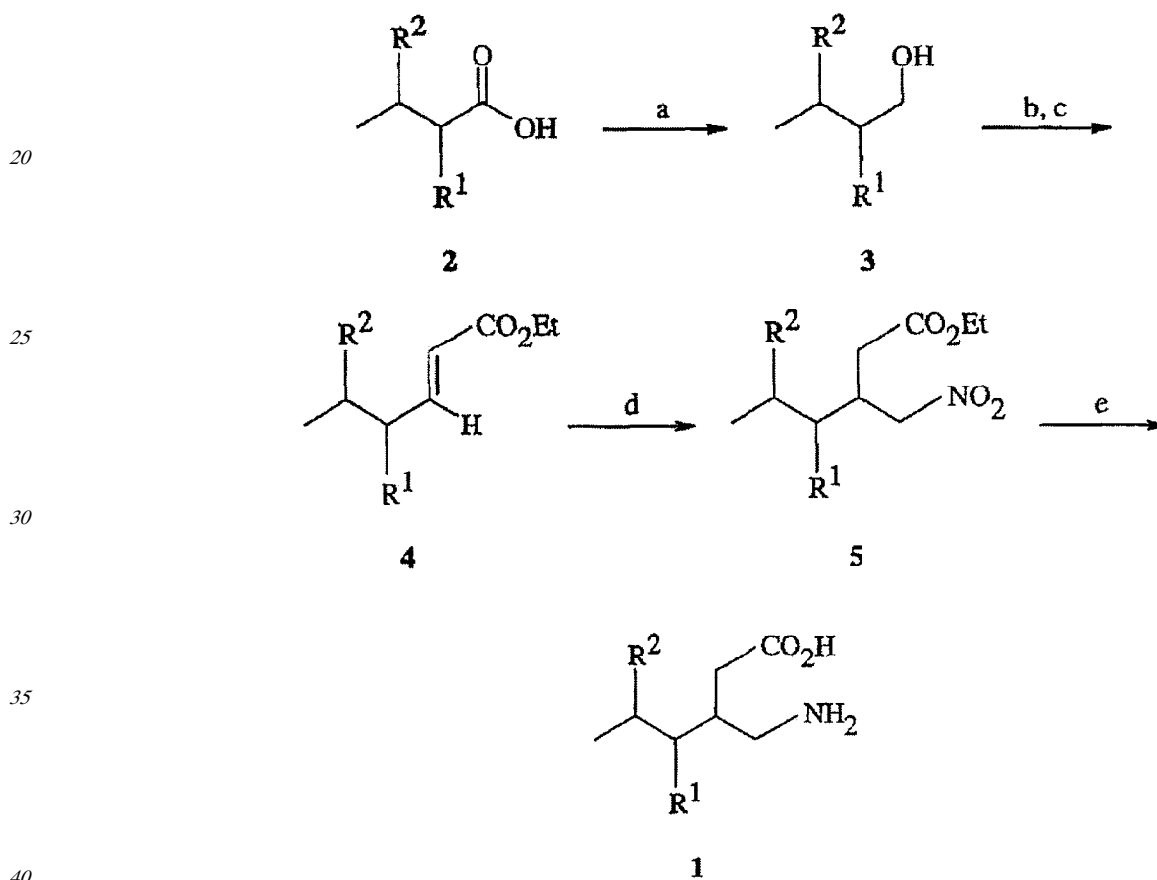
описанием, приведенным ниже и в заявке на патент США 10/009938,  
 поданной 10 декабря 2001 г., а также 10/324929, поданной 20  
 5 декабря 2002 г. На схемах и в нижеприведенном описании R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>  
 имеют вышеуказанные значения.

Следующие примеры иллюстрируют данное изобретение, а не  
 10 ограничивают его объем.

Схемы общего синтеза

Способ 1

15



a) LiAlH<sub>4</sub>;

b) пиридиния дихромат;

45

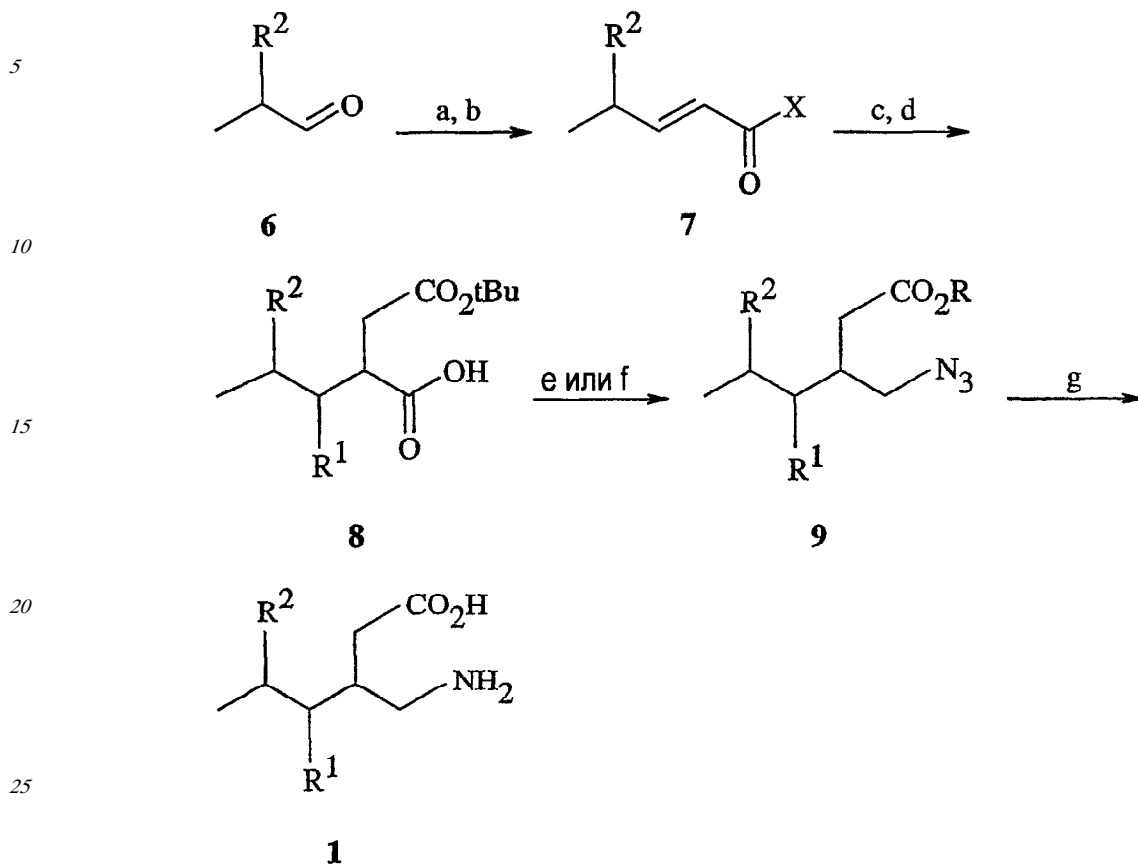
c) триэтилфосфоацетат, NaN;

d) нитрометан DBU;

50

e) i. H<sub>2</sub> Pd/C; ii. HCl; iii. ионообменная хроматография.

## Способ 2



X=OEt или вспомогательное хиральное оксазолидиновое соединение.

a) триэтилфосфоацетат, NaN;

b) i. NaOH, ii. Пивалоилхлорид, Et<sub>3</sub>N, XH;

c) R<sup>1</sup>MgBr, CuBr<sub>2</sub> DMS;

d) NaHMDS, BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>tBu;

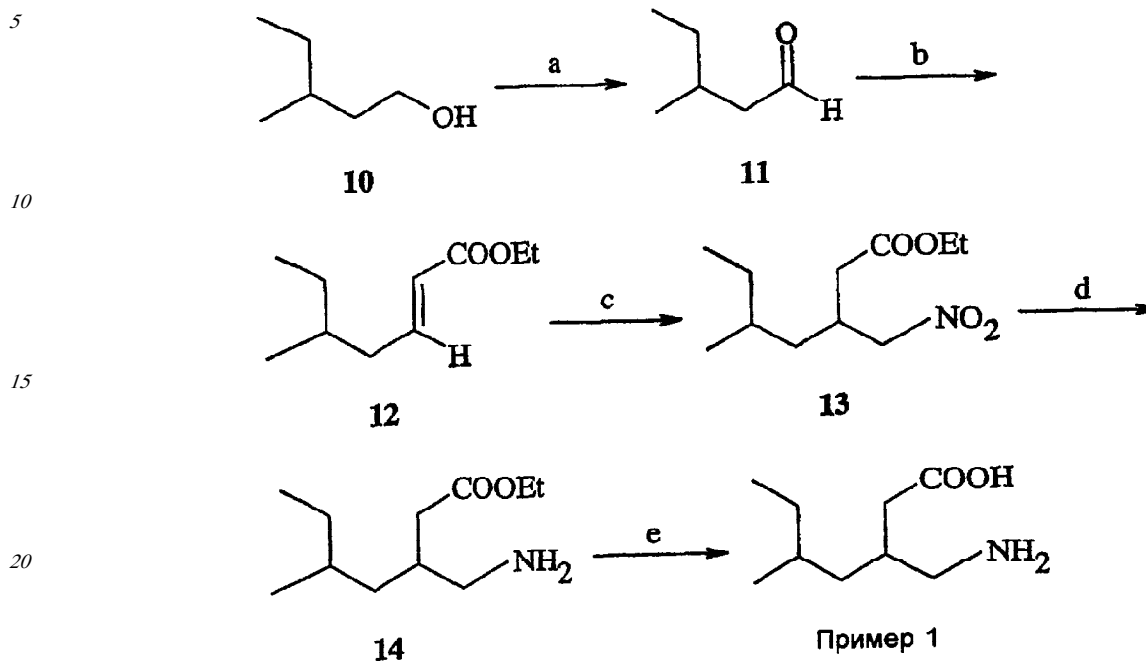
e) R=tBu i. LiOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; ii. BH<sub>3</sub>, iii. TsCl, Et<sub>3</sub>N,

iv. NaN<sub>3</sub>, ДМСО;

f) R=Et i. Li, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; ii. BH<sub>3</sub>, iii. PTSA, ТГФ;

iv. HBr EtOH, v. NaN<sub>3</sub> ДМСО;

g) i. H<sub>2</sub> Pd/C; ii. HCl, iii. Ионообменная хроматография.

Конкретные примерыСинтез в примере 1: **3-аминометил-5-метилгептановая кислота**

- 25
- a) PDC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;
- b) NaH, триэтилфосфоацетат;
- 30
- c) DBU,  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ;
- d)  $\text{H}_2$ , 10% Pd/C;
- e) 6н HCl, дефлегмация, ионообменная смола (Dowex 50WX8, сильно кислотная).
- 35

**3-Метил-1-пентанал 11**

40

К перемешиваемой суспензии дихромата пиридиния (112,17 г, 298,1 ммоль) в дихлорметане (500 мл) добавляют 3-метил-1-пентанол 10 (15 г, 146,79 ммоль). После перемешивания в течение 2,5 часа добавляют 400 мл простого эфира, и перемешивание 45 продолжают в течение еще 5 минут. Фильтрат из смеси концентрируют до небольшого объема и обрабатывают на колонке с флорисилом (Floricil). Соединение элюируют петролевым эфиром, а 50

затем подвергают хроматографии на колонке с силикагелем, применяя в качестве элюента 10% простой эфир в петролейном эфире для получения соединения 11 (6,5 г, 44%).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,72 (д,  $-\text{CHO}$ ), 2,38 (дд, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 2,19 (дд, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 1,95 (м, 1H,  $\text{C}_2\text{H}_5(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2-$ ), 1,4-1,0 (м), 0,9-0,8 (м).

### Этил 5-метил-2-гептеноат 12

Гидрид натрия (60% дисперсия, 2,4 г, 65 ммоль) промывают гексаном и суспендируют в диметоксиэтаноле (60 мл). При охлаждении на бане с ледяной водой медленно, в течение 5 минут, добавляют триэтилфосфоацетат. Реакционную смесь перемешивают в течение 15 минут при  $0^\circ\text{C}$  и добавляют раствор 3-метил-1-пентанала 11 (6,5 г, 65 ммоль) в диметоксиэтаноле (20 мл). После дефлегмации в течение ночи смесь концентрируют, добавляют к ней воду и гексан, органическую фазу отделяют, а водную часть сливают. Раствор дважды промывают насыщенным соевым раствором и сушат над сульфатом магния. Растворитель выпаривают, получая соединение 12 (6,75 г, 61%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,89 (м, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOEt}$ ), 5,77 (д, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOEt}$ ), 4,16 (кв, 2H,  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,15 и 1,98 (каждый 1H и мультиплет,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOEt}$ ), 1,48 (м, 1H,  $\text{C}_2\text{H}_5(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2-$ ), 1,30-1,10 (м) и 0,83.

### Этил 5-метил-3-нитрометилгептаноат 13

Этил 5-метил-2-гептаноат 12 (6,75 г, 39,70 ммоль), DBU (6,0 г, 39,7 ммоль), нитрометан (21,97 г, 359,9 ммоль) в ацетонитриле (80 мл) перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Смесь концентрируют до масла. Раствор масла в простом эфире промывают 1N HCl, насыщенным

солевым раствором и сушат. Раствор выпаривают, получая легкое  
масло, которое подвергают хроматографии на силикагеле и  
5 элюированию 5-10% простым эфиром в петролейном эфире, получая  
соединение 13 (3,6 г, 42%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,49-4,39 (м), 4,12-  
4,07 (м), 3,61 (м), 2,36 (м), 1,36-1,18 (м), 0,86-0,79.

10 **3-Аминометил-5-метилгептановая кислота** (пример 1)

Этил 5-метил-3-нитрометилгептаноат 13 (3,6 г) гидрируют в  
15 этаноле в присутствии 20% Pd/C и упаривают, получая соединение  
14. Добавляют шестинормальную хлористоводородную кислоту (30 мл)  
и раствор подвергают дефлегмации в течение ночи. Растворитель  
20 выпаривают при пониженном давлении, а остаток подвергают  
азеотропии с толуолом. Водный раствор остатка наносят на  
ионообменную смолу Dowex 50WX 8-100, промытую до нейтрального pH  
25 водой марки ВЭЖХ. Колонку элюируют водой до тех пор, пока pH  
элюента не станет нейтральным, а затем промывают раствором 0,5н  
30  $\text{NH}_4\text{OH}$ , получая фракции, содержащие 3-аминометил-5-метилгептановую  
кислоту. Фракции объединяют и подвергают дальнейшей  
хроматографии на колонке с  $\text{C}_{18}$ . Полученное соединение элюируют  
35 40% водой в метаноле и кристаллизуют из метанола и простого  
эфира, получая 630 мг соединения из примера 1.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$   
40 2,83 (м 1H), 2,75 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,95 (1H,  
ш.с), 1,38 (1H, м), 1,3-1,15 (м, 2H), 1,14-0,95 (м, 2H), 0,80  
(м, 2 $\text{CH}_3$ ). MS подтверждает наличие молекулярных ионов при (M+1)  
45 174 и других ионов при 156, 139 и 102. Анализ. Вычислено для  
 $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2$ : C, 62,39; H 11,05; N 8,08. Найдено; C, 62,00; H, 10,83;  
50 N, 7,98.

Подобным образом могут быть получены следующие соединения;

3-аминометил-5-метилгептановая кислота;

3-аминометил-5-метилоктановая кислота;

5 3-аминометил-5-метилнонановая кислота;

3-аминометил-5-метилдекановая кислота;

3-аминометил-5-метилундекановая кислота;

10 3-аминометил-5-метилдодекановая кислота;

3-аминометил-5-метилтридекановая кислота;

15 3-аминометил-5-циклопропилгексановая кислота;

3-аминометил-5-циклобутилгексановая кислота;

3-аминометил-5-фторметилгексановая кислота;

20 3-аминометил-5-(2-хлорфенил)гексановая кислота;

3-аминометил-5-(3-хлорфенил)гексановая кислота;

25 3-аминометил-5-(4-хлорфенил)гексановая кислота;

3-аминометил-5-(2-метоксифенил)гексановая кислота;

3-аминометил-5-(3-метоксифенил)гексановая кислота;

30 3-аминометил-5-(4-метоксифенил)гексановая кислота; и

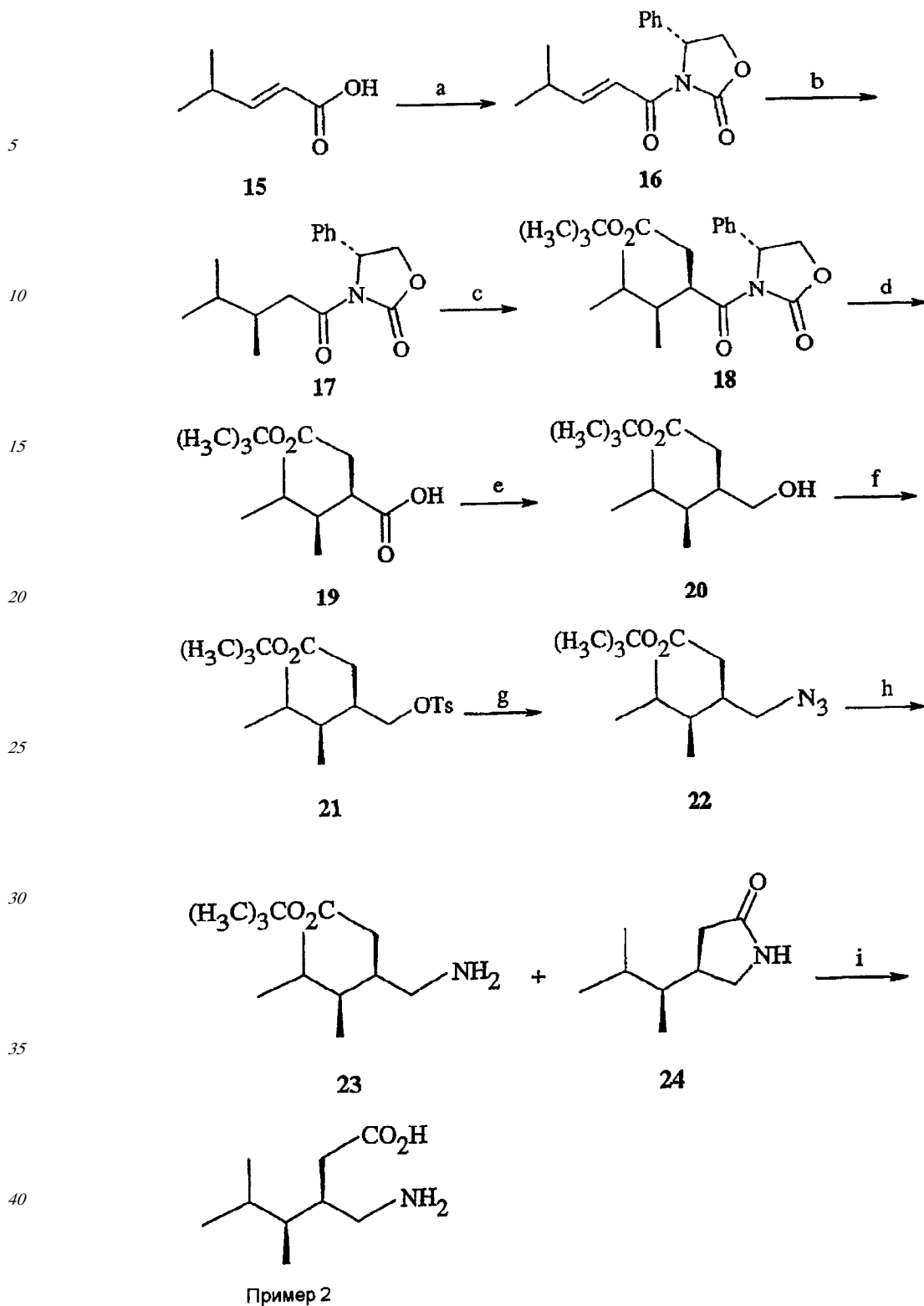
3-аминометил-5-(фенилметил)гексановая кислота.

35 Синтез соединения из примера 2: **(3R,4S)-3-аминометил-4,5-**  
**диметилгексановая кислота**

40

45

50



Реагенты и условия:

а) (R) - (-) - 4-фенил-2-оксазолидинон,  $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{LiCl}$ ,  
 50 ТГФ, от  $-20$  до  $23^\circ\text{C}$ ;

б)  $\text{MeMgCl}$ ,  $\text{CuBrSMe}_2$ , ТГФ,  $-35^\circ\text{C}$ ;

c) NaHMDS, BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>tBu, ТГФ, от -78 до -40°C;

d) LiOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ТГФ, H<sub>2</sub>O, 25°C;

5 e) BH<sub>3</sub>SMe<sub>2</sub>, ТГФ, от 0 до 25°C;

f) pTsCl, пиридин, 25°C;

g) NaN<sub>3</sub>, ДМСО, 60°C;

10 h) никель Ренея, MeOH, H<sub>2</sub>; i) 3M HCl, дефлегмация,  
ионообменная смола (Dowex 50WX8, сильно кислотная).

15 **[R-(E)]-3-(4-Метилпент-2-еноил)-4-фенилоксазолидин-2-он 16**

Триметилацетилхлорид (7,8 г, 0,065 моль) добавляют к  
кислоте 14 (6,9 г, 0,06 моль) и триэтиламину (18 г, 0,187 моль)  
20 в ТГФ (200 мл) при -20°C. Через час добавляют хлорид лития  
(2,35 г, 0,55 моль) и (R)-(-)-4-фенил-2-оксазолидинон (8,15 г,  
0,05 моль) и густую суспензию нагревают до комнатной  
25 температуры. Через 20 часов суспензию фильтруют, а фильтрат  
концентрируют. Полученную твердую фракцию перекристаллизовывают  
30 из гексана/этилацетата (5:1), получая оксазолидинон 16 в виде  
белого твердого вещества (8,83 г, 68%). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (м,  
5H), 7,18 (дд, 1H, J=15,4 и 1,2 Гц), 7,02 (дд, 1H, J=15,4 и 6,8  
35 Гц), 5,45 (дд, 1H, J=8,8 и 3,9 Гц), 4,68 (т, 1H, J=8,8 Гц), 4,22  
(дд, 1H, J=8,8 и 3,9 Гц), 2,50 (м, 1H), 1,04 (д, 1H, J=1,4 Гц),  
40 1,02 (д, 1H, J=1,4 Гц). МС, m/z (относительная интенсивность):  
260 [M+H, 100%].

45 **(3R,3R\*)-3-(3,4-Диметил-пентаноил)-4-фенил-оксазолидин-2-он**

17

К комплексу бромид меди(I)-диметилсульфид в ТГФ (45 мл) при  
50 -20°C добавляют хлорид метилмагния (в виде 3M раствора в ТГФ).  
Через 20 минут по каплям в течение более 10 минут добавляют

оксазолидинон 16 (3,69 г, 0,014 моль) в ТГФ (20 мл). Через 2,5  
часа реакционную смесь гасят, добавляя насыщенный водный раствор  
5 хлорида аммония. Два полученных слоя разделяют, а водную фазу  
экстрагируют простым эфиром. Объединенные органические фазы  
промывают 1М хлористоводородной кислотой, а затем 5% водным  
10 гидроксидом аммония. Органические фазы сушат ( $MgSO_4$ ) и  
концентрируют, получая оксазолидинон 17 в виде белого твердого  
15 вещества (3,39 г, 88%).  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,30 (м, 1H), 5,40 (дд,  
1H,  $J=8,8$  и 3,7 Гц), 4,63 (т, 1H,  $J=8,8$  Гц), 4,21 (дд, 1H,  $J=8,8$   
и 3,7 Гц), 2,85 (дд, 1H,  $J=16,1$  и 5,6 Гц), 2,8 (дд, 1H,  $J=16,1$  и  
20 8,5 Гц), 1,90 (м, 1H), 1,56 (м, 2H), 0,83 (д, 3H,  $J=6,8$  Гц),  
0,78 (д, 3H,  $J=6,8$  Гц), 0,75 (д, 3H,  $J=6,8$  Гц). МС,  $m/z$   
(относительная интенсивность): 276 [M+H, 100%].  
25

**Сложный трет-бутиловый эфир [3R-(3R\*(R\*),4S\*)]-4,5-диметил-  
3-(2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)гексановой кислоты 18**

30 Бис(триметилсилил)амид натрия (14,4 мл, 0,014 моль 1М  
раствора в ТГФ) добавляют к раствору оксазолидинона 17 (3,37 г,  
0,012 моль) в ТГФ (35 мл) при  $-78^\circ C$ . Через 35 минут добавляют  
35 трет-бутилбромацетат (3,5 г, 0,018 моль) и полученный раствор  
немедленно нагревают до  $-40^\circ C$ . Через 3 часа реакционную смесь  
40 гасят, добавляя насыщенный водный раствор хлорида аммония. Два  
полученных слоя разделяют, а водную фазу экстрагируют простым  
эфиром. Объединенные органические фазы сушат ( $MgSO_4$ ) и  
45 концентрируют. В результате флэш-хроматографии (градиент  
гексана/этилацетата равен от 9:1 до 5:1) получают сложный эфир  
50 18 (3,81 г, 82%) в виде белого твердого вещества.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  
 $\delta$  7,35 (м, 5H), 5,37 (дд, 1H,  $J=8,4$  и 3,1 Гц), 4,67 (т, 1H,  $J=8,7$

Гц), 4,41 (дт, 1Н,  $J=12,0$  и  $3,5$  Гц), 4,25 (дд, 1Н,  $J=8,68$  и  $3,1$  Гц), 2,65 (дд, 1Н,  $J=16,9$  и  $12,0$  Гц), 2,25 (дд, 1Н,  $J=16,9$  и  $3,5$  Гц), 1,6 (м, 1Н), 1,45 (м, 1Н), 1,23 (с, 9Н), 1,02 (д, 1Н,  $J=6,5$  Гц), 0,93 (д, 1Н,  $J=6,7$  Гц), 0,80 (д, 1Н,  $J=7,0$  Гц). МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 429 [М-Н+CH<sub>3</sub>CN, 100%], 388 [М-Н, 20%].

**Сложный 4-трет-бутиловый эфир (3R,4S)-2-(1,2-диметилпропил)янтарной кислоты 19**

К оксазолидинону 18 (3,62 г, 9,3 ммоль) в ТГФ (54 мл)/воде (15 мл) добавляют предварительно смешанный раствор гидроксида лития (20 мл 0,8М водного раствора, 0,016 моль)/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (5,76 мл 30% водного раствора). Через 7 часов раствор разбавляют водой и добавляют бисульфит натрия (~10 г). После перемешивания в течение еще 0,5 часа два слоя разделяют, а водную фазу экстрагируют простым эфиром. Затем водную фазу подкисляют (рН 2) 1М хлористоводородной кислотой и экстрагируют простым эфиром. Объединенные органические фазы сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют. В результате флэш-хроматографии (гексан/этилацетат 5:1) получают кислоту 19 (2,1 г, 95%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,0 (м, 1Н), 2,55 (дд, 1Н,  $J=16,6$  и  $11,2$  Гц), 2,27 (дд, 1Н,  $J=16,6$  и  $3,4$  Гц), 1,70 (м, 1Н), 1,53 (м, 1Н) 1,45 (м, 1Н), 1,43 (с, 9Н), 0,95 (д, 1Н,  $J=6,8$  Гц), 0,90 (д, 1Н,  $J=6,6$  Гц), 0,83 (д, 1Н,  $J=6,8$  Гц). МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 243 [М-Н, 100%].

**Сложный трет-бутиловый эфир (3R,4S)-3-гидроксиметил-4,5-диметилгексановой кислоты 20**

Комплекс боран-метилсульфид (16 мл, 0,032 моль 2М раствора

в ТГФ) добавляют к перемешиваемому раствору кислоты 19 (1,96 г, 8 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C. Через 20 часов добавляют метанол до прекращения бурного выделения газа и раствор концентрируют. В результате флэш-хроматографии (градиент гексана/этилацетата 5:1) получают спирт 20 (1,29 г, 70%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,62 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,6 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,35 (м, 1H), 0,93 (д, 1H, J=6,8 Гц), 0,86 (д, 1H, J=6,8 Гц), 0,77 (д, 1H, J=6,9 Гц). МС, m/z (относительная интенсивность): 175 [M-tBu, 100%].

**Сложный трет-бутиловый эфир (3R,4S)-4,5-диметил-3-(толуол-4-сульфонилоксиметил)гексановой кислоты 21**

p-Толуолсульфонилхлорид (847 мг, 4,4 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору спирта 6 (850 мг, 3,7 ммоль), ДМАР (10 мг, 0,08 ммоль) и триэтиламина (1,23 мл, 8,88 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) при 0°C и раствор нагревают до комнатной температуры. Через 15 часов раствор промывают 1N хлористоводородной кислотой, а затем насыщенным соевым раствором. Объединенные органические фазы сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют. В результате флэш-хроматографии (градиент гексана/этилацетата от 100 до 92%) получают тозилат 7 (1,22 г, 86%) в виде вязкой смолы. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (д, 2H, J=8,2 Гц), 7,25 (д, 2H, J=8,2 Гц), 3,92 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,20 (м, 2H), 1,95 (м, 1H), 1,40 (м, 1H), 1,32 (с, 9H), 1,27 (м, 1H), 0,78 (д, 1H, J=6,6 Гц), 0,73 (д, 1H, J=6,6 Гц), 0,63 (д, 1H, J=7,1 Гц). МС, m/z (относительная интенсивность): 311 [85%], 198 [100%], 157 [95%].

**Сложный трет-бутиловый эфир (3R,4S)-3-азидометил-4,5-диметилгексановой кислоты 22**

Раствор тозилата 21 (1,19 г, 3,1 ммоль) и азид натрия (402 мг, 6,2 ммоль) в ДМСО (15 мл) нагревают до 60°C в течение 2,5 часов. Добавляют воду (100 мл) и раствор экстрагируют простым эфиром. Объединенные органические фазы сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют. В результате флэш-хроматографии (9:1 гексан/этилацетат) получают азид 22 (628 мг, 80%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,4 (дд, 1H, J=12,21 и 6,11 Гц), 3,3 (дд, 1H, J=21,11 и 6,59 Гц), 2,30 (дд, 1H, J=15,14 и 3,66 Гц), 2,25 (м, 1H), 2,05 (дд, 1H, J=15,14 и 9,04 Гц), 1,55 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,35 (м, 1H), 0,95 (д, 1H, J=6,59 Гц), 0,90 (д, 1H, J=6,83 Гц), 0,80 (д, 1H, J=7,08 Гц). МС (m/z) (относительная интенсивность): 228 [M-N<sub>2</sub>, 35%], 172 [M-N<sub>2</sub>-tBu, 100%].

**Сложный трет-бутиловый эфир (3R,4S)-3-аминометил-4,5-диметилгексановой кислоты 23 и [4R-[4R\*(S\*)]]-4-(1,2-диметилпропил) пирролидин-2-он 24**

Азид 8 (640 мг, 2,5 ммоль) и никель Ренея (1 г) в метаноле (50 мл) встряхивают в атмосфере азота в течение 4 часов. Раствор фильтруют, а фильтрат концентрируют, получая смесь амина 23 и лактама 24, которую используют без очистки на следующей стадии.

**(3R,4S)-3-аминометил-4,5-диметилгексановая кислота (пример 2)**

Раствор амина 23 и лактама 24 (500 мг) в 3M хлористоводородной кислоте нагревают до дефлегмации в течение 9 часов, а затем перемешивают при комнатной температуре в течение 15 часов. Раствор концентрируют и полученную твердую фракцию подвергают последовательной очистке, включающей ионообменную

хроматографию (Dowex 50WX8, сильно кислотный), образование оксалата, а затем очистку ионообменной хроматографией (Dowex 50WX8, сильно кислотный), получая соединение из примера 2 (343 мг) в виде твердого белого вещества.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  2,87 (м, 2H), 2,22 (дд, 1H,  $J=15,4$  и  $3,4$  Гц), 2,12 (м, 1H), 1,93 (дд, 1H,  $J=15,4$  и  $9,5$  Гц), 1,38 (м, 1H), 1,12 (м, 1H), 0,77 (д, 1H,  $J=6,6$  Гц), 0,74 (д, 1H,  $J=6,6$  Гц), 0,70 (д, 1H,  $J=6,8$  Гц). МС  $m/z$  (относительная интенсивность): 174 [M+H, 100%].

Подобным образом могут быть получены следующие соединения:

3-аминометил-4,5-диметилгексановая кислота;

(3R,4S) -3-аминометил-4,5-диметилгексановая кислота MP;

(3S,4S) -3-аминометил-4,5-диметилгексановая кислота;

(3R,4R) -3-аминометил-4,5-диметилгексановая кислота MP;

3-аминометил-4-изопропилгексановая кислота;

3-аминометил-4-изопропилгептановая кислота;

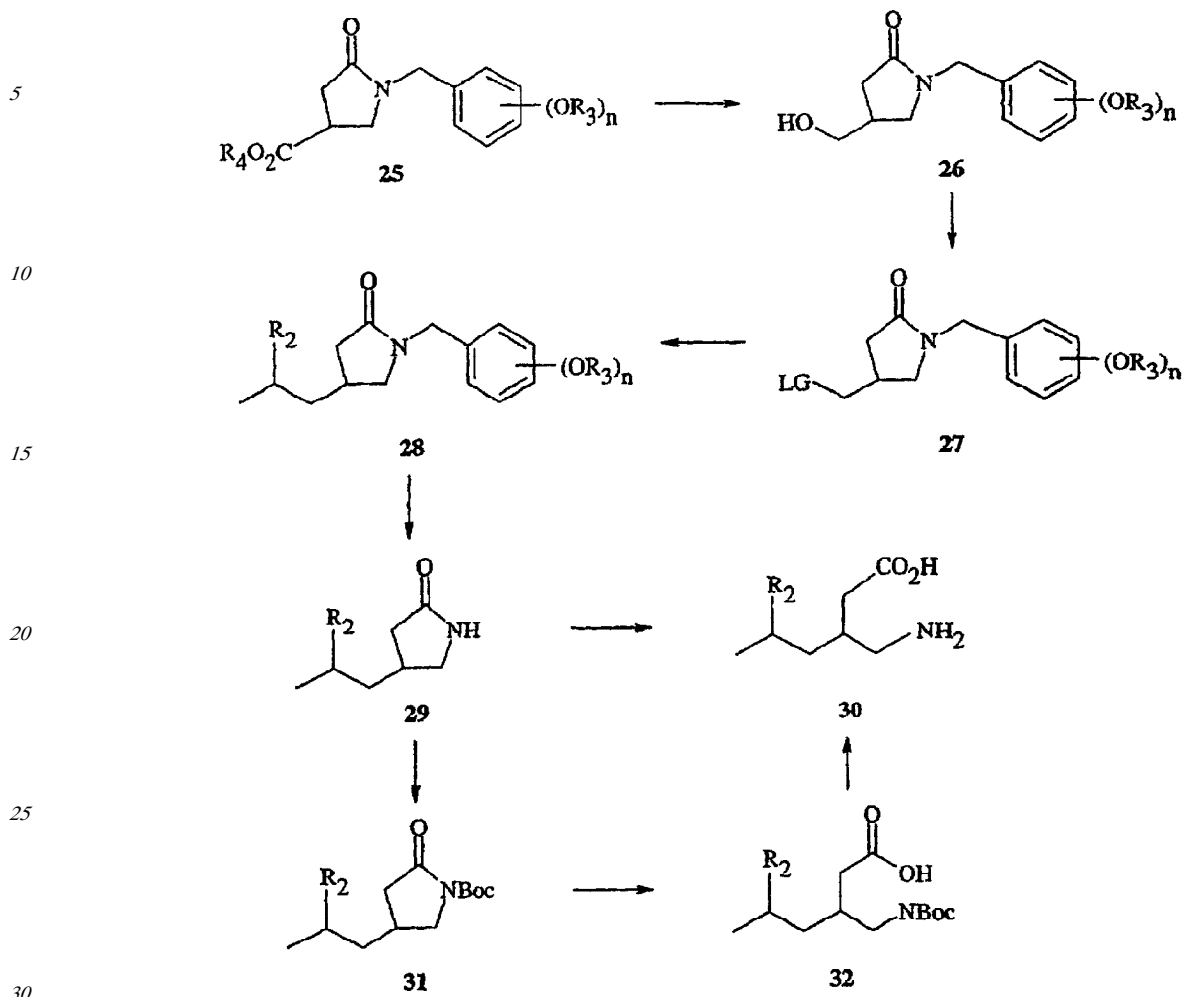
3-аминометил-4-изопропилоктановая кислота;

3-аминометил-4-изопропилнонановая кислота;

3-аминометил-4-изопропилдекановая кислота; и

3-аминометил-4-фенил-5-метилгексановая кислота;

## Способ 3



где

$R_3 = \text{OMe}$  или  $\text{H}$

$R_4 = \text{Me}, \text{Et}$

$n = \text{от } 0 \text{ до } 2$

40 Соединение структуры 30 может быть получено из соединения  
 структуры 29 обработкой водной кислотой, такой как  
 хлористоводородная кислота и т.п., при температуре между  
 45 комнатной температурой и температурой дефлегмации. В качестве  
 альтернативы, соединение структуры 30 может быть получено из  
 соединения структуры 32 путем обработки трифторуксусной кислотой  
 50 в растворителе, таком как  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или  $\text{EtOAc}$  и т.п. Соединение 32

может быть получено щелочным гидролизом защищенного Вос-лактама, такого как соединение 31, которое само может быть получено из соединения структуры 29 обработкой ди-трет-бутилдикарбонатом в растворителе, таком как ТГФ и т.п. Обработка Вос-лактама 31 водным раствором гидроксида натрия приводит к получению кислоты 32.

Соединение структуры 29 может быть получено из соединения структуры 28 ( $n=0$ ) обработкой металлическим натрием или литием в аммиаке. Взаимодействие предпочтительно осуществляют с металлическим натрием в аммиаке. Альтернативно, соединение структуры 29 может быть получено из соединения структуры 28 ( $n=1$  или 2) обработкой нитратом аммония церия в смеси ацетонитрила и воды. Другие известные в литературе способы удаления азота из замещенных алкоксибензильных групп описаны *Green, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 2 ed., 1991*, и могут быть также использованы.

Соединение структуры 28 может быть получено из соединения структуры 27 (где LG представляет собой подходящую отщепляемую группу, такую как галоид или алкилсульфат, предпочтительным является применение йодида) путем образования связи углерод-углерод, известного в данной области техники. Как указано в *Comprehensive Organic Synthesis, volume 3:413*, в литературе описано несколько применимых способов сочетания галоидорганических соединений или органоалкилсульфонатов с металлоорганическими реагентами в присутствии различных солей металлов. Например, соединение структуры 28 может быть получено из соединения структуры 27 (где LG представляет собой йодид)

обработкой подходящим вторичным галоидом (хлорид или йодид) в присутствии металлического магния, диметилсульфида бромиды йода и меди, в растворителе, таком как тетрагидрофуран и т.п. Альтернативно может быть использован способ, описанный El Marini, *Synthesis*, 1992:1104. Следовательно, соединение структуры 28 может быть получено из соединения структуры 27 (где LG представляет собой йодид) обработкой подходящим метил-замещенным вторичным галоидом, таким как йодид, в присутствии тетрахлоркупрата магния, йода и лития в растворителе, таком как тетрагидрофуран и т.п.

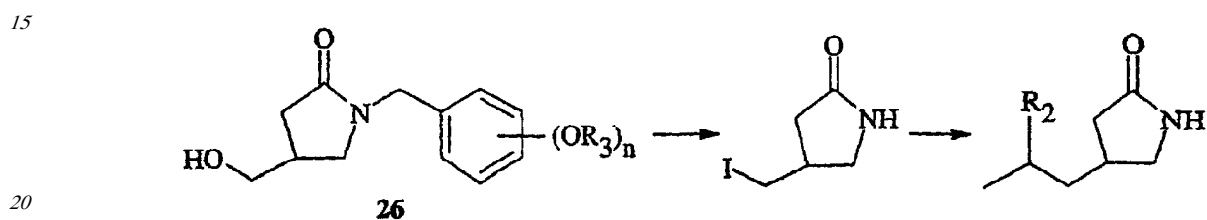
Соединение структуры 27 включает подходящую отщепляемую группу, которая подвергается нуклеофильному замещению подходящим нуклеофилом. Примеры таких отщепляемых групп включают галоиды, такие как хлорид, бромид или йодид, а также сложные сульфоновые эфиры, такие как мезилат, тозилат, трифлат, нозилат и т.п.

Соединение структуры 27 (где LG = йодид) может быть получено из соединения структуры 26 в результате обработки йодом, трифенилфосфином и имидазолом в растворителе, таком как толуол и т.п.

Соединение структуры 26 может быть получено из соединения структуры 25 обработкой боргидридом металла, таким как боргидрид натрия, в растворителе, таком как тетрагидрофуран или DME и т.п.

Соединение 25 может быть получено согласно методике, описанной Zoretic et al., *J. Org. Chem.*, 1980; 45:810-814, или Nielsen et al., *J. Med. Chem.*, 1990; 33:71-77, с применением соответствующего бензиламина, такого как 4-метоксибензиламин или 2,4-диметоксибензиламин, но не ограничиваясь ими.

В качестве альтернативного подхода соединение структуры 26 может быть обработано металлическим натрием и аммонием с получением 4-гидрокси-метилпирролидинона, который может быть йодирован с получением 4-йодметилпирролидинона. Затем 4-йодметил-пирролидинон может быть связан с металлоорганическими реагентами согласно вышеописанной методике, избегая представленной ниже защиты азота лактама.



25 Аналогично вышеописанным способам может быть использован лактам, имеющий структуру 33 (общий способ получения описан Nielsen et al., *J. Med. Chem.*, 1990; 33:71-77), таким образом устанавливающий постоянную стереометрию при C3 конечных аминокислот.

30



Подобным образом могут быть получены следующие соединения:

- 45
- 3-аминометил-5-метил-6-фенилгексановая кислота;
  - 3-аминометил-6-(4-хлорфенил)-5-метилгексановая кислота;
  - 3-аминометил-6-(3-хлорфенил)-5-метилгексановая кислота;
  - 50 3-аминометил-6-(2-хлорфенил)-5-метилгексановая кислота;
  - 3-аминометил-6-(4-фторфенил)-5-метилгексановая кислота;

3-аминометил-6-(3-фторфенил)-5-метилгексановая кислота;

3-аминометил-6-(2-фторфенил)-5-метилгексановая кислота;

5 3-аминометил-5-метил-7-фенилгептановая кислота;

3-аминометил-7-(4-хлорфенил)-5-метилгептановая кислота;

3-аминометил-7-(3-хлорфенил)-5-метилгептановая кислота;

10

3-аминометил-7-(2-хлорфенил)-5-метилгептановая кислота;

3-аминометил-7-(4-фторфенил)-5-метилгептановая кислота;

15

3-аминометил-7-(3-фторфенил)-5-метилгептановая кислота;

3-аминометил-7-(2-фторфенил)-5-метилгептановая кислота;

(3S)-3-аминометил-6-циклопропил-5-метилгексановая кислота;

20

(3S)-3-аминометил-6-циклобутил-5-метилгексановая кислота;

(3S)-3-аминометил-6-циклопентил-5-метилгексановая кислота;

25

(3S)-3-аминометил-6-циклогексил-5-метилгексановая кислота;

(3S)-3-аминометил-7-циклопропил-5-метилгептановая кислота;

(3S)-3-аминометил-7-циклобутил-5-метилгептановая кислота;

30

(3S)-3-аминометил-7-циклопентил-5-метилгептановая кислота;

(3S)-3-аминометил-7-циклогексил-5-метилгептановая кислота;

35

(3S)-3-аминометил-8-циклопропил-5-метилоктановая кислота;

(3S)-3-аминометил-8-циклобутил-5-метилоктановая кислота;

(3S)-3-аминометил-8-циклопентил-5-метилоктановая кислота;

40

(3S)-3-аминометил-8-циклогексил-5-метилоктановая кислота;

(3S)-3-аминометил-5-метилгептановая кислота;

45

(3S)-3-аминометил-5-метилоктановая кислота;

(3S)-3-аминометил-5-метилнонановая кислота;

(3S)-3-аминометил-5-метилдекановая кислота;

50

(3S)-3-аминометил-5-метилундекановая кислота;

(3S)-3-аминометил-5,7-диметилоктановая кислота;

- (3S) -3-аминометил-5,8-диметилнонановая кислота;
- (3S) -3-аминометил-5,9-диметилдекановая кислота;
- 5 (3S) -3-аминометил-5,6-диметилгептановая кислота;
- (3S) -3-аминометил-5,6,6-триметилгептановая кислота;
- (3S) -3-аминометил-5-циклопропилгексановая кислота;
- 10 (3S) -3-аминометил-6-фтор-5-метилгексановая кислота;
- (3S) -3-аминометил-7-фтор-5-метилгептановая кислота;
- 15 (3S) -3-аминометил-8-фтор-5-метилоктановая кислота;
- (3S) -3-аминометил-7,7,7-трифтор-5-метилгептановая кислота;
- (3S) -3-аминометил-8,8,8-трифтор-5-метилоктановая кислота;
- 20 (3S) -3-аминометил-5-метилгепт-6-еновая кислота;
- (3S) -3-аминометил-5-метилокт-7-еновая кислота;
- 25 (3S) -3-аминометил-5-метилнон-8-еновая кислота;
- (E) - (3S) -3-аминометил-5-метилокт-6-еновая кислота;
- (Z) - (3S) -3-аминометил-5-метилокт-6-еновая кислота;
- 30 (E) - (3S) -3-аминометил-5-метилнон-6-еновая кислота;
- (Z) - (3S) -3-аминометил-5-метилнон-6-еновая кислота;
- 35 (E) - (3S) -3-аминометил-5-метилнон-7-еновая кислота;
- (Z) - (3S) -3-аминометил-5-метилнон-7-еновая кислота;
- (E) - (3S) -3-аминометил-5-метилдец-7-еновая кислота;
- 40 (Z) - (3S) -3-аминометил-5-метилдец-6-еновая кислота;
- 3-аминометил-6-циклопропил-5-метилгексановая кислота;
- 3-аминометил-6-циклобутил-5-метилгексановая кислота;
- 45 3-аминометил-6-циклопентил-5-метилгексановая кислота;
- 3-аминометил-6-циклогексил-5-метилгексановая кислота;
- 50 3-аминометил-7-циклопропил-5-метилгептановая кислота;
- 3-аминометил-7-циклобутил-5-метилгептановая кислота;

- 3-аминометил-7-циклопентил-5-метилгептановая кислота;
- 3-аминометил-7-циклогексил-5-метилгептановая кислота;
- 5 3-аминометил-8-циклопропил-5-метилоктановая кислота;
- 3-аминометил-8-циклобутил-5-метилоктановая кислота;
- 10 3-аминометил-8-циклопентил-5-метилоктановая кислота;
- 3-аминометил-8-циклогексил-5-метилоктановая кислота;
- 3-аминометил-5-метилгептановая кислота;
- 15 3-аминометил-5-метилоктановая кислота;
- 3-аминометил-5-метилнонановая кислота;
- 3-аминометил-5-метилдекановая кислота;
- 20 3-аминометил-5-метилундекановая кислота;
- 3-аминометил-5,7-диметилоктановая кислота;
- 25 3-аминометил-5,8-диметилнонановая кислота;
- 3-аминометил-5,9-диметилдекановая кислота;
- 3-аминометил-5,6-диметилгептановая кислота;
- 30 3-аминометил-5,6,6-триметилгептановая кислота;
- 3-аминометил-5-циклопропилгексановая кислота;
- 35 3-аминометил-6-фтор-5-метилгексановая кислота;
- 3-аминометил-7-фтор-5-метилгептановая кислота;
- 3-аминометил-8-фтор-5-метилоктановая кислота;
- 40 3-аминометил-7,7,7-трифтор-5-метилгептановая кислота;
- 3-аминометил-8,8,8-трифтор-5-метилоктановая кислота;
- 45 3-аминометил-5-метилгепт-6-еновая кислота;
- 3-аминометил-5-метилокт-7-еновая кислота;
- 3-аминометил-5-метилнон-8-еновая кислота;
- 50 (E) -3-аминометил-5-метилокт-6-еновая кислота;
- (Z) -3-аминометил-5-метилокт-6-еновая кислота;

(E) -3-аминометил-5-метилнон-6-еновая кислота;

(Z) -3-аминометил-5-метилнон-6-еновая кислота;

5 (E) -3-аминометил-5-метилнон-7-еновая кислота;

(Z) -3-аминометил-5-метилнон-7-еновая кислота;

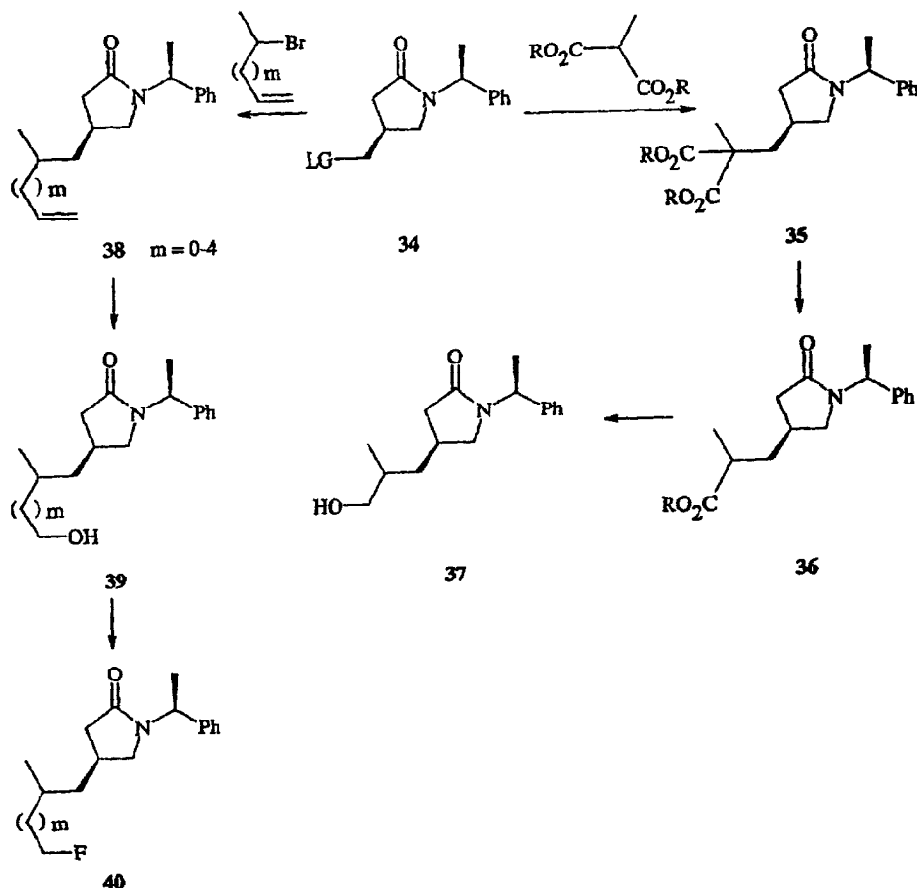
(E) -3-аминометил-5-метилдец-7-еновая кислота; и

10

(Z) -3-аминометил-5-метилдец-7-еновая кислота;

Способ 4

15



40

Соединение структуры 40 может быть получено из соединения  
 структуры 39 в результате обработки диэтиламиносульфотрифторидом  
 в растворителе, таком как метиленхлорид, при температуре от  
 45 -78°C до комнатной температуры. Известны и могут быть  
 использованы другие способы фторирования спиртов, например,  
 способ, описанный Wilkinson, *Chem. Rev.*, 1992; 92:505-519. Как  
 50

описано выше в разделе «Способ 3», соединения структуры 40 могут быть превращены в нужную  $\gamma$ -аминокислоту.

5 Соединение структуры 39 может быть получено из соединения структуры 38 в результате обработки тетроксидом осмия и периодатом натрия в растворителе, таком как ТГФ и вода, а затем  
10 восстановления полученного промежуточного соединения боргидридом натрия в растворителе, таком как этанол.

15 Соединения структур 38 и 34 могут быть получены из соединения структуры 33 согласно методике, описанной в разделе «Способ 3».

20 Альтернативная методика синтеза спирта 39 ( $n=0$ ) включает обработку соединения структуры 36 боргидридом металла, таким как боргидрид натрия, в растворителе, таком как тетрагидрофуран или  
25 DME и т.п., для получения соединения структуры 37, фторирование которого может быть осуществлено способом, подобным способу получения соединения структуры 40. Соединение структуры 36 может  
30 быть получено из соединения структуры 35 в результате обработки хлоридом натрия или лития в водном ДМСО при температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации. Взаимодействие  
35 предпочтительно осуществляют, применяя хлорид натрия в водном ДМСО при дефлегмации. Соединение структуры 35 может быть  
40 получено из соединения структуры 34 в результате обработки подходящим диэтиловым эфиром малоновой кислоты, таким как диметилметилмалонат и т.п., с гидридом натрия в растворителе,  
45 таким как ДМСО или ТГФ и т.п. Взаимодействие предпочтительно осуществляют, добавляя NaH к раствору диметилметилмалоната в  
50 ДМСО с последующим добавлением лактама 34 (где LG

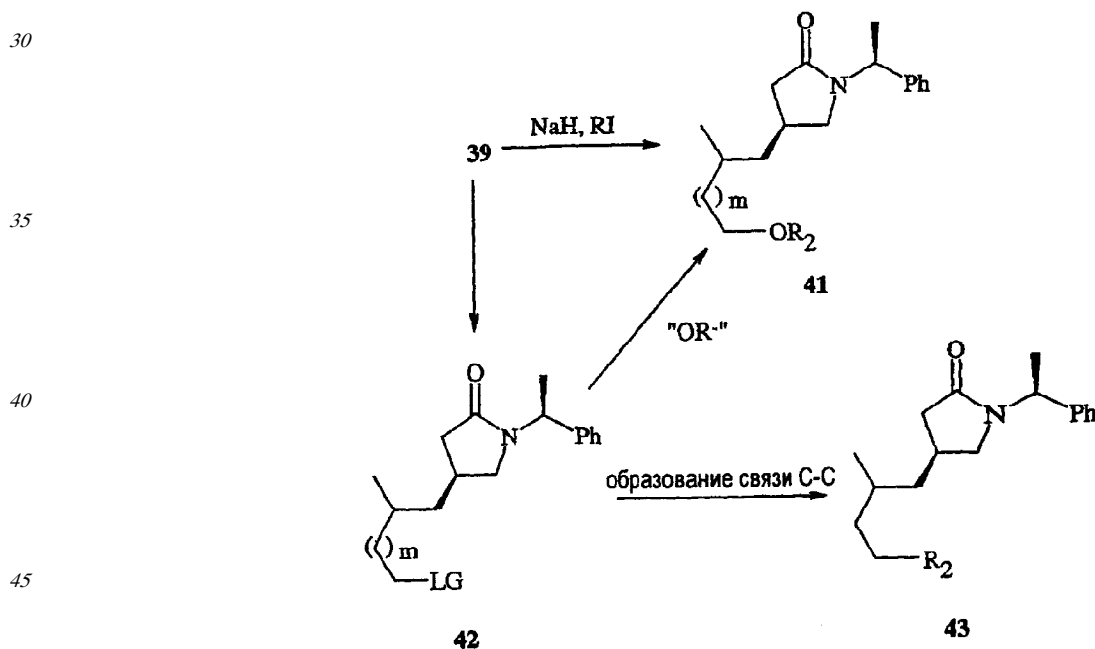
предпочтительно представляет собой йодид или имеет значения, приведенные в разделе «Способ 3»), предварительно растворенного в ДМСО.

Соединения 39 и 37 могут быть превращены в свободные аминокислоты, несущие гидроксильную группу, описанными выше способами.

Подобным образом могут быть получены следующие соединения:

- (3S) -3-аминометил-6-фтор-5-метилгексановая кислота;
- (3S) -3-аминометил-6-фтор-5-метилгексановая кислота;
- (3S) -3-аминометил-7-фтор-5-метилгептановая кислота;
- (3S) -3-аминометил-8-фтор-5-метилоктановая кислота;
- (3S) -3-аминометил-9-фтор-5-метилнонановая кислота;
- (3S) -3-аминометил-7-гидрокси-5-метилгептановая кислота; и
- (3S) -3-аминометил-6-гидрокси-5-метилгексановая кислота.

#### Способ 5



Соединение структуры 41 может быть получено из соединения структуры 39 в результате обработки подходящим алкилйодидом (или

алкилсульфонатом), таким как метилйодид и т.п., и основанием, таким как гидрид н-бутиллития или натрия и т.п., в растворителе, таком как ДМСО или ТГФ и т.п. Взаимодействие предпочтительно осуществляют, добавляя NaN к раствору спирта в ДМСО с последующим добавлением алкилйодида и нагревания реакционной смеси при температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации. Превращение соединений структуры 41 в  $\gamma$ -аминокислоты описано выше.

Альтернативно, соединения структуры 41 могут быть получены из соединений структуры 42 (где, как указано в разделе «Способ 3», LG = йодид, бромид или сложный эфир сульфоновой кислоты) обработкой соответствующего алкоксианиона в растворителе, таком как ДМСО или ТГФ и т.п. Как указано в разделе «Способ 3», соединение структуры 42 также служит в качестве субстрата при образовании связи углерод-углерод.

Подобным образом могут быть получены следующие соединения:

- (3S) -3-аминометил-7-гидрокси-5-метилгептановая кислота;
- (3S) -3-аминометил-7-метокси-5-метилгептановая кислота;
- (3S) -3-аминометил-7-этокси-5-метилгептановая кислота;
- (3S) -3-аминометил-5-метил-7-пропоксигептановая кислота;
- (3S) -3-аминометил-7-фторметокси-5-метилгептановая кислота;
- (3S) -3-аминометил-7-(2-фторэтокси)-5-метилгептановая кислота;
- (3S) -3-аминометил-5-метил-7-(3,3,3-трифторпропокси) гептановая кислота;
- (3S) -3-аминометил-6-гидрокси-5-метилгексановая кислота;
- (3S) -3-аминометил-6-метокси-5-метилгексановая кислота;

(3S) - 3 - аминометил - 6 - этокси - 5 - метилгексановая кислота;

(3S) - 3 - аминометил - 5 - метил - 6 - пропоксигексановая кислота;

5 (3S) - 3 - аминометил - 6 - фторметокси - 5 - метилгексановая кислота;

(3S) - 3 - аминометил - 6 - (2 - фторэтоксигексановая

кислота; и

10

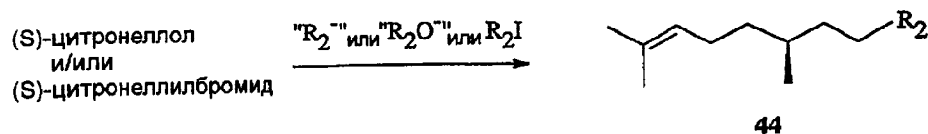
(3S) - 3 - аминометил - 5 - метил - 6 - (3,3,3-

трифторпропокси) гексановая кислота.

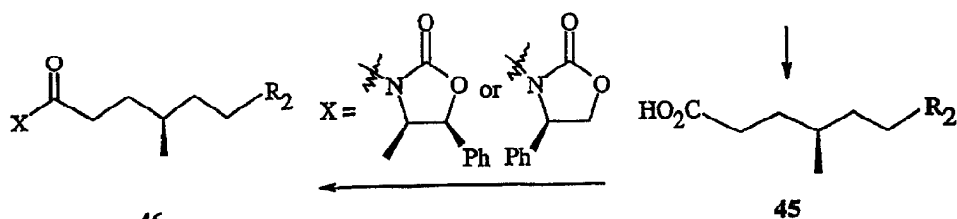
15

Способ 6

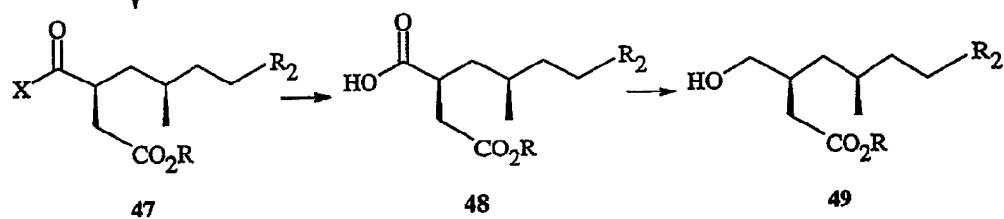
20



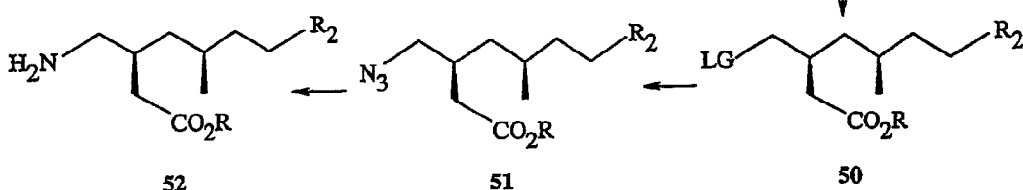
25



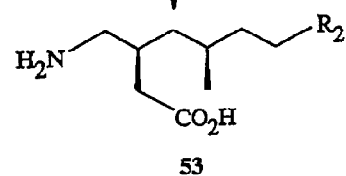
30



35



40



45

50

Соединения структуры 53 могут быть получены из соединения

структуры 45 в соответствии с вышеописанной методикой, а также согласно общей методике, описанной Hoekstra et al., *Organic Process Research and Development*, 1997; 1:26-38.

Соединения структуры 45 могут быть получены из соединений структуры 44 обработкой раствором триоксида хрома в воде/серной кислоте. Могут быть использованы альтернативные способы расщепления олефина 44, описанные Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph 186, ACS 1990:77.

Соединения структуры 44 (где R<sub>2</sub>=алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил) могут быть получены из (S)-цитронеллилбромида в результате реакций по образованию связи углерод-углерод, известных в данной области техники и описанных в разделе «Способ 3». Замещение галоида в (S)-цитронеллилбромиде алкоксианионами также может быть использовано для получения соединений структуры 44, где R=сложные эфиры алкокси или фенокси (и их соответствующие замещения в соответствии с формулой 1). Альтернативно, (S)-цитронеллол может быть использован для получения соединений структуры 44 путем обработки (S)-цитронеллола основанием, таким как гидрид натрия, и обработки полученного алкоксида соответствующим галоидалкилом с получением простых эфиров. Согласно другому способу, (S)-цитронеллилбромид (или соответствующий сложный сульфоновый эфир, такой как (но не ограничиваясь им) сложный эфир (S)-3,7-диметил-окт-6-енилметансульфоновой кислоты, может быть восстановлен соответствующим боргидридом металла или соединениями гидрида алюминия, таким как ЛАН, для получения (R)-2,6-диметил-окт-2-ена.

Специалисту в данной области техники понятно, что рациональный выбор R- или S-цитронеллола или бромида R- или S-цитронеллила обуславливает получение нужного изомера при C5 конечной аминокислоты.

Подобным образом могут быть получены следующие соединения:

(3S, 5S) - 3-аминометил-7-метокси-5-метилгептановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-метил-7-пропоксигептановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-7-изопропокси-5-метилгептановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-7-трет-бутокси-5-метилгептановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-7-фторметокси-5-метилгептановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-7-(2-фторэтокси)-5-метилгептановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-метил-7-(3,3,3-трифторпропокси) гептановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-7-бензилокси-5-метилгептановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-метил-7-феноксигептановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-7-(4-хлорфенокси)-5-метилгептановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-7-(3-хлорфенокси)-5-метилгептановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-7-(2-хлорфенокси)-5-метилгептановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-7-(4-фторфенокси)-5-метилгептановая

кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-7-(3-фторфенокси)-5-метилгептановая

5  
кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-7-(2-фторфенокси)-5-метилгептановая

кислота;

10

(3S, 5S) - 3-аминометил-7-(4-метоксифенокси)-5-метилгептановая

кислота;

15

(3S, 5S) - 3-аминометил-7-(3-метоксифенокси)-5-метилгептановая

кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-7-(2-метоксифенокси)-5-метилгептановая

20

кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-метил-7-(4-

трифторметилфенокси) гептановая кислота;

25

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-метил-7-(3-

трифторметилфенокси) гептановая кислота;

30

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-метил-7-(2-

трифторметилфенокси) гептановая кислота;

35

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-метил-7-(4-нитрофенокси) гептановая  
кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-метил-7-(3-нитрофенокси) гептановая

40

кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-метил-7-(2-нитрофенокси) гептановая

кислота;

45

(3S, 5R) - 3-аминометил-7-циклопропил-5-метилгептановая

кислота;

50

(3S, 5R) - 3-аминометил-7-циклобутил-5-метилгептановая

кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-7-циклопентил-5-метилгептановая

кислота;

5 (3S, 5R) - 3-аминометил-7-циклогексил-5-метилгептановая

кислота;

10 (3S, 5R) - 3-аминометил-8-циклопропил-5-метилоктановая

кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-8-циклобутил-5-метилоктановая кислота;

15 (3S, 5R) - 3-аминометил-8-циклопентил-5-метилоктановая

кислота;

20 (3S, 5R) - 3-аминометил-8-циклогексил-5-метилоктановая

кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилгептановая кислота;

25 (3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилоктановая кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилнонановая кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилдекановая кислота;

30 (3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилундекановая кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-5, 9-диметилдекановая кислота;

35 (3S, 5S) - 3-аминометил-7-фтор-5-метилгептановая кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-8-фтор-5-метилоктановая кислота;

40 (3S, 5R) - 3-аминометил-8, 8, 8-трифтор-5-метилоктановая

кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-5-метил-7-фенилгептановая кислота;

45 (3S, 5R) - 3-аминометил-7-(4-хлорфенил)-5-метилгептановая

кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-7-(3-хлорфенил)-5-метилгептановая

50 кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-7-(2-хлорфенил)-5-метилгептановая

кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-7-(4-метоксифенил) -5-метилгептановая

кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-7-(3-метоксифенил) -5-метилгептановая

кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-7-(2-метоксифенил) -5-метилгептановая

кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-7-(4-фторфенил) -5-метилгептановая

кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-7-(3-фторфенил) -5-метилгептановая

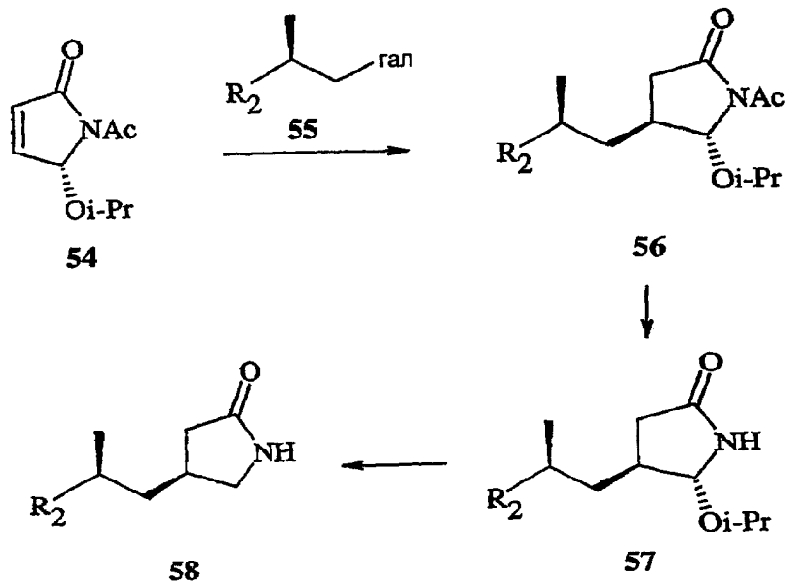
кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-7-(2-фторфенил) -5-метилгептановая

кислота; и

(3S, 5R) - 3-аминометил-5,10-диметилундекановая кислота.

Способ 7



Соединение структуры 58 может быть получено из соединения  
 структуры 57 обработкой диэтилэтератом и триэтилсианом

бортрифторида в растворителе, таком как  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Альтернативно, может быть использован способ, описанный Meyers, *J. Org. Chem.*, 1993; 58:36-42, включающий обработку соединения структуры 57 цианборгидридом натрия в растворителе, таком как ТГФ/метанол с 3%  $\text{HCl}$  в метаноле.

Соединение структуры 57 может быть получено из соединения структуры 56 обработкой диметиламином в растворителе, таком как ДМФ и т.п., в соответствии с методикой, описанной Koot, *Tetrahedron Lett.*, 1992; 33:7969-7972.

Соединение структуры 56 может быть получено из соединения структуры 54 обработкой подходящего первичного галоида 55 (йодида, бромида или хлорида) в стандартных условиях трансметаллирования  $t\text{BuLi}$  и обработкой получаемого металлоорганического реагента подходящей солью меди, такой как (но не ограничиваясь ею) бромид меди или йодид меди. Получаемый органо-купрат добавляют к лактаму (см. Koot et al., *Tetrahedron Lett.*, 1992; 57:1059-1061, для получения хирального лактама 54) в растворителе, таком как ТГФ и т.п. Методика, описанная Koot, *Tetrahedron Lett.*, 1992; 33:7969-7972, иллюстрирует данный способ.

Специалисту в данной области техники понятно, что рациональный выбор *R*- или *S*-первичных галоидов 55 обуславливает получение нужного изомера при  $\text{C5}$  конечной аминокислоты.

Подобным образом могут быть получены следующие соединения:

(3*S*, 5*S*) -3-аминометил-5-метоксигексановая кислота;

(3*S*, 5*S*) -3-аминометил-5-этоксигексановая кислота;

(3*S*, 5*S*) -3-аминометил-5-пропоксигексановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-изопропоксигексановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-трет-бутоксигексановая кислота;

5 (3S, 5S) - 3-аминометил-5-фторметоксигексановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-(2-фторэтокси)гексановая кислота;

10 (3S, 5S) - 3-аминометил-5-(3,3,3-трифторпропокси)гексановая  
кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-феноксигексановая кислота;

15 (3S, 5S) - 3-аминометил-5-(4-хлорфенокси)гексановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-(3-хлорфенокси)гексановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-(2-хлорфенокси)гексановая кислота;

20 (3S, 5S) - 3-аминометил-5-(4-фторфенокси)гексановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-(3-фторфенокси)гексановая кислота;

25 (3S, 5S) - 3-аминометил-5-(2-фторфенокси)гексановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-(4-метоксифенокси)гексановая

кислота;

30 (3S, 5S) - 3-аминометил-5-(3-метоксифенокси)гексановая

кислота;

35 (3S, 5S) - 3-аминометил-5-(2-метоксифенокси)гексановая

кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-(4-нитрофенокси)гексановая кислота;

40 (3S, 5S) - 3-аминометил-5-(3-нитрофенокси)гексановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-(2-нитрофенокси)гексановая кислота;

45 (3S, 5S) - 3-аминометил-5-метил-6-пропоксигексановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-6-изопропокси-5-метилгексановая

кислота;

50 (3S, 5S) - 3-аминометил-6-трет-бутокси-5-метилгексановая

кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-6-фторметокси-5-метилгексановая

кислота;

5 (3S, 5S) - 3-аминометил-6-(2-фторэтокси)-5-метилгексановая

кислота;

10 (3S, 5S) - 3-аминометил-5-метил-6-(3,3,3-

трифторпропокси) гексановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-метил-6-феноксигексановая кислота;

15 (3S, 5S) - 3-аминометил-6-(4-хлорфенокси)-5-метилгексановая

кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-6-(3-хлорфенокси)-5-метилгексановая

20 кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-6-(2-хлорфенокси)-5-метилгексановая

25 кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-6-(4-фторфенокси)-5-метилгексановая

кислота;

30 (3S, 5S) - 3-аминометил-6-(3-фторфенокси)-5-метилгексановая

кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-6-(2-хлорфенокси)-5-метилгексановая

35 кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-6-(4-метоксифенокси)-5-метилгексановая

40 кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-6-(3-метоксифенокси)-5-метилгексановая

кислота;

45 (3S, 5S) - 3-аминометил-6-(2-метоксифенокси)-5-метилгексановая

кислота;

50 (3S, 5S) - 3-аминометил-5-метил-6-(4-

трифторметилфенокси) гексановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-метил- (3-  
трифторметилфенокси) гексановая кислота;

5 (3S, 5S) - 3-аминометил-5-метил-6- (2-  
трифторметилфенокси) гексановая кислота;

10 (3S, 5S) - 3-аминометил-5-метил-6- (4-нитрофенокси) гексановая  
кислота;

15 (3S, 5S) - 3-аминометил-5-метил-6- (3-нитрофенокси) гексановая  
кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-метил-6- (2-нитрофенокси) гексановая  
кислота;

20 (3S, 5S) - 3-аминометил-6-бензилокси-5-метилгексановая  
кислота;

25 (3S, 5R) - 3-аминометил-6-циклопропил-5-метилгексановая  
кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-6-циклобутил-5-метилгексановая  
кислота;

30 (3S, 5R) - 3-аминометил-6-циклопентил-5-метилгексановая  
кислота;

35 (3S, 5R) - 3-аминометил-6-циклогексил-5-метилгексановая  
кислота;

40 (3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилгептановая кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилоктановая кислота;

45 (3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилнонановая кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилдекановая кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилундекановая кислота;

50 (3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилдодекановая кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-5, 7-диметилоктановая кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-5, 9-диметилдекановая кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-5, 10-диметилундекановая кислота;

5 (3S, 5S) - 3-аминометил-5, 6-диметилгептановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5, 6, 6-триметилгептановая кислота;

10 (3S, 5S) - 3-аминометил-5-циклопропилгексановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-6-фтор-5-метилгексановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-7-фтор-5-метилгептановая кислота;

15 (3S, 5R) - 3-аминометил-8-фтор-5-метилоктановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-7, 7, 7-трифтор-5-метилгептановая

кислота;

20 (3S, 5R) - 3-аминометил-8, 8, 8-трифтор-5-метилоктановая

кислота;

25 (3S, 5S) - 3-аминометил-5-метил-6-фенил-гексановая кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-6-(4-хлорфенил)-5-метилгексановая

кислота;

30 (3S, 5S) - 3-аминометил-6-(3-хлорфенил)-5-метилгексановая

кислота;

35 (3S, 5S) - 3-аминометил-6-(2-хлорфенил)-5-метилгексановая

кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-6-(4-метоксифенил)-5-метилгексановая

40 кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-6-(3-метоксифенил)-5-метилгексановая

45 кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-6-(2-метоксифенил)-5-метилгексановая

кислота;

50 (3S, 5S) - 3-аминометил-6-(3-фторфенил)-5-метилгексановая

кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-6-(2-фторфенил)-5-метилгексановая  
кислота;

5 (3S, 5R) - 3-аминометил-5-метил-7-фенилгептановая кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-7-(4-хлорфенил)-5-метилгептановая  
кислота;

10 (3S, 5R) - 3-аминометил-7-(3-хлорфенил)-5-метилгептановая

кислота;

15 (3S, 5R) - 3-аминометил-7-(2-хлорфенил)-5-метилгептановая

кислота;

20 (3S, 5R) - 3-аминометил-7-(4-метоксифенил)-5-метилгептановая

кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-7-(3-метоксифенил)-5-метилгептановая

25 кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-7-(2-метоксифенил)-5-метилгептановая

кислота;

30 (3S, 5R) - 3-аминометил-7-(4-фторфенил)-5-метилгептановая

кислота;

35 (3S, 5R) - 3-аминометил-7-(3-фторфенил)-5-метилгептановая

кислота;

40 (3S, 5R) - 3-аминометил-7-(2-фторфенил)-5-метилгептановая

кислота;

(3S, 5S) - 3-аминометил-5-метилгепт-6-еновая кислота;

45 (3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилокт-7-еновая кислота;

(3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилнон-8-еновая кислота;

(E) - (3S, 5S) - 3-аминометил-5-метилокт-6-еновая кислота;

50 (Z) - (3S, 5S) - 3-аминометил-5-метилокт-6-еновая кислота;

(Z) - (3S, 5S) - 3-аминометил-5-метилнон-6-еновая кислота;

(E) - (3S, 5S) - 3-аминометил-5-метилнон-6-еновая кислота;

(E) - (3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилнон-7-еновая кислота;

5 (Z) - (3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилнон-7-еновая кислота;

(Z) - (3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилдец-7-еновая кислота;

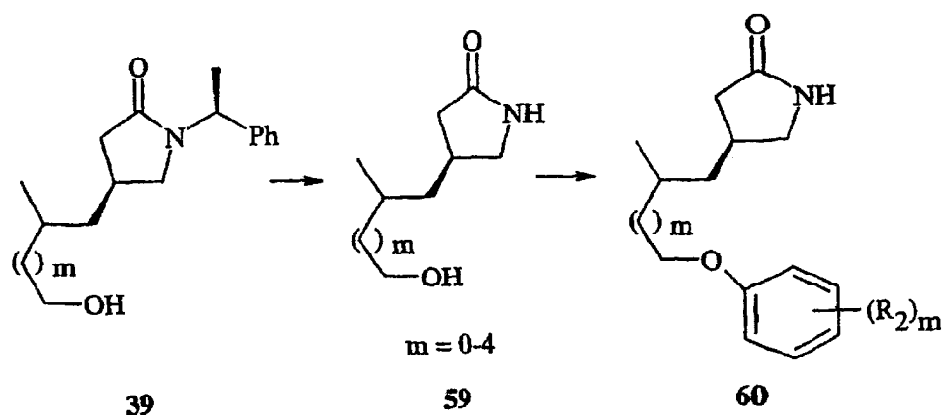
(E) - (3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилундец-7-еновая кислота;

10

Способ 8

15

20



25

30

Соединение структуры 60 может быть получено из соединения 59 путем обработки соответствующим замещенным фенолом (включая сам фенол) в условиях, описанных Mitsunobu, *Synthesis*, 1981:1.

35

Соединение структуры 59 может быть получено из соединения структуры 39 обработкой натрием или металлическим литием и т.п. в аммиаке. Взаимодействие предпочтительно осуществляют с металлическим натрием в аммиаке.

40

Прямой гидролиз соединения 60 позволяет получить желаемую аминокислоту, либо может быть использован гидролиз защищенного Вос лактама.

45

Подобным образом могут быть получены следующие соединения:

(3S) - 3-аминометил-5-метил-7-феноксигептановая кислота;

50

(3S) - 3-аминометил-7-(4-хлорфенокси)-5-метилгептановая кислота;

(3S) -3-аминометил-7-(3-хлорфенокси) -5-метилгептановая  
кислота;

5 (3S) -3-аминометил-7-(2-хлорфенокси) -5-метилгептановая  
кислота;

10 (3S) -3-аминометил-7-(4-фторфенокси) -5-метилгептановая  
кислота;

15 (3S) -3-аминометил-7-(3-фторфенокси) -5-метилгептановая  
кислота;

(3S) -3-аминометил-7-(2-фторфенокси) -5-метилгептановая  
кислота;

20 (3S) -3-аминометил-7-(4-метоксифенокси) -5-метилгептановая  
кислота;

25 (3S) -3-аминометил-7-(3-метоксифенокси) -5-метилгептановая  
кислота;

(3S) -3-аминометил-7-(2-метоксифенокси) -5-метилгептановая  
кислота;

30 (3S) -3-аминометил-5-метил-7-(4-трифторметилфенокси) -  
гептановая кислота;

35 (3S) -3-аминометил-5-метил-7-(3-трифторметилфенокси) -  
гептановая кислота;

40 (3S) -3-аминометил-5-метил-7-(2-трифторметилфенокси) -  
гептановая кислота;

45 (3S) -3-аминометил-5-метил-7-(4-нитрофенокси) гептановая  
кислота;

(3S) -3-аминометил-5-метил-7-(3-нитрофенокси) гептановая  
кислота;

50 (3S) -3-аминометил-5-метил-7-(2-нитрофенокси) гептановая

кислота;

(3S) -3-аминометил-6-(3-хлорфенокси)-5-метилгексановая

5  
кислота;

(3S) -3-аминометил-6-(2-хлорфенокси)-5-метилгексановая

кислота;

10

(3S) -3-аминометил-6-(4-фторфенокси)-5-метилгексановая

кислота;

15

(3S) -3-аминометил-6-(3-фторфенокси)-5-метилгексановая

кислота;

(3S) -3-аминометил-6-(2-фторфенокси)-5-метилгексановая

20

кислота;

(3S) -3-аминометил-6-(4-метоксифенокси)-5-метилгексановая

кислота;

25

(3S) -3-аминометил-6-(3-метоксифенокси)-5-метилгексановая

кислота;

30

(3S) -3-аминометил-6-(2-метоксифенокси)-5-метилгексановая

кислота;

(3S) -3-аминометил-5-метил-6-(4-

35

трифторметилфенокси) гексановая кислота;

(3S) -3-аминометил-5-метил-6-(3-

40

трифторметилфенокси) гексановая кислота;

(3S) -3-аминометил-5-метил-6-(2-

трифторметилфенокси) гексановая кислота;

45

(3S) -3-аминометил-5-метил-6-(4-нитрофенокси) гексановая

кислота;

50

(3S) -3-аминометил-5-метил-6-(3-нитрофенокси) гексановая

кислота;

(3S)-3-аминометил-5-метил-6-(2-нитрофенокси)гексановая кислота;

5 (3S)-3-аминометил-5-метил-6-феноксигексановая кислота; и

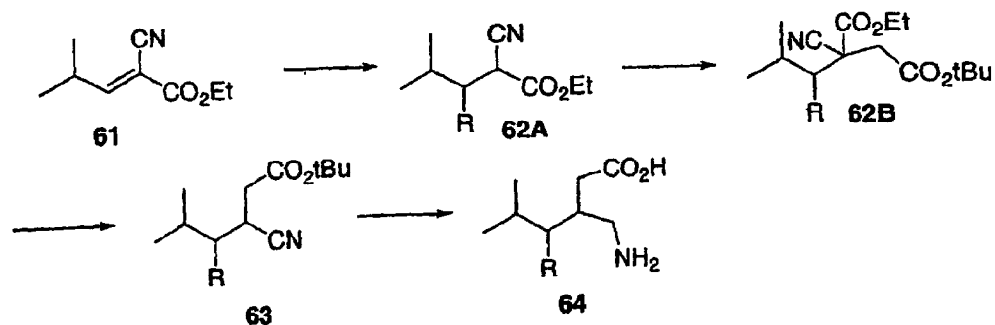
(3S)-3-аминометил-6-(4-хлорфенокси)-5-метилгексановая кислота.

10

Способ 9

Синтез C-4 замещенных аналогов

15



20

25

Соединение структуры 64 может быть получено из соединения структуры 63 путем обработки соединения 63 водородом при давлении 50 фунтов на кв. дюйм в присутствии катализатора, такого как никель Ренея, в присутствии основания, такого как триэтиламин, в органическом растворе, например, метаноле. Затем полученный продукт обрабатывают водной кислотой, такой как 6N HCl, при температуре между комнатной температурой и температурой дефлегмации. Полученная смесь может быть подвергнута ионообменной хроматографии для выделения продукта 64.

30

35

40

Соединение структуры 63 может быть получено из соединения структуры 62B в результате обработки соответствующим основанием, таким как, но не ограничиваясь им, гидрид натрия, н-бутиллитий и т.п., а также алкилирующим реагентом, таким как т-бутилбромацетат или бензилбромацетат, в растворителе, таком как

50

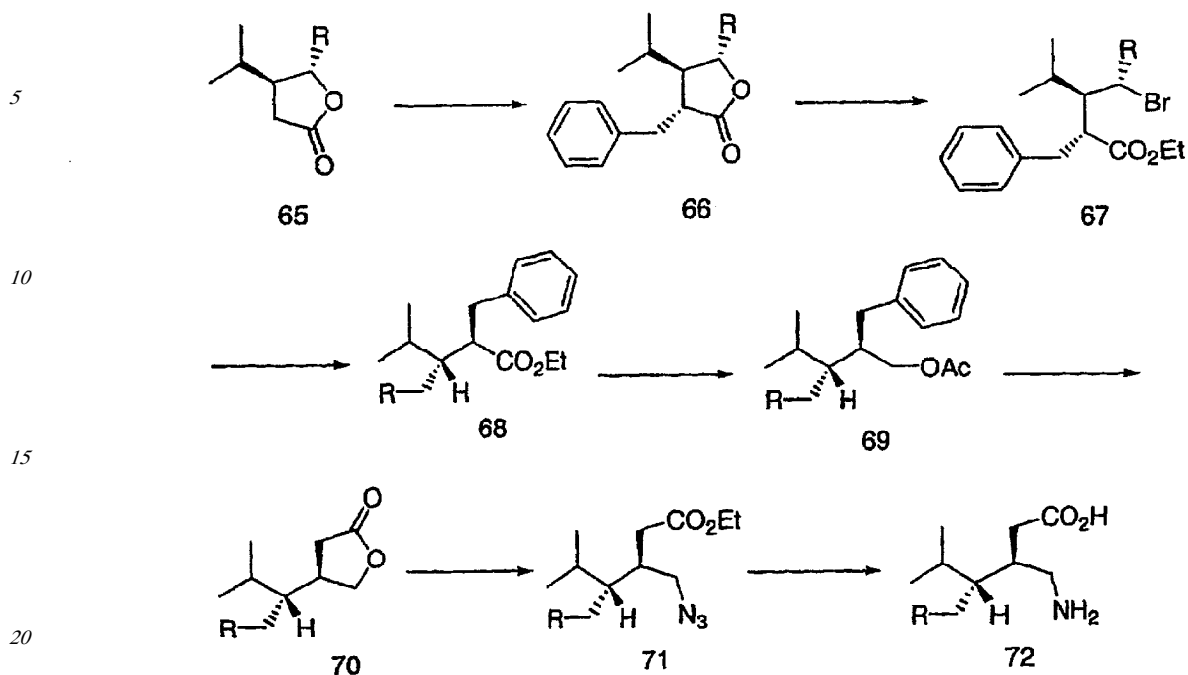
ДМСО или ТГФ и т.п. Взаимодействие предпочтительно осуществляют  
путем обработки раствора соединения структуры 62В в ТГФ гидридом  
натрия и алкенирования полученного аниона т-бутилбромацетатом.

Соединение структуры 62В может быть получено из соединения  
структуры 62А путем обработки хлоридом натрия в растворителе,  
таким как водный ДМСО, при температуре между 50°С и температурой  
дефлегмации.

Соединение структуры 62А может быть получено из соединения  
структуры 61 путем обработки соответствующим металлическим  
галоидалкилом, таким как алкиллитий или магнийорганический  
галоид, в растворителе, таком как ТГФ или простой эфир, в  
присутствии соли меди, такой как, но не ограничиваясь им, йодид  
меди, диметилсульфид бромида меди. В качестве альтернативы,  
взаимодействие может быть осуществлено путем обработки нитрила в  
растворителе, таком как простой эфир, хлоридом алкилмагния при  
комнатной или более низкой температуре.

Соединение 61 может быть получено в соответствии с  
известными по литературе методиками между конденсацией  
изобутилальдегида и метилцианоацетата.

## Способ 10: Замещение С-4



3-Замещенные аналоги GABA 72 с двумя разветвлениями могут быть получены в две стадии из азида 71 в результате гидрогенизации азида 71 в присутствии катализатора из благородных металлов, такого как 5% палладий на угле, и гидролиза полученного лактама сильной кислотой, такой как  $\text{HCl}$ , при дефлегмации. Затем конечный продукт 72 может быть выделен при помощи ионообменной хроматографии.

Соединение 71 может быть получено в две стадии путем обработки лактона, такого как соединение 70,  $\text{NBr}$  в растворе, таком как этанол, при температуре, например,  $0^\circ\text{C}$ , и взаимодействия полученного бромида с азидом натрия в растворителе, таком как диметилсульфоксид, при температуре от  $10^\circ\text{C}$  до  $80^\circ\text{C}$ .

Лактон 70 может быть получен в две стадии путем окисления

соединения, такого как 69, оксидантом, таким как периодат натрия, в присутствии каталитического количества трихлорида рутения в растворителе, таком как ацетонитрил, при температуре от 0°C до 100°C и последующей обработки получаемого соединения карбонатом калия в метаноле при температуре от 25°C до 70°C, а затем обработки кислотой, такой как п-толуолсульфоновая кислота, в растворителе, таком как ТГФ при дефлегмации или в присутствии водной кислоты, такой как HCl в воде при температуре окружающей среды.

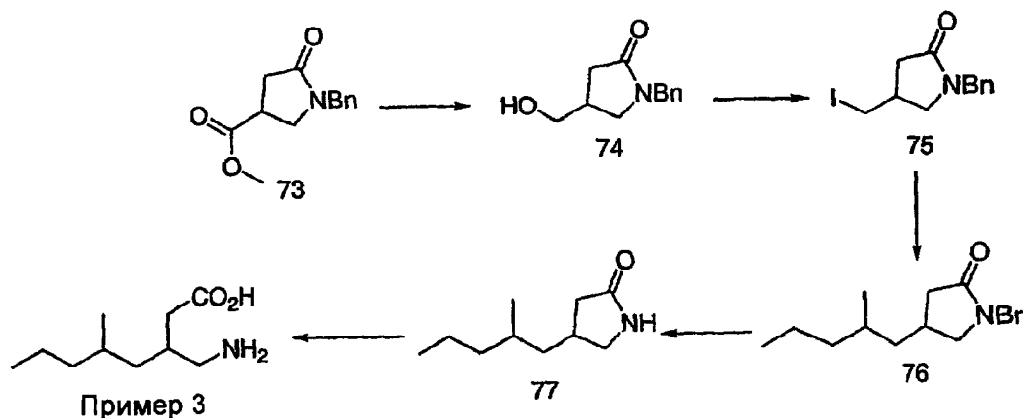
Соединение, такое как соединение 69, может быть получено восстановлением соединения, такого как соединение 68, восстанавливающим гидрид агентом, таким как литийалюминийгидрид в растворителе, таком как простой эфир или ТГФ, взаимодействием полученного спирта с ацилирующим агентом, таким как уксусный ангидрид, в присутствии основания, такого как триэтиламин или пиридин и т.п.

Соединения структуры 68 могут быть получены в результате взаимодействия соединения, такого как соединение 67, с водородом при давлении приблизительно 50 фунтов на кв. дюйм в присутствии катализатора из благородного металла, такого как 5% палладий на угле, в растворителе, таком как этанол. Соединение формулы 67 может быть получено взаимодействием соединения структуры 66 с раствором этанола, насыщенного газообразным бромидом водорода. Соединение, такое как соединение 66, может быть получено из соединения, такого как соединение 65, путем его обработки сильным основанием, таким как диизопропиламин лития, в растворителе, таком как ТГФ, при температуре, такой как -78°C, и

взаимодействия полученного аниона с соединением, таким как бензилбромид или бензилоидид. Соединения структуры 66 (R=H или низший алкил) могут быть получены в оптической форме способами, известными из литературы (Davies, *J. Org. Chem.*, 1999; 64(23):8501-8508; Koch *J. Org. Chem.*, 1993; 58(10):2725-37; Afonso, *Tetrahedron*, 1993; 49(20):4283-92; Bertus, *Tetrahedron, Asymmetry* 1999; 10(7):1369-1380; Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992; 114(20):7652-60).

### Конкретные примеры

#### Пример 3: Синтез 3-аминометил-5-метилоктановой кислоты



#### 1-Бензил-4-гидроксиметил-пирролидин-2-он 74

К раствору метил-1-бензил-5-оксо-3-пирролидинкарбоксилата 73 (32,0 г, 0,137 моль) (см. Zoretic et al, *J. Org. Chem.*, 1980; 45:810-814 для общего способа синтеза) добавляют боргидрид натрия (8,0 г, 0,211 моль) в 1,2-диметоксиэтаноле (600 мл) и подвергают дефлегмации в течении 19 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 200 мл воды. Реакционную смесь гасят 1М лимонной кислотой и концентрируют при пониженном давлении. Остаток экстрагируют дихлорметаном, сушат над сульфатом магния и выпаривают досуха, получая 17,47 г, 62%

спирта 74 в виде прозрачного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30 (м, 5H), 4,38 (д, 1H,  $J=14,7$ ), 4,46 (д, 1H,  $J=14,7$ ), 3,56 (м, 2H), 3,36 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 2,52 (м, 2H), 2,26 (м, 1H). МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 207 [ $M+2H$ , 66%]. ИК (KBr) 3345, 2946, 2866, 1651, 1445, 1025, 737 и 698  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 1-Бензил-4-йодметилпирролидин-2-он 75

К лактаму спирта 74 (11,18 г, 0,056 моль) в 210 мл толуола добавляют по очереди трифенилфосфин (20,0 г, 0,076 моль), имидазол (10,8 г, 0,159 моль) и йод (19,0 г, 0,075 моль). После перемешивания суспензии в течение 1,5 часов надосадочный слой выливают в другую колбу. Клейкий желтый остаток дважды промывают эфиром и растворы объединяют. Растворитель выпаривают, а остаток подвергают хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 1:1 ацетоном/гексаном для получения 7,92 г, 46% йодлактама 75 в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25 (м, 5H), 4,38 (д, 1H,  $J=14,6$ ), 4,46 (д, 1H,  $J=14,6$ ), 3,38 (дд, 1H,  $J=7,8$  2,2), 3,20 (дд, 1H,  $J=5,6$  и 4,4), 3,12 (дд, 1H,  $J=7,3$  и 2,4), 2,96 (дд, 1H,  $J=5,8$  и 4,4), 2,60 (м, 2H), 2,22 (дд, 1H,  $J=10,5$  и 9,7). МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 224 [ $M-H-Vn$ , 94%], 317 [ $M+2H$ , 64%]. ИК 3027, 2917, 1688, 1438, 1267 и 701  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 1-Бензил-4-(2-метилпентил)пирролидин-2-он 76

К суспензии опилок магния (0,50 г, 0,021 моль) в 15 мл сухого ТГФ в атмосфере азота добавляют кристалл йода и 2-бромпентан (2,88 г, 0,019 моль). После экзотермической реакции, которую периодически охлаждают на ледяной бане, реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. При температуре  $0^\circ\text{C}$  добавляют восемь миллилитров  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$

(полученного из 84 мг LiCl и 134 мг CuCl<sub>2</sub> в 10 мл сухого ТГФ) с последующим добавлением по каплям 1-бензил-4-йодметилпирролидин-2-она 75 в 15 мл сухого ТГФ, и получаемой суспензии дают возможность перемешиваться при 0°C в течение 3 часов. Перемешивание продолжают при комнатной температуре в течение 1 часа до гашения насыщенным раствором хлоридом аммония. Для растворения полученного остатка добавляют воду, а затем раствор экстрагируют простым эфиром и сушат над сульфатом магния. Раствор выпаривают в вакууме, а остаток подвергают хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 1:1 ацетоном/гексаном для получения 1,13 г, 69% 1-бензил-4-(2-метилпентил)пиррилидин-2-она 76. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (м, 5H), 4,44 (м, 2H), 3,32 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,30 (м, 6H), 1,10 (м, 1H), 0,90 (м, 6H). МС, m/z (относительная интенсивность): 261 [M+2H, 100%], 301 [M-H+CH<sub>3</sub>CN, 82%], 260 [M+H, 72%].

#### 4-(2-Метилпентил)пиррилидин-2-он 77

250-мл 3-х горлую колбу, оснащенную конденсатором сухого льда, охлаждают до -78°C. В колбу конденсируют аммиак (80 мл) и добавляют 1-бензил-4-(2-метилпентил)пирролидин-2-он 76 (1,67 г, 0,006 моль) в 15 мл ТГФ. Добавляют свежеразрубленные шарики натрия до появления глубокого синего цвета. Удаляют охлаждающую баню и реакционную смесь перемешивают при дефлегмации (-33°C) в течение 1 часа. Реакционную смесь гасят хлоридом аммония и избытку аммиака дают возможность испариться. Получаемый остаток растворяют в воде, экстрагируют дихлорметаном и сушат над сульфатом магния. В результате выпаривания растворителя с последующей хроматографией на диоксиде кремния с элюированием

1:1 ацетоном/гексаном получают 0,94 г, 86% 4-(2-метил-пентил)-  
пирролидин-2-он 77.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,25 (ш, 5H), 3,44 (м, 1H),  
5 2,95 (м, 1H), 2,54 (м, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 1,30 (м,  
6H), 0,80 (м, 6H). МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 212  
[ $\text{M}+2\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$ , 100%], 171 [ $\text{M}+2\text{H}$ , 72%], 170 [ $\text{M}+1\text{H}$ , 65%].

10

### 3-Аминометил-5-метилоктановая кислота (Пример 3)

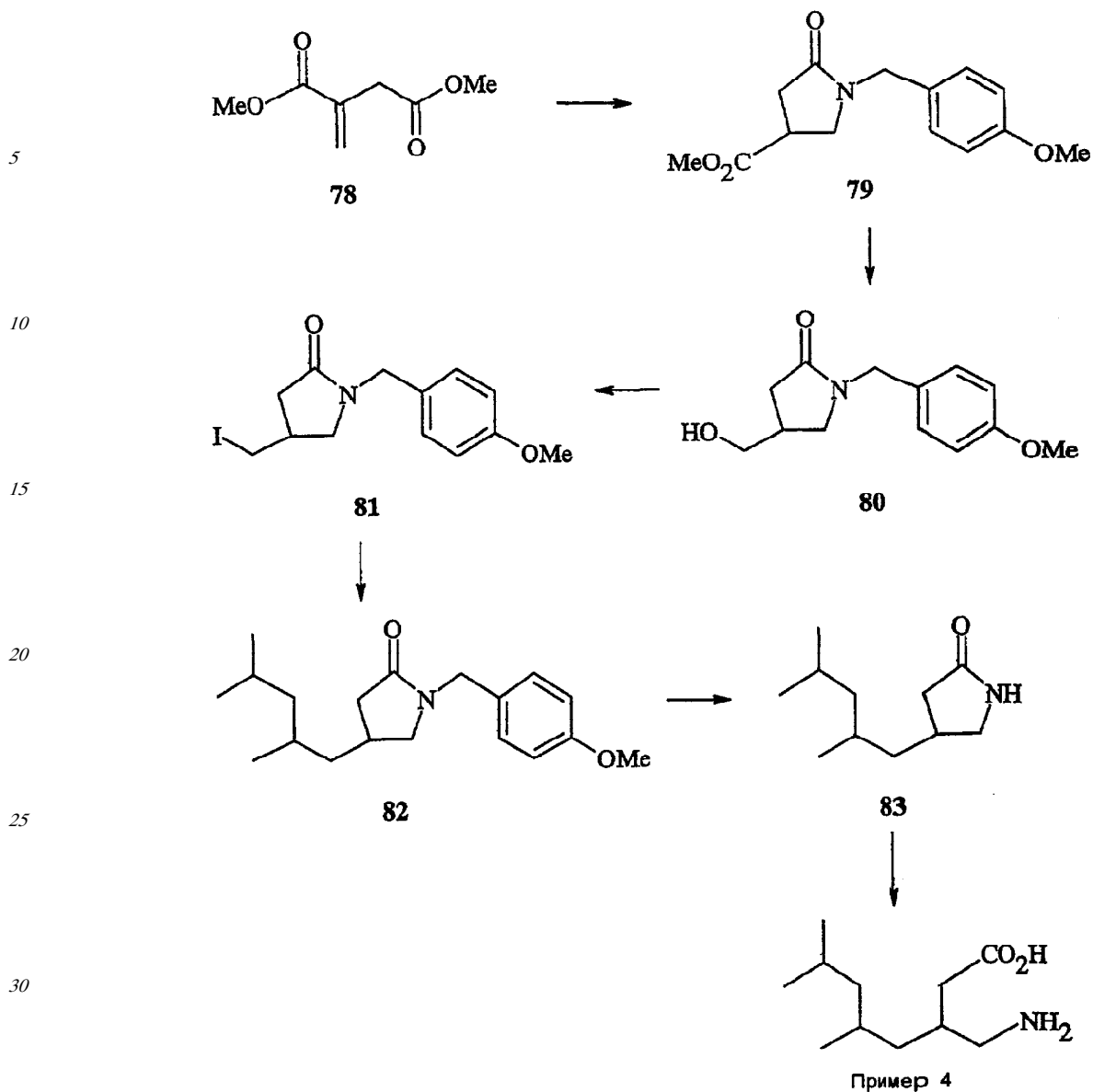
4-(2-Метилпентил)пирролидин-2-он 77 (0,94 г, 0,007 моль)  
15 растворяют в 70 мл 6N HCl и подвергают дефлегмации в течение 20  
часов. Раствор упаривают в вакууме, а водный раствор остатка  
наносят на ионообменную смолу Dowex 50WX 8-100 (сильно  
20 кислотную), промытую водой марки ВЭЖХ. Колонку элюируют сначала  
водой до тех пор, пока элюент не приобретет постоянный pH, а  
затем 5% раствором гидроксида аммония. Фракции гидроксида  
25 аммония выпаривают и подвергают азеотропии с толуолом. Белое  
твердое вещество промывают ацетоном, фильтруют и сушат в  
30 вакуумной печи в течение 24 часов, получая аминокислоту, 0,61 г,  
59%.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,00 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 2,48 (м, 1H),  
2,30 (м, 1H), 2,14 (ш.м, 1H), 1,60 (ш.м, 1H), 1,38 (м, 4H), 1,18  
35 (м, 2H), 0,60 (м, 6H). МС,  $m/z$  (относительная интенсивность):  
188 [ $\text{M}+\text{H}$ , 100%].

40

Пример 4: синтез 3-аминометил-5,7-диметилоктановой кислоты

45

50



35 **Метилловый эфир 1-(4-метоксибензил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты 79**

40 К 4-метоксибензиламину (42 г, 0,306 моль) в метаноле (40 мл) при температуре 0°C добавляют диметилитаконат (48 г, 0,306 моль) в метаноле (13 мл). Раствор перемешивают при комнатной

45 температуре в течение 4 дней. К раствору добавляют 1н HCl с последующим добавлением простого эфира. Два слоя разделяют, а водную фазу экстрагируют простым эфиром. Объединенные

50 органические фазы сушат (MgSO<sub>4</sub>). После фильтрации агента для

сушки желательный продукт 79 выпадает из раствора в осадок, который собирают и сушат в вакууме. 23,26 г, 29%. МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 264 [М+Н, 100%]. Анализ. Вычислено для  $C_{14}H_{17}N_1O_4$ : С, 63,87; Н, 6,51; N, 5,32. Найдено: С, 63,96; Н, 6,55; N, 5,29.

#### 4-Гидроксиметил-1-(4-метоксибензил)пирролидин-2-он 80

NaBH<sub>4</sub> (15 г, 0,081 моль) при комнатной температуре добавляют частями к простому эфиру 79 в этаноле (600 мл). Через 4,5 часа к реакционному раствору осторожно добавляют воду (~200 мл) и раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученное твердое вещество удаляют фильтрацией, а фильтрат концентрируют, получая спирт 80 в виде масла. 15,33 г, 81%. МС  $m/z$  (относительная интенсивность): 235 [М+Н, 100%].

#### 4-Йодметил-1-(4-метоксибензил)пирролидин-2-он 81

К спирту 80 (12,9 г, 0,055 моль) в PhMe добавляют трифенилфосфин (20 г, 0,077 моль), имидазол (10,8 г, 0,16 моль) и йод (19 г, 0,075 моль). Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. Добавляют насыщенный водный раствор тиосульфата натрия и два слоя разделяют. Водную фазу экстрагируют простым эфиром, а объединенные органические фазы промывают насыщенным солевым раствором, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют. Остаток подвергают флэш-хроматографии (от 6:1 до 4:1 толуола/ацетона), получая йодид 81 в виде масла. 11,9 г, 63%. МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 346 [М+Н, 100%].

#### 4-(2,4-Диметилпентил)-1-(4-метоксибензил)пирролидин-2-он 82

Применяют методику, аналогичную методике получения 1-бензил-4-(2-метилпентил)пирролидин-2-она 76, для получения

4-(2,4-диметилпентил)-1-(4-метоксибензил)пирролидин-2-он в виде масла. 1,22 г, 29%. МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 304 [M+H, 100%].

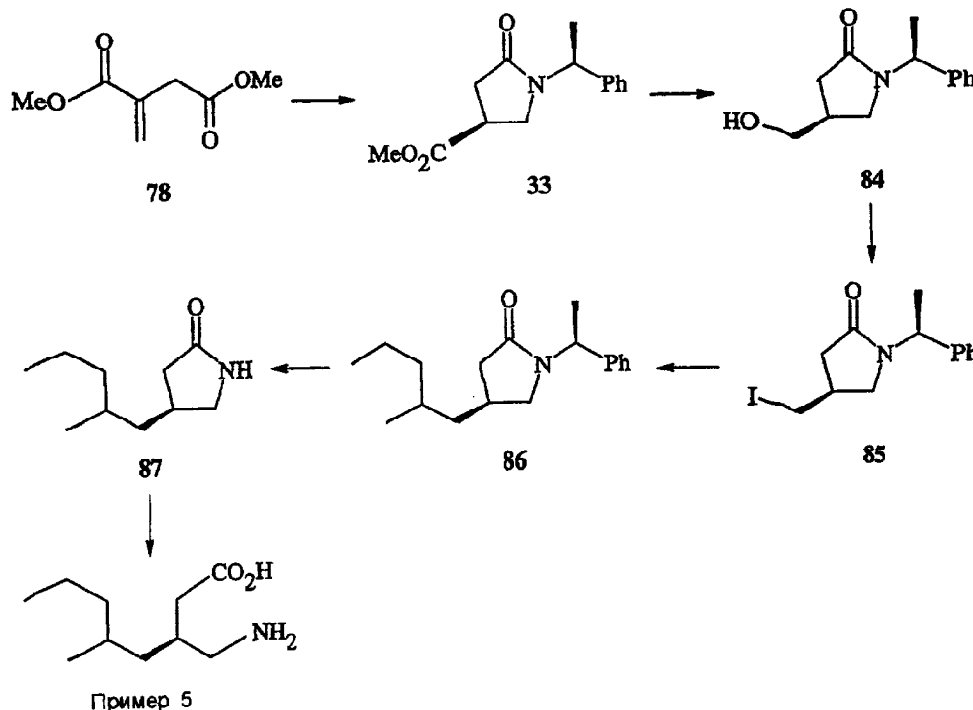
#### 4-(2,4-Диметил-пентил)пирролидин-2-он 83

К лактаму (1,17 г, 3,86 ммоль) в MeCN (20 мл) при температуре 0°C добавляют нитрат аммония (4,2 г, 7,7 ммоль) в H<sub>2</sub>O (10 мл). Через 50 минут добавляют следующую порцию нитрата церия аммония (2,1 г, 3,86 ммоль), и через час смесь абсорбируют на диоксиде кремния и подвергают флэш-хроматографии, получая масло. МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 183 [M+H, 100%].

#### 3-Аминометил-5,7-диметилоктановая кислота (Пример 4)

Применяют методику, аналогичную методике получения 3-аминометил-5-метилоктановой кислоты (пример 3), для получения аминокислоты в виде твердого вещества. МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 202 [M+H, 100%].

#### Пример 5: Синтез (S)-3-аминометил-5-метилоктановой кислоты



#### (S)-4-Гидроксиметил-1-((S)-1-фенилэтил)пирролидин-2-он 84

К сложному эфиру 33 (49 г, 0,198 моль) в EtOH (600 мл) добавляют боргидрид натрия (22 г, 0,595 моль). Через 7 часов  
осторожно добавляют 1M лимонную кислоту, после прекращения  
бурного выделения газа добавляют воду для полного гашения  
реакционной смеси. Этанол удаляют при пониженном давлении и  
добавляют этиловый ацетат. Полученные два слоя разделяют, водную  
фазу экстрагируют EtOAc, а объединенные органические фазы сушат  
(MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют, получая тяжелое масло. МС, m/z  
(относительная интенсивность): [M+H, 100%].

**(S) -4 -Йодметил-1-((S) -пентилэтил) пирролидин-2-он 85**

Применяют методику, подобную йодированию соединения 80, для  
получения йодида 85 в виде масла. 35,2 г, 56%. Анализ. Вычислено  
для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>I<sub>1</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: C, 47,43; H, 4,90; N, 4,25. Найдено: C, 47,41; H,  
4,83; N, 4,17.

**4 - (2-Метилпентил) -1- (S) -пентилэтил) пирролидин-2-он 86**

Применяют методику, подобную методике получения 1-бензил-4-  
(2-метил-пентил) пирролидин-2-она 76, для получения 2,71 г, 81,0%  
соединения 86 в виде масла. МС, m/z (относительная  
интенсивность): 274 [M+H, 100%], 315 [M+H+CH<sub>3</sub>CN, 65%].

**(S) -4 - (2-Метилпентил) пирролидин-2-он 87**

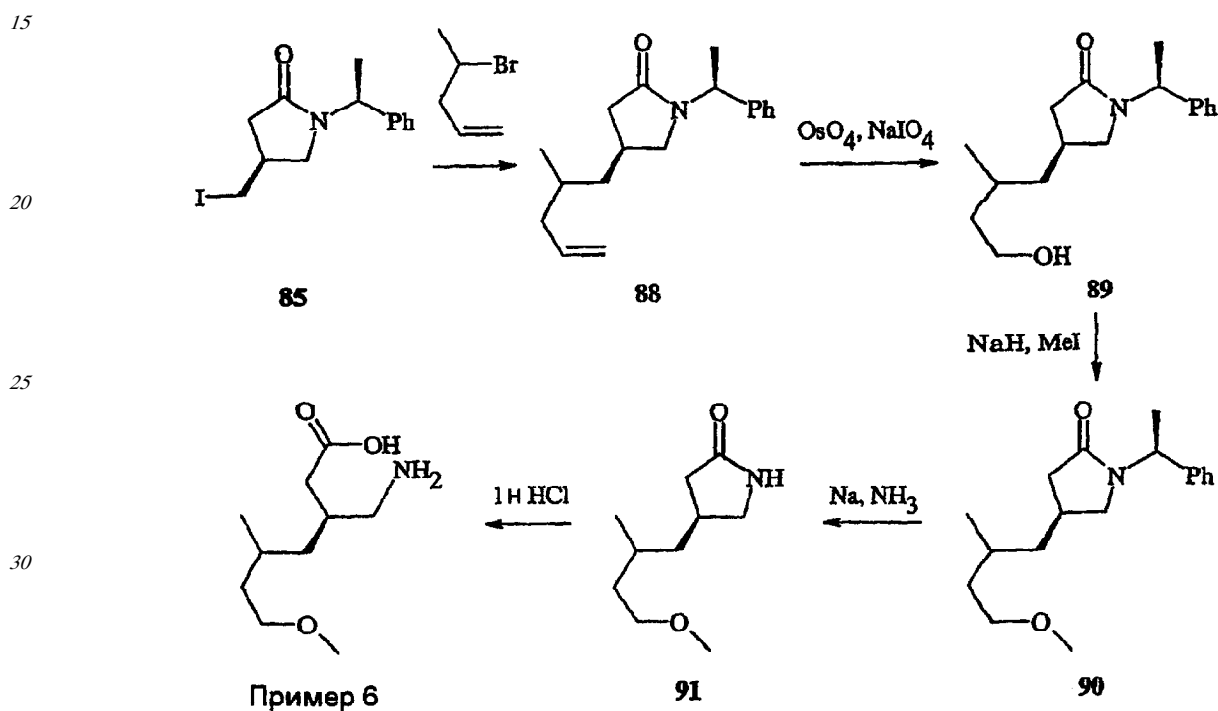
Применяют методику, подобную методике получения 4-(2-метил-  
пентил) пирролидин-2-она 77, для получения 1,14 г, 72,8%  
соединения 87 в виде масла. МС, m/z (относительная  
интенсивность): 170 [M+H, 10%], 211 [M+H+CH<sub>3</sub>CN, 90%].

**Пример 5: (S) -3-аминометил-5-метилоктановая кислота**

Применяют методику, подобную методике получения  
3-аминометил-5-метилоктановой кислоты (пример 3), для получения

аминокислоты (пример 5) 0,88 г, 74,3%.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,95 (м, 1H), 2,80 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 2,05 (ш.м, 1H), 1,50 (ш.м, 1H), 1,30 (м, 4H), 1,10 (м, 2H), 0,90 (м, 6H). МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 188 [ $\text{M}+1\text{H}$ , 100%], 186 [ $\text{M}-1\text{H}$ , 100%], 229 [ $\text{M}+1\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$ , 30%].

Пример 6: Синтез (S)-3-аминометил-7-метокси-5-метилгептановой кислоты



(S)-4-(2-Метилпент-4-енил)-1-((S)-1-фенилэтил)пирролидин-2-он 88

Применяют методику, подобную методике получения 1-бензил-4-(2-метил-пентил)пирролидин-2-она 76, для получения аддукта 88 в виде масла. 6 г, 74%. МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 272 [ $\text{M}+\text{H}$ , 100%].

(S)-4-(4-Гидрокси-2-метилбутил)-1-((S)-1-фенилэтил)пирролидин-2-он 89

К алкену 88 (5,8 г, 0,021 моль) в ТГФ/Н<sub>2</sub>O (3:1, 100 мл) добавляют OsO<sub>4</sub> (2 мл 4% водного раствора в t-BuOH). Через 1 час добавляют периодат натрия (11,4 г, 0,053 моль). Через 2 часа суспензию фильтруют, и твердые вещества промывают дихлорметаном. Фильтрат концентрируют, а остаток подвергают азеотропии с толуолом. Остаток растворяют в этаноле и добавляют боргидрид натрия (2,5 г). Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют 1н лимонную кислоту и смесь разбавляют простым эфиром. Полученные два слоя разделяют, а водную фазу экстрагируют простым эфиром и объединенные органические вещества сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют. Остаток подвергают флэш-хроматографии (1:1 гексан/EtOAc), получая масло. 4,2 г, 73%. МС, m/z (относительная интенсивность): 276 [M+H, 100%].

**(S) -4- (4-Метокси-2-метил-бутил) -1- ((S) -1-фенил-этил) - пирролидин-2-он 90**

К спирту 89 (2 г, 7,66 ммоль) в ДМСО (60 мл) при комнатной температуре добавляют NaN (368 мг, 60% в масле). Через 30 минут добавляют метилйодид (1,08 г, 7,66 ммоль) и раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, после чего реакционную смесь разбавляют водой (500 мл). Раствор экстрагируют простым эфиром, а объединенные органические экстракты сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют. Остаток подвергают флэш-хроматографии (от 90% до 50% гексана/ацетона), получая продукт 90 в виде масла (1,1 г, 52%). МС m/z 290 (M+H, 100%).

**(S) -4- (4-Метокси-2-метил-бутил) пирролидин-2-он 91**

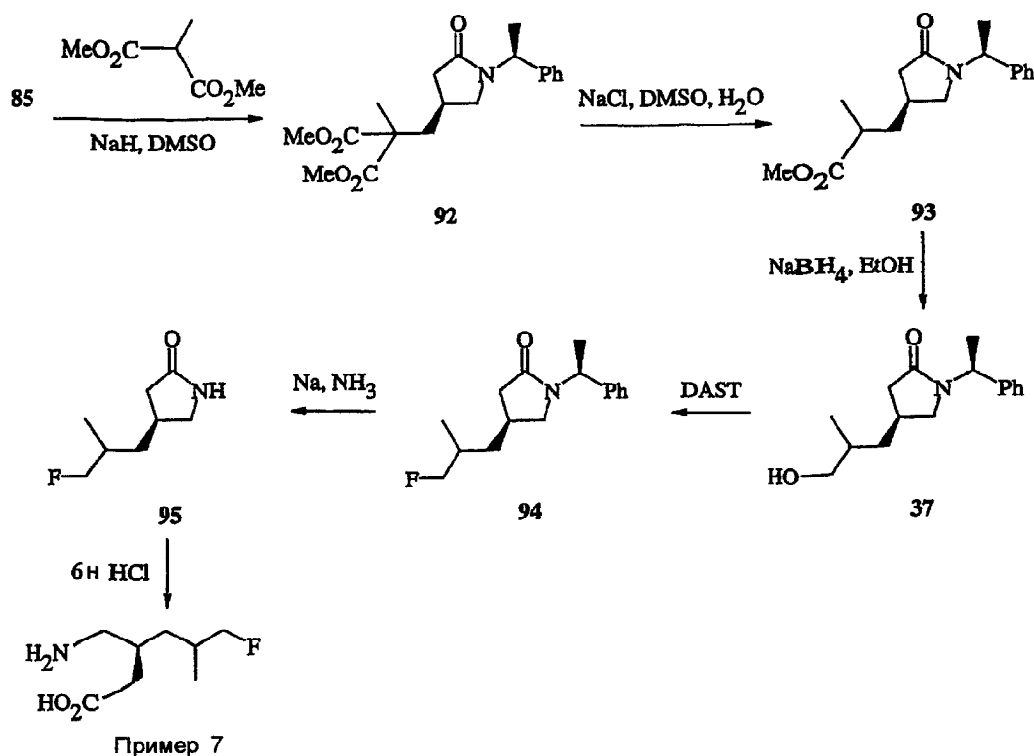
Применяют методику, подобную методике синтеза 4-(2-метилпентил) пирролидин-2-она 77, для получения лактама 91 в виде

масла. MS  $m/z$  186 (M+H, 100%).

Пример 6: **(S)-3-аминометил-7-метокси-5-метилгептановая кислота**

Применяют методику, подобную методике синтеза соединения из примера 3. Полученную аминокислоту, выделенную при помощи ионообменной хроматографии, подвергают перекристаллизации из метанола/этилацетата, получая соединение из примера 6 в виде твердого белого вещества. MS  $m/z$  204 (M+H, 100%). Анализ. Вычислено для  $C_{10}H_{21}N_1O_3$ : C, 59,09; H, 10,41; N, 6,89. Найдено: C, 58,71; H, 10,21; N, 6,67.

Пример 7: **Синтез (S)-3-аминометил-6-фтор-5-метилгексановой кислоты**



**Диметилловый эфир 2-метил-2-[(S)-5-оксо-1-((S)-1-фенилэтил)пирролидин-3-илметил]малоновой кислоты 92**

К диметилметилмалонату (1,06 г, 7,29 ммоль) в ДМСО (7 мл)

при комнатной температуре добавляют NaN (291 мг 60% дисперсии в масле). По окончании бурного выделения газа добавляют лактам 85 (2 г, 7,29 моль) в ДМСО (5 мл). Через 1 час добавляют воду, и водный раствор экстрагируют простым эфиром. Объединенные органические экстракты сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют. Остаток подвергают флэш-хроматографии (1:1 гексан/ацетон), получая продукт в виде масла (1,7 г, 81%). МС m/z 348 (M+N, 100%).

**Метилловый эфир 2-метил-3-[(S)-5-оксо-1-((S)-1-фенилэтил)пирролидин-3-ил]пропионовой кислоты 93**

Сложный эфир 92 (483 мг, 1,4 ммоль), NaCl (104 мг, 1,8 ммоль), воду (105 мкл) и ДМСО (5 мл) нагревают до дефлегмации в течение 2 часов. Раствор охлаждают до комнатной температуры, добавляют воду, а водный раствор экстрагируют простым эфиром. Объединенные органические экстракты сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют. Остаток подвергают флэш-хроматографии (от 80% до 66% гексана/ацетона), получая продукт в виде масла (160 мг, 40%). МС m/z 290 (M+N, 100%).

**(S)-4-(3-Гидрокси-2-метилпропил)-1-((S)-1-фенилэтил)пирролидин-2-он 37**

К сложному эфиру 93 (4,82 г, 0,017 моль) в EtOH (100 мл) добавляют NaBH<sub>4</sub> (3,7 г, 0,10 моль) и смесь нагревают до дефлегмации в течение 2,5 часов. Раствор охлаждают до 0°C и осторожно добавляют 1М лимонную кислоту с последующим добавлением воды. Раствор концентрируют до половины объема и экстрагируют простым эфиром. Объединенные органические экстракты сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют. Остаток подвергают флэш-хроматографии (1:1 гексан/ацетон), получая продукт в виде масла

(2,6 г, 59%). МС  $m/z$  262 (M+H, 100%).

**(S)-4-(3-фтор-2-метилпропил)-1-((S)-1-фенилэтил)пирролидин-**

5 **2-он 94**

К ДАСТ (1 г, 6,2 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) при температуре  
-78°C добавляют спирт 37 в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Через 1 час при  
10 температуре -78°C раствор нагревают до комнатной температуры.  
Через 7 часов раствор осторожно гасят насыщенным водным  
15 раствором бикарбоната натрия и два слоя разделяют. Органическую  
фазу сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют. Остаток подвергают флэш-  
хроматографии (от 90% до 66% гексана/ацетона), получая продукт в  
20 виде масла (600 мг, 37%). МС  $m/z$  264 (M+H, 100%).

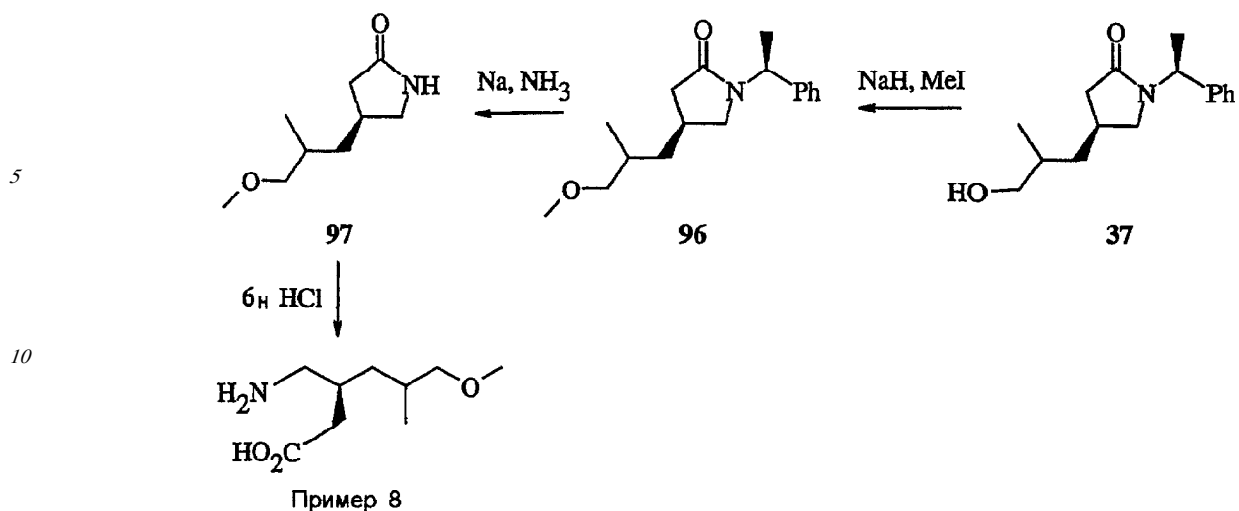
**(S)-4-(3-фтор-2-метилпропил)пирролидин-2-он 95**

25 Применяют методику, подобную методике получения 4-(2-метил-  
пентил)пирролидин-2-она 77, для получения лактама в виде масла  
(242 мг, 68%). МС  $m/z$  159 (M, 100%).

30 Пример 7: **(S)-3-аминометил-6-фтор-5-метилгексановая кислота**

Повторяют методику, подобную методике синтеза соединения из  
примера 3. Полученную аминокислоту, выделенную в результате  
35 ионообменной хроматографии, подвергают перекристаллизации из  
метанола/этилацетата для получения соединения из примера 7 в  
виде твердого белого вещества. МС  $m/z$  177 (M, 100%). Анализ.  
40 Вычислено для  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{F}_1\text{N}_1\text{O}_2 \cdot 0,02 \text{ H}_2\text{O}$ : С, 54,11; Н, 9,10; N, 7,89.  
Найдено: С, 53,75; Н, 9,24; N, 7,72.

45 Пример 8: **Синтез (S)-3-аминометил-6-метокси-5-  
метилгексановой кислоты**



**(S)-4-(3-Метокси-2-метилпропил)-1-((S)-1-фенилэтил) пирролидин-2-он 96**

20 Применяют методику, подобную методике синтеза (S)-4-(4-метокси-2-метилбутил)-1-((S)-1-фенилэтил) пирролидин-2-она 90, для получения простого эфира 96 в виде масла (90 мг, 37%). МС  $m/z$  276 (M+H, 100%).

**(S)-4-(3-Метокси-2-метилпропил) пирролидин-2-он 97**

30 Применяют методику, подобную методике синтеза 4-(2-метилпентил) пирролидин-2-она 77, для получения соединения 97 в виде масла (760 мг, 93%). МС  $m/z$  171 (M+H, 100%).

35 **Пример 8: (S)-3-аминометил-6-метокси-5-метилгексановая кислота**

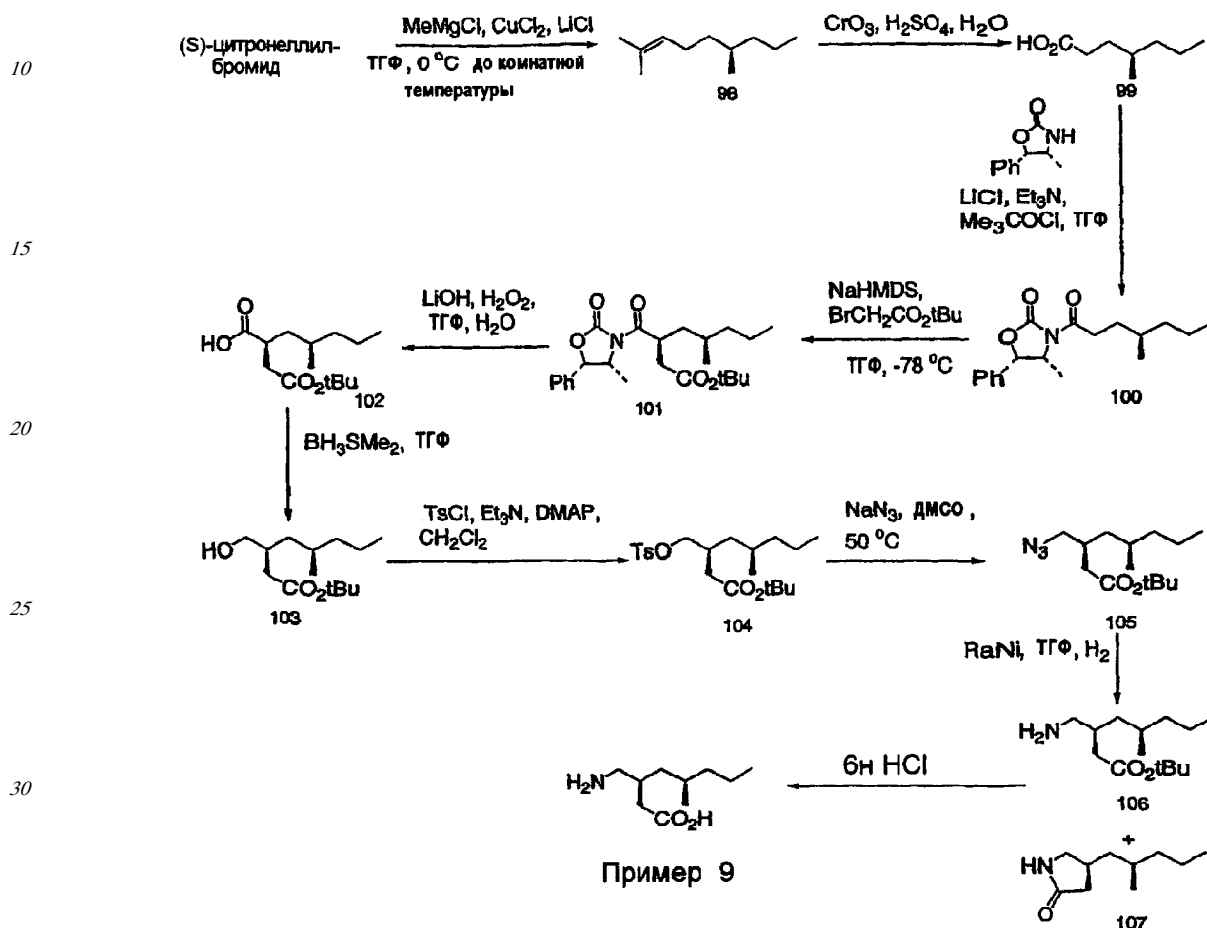
40 Применяют методику, подобную методике синтеза соединения из примера 3. Полученную аминокислоту, выделенную в результате ионообменной хроматографии, подвергают перекристаллизации из метанола/этилацетата, получая соединение из примера 8 в виде

45 твердого вещества. МС  $m/z$  190 (M+H, 100%). Анализ. Вычислено для  $C_9H_{19}N_1O_3$ : C, 57,12; H, 10,12; N, 7,40. Найдено: C, 57,04; H, 10,37; N 7,30. Из маточных растворов выпадает вторая порция

50

осадка ( $^1\text{H}$ -ЯМР показывает соотношение C5 изомеров 1:5). МС  $m/z$  190 (M+H, 100%).

Пример 9: синтез гидрохлорида (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановой кислоты



(R)-2,6-диметилнон-2-ен 98

К (S)-цитронеллилбромиду (50 г, 0,228 моль) в THF (800 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляют LiCl (4,3 г), а затем  $\text{CuCl}_2$  (6,8 г). Через 30 минут добавляют хлорид метилмагния (152 мл 3М раствора в THF, Aldrich) и раствор нагревают до комнатной температуры. Через 10 часов раствор охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и осторожно добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония. Два полученных слоя разделяют, а водную фазу экстрагируют простым эфиром. Объединенные органические фазы сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют, получая масло.

32,6 г, 93%. Используют без дальнейшей очистки.  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц;  $\text{CDCl}_3$ ) 131,13, 125,28, 39,50, 37,35, 32,35, 25,92, 25,77, 20,31,  
5 19,74, 17,81, 14,60.

**(R) -4-Метилгептановая кислота 99**

К алкену 98 (20 г, 0,13 моль) в ацетоне (433 мл) добавляют  
10 раствор  $\text{CrO}_3$  (39 г, 0,39 моль) в  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (33 мл)/ $\text{H}_2\text{O}$  (146 мл) в  
течение 50 минут. Через 6 часов добавляют дополнительное  
15 количество  $\text{CrO}_3$  (26 г, 0,26 моль) в  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (22 мл)/ $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл).  
Через 12 часов раствор разбавляют насыщенным соевым раствором и  
раствор экстрагируют простым эфиром. Объединенные органические  
20 фазы сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют. В результате флэш-  
хроматографии (градиент гексан/ $\text{EtOAc}$  от 6:1 до 2:1) получают  
продукт 99 в виде масла. МС,  $m/z$  (относительная интенсивность):  
25 143 [M-H, 100%].

**(4R, 5S) -4-Метил-3-((R) -4-метилгептаноил) -5-**

30 **фенилоксазолидин-2-он 100**

К кислоте 99 (19 г, 0,132 моль) и триэтиламину (49,9 г,  
0,494 моль) в ТГФ (500 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляют  
35 триметилацетилхлорид (20 г, 0,17 моль). Через час добавляют  $\text{LiCl}$   
(7,1 г, 0,17 моль), а затем оксазолидинон (30 г, 0,17 моль).  
40 Смесь нагревают до комнатной температуры и через 16 часов  
фильтрат удаляют фильтрованием, а раствор концентрируют при  
пониженном давлении. В результате флэш-хроматографии  
45 (гексан/ $\text{EtOAc}$  7:1) получают продукт 100 в виде масла. 31,5 г;  
79%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 5,5$  (с1 в  $\text{CHCl}_3$ ). МС,  $m/z$  (относительная  
интенсивность): 304 [M+H, 100%].  
50

**Трет-бутиловый эфир (3S, 5R) -5-метил-3-((4R, 5S) -4-метил-2-**

**оксо-5-фенилоксазолидин-3-карбонил) октановой кислоты 101**

К оксазолидинону 100 (12,1 г, 0,04 моль) в ТГФ (200 мл) при  
5 -50°C добавляют NaNHDS (48 мл 1М раствора в ТГФ). Через 30 мин.  
добавляют т-бутилбромацетат (15,6 г, 0,08 моль). Раствор  
перемешивают в течение 4 часов при -50°C, а затем нагревают до  
10 комнатной температуры. Через 16 часов добавляют насыщенный  
водный раствор хлорида аммония и два слоя разделяют. Водную фазу  
15 экстрагируют простым эфиром, а объединенные органические фазы  
сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют. В результате флэш-хроматографии  
(гексан/EtOAc 9:1) получают продукт 101 в виде белого твердого  
20 вещества. 12 г; 72%.  $[\alpha]_D=30,2$  (с1 в CHCl<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц;  
CDCl<sub>3</sub>) 176,47, 171,24, 152,72, 133,63, 128,87, 125,86, 80,85,  
78,88, 55,34, 39,98, 38,77, 38,15, 37,58, 30,60, 28,23, 20,38,  
25 20,13, 14,50, 14,28.

**4-Трет-бутиловый эфир (S)-2-((R)-2-метилпентил) янтарной  
30 кислоты 102**

К сложному эфиру 101 (10,8 г, 0,025 моль) в H<sub>2</sub>O (73 мл) и  
ТГФ (244 мл) при 0°C добавляют предварительно смешанный раствор  
35 LiOH (51,2 мл 0,8М раствора) и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (14,6 мл 30% раствора). Через  
4 часа добавляют еще 12,8 мл LiOH (0,8 М раствор) и 3,65 мл H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
40 (30% раствор). Через 30 минут добавляют бисульфит натрия (7 г),  
сульфит натрия (13 г) и воду (60 мл), а затем гексан (100 мл) и  
простой эфир (100 мл). Два слоя разделяют, и водный слой  
45 экстрагируют простым эфиром. Объединенные органические фазы  
концентрируют до масла, которое растворяют в гептане (300 мл).  
Полученную твердую часть отфильтровывают, а фильтрат сушат  
50 (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют, получая масло (6 г, 93%), которое

применяют без дальнейшей очистки. МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 257 [M+H, 100%].

5            **Трет-бутиловый            эфир            (3S, 5R) - 3-гидроксиметил-5-метилоктановой кислоты 103**

10            К кислоте 102 (3,68 г, 0,014 моль) в ТГФ (100 мл) при 0°C добавляют  $\text{NH}_3 \cdot \text{Me}_2$  (36 мл 2М раствора в ТГФ, Aldrich), после чего раствор нагревают до комнатной температуры. Через 15 часов к 15 раствору осторожно добавляют лед (чтобы проконтролировать бурное выделение газа), а затем насыщенный солевой раствор. Раствор экстрагируют простым эфиром, а объединенные органические фазы 20 сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют при пониженном давлении. В результате флэш-хроматографии (гексан/ $\text{EtOAc}$  4:1) получают спирт 103 в виде масла. (2,0 г, 59%).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц;  $\text{CDCl}_3$ ) 173,56, 25 80,85, 65,91, 39,74, 39,20, 38,90, 35,65, 29,99, 28,31, 20,18, 19,99, 14,56.

30            **Трет-бутиловый            эфир            (3S, 5R) - 5-метил-3-(толуол-4-сульфонилоксиметил) октановой кислоты 104**

35            К спирту 103 (1,98 г, 8,1 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) при комнатной температуре добавляют триэтиламин (2,4 г, 0,024 моль), ДМАР (20 мг) и тозилхлорид (2,3 г, 0,012 моль). Через 14 часов 40 добавляют 1н  $\text{HCl}$  и два слоя разделяют. Водную фазу экстрагируют простым эфиром, а объединенные органические фазы сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют. В результате флэш-хроматографии (95% 45 гексан/ $\text{EtOAc}$ ) получают тозилат 104 в виде масла (2,94 г, 91%).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц;  $\text{CDCl}_3$ ) 171,60, 144,92, 133,07, 130,02, 128,12, 80,80, 72,15, 39,73, 38,09, 37,89, 32,67, 29,71, 28,22, 21,83, 50 20,10, 19,54, 14,49.

**Трет-бутиловый эфир (3S, 5R) - 3-азидометил-5-метилоктановой кислоты 105**

5 Тозилат 104 (2,92 г, 7,3 ммоль) и азид натрия (1,43 г, 0,02 моль) нагревают до ~50°C в ДМСО (30 мл). Через 2 часа раствор охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой.  
10 Раствор экстрагируют простым эфиром, а объединенные органические фазы сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют, получая масло (1,54 г, 79%). В результате последующей флэш-хроматографии (95% гексан/EtOAc)  
15 получают масло.  $[\alpha]_D = -8,3$  (с1 в CHCl<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц; CDCl<sub>3</sub>) 172,01, 80,73, 54,89, 39,73, 39,46, 39,00, 33,40, 29,85, 28,30, 20,15, 19,82, 14,52.

**(S) - 4 - (R) - 2 - метилпентил) пирролидин-2-он 107 и трет-бутиловый эфир (3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилоктановой кислоты 106**

25 Азид 105 обрабатывают 5% Pd/C и встряхивают в атмосфере водорода в течение 20 часов, на протяжении которых добавляют еще  
30 200 мг 5% Pd/C. Через 6 часов фильтрат концентрируют, получая масло, которое, как подтверждает <sup>1</sup>H-ЯМР, представляет собой смесь первичного амина 106 и лактама 107 (1,75 г), применяемую без  
35 дальнейшей очистки.

**Пример 9: гидрохлорид (3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилоктановой кислоты**

40 Смесь амина 106 и лактама 107 (1,74 г) обрабатывают 3н HCl (40 мл) и раствор нагревают до 50°C в течение 4 часов, а затем  
45 охлаждают до комнатной температуры. Через 12 часов раствор концентрируют, а остаток подвергают перекристаллизации из этилацетата, получая аминокислоту в виде белого твердого  
50 вещества (605 г).

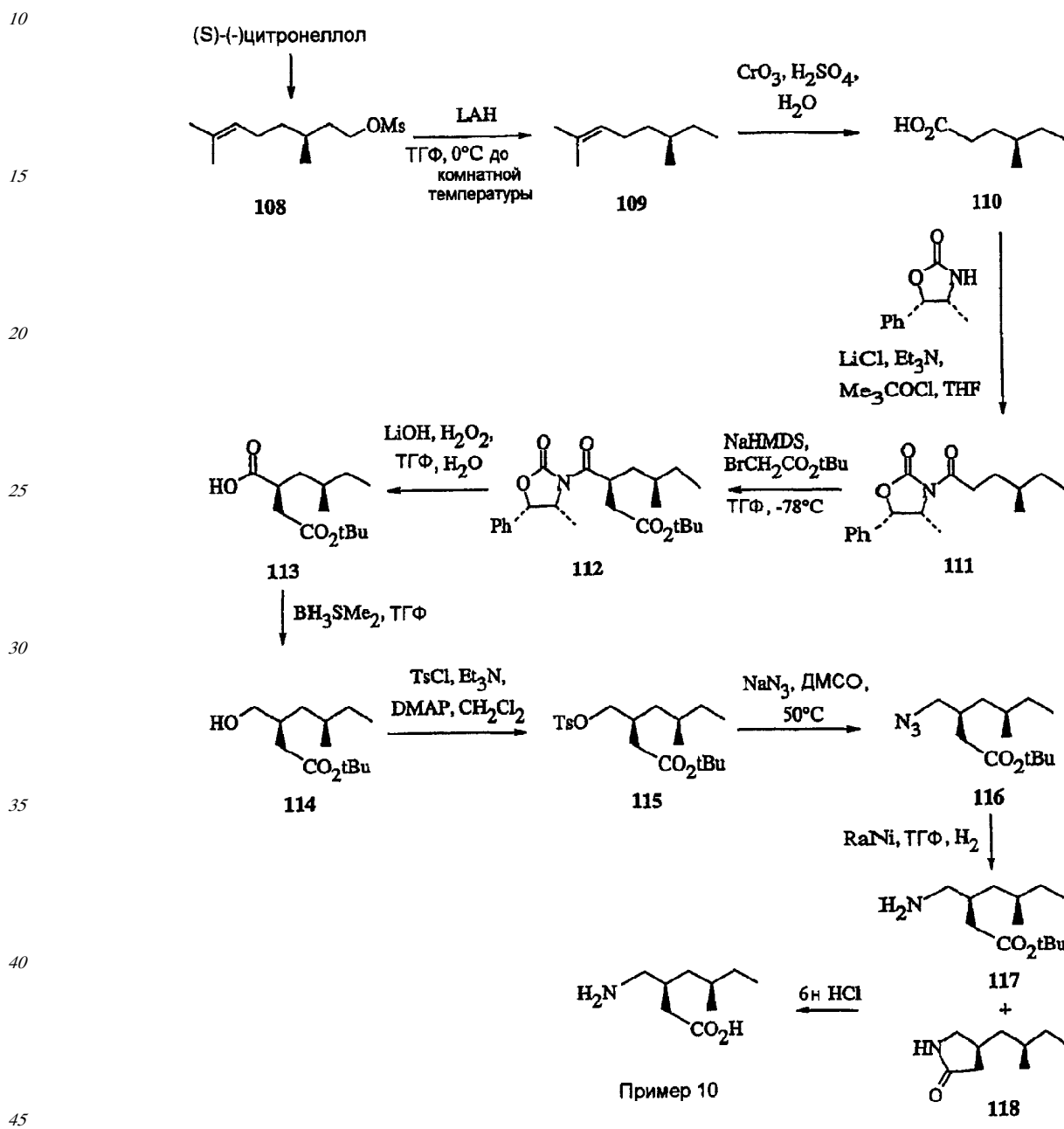
МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 188 [M+H, 100%].

Анализ. Вычислено для  $C_{10}H_{21}N_1O_2:H_1Cl_1$  С, 53,68; Н, 9,91; N, 6,26.

Найдено: С, 53,83; Н, 10,12; N, 6,07.

Пример 10: синтез (3S,5R)-3-аминометил-5-метилгептановой

**КИСЛОТЫ**



Сложный эфир (S)-3,7-диметил-окт-6-енилметансульфоновой

кислоты 108

К (S)-(-)-цитронеллолу (42,8 г, 0,274 моль) и триэтиламину (91 мл, 0,657 моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (800 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляют метансульфонилхлорид (26 мл, 0,329 моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл). Через 2 часа при  $0^\circ\text{C}$  раствор промывают 1н  $\text{HCl}$ , а затем насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют, получая масло (60,5 г, 94%), которое используют без дальнейшей очистки.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ ) 5,05 (1H, м), 4,2 (2H, м), 2,95 (3H, с), 1,98 (2H, м), 1,75 (1H, м), 1,6 (3H, с), 1,5 (4H, м), 1,35 (2H, м), 1,2 (1H, м), 0,91 (3H, д,  $J=6,5$  Гц).

**(R)-2,6-Диметилокт-2-ен 109**

К алкену 108 (60 г, 0,256 моль) в ТГФ (1 л) при  $0^\circ\text{C}$  добавляют литийалюминийгидрид (3,8 г, 0,128 моль). Через 7 часов добавляют еще 3,8 г литийалюминийгидрида и раствор нагревают до комнатной температуры. Через 18 часов добавляют еще 3,8 г литийалюминийгидрида. Еще через 21 час реакционную смесь осторожно гасят 1н лимонной кислотой и раствор еще больше разбавляют насыщенным соевым раствором. Две полученные фазы разделяют и органическую фазу сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют, получая масло, которое используют без дальнейшей очистки. МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 139 [М-Н, 100%].

**(R)-4-Метилгексановая кислота 110**

Применяют методику, подобную методике синтеза (R)-4-метилгептановой кислоты 99, получая кислоту в виде масла (9,3 г, 56%). МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 129 [М-Н, 100%].

**(4R,5S)-4-Метил-3-((R)-4-метилгексаноил)-5-**

**фенилоксазолидин-2-он 111**

Применяют методику, подобную методике синтеза (4R,5S)-4-

метил-3-((R)-4-метилгептаноил)-5-фенилоксазолидин-2-он 100,  
 получая оксазолидинон 111 в виде масла (35,7 г, 95%). МС, m/z  
 5 (относительная интенсивность): 290 [M+H, 100%].

**Трет-бутиловый эфир (3S,5R)-5-метил-3-[1-((4R,5S)-4-метил-  
 2-оксо-5-фенилоксазолидин-3-ил)метаноил]гептановой кислоты 112**

10 Повторяют методику, подобную методике получения трет-  
 бутилового эфира (3S,5R)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-  
 фенилоксазолидин-3-карбонил)октановой кислоты 101, получая  
 15 соединение 112 в виде масла (7,48 г, 31%).

**4-Трет-бутиловый эфир (S)-((R)-2-метилбутил)янтарной  
 кислоты 113**

20 К сложному эфиру 112 (7,26 г, 0,018 моль) в H<sub>2</sub>O (53 мл) и  
 ТГФ (176 мл) при 0°C добавляют предварительно смешанный раствор  
 25 LiOH (37 мл 0,8M раствора) и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (10,57 мл 30% раствора) и  
 раствор нагревают до комнатной температуры. Через 2 часа  
 добавляют бисульфит натрия (7 г), сульфит натрия (13 г) и воду  
 30 (60 мл), два слоя разделяют и водный слой экстрагируют простым  
 эфиром. Объединенные органические фазы концентрируют до масла,  
 которое растворяют в гептане (200 мл). Полученную твердую фазу  
 35 отфильтровывают, фильтрат сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют, получая  
 масло (4,4 г), которое используют без дальнейшей очистки.

**Трет-бутиловый эфир (3S,5R)-3-гидроксиметил-5-  
 метилгептановой кислоты 114**

40 Применяют методику, подобную методике получения трет-  
 бутилового эфира (3S,5R)-3-гидроксиметил-5-метилоктановой  
 45 кислоты 103, получая спирт 114 в виде масла (2,68 г, 69%).

МС, m/z (относительная интенсивность): 216 [89%], 174 [M-  
 50 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, 100%].

**Трет-бутиловый эфир (3S, 5R) - 5-метил-3- (толуол-4-сульфонил оксиметил) гептановой кислоты 115**

5 К спирту 114 (2,53 г, 0,011 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (140 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляют пиридин (2,6 г, 0,033 моль), DMAP (100 мг) и тозилхлорид (3,15 г, 0,016 моль), и раствор нагревают до  
10 комнатной температуры в течение 3,5 часа, на протяжении которых добавляют дополнительное количество DMAP и  $\text{TsCl}$  (3,15 г). Через 14 часов добавляют 1н  $\text{HCl}$  и два слоя разделяют. Затем  
15 органическую фазу промывают насыщенным соевым раствором или сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют. В результате флэш-хроматографии (от 95 до 86% гексана/ $\text{EtOAc}$ ) получают тозилат 115 в виде масла  
20 (1,53 г, 36%).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц;  $\text{CDCl}_3$ ) 130,03, 128,12, 72,18, 3789, 37,71, 32,67, 31,49, 29,88, 28,22, 21,83, 19,07, 11,37.

25 **Трет-бутиловый эфир (3S, 5R) - 3-азидометил-5-метилгептановой кислоты 116**

Применяют методику, подобную методике получения трет-  
30 бутилового эфира (3S, 5R) - 3-азидометил-5-метилоктановой кислоты 105, получая 0,956 г, 97% масла. МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 228 [ $\text{M}-\text{N}_2$ , 80%].

35 **(S) - 4 - ((R) - 2-Метилбутил) пирролидин-2-он 118 и трет-бутиловый эфир (3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилгептановой кислоты 117**

40 Азид 116 (689 мг) обрабатывают 20%  $\text{Pd/C}$  (90 мг) в ТГФ (20 мл) и встряхивают в атмосфере водорода в течение 36 часов. Катализатор удаляют фильтрацией, и полученное масло используют  
45 без дальнейшей очистки.

Пример 10: **(3S, 5R) - 3-аминометил-5-метилгептановая кислота**

50 Смесь амина 117 и лактама 118 обрабатывают 6н  $\text{HCl}$  и раствор

нагревают до 50°C в течение 17 часов, затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют. Полученное масло подвергают ионообменной хроматографии (Dowex, сильно кислотная смола), применяя 5% гидроксид аммония для получения кремовой твердой фракции, которую подвергают перекристаллизации из метанола/этилацетата, получая (3S,5R)-3-аминометил-5-метилгептановую кислоту, пример 10. МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 174 [M+H, 100%]. Анализ. Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>. С, 62,39; Н, 11,05; N, 8,08. Найдено: С, 62,23; Н, 11,33; N 7,89.

Пример 11: синтез (3S,5S)-3-аминометил-5-метилоктановой КИСЛОТЫ

20

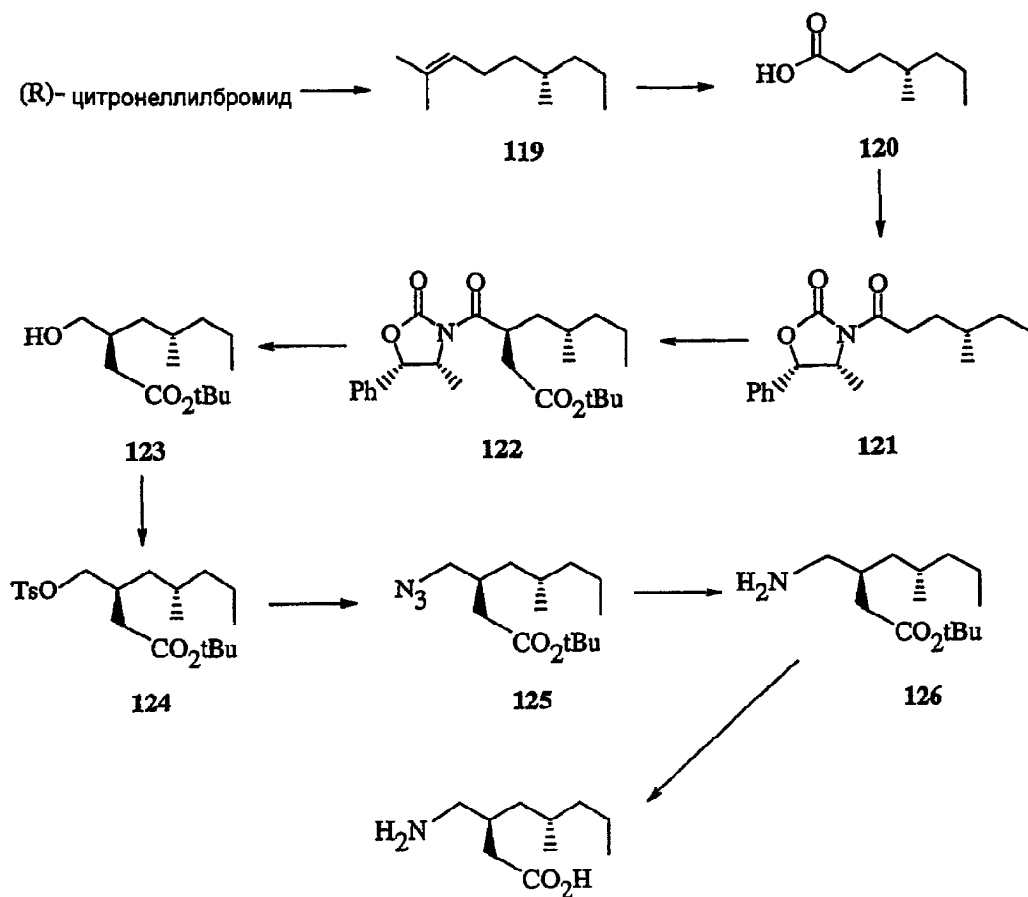
25

30

35

40

45



Пример 11

(S)-2,6-Диметилнон-2-ен 119

50

CuCl<sub>2</sub> (5,36 г, 39,7 ммоль) и LiCl (3,36 г, 80,0 ммоль)

перемешивают вместе в сухом ТГФ (40 мл) в течение 15 минут. Полученный раствор добавляют к хлориду метилмагния, 3,0М в ТГФ (168 мл) при 0°C в атмосфере азота и перемешивают при указанной температуре в течение 15 минут. К реакционной суспензии медленно добавляют (R)-(-)-цитронеллилбромид (55,16 г, 251,8 ммоль) в ТГФ (100 мл) и перемешивают при 0°C в течение 2,5 часов. Полученную смесь нагревают до комнатной температуры, и перемешивание продолжают в течение еще 1 часа. Смесь охлаждают до 0°C и гасят насыщенным раствором хлорида аммония. Затем суспензию экстрагируют простым эфиром, промывают водой и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Раствор концентрируют при пониженном давлении, получая 36,3 г, 94% (S)-2,6-диметил-нон-2-ена в виде масла. MS, m/z (относительная интенсивность): 153 [M-1H, 100%], 194 [M-1H+CH<sub>3</sub>CN, 45%].

#### (S)-4-Метилгептановая кислота 120

К (S)-2,6-диметилнон-2-ену 119 (39,0 г, 253,2 ммоль) в ацетоне (1 л) при 0°C по каплям в течение 1,5 часа добавляют реагент Джонса (2,7М, 600 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь выливают в насыщенный раствор Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и экстрагируют простым эфиром. Смесь промывают насыщенным солевым раствором и концентрируют в вакууме. Маслянистый остаток растворяют в метаноле (70 мл) и 1М NaOH (700 мл), а затем перемешивают в течение 30 минут. Водный раствор промывают CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, подкисляют 10% HCl и экстрагируют при помощи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Раствор сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют досуха, получая 24,22 г, 66% (S)-4-метилгептановой кислоты в виде масла. MS, m/z (относительная интенсивность): 143 [M-1H, 100%].

**(4R, 5S) - 4 - Метил - 3 - ((S) - 4 - метилгептаноил) - 5 -****фенилоксазолидин-2-он 121**

5 Применяют методику, подобную методике получения (4R, 5S) - 4 - метил - 3 - ((R) - 4 - метилгептаноил) - 5 - фенилоксазолидин - 2 - она 100, для  
получения (4R, 5S) - 4 - метил - 3 - ((S) - 4 - метилгептаноил) - 5 -  
10 фенилоксазолидин - 2 - она 121 (6,2 г, 80,0%) в виде масла. МС, m/z  
(относительная интенсивность): 304 [M+1H, 90%], 335 [M+1H+CH<sub>3</sub>CN,  
15 60%].

**Трет-бутиловый эфир (3S, 5S) - 5 - метил - 3 - ((4R, 5S) - 4 - метил - 2 -  
оксо - 5 - фенилоксазолидин - 3 - карбонил) октановой кислоты 122**

20 n-BuLi, 1,6M в гексане (18,0 мл, 30,1 ммоль), по каплям  
добавляют к раствору диизопропиламина (4,6 мл, 32,6 ммоль) в  
сухом ТГФ (50 мл) в атмосфере азота при -5°C, поддерживая  
25 температуру во время добавления на уровне 0°C. Смесь  
перемешивают при -5°C в течение 20 минут, а затем охлаждают до  
30 -78°C. Соединение 121 (7,6 г, 25,1 ммоль) в сухом ТГФ (12 мл)  
добавляют к раствору LDA и перемешивают при -78°C в течение 30  
минут. К реакционной смеси добавляют т-бутилбромацетат (4,8 мл,  
35 32,6 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 2,0 часов при  
-78°C. Перед перемешиванием в течение еще 18 часов смеси дают  
возможность нагреться до комнатной температуры. Реакционную  
40 смесь гасят насыщенным раствором NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, экстрагируют  
этилацетатом и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Раствор концентрируют, получая  
45 твердый остаток, который растворяют в горячем гексане. Перед  
дальнейшим охлаждением на ледяной бане раствору гексана дают  
возможность охладиться до комнатной температуры. Полученный  
50 осадок собирают и высушивают на открытом воздухе, получая

соединение 122 в виде мелкокристаллического твердого белого вещества. 4,3 г, 41%.

5 MS,  $m/z$  (относительная интенсивность): 362 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+1H, 100%], 418 [M+1H, 20%].

10 **4-Трет-бутиловый эфир (S)-2-((S)-2-метилпентил)янтарной кислоты и трет-бутиловый эфир (3S,5S)-3-гидроксиметил-5-метилоктановой кислоты 123**

15 К сложному эфиру 122 в смеси ТГФ (203,0 мл) и воды (61,0 мл) при 0°C добавляют предварительно смешанный раствор 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (12,2 мл) и LiOH (0,8M, 42,7 мл). Полученный раствор  
20 перемешивают при 0°C в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляют бисульфит натрия (7 г), сульфит натрия (13 г) и воду (60 мл). Затем добавляют 1:1 смесь простого эфира/гексана  
25 (200 мл) и органическую фазу отделяют. Водную фазу экстрагируют простым эфиром, а объединенный органический экстракт сушат над  
30 MgSO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в гептане и перемешивают в течение 5 минут. Полученный остаток фильтруют, а фильтрат концентрируют досуха, получая масло.

35 **Трет-бутиловый эфир (3S,5S)-3-гидроксиметил-5-метилоктановой кислоты 123**

40 Применяя методику, подобную методике получения трет-бутилового эфира (3S,5R)-3-гидроксиметил-5-метилоктановой  
кислоты 103, получают соединение 123 в виде масла. 4,0 г, 76,0%.

45 MS,  $m/z$  (относительная интенсивность): 230 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+1H+CH<sub>3</sub>CN, 100%], 189 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+1H, 70%].

50 **Трет-бутиловый эфир (3S,5S)-5-метил-3-(толуол-4-сульфилоксиметил)октановой кислоты 124**

Применяя методику, подобную методике получения трет-бутилового эфира (3S,5R)-5-метил-3-(толуол-4-сульфонил оксиметил)октановой кислоты 104, получают 6,9 г соединения 124. MS, m/z (относительная интенсивность): 343 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+1H, 70%] 384 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+1H+CH<sub>3</sub>CN, 100%].

**Трет-бутиловый эфир (3S,5S)-3-азидометил-5-метилгептановой кислоты 125**

Применяя методику, подобную методике получения трет-бутилового эфира (3S,5R)-3-азидометил-5-метилоктановой кислоты 105, получают 2,9 г, 66% соединения 125 в виде масла. MS, m/z (относительная интенсивность): 212 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-1H, 45%].

**Трет-бутиловый эфир (3S,5S)-3-аминометил-5-метилоктановой кислоты 126**

Смесь соединения 125 (2,8 г, 10,4 ммоль) и 10% Pd/C (1,0 г) в метаноле (50,0 мл) подвергают гидрогенизации при давлении 41 фунт на кв. дюйм в течение 96 часов. Раствор фильтруют, получая 1,7 г сырого соединения 126, которое используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. MS, m/z (относительная интенсивность): 244 [M+1H, 100%], 285 [M+1H+CH<sub>3</sub>CN, 25%].

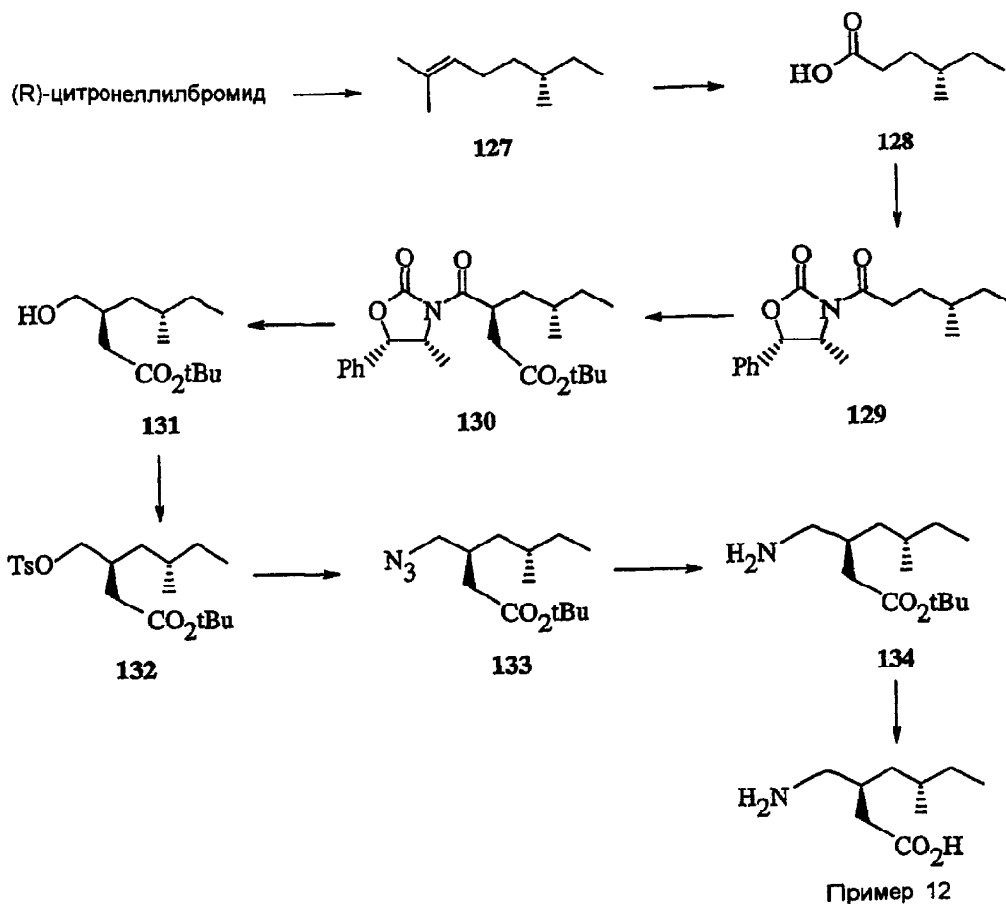
**Пример 11: (3S,5S)-3-аминометил-5-метилоктановая кислота**

Применяя методику, подобную методике получения (3S,5R)-3-аминометил-5-метилгептановой кислоты из примера 10, получают соединение из примера 11. 380 мг, 29,0%. <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 2,90 (дд, J=3,9, 8,8 Гц, 1H), 2,80 (дд, J=7,6, 5,1 Гц, 1H), 2,40 (дд, J=3,2, 12,51 Гц, 1H), 2,20 (дд, J=8,8, 6,8 Гц, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,55 (м, 1H), 1,30 (м, 3H), 1,10 (м, 2H), 0,85 (м, 6H); MS, m/z (относительная интенсивность): 187 [M+1H, 100%], 211

[M+1H+CH<sub>3</sub>CN, 30%].

Пример 12: синтез (3S, 5S) - 3-аминометил-5-метилгептановой

## 5 КИСЛОТЫ



## (S) - 2, 6 - Диметилокт-2-ен 127

35 (R) - (-) - цитронеллилбромид (49,1 г, 224,2 ммоль) в течение 45 минут при 0°C по каплям добавляют к 1,0М раствору ЛАН в ТГФ (336 мл, 336 ммоль). Перемешивание продолжают в течение еще 4 40 часов при 0°C. Реакционную смесь медленно гасят насыщенным раствором хлорида аммония с последующим добавлением простого 45 эфира (100 мл). Полученную белую суспензию фильтруют, а фильтрат сушат над MgSO<sub>4</sub>. Раствор концентрируют при пониженном давлении, получая 26,2 г, 83% соединения 127 в виде масла. МС, m/z 50 (относительная интенсивность): 180 [M-1H+CH<sub>3</sub>CN, 100%], 139 [M-1H,

90%].

**(S) -4-метилгексановая кислота 128**

5 Применяя методику, подобную методике получения соединения  
120, получают 15,9 г соединения 128 в виде масла. МС, m/z  
(относительная интенсивность): 129 [M-1H, 100%], 170 [M-1H+CH<sub>3</sub>CN,  
10 70%].

**(4R, 5S) -4-метил-3-((S) -4-метилгексаноил) -5-  
15 фенилоксазолидин-2-он 129**

Применяя методику, подобную методике получения (4R, 5S) -4-  
метил-3-((S) -4-метилгептаноил) -5-фенилоксазолидин-2-она 121,  
20 получают 35,0 г сырого (4R, 5S) -4-метил-3-((S) -4-метилгексаноил) -  
5-фенилоксазолидин-2-она 129 в виде масла. Его используют на  
следующей стадии без дальнейшей очистки. МС, m/z (относительная  
25 интенсивность): 290 [M+1H, 100%] 331 [M+1H+CH<sub>3</sub>CN, 20%].

**Трет-бутиловый эфир (3S, 5S) -5-метил-3-((4R, 5S) -4-метил-2-  
30 оксо-5-фенилоксазолидин-3-карбонил) гептановой кислоты 130**

Применяя методику, подобную методике получения трет-  
бутилового эфира (3S, 5S) -5-метил-3-((4R, 5S) -4-метил-2-оксо-5-  
35 фенилоксазолидин-3-карбонил) октановой кислоты 122, получают  
46,0 г, 25,4% соединения 130 в виде белого твердого вещества.  
МС, m/z (относительная интенсивность): 348 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+1H, 100%],  
40 443 [M-1H+CH<sub>3</sub>CN, 100%], 402 [M-1H, 55%], 404 [M+1H, 45%].

**Трет-бутиловый эфир (3S, 5S) -3-гидроксиметил-5-  
45 метилгептановой кислоты 131**

Применяя методику, подобную методике получения трет-  
бутилового эфира (3S, 5S) -3-гидроксиметил-5-метилоктановой  
50 кислоты 123, получают 1,2 г, 52,1% соединения 131 в виде масла.

МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 175 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+1H, 100%],  
173 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-1H, 100%], 216 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+1H+CH<sub>3</sub>CN, 95%].

5 **Трет-бутиловый эфир (3S,5S)-5-метил-3-(толуол-4-  
сульфонилксиметил) гептановой кислоты 132**

10 Применяя методику, подобную методике получения трет-  
бутилового эфира (3S,5R)-5-метил-3-(толуол-4-  
сульфонилксиметил) октановой кислоты 104, получают 2,1 г  
15 соединения 132 в виде масла. Продукт используют на следующей  
стадии без дальнейшей очистки. МС,  $m/z$  (относительная  
интенсивность): 329 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+1H, 85%], 370 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+1H+CH<sub>3</sub>CN,  
20 65%].

**Трет-бутиловый эфир (3S,5S)-3-азидометил-5-метилгептановой  
кислоты 133**

25 Применяя методику, подобную методике получения трет-  
бутилового эфира (3S,5R)-3-азидометил-5-метилоктановой кислоты  
30 105, получают 0,76 г, 54,0% соединения 133 в виде масла. МС,  $m/z$   
(относительная интенсивность): 198 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-1H, 100%].

35 **Трет-бутиловый эфир (3S,5S)-3-аминометил-5-метилгептановой  
кислоты 134**

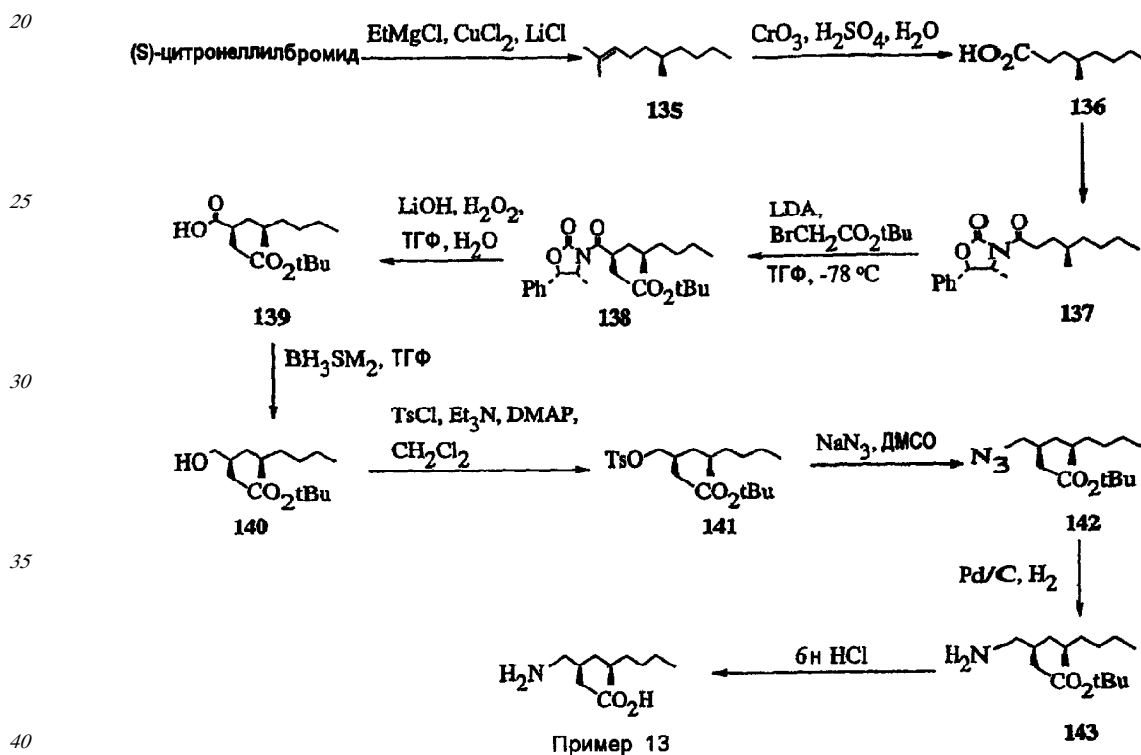
40 Применяя методику, подобную методике получения трет-  
бутилового эфира (3S,5S)-3-аминометил-5-метилоктановой кислоты  
126, получают 0,62 г соединения 134 в виде масла. Продукт  
используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС,  $m/z$   
45 (относительная интенсивность): 230 [M+1H, 100%], 271 [M+1H+CH<sub>3</sub>CN,  
45%].

**Пример 12: (3S,5S)-3-аминометил-5-метилгептановая кислота**

50 Применяя методику, подобную методике получения соединения

из примера 11, получают (3S,5S)-3-аминометил-5-метилгептановую кислоту (0,3 г, 65,1%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,80-3,00 (м, 2H), 2,40 (м, 1H), 2,20 (дд,  $J=8,2, 7,1$  Гц, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,30-1,50 (м, 3H), 1,00-1,20 (м, 2H), 0,9 (м, 6H); МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 187 [ $M+1\text{H}$ , 100%], 211 [ $M+1\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$ , 30%]. МС,  $m/z$  (относительная интенсивность): 174 [ $M+1\text{H}$ , 100%], 172 [ $M-1\text{H}$ , 100%], 215 [ $M+1\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$ , 20%].

Пример 13: синтез гидрохлорида (3S,5R)-3-аминометил-5-метилнонановой кислоты



(R)-4-Метилоктановая кислота 136

Хлорид лития (0,39 г, 9,12 ммоль) и хлорид меди (I) (0,61 г, 4,56 ммоль) объединяют в 45 мл ТГФ при температуре окружающей среды и перемешивают в течение 15 минут, затем охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют бромид этилмагния (1М раствор в

ТГФ, 45 мл, 45 ммоль). По каплям добавляют (S)-цитронеллилбромид (5,0 г, 22,8 ммоль) и раствору дают возможность медленно  
5 нагреться до температуры окружающей среды при перемешивании в течение ночи. Реакционный раствор гасят, осторожно добавляя насыщенный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водный) и перемешивая с  $\text{Et}_2\text{O}$  и насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$   
10 (водный) в течение 30 минут. Фазы разделяют, органическую фазу сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют. Сырой продукт используют без очистки.

К раствору алкена 135 (3,8 г, 22,8 ммоль) в 50 мл ацетона при  $0^\circ\text{C}$  добавляют реагент Джонса (2,7М в  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (водная), 40 мл,  
20 108 ммоль) и раствору дают возможность медленно нагреться до температуры окружающей среды при перемешивании в течение ночи. Смесь распределяют между  $\text{Et}_2\text{O}$  и  $\text{H}_2\text{O}$ , фазы разделяют, органическую  
25 фазу промывают насыщенным солевым раствором, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (гексаны: $\text{EtOAc}$ =8:1), получая 2,14 г (59%) кислоты 136 в виде  
30 бесцветного масла. LRMS:  $m/z$  156,9 (M+);  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,33 (м, 2H), 1,66 (м, 1H), 1,43 (м, 2H), 1,23 (м, 5H), 1,10 (м, 1H), 0,86 (м, 6H). Реагент Джонса получают в виде 2,7М раствора,  
35 объединяя 26,7 г  $\text{CrO}_3$ , 23 мл  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и разбавляя до 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ .

**(4R,5S) -4-метил-3-((R)-4-метилоктаноил)-5-фенилоксазолидин-  
40 2-он 137**

К кислоте 136 (2,14 г, 13,5 ммоль) в 25 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $0^\circ\text{C}$  добавляют три капли ДМФ, а затем оксалилхлорид (1,42 мл,  
45 16,2 ммоль), что приводит к бурному выделению газа. Раствор согревают непосредственно при температуре окружающей среды, перемешивают в течение 30 минут и концентрируют. Тем временем к  
50 раствору оксазолидинона (2,64 г, 14,9 ммоль) в 40 мл ТГФ при

-78°C по каплям добавляют *n*-бутиллитий (1,6М раствор в гексанах, 9,3 мл, 14,9 ммоль). Смесь перемешивают в течение 10 минут, на протяжении которых по каплям добавляют хлорид кислоты в 10 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут при -78°C, затем согревают непосредственно при температуре окружающей среды и гасят насыщенным NH<sub>4</sub>Cl. Смесь распределяют между Et<sub>2</sub>O и NH<sub>4</sub>Cl (водный), фазы разделяют, органическую фазу сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют, получая 3,2 г оксазолидинона 137 в виде бесцветного масла. LRMS: *m/z* 318,2 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,34 (м, 5H), 5,64 (д, *J*=7,3 Гц, 1H), 4,73 (квинт, *J*=6,8 Гц, 1H), 2,96 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,47 (м, 2H), 1,26 (м, 5H), 1,13 (м, 1H), 0,88 (м, 9H). Сырой продукт используют без очистки.

**Трет-бутиловый эфир (3S,5R)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-фенилоксазолидин-3-карбонил)нонановой кислоты 138**

К раствору диизопропиламина (1,8 мл, 12,6 ммоль) в 30 мл ТГФ при -78°C добавляют *n*-бутиллитий (1,6М раствор в гексанах, 7,6 мл, 12,1 ммоль) и смесь перемешивают в течение 10 минут, на протяжении которых по каплям добавляют оксазолидинон 137 (3,2 г, 10,1 ммоль) в 10 мл ТГФ. Раствор перемешивают в течение 30 минут, быстро по каплям при -50°C добавляют *t*-бутилбромацетат (1,8 мл, 12,1 ммоль) и смеси дают возможность медленно нагреться до 10°C в течение 3 часов. Смесь распределяют между Et<sub>2</sub>O и насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (водный), фазы разделяют, органическую фазу сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc = от 16:1 до 8:1), получая 2,65 г (61%) сложного эфира 138 в виде бесцветного кристаллического твердого вещества, т.пл.=84-86°C. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +17,1 (с=1,00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,34 (м, 5H), 5,62 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,73 (квинт,  $J=6,8$  Гц, 1H), 4,29 (м, 1H), 2,67 (д,  $J=9,8, 16,4$  Гц, 1H), 2,40 (дд,  $J=5,1, 16,4$  Гц, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,28 (м, 7H), 1,08 (м, 1H), 0,88 (м, 9H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176,45, 171,22, 152,71, 133,64, 128,86, 125,86, 80,83, 78,87, 55,33, 40,02, 38,21, 37,59, 36,31, 30,86, 29,29, 28,22, 23,14, 20,41, 14,36, 14,26. Анализ. Вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ : С, 69,58; Н, 8,64; N, 3,25. Найдено: С, 69,37; Н, 8,68; N 3,05.

**4-Трет-бутиловый эфир (S)-2-((R)-2-метилгексил)янтарной кислоты 139**

К раствору сложного эфира 138 (2,65 г, 6,14 ммоль) в 20 мл ТГФ при  $0^\circ\text{C}$  добавляют предварительно охлажденный ( $0^\circ\text{C}$ ) раствор моногидрата  $\text{LiOH}$  (1,0 г, 23,8 ммоль) и пероксида водорода (водный раствор 30% мас., 5,0 мл) в 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Смесь энергично перемешивают в течение 90 минут, затем нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 90 минут. Реакционную смесь гасят при  $0^\circ\text{C}$ , добавляя 100 мл 10%  $\text{NaHSO}_3$  (водный), а затем экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$ . Фазы разделяют, органическую фазу промывают насыщенным соевым раствором, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют. Сырую кислоту 139 используют без дальнейшей очистки.

**Трет-бутиловый эфир (3S,5R)-3-гидроксиметил-5-метилнонановой кислоты 140**

К раствору необработанной кислоты 139 (6,14 ммоль) в 30 мл ТГФ при  $0^\circ\text{C}$  добавляют комплекс боран-диметилсульфид (2,0M раствор в ТГФ, 4,6 мл, 9,2 ммоль) и смеси дают возможность медленно нагреться до температуры окружающей среды в течение ночи. Добавляют дополнительное количество  $\text{BH}_3\text{-DMS}$  до тех пор, пока кислота полностью не израсходуется (приблизительно 5 мл).

Реакционную смесь гасят, добавляя MeOH, а затем распределяют между Et<sub>2</sub>O и насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (водный). Фазы разделяют, органическую фазу промывают насыщенным соевым раствором, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют, получая спирт 140. LRMS: *m/z* 226,1; <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,63 (дд, *J*=11,0, 4,2 Гц, 1H), 3,42 (дд, *J*=11,0, 6,8 Гц, 1H), 2,30 (дд, *J*=14,9, 7,6 Гц, 1H), 2,20 (дд, *J*=14,9, 5,6 Гц, 1H), 2,03 (м, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,24 (м, 6H), 1,02 (м, 2H), 0,85 (м, 6H). Сырой продукт используют без очистки.

**Трет-бутиловый эфир (3S,5R)-5-метил-3-(толуол-4-сульфонилоксиметил)нонановой кислоты 141**

К спирту 140 (6,14 ммоль) в 30 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 0°C добавляют DMAP (0,1 г), *p*-толуолсульфонилхлорид (1,37 г, 7,2 ммоль), а затем быстро по каплям добавляют триэтиламин (1,8 мл, 13 ммоль). После указанного добавления и перемешивания в течение ночи смесь немедленно нагревают до температуры окружающей среды и не доводят до завершения. Смесь распределяют между Et<sub>2</sub>O и 1*n* HCl (водной), фазы разделяют, органическую фазу промывают насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (водный), сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют, получая тозилат 141. Продукт используют без дальнейшей очистки.

**Трет-бутиловый эфир (3S,5R)-3-азидометил-5-метилнонановой кислоты 142**

Применяя методику, подобную методике получения трет-бутилового эфира (3S,5R)-3-азидометил-5-метилоктановой кислоты 105, получают азид 142 в виде бесцветного масла. LRMS: *m/z* 200,1; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,31 (дд, *J*=12,2, 4,2 Гц, 1H), 3,19 (дд, *J*=12,2, 5,9 Гц, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,21 (м, 8H), 1,00 (м, 2H), 0,81 (м, 6H).

Пример 13: **гидрохлорид (3S,5R)-3-аминометил-5-**

**метилнонановой кислоты**

Азид 142 (1,0 г) гидрируют в присутствии 20% Pd/C, EtOH при  
5 давлением H<sub>2</sub> 45 фунтов на кв. дюйм в течение 15 часов, получая  
сырой сложный аминоэфир 143, который концентрируют и используют  
без очистки. К сложному аминоэфиру 143 добавляют 6 мл 6N HCl  
10 (водная) и смесь нагревают для дефлегмации в течение 90 минут,  
охлаждают и концентрируют. В результате перекристаллизации из  
EtOAc:гексанов получают 0,38 г (45% из азиды) гидрохлорида  
15 (3S, 5R) -3-аминометил-5-метилнонановой кислоты в виде бесцветного  
кристаллического твердого вещества (соль HCl), получают также  
второй выход, составляющий 82 мг (10% из азиды) Т.пл. 146-156°C.  
20 LRMS: m/z 200,1 (M+); <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,87 (дд, J=13,2, 5,4 Гц,  
1H), 2,79 (дд, J=13,2, 7,3 Гц, 1H), 2,29 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,08  
25 (м, 1H), 1,31 (м, 1H), 1,09 (м, 7H), 0,92 (м, 1H), 0,68 (м, 6H).  
Анализ. Вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>Cl: C, 55,57; H, 10,17; N, 5,89.  
Найдено: C, 55,69; H, 10,10; N, 5,86.

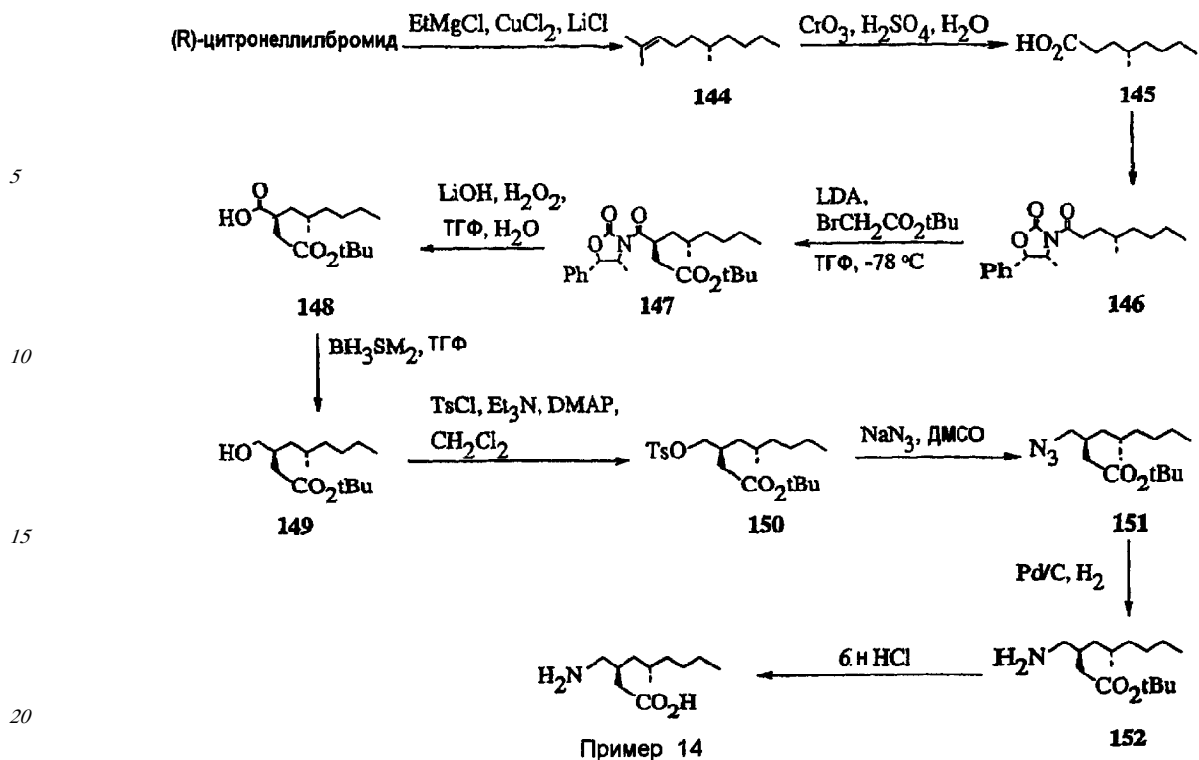
30 Пример 14: Синтез **(3S, 5S) -3-аминометил-5-метилнонановой**  
**кислоты**

35

40

45

50



(S)-кислоту 145 получают из (R)-цитронеллилбромид в соответствии с методикой, описанной выше для (R)-4-метилоктановой кислоты 136. Выход сравним, а  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр идентичен спектру энантиомера (R)-кислоты. LRMS:  $m/z$  158,9 (M+1).

Оксазолидинон 146 получают из кислоты 145 в соответствии с методикой, описанной выше для получения (4R,5S)-4-метил-3-((R)-4-метилоктаноил)-5-фенилоксазолидин-2-она 137. LRMS:  $m/z$  290,1 (M-27);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,38 (м, 3H), 7,28 (м, 2H), 5,64 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 4,74 (квint,  $J=6,8$  Гц, 1H), 2,92 (м, 2H), 1,71 (м, 1H), 1,42 (м, 7H), 1,18 (м, 1H), 0,88 (м, 9H).

т-Бутиловый эфир 147 получают из оксазолидинона 146 в соответствии с методикой, описанной выше для получения соединения 138. LRMS:  $m/z$  348,1 (M-83).

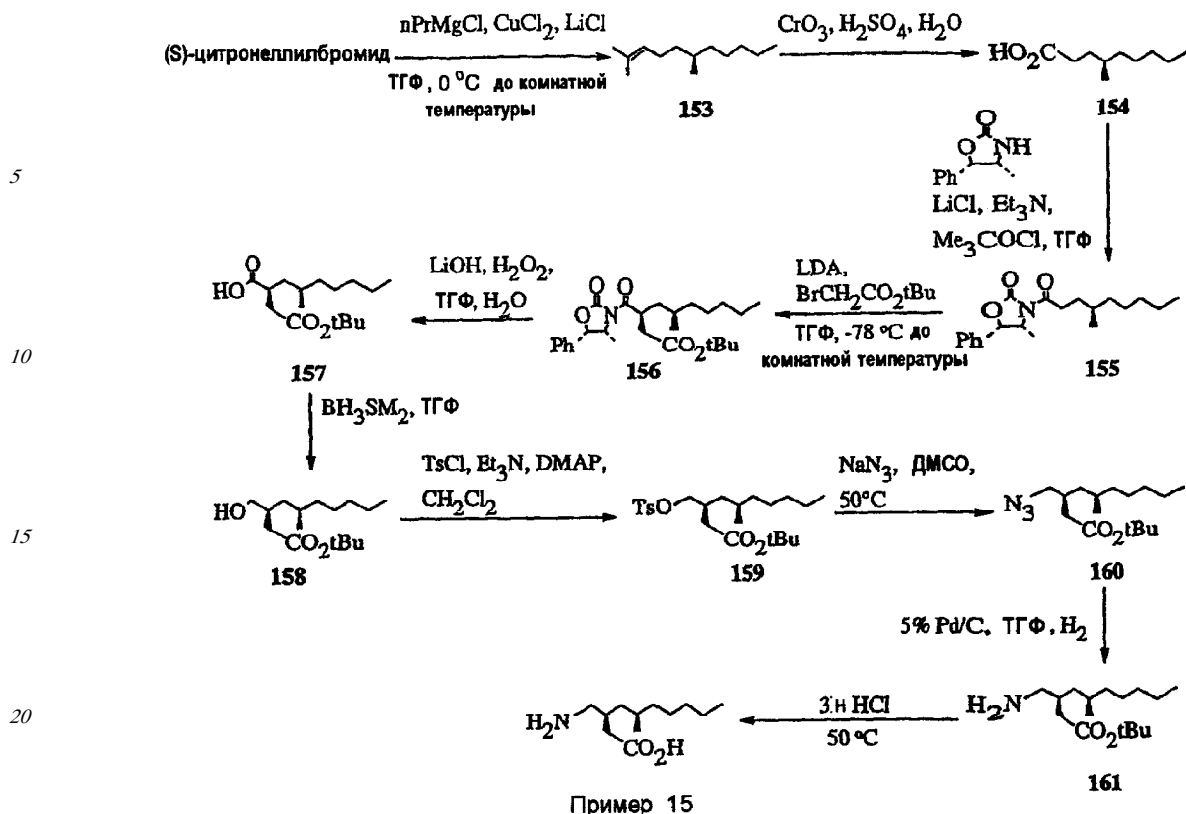
Спирт 149 получают из т-бутилового эфира 147 в соответствии

с методикой, описанной выше для получения трет-бутилового эфира (3S,5R)-3-гидроксиметил-5-метилнонановой кислоты 140. LRMS:  $m/z$  156,9 (M-100);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,60 (дд,  $J=11,0, 4,6$  Гц, 1H), 3,45 (дд,  $J=11,0, 6,8$  Гц, 1H), 2,24 (м, 2H), 2,04 (м, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,17-1,38 (м, 7H), 1,11 (м, 1H), 0,84 (м, 6H).

10        **Пример 14: (3S,5S)-3-аминометил-5-метилнонановая кислота**

(3S,5S)-3-Аминометил-5-метилнонановую кислоту получают из соединения 149 в соответствии с методикой, описанной выше для получения гидрохлорида (3S,5R)-3-аминометил-5-метилнонановой кислоты. Полученную таким образом сырую соль HCl очищают при помощи ионообменной хроматографии на Dowex 50WX8, 50-100 меш, смола H-Form, применяя 10%  $\text{NH}_4\text{OH}$  в качестве элюента для получения свободного основания. Воскообразное твердое вещество дважды промывают  $\text{Et}_2\text{O}$  и сушат, получая аморфное белое твердое вещество, т.пл. 144-146°C. LRMS:  $m/z$  172,0 (M-28);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,76 (д,  $J=5,9$  Гц, 2H), 2,14 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 1,25 (м, 1H), 1,12 (м, 6H), 0,96 (м, 2H), 0,66 (м, 6H).

35        **Пример 15: синтез (3S,5R)-3-аминометил-5-метилдекановой кислоты**



### (R)-2,6-Диметилундец-2-ен 153

Применяя методику, подобную методике получения (S)-2,6-диметилнон-2-ена 119, получают соединение 153 в виде бесцветного масла (20,16 г, 98%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,10-5,06 (м, 1H), 2,10-1,89 (м, 2H), 1,66 (с, 3H), 1,58 (с, 3H), 1,34-1,23 (м, 4H), 1,15-1,06 (м, 2H), 0,88-0,81 (м, 11H).

### (R)-4-Метилнонановая кислота 154

(R)-2,6-Диметилундец-2-ен 153 (10,03 г, 55,03 ммоль) растворяют в ацетоне (270 мл) и охлаждают до 0°C. По каплям добавляют реагент Джонса (CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) (2,7M, 120 мл) и реакционной смеси дают возможность нагреться до комнатной температуры в течение 18 часов. Полученную смесь выливают в воду/Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (200 мл) и водный слой экстрагируют этилацетатом (4×100 мл). Объединенные органические соединения сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и подвергают роторному выпариванию, получая масло. Необработанное

масло растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 мл) и охлаждают до  $-78^\circ\text{C}$ . В  
реакционную смесь барботируют озон до тех пор, пока она не  
станет голубой, с целью удаления следов примеси (6E)(3S)-3,7-  
диметилнокта-1,6-диена. Добавляют диметилсульфид (5 мл) и  
реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в  
течение 2 часов. Растворитель удаляют, а сырой материал  
подвергают хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 20%  
EtOAc/гексанами для получения масла. Полученное масло растворяют  
в простом эфире (100 мл) и экстрагируют 10% NaOH (2×25 мл).  
Водные слои объединяют и экстрагируют простым эфиром (50 мл).  
Водный слой охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и подкисляют HCl. Кислотный слой  
экстрагируют EtOAc (3×100 мл) и объединенные экстракты сушат над  
 $\text{MgSO}_4$ , подвергают фильтрации и роторному выпариванию, получая  
соединение 154 в виде масла (6,86 г, 54%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  
 $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,40-2,25 (м, 4H), 1,70-1,62 (м, 2H), 1,47-1,11 (м,  
8H), 0,87-0,84 (м, 6H).  $[\alpha]_D = -11,4$  (сл в  $\text{CHCl}_3$ ).

**(4R, 5S) - 4 - Метил - 3 - ((R) - 4 - метилнонаноил) - 5 - фенилоксазолидин -  
2 - он 155**

Соединение 154 (6,504 г, 37,76 ммоль) растворяют в ТГФ  
(95 мл) и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . По каплям добавляют триэтиламин  
(19,74 мл, 141,6 ммоль), а затем также по каплям добавляют  
хлорид триметилацетила (6,98 мл, 56,64 ммоль). Густую белую  
суспензию перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  в течение 90 минут. Добавляют  
 $\text{LiCl}$  (1,86 г, 41,54 ммоль), (4R)-4-метил-5-фенил-1,3-  
оксазолидин-2-он (6,824 г, 38,51 ммоль) и ТГФ (70 мл), и  
реакционную смесь нагревают до комнатной температуры в течение  
ночи. Растворитель выпаривают. Твердые вещества поглощают EtOAc,  
отфильтровывают и обильно промывают EtOAc. Фильтрат промывают

водой (2×50 мл) и насыщенным соевым раствором. Органические  
 вещества сушат над MgSO<sub>4</sub> и подвергают фильтрации и роторному  
 5 выпариванию. Сырой продукт подвергают хроматографии на диоксиде  
 кремния, элюируя 10% EtOAc/гексанами для получения соединения  
 155 в виде масла (10,974 г, 88%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ  
 10 7,44-7,35 (м, 3H), 7,31-7,26 (м, 2H), 5,66 (д, J=7,33 Гц, 1H),  
 4,76 (квинт., J=7,03 Гц, 1H), 3,04-2,96 (м, 1H), 2,93-2,86  
 (м, 1H), 1,74-1,66 (м, 1H), 1,52-1,47 (м, 1H), 1,46-1,36 (м, 2H),  
 15 1,27-1,16 (м, 2H), 0,92-0,87 (м, 8H). [α]<sub>D</sub>=+34,1 (с1 в CHCl<sub>3</sub>).

**Трет-бутиловый эфир (3S,5R)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-  
 оксо-5-фенилоксазолидин-3-карбонил)декановой кислоты 156**

Повторяют методику, подобную методике получения трет-  
 20 бутилового эфира (3S,5S)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-  
 фенилоксазолидин-3-карбонил)октановой кислоты 122, получая трет-  
 25 бутиловый эфир (3S,5R)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-  
 фенилоксазолидин-3-карбонил)декановой кислоты 156 в виде масла  
 30 (0,668 г, 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,41-7,28 (м, 5H),  
 5,63 (д, J=7,33 Гц, 1H), 4,74 (квинт., J=6,84 Гц, 1H), 4,33-4,26  
 (м, 1H), 2,68 (дд, J=16,4, 9,77 Гц, 1H), 2,41 (дд, J=16,6, 4,88  
 35 Гц, 1H), 1,68 (квинт., J=6,6 Гц, 1H), 1,50-1,32 (м, 10H), 1,28-  
 1,21 (м, 1H), 1,15-1,08 (м, 1H), 0,90-0,86 (м, 9H); MS (APCI)  
 40 m/z 348 (M<sup>+</sup>-97, 100%); [α]<sub>D</sub>=+18,8 (с1 в CHCl<sub>3</sub>).

**4-Трет-бутиловый эфир (S)-2-((R)-2-метилгептил)янтарной  
 кислоты 157**

Соединение 156 (5,608 г, 12,59 ммоль) растворяют в ТГФ/Н<sub>2</sub>O  
 45 (60 мл/14 мл) и охлаждают до 0°C. LiOH (1н, 18,89 мл) и Н<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
 (35%, 4,45 мл, 50,4 ммоль) объединяют, а затем по каплям  
 50 добавляют к реакционной смеси, поддерживая T <5°C. Реакционную

смесь перемешивают при 0°C в течение 4 часов, гасят применяя Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (6,3 г) и по каплям добавляют NaHSO<sub>3</sub> (3,4 г) в 50 мл H<sub>2</sub>O. Реакционную смесь перемешивают в течение 15 минут и слои разделяют. Водный слой экстрагируют EtOAc (3×100 мл), объединенные экстракты сушат над MgSO<sub>4</sub> и подвергают фильтрации и роторному испарению, получая масло. Сырой продукт растворяют в EtOAc (10 мл) и по каплям добавляют к гептану (250 мл). Суспензию перемешивают в течение 20 минут, а твердые вещества фильтруют и промывают гептаном. Фильтрат промывают 60°C H<sub>2</sub>O (100 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub> и подвергают фильтрации и роторному испарению, получая соединение 157 в виде масла (3,52 г). Полученный продукт используют непосредственно на следующей стадии.

**Трет-бутиловый эфир (3S,5R)-3-гидроксиметил-5-метилдекановой кислоты 158**

Соединение 157 (3,52 г, 12,3 ммоль) растворяют в безводном ТГФ (123 мл) и охлаждают до 0°C. По каплям добавляют комплекс боран-диметилсульфид (10M, 3,69 мл), затем реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и гасят добавляемым по каплям MeOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 часов, и растворитель удаляют роторным выпариванием. Сырой продукт подвергают хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 20% EtOAc/гексанами для получения соединения 158 (2,28 г, 68%) в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,65-3,59 (м, 1H), 3,43 (дд, J=11,1, 6,96 Гц, 1H), 2,31 (дд, J=14,9, 7,57 Гц, 1H), 2,21 (дд, J=15,1, 5,62 Гц, 1H), 2,06-2,02 (м, 1H), 1,4Э (с, 9H), 1,40-1,25 (м, 4H), 1,07-1,13 (м, 1H), 1,03-0,96 (м, 1H), 0,86-0,84

(м, 6H); МС (APCI)  $m/z$  216 ( $M^+-56$ , 100%).

**Трет-бутиловый эфир (3S,5R)-5-метил-3-(толуол-4-сульфонил оксиметил) декановой кислоты 159**

Соединение 158 (2,27 г, 8,33 ммоль) растворяют в  $CH_2Cl_2$  (30 мл) и охлаждают до  $0^\circ C$ . Добавляют тозилхлорид (1,91 г, 10,0 ммоль) и каталитический DMAP, а затем по каплям добавляют триэтиламин (2,55 мл, 18,33 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают при  $0^\circ C$  в течение 18 часов. Растворитель удаляют роторным выпариванием (при пониженном давлении), а сырой продукт промывают EtOAc и фильтруют. Твердые вещества промывают EtOAc, а фильтрат промывают 0,5н HCl (20 мл), насыщенным соевым раствором (30 мл), сушат над  $MgSO_4$  и подвергают фильтрации и роторному выпариванию. Масло подвергают хроматографии на диоксиде кремния, элюируя с градиентом от 5% до 10% EtOAc/гексанов для получения соединения 159 (3,399 г, 96%) в виде масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,75 (д,  $J=8,30$  Гц, 2H), 7,31 (д,  $J=8,30$  Гц, 2H), 3,99 (дд,  $J=9,65$ , 3,54 Гц, 1H), 3,89 (дд,  $J=9,52$ , 5,37 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,28 (дд,  $J=14,7$ , 6,23 Гц, 1H), 2,19-2,14 (м, 1H), 2,10 (дд,  $J=14,9$ , 6,35 Гц, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,31-1,17 (м, 3H), 1,08-0,81 (м, 2H), 0,79-0,76 (м, 6H);  $[\alpha]_D=-10,1$  (с1 в  $CHCl_3$ ).

**Трет-бутиловый эфир (3S,5R)-3-азидометил-5-метилдекановой кислоты 160**

Соединение 159 (3,01 г, 7,05 ммоль), азид натрия (1,26 г, 19,40 ммоль) и ДМСО (12 мл) объединяют и нагревают до  $60^\circ C$  в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляют EtOAc (100 мл) и фильтруют ее. Твердые вещества промывают EtOAc (20 мл), а

фильтрат упаривают. Сырой продукт подвергают хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 5% EtOAc/гексанами для получения соединения 160 в виде масла (1,86 г, 89%).

**Трет-бутиловый эфир (3S,5R)-3-аминометил-5-метилдекановой кислоты 161**

Раствор соединения 160 (1,186 г, 6,25 ммоль) в ТГФ (50 мл) встряхивают над 5% Pd/C в атмосфере водорода и под давлением в течение 8 часов с тремя продувками водородом. Катализатор отфильтровывают, а фильтрат упаривают. Сырой продукт подвергают хроматографии на диоксиде кремния, элюируя метанолом для получения соединения 161 в виде масла (1,21 г, 71%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,70 (дд,  $J=12,9$ , 4,40 Гц, 1H), 2,54 (дд,  $J=12,7$ , 6,59 Гц, 1H), 2,26 (дд,  $J=14,5$ , 6,96 Гц, 1H), 2,12 (дд,  $J=14,5$ , 6,47 Гц, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,43 (с, 12H), 1,39-1,25 (м, 4H), 1,14-1,07 (м, 1H), 1,03-0,97 (м, 1H), 0,86-0,82 (м, 6H).

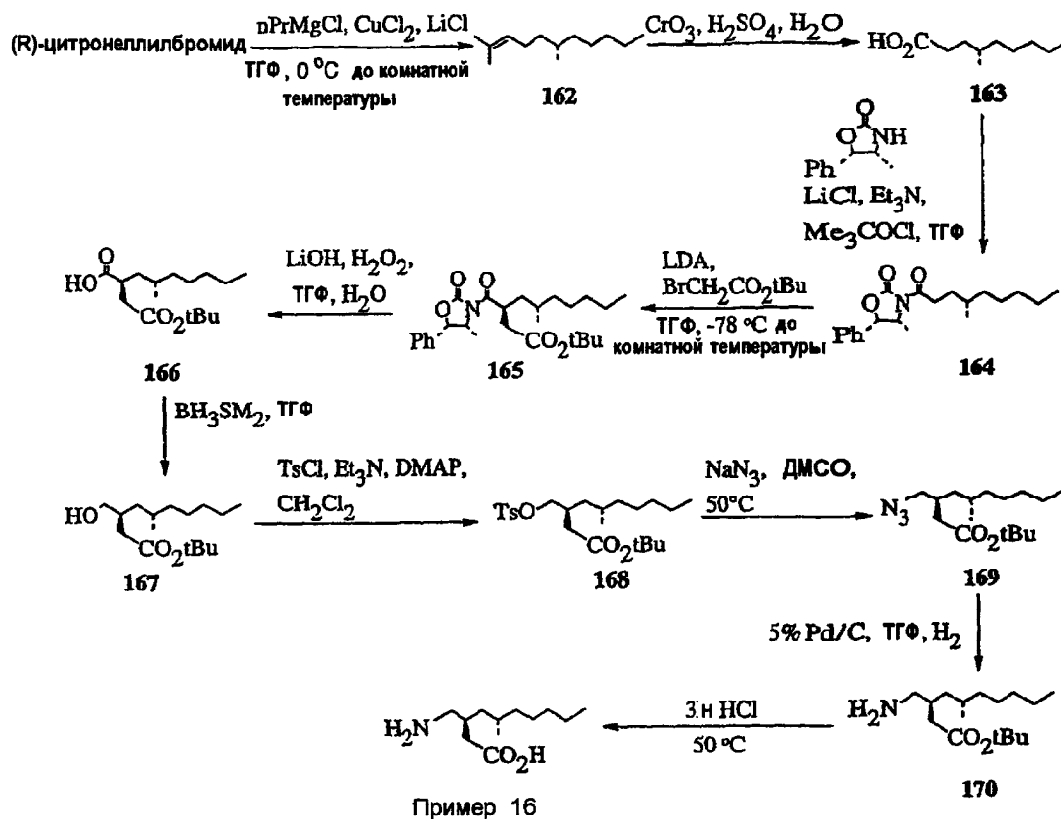
**Пример 15: (3S,5R)-3-аминометил-5-метилдекановая кислота**

Соединение 161 (1,20 г, 4,44 ммоль) нагревают до  $50^\circ\text{C}$  в 3N HCl (30 мл) в течение 4 часов. Растворитель выпаривают, а масло промывают толуолом и упаривают. Сырой материал пропускают через ионообменную колонку (Dowex 50 WX8-100, сильно кислотная), элюируя водой, а затем 0,5N  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Выделяют (3S,5R)-3-аминометил-5-метилдекановую кислоту в виде белого твердого вещества (0,725 г, 75%): т.пл.= $174-175^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,83 (дд,  $J=12,69$ , 4,88 Гц, 1H), 2,70 (дд,  $J=13,1$ , 7,45 Гц, 1H), 2,08 (д,  $J=6,59$  Гц, 2H), 1,98 (м, 1H), 1,28-1,20 (м, 1H), 1,19-1,09 (м, 2H), 0,99-0,91 (м, 2H), 0,66 (м, 6H); MS (APCI)  $m/z$  215 ( $\text{M}^+$ ,

10%), 174 ( $M^+ - 41$ , 100%);  $[\alpha]_D = -5,7$  (с1,025 в  $H_2O$ ).

Пример 16: синтез (3S, 5S) - 3 - аминометил - 5 - метилдекановой

5 **КИСЛОТЫ**



35 **(S) - 2, 6 - Диметилундец-2-ен 162**

40 Раствор хлорида n-пропилмагния/простого эфира (2,0M, 228 мл) охлаждают до  $-20^\circ C$  в атмосфере  $N_2$ .  $LiCl$  (3,87 г, 91,25 ммоль),  $CuCl_2$  (6,13 г, 45,63 ммоль) и дистиллированный ТГФ (456 мл) объединяют и перемешивают в течение 30 минут. Раствор  $Li_2CuCl_4$  добавляют через канюлю к реагенту Гриньяра и полученный раствор перемешивают в течение 30 минут при  $-20^\circ C$ .

45 (R) - (-)цитронеллилбромид (50 г, 228,1 ммоль) растворяют в ТГФ (60 мл) и по каплям добавляют к раствору Гриньяра. Реакционную смесь перемешивают при  $0^\circ C$  в течение 1 часа. Полученную смесь охлаждают до  $-40^\circ C$  и гасят добавляемым по каплям  $NH_4Cl$

50

(насыщенный, 200 мл). Слои разделяют, и водный слой экстрагируют простым эфиром (3×100 мл). Объединенные органические вещества сушат над MgSO<sub>4</sub> и подвергают фильтрации и роторному выпариванию, получая масло. Сырой материал подвергают хроматографии на диоксиде кремния, элюируя гексанами для получения соединения 162 в виде бесцветного масла (9,15 г, 22%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,10-5,06 (м, 1H), 2,10-1,89 (м, 2H), 1,66 (с, 3H), 1,58 (с, 3H), 1,34-1,23 (м, 4H), 1,15-1,06 (м, 2H), 0,88-0,81 (м, 11H).

#### **(S)-4-Метилнонановая кислота 163**

Соединение 162 (7,97 г, 43,7 ммоль) растворяют в ацетоне (214 мл) и охлаждают до 0°C. По каплям добавляют реагент Джонса (CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) (2,7M, 95 мл) и реакционной смеси дают возможность нагреться до комнатной температуры в течение 18 часов. Реакционную смесь выливают в воду/Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (200 мл) и водный слой экстрагируют этилацетатом (4×100 мл). Объединенные органические вещества сушат над MgSO<sub>4</sub> и подвергают фильтрации и роторному выпариванию, получая масло. Сырой материал подвергают хроматографии на диоксиде кремния, элюируя гексанами для получения соединения 163 в виде масла (5,56 г, 74%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,40-2,25 (м, 4H), 1,70-1,62 (м, 2H), 1,47-1,11 (м, 8H), 0,87-0,84 (м, 6H); MS APCI m/z 170,9 (M-1, 100%).

#### **(4R,5S)-4-Метил-3-((S)-4-метилнонаноил)-5-фенилоксазолидин-2-он 164**

Применяют методику, подобную методике получения соединения 155, за исключением того, что используют (S)-4-метилнонановую кислоту 163 (5,56 г, 32,27 ммоль) в качестве реагента для получения соединения 164 в виде масла (10,70 г, 100%). <sup>1</sup>H ЯМР

(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,72-7,34 (м, 3H), 7,28 (д, J=6,59 Гц, 2H),  
 5,64 (д, J=7,33 Гц, 1H), 4,74 (квинт., J=6,78 Гц, 1H), 2,94-2,85  
 5 (м, 2H), 1,47-1,43 (м, 1H), 1,39-1,22 (м, 7H), 0,90-0,84 (м,  
 8H).

**Трет-бутиловый эфир (3S,5S)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-  
 10 оксо-5-фенилоксазолидин-3-карбонил) декановой кислоты 165**

Применяют методику, подобную методике получения соединения  
 156, для получения соединения 165 в виде твердого вещества  
 15 (4,25 г, 61%). МС (APCI) m/z 446 (M<sup>+</sup>+1, 10%), 390 (M<sup>+</sup>-55, 100%,  
 -tBu).

**4-Трет-бутиловый эфир (S)-2-((S)-2-метилгептил)янтарной  
 20 кислоты 166**

Применяют методику, подобную методике получения соединения  
 25 157, за исключением того, что используют сложный эфир 165  
 (8,42 г, 18,89 ммоль) в качестве реагента для получения  
 30 соединения 166 в виде масла (5,81 г). Полученный продукт  
 используют непосредственно на следующей стадии. МС (APCI) m/z  
 285 (M-1, 100%).

**Трет-бутиловый эфир (3S,5S)-3-гидроксиметил-5-  
 35 метилдекановой кислоты 167**

Применяют методику, подобную методике получения соединения  
 40 158, за исключением того, что используют 4-трет-бутиловый эфир  
 (S)-2-((S)-2-метилгептил)янтарной кислоты 166 (5,78 г,  
 45 20,18 ммоль) в качестве реагента для получения соединения 167 в  
 виде масла (4,18 г, 76%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,64-3,58  
 (м, 1H), 3,84-3,42 (м, 1H), 2,28-2,20 (м, 1H), 2,09-2,02 (м,  
 50 1H), 1,43 (с, 9H), 1,26-1,18 (м, 8H), 1,11-1,04 (м, 2H), 0,87-

0,83 (м, 6H); MS (APCI)  $m/z$  217 ( $M^+$ -55, 50%, -tBu).

**Трет-бутиловый эфир (3S,5S)-5-метил-3-(толуол-4-сульфонилоксиметил)декановой кислоты 168**

Применяют методику, подобную методике получения соединения 159, за исключением того, что используют 4-трет-бутиловый эфир (3S,5S)-3-гидроксиметил-5-метилдекановой кислоты 167 (4,164 г, 15,29 ммоль) в качестве реагента для получения соединения 168 в виде масла (4,17 г, 64%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,75 (д,  $J=8,30$  Гц, 2H), 7,31 (д,  $J=8,30$  Гц, 2H), 3,97 (дд,  $J=9,52$ , 4,15 Гц, 1H), 9,30 (дд,  $J=9,52$ , 5,13 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,28, 2,19-2,13 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,27-1,01 (м, 11H), 0,85 (т,  $J=7,08$  Гц, 3H), 0,76 (д,  $J=6,35$  Гц, 3H).

**Трет-бутиловый эфир (3S,5S)-3-азидометил-5-метилдекановой кислоты 169**

Применяют методику, подобную методике получения соединения 160, за исключением того, что используют трет-бутиловый эфир (3S,5S)-5-метил-3-(толуол-4-сульфонилоксиметил)декановой кислоты 168 (4,155 г, 9,74 ммоль) в качестве реагента для получения соединения 169 в виде масла (2,77 г, 96%). MS (APCI)  $m/z$  270 ( $M^+$ -27, 30%,  $-N_2$ ), 214 ( $M^+$ -87, 100%, -tBu,  $-N_2$ ).

**Трет-бутиловый эфир (3S,5S)-3-аминометил-5-метилдекановой кислоты 170**

Применяют методику, подобную методике получения соединения 161, за исключением того, что используют трет-бутиловый эфир (3S,5S)-3-азидометил-5-метилдекановой кислоты 169 (2,50 г, 8,405 ммоль) в качестве реагента для получения соединения 170 в виде масла (1,648 г, 72%). MS (APCI)  $m/z$  272 ( $M^+$ +1, 100%).

Пример 14: **(3S,5S)-3-аминометил-5-метилдекановая кислота**

Применяют методику, подобную методике, используемой в  
 5 примере 15, за исключением того, что используют трет-бутиловый  
 эфир (3S,5S)-3-(аминометил)-5-метилдеканоат 170 (1,6 г,  
 6,00 ммоль) в качестве реагента для получения соединения из  
 10 примера 16 в виде белого твердого вещества (72%). МС (APCI)  $m/z$   
 272 ( $M^+ + 1$ , 100%). Т.пл.=174-175°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$   
 15 2,91 (дд,  $J=12,9$ , 3,91 Гц, 1H), 2,83 (дд,  $J=12,7$ , 7,57 Гц, 1H),  
 2,43 (дд,  $J=15,6$ , 3,17 Гц, 1H), 2,19 (дд,  $J=15,6$ , 8,80 Гц, 1H),  
 2,08-2,04 (м, 1H), 1,53 (м, 1H), 1,38-1,27 (м, 7H), 1,78-1,03  
 20 (м, 2H), 0,90-0,86 (м, 6H), 0,66 (м, 6H); МС (APCI)  $m/z$  216  
 ( $M^+ + 1$ , 100%), 214 ( $M^-$ , 100%);  $[\alpha]_D^{25} = +21,4$  (с1 в MeOH).

Пример 17: синтез **(3R,4R)-3-аминометил-4,5-**  
 25 **диметилгексановой кислоты**

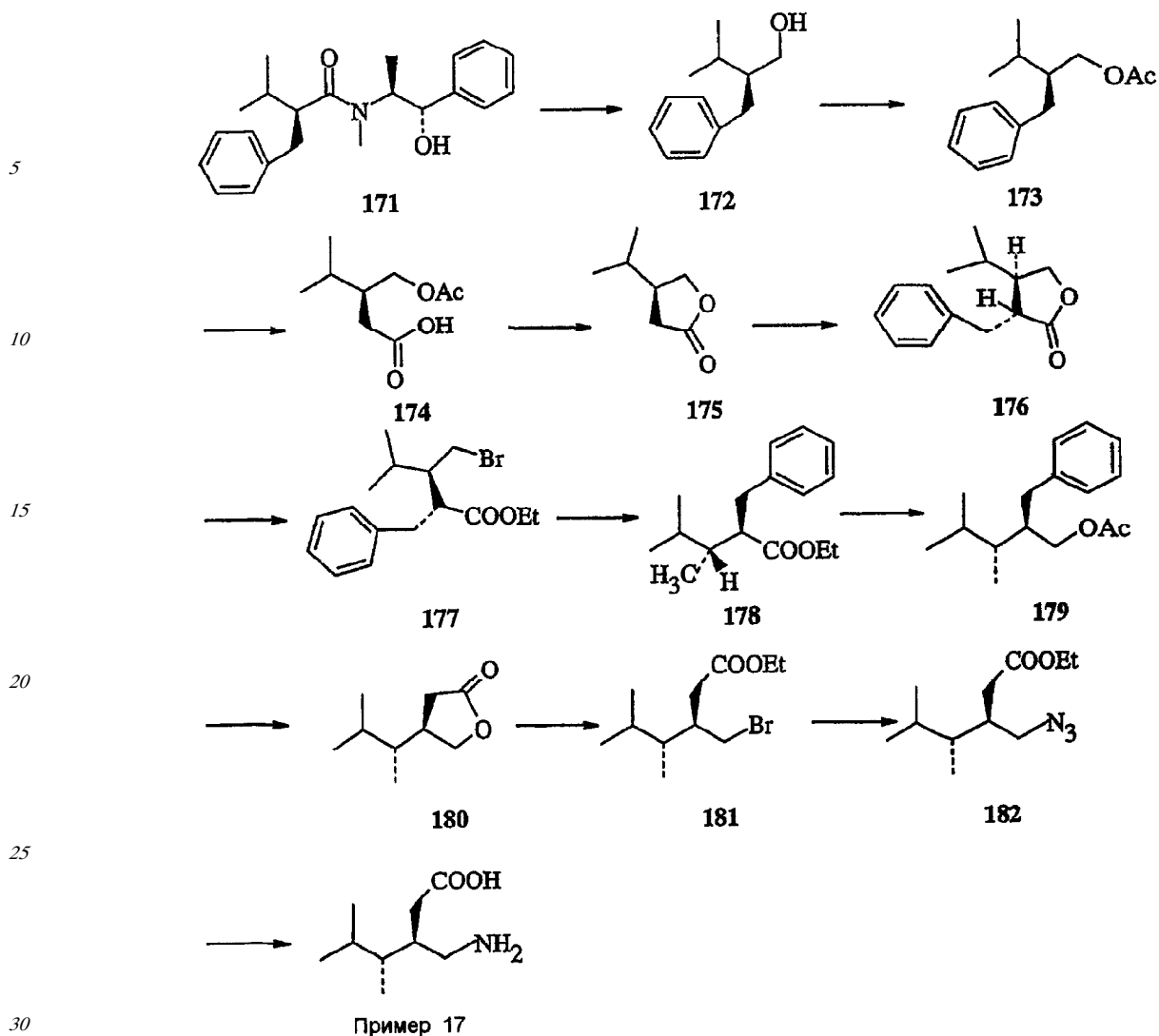
30

35

40

45

50



**(S)-2-Бензил-3-метилбутан-1-ол 172**

Ссылка: JACS 1997; 119:6510. Amide 171.

Методика для крупномасштабного синтеза **(S)-2-бензил-3-метилбутилового эфира уксусной кислоты 173** из соединения **171**

н-Бутиллитий (10М в гексане, 100 мл, 100 ммоль, 3,9 экв.) добавляют к раствору диизопропиламина (108,9 г, 150,9 мл, 1,076 мол, 4,20 экв.) в ТГФ (600 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Полученный раствор перемешивают в течение 10 минут, нагревают до  $0^{\circ}\text{C}$  и выдерживают при данной температуре в течение 10 минут. Одной порцией добавляют комплекс боран-аммиак (31,65 г, 1,025 ммоль, 4,0 экв.)

и суспензию перемешивают при 0°C в течение 15 минут, при 23°C в течение 15 минут, а затем охлаждают до 0°C. К холодному гидриду через канюлю в течение 3 минут добавляют раствор амида 171 (86 г, 256,41 ммоль, 1 экв.) в ТГФ. Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение ночи, а затем охлаждают до 0°C. Избыточный гидрид гасят, медленно добавляя 3н HCl (700 мл). Реакционную смесь разбавляют дополнительным количеством водной HCl (3н, 200 мл) и насыщенным соевым раствором, а затем экстрагируют простым эфиром (4x15 мл). Полученный раствор концентрируют до небольшого объема, добавляют 200 мл 2н NaOH и перемешивают при 23°C в течение 2,5 часов. Добавляют дополнительное количество простого эфира и слои разделяют. Водный слой насыщают солью и экстрагируют простым эфиром (3x200 мл). Объединенные органические вещества промывают насыщенным соевым раствором и сушат над сульфатом натрия. Остаток подвергают флэш-хроматографии (петролейный эфир - 25% простого эфира - TEA), получая спирт 172, 50 г. ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35-7,16 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,55 (прибл. т, 2H, -CH<sub>2</sub>OH), 2,71 (дд, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH-), 2,52 (дд, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH), 1,87 (м, 1H, CHCH(Me)), 1,67 (м, 1H, CH(Me)<sub>2</sub>), 0,98 (д, 3H, CH<sub>3</sub>) и 0,96 (д, 3H, CH<sub>3</sub>).

Отделяют образец весом 3,3 г для характеристики, а остаток подвергают немедленному ацетилированию (50 мл триэтиламина, 4,6 г DMAP, 32 мл ангидрида уксусной кислоты) в течение ночи при комнатной температуре. В результате окончательной обработки с последующей хроматографией на силикагеле, элюируемом петролейным эфиром, а затем 10% простым эфиром в петролейном эфире, получают 62 г соединения 173. ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30-7,14 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,98

(м, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 2,71 (дд, 1H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}-$ ), 2,51 (дд, 1H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}$ ), 1,99 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ), 1,82 (м, 1H,  $\text{CHCH}(\text{Me})$  и  $\text{CH}(\text{Me})_2$ ),  
5 0,97 (д, 3H,  $\text{CH}_3$ ) и 0,95 (д, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**(S)-Ацетоксиметил-4-метилпентановая кислота 174 и (S)-4-  
изопропилдигидрофуран-2-он 175**

10 Ацетат 173 (15 г, 68,18 ммоль) растворяют в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (150 мл),  
тетрахлориде углерода (150 мл) и воде марки ВХЖХ (300 мл) и  
перемешивают. Добавляют периодат натрия (262,50 г, 1220 ммоль),  
15 а затем хлорид рутения (650 мг, 3,136 ммоль). После  
перемешивания в течение ночи раствор разбавляют простым эфиром и  
20 водой и фильтруют через слой целита. Органическую часть  
отделяют, а водную фазу дополнительно экстрагируют простым  
эфиром. После сушки на сульфате магния растворитель выпаривают.  
25 К остатку добавляют карбонат калия (42 г), подвергают его  
дефлегмации в метаноле (250 мл) в течение ночи и охлаждают до  
комнатной температуры. После выпаривания добавляют воду для  
30 растворения твердых веществ, а также концентрированную  $\text{HCl}$ ,  
доводя pH до 2. Добавляют хлороформ и осуществляют  
35 экстрагирование в течение ночи. Органическую фазу отделяют, а  
водную фазу дополнительно экстрагируют хлороформом. Объединенные  
органические экстракты сушат, упаривают, продукт очищают на  
40 колонке с силикагелем и соединение элюируют 20% простым эфиром в  
метиленхлориде. Фракции исследуют при помощи ТСХ, а пятна  
45 обнаруживают при помощи раствора  $\text{I}_2/\text{KI}$ . Фракции объединяют,  
получая 4,6 г лактона 175.

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,38 (дд, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{O}$ ), 3,93 (прибл., т, 1H,  
50  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{O}$ ), 2,54 (дд, 1H,  $\text{CH}_c\text{H}_d \text{C}=\text{O}$ ), 2,23 (м, 2H,  $\text{CHCH}(\text{Me})$  и  $\text{CH}_c\text{H}_d$

C=O), 1,60 (м, 1H, CH(Me)<sub>2</sub>), 0,92 (д, 3H, CH<sub>3</sub>) и 0,85 (д, 3H, CH<sub>3</sub>).

5 **(3R, 4R) - 3 - Бензил - 4 - изопропилдигидрофуран - 2 - он 176**

Бис(триметилсилил)амид лития (раствор 1,0M в ТГФ, 92 мл, 92 ммоль) добавляют в течение 3-5 минут к раствору (S)-β-(2-пропил)-γ-бутиролактона 175 (11,68 г, 91,25 ммоль) в сухом ТГФ (100 мл) при -78°C в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивают в течение 1 часа и быстро добавляют раствор бензилйодида (21,87 г, 100,37 ммоль) в сухом ТГФ. Полученную смесь продолжают перемешивать в течение 1,5 часов и гасят при температуре -78°C, добавляя раствор насыщенного солевого раствора, а затем этилацетат. Органическую фазу отделяют, а водную фазу дополнительно экстрагируют простым эфиром. В результате хроматографии на силикагеле, вначале элюированном 5% метиленхлоридом в петролейном эфире, а затем 10% простым эфиром в петролейном эфире, получают желаемое соединение (11,6 г, 58%). ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,02 (прибл. т, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>O), 3,87 (дд, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>O), 2,98 (д, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2,57 (кв, 1H, BnCHC=O), 2,05 (м, 1H, CHCH(Me)<sub>2</sub>), 1,55 (м, 1H, CHCH(Me)<sub>2</sub>), 0,81 (д, 3H, CH<sub>3</sub>) и 0,72 (д, 3H, CH<sub>3</sub>).

40 **Этиловый эфир (2R, 3R) - 2 - бензил - 3 - бромметил - 4 - метилпентановой кислоты 177**

Лактон 176 (6,5 г, 29,8 ммоль) растворяют в абсолютном этаноле (80 мл) и охлаждают на ледяной бане. В течение 1 часа через раствор барботируют безводный HBr и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, обеспечивая размещение реакционной смеси в сухой атмосфере. Ее выливают в охлажденную

льдом смесь петролейного эфира и насыщенного солевого раствора. Органическую фазу отделяют, а водную фазу дополнительно экстрагируют петролейным эфиром. Объединенный органический раствор несколько раз промывают холодной водой и сушат. Растворитель удаляют в вакууме, получая 7,0 г сырого соединения. ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,02 (м, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 3,70 (дд, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3,55 (дд, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 2,97 (м, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2,83 (кв, 1H, VnCHC=O), 2,11 (м, 1H, CHCH(Me)<sub>2</sub>), 1,97 (м, 1H, CH(Me)<sub>2</sub>), 1,10 (т, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 0,96 (д, 3H, CH<sub>3</sub>) и 0,93 (д, 3H, CH<sub>3</sub>).

**Этиловый эфир (2R,3R)-2-бензил-3,4-диметилпентановой кислоты 178**

Бромэфир 177 (7,25 г, чистота около 80%) в этаноле (100 мл), содержащий триэтиламин (3,2 мл), подвергают гидрогенизации в течение ночи в присутствии 20% Pd/C (1,0 г). Его фильтруют через слой целита и отжатый осадок на фильтре промывают этанолом. Растворитель выпаривают, а остаток поглощают простым эфиром, после чего отделяют твердую часть (Et<sub>3</sub>N.HCl). Твердое вещество удаляют фильтрацией. Фильтрат концентрируют и процедуру повторяют, удаляя весь присутствующий гидрохлорид. Продукт подвергают хроматографии на колонке с силикагелем, элжируемый петролейным эфиром с получением 3,35 г желаемого дебромированного соединения. ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,95 (м, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 2,85 (м, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2,64 (кв, 1H, VnCHC=O), 1,85 (м, 1H, CHCH(Me)<sub>2</sub>), 1,62 (м, 1H, CH(Me)<sub>2</sub>), 1,05 (т, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 0,95 (д, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,84 (д, 3H, CH<sub>3</sub>) и 0,82 (д, 3H, CH<sub>3</sub>). МС равен 290 (M+CH<sub>3</sub>CN), 249 (M+1), а другие - 203.

Дальнейшее элюирование простым эфиром приводит к получению лактона (2,25 г), перенесенного с предыдущей стадии.

5            **(2R, 3R) - 2-бензил-3,4-диметилпентилловый эфир уксусной кислоты 179**

10            Сложный этиловый эфир 178 (3,20 г, 12,85 ммоль) растворяют в безводном простом эфире и охлаждают на ледяной бане в инертной атмосфере. Добавляют литийалюминийгидрид (500 мг, 13,15 ммоль) и суспензию перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. 15 Избыток ЛАН удаляют, осторожно добавляя этилацетат во время перемешивания реакционной смеси на ледяной бане. Осторожно 20 добавляют насыщенный сульфат натрия для коагулирования оксида алюминия, отделившегося при комнатной температуре в виде белого осадка. Реакционную смесь разбавляют метиленхлоридом и добавляют 25 безводный сульфат натрия для сушки смеси. После фильтрации раствор концентрируют, получая 3,0 г масла.

30            Продукт (3,0 г) растворяют в дихлорметане (30 мл) и триэтиламине (2,5 мл), добавляют DMAP (200 мг) и уксусный ангидрид (1,5 мл). Его перемешивают при комнатной температуре в 35 течение 3 часов и разбавляют простым эфиром. Раствор простого эфира промывают водой, 1н HCl, насыщенным бикарбонатом натрия, насыщенным соевым раствором и сушат. Раствор концентрируют в 40 вакууме, получая 3,16 г ацетоксисоединения 179. ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,03 (м, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 2,69 (м, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2,09 (м, 1H, VnCHCH<sub>2</sub>O), 2,02 (с, 3H, CH<sub>3</sub>C=O), 1,68 (м, 1H, CH<sub>3</sub>CHCH(Me)<sub>2</sub>), 1,23 (м, 1H, CH(Me)<sub>2</sub>), 0,87 (д, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,84 (д, 3H, CH<sub>3</sub>) и 0,81 (д, 3H, CH<sub>3</sub>).

50            **(R) - 4 - ((R) - 1,2-диметилпропил) дигидрофуран-2-он 180**

К раствору ароматического соединения 179 (5,0 г, 20,16 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) марки ВЭЖХ, тетрахлорида углерода (60 мл) и воды (120 мл) добавляют периодат натрия (86,24 г, 403,32 ммоль, 20 экв.), а затем  $\text{RuCl}_3$  (414 мг, 10% моль). Смесь энергично перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и разбавляют метиленхлоридом (400 мл). Полученную смесь фильтруют через слой целита, удаляя твердый осадок. Органическую часть удаляют, а водную часть подвергают дальнейшему экстрагированию метиленхлоридом. После концентрации объединенных органических частей остаток растворяют в простом эфире и пропускают через колонку с флорисилом. Соединение элюируют 3% метанолом в простом эфире и упаривают до пасты, которую растворяют в метаноле (100 мл). Добавляют карбонат калия (8,0 г) и смесь подвергают дефлегмации в течение 6 часов. Растворитель выпаривают, а твердый остаток растворяют в воде. pH доводят до 2, медленно добавляя концентрированную  $\text{HCl}$  при охлаждении на ледяной бане и перемешивании. К раствору добавляют хлороформ и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Органическую фазу отделяют, а водную часть подвергают дальнейшему экстрагированию хлороформом. После сушки растворитель выпаривают, получая 5,0 г лактона 180. ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,36 (прибл., т, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{O}$ ), 3,85 (прибл., т, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{O}$ ), 2,46 (м, 2H,  $\text{CH}_c\text{H}_d\text{C}=\text{O}$ ), 2,13 (м, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 1,60 (м, 1H,  $\text{CH}(\text{Me})_2$ ), 1,35 (м, 1H,  $\text{CH}_3\text{CHCH}(\text{Me})_2$ ), 0,86 (д, 3H,  $\text{CH}_3$ ) и 0,72 (т, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**Этиловый эфир (3R,4R)-3-бромметил-4,5-диметилгексановой кислоты 181**

Лактон 180 (5,0 г) растворяют в абсолютном этаноле (25 мл)

и промывают аргоном. При охлаждении на бане с ледяной водой  
 через смесь в течение 45 минут барботируют безводный  
 5 газообразный  $\text{HBr}$  и дают ей возможность отстояться при комнатной  
 температуре в течение ночи. Смесь выливают в воду из льда-соли и  
 гексана. Органическую фазу отделяют, а водную фазу подвергают  
 10 дальнейшему экстрагированию гексаном. Объединенный органический  
 экстракт сушат и упаривают. В результате флэш-хроматографии 10%  
 эфиром в петролейном эфире на колонке с силикагелем получают  
 15 3,54 г бромэфира 181. ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,14 (кв, 2H,  $\text{CH}_2\text{H}_2\text{O}$ ), 3,60  
 (дд, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Br}$ ), 3,41 (дд, 1H,  $\text{CH}_c\text{H}_d\text{Br}$ ), 2,54 (дд, 1H,  
 20  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C}=\text{O}$ ), 2,44 (дд, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C}=\text{O}$ ), 2,22 (м, 1H,  $\text{O}=\text{CCH}_2\text{CHCH}_2\text{Br}$ ),  
 1,67 (м, 1H,  $\text{CHCH}_3\text{CH}(\text{Me})_2$ ), 1,37 (м, 1H,  $\text{CH}(\text{Me})_2$ ), 1,26 (т, 3H,  
 (м, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 0,94 (д, 3H,  $\text{CHCH}_3\text{CH}(\text{Me})_2$ ), 0,81 (д, 3H,  
 25  $((\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_3\text{CH})$ ) и 0,79 (д, 3H,  $((\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_3\text{CH})$ ).

**Этиловый эфир (3R,4R)-3-азидометил-4,5-диметилгексановой  
 30 кислоты 182 и (3R,4R)-3-аминометил-4,5-диметилгексановая кислота  
 из примера 17**

Сложный бромэфир 181 (3,54 г, 13,34 ммоль), азид натрия  
 35 (1,04 г, 16,13 ммоль) в безводном ДМФ (8,0 мл) перемешивают при  
 комнатной температуре в течение ночи. Добавляют воду (16 мл) и  
 гексан, органическую порцию отделяют, а водную порцию  
 40 дополнительно экстрагируют гексаном. Ее сушат и упаривают,  
 получая 3,0 г сложного азидоэфира. ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,14 (кв, 2H,  
 45  $\text{CH}_2\text{H}_2\text{O}$ ), 3,48 (дд, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{N}_3$ ), 3,21 (дд, 1H,  $\text{CH}_c\text{H}_d\text{N}_3$ ), 3,24 (м,  
 2H,  $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C}=\text{O}$ ), 2,20 (м, 1H,  $\text{O}=\text{CCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}_3$ ), 1,60 (м, 1H,  
 50  $\text{CHCH}_3\text{CH}(\text{Me})_2$ ). Полученное соединение подвергают гидрогенизации  
 (HPL, 66480 x 100). Гидрогенизированный сырой продукт растворяют

в 6н HCl и подвергают дефлегмации в течение ночи. Растворитель выпаривают в вакууме, а остаток подвергают азеотропии толуолом.

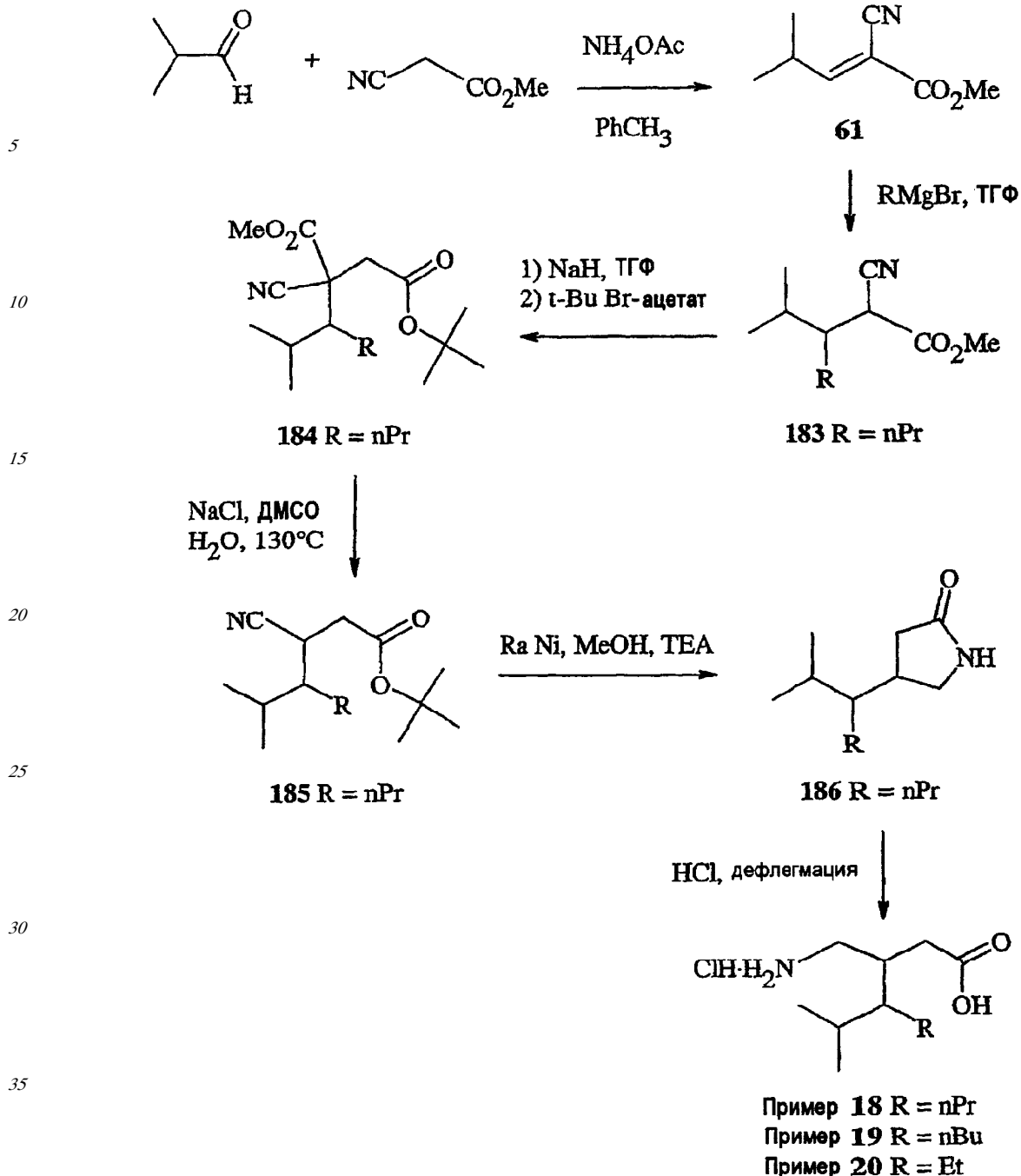
5 Сырой продукт подвергают дальнейшей очистке при помощи ионообменной колоночной хроматографии (Dowex 50Wb × 8-100), промывают до нейтрального элюента водой марки ВЭЖХ, а затем  
10 элюируют 0,5н раствором NH<sub>4</sub>OH. В результате кристаллизации продукта из метанола получают 270 г. ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 3,04 (дд, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>NH<sub>2</sub>), 2,82 (дд, 1H, CH<sub>c</sub>H<sub>b</sub> NH<sub>2</sub>), 2,52 (дд, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>C=O), 2,40  
15 (дд, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>C=O), 2,07 (м, 1H, O=CCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1,67 (м, 1H, CHCH<sub>3</sub>CH(Me)<sub>2</sub>), 1,35 (м, 1H, CH(Me)<sub>2</sub>), 0,97 (д, 3H, CHCH<sub>3</sub>CH(Me)<sub>2</sub>),  
20 0,88 (д, 3H, ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)CHCH<sub>3</sub>CH) и 0,83 (д, 3H, ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)CHCH<sub>3</sub>CH). [α]<sub>D</sub> = -5,3 (с, MeOH, 1,9 мг/мл). Анализ. Вычислено для C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: C, 62,39; H, 11,05; N, 8,08. Найдено: C, 62,01; H, 11,35; N 7,88.  
25 МС показывает ионы при 215 (M+CH<sub>3</sub>CN), 197 (M+Na<sup>+</sup>), 174 (M+H<sup>+</sup>). В результате анализа производного при помощи ВЭЖХ с обращенной  
30 фазой, Hypersil BDS C<sub>18</sub>, 5 микрон, и подвижной фазой 50/50 CH<sub>3</sub>CN-вода, содержащей 0,1% ТГФ, получают чистоту 99,93% при времени удержания 8,21 минуты.

35 Примеры 18-20: синтез **3-аминометил-4-изопропилгептановой**  
**КИСЛОТЫ**

40

45

50



#### Метилвый эфир 2-циано-4-метил-2-пентеновой кислоты 61

Раствор изобутиральдегида (30,0 г, 415 ммоль), метил-  
 цианоацетата (20,6 г, 208 ммоль), гидроксида аммония (3,2 г,  
 41,6 ммоль) и уксусной кислоты (5,0 г, 83,2 ммоль) в 500 мл  
 толуола нагревают до дефлегмации в установке Dean-Stark в  
 течение 12 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры и

экстрагируют насыщенным  $\text{NaHSO}_3$  (3×100 мл), насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (3×100 мл) и 100 мл насыщенного соляного раствора. Органический  
5 слой сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , а растворитель выпаривают. Оставшееся  
масло подвергают дистилляции в глубоком вакууме (0,5 мм Hg,  
т.кип.=115-120°C), получая 28,8 г метилового эфира 2-циано-4-  
10 метил-2-пентеновой кислоты 61 в виде масла (выход 90%).

#### **Метилловый эфир 2-циано-3-изопропилгексановой кислоты 183**

2,0М раствор хлорида пропилмагния в  $\text{Et}_2\text{O}$  (9,8 мл,  
15 19,6 ммоль) добавляют к раствору 2-циано-4-метил-2-пентеновой  
кислоты (3,0 г, 19,6 ммоль) в 50 мл ТГФ, охлажденного на бане из  
20 IPA/сухого льда до -40°C в атмосфере аргона. Раствор  
перемешивают в течение 4 часов и реакцию смесь гасят,  
добавляя 50 мл насыщенного  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . ТГФ выпаривают, а оставшееся  
25 масло подвергают хроматографии при среднем давлении над  
силикагелем, применяя 50%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан. Выход = 1,9 г (50%)  
30 метилового эфира 2-циано-3-изопропилгексановой кислоты в виде  
масла.

#### **1-Метилловый эфир 4-трет-бутилового эфира 2-циано-2-(1- 35 изопропилбутил) янтарной кислоты 184**

Раствор метилового эфира 2-циано-3-изопропилгексановой  
40 кислоты (1,9 г, 9,6 ммоль) в ТГФ добавляют к суспензии  $\text{NaN}$   
(промытой гексаном, 0,23 г, 9,6 ммоль) в 20 мл ТГФ, охлажденного  
на бане с ледяной водой в атмосфере аргона. Раствор перемешивают  
45 в течение 10 минут и добавляют т-бутилбромацетат (2,1 г,  
10,6 ммоль). Раствор нагревают до комнатной температуры. Через  
12 часов реакцию смесь гасят, добавляя 50 мл насыщенного  
50  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , а ТГФ выпаривают. Органические продукты экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$

(3x50 мл), а объединенные органические слои сушат над  $MgSO_4$ . Растворитель выпаривают, а оставшееся масло подвергают хроматографии при среднем давлении над силикагелем, применяя 25% гексан/ $CH_2Cl_2$ . Выход 1-метилового эфира 4-трет-бутилового эфира 2-циано-2-(1-изопропил-бутил)янтарной кислоты = 1,3 г (42%) в виде масла.

#### **т-Бутиловый эфир 3-циано-4-изопропилгептановой кислоты 185**

Смесь 1-метилового эфира 4-трет-бутилового эфира 2-циано-2-(1-изопропилбутил)янтарной кислоты (1,3 г, 4,2 ммоль),  $NaCl$  (0,25 г, 4,2 ммоль) и  $H_2O$  (0,15 г, 8,3 ммоль) в 25 мл ДМСО нагревают до  $130^\circ C$  в течение 12 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 100 мл насыщенного солевого раствора. Органические продукты экстрагируют  $Et_2O$  (3x50 мл). Органические слои объединяют и промывают 50 мл  $H_2O$  и 50 мл насыщенного солевого раствора. В результате сушки над  $Na_2SO_4$  и выпаривания растворителя получают 0,8 г (выход 75%) т-бутилового эфира 3-циано-4-изопропилгептановой кислоты в виде масла.

#### **4-(1-Изопропилбутил)-2-пирролидон 186**

т-Бутиловый эфир 3-циано-4-изопропилгептановой кислоты (0,8 г, 3,2 ммоль) восстанавливают при давлении  $H_2$  50 фунтов на кв. дюйм в  $MeOH$ , содержащем TEA и Ni Ренея. После поглощения теоретического количества  $H_2$  катализатор удаляют фильтрацией, а растворитель выпаривают, получая 0,6 г (выход 100%) 4-(1-изопропилбутил)-2-пирролидона в виде масла.

#### **Пример 18: 3-аминометил-4-изопропилгептановая кислота**

4-(1-Изопропил-бутил)-2-пирролидон (0,6 г, 2,3 ммоль) нагревают до дефлегмации в 50 мл 6,0M  $HCl$  в течение 12 часов.

Раствор охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через  
целит. Фильтрат выпаривают, а оставшееся твердое вещество  
5 перекристаллизовывают из MeOH/EtOAc. Выход 3-аминометил-4-  
изопропилгептановой кислоты в виде соли HCl составляет 0,035 г  
(6%), т.пл. 160-170°C. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 0,9 (м, 9H), 1,30 (м,  
10 5H), 1,78 (м, 1H), 2,30 (м, 2H), 2,45 (м, 1H), 2,95 (м, 2H).

МС (APCI, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O) 201 (M<sup>+</sup>, 100%).

15 **Пример 19: 3-аминометил-4-изопропилоктановая кислота**

Получают в соответствии с методикой, описанной в примере  
18. Выход 3-аминометил-4-изопропилоктановой кислоты = 0,13 г  
20 (15%). Т.пл.=160-170°C. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 0,9 (м, 9H), 1,30 (м,  
7H), 1,78 (м, 1H), 2,30 (м, 1H), 2,45 (м, 2H), 2,95 (м, 2H).

МС (APCI, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O) 198 (M-17, 100%), 216 (M<sup>+</sup>, 50%).

25 **Пример 20: 3-аминометил-4-изопропилгексановая кислота**

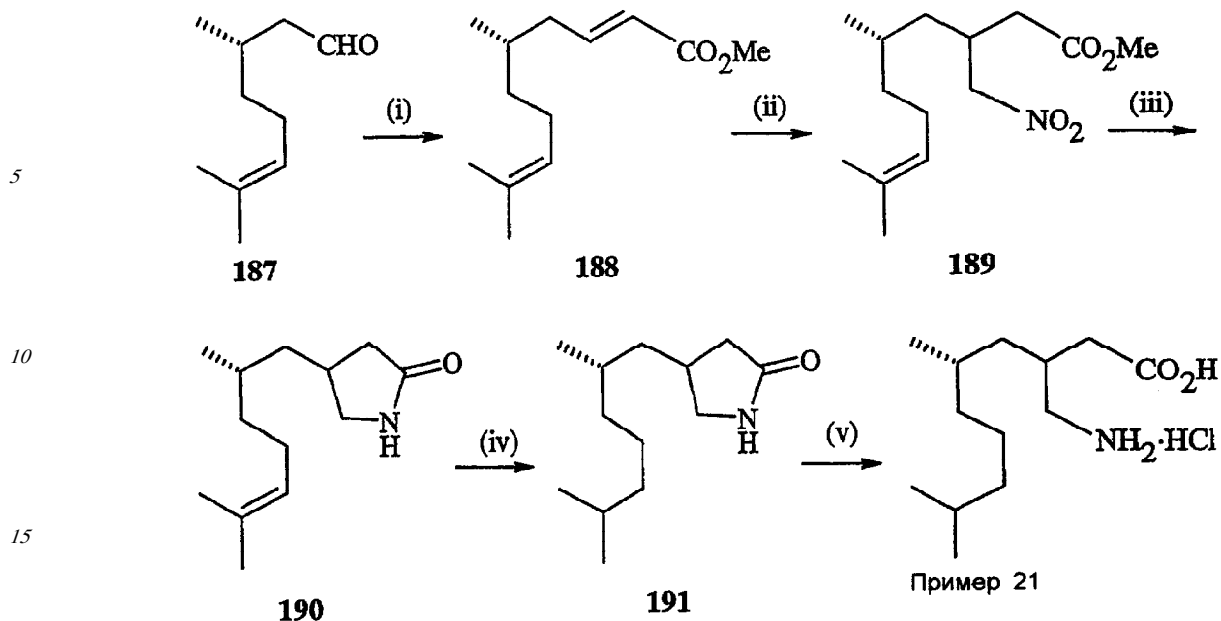
Получают в соответствии с методикой, описанной в примере  
18. Выход 3-аминометил-4-изопропилгексановой кислоты = 0,11 г  
30 (42%). Т.пл.=170-180°C. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 0,9 (м, 9H), 1,18 (м,  
1H), 1,39 (м, 3H), 1,78 (м, 1H), 2,30 (м, 1H), 2,45 (м, 1H),  
35 2,95 (м, 2H). МС (APCI, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O) 188 (M<sup>+</sup>, 100%).

Пример 21:

40

45

50



20 (i)  $\text{MeO}_2\text{CCH}=\text{PPh}_3$ , ТГФ,  $40^\circ\text{C}$ ; (ii)  $\text{MeNO}_2$ , DBU; (iii) никель Ренея,  $\text{H}_2$ ,  $\text{MeOH}$ ; (iv)  $\text{Pd-C}$   $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}_2$ ; (v) 6н  $\text{HCl}$

### Синтез ненасыщенного сложного эфира 188

25 (S)-(-)-цитронеллал 187 (2,0 мл, 11,03 ммоль) перемешивают при  $40^\circ\text{C}$  в сухом тетрагидрофуране (30 мл) с метилтрифенилфосфоранилиденацетатом (3,69 г, 11,03 ммоль). Через 30 8 часов смесь охлаждают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме, а остаток 35 перемешивают с н-пентаном (50 мл). Через час твердую часть удаляют фильтрацией, а растворитель удаляют в вакууме, получая масло, которое очищают флэш-хроматографией (диоксид кремния, 40 этилацетат:гептан 1:9) с получением 2,05 г (88%) соединения 188 в виде прозрачного масла.

45  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,90 (3H, д,  $J=6$  Гц); 1,12-1,40 (2H, м), 1,60 (3H, с), 1,62 (1H, м), 1,68 (3H, с), 2,01 (3H, м), 2,21 (1H, м), 3,73 (3H, с), 5,08 (1H, м), 5,82 (1H, д,  $J=16$  Гц), 50 6,94 (1H, м). МС ( $\text{CI}^+$ ) ( $m/z$ ): 211 ( $\text{MH}^+$ , 75%), 179 (78%), 151

(100%). ИК (тонкая пленка) ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 1271, 1436, 2917.

### Синтез сложного нитроэфира 189

5 Сложный эфир 188 (2,02 г, 9,6 ммоль) растворяют в  
нитрометане (25 мл) с 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-еном  
(1,44 мл, 9,6 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре.  
10 Через 23 часа смесь разбавляют простым диэтиловым эфиром  
(150 мл) и промывают водой (50 мл), а затем 2н HCl (50 мл).  
15 Органическую фазу собирают, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), а растворитель удаляют  
в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (диоксид кремния,  
этилацетат:гептан 3:7) с получением 2,26 г (87%) соединения 189  
20 в виде прозрачного масла. Следует отметить, что данное и все  
последующие соединения представляют собой эквимольные смеси 2  
диастереоизомеров.

25  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,90 (2x3H, каждый д, J=6 Гц);  
1,09-1,58 (10H, м), 1,602 (6H, с), 1,685 (6H, с), 1,94 (4H, м),  
30 2,42 (4H, м), 2,66 (2H, м), 3,70 (6H, с), 4,42 (4H, м), 5,07  
(2H, м).

МС ( $\text{Cl}^+$ ) (m/z): 272 ( $\text{MH}^+$ , 90%), 240 (100%), 151 (100%).

35 ИК (тонкая пленка) ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 1554, 1739, 2918.

### Синтез лактама 191

40 Сложный нитроэфир 189 (2,09 г, 7,7 ммоль) растворяют в  
метаноле (75 мл) и встряхивают над никелем Ренея  
(каталитический, предварительно промытый водой, а затем  
45 метанолом) в атмосфере газообразного водорода (39 фунтов на кв.  
дюйм) при 35°C. Через 17 часов смесь фильтруют через целит.  
Растворитель удаляют в вакууме, получая масло.  $^1\text{H}$  ЯМР показывает,  
50 что происходит частичное восстановление двойной связи, поэтому

его не подвергают дальнейшей очистке. Образец такого частично  
восстановленного продукта (440 мг, 2,1 ммоль) растворяют в  
5 метаноле (40 мл) и встряхивают над 5% Pd-C в атмосфере  
газообразного водорода. Через 18 часов катализатор удаляют  
10 фильтрацией через целит, получая 442 мг (99% от частично  
восстановленного продукта) в виде прозрачного масла, не  
нуждающегося в очистке. Следует отметить, что данное и все  
15 последующие соединения представляют собой эквимольные смеси 2  
диастереоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,88 (18H, м), 1,04-1,58 (20H,  
20 м), 1,96 (2H, м), 2,40 (2H, м), 2,58 (2H, м), 2,98 (2H, м), 3,45  
(2H, м), 5,82 (2H, ш.с).

МС ( $\text{Cl}^+$ ) (m/z): 212 ( $\text{MH}^+$ , 100%).

25

#### **Синтез соединения из примера 21**

Лактам 191 (428 мг, 2,0 ммоль) нагревают до дефлегмации в  
30 6N HCl (20 мл). Через 5 часов смесь охлаждают до комнатной  
температуры и промывают дихлорметаном (2x10 мл). Водную фазу  
собирают, а растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в  
35 воде (10 мл) и подвергают лиофилизации, получая 382 мг (71%)  
соединения из примера 34 в виде белого твердого вещества.  
Следует отметить, что данное соединение представляет собой  
40 эквимольную смесь 2 диастереоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц) ( $d_6$ -DMCO)  $\delta$  0,82 (18H, м), 0,95-1,55 (20H,  
45 м), 2,05-2,45 (6H, м), 2,75 (4H, м), 7,98 (6H, ш.с).

МС ( $\text{Cl}^+$ ) (m/z): 230 ( $[\text{MH}-\text{HCl}]^+$ , 90%), 212 (100%).

Микроанализ: Вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Cl}$ :

50

C 58,74; H 10,62; N 5,27.

Найдено: С 58,46; Н 10,50; N 5,33.

Специалисту в данной области техники понятно, что  
5 применение (R) - (+) -цитронеллала обеспечивает получение  
соединений противоположной С5-стереохимии, чем в примере 21.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут  
10 быть получены и введены в виде самых различных лекарственных  
форм для перорального и парентерального введения. Так,  
соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть  
15 введены путем инъекций, т.е. внутривенно, внутримышечно,  
внутрикожно, подкожно, интрадуоденально или интраперитонеально.  
Соединения в соответствии с настоящим изобретением также могут  
20 быть введены путем ингаляции, например, интраназально. Кроме  
того, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут  
25 быть введены трансдермально. Специалисту в данной области  
техники понятно, что описываемые ниже лекарственные формы могут  
включать в качестве активного компонента либо соединение формулы  
30 1, либо соответствующую фармацевтически приемлемую соль  
соединения формулы 1.

35 Для получения фармацевтических композиций из соединений в  
соответствии с настоящим изобретением фармацевтически приемлемые  
носители могут быть твердыми или жидкими. Препараты в твердом  
40 виде включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки,  
суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может  
представлять собой одно или несколько веществ, которые также  
45 могут действовать как разбавители, флаворанты, связующие,  
консерванты, расщепляющие таблетки агенты или материал для  
50 капсулирования.

В порошках носитель представляет собой тонкоизмельченное твердое вещество, представляющее собой смесь с тонкоизмельченным активным компонентом.

В таблетках активный компонент смешан с носителем, обладающим необходимыми связывающими свойствами в подходящих пропорциях и спрессованным в виде таблетки желательной формы и размера.

Порошки и таблетки предпочтительно содержат от пяти или десяти до приблизительно семидесяти процентов активного соединения. Подходящими носителями являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактоза, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, низкоплавкий воск, масло какао и т.п. Термин «препарат» относится к композиции активного соединения с капсулирующим материалом в качестве носителя, образуя капсулу, в которой активный компонент, с другими носителями или без них, окружен носителем, который таким образом связан с ним. Подобными лекарственными формами являются облатки и лепешки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, облатки и лепешки могут быть использованы в качестве твердых лекарственных форм, подходящих для перорального введения.

Для получения суппозиторий низкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масла какао, вначале подвергают плавлению, и активный компонент однородно диспергируют в нем, например, путем перемешивания. Затем расплавленную гомогенную смесь заливают в формы нужного размера и дают ей возможность остыть и, в результате, затвердеть.

Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например, водные или водно-пропиленгликолевые растворы. Для парентеральных инъекций жидкие препараты могут быть приготовлены в виде раствора в водном растворе полиэтиленгликоля.

Водные растворы, подходящие для перорального применения, могут быть получены путем растворения активного компонента в воде и добавления, при желании, соответствующих красителей, флаворантов, стабилизирующих и загущающих агентов.

Водные суспензии, подходящие для перорального применения, могут быть получены путем диспергирования тонкоизмельченного активного компонента в воде с вязким материалом, таким как натуральные или синтетические смолы, полимеры, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и другие хорошо известные суспендирующие агенты.

Подразумеваются также твердые препараты, которые предназначены для превращения непосредственно перед использованием в жидкие препараты для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Указанные препараты могут содержать, помимо активного компонента, красители, флаворанты, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, диспергаторы, загустители, солюбилизующие агенты и т.п.

Фармацевтический препарат предпочтительно представляет собой единичную дозированную форму. В такой форме препарат подразделен на единичные дозы, содержащие соответствующее количество активного компонента. Единичная дозированная форма

может представлять собой упакованный препарат, при этом упаковка содержит дискретные количества препарата, например, упакованные 5 таблетки, капсулы и порошки в пузырьках или ампулах. Единичная дозированная форма также может представлять собой саму капсулу, 10 таблетку, облатку или лепешку, либо соответствующее количество любых из указанных форм в упакованном виде.

Количество активного компонента в единичной дозе препарата может варьироваться и составлять от 0,1 мг до 1 г в соответствии 15 с конкретным назначением и эффективностью активного компонента. При медицинском использовании лекарственный препарат может быть 20 введен три раза в день, например, в капсулах по 100 или 300 мг. При желании в препарат могут также входить другие совместимые терапевтические агенты. 25

При терапевтическом применении соединения, используемые в фармацевтическом способе в соответствии с данным изобретением, 30 вводят в первоначальной дозе, составляющей приблизительно от 0,01 до 100 мг/кг в сутки. Предпочтительным является интервал суточной дозы приблизительно от 0,01 до 100 мг/кг в сутки. 35 Однако дозировка может варьироваться в зависимости от требований для пациента, тяжести подвергаемого лечению состояния и применяемого соединения. Нужную дозу для конкретной ситуации 40 определяет специалист в данной области медицины. Обычно лечение начинают с небольших доз, которые меньше оптимальной дозы соединения. Затем дозу понемногу увеличивают до тех пор, пока не 45 будет достигнут оптимальный эффект в определенных обстоятельствах. Для удобства при желании вся суточная доза 50 может быть разделена и введена частями на протяжении суток.

Иллюстративные соединения, полученные в соответствии с настоящим изобретением, были подвергнуты испытаниям, описанным в примерах 22-28.

#### Пример 22

Соединение А было исследовано на ингибирование связывания  $^3\text{H}$ -габапентина с альфа-2-дельта белками *in vitro*. Связывающий участок молекулы ассоциирован с фармакологическим действием габапентина и прегабалина. Смотри "The Novel Anticonvulsant Drug, Gabapentin (Neurontin) Binds to the  $\alpha_2\delta$  Subunit of a Calcium Channel", The Journal of Biological Chemistry, Vol. 271, No 10, опубликовано в 8.03.1996, стр. 5768-5776. В приведенной далее таблице суммируются полученные результаты. Показаны значения  $K_i$  (равновесная константа связывания), а также, продемонстрированы в 2,3 раза более сильные свойства соединения А в молях по сравнению с прегабалином.

Соединение	альфа-2-дельта (свиная переднемозговая мембрана)	альфа-2-дельта Тип 1 (рекомбинантный свиной белок )
Прегабалин	0,0160 мкмоль (n=7)	0,0256 мкмоль (n=37)
Соединение А	0,00693 мкмоль (n=4)	0,0107 мкмоль (n=9)

В следующей таблице данные также суммированы. Показаны значения  $IC_{50}$  (концентрация понижения связывания радиоглиданда на 50%), а также продемонстрированы в 2,3 раза более сильные

свойства в молях соединения А, по сравнению с прегабалином.

5

10

15

20

Соединение	альфа-2-дельта (свиная переднемозговая мембрана) IC <sub>50</sub>	альфа-2-дельта Тип 1 (рекомбинантный свиной белок ) IC <sub>50</sub>
Прегабалин	0,0402 мкмоль (n=7)	0,0440 мкмоль (n=37)
Соединение А	0,0175 мкмоль (n=4)	0,0185 мкмоль (n=9)

25

#### Пример 23.

30

35

40

45

50

Меченное тритием (радиомеченное) соединение А сравнивали с меченым тритием прегабалином в прямом сравнении аффинности лекарственного средства к связыванию с рекомбинантным альфа-2-дельта белком Типа 1. Для определения концентрации радиомеченного лекарственного вещества, которое насыщало наполовину максимальное количество специфических связей лекарственного вещества (константа равновесной диссоциации или K<sub>d</sub>) использовался способ насыщения связей (анализ Скэтчарда). Значения представленные в следующей таблице, указывают на то, что соединение А имеет аффинность к рецептору лекарственного вещества приблизительно в 16 раз более сильную, чем у прегабалина. Эти различия в аффинности между прегабалином и соединением А статистически верные (p=0,01, Т-тест Стьюдента).

Лиганд	Альфа-2-дельта Тип 1 (рекомбинантный свиной белок) Kd±SEM
<sup>3</sup> H)прегабалин	0,031±0,0031 мкмоль (n=4)
<sup>3</sup> H)соединение А	0,0019±0,0002 мкмоль (n=3)

n- означает количество экспериментов проведенных для определения среднего значения.

#### Пример 24

Соединение А и прегабалин исследовали на самопроизвольные изменения параметров сна на крысах с записью ЭЭГ коры головного мозга. Пероральные дозы в  $\frac{1}{2}$  log единичной стадии измеряли на крысах после перорального введения каждого соединения и получали следующие результаты. Наименьшая доза обеспечивающая существенное увеличение фазы медленного сна у крыс (в сравнении с дозой наполнителя) составляла 1,0 мг/кг для соединения А и 10 мг/кг для прегабалина. При этом, соединение А было в 10 раз более сильным, чем прегабалин в усилении медленной фазы сна у крыс. Следовательно, максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме у крыс связанное с минимальной дозой необходимой для усиления медленной фазы сна составляла 1,3 мкг/мл для соединения А и 6,0 мкг/мл для прегабалина, демонстрируя улучшенный эффект приблизительно в 4,5 раза более низкой концентрации в плазме соединения А по сравнению с

прегабалином.

#### Пример 25

5 Соединение А испытывали на изменения теплового порога для  
связанного с болью поведения крыс с предварительной инъекцией  
10 стерильного иммунного антигена, каррагенана (тест на  
анальгезию). Наименьшая эффективная доза (существенно  
отличающаяся от дозы носителя) соединения А составляла 3 мг/кг  
15 per os. Наименьшая эффективная доза для прегабалина составляла  
30 мг/кг per os. При этом, соединение А было в 10 раз более  
сильным для анальгетически схожего действия у крыс по сравнению  
20 с прегабалином.

#### Пример 26

25 Соединение А измеряли на предотвращение конвульсий после  
стимуляции громким звуком природного штамма DBA/2 мышей.  
30 Использовались несколько другие дозы у 8-ми мышей в каждой  
группе и ED<sub>50</sub> определяли с помощью пробит-анализа групп мышей  
которые были защищены от конвульсий в каждой группе. ED<sub>50</sub> для  
35 соединения А составило 1,2 мг/кг per os и 2,7 мг/кг для  
прегабалина. Таким образом, соединение А было в 2,3 раза более  
сильным чем прегабалин при предотвращении тонических конвульсий  
40 мышц разгибателей в исследовании.

#### Пример 27

45 Соединение А исследовали на крысах на существенное усиление  
питья в то время как каждое 10-е питье сопровождалось легким  
50 шоквым воздействием. Этот тест (конфликтный тест Фогеля)

направлен на схожее с анксиолитическим действие, такое как усиление в питьевом поведении. Соединение А обеспечивало 5 существенное усиление в питье (по сравнению с введением носителя) при минимальной дозе в 3,0 мг/кг per os, в то время как, минимальная эффективная доза прегабалина составляла 10 10 мг/кг per os. При этом, соединение А являлось в 3,3 раза более сильным чем прегабалин при обеспечении анксиолитического действия у крыс. 15

#### Пример 28

Соединение А исследовалось в фазе 2а клинического 20 исследования (протокол исследования A4291009), проведенного для оценки эффективности и безопасности в лечении вазомоторных 25 симптомов (ВМС) (дневные приливы и ночная потливость объединены).

1. Протокол исследования A4291009 представляет собой 30 рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование, в параллельных группах, 12-ти недельное фаза 2а исследование проведенное для оценки эффективности и безопасности 35 Соединение А при лечении вазомоторных симптомов (дневные приливы и ночная потливость объединены) связанных с менопаузой.

В этом клиническом исследовании использовалась 281 женщина в 40 постклимактерическом состоянии испытывающая проявление по меньшей мере 56 вазомоторных симптомов от умеренного до тяжелого в неделю. Женщины были разбиты на группы по введению плацебо, 45 либо одной из трех доз Соединение А каждый день: 5 мг, 15 мг или 30 мг. Все дозы Соединение А приводили к статистически 50 значимому уменьшению со-первичных конечных точек средней дневной

частоты и степени тяжести от умеренной до тяжелой вазомоторных симптомов менопаузы на 4-й и 12-й неделе, по отношению к плацебо (p<0,05). В дополнение все три дозы Соединение А приводили к клинически значимому уменьшению по меньшей мере 2 вазомоторных симптомов в день на 4-й и 12 неделе по сравнению с плацебо.

С поправками, средние изменения в средней частоте ежедневных вазомоторных симптомов от исходного уровня к 4-й неделе составили -8,6; -9,4 и -10,5 в группах с Соединение А (5, 15 и 30 мг соответственно), по сравнению с -6,4 в плацебо группе и от исходного уровня к 12-й неделе составили -9,8; -10,1; -10,5 в группе Соединение А (5,15,30 мг соответственно), по сравнению с -7,4 в плацебо группе.

С поправками, средние изменения в средней степени тяжести ежедневных вазомоторных симптомов от исходного уровня к 4-й неделе составили -0,41; -0,53 и -0,91 в группах с Соединение А (5, 15 и 30 мг соответственно), по сравнению с -0,15 в плацебо группе и от исходного уровня к 12-й неделе составили -0,65; -0,86; -0,97 в группе Соединение А (5,15,30 мг соответственно), по сравнению с -0,31 в плацебо группе.

Представленные данные демонстрируют, что Соединение А является эффективным в снижении частоты и степени тяжести средних или тяжелых вазомоторных симптомов к 4 и 12 неделям.

2. Эффективность Соединение А в лечении вазомоторных симптомов дополнительно измеряли в рандомизированном, двойном-слепом, плацебо-контролируемом, в параллельных группах, 12-ти недельном, с изменяющимися дозами Фазы 2b исследовании (протокол исследования A4291023).

3. В протоколе исследования использовались 527 женщин в постклимактерическом состоянии испытывающих проявление по  
5 меньшей мере 50 вазомоторных симптомов в неделю от умеренного до  
тяжелого. Женщины были разбиты на группы по введению либо  
плацебо, либо одной из 6 доз Соединение А дважды в день: 1, 2,  
10 5, 10, 15 и 20 мг.

Обнаружили 4 со-первичные конечные точки; изменение от исходной  
15 линии среднего изменения частоты и средние изменения степени  
тяжести умеренных или тяжелых вазомоторных симптомов к 4-й и  
12-й неделе. Для каждой конечной точки использовались модели  
20 линейной регрессии для оценки корреляции лечебного эффекта с  
дозой. Первичный анализ показал, что статистически значимая  
25 взаимосвязь с дозой наблюдалась для всех 4-х со-первичных  
конечных точек. Линейная модель также использовалась для расчета  
95% доверительных интервалов для различий в лечении (Соединение  
30 А - плацебо) при изменении от исходного уровня вазомоторных  
симптомов к 4-й и 12-й неделе, в отношении доз которые  
рассматриваются как клинически значимые, если доверительный  
35 интервал составлял ниже -2. 95%-й доверительный интервал  
различий в лечении (Соединение А - плацебо) при изменении от  
40 исходного уровня ежедневного среднего изменения частоты  
вазомоторного симптома демонстрирует, что введение Соединение А  
в дозах 15 и 20 мг два раза в день достигало клинически  
45 значимого значения к 4-й и 12-неделе.

Средние изменения без поправок ежедневного среднего изменения  
50 частоты вазомоторного симптома от исходной линии к 4-й неделе  
составило -4,31, -4,35, -5,59, - 6,18, -7,12 и -7,06 в группах

Соединение А (1, 2, 5, 10, 15 и 20 мг соответственно), по сравнению с -4,23 в плацебо группе и от исходной линии к 12-й неделе составило -5,37, -4,97, -7,18, -7,03, -7,13 и -7,22 в группах Соединение А (1, 2, 5, 10, 15 и 20 мг соответственно), по сравнению с -4,92 в плацебо группе.

Средние изменения без поправок ежедневного среднего изменения степени тяжести вазомоторного симптома от исходной линии к 4-й неделе составило -0,14, -0,22, -0,11, -0,44, -0,41 и -0,54 в группах Соединение А (1, 2, 5, 10, 15 и 20 мг соответственно), по сравнению с 0,14 в плацебо группе и от исходной линии к 12-й неделе составило -0,35, -0,35, -0,27 -0,64, -0,45 и -0,57 в группах Соединение А (1, 2, 5, 10, 15 и 20 мг соответственно), по сравнению с -0,29 в плацебо группе.

Первичный анализ показал, что статистически значимая отрицательная направленность была измерена на наклон линейной регрессии для всех 4-х со-первичных конечных точек. Дополнительно, дозы Соединение А по 15 и 20 мг дважды в день достигали клинически значимой величины ежедневного уменьшения на 2 вазомоторных симптома к 4-й и 12-й неделе, по сравнению с плацебо.

Представленные данные демонстрируют, что Соединение А является эффективным в снижении частоты и степени тяжести средних или тяжелых вазомоторных симптомов к 4-ой и 12-ой неделе.

#### Формула изобретения

Способ лечения приливов у млекопитающих, в том числе у человека, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.