



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

222 339 B1

(21) A bejelentés ügyszám: P 94 03310
(22) A bejelentés napja: 1993. 05. 18.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
07/886,080 1992. 05. 20. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 93/04680
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 93/23383

(51) Int. Cl.⁷

C 07 C 229/08

A 61 K 31/195

A 61 P 25/08

(40) A közzététel napja: 1995. 12. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2003. 06. 30.

(72) Feltalálók:

Andruszkiewicz, Ryszard, Sopot (PL)
Franklin, Lloyd Charles, Hamilton, Michigan
(US)
Schwindt, Mark Alan, Holland, Michigan (US)
Silverman, Richard B., Morton Grove, Illinois
(US)
Sobieray, Denis Martin, Holland, Michigan (US)
Yuen, Po-Wai, Ann-Arbor, Michigan (US)

(73) Szabadalmaz:

Northwestern University, Evanston, Illinois (US)

(74) Képviselő:

Válas Györgyné dr., DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **S-(+)-4-Amino-3-(2-metil-propil)-butánsav és gyógyászati szempontból
elfogadható sói, ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint az
(S)-(+)-4-amino-3-(2-metil-propil)-butánsav előállítása**

KIVONAT

A találmány tárgyát S-(+)-4-amino-3-(2-metil-propil)-butánsav és gyógyászati szempontból elfogadható sói, ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint a fenti hatóanyag előállítása képezi.

A találmány szerinti vegyületek az agy neuronális GABA-szintjének növelésére (GAD-aktiválással), illetve a központi idegrendszer rendellenességeivel járó görcsök kezelésére használhatók.

HU 222 339 B1

A találmány tárgyát S-(+)-4-amino-3-(2-metil-propil)-butánsav, gyógyászati szempontból elfogadható sói, ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint az (S)-(+)-4-amino-3-(2-metil-propil)-butánsav előállítása képezi. A találmány szerinti vegyületek gamma-amino-butánsav- (GABA) analógok, a központi idegrendszer rendellenességei, például epilepszia, Huntington-kór, agyi ischaemia, Parkinson-kór, késleltetett mozgászavar és izommerevség esetén görcsrohamellenes kezelésre alkalmasak. Az is feltehető, hogy a találmány szerinti vegyületek antidepresszánsként, szorongásoldó szerként és antipszichotikus szerként is alkalmazhatók.

A gamma-amino-butánsav (GABA) és a glutaminsav az agy neuronaktivitás-szabályozásában érintett két nagyobb neurotranszmitter. A GABA a nagyobb gátló neurotranszmitter, az L-glutaminsav egy serkentő transzmitter [Roberts és munkatársai, GABA in Nervous System Function (GABA az idegrendszer működésében), Raven Press: New York, 1976; McGeer E. G. és munkatársai, Glutamine, Glutamate and GABA in the Central Nervous System (Glutamin, glutamát és GABA a központi idegrendszerben), szerkesztők: Hertz L., Kvamme E., McGeer E. G., Schousbal A.: Liss: New York, 1983, 3–17]. E két neurotranszmitter koncentrációjának egyensúlyhiánya görcsös állapothoz vezethet. Ennek megfelelően klinikai alapja van annak, hogy a görcsös állapotok ezen neurotranszmitterek metabolizmusának szabályozásával kezelhetők. Ha a GABA koncentrációja egy küszöbszint alá csökken az agyban, görcs jön létre [Karlsson A. és munkatársai, Biochem. Pharmacol., 23, 3053–3061 (1974)]. Ha a GABA szintje az agyban a görcsös állapot során emelkedik, a görcsroham megszűnik [Hayashi T. J., Physiol. (London) 145, 570–578 (1959)]. A görcsroham megjelölésén – amint azt itt értelmezzük – a normális neuronfunkciókat rontó, feleslegben lévő szinkronizálatlan neuronaktivitást értjük. Bizonyos görcsrohammal járó rendellenességeknél az agy csökkent GABA-szintje egyidejűleg csökkent L-glutaminsav-dekarboxiláz- (GAD) aktivitással jár [McGeer P. O. és munkatársai, GABA in Nervous System Function (GABA a központi idegrendszer működésében); szerkesztők: Roberts E., Chase T. N., Tower D. B.; Raven Press: New York 1976, 4878–496; Butterworth J. és munkatársai, Neurochem 41, 444–447 (1983); Spokes E. G., Adv. Exp. Med. Biol. 123, 461–473 (1978); Wu J. Y. és munkatársai, Neurochem. Res. 4, 575–586 (1979) és Iversen L. L. és munkatársai, Psychat. Res. 11, 255–256 (1974)]. A GAD- és a GABA-koncentráció gyakran párhuzamosan halad, mivel a csökkent GAD-koncentráció alacsonyabb GABA-termelést eredményez.

A GABA gátló neurotranszmitterként való jelentősége és a görcsös állapotokra és más motoros diszfunkciókra gyakorolt hatása miatt számos kísérletet tettek az agy GABA-koncentrációja növelésére. A legnyilvánvalóbb megközelítés például GABA beadása. Ha GABA-t a görcsben lévő állat agyába injektálnak, a görcs megszűnik [Purpura D. P. és munkatársai, Neurochem, 3, 238–268 (1959)]. Azonban ha a GABA-t

szisztémásan adják, nem jelentkezik görcsellenes hatás, mivel a GABA normális körülmények között nem képes átlépni a vér-agy gátat [Meldrum B. S. és munkatársai, Epilepsy; szerkesztők: Harris P., Mawdsley C., Churchill Livingstone: Edinburgh 1974, 55]. Ennek a gátnak az ismeretében három megközelítési változat létezik, amelyek a GABA-szintek növelésére számításba jöhetnek.

A leggyakoribb megközelítés egy olyan vegyület létrehozása, amely a vér-agy gátat átlépi, majd a GABA-aminotranszferázt inaktíválja. Ennek hatása a GABA-lebontás gátlása, ezáltal a GABA-koncentráció növelése. Számos különféle mechanizmuson alapuló GABA-aminotranszferáz-inaktívátor ismeretes (Silverman R. B., Mechanism-Based Enzyme Inactivation: Chemistry and Enzymology, I. és II. kötet, CRC: Boca Raton, 1988).

Egy másik megközelítési mód a GABA koncentrációjának növelése az agyban a GABA lipofillé tételével a hidrofób GABA-amidok konverziója révén [Kaplan J. P., és munkatársai, G. J. Med. Chem. 23, 702–704 (1980); Carvajal G. és munkatársai, Biochem. Pharmacol. 13, 1059–1069 (1964); Imines: Kaplan J. P., ugyanott] vagy GABA-észterek [Shashoua V. E. és munkatársai, J. Med. Chem. 27, 659–664 (1984); és a WO 85/00520 közzétételi számú PCT szabadalmi leírás], ezáltal a GABA a vér-agy gátat képes átlépni. Ha ezek a vegyületek már bejutottak az agyba, amidázzal és észterázokkal lehasíthatók a hordozócsoporthoz, és a GABA szabaddá tehető.

Egy még további megközelítés az agy GABA-szintjének növelése egy GAD-aktivátor létrehozásával. Néhány vegyületről már leírták, hogy GAD-aktivátorként működik. A görcsellenes hatású szerről, a maleinsavimidről leírták, hogy a GAD-aktivitást 11%-kal növeli, és ennek eredményeként a substantia nigra GABA-koncentrációját 38%-ig terjedő mértékkel növeli [Janssens de Varebeke P. és munkatársai, Biochem. Pharmacol., 32, 2751–2755 (1983)]. A görcsellenes hatású 2-propil-pentánsav-nátriumsó hatóanyagáról is leírták GAD-aktiváló és GABA-szint-növelő hatást [Loscher W., Biochem. Pharmacol. 31, 837–842 (1982); Phillips N. I. és munkatársai, Biochem., Pharmacol. 31, 2257–2261 (1982)].

Anduszkiewicz és munkatársai a Synthesis, 1989 (12), 953–955 szakirodalmi helyen izobutil-GABA racém elegyeit ismertetik, nem említik azonban a bejelentésünkben igényelt S-(+)-sztereoizomert és sóit.

A találmány szerinti vegyületekről azt találtuk, hogy in vitro GAD-aktiválásra képesek, és in vivo dózisfüggő védőhatást fejtenek ki rohammal szemben.

Azt is felismertük, hogy a találmány szerinti vegyületek egy új kötőhelyhez kapcsolódnak, amelyet úgy azonosítottunk, hogy tríciummal jelzett gabapentin kötésére képesek. A gabapentint hatásosnak találták részleges rohamok megelőzésére olyan betegekben, akik más görcsellenes szerekkel rosszul kezelhetők [Chadwick D., Gabapentin, Recent Advances in Epilepsy, 5. kötetének 211–212. oldalán, szerkesztők: Pedley T. A., Meldrum B. S.; Churchill Livingstone, New York

(1991)]. A tríciummal jelzett gabapentinnel jelölt új kötőhelyet patkányagyszövetből származó membránfrakciókban írták le, valamint patkányagyszövet-metszetek autoradiográfiás tanulmányozása során ismertették (Hill D., lásd fent). Ezt a kötőhelyet alkalmazzuk a találmány szerinti vegyületek értékelésére.

Megjegyezzük, hogy találmány szerinti vegyületekkel rokon olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R_1 jelentése metilcsoport, és R_2 és R_3 egyaránt hidrogénatom, a 49-40460 számú japán szabadalmi leírásban szerepelnek.

A találmány tárgyát az (1) képletű vegyület S-enantiomerje és gyógyászati szempontból elfogadható sóik képezik.

A találmány tárgyát képezik az (1) képletű vegyület S-enantiomerjét vagy sóit tartalmazó gyógyászati készítmények is.

A találmány körébe tartozik az (1) képletű vegyület (S)-(+)-enantiomerjének szintézisére szolgáló új eljárás is, amely abban áll, hogy

a) egy (8) képletű azidot – ahol Ph jelentése fenilcsoport – egy (8a) képletű azid közttermékké hidrolizálunk, majd ezt (9) képletű aminosavvá redukáljuk, vagy

b) egy (108) képletű azidot hidrolizálunk, és a kapott (8a) képletű azid köztterméket (9) képletű aminosavvá redukáljuk, vagy

c) a $\text{HOC(=O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$ általános képletű savat a megfelelő $\text{ClC(=O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$ képletű savkloriddá alakítjuk, majd ezt argongáz-atmoszférában (4R,5S)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon és n-butillítium – 78 °C hőmérsékletű oldatához adjuk, és a kapott (3) képletű vegyületet benzil- α -bróm-acetáttal vagy (terc-butil)-bróm-acetáttal reagáltatjuk, a kapott (4) vagy (104) képletű vegyületet hidrogén-peroxiddal és lítium-oxiddal, majd nátrium-metabiszulfittal reagáltatjuk, a kapott (5) vagy (105) képletű vegyületet borán-dimetil-szulfid-komplexszel reagáltatjuk, a kapott (6) vagy (106) képletű alkoholt (7) vagy (107) képletű toziláttá alakítjuk, majd azt a (8) vagy (108) képletű megfelelő aziddá alakítjuk, majd

– a (8) képletű azidot (9) képletű aminosavvá redukáljuk, vagy

– a (8) vagy (108) képletű azidot (8a) képletű aziddá hidrolizáljuk, és (9) képletű aminosavvá redukáljuk.

Ezzel analóg módon állítható elő az (R)-(-)-enantiomer. A továbbiakban bemutatásra kerülő eredmények szerint a találmány szerinti vegyületek analógjaiknál jóval hatásosabban akadályozzák meg a görcsrohamot, emellett nem jelentkezik mellékhatásként ataxia, amely mellékhatás számos roham ellen ható gyógyszer alkalmazásakor fellép.

Azt találtuk, hogy az S-(+)-4-amino-3-(2-metil-propil)-butánsav lényegesen hatásosabb, mint analógjai. Ami még meglepőbb, amint a következő adatok mutatják, az, hogy ez az előnyös vegyület a vizsgált analógok közül a legkevésbé aktív GAD in vitro aktivitásában. Ennek megfelelően igen váratlan az a hatás, hogy ez az előnyös vegyület ilyen nagy aktivitással bír az in vivo vizsgálatokban.

Az (S)-(+)-enantiomert találtuk a leghatásosabbnak a tríciummal jelölt gabapentinnel való kicserélődésben, bár mind az (S)-(+)-, mind az (R)-(-)-enantiomer határozott sztereoselektivitással bír mind a tríciummal jelölt gabapentinnel való kicserélődésben, mind az in vivo görcsellenes aktivitásban.

A találmány szerinti vegyület gyógyászati szempontból elfogadható sókat alkothat mind szerves, mind szervetlen savakkal vagy bázisokkal. Például a bázikus vegyület savaddíciós sóit előállíthatjuk a szabad bázisnak a megfelelő savat tartalmazó vízben vagy vizes alkoholos oldatban, vagy más megfelelő oldószerben való oldásával, és a sónak az oldószer bepárlásával való izolálásával. Gyógyászati szempontból megfelelő sók többek között például a hidrogén-klorid-, hidrogén-bromid-, hidrogén-szulfát-, valamint a nátrium-, kálium- és magnéziumsók.

A 3-alkil-4-amino-vajsavak 2-alkánsav-észterekből való előállításának kiindulási anyagául kereskedelmi forgalomban kapható aldehidek és monometil-malonátok szolgálnak, amelyeket a Knoevenagel reakcióval reagáltatunk (Kim Y. C. és munkatársai, J. Med. Chem. 1965, 8509), kivéve az etil-4,4-dimetil-2-pentenoátot.

Közelebbről, az alábbi eljárás általánosan alkalmazható minden 3-alkil-glutaminsav előállítására. 10 g 3-alkil-5,5-di(etoxi-karbonil)-2-pirrolidinont 150 ml 49%-os füstölőgő hidrogén-bromidban 4 órán át visszafolyatós hűtő alatt forralunk. Ez idő elteltével az elegyet bepárlóba visszük át, és az illó összetevőket vákuumban, melegebb vizet alkalmazásával eltávolítjuk. A gyantás maradékot 25 ml desztillált vízben oldjuk, és a vizet bepárlással eltávolítjuk. Ezt az eljárást még egyszer megismételjük. A visszamaradó anyagot 20 ml vízben oldjuk, és az oldat pH-ját tömény ammóniaoldattal 3,2-re állítjuk. Az eljárásnak ezen a pontján az egyes 3-alkil-glutaminsavak lánchosszúsága befolyásolja az oldhatóságot oly módon, hogy a nagyobb lánchosszúságú vegyületek az oldatból könnyen kicsapódnak, míg a kisebb helyettesítőkkel (metil, etil és propil) bíró alkil-glutaminsavak kicsapását jégfürdőben való hűtéssel vagy a vizes oldatnak 100 ml abszolút etanollal való hígításával segítjük elő. A vizes alkoholos elegyből való kicsapódás 48 órán belül teljessé válik. Ügyelni kell arra, hogy az etanolt lassan adagoljuk, hogy megelőzzük olyan amorf szilárd anyag kicsapódását, amely nem jellemző a kívánt 3-alkil-glutaminsavra. Analitikai célra az aminosavmintákat vizes etanolelegyből kristályosítjuk át. Minden kapott termék bomlás mellett olvad. A bomlott 3-alkil-glutaminsavak olvadáspontja megfelel a megfelelő piroglutaminsavénak.

Az etil-4,4-dimetil-2-pentenoátot 2,2-dimetil-propánol és etil-lítio-acetát reagáltatásával, majd a kapott β -hidroxil-észter foszforil-kloriddal és piridinnel való dehidratálásával állítjuk elő.

A nitro-metánnak α,β -telítetlen vegyületekhez 1,1,3,3-tetrametil-guanidin vagy 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-én (DBU) által közvetített Michael-addíciója révén jó hozammal 4-nitro-észtereket nyerünk. Közelebbről, 5 mol nitro-metán, 1 mol α,β -telítetlen észter és 0,2 mol tetrametil-guanidin elegyét szobahő-

mérsékleten 2–4 napig keverjük. (Metil-akrilát alkalmazásakor az észtert 300 °C alatti hőmérsékleten kell adagolni.) A reakció előrehaladását IR-spektrum alapján (a C=C kötés eltűnése révén), valamint gáz-folyadék kromatográfiás elemzés alapján követjük. A reakcióelegyet híg hidrogén-kloriddal mossuk, majd éterrel extraháljuk. A szerves extraktumot szárítjuk, az oldószert vákuumban lepároljuk róla, és a visszamaradó anyagot 266,6 Pa nyomáson desztilláljuk. Bár az alifás nitrovegyületeket szokásosan nagynyomású katalitikus hidrogénezéssel, fémekkel katalizált hidrogénátvitellel redukálják, vagy egy újonnan bevezetett hidrogenolízis-eljárást alkalmaznak, amelyet ammónium-formiát vagy nátrium-bór-hidrid és palládiumkatalizátor alkalmazásával végeznek, arra a felismerésre jutottunk, hogy a 4-nitro-karbonsav-észterek szinte kvantitatívan redukálhatók a megfelelő 4-amino-karbonsav-észterekké hidrogénezéssel 10% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében, ecetsavban, szobahőmérsékleten és légköri nyomáson. A kapott amino-észtereket savas hidrolízisnek kitéve jó hozammal nyerjük a találmány szerinti vegyületeket. Ezzel az eljárással számos 3-alkil-4-amino-vajsav-származék előállítható, amelyek példait az 1. és 2. táblázatban mutatjuk be, és így ez az eljárás előnyös az eddig ismert eljárásokhoz hasonlítva.

A találmány szerinti vegyületek előállításának specifikusabb módszereire példaként említjük az alábbiakat, adott esetben az előzőekben részletesen leírt eljárásokat alkalmazzuk. Ha a kiindulási anyag kereskedelmi forgalomban nem szerezhető be, a szintézissort a megfelelő alkohollal kezdjük, amelyet Corey E. J. és munkatársai (Tetrahedron Lett. 1975, 2647–2650) eljárásával oxidálunk aldehiddé.

Az (1) képletű királis vegyületet az 1. reakcióvázlatban bemutatott módon állítjuk elő.

Az 1. reakcióvázlatban Ph jelentése fenilcsoport, Bn jelentése benzilcsoport, THF jelentése tetrahidrofuran, LDA jelentése lítium-diizopropil-amid, BH₃.SMe₂ jelentése borán-dimetil-szulfid-komplex, TsCl jelentése tozil-klorid és DMSO jelentése dimetil-szulfoxid.

A részletes szintézis-eljárást az 1. példában írjuk le. Ennek a módszertannak az alap-kulcsirodalma Evans közleményében [J. Am. Chem. Soc., 104, 1737–9 (1982)] szerepel. A fém-enolát egy lítium- vagy nátrium-amid-bázissal képezhető, majd ezt követő alkilezéssel nyernek helyettesített karbonsavszármazékot. Ez a módszer értékes volt ezen α-helyettesített karbonsavszármazékok enantioszelektív szintézisére. Ebben a nagy hatású, eredeti gondolatokban gazdag munkájában Evans propionsavszármazékok előállítását ismerteti egy sor egyszerű alkilezőszer alkalmazásával. A királis synthon (oxazolidinon) sztereokémiájának változtatásával nagy sztereoszelektivitás elérésére volt képes.

Evans ezeket a királis segédanyagokat más szintetikus vizsgálataiban is alkalmazta, de ezek egyike sem vonatkozott 4-amino-3-(2-metil-propil)-vajsavra, amely egy β-helyettesített-γ-aminosav. Az Evans által adott módszertan az α-helyettesítésre vonatkozó kitanítást ad, és a β-helyettesítéssel ellentétes kitanítást, és az

ilyen típusú szokatlan aminosav készítésére nem használták. N-Acil-oxazolidinonokat alkalmaztak klór-tián-enolátok előállítására, amelyeket azután Michael-adduktumokkal, például akrilnitrillel reagáltattak [J. Org. Chem. 56, 5750–2 (1991)]. Ezeket a vegyületeket az antibiotikumok rutamicincsaládjának szintézisére [J. Org. Chem. 55, 6260–8 (1990)] és sztereoszelektív aldolkondenzációkra [Org. Synth. 68, 83–91 (1990)] használták. Királis α-aminosavakat állítottak elő az oxazolidinonmegközelítés útján. Ebben a reakciósorban dibutylbór-enolátot brómozta és helyettesítettek aziddal [Tetrahedron Lett. 28, 1123–6 (1987)]. Más β-hidroxi-α-aminosav szintézisét is leírták ennek a királis segédanyagnak az útján aldolkondenzáció révén [Tetrahedron Lett., 28, 39–42 (1987), J. Am. Chem. Soc., 109, 7151–7 (1987)]. α,β-Telítetlen N-acil-oxazolidinonokat alkalmaztak Diels–Alder-reakcióban a kiralitás indukálására [J. Am. Chem. Soc. 110, 1238–56 (1988)]. Sem ezen példák bármelyikében, sem más, az irodalomban található megoldásokban nem alkalmazták ezt a módszertant β-helyettesített karbonsavak vagy 3-helyettesített GABA-analógok előállítására.

Egy más megvalósítási mód szerint a találmány szerinti királis vegyületek előállíthatók egy, az 1. reakcióvázlatban bemutatott szintézishez hasonló eljárással. Ebben a megvalósítási módban azonban az 1. reakcióvázlat 8. lépése helyett egy alternatív kétlépéses eljárás szerepel, amelyet a 2. példában mutatunk be. Az 1. reakcióvázlatban szereplő (8) képletű azidnak (9) képletű aminosavvá való redukálása helyett alternatív módon eljáráhatunk úgy is, hogy a (8) képletű azidot (8a) képletű azid köztttermékké hidrolizáljuk, majd ezt redukáljuk (ezt a lépést az 1a. reakcióvázlatban mutatjuk be).

A (8) képletű azidnak a redukálást megelőzően (8a) azid köztttermékké való hidrolízise két fő előnnyel jár. Az első előny abban áll, hogy a (8a) képletű azid köztttermék vizes bázisba való extrahálással tisztítható. A vizes extraktum megsavanyítása után a (8a) képletű azid köztttermék a szerves fázisba extrahálható és izolálható. Ez lehetővé teszi a (8a) képletű azid köztttermék olyan tisztítását, amely nem foglal magában kromatográfiát. A (8) képletű azid tisztítására kromatográfiás eljárás szükséges, ami igen költséges, és gyakran nagy léptékben nehezen kezelhető megoldás.

A második előny abban áll, hogy a (8a) képletű azid köztttermék hozzáadott sav nélkül redukálható a (9) képletű aminosavvá. A (8) képletű azid redukálásához sav, például hidrogén-klorid szükséges, hogy a (9) képletű aminosavat nyerjük. A sav jelenléte – nem kívánt módon – a (9) képletű aminosav laktamizálódását segíti elő. A (8a) képletű azid köztttermék közel semleges körülmények mellett redukálható a (9) képletű aminosavvá, minimalizálva ezzel a laktámképződés problémáját.

Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a (9) képletű királis vegyületet a 2. reakcióvázlatban bemutatott módon állítjuk elő.

A reakcióvázlatban Ph jelentése fenilcsoport és Ts jelentése tozilcsoport.

A szintézis-eljárás részleteit a 3. példában mutatjuk be.

Ez az eljárás hasonló az 1. reakcióvázlatban bemutatott szintézis eljárásához, azonban a 2. reakcióvázlatban bemutatott eljárásban az 1. reakcióvázlatban szereplő benzil-észter terc-butil-észter helyettesíti. A kívánt aminosav, a (9) képletű vegyület az 1. és 2. reakcióvázlat szerint azonos termék.

A terc-butil-észter alkalmazása a (9) képletű aminosav szintézisében benzil-észter helyett néhány előnnyel jár. Az első előny az 1. reakcióvázlat 4. lépésében szereplő királis segédanyag hidrolízisére vonatkozik. Ebben a reakcióban a királis segédanyag hidrolízise során gyakran bekövetkezik a benzil-észter bizonyos hidrolízise. A 2. reakcióvázlat szerinti eljárásban nem tapasztaltuk a terc-butil-észter hidrolízisét.

Egy másik előny abban áll, hogy a 2. reakcióvázlat szerinti eljárásban a (106) képletű alkoholt alkalmazzuk az 1. reakcióvázlatban alkalmazott (6) képletű alkohol helyett. A benzil-észter-alkohollal kapcsolatos probléma, hogy hajlamos a 3. reakcióvázlatban bemutatott laktamizációra. Bár a benzil-észter laktamizációja bizonyos körülmények mellett elkerülhető, a terc-butil-észter-alkohol messze kevésbé hajlamos a laktamizálódásra.

Egy további előny, amit korábban az 1a. reakcióvázlatban bemutatott szintetikus eljárás kapcsán ismertettünk, hogy a terc-butil szintézisút minimálissá teszi a (9) végtermék aminosav laktamképzésével kapcsolatos problémákat. Ahelyett, hogy a (108) képletű azidot (9) képletű aminosavvá redukálnánk, ami sav alkalmazását kívánja, és ez a (9) képletű aminosav laktamizálódásával jár, a (108) képletű azidot először a (8a) képletű azid köztermékké hidrolizáljuk, majd a (8a) képletű azid közterméket semleges körülmények között redukálva állítjuk elő a (9) képletű aminosavat, így minimálisan csökkentjük a laktamképződés problémáját.

Megjegyezzük, hogy az itt leírt eljárásokkal néhány új közterméket állítunk elő. Ezen köztermékek közül némelyek az 1., 1a. és 2. reakcióvázlatban racemát, vagy R- vagy S-enantiomer formában láthatók. Ilyen köztermékek az alábbiak:

- 4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon,
- 4-metil-(2-metil-propil)-2-dioxo-5-fenil-3-oxazolidinavajsav-fenil-metil-észter,
- 4-metil-pentanoil-klorid,
- 4-metil-3-(4-metil-1-oxo-pentil)-5-fenil-2-oxazolidinon,
- 2-(2-metil-propil)-butándisav-4-(fenil-metil)-észter,
- 3-(azido-metil)-5-metil-hexánsav-fenil-metil-észter,
- 3-(hidroxi-metil)-5-metil-hexánsav-fenil-metil-észter,
- 5-metil-3-[[[(4-metil-fenil)-szulfonil]-oxi]-metil]]-hexánsav-fenil-metil-észter,
- 3-(azido-metil)-5-metil-hexánsav,
- 2-(2-metil-propil)-1,4-butándisav-4-(1,1-dimetil-etil)-észter,
- 3-(azido-metil)-5-metil-1,1-dimetil-etil-észter,
- 3-(hidroxi-metil)-5-metil-hexánsav-1,1-dimetil-észter,
- 5-metil-3-[[[(4-metil-fenil)-szulfonil]-oxi]-metil]]-hexánsav-1,1-dimetil-etil-észter és
- 4-metil-(2-metil-propil)-2-dioxo-5-fenil-3-oxazolidinavajsav-1,1-dimetil-etil-észter.

A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók gyógyászati készítményekként antidepresszáns, szorongásoldó, antipszichotikus, görcsrohamellenes vagy mozgászavar elleni szerként, vagy Huntington-kór vagy Parkinson-kór tünetei ellen, ha a fenti vegyület hatásos mennyiségét gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyaggal együtt alkalmazzuk. Azaz, a találmány gyógyászati készítményt biztosít epilepsziaeredetű görcsroham visszafojtására, agyi ischaemia, Parkinson-kór, Huntington-kór és izommerevség kezelésére, lehetségesen alkalmazható továbbá antidepresszánsként, szorongásoldó szerként és antipszichotikumként. Ezek az utóbbi alkalmazási területek más ismert, a fenti gyógyászati aktivitásokkal bíró vegyületekhez való funkciók hasonlóságuk következtében várhatók. A gyógyszer alkalmazható emlődök, köztük ember ilyen betegségeinek kezelésére, oly módon, hogy az ilyen betegségben szenvedő emlődök a találmány szerinti vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk dózisegység formájában.

A találmány szerinti vegyületek a dózisformák széles változataiban formálhatók és adagolhatók. Például készíthetők gyógyászati készítmények inert, gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagokkal, amely hordozóanyagok lehetnek szilárdak vagy folyékonyak.

A szilárd formájú készítmények körébe tartoznak a porok, tabletták, diszpergálható granulátumok, kapszulák, ostyatokos készítmények és kúpok. Más szilárd és folyékony formájú készítmények is előállíthatók szakember számára ismert módon. A hatóanyag mennyisége a készítmény dózisegységében 1–300 mg/kg napi értékre állítható be, ebben a tartományban változhat egy átlagos 70 kg-os betegre számítva. Előnyös a napi mintegy 1 mg és 50 mg/kg közötti dózis. A dózisok azonban a beteg szükséglete szerint, a kezelendő állapottól és az alkalmazott vegyülettől függően változtathatók. A megfelelő dózis megválasztása az adott helyzet ismeretében szakember feladata.

A találmány szerinti vegyületeket néhány analógiukhoz hasonlítva megvizsgáltuk annak igazolására, hogy a vegyületek GAD in vitro aktiválására és görcsroham in vivo ataxia mellékhatás nélküli megakadályozására képesek, és hatásuk lényegesen jobb, mint a hasonló szerkezetű vegyületeké.

In vitro GAD-aktiválás

A vizsgálatokat szérumszáróanyagokkal lezárt 10 ml-es fiolákban végeztük, amely zárósapkákon át egy középponti lyuk volt elhelyezve (Kontes katalógus No. 882320-000). A középponti lyukat 200 µl frissen készített 8%-os kálium-hidroxid-oldattal töltjük. 50 mmol/l-es, pH 7,2-es kálium-foszfát-pufferben készült, 10 µCi/mmol [¹⁴C]-L-glutamátot tartalmazó, különböző koncentrációjú (0,5, 0,25, 0,166, 0,125 és 0,10 mmol/l) L-glutaminsav-oldatokat 37 °C hőmérsékleten külön fiolákban, tisztított L-glutaminsav-dekarboxilázzal (18,75 µg, fajlagos aktivitása 10,85 µmol/perc, mg) 2,0 ml összterfogatban rázunk. 60 perces rázást követően az enzimreakciót 200 µl 6 mol/l-es kénsavnak egy-egy fiolához való hozzáadagolásával állítjuk le. A fiolákat ezután további 60 percig 37 °C hőmérsékleten rázzuk. A középponti lyukat eltávolítjuk, és a radioaktivitás meghatározására 10 ml szcintillá-

ciós folyadékkal szcintillációs fiolákba helyezzük. A fenti vizsgálatot ismételjük meg az aktivátorok különböző koncentrációinak (2,5, 1,0, 0,5, 0,25, 0,1, 0,05 mmol/l) jelenlétében. A $V_{\max}$ értékeket az 1/cpm értékeknek 1/[glutamat] értékek függvényében felvett pontjaiból határozzuk meg különböző aktivátorkoncentrációknál. Az eredményeket az aktivátor jelenlétében kapott $V_{\max}$ érték és az aktivátor távollétében kapott $V_{\max}$ érték hányadosának 100-zal való szorzása után százalékértékben nyerjük.

A vizsgálatok eredményét az 1. táblázatban közöljük. Az eredmények azt mutatják, hogy a különböző vegyületek jelentős aktiválást váltottak ki. Ismert aktivátorként nátrium-valproátot és gabapentint vizsgáltunk.

Az in vivo vizsgálatokban görcsrohamot megelőző képesség kimutatását végeztük. A küszöb maximum elektrosokk olyan állatmodell-vizsgálat görcsrohamok vizsgálatára, amely hasonló a Piredda S. G. és munkatársai [Pharmacol. and Exptl. Therap. 232 (3); 741–45 (1985)] által leírthoz. A vizsgálati eljárás a következő:

22–30 g testtömegű hím CF-1 egereknek a vizsgálatot megelőzően szabad hozzáférést biztosítunk a táplálékhoz és a vízhez. A vegyületek vizsgálatához egy vegyületet az egerek 5 fős csoportjának adunk be intravénásan 30, 100 és 300 mg/kg dózisokban, és az adagolás után 0,5, 2,0 és 4,0 órával végezzük a vizsgálatot. A hatóanyagokat vagy 0,9%-os sóoldatban oldjuk vagy 0,2%-os metil-cellulózban szuszpendáljuk. Az állatokat szaruhártya-elektrodákkal sokkoljuk (lásd lent), és megfigyeljük tónusos hátsó végtag feszítőizomgörcsöket. A hátsó végtag feszülésének hiányát görcsellenes hatásnak tekintjük.

Az elektrosokkberendezésből 60 Hz-es szinuszhullámokat bocsátunk ki 14 mA áram amplitúdóval (csúcs-tól csúcsig) 0,2 másodpercen át. Az alkalmazott 14 mA áramerősség ebben az eljárásban a kezeletlen egerek mintegy 95%-ánál okoz tónusos feszítőizomgörcsöt, de csak kevéssel van a tónusos feszülés küszöbe fölött.

A görcsöktől megvédett állatok össz-számát az adagolás után 120 perccel minden egyes vizsgált vegyületre a 2. táblázatban adjuk meg, ugyancsak megjelöljük a táblázatban az alkalmazott változó dózisszinteket.

Az (R,S)-izobutil-GABA esetén észlelt érdekes jelenség miatt (a vegyület jelentősen nagyobb aktivitással és hatékonysággal bír anélkül, hogy ataxiát okozna) a küszöb maximum elektrosokk vizsgálatokat a vizsgálat idejének 1 és 8 óra közötti változtatásával végeztük el, 10 mg/kg dózist alkalmazva egerenként, amelyet intravénásan injektáltunk be. A 3. táblázatban ismertetjük ezen vizsgálatok eredményeit, amelyekből látható, hogy a maximális védettség a beadagolás után 2 órával észlelhető.

A fenti eredmények tükrében dózis-hatás görbét vetünk fel egereken 2 órás vizsgálatnál, 10 mg/kg hatóanyag intravénás beadásával. Ennek a vizsgálatnak az eredményeit a 4. táblázatban mutatjuk be, a számított ED_{50} -érték 2,07 mg/kg.

Egy harmadik farmakológiai vizsgálatot végeztünk Krall R. L. és munkatársai [Epilepsia, 19, 409 (1978)] eljárásával. Ebben az eljárásban a hatóanyagoknak egérben 85 mg/kg pentilén-tetrazol szubkután beadásával kiváltott küszöb rángásos görcsroham gyengítő hatását vizsgáltuk, ez a modell általánosan elfogadott a hiány típusú görcsrohamok vizsgálatára. A vegyületek e harmadik vizsgálatának eredményeit mind intravénás, mind orális adagolás esetében az 5. táblázatban mutatjuk be. A vizsgálatokat három dózisszinten végeztük, hatékony védelmet 30 mg/kg és 100 mg/kg értéknél észleltünk ataxia jelentkezése nélkül.

A fenti észlelés igen jelentős, mivel a GAD in vitro aktiválásában legkevésbé hatékony vegyület nem várt módon mintegy 10-szer hatékonyabbnak bizonyult a többi vizsgált vegyületnél. Még kevésbé várt eredmény az, hogy a hatékonyságnak ez a növekedése az ataxikus mellékhatás hiányával párosul.

1. táblázat
GAD aktiválása különböző koncentrációjú GABA-analógokkal (%)

(A) általános képletű vegyületek						
R_1, R_2	2,5	1,0	0,5	0,25	0,1	0,05
	mmol/l					
(R,S)–CH ₃ , H	239	168	142	128	118	107
(R)–CH ₃ , H	327	202	185	135	128	109
(S)–CH ₃ , H	170	118	–	103	–	–
–CH ₃ , –CH ₃	174	125	–	109	–	–
(R,S)–C ₂ H ₅ , H	172	128	–	108	–	–
(R,S)-n-C ₃ H ₇ , H	156	112	–	105	–	–
(R,S)-izo-C ₃ H ₇ , H	140	108	–	104	–	–
(R,S)-n-C ₄ H ₉ , H	178	117	–	105	–	–
(R,S)-izo-C ₄ H ₉ , H	143	113	–	109	–	–
(R,S)-szek-C ₄ H ₉ , H	169	119	–	105	–	–

1. táblázat (folytatás)

(A) általános képletű vegyületek						
R ₁ , R ₂	2,5	1,0	0,5	0,25	0,1	0,05
	mmol/l					
(R,S)-terc-C ₄ H ₉ , H	295	174	147	121	117	108
(R,S)-neo-C ₅ H ₁₁ , H	279	181	–	130	–	–
(R,S)-izo-C ₅ H ₁₁ , H	142	118	–	109	–	–
(R,S)-C ₆ H ₁₁ , H	125	100	–	100	–	–
(R,S)-C ₆ H ₅ , H	218	129	–	110	–	–
(B) általános képletű vegyületek						
H (R,S)	140	111	–	104	–	–
H(R)	173	125	–	108	–	–
H(S)	100	100	–	100	–	–

(B) általános képletű vegyületek						
R	2,5	1,0	0,5	0,25	0,1	0,05
	mmol/l					
–CH ₃	143	121	–	109	–	–
–C ₆ H ₅	207	151	–	112	–	–
nátrium-valproát	207	138	124	119	115	105
GABAPENTIN	178	145	–	105	–	–

GAD aktiválása glutamátanalógokkal (%)

(C) általános képletű vegyületek			
R	2,5	1,0	0,25
	mmol/l		
–CH ₃	212	144	113
–C ₂ H ₅	170	128	113
n-C ₃ H ₇	153	125	108
izo-C ₃ H ₇	144	114	105
n-C ₄ H ₉	133	117	105
izo-C ₄ H ₉	129	112	106
C ₆ H ₅	172	135	112
nátrium-valproát	207	138	119

2. táblázat

Tónusos feszítőizomgörcs megakadályozása egérben 3-helyettesített GABA-származékok intravénás adagolása után

R	Dózis mg/kg	Adagolástól eltelt idő (perc)	Hatás # védett/# vizsgált	Ataxia # ataxia/# vizsgált
(R,S)–CH ₃	10	120	0/5	0/5
	30	120	4/5	0/5
	100	120	3/5	0/5

2. táblázat (folytatás)

R	Dózis mg/kg	Adagolástól eltelt idő (perc)	Hatás # védett/# vizsgált	Ataxia # ataxia/# vizsgált
-CH ₃	1	120	1/10	0/10
	3	120	2/10	0/10
	10	120	4/10	0/10
	30	120	3/10	0/10
	100	120	3/10 (5/10)	1/10
-CH ₃	10	120	1/10	1/10
	30	120	2/10	0/10
	100	120	5/10	0/10
terc-C ₄ H ₉	10	120	2/10	0/10
	30	120	2/10	0/10
	100	120	5/10	0/10
-C ₂ H ₅	3	120	1/5	0/5
	10	120	1/5	0/5
	30	120	2/5	0/5
-(CH ₃) ₂	30	120	4/5	0/5
	100	120	4/5	0/5
	100	120	5/5	0/5
n-C ₄ H ₉	10	120	1/10	0/10
	30	120	3/10	0/10
	100	120	4/10	0/10
szek-C ₄ H ₉	3	120	2/10	0/10
	10	120	3/10	0/10
	30	120	2/10	0/10
izo-C ₄ H ₉	0,3	120	1/10	0/10
	0,8	120	3/10	0/10
	2,0	120	5/10	0/10
	5,5	120	7/10	0/10
	14,4	120	9/10	0/10
n-C ₃ H ₇	3	120	2/10	0/10
	10	120	2/10	3/10
	100	120	3/10	0/10
izo-C ₃ H ₇	10	120	5/10	1/10
	30	120	5/10	0/10
	100	120	6/10	0/10
-C ₆ H ₅	100	120	0/10	0/10
neo-C ₅ H ₁₁	10	120	2/10	0/10
	30	120	4/10	0/10
	100	120	4/10	0/10

- A nagy intenzitású korneális elektrosokk 50 mA (alaptól csúcsig) szinuszoid árammal történt 0,2 másodpercig. Minden más adat alacsony in-

tenzitású elektrosokkból származik, amely 17 mA (alaptól csúcsig) szinuszoid árammal történt 0,2 másodpercig.

3. táblázat

Küszöb maximum elektrosokk izobutil-GABA alkalmazásával

Vizsgálati idő	# védett
1 óra	2/10
2 óra	8/10
4 óra	4/10
8 óra	2/10

4. táblázat

Küszöb maximum elektrosokk izobutil-GABA alkalmazásával

Dózis m/k	# védett
0,3	1/10
0,8	3/10
2,0	5/10
5,5	7/10
14,4	9/10

5. táblázat

Maximum elektrosokk adatok

R	Dózis mg/kg	Adagolástól eltelt idő (perc)	Hatás # védett/# vizsgált	Ataxia # védett/# vizsgált
izo-C ₄ H ₉	10	120	1/5	0/5
izo-C ₄ H ₉	30	120	4/5	0/5
izo-C ₄ H ₉	100	120	4/5	0/5

Amint azt az előzőekben már említettük, a 4-amino-3-(2-metil-propil)-butánsav (3-izobutil-GABA vagy IBG) S-(+)-enantiomerje szerkezetileg rokon az ismert gabapentin görcsellenes szerrel, hatásosan helyettesíti a tríciummal jelölt gabapentint egy patkányagy membránfrakciókban lévő új, nagy affinitású helyen. Ugyancsak a 3-izobutil-GABA S-(+)-enantiomerje felelős egérben és patkányban a maximális elektrosokk görcsrohamok lényegében minden blokádjáért. A 3-izobutil-

25 GABA R-(-)-enantiomerje lényegesen kevésbé hatékony a maximális elektrosokk görcsrohamok blokádjában, és a tríciummal jelölt gabapentin új nagy affinitású kötőhelyeken való helyettesítésében. A 6. táblázatban adatokat közlünk a gabapentin, a racém 3-izobutil-GABA [(±)-IBG], az S-(+)-3-izobutil-GABA [(S)-IBG] és az R-(-)-3-izobutil-GABA [(R)-IBG] ezen vizsgálatokkor adott eredményeiről.

6. táblázat

Vizsgálati rendszer	3-Izobutil-GABA (ED ₅₀)			
	Gabapentin	(±)-IBG	(S)-IBG	(R)-IBG
Gabapentin receptorkötés (IC ₅₀)	0,14 (μmol/l)	0,10 (μmol/l)	0,044 μmol/l	0,86 (μmol/l)
iv. egér, kis intenzitású elektrosokk	4,3 (mg/kg)	4,8 (mg/kg)	4,0 (mg/kg)	>100 (mg/kg)
po. egér, maximális elektrosokk	200 (mg/kg)	47 (mg/kg)	12 (mg/kg)	
iv., egér ataxia	>100 (ip.) (mg/kg)	>100 (mg/kg)	>300 (mg/kg)	>100 (mg/kg)

A görcsoldó aktivitás csúcsa az időbeli lefolyás során (minden vegyületnél) a beadást követő 2,0 óránál észlelhető, és a hatás az adagolás után 8 órával többnyire elmúlik.

A 6. táblázatban közölt adatokat a következő módon nyertük: a görcsellenes hatás vizsgálatára 20–25 g testtömegű him CF-1 törzsbe tartozó egereket és 75–115 g testtömegű him Sprague–Dawley-patkányokat alkalmaztunk, amelyeket a Charles River Laboratories biztosított, és az állatoknak a vizsgálatot megelőzően a táplálékhoz és a vízhez szabad hozzáférést biztosítottunk. A maximális elektrosokkot korneális elektródákkal, szo-

25 kásos eljárással adtuk (Krall, lásd fent, 1975), azzal az eltéréssel, hogy a kis intenzitású elektrosokk egereknél 17 mA áramerősségű volt a szokásos 50 mA helyett (alaptól csúcsig). Röviden, az egereknek beadtuk a vizsgálandó anyagot, és a görcsroham megelőzésére való hatásukat vizsgáltuk elektromos áramnak két, 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal telített gézzel fedett fémlektrodával a szaruhártyán való alkalmazás mellett kiváltott görcsroham esetén. Az elektrosokkstimulációt egyenáramú berendezéssel adtuk, amely 60 Hz-es szinuszos elektromos áramot biztosít 0,2 mp-en át. A patkányoknál a maximális elektrosokkstimuláció 120 mA erőssé-

gű árammal történt. Egerek ataxiáját a megfordított szita eljárással vizsgáltuk, amelynek értelmében az egereket egyenként egy 10,2 cm-es drótháló négyzetre helyeztük, amelyet később megfordítottunk (Coughenour, lásd fent, 1978). Minden olyan egeret, amely 60 másodperc alatt leesett a hálóról, ataxiásnak értékeltünk. Az ED₅₀-értékeket probit analízissel határoztuk meg legalább 5 dóziscsoport eredményeiből, a dóziscsoportok mindegyike 10 egerből vagy 8 patkányból állt.

Minden hatóanyag vizes közegben jól oldódó volt. Az in vivo vizsgálatokhoz 0,9%-os nátrium-kloridban készítettünk hatóanyagoldatot, és ezt adtuk be 1 ml/100 g testtömeg mennyiségben. Az intravénás adagolást bolusinjekció formájában végeztük, az egerek szemüreg mögötti öblébe. Az orális adagolást gyomorszondán át végeztük.

A kötődési vizsgálatokhoz részlegesen tisztított szinaptikus plazmamembránokat készítettünk patkány neokortextből szacharóz-sűrűséggradiens alkalmazásával. 10 patkány agykérgét (kortex) elkülönítettük az agy többi részétől, és 10 térfogat (tömeg/térfogat) jéghideg 0,32 mol/l-es szacharózban homogenizáltuk, amely szacharóz 5 mmol/l-es, pH=7,4-es trisz-acetát-pufferben készült. A homogenizálást teflontörővel ellátott üveg-homogenizátorban végezzük (10–15 húzás 200 fordulat/perc mellett). A homogenizátumot 100 g mellett 10 percig centrifugáljuk, a felülúszót összegyűjtjük, és jégen tároljuk. A csapadékot 20 ml trisz-szacharóz-oldatban ismét homogenizáljuk, és a homogenizátumot újból centrifugáljuk. Az egyesített felülúszókat 21 500 g mellett 20 percig centrifugáljuk. A csapadékot 1,2 mol/l-es trisz-szacharóz-oldatban ismét szuszpendáljuk, és ebből az elegyből 15 ml-t ultracentrifuga csövekbe töltünk. A csőbe töltött anyagra 10 ml 0,9 mol/l-es szacharóz rétegetünk, majd egy újabb réteg 5 mmol/l-es, pH=8,0-as trisz-acetát-puffert. A csöveket 100 000 g mellett 90 percig centrifugáljuk. A szinaptikus plazmamembránok a 0,9/1,2 mol/l-es szacharózfelületen gyűlnek össze, ezeket összegyűjtjük, 50 ml 5 mmol/l-es, pH=7,4-es trisz-acetát-pufferben szuszpendáljuk, majd 48 000 g-nál centrifugáljuk. A végső üledéket 50 ml pH=7,4-es trisz-acetát-pufferben szuszpendáljuk, aliquot részekre osztjuk, és felhasználásig fagyaszttva tároljuk.

0,1–0,3 mg proteintartalomnak megfelelő vizsgálandó szövetet 20 mmol/l-es, 10 mmol/l-es HEPES-pufferben (pH=7,4 20 °C hőmérsékleten, nátriummentes) lévő [³H]-gabapentinben, a vizsgálandó vegyület különböző koncentrációi jelenlétében 30 percig szobahőmérsékleten inkubálunk, majd vákuumban GFB szűrőkön szűrjük. A szűrőket 3 × 5 ml jéghideg 100 mmol/l-es NaCl-oldattal mossuk, és a szétesés/perc értéket a szűrőkhöz kötődött anyag folyadékszintillációs számlálással való mérésével meghatározzuk. A nem fajlagos kötődést a 100 mmol/l gabapentin jelenlétében kapott kötődéssel határozzuk meg.

4-Amino-3-(2-metil-propil)-butánsav (S)-(+)- és (R)-(-) enantiomerjei és racemátja, valamint a 7. táblázatban bemutatott rokon vegyületek biológiai aktivitását 20–28 g testtömegű him CF-1 egereken elektrosokkal kiváltott görcsmodellen görcsöt gátló képességük révén vizsgáltuk. A vegyületeket vízben vagy izotóniás sóol-

datban oldottuk, és intravénásan, különböző dózisokban adagoltuk. Az adagolás után 2 órával az állatokat kis intenzitású elektrosoknak tettük ki 17 mA (alap-csúcs) szinuszoid áramerősség mellett 0,2 másodperc időtartamon át. A kontrollegereknek nem adtunk be vizsgálati vegyületet. A kontrollegerek az elektrosoknak kitéve arra azonnal a hátsó végtagok feszítőizmának tónusos görcsével reagáltak. A vizsgált vegyületek görcsellenes hatását a hátsó végtag feszítőizom elektrosokot követő tónusos görcsét gátló képességükkel mértük. A vegyületeknek azt a dózist, amely a görcs 50%-os gátlására képes (a kontrollhoz képest) ED₅₀-dóziként jelöltük. Az ED₅₀-értéket probit analízissel határozzuk meg legalább 3 dóziscsoportból, csoportonként 5 vagy 10 állat bevonásával. Egyes vegyületeknél 100 mg/kg ED₅₀-értékig sem kaptunk kielégítő dózis-hatás összefüggést, ezeknél grafikus becslést végeztünk. Vizsgálataink eredményét a 7. és 8. táblázatban mutatjuk be.

7. táblázat

	Vizsgált vegyület	ED ₅₀ mg/kg, iv.
25	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2\text{COOH (racém)} \end{array}$	45
	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2\text{COOH (racém)} \end{array}$	15
30	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}_2\text{COOH (racém)} \end{array}$	>150 (becsült)
35	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2\text{COOH (racém)} \end{array}$	>15 (becsült)
40	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2\text{COOH (racém)} \end{array}$	100 (becsült)
45	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2\text{COOH (racém)} \end{array}$	2,07

8. táblázat

	Vizsgált vegyület	ED ₅₀ mg/kg, iv.
50	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CHCH}_3 \\ \\ \text{R}-\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	300 (becsült)
55	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CHCH}_3 \\ \diagup \\ \text{S}-\text{NH}_2\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	0,65

A 7. táblázat adataiból látható, hogy 4-amino-3-(2-metil-propil)-butánsav (azaz a 3-izobutil-4-amino-butánsav) mintegy hússzor aktívabb, mint a 3-metilanalóg, mintegy hétszer aktívabb, mint a 3-etil- és 3-izopropilanalóg és legalább ötvenszer aktívabb, mint a 3-n-propil- és 3-n-butilanalóg.

A 8. táblázatban a találmány szerinti vegyület (S)-(+)- és (R)-(-)-enantiomerjeinek görcsellenes aktivitását hasonlítjuk össze, látható, hogy az S-izomer mintegy százszor hatásosabb, mint a megfelelő R-izomer.

A találmány szerinti (S)-(+)-4-amino-3-(2-metil-propil)-vajsavra (izobutil-GABA) jellemző, előzőekben bemutatott aktivitás tükrében a találmány szerint előállított vegyület és sói értékes gyógyászati anyagok, különösen emlősök, köztük ember görcsrohamainak kezelésében.

1. példa

(S)-(+)-4-Amino-3-(2-metil-propil)-butánsav

A következő „lépések” az 1. reakcióvázlatban jelöltekre vonatkoznak.

1. lépés

50,0 g, 0,43 mol 4-metil-valeriánsav 100 ml vízmentes kloroformban készült oldatához 60 ml, 0,82 mol tionil-klorid adunk. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt 2 órán át forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A kloroform és a tionil-klorid feleslegét desztillálással távolítjuk el. A visszamaradó olajat ezután frakcionálisan desztilláljuk, így 78%-os hozammal 45,3 g (2) képletű savkloridot nyerünk. Forráspontja 143–144 °C.

A (2) képletű savklorid előállítható egy alternatív eljárással, amellyel kiküszöbölhető a kloroform használata, amely hulladékelhelyezés és az eljárást végrehajtó személyekre való hatás folytán nehézségeket jelent. Ez az alternatív eljárás a 4-metil-valeriánsavanhidrid képződését is minimálisra csökkenti.

98,5 kg, 828 mol tionil-klorid és 2 kg, 27 mol N,N-dimetil-formamid oldatához a reakcióelegy hőmérsékletét 25–30 °C értéken tartva hozzáadunk 74 kg, 637 mol 4-metil-valeriánsavat. Az elegyhez 30 liter hexánt adunk, és az oldat hőmérsékletét 1 óra 15 percen át 30–35 °C értéken tartjuk. Az oldatot ezután 1 óra és 10 percen át 70–75 °C hőmérsékleten tartjuk, majd légköri nyomáson desztilláljuk, addig, míg az oldat hőmérséklete a 95 °C hőmérsékletet eléri. Lehűtés után az oldathoz 30 liter hexánt adunk, majd légköri nyomáson desztilláljuk 97 °C oldathőmérséklet eléréséig. A visszamaradó olaj desztillálásával 92%-os hozammal 79 kg (2) képletű savkloridot nyerünk, amelynek forráspontja 8,0–8,7 kPa nyomáson –77 °C.

2. lépés

5,27 g, 29,74 mmol (4R,5S)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon 70 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült oldatához –78 °C hőmérsékleten, argongáz-atmoszférában lassan hozzáadunk 19 ml, 30,40 mmol, 1,6 mol/l-es hexános n-butil-lítiumot. Az elegyet –78 °C hőmérsékleten 15 percig keverjük, majd 4,5 g, 33,43 mmol savkloridot adunk hozzá. Az elegyet –78 °C hőmérsékleten még 10 percig, majd 0 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük. Ezután 50 ml telített

nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá, majd az elegyet 0 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük. A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist etil-acetáttal háromszor extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A kapott színtelen olajat szilikagélén kromatografáljuk, eluensként 8%-os hexános etil-acetátot alkalmazunk. Így 82%-os hozammal 7,56 g (3) képletű acil-oxazolidinont nyerünk fehér, szilárd anyag formájában.

Elemzési eredmények a $C_{16}H_{21}NO_3$ képlet alapján:

számított: C % = 69,79, H % = 7,69, N % = 5,09;
talált: C % = 69,56, H % = 7,63, N % = 5,06.

A (3) képletű acil-oxazolidinont előállíthatjuk egy olyan alternatív eljárással is, amelyet –78 °C hőmérséklet helyett –5 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten hajtunk végre, mivel a –78 °C hőmérséklet alkalmazása ipari léptékben nehéz és költséges. Ezzel az alternatív eljárással kristályos, szilárd anyagot nyerünk a reakcióelegyből, nem pedig olajat, amelyet kromatografálni kell.

64 g, 0,36 mol 4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon 270 g vízmentes tetrahidrofuránban készült oldatához –5 °C hőmérsékleten hozzáadunk 160 g, 0,37 mol 15%-os hexános n-butil-lítium-oldatot, miközben a hőmérsékletet –5 °C és 0 °C között tartjuk. Ezután az elegyhez 48,6 g, 0,36 mol (2) képletű savkloridot adunk –10 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten. A reakcióelegyhez 90 ml vizet és 4 g nátrium-hidrogén-karbonátot adunk. Ezután az elegyhez 200 g etil-acetátot adunk, majd a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist 2 × 50 ml vízzel extraháljuk, a vizes fázisokat 100 g etil-acetátba visszaextraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, és mintegy 150 ml oldószert desztillálással eltávolítunk rólok. A desztillálást légköri nyomáson végezzük, és 2 × 200 g heptánt adagolunk, amíg a gőzhőmérséklet a 95 °C értéket eléri. Az oldatot ezután 5 °C hőmérsékletre hűtjük, és a terméket szűrővel gyűjtjük, hideg heptánnal mosuk, majd szárítjuk. Így 80%-os hozammal 79 g (3) képletű acil-oxazolidinont nyerünk.

3. lépés

4,8 ml, 34,25 mmol diizopropil-amin 30 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült oldatához 0 °C hőmérsékleten, argongáz-atmoszférában lassan hozzáadunk 21 ml, 33,60 mmol 1,6 mol/l-es hexános n-butil-lítium-oldatot. Az oldatot 0 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd –78 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezután az oldathoz 7,56 g, 27,46 mmol (3) képletű acil-oxazolidinon 30 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült oldatát adjuk, és a halványsárga oldatot –78 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük. Ezután benzil- α -bróm-acetátot adunk az elegyhez, és a kapott oldatot –25 °C hőmérsékleten 2 órán át keverjük. A reakcióelegyhez ezután félíg telített ammónium-klorid-oldatot adunk, majd etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A kapott színtelen olajat szilikagélén kromatografáljuk, eluensként 8%-os hexános etil-acetátot alkalmazunk. Így 53%-os hozammal 6,16 g (4) képletű acil-oxazolidinont nyerünk fehér, szilárd anyag formájában.

Elemzési eredmények a $C_{25}H_{29}NO_5$ képlet alapján:
számított: C % = 70,90, H % = 6,90, N % = 3,31;
talált: C % = 70,47, H % = 6,87, N % = 3,45.

A (4) képletű acil-oxazolidinont alternatív eljárással is előállíthatjuk, amely előnyös abból a szempontból, hogy a reagáltatást magasabb hőmérsékleten (–35 és –25 °C között a –78 °C helyett) végezhetjük, és egy költséges és nehéz kromatográfiás elválasztási lépést elkerülhetünk.

85 kg, 308 mol (3) képletű acil-oxazolidinont 201 kg vízmentes tetrahydrofuranban oldunk, és az oldatot –30 °C hőmérsékletre hűtjük. Az oldathoz, a reakcióelegy hőmérsékletét –35 °C és –25 °C között tartva, 340 mol lítium-diizopropil-amin metil-(terc-butil)-éter/hexán elegyben készült oldatát adjuk. Ezután az elegyhez 85 kg, 371 mol benzil-bróm-acetátot adunk, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét –35 °C és –25 °C közötti értéken tartjuk. Az elegyhez 60 kg vizet és 93 kg metil-(terc-butil)-étert adunk, és hagyjuk 18 °C hőmérsékletre melegedni. Ezután a fázisokat szétválasztjuk, a szerves fázist 7 kg nátrium-klorid 40 liter vízben készült oldatával extraháljuk. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist desztillálással 200 literre sűrítjük. A visszamaradó anyaghoz 200 liter izopropil-alkoholt adunk, és az oldatot ismét 200 literre pároljuk be desztillálással. Újabb 425 liter izopropil-alkoholt és 160 liter vizet adunk az elegyhez, és 50 °C hőmérsékletre melegítjük, majd az oldatot 18 °C hőmérsékletre hűtjük. A terméket kiszűrjük, izopropil-alkohol és víz elegyével mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Így 49%-os hozammal 58,7 kg (4) képletű acil-oxazolidinont nyerünk szilárd anyag formájában.

4. lépés

24,3 g, 57,38 mmol (4) képletű acil-oxazolidinon 600 ml tetrahydrofuranban készült, előre 0 °C hőmérsékletre hűtött oldatához csepegtetőtölcsérből 20 perc alatt hozzáadjuk 23,7 ml 30%-os hidrogén-peroxid 320 ml, 0,2 mol/l-es lítium-hidroxidban készült oldatát. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd 62,2 g, 0,33 mol nátrium-meta-hidrogén-szulfid 320 ml vízben készült oldatát adjuk lassan hozzá a reakció leállítására. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 20 percen át keverjük, majd a tetrahydrofuranfelesleget rotációs bepárlón eltávolítjuk. A visszamaradó vizes anyagot 3×350 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük. A szűrletet bepároljuk, az olajos maradékot szilikagélén kromatografáljuk, eluensként 40%-os hexános etil-acetátot alkalmazunk. Így 88%-os hozammal 13,34 g (5) képletű savat nyerünk tiszta olaj formájában. Az oszlopról 50%-os hexános etil-acetáttal eluáljuk az oxazolidinon királis segédanyagot.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (5) képletű sav: δ = 9,80 (széles s, 1H), 7,36 (m, 5H), 5,14 (keskeny ABq, 2H, J_{AB} = 11,4 Hz), 2,80 (m, 1H), 2,63 (ABX, 2H, J_{AB} = 16,75 Hz, J_{AB} = 9,13 Hz, J_{BX} = 5,16 Hz, U_{AB} = 73,20 Hz), 1,66 (m, 2H), 1,33 (m, 1H), 0,93 (d, 3H, J = 7,32 Hz), 0,91 (d, 3H, J = 6,45 Hz).

Egy alternatív eljárás szerint a reakcióelegynek olajos anyaggá való bepárlását követően hexánt vagy heptánt adunk a visszamaradó anyaghoz, hogy az oxazolidinon királis segédanyagot kicsapjuk. Így ezt az anyagot szűrés után 80%-os hozammal visszanyerjük. Ezután a hexános vagy heptános szűrletet, amely az (5) képletű savat tartalmazza, vizes etanollal vagy meleg vízzel extraháljuk, így távolítjuk el a visszamaradó királis segédanyagot. Ez az alternatív eljárás nem tartalmazza a királis segédanyagot az (5) képletű savtól való elválasztáshoz szükséges kromatográfiás elválasztást.

5. lépés
13,34 g, 50,47 mmol (5) képletű sav 460 ml vízmentes tetrahydrofuranban készült oldatához 0 °C hőmérsékleten, argongáz-atmoszférában lassan hozzáadjuk 11,2 ml, 112,0 mmol 10 mol/l-es borán-dimetil-szulfid-komplexet. A reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 30 percig, majd szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és lassan hozzáadjuk 250 ml metanolt. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd a felesleges oldószert vákuumban lepároljuk róla. A visszamaradó olajat szilikagélén kromatografáljuk, eluensként 15%-os hexános etil-acetát alkalmazásával. Így 84%-os hozammal 10,59 g (6) képletű alkoholt nyerünk szintelen olaj formájában.

5. lépés

13,34 g, 50,47 mmol (5) képletű sav 460 ml vízmentes tetrahydrofuranban készült oldatához 0 °C hőmérsékleten, argongáz-atmoszférában lassan hozzáadjuk 11,2 ml, 112,0 mmol 10 mol/l-es borán-dimetil-szulfid-komplexet. A reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 30 percig, majd szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és lassan hozzáadjuk 250 ml metanolt. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd a felesleges oldószert vákuumban lepároljuk róla. A visszamaradó olajat szilikagélén kromatografáljuk, eluensként 15%-os hexános etil-acetát alkalmazásával. Így 84%-os hozammal 10,59 g (6) képletű alkoholt nyerünk szintelen olaj formájában.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,37 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 3,57 (ABX, 2H, J_{AB} = 10,99 Hz, J_{AX} = 4,34 Hz, J_{BX} = 6,85 Hz, J_{AB} = 51,71 Hz), 2,42 (ABX, 2H, J_{AB} = 15,26 Hz, J_{AX} = 7,60 Hz, J_{BX} = 5,56 Hz, J_{AB} = 18,81 Hz), 2,15 (m, 1H), 1,87 (széles s, 1H), 1,63 (m, 1H), 0,93 (m, 2H), 0,88 (d, 3H, J = 6,15 Hz), 0,87 (d, 3H, J = 6,45 Hz).

6. lépés

10,22 g, 40,82 mmol (6) képletű alkohol 50 ml vízmentes piridinben készült oldatához 0 °C hőmérsékleten hozzáadjuk 8,60 g, 45,11 mmol tozil-kloridot. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 15 percig keverjük, majd éjszakán át 4 °C hőmérsékletű hűtőben állni hagyjuk. Ezután az elegyet 160 ml etil-acetáttal és 100 ml vízzel hígítjuk. Az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük jeges vízfürdőben, majd lassan tömény hidrogén-kloridot adunk hozzá a feleslegben lévő piridin semlegesítésére (pH = 2 eléréséig). A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist 3×100 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. A szűrletet bepároljuk, a kapott halvány sárga olajat szilikagélén kromatografáljuk, eluensként 10%-os hexános etil-acetátot alkalmazunk. Így 87%-os hozammal 14,44 g (7) képletű tozilátot nyerünk szintelen olaj formájában.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,77 (d, 2H, J = 8,27 Hz), 7,34 (m, 7H), 5,07 (s, 2H), 4,00 (ABX, 2H, J_{AB} = 9,77 Hz, J_{AX} = 4,07 Hz, J_{BX} = 5,69 Hz, J_{AB} = 27,58 Hz), 2,44 (s, 1H), 2,44–2,20 (m, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,28–1,02 (m, 2H), 0,81 (d, 6H, J = 6,58 Hz).

A (7) képletű tozilátot előállíthatjuk egy alternatív eljárással az (5) képletű savból is. Ennek az eljárásnak az előbb leírt eljárással szemben az az előnye, hogy minimálisra csökken a fenti reakcióban melléktermékként keletkező β -izobutil-gamma-lakton mennyisége.

22,3 kg, 84,4 mol (5) képletű sav 198 kg metil-(terc-butil)-éterben készült oldatát –6 °C hőmérséklet-

re hűtjük. Az oldathoz hozzáadunk 15,6 kg, 177 mol borán-metil-szulfid-komplexet, miközben az elegy hőmérsékletét 5 °C vagy ennél alacsonyabb értéken tartjuk. Az elegyet ezután 20 °C hőmérsékletre melegítjük, és 2 órán át keverjük. Ezután az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és hőmérsékletének 5 °C vagy ez alatti értéken tartása közben 24 liter metanolt adunk hozzá. Ezután az elegyhez 15 °C vagy ez alatti hőmérsékleten 132 liter vizet adunk, a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist 27 kg metil-(terc-butil)-éterrel extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, és 72 liter vízzel extraháljuk. Az oldatot desztillálással olajjává sűrítjük, és 23 kg etil-acetátot adunk hozzá, majd ismét olajjává pároljuk be desztillálással, így a (6) képletű alkoholt nyerjük. A visszamaradó anyaghoz 53 kg piridint adunk, az oldatot 1 °C hőmérsékletre hűtjük és 23 kg, 121 mol para-toluolszulfonil-kloridot adunk hozzá, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét -5 °C és 5 °C között tartjuk. Az elegyet 2 °C hőmérsékleten 8 órán át keverjük, majd 20 °C hőmérsékletre melegítjük. 12 liter vizet adunk hozzá, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét 23 °C vagy ez alatti hőmérsékleten tartjuk. Az elegyet 1 °C hőmérsékletre hűtjük, és 52 kg tömény savból és 63 liter vízből készült vizes hidrogén-kloridot adunk hozzá. Ezután az elegyhez 296 kg metil-(terc-butil)-étert adunk, és 18 °C hőmérsékletre melegítjük. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist 74 kg metil-(terc-butil)-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, 0,6 kg tömény hidrogén-kloridból és 20 liter vízből készült vizes hidrogén-klorid-oldattal, 2,7 kg nátrium-hidrogén-karbonátból és 50 liter vízből készült vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 30 liter vízzel extraháljuk. A szerves fázisokat desztillálással olajjává pároljuk be. A visszamaradó olajos anyaghoz 19 kg metil-(terc-butil)-étert adunk, és az elegyet ismét olajjává pároljuk be. A kapott terméket 37,9 kg metil-(terc-butil)-éterben oldjuk, és oldat formájában tároljuk. A metil-(terc-butil)-éteres oldatban lévő (7) képletű tozilát tömege 30,1 kg, ez 88%-os hozamnak felel meg.

7. lépés

14,44 g, 35,70 mmol (7) képletű tozilát és 5,50 g, 84,59 mmol nátrium-azid 180 ml vízmentes dimetil-szulfoxidban készült elegyét éjszakán át 65 °C hőmérsékleten tartjuk. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és 900 ml vizet adunk hozzá. Az elegyet összesen 2 liter hexánnal négy részletben extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük. A szűrletet bepároljuk, a kapott olajat szilikagélen kromatografáljuk, eluensként 8%-os hexános etil-acetátot alkalmazunk. Így 87%-os hozammal 8,55 g (8) képletű azidot nyerünk szintelen olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=7,37 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 3,33 (ABX, 2H, J_{AB}=12,27 Hz, J_{AX}=4,95 Hz, J_{BX}=6,10 Hz, J_{AB}=22,87 Hz), 2,39 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,20 (m, 2H), 0,88 (d, 6H, J=6,44 Hz).

8. lépés

8,55 g, 31,05 mmol (8) képletű azid 500 ml tetrahidrofuránban készült oldatához 62 ml 1 n vizes hidrogén-

klorid-oldatot és 1 g 10% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort adunk. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten Parr-berendezésben rázzuk. A katalizátort Celite-párnán kiszűrjük. A szűrletet bepároljuk, és 50 ml 1 n vizes hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá. A vizes oldatot 3 × 50 ml éterrel mossuk, az éteres fázisokat összegyűjtjük, és Dowex 50Wx8 (H⁺ forma) oszlopon kromatografáljuk, eluensként 0,5 n ammónium-hidroxid-oldatot alkalmazunk.

Az aminosavtartalmú frakciókat (ninhidrin pozitív) összegyűjtjük, és liofilizáljuk. Így 65%-os hozammal 3,2 g (9) képletű aminosavat nyerünk fehér, szilárd anyagként. Olvadáspont: 175–176 °C [α]_D²⁰=10,520 (1,06, H₂O).

2. példa

(S)-(+)-4-Amino-3-(2-metil-propil)-butánsav

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírt módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a (9) képletű aminosavat a (8) képletű azidból egy kétlépéses eljárással állítjuk elő a (8a) képletű azid köztitermék közbeiktatásával, amelyet redukálunk (a 8. lépésként alkalmazott egy lépéses redukálási műveletet az előzőekben írtuk le). A 2. példa szerinti szintézis eljárást az 1a. reakcióvázlatban mutatjuk be.

1. lépés: a (8a) képletű azid köztitermék előállítása

10,7 g, 0,040 mol (8) képletű azid, 100 ml etanol és 20 ml víz elegyéhez 9,8 g 50%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Az elegyet 30 °C hőmérsékleten 45 percig keverjük, majd az etanolt vákuumban 30 g visszamaradó folyadék mennyiségig lepároljuk róla, 100 ml vizet adunk hozzá, és az elegyet 4 × 100 ml metil-(terc-butil)-éterrel extraháljuk. A metil-(terc-butil)-éteres extraktumot 1 mol/l-es nátrium-hidroxiddal extraháljuk, és a vizes fázisokat egyesítjük, pH=1,6-ra savanyítjuk tömény hidrogén-kloriddal, majd a vizes elegyet 2 × 100 ml metil-(terc-butil)-éterrel extraháljuk, és a szerves extraktumokat egyesítjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott olajat 50 ml heptánban oldjuk, és 2 × 40 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. A vizes extraktumokat 50 ml heptánnal extraháljuk, egyesítjük, és tömény hidrogén-kloriddal pH=1,6-ra savanyítjuk. A vizes elegyet 2 × 50 ml heptánnal extraháljuk, a heptános extraktumokat 40 ml vízzel extraháljuk, egyesítjük, és vákuumban bepároljuk. Így 75%-os hozammal 5,4 g (8a) képletű azid köztitermékét nyerünk olaj formájában.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ=10,8 (széles s, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,25 (m, 2H), 0,91 (d, 6H, J=6,56 Hz).

2. lépés: a (9) képletű aminosav szintézise a (8a) képletű azid köztitermékéből

12,7 kg, 68,6 mol (8a) képletű azid köztitermékét 80 kg metil-(terc-butil)-éterben oldunk. Az elegyet 2,0 kg 50% víznedves, 5% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 337,8–379,2 kPa hidrogénnyomáson a (8a) azid köztitermék elfogyásáig katalitikusan hidrogénezzük. Az elegyet szűrjük, a szilárd anyagot 30 kg metil-(terc-butil)-éterrel mossuk, majd a szilárd anyagot 75 kg izopropanol és 60 kg víz meleg

elegyében oldjuk. Az oldatot szűrjük, majd $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre hűtjük, és a terméket kiszűrjük, majd 16 kg hideg izopropanollal mossuk. A szilárd anyagot vákuumban szárítva 59%-os hozammal 6,4 kg (9) képletű aminosavat nyerünk.

A redukálás számos különböző oldószerben végezhető. Sikeres redukálásokat végeztünk heptánban, etanol és víz elegyében, izopropanolban, izopropanol és víz elegyében, metanol és víz elegyében, tetrahydrofuran és víz elegyében, valamint metil-(terc-butil)-éterben.

3. példa

(S)-(+)-4-Amino-3-(2-metil-propil)-butánsav

A következőkben a „lépés” jelölés a 2. reakcióvázlatra vonatkozik. Minden reagáltatást nitrogéngáz-atmoszférában végzünk.

1. lépés

50,0 g, 0,43 mol 4-metil-valeriánsav 100 ml vízmentes kloroformban készült oldatához 60 ml, 0,82 mol tionil-kloridot adunk. Az elegyet 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A kloroform és a tionil-klorid feleslegét desztillálással távolítjuk el. A visszamaradó olajat frakcionáltan desztilláljuk, így 78%-os hozammal 45,3 g (2) képletű savkloridot nyerünk. A termék forráspontja $143\text{--}144\text{ }^{\circ}\text{C}$.

A (2) képletű savklorid előállítható egy alternatív eljárással is, amely nem tartalmazza a hulladékelhelyezés és a kezelő személyizetre gyakorolt hatás szempontjából nehézségeket okozó kloroform alkalmazását. Ezzel az alternatív eljárással ugyancsak minimálisra csökken a 4-metil-valeriánsavanhidrid képződése.

98,5 kg, 828 mol tionil-klorid és 2 kg, 27 mol N,N-dimetil-formamid-tartalmú oldathoz 74 kg, 637 mol 4-metil-valeriánsavat adagolunk, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét $25\text{--}30\text{ }^{\circ}\text{C}$ értéken tartjuk. Ezután az elegyhez 30 liter hexánt adunk, és az oldatot 1 óra és 15 percen át $30\text{--}35\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten tartjuk. Ezután az oldatot 1 óra és 10 percen át $70\text{--}75\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten tartjuk, majd légköri nyomáson desztilláljuk $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ oldathőmérséklet eléréséig. Ekkor az oldatot lehűtjük, 30 liter hexánt adunk hozzá, és ismét légköri desztillálást végzünk $97\text{ }^{\circ}\text{C}$ oldathőmérséklet eléréséig. A visszamaradó olaj desztillálásával 92%-os hozammal 79 kg (2) képletű savkloridot nyerünk, amelynek forráspontja $8\text{--}8,7\text{ kPa}$ nyomáson $-77\text{ }^{\circ}\text{C}$.

2. lépés

5,27 g, 29,74 mmol (4R,5S)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon 70 ml vízmentes tetrahydrofuranban készült oldatához $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten, argongáz-atmoszférában lassan hozzáadunk 19 ml, 30,40 mmol 1,6 mol/l-es hexános n-butil-lítium-oldatot. Az elegyet $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 15 percig keverjük, majd 4,5 g, 33,43 mmol savkloridot adunk hozzá. Ezután az elegyet $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 10 percig, majd $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 30 percig keverjük, 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá, majd $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten ismét 30 percig keverjük. A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist etil-acetáttal háromszor extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd bepá-

roljuk. A kapott szintelen olajat szilikagélén kromatografáljuk, eluensként 8%-os hexános etil-acetátot alkalmazunk. Így 82%-os hozammal 7,56 g (3) képletű acil-oxazolidinont nyerünk fehér, szilárd anyag formájában.

5 Elemzési eredmények a $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ képlet alapján: számított: C % = 69,79, H % = 7,69, N % = 5,09; talált: C % = 69,56, H % = 7,63, N % = 5,06.

A (3) képletű acil-oxazolidinont előállíthatjuk egy alternatív eljárással is, amelyet $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtunk végre az előbbi eljárásban alkalmazott $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ helyett, mely utóbbi ipari léptékben nehézségeket okoz és költséges. Az alternatív eljárással kristályos szilárd anyagot nyerünk a reakcióelegyből, így elkerülhetjük az olaj kromatografálását.

15 64 g, 0,36 mol 4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon 270 g vízmentes tetrahydrofuranban készült oldatához $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten hozzáadunk 160 g, 0,37 mol 15%-os hexános n-butil-lítium-oldatot, miközben az elegy hőmérsékletét $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ között tartjuk. Ezután 48,6 g, 0,36 mol (2) képletű savkloridot adunk az elegyhez $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, majd 90 ml vízből és 4 g nátrium-hidrogén-karbonátból készült oldatot adunk hozzá. Ezután az elegyhez 200 g etil-acetátot adunk, és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist $2 \times 50\text{ ml}$ vízzel extraháljuk, a vizes fázisokat 100 g etil-acetátba visszaextraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, és mintegy 150 ml oldószert ledesztillálunk róluk. A desztillálást légköri nyomáson végezzük, és $2 \times 200\text{ g}$ heptánt adagolunk $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ gőzhőmérséklet eléréséig. Az oldatot $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre hűtjük, majd a terméket kiszűrjük, és hideg heptánnal mossuk, majd szárítjuk. Így 80%-os hozammal 79 g (3) képletű acil-oxazolidinont nyerünk.

3. lépés

35 7,6 g, 0,075 mol diizopropil-amin 10 ml vízmentes tetrahydrofuranban készült oldatához $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten, nitrogéngáz-atmoszférában hozzáadunk 47 ml, 0,075 mol 1,6 mol/l-es hexános n-butil-lítium-oldatot, miközben az elegy hőmérsékletét -5 és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ között tartjuk. A kapott oldatot $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hozzáadjuk 18,6 g, 0,068 mol (3) képletű acil-oxazolidinon 160 ml tetrahydrofuranban készült oldatához. Az oldatot $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd 14,6 g, 0,075 mol terc-butil-bróm-acetát tetrahydrofuran oldatához adjuk $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten. Az oldatot ezután $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre hűtjük, majd hagyjuk, hogy mintegy 2 óra alatt $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra melegedjen. Az elegyhez ezután telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban lepároljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot heptánból kristályosítjuk, szűrjük, és vákuumban szárítjuk. Így 68%-os hozammal 18 g (104) képletű acil-oxazolidinont nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,4\text{--}7,2$ (m, 5H), 5,65 (d, 1H, $J = 7,09\text{ Hz}$), 4,74 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,65–1,45 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,93 (m, 6H), 0,89 (d, 3H, $J = 7,87\text{ Hz}$).

Más eljárás szerint a reagensek adagolásának sorrendje megfordítható. A terc-butil-bróm-acetátot adagolhatjuk a diizopropil-amin, n-butil-lítiumot és (3) képletű acil-oxazolidinont tartalmazó oldathoz. A végtermék elkülönítését végrehajthatjuk úgy is, hogy az oldószert ledesztilláljuk, és a jelen lévő oldószert (hexán és tetrahidrofurán) izopropil-alkohollal helyettesítjük. A (104) képletű acil-oxazolidinon az izopropil-alkoholos oldatból kikristályosodik. A következő példában ezt az alternatívát ismertetjük.

23,1 g, 0,229 mol diizopropil-amin 30 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült oldathoz 0 °C hőmérsékleten, nitrogéngáz-atmoszférában hozzáadunk 92 ml, 0,229 mol 2,5 mol/l-es hexános n-butil-lítium-oldatot, miközben az elegy hőmérsékletét -5 °C és 0 °C között tartjuk. A kapott oldatot -45 °C és -40 °C közötti hőmérsékleten hozzáadjuk 60,0 g, 0,218 mol (3) képletű acil-oxazolidinon 400 ml tetrahidrofuránban készült oldathoz, majd az oldatot -45 °C és -40 °C közötti hőmérsékleten 30 percig keverjük. Ezután az oldathoz 44,6 g, 0,229 mol terc-butil-bróm-acetátot adunk -45 °C és -40 °C közötti hőmérsékleten. Az oldatot 2-3 óra alatt hagyjuk 10 °C hőmérsékletre melegedni, majd telített vizes ammónium-kloridot adunk hozzá. A szerves fázist elkülönítjük a vizes fázistól. Az oldószert a szerves fázisból vákuumban eltávolítjuk, majd izopropil-alkohollal helyettesítjük. Az izopropil-alkoholból kristályosodó terméket kiszűrjük, és vákuumban szárítjuk. Így 63%-os hozammal 53,8 g (104) képletű acil-oxazolidinont nyerünk.

4. lépés

60,0 g, 0,15 mol (104) képletű acil-oxazolidinon 266 g tetrahidrofuránban készült, 5 °C hőmérsékletre előhűtött oldathoz 35 perc alatt, úgy, hogy a reakcióelegy hőmérsékletét 5 °C értéken tartjuk, hozzáadjuk 71 g 30%-os hidrogén-peroxid és 9,4 g, 0,22 mol lítium-hidroxid-monohidrát 120 ml vízben készült oldatát. Az elegyet 3 és 5 °C közötti hőmérsékleten 2,5 órán át keverjük, majd 50 g nátrium-szulfidból és 27 g nátrium-hidrogén-szulfidból 310 ml vízben készült oldatot adunk hozzá 29 °C alatti hőmérsékleten. Ezután az elegyhez 100 ml heptánt és 100 ml metil-(terc-butil)-étert adunk, a fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist 100 ml metil-(terc-butil)-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, az oldószert lepároljuk, és heptánnal helyettesítjük, majd a kapott 400 ml heptános oldatot 5 °C hőmérsékletre hűtjük. A kapott szilárd anyagot kiszűrjük, a szűrletet 2×150 ml, 1×200 ml és 1×300 ml meleg vízzel extraháljuk, majd az oldatot bepároljuk, így 97%-os hozammal 34,5 g (105) képletű savat nyerünk olaj formájában.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ=11,5 (széles s, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,67-2,29 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,32 (m, 2H), 0,92 (m, 6H).

5. lépés

72,4 g, 0,314 mol (105) képletű savat 360 ml tetrahidrofuránban oldunk, és 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Az oldathoz 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 178 ml, 0,356 mol 2,0 mol/l-es tetrahidrofurános borán-dimetil-szulfid-komplexet. Az oldatot hagyjuk 48 °C hőmérsék-

letre melegedni, majd 25 °C-ra hűtjük. 2 óra és 45 perc elteltével a reakciót 300 ml metanol adagolásával leállítjuk, és az oldószert vákuumban lepároljuk. A visszamaradó anyaghoz további 300 ml metanolt adunk, és vákuumban bepároljuk. Így 97%-os hozammal 66 g (106) képletű alkoholt nyerünk olaj formájában.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ=3,62 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,44 (széles s, 1H), 2,36-2,21 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,24-1,04 (m, 2H), 0,91 (m, 6H).

6. lépés

51,9 g, 0,24 mol (107) képletű alkoholt 130 ml piridinben oldunk, és 5 °C hőmérsékletre hűtjük. Az oldathoz 57,2 g, 0,30 mol p-toluolszulfonil-kloridot adunk, és az elegyet 22 °C hőmérsékleten 21 órán át keverjük. Ezután az elegyhez 95 ml vizet és 300 ml 18%-os vizes hidrogén-kloridot adunk 30 °C alatti hőmérsékleten. Az elegyhez 350 ml metil-(terc-butil)-étert adunk, és a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist 350 ml metil-(terc-butil)-éterrel extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, 2×100 ml 1%-os vizes hidrogén-kloriddal, 1×150 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 1×100 ml vízzel mossuk. A szerves oldatokat csontszénnel színtelenítjük, szűrjük, majd bepároljuk. Így 86%-os hozammal 77 g (107) képletű tozilátot nyerünk olaj formájában.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ=7,78 (d, 2H, J=8,25 Hz), 7,34 (d, 2H, J=8,25 Hz), 3,96 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,32-2,12 (m, 3H), 1,6-1,4 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,2-1,1 (m, 2H), 0,83 (m, 6H).

7. lépés

65 g, 0,175 mol (107) képletű tozilátot 40 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. A dimetil-szulfoxidos oldatot, és ezzel együtt további 10 ml dimetil-szulfoxidot 63 °C hőmérsékleten hozzáadjuk 11 g, 0,26 mol nátrium-azid 450 g dimetil-szulfoxidban készült oldathoz. Az elegyet 65 °C hőmérsékleten 6 órán át keverjük, majd 140 ml vizet és 250 ml heptánt adunk hozzá, és a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist 250 ml heptánnal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, és az oldószert vákuumban lepároljuk az elegyről. Így 95%-os hozammal 42 g (108) képletű azidot nyerünk olaj formájában.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ=3,32 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,19 (m, 2H), 0,89 (m, 6H).

8. lépés

36,3 g, 0,15 mol (108) képletű azidot 365 ml 88%-os vizes hangyasavba adunk. Az elegyet 30 °C hőmérsékleten 4,5 órán át keverjük, majd színtelenítő csontszén adunk hozzá, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott olajhoz 250 ml heptánt adunk, és az elegyet vákuumban desztilláljuk. A visszamaradó olajhoz 125 ml vizet és 250 ml heptánt adunk, és erőteljesen keverjük. A fázisokat szétválasztjuk, a vizes fázist 250 ml heptánnal mossuk, a heptános fázisokat egyesítjük, és vákuumban bepároljuk. Így 88%-os hozammal 24,6 g (8a) képletű azid köztterméket nyerünk olaj formájában.

Más megoldás szerint a vizes hangyasavoldat helyett használhatunk vizes hidrogén-kloridot a hidrolízis végrehajtására.

9. lépés

12,7 kg, 68,6 mol (8a) képletű azid köztterméket 80 kg metil-(terc-butil)-éterben oldunk. Az elegyet 2,0 kg 50% víznedves, 5% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében a (8a) képletű azid közttermék elfogyásáig 337,8–379,2 kPa nyomáson katalitikusan hidrogénezzük. Az elegyet ezután szűrjük, a szilárd anyagot 30 kg metil-(terc-butil)-éterrel mossuk. A szilárd anyagot 75 kg izopropanol és 60 kg víz meleg oldatában oldjuk, és a kapott oldatot szűrjük, majd –3 °C hőmérsékletre hűtjük, a terméket kiszűrjük belőle, és 16 kg hideg izopropanollal mossuk. A szilárd anyagot vákuumban szárítjuk. Így 59%-os hozammal 6,4 kg (9) képletű aminosavat nyerünk.

A redukálást számos oldószerrel elvégezhetjük. Sikeres redukálást hajtottunk végre heptánban, etanol és víz elegyében, izopropanolban, izopropanol és víz elegyében, metanol és víz elegyében, tetrahydrofuran és víz elegyében, valamint metil-(terc-butil)-éterben.

A találmányt példákkal szemléltettük a korlátozás szándéka nélkül, szakember számára az előzőekben adott kitanítás alapján számos nyilvánvaló módosítás és változat áll rendelkezésre.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. S-(+)-4-Amino-3-(2-metil-propil)-butánsav és gyógyászati szempontból elfogadható sói.

2. Eljárás a (9) képletű S-(+)-4-amino-3-(2-metil-propil)-butánsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (8) képletű azidot – ahol Ph jelentése fenilcsoport – egy (8a) képletű azid közttermékké hidrolizálunk, majd ezt (9) képletű aminosavvá redukáljuk, vagy

b) egy (108) képletű azidot hidrolizálunk és a kapott (8a) képletű azid köztterméket (9) képletű aminosavvá redukáljuk, vagy

c) a $\text{HOC(=O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$ általános képletű savat a megfelelő $\text{ClC(=O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$ képletű savkloriddá alakítjuk, majd ezt argongáz-atmoszférá-

ban (4R,5S)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon és n-butil-lítium –78 °C hőmérsékletű oldatához adjuk, és a kapott (3) képletű vegyületet benzil- α -bróm-acetáttal vagy (terc-butil)-bróm-acetáttal reagáltatjuk, a kapott (4) vagy (104) képletű vegyületet hidrogén-peroxiddal és lítium-oxiddal, majd nátrium-metabiszulfittal reagáltatjuk, a kapott (5) vagy (105) képletű vegyületet borán-dimetil-szulfid-kompleksszel reagáltatjuk, a kapott (6) vagy (106) képletű alkoholt (7) vagy (107) képletű toziláttá alakítjuk, majd azt a (8) vagy (108) képletű megfelelő aziddá alakítjuk, majd

– a (8) képletű azidot (9) képletű aminosavvá redukáljuk, vagy

– a (8) vagy (108) képletű azidot (8a) képletű aziddá hidrolizáljuk, és (9) képletű aminosavvá redukáljuk.

3. A 2. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (8) vagy (108) képletű azid köztterméket nátrium-hidroxiddal hidrolizáljuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (8a) képletű azid köztterméket vizes bázisba extraháljuk.

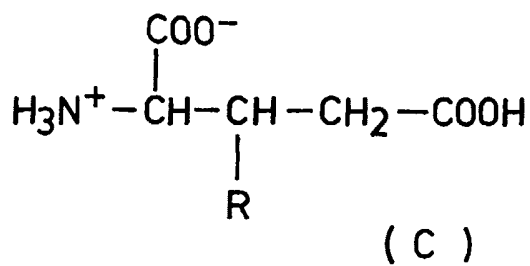
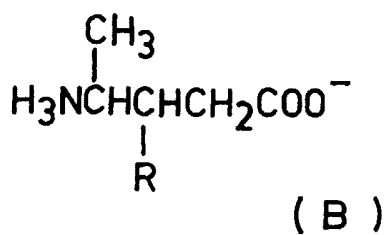
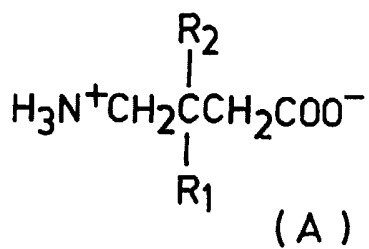
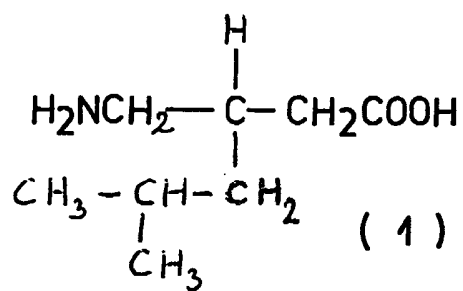
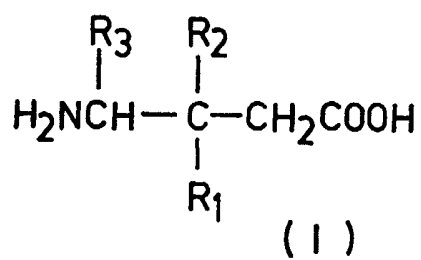
5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a vizes extraktumot megsavanyítjuk.

6. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (8a) képletű azid köztterméket közel semleges körülmények mellett redukáljuk.

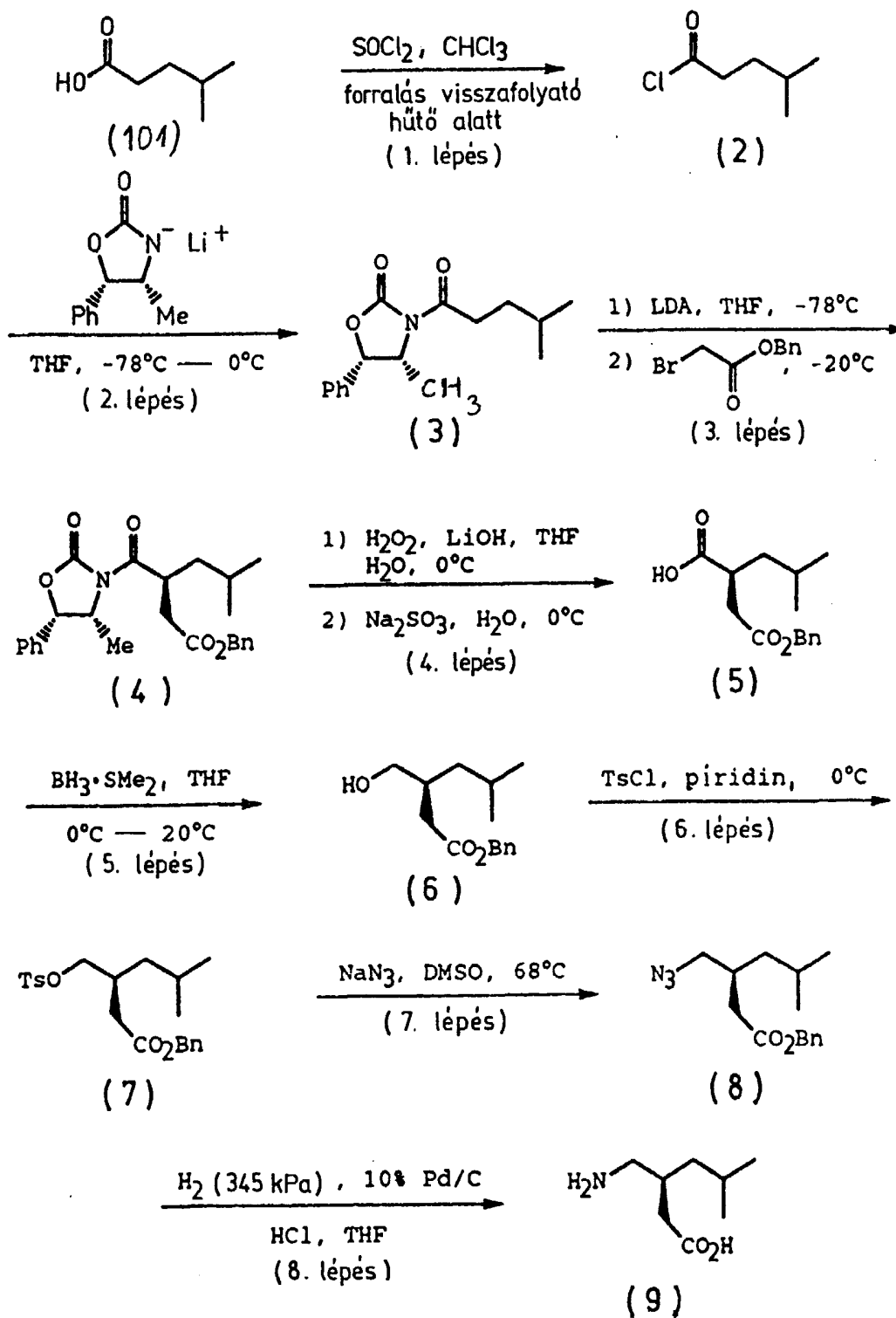
7. Gyógyászati készítmények, amelyek hatóanyagként S-(+)-4-amino-3-(2-metil-propil)-butánsavat vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóit és gyógyászati célra alkalmas hordozó- és/vagy egyéb segédanyagot tartalmaznak.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmények agy neuronális GABA-szintjének növelésére GAD-aktiválással.

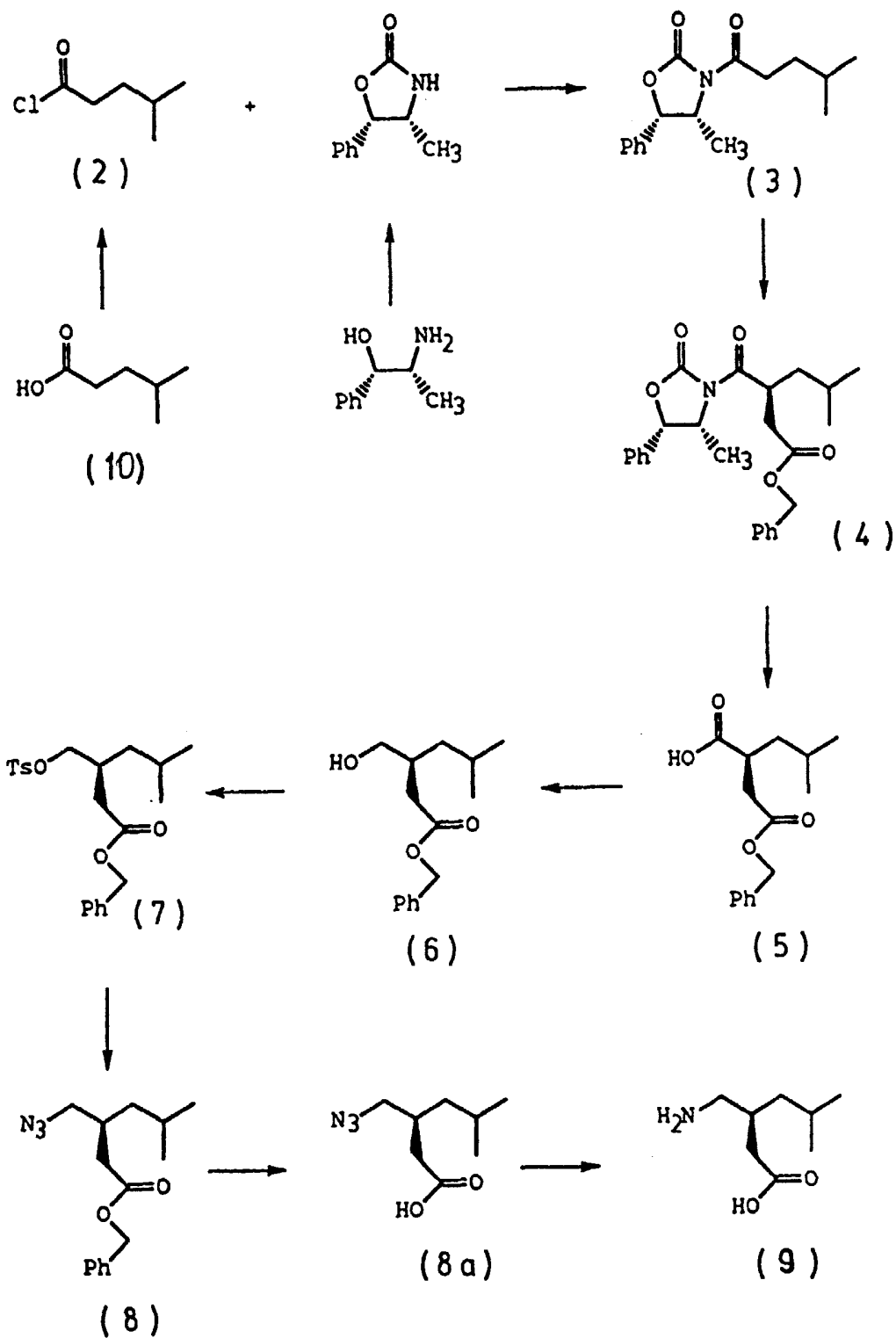
9. A 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmények görcsös állapotok, depressziós rendellenességek, pszichotikus rendellenességek, szorongásos rendellenességek, Huntington-kór, agyi ischemia, Parkinson-kór és diszkinéziás rendellenességek kezelésére.



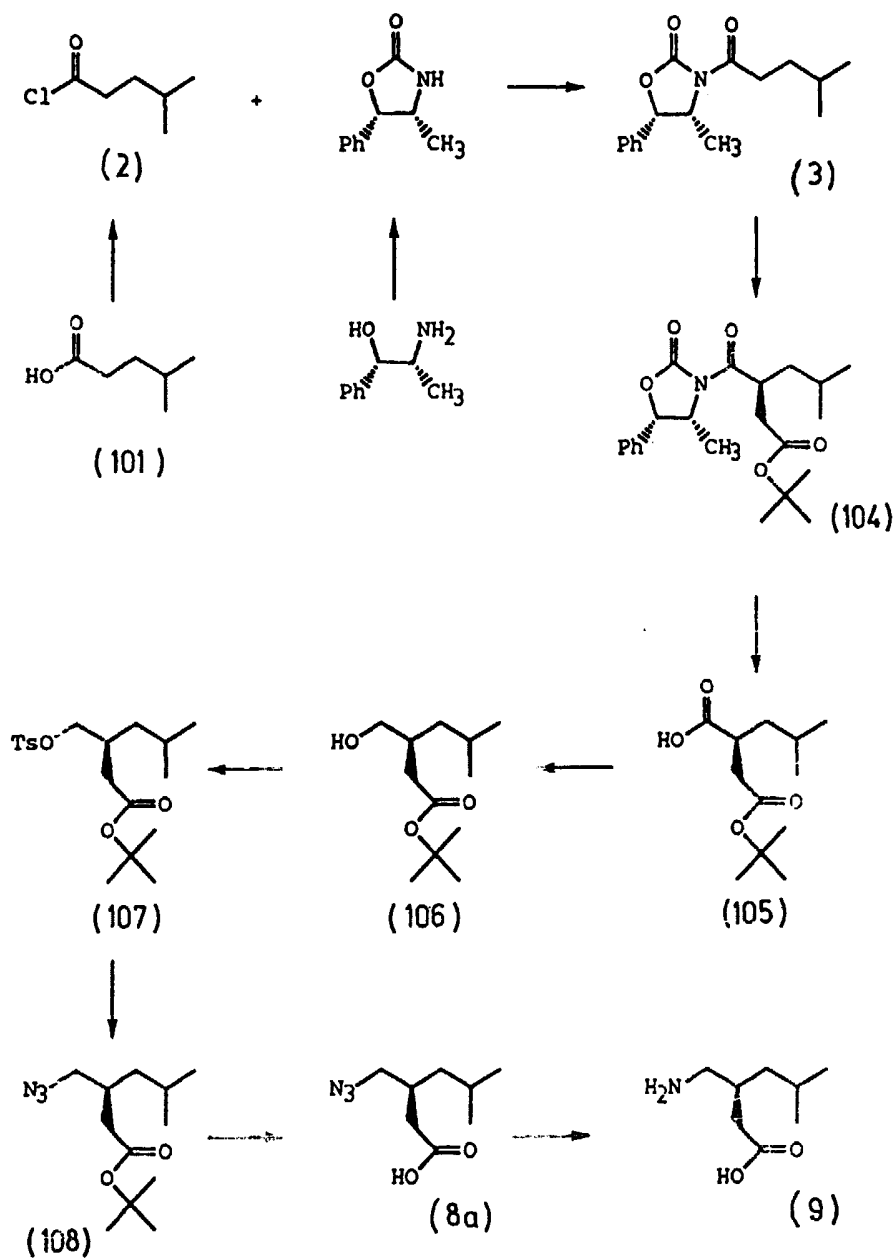
1. reakcióvázlat



1a reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat

