



(19) **UA** (11) **80 116** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20040907854, 17.03.2003

(24) Дата начала действия патента: 27.08.2007

(30) Приоритет: 28.03.2002 US 60/368,413

(46) Дата публикации: 27.08.2007A61P 1/04
20070101AFI20070115RMUA A61K
31/195 20070101ALI20070115RMUA
A61K 31/197
20070101ALI20070115RMUA A61K
31/198 20070101ALI20070115RMUA
A61P 1/00
20070101CLI20070115RMUA A61P
1/12 20070101ALI20070115RMUA
A61P 1/14
20070101ALI20070115RMUA A61P
3/10 20070101ALI20070115RMUA
A61P 5/24
20070101ALI20070115RMUA A61P
7/10 20070101ALI20070115RMUA
A61P 9/00
20070101CLI20070115RMUA A61P
15/00 20070101CLI20070115RMUA
A61P 17/06
20070101ALI20070115RMUA A61P
19/02 20070101ALI20070115RMUA
A61P 21/00
20070101CLI20070115RMUA A61P
21/02 20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/00
20070101CLI20070115RMUA A61P
25/02 20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/04
20070101ALI20070115RMUA A61P
25/06 20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/08
20070101ALI20070115RMUA A61P
25/14 20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/16
20070101ALI20070115RMUA A61P
25/18 20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/20
20070101ALI20070115RMUA A61P
25/22 20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/24
20070101ALI20070115RMUA A61P
25/28 20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/30
20070101ALI20070115RMUA A61P
25/32 20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/34

(72) Изобретатель:

Барта Ненси Сю, US,
Шварц Якоб Бредли, US,
Торп Эндрю Джон, GB,
Вастроу Девид Юрген, US

(73) Патентовладелец:

УОРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНИ ЛЛси, US

20070101ALI20070115RMUA A61P
 25/36 20070101ALI20070115RMUA
 A61P 27/16
 20070101ALI20070115RMUA A61P
 29/00 20070101CLI20070115RMUA
 C07C 229/08
 20070101ALI20070115RMUA C07C
 229/28 20070101ALI20070115RMUA
 C07C 229/34
 20070101ALI20070115RMUA

(86) Заявка PCT:
 PCT/IB03/00976, 20030317

(54) АМИНОКИСЛОТЫ, РОДСТВЕННЫЕ К АЛЬФА-2-ДЕЛЬТА-ПРОТЕИНУ

(57) Реферат:

Данное изобретение касается определенных β -аминокислот, которые связываются с альфа-2-дельта ($\alpha 2\delta$) субъединицей кальциевого канала. Эти соединения и их фармацевтически приемлемые соли используются при лечении широкого перечня

психиатрических, болевых и других расстройств.

Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 13, 27.08.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 80116 C2

UA 80116 C2



(19) **UA** (11) **80 116** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 20040907854, 17.03.2003

(24) Effective date for property rights: 27.08.2007

(30) Priority: 28.03.2002 US 60/368,413

(46) Publication date: 27.08.2007A61P 1/04
20070101AFI20070115RMUA A61K
31/195 20070101ALI20070115RMUA
A61K 31/197
20070101ALI20070115RMUA A61K
31/198 20070101ALI20070115RMUA
A61P 1/00
20070101CLI20070115RMUA A61P
1/12 20070101ALI20070115RMUA
A61P 1/14
20070101ALI20070115RMUA A61P
3/10 20070101ALI20070115RMUA
A61P 5/24
20070101ALI20070115RMUA A61P
7/10 20070101ALI20070115RMUA
A61P 9/00
20070101CLI20070115RMUA A61P
15/00 20070101CLI20070115RMUA
A61P 17/06
20070101ALI20070115RMUA A61P
19/02 20070101ALI20070115RMUA
A61P 21/00
20070101CLI20070115RMUA A61P
21/02 20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/00
20070101CLI20070115RMUA A61P
25/02 20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/04
20070101ALI20070115RMUA A61P
25/06 20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/08
20070101ALI20070115RMUA A61P
25/14 20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/16
20070101ALI20070115RMUA A61P
25/18 20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/20
20070101ALI20070115RMUA A61P
25/22 20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/24
20070101ALI20070115RMUA A61P
25/28 20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/30
20070101ALI20070115RMUA A61P
25/32 20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/34

(72) Inventor:

Barta Nancy Sue, US,
Schwarz Jacob Bradley, US,
Thorpe Andrew John, GB,
Wustrow David Juergen, US

(73) Proprietor:

WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, US

20070101ALI20070115RMUA A61P
25/36 20070101ALI20070115RMUA
A61P 27/16
20070101ALI20070115RMUA A61P
29/00 20070101CLI20070115RMUA
C07C 229/08
20070101ALI20070115RMUA C07C
229/28 20070101ALI20070115RMUA
C07C 229/34
20070101ALI20070115RMUA

(86) PCT application:
PCT/IB03/00976, 20030317

(54) AMINO ACIDS WITH AFFINITY FOR THE ALPHA-2-DELTA-PROTEIN

(57) Abstract:

This invention relates to certain β -amino acids that bind to the alpha-2-delta ($\alpha 2\delta$) subunit of a calcium channel. These compounds and their pharmaceutically acceptable salts are useful in the treatment of a variety of psychiatric, pain

and other disorders.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 13, 27.08.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 8 0 1 1 6 C 2

U A 8 0 1 1 6 C 2



(19) **UA** (11) **80 116** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:

20040907854, 17.03.2003

(24) Дата набуття чинності: 27.08.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 28.03.2002 US 60/368,413

(46) Публікація відомостей про видачу патенту

(деклараційного патенту): 27.08.2007A61P 1/04

20070101ALI20070115RMUA A61K

31/195 20070101ALI20070115RMUA

A61K 31/197

20070101ALI20070115RMUA A61K

31/198 20070101ALI20070115RMUA

A61P 1/00

20070101CLI20070115RMUA A61P

1/12 20070101ALI20070115RMUA

A61P 1/14

20070101ALI20070115RMUA A61P

3/10 20070101ALI20070115RMUA

A61P 5/24

20070101ALI20070115RMUA A61P

7/10 20070101ALI20070115RMUA

A61P 9/00

20070101CLI20070115RMUA A61P

15/00 20070101CLI20070115RMUA

A61P 17/06

20070101ALI20070115RMUA A61P

19/02 20070101ALI20070115RMUA

A61P 21/00

20070101CLI20070115RMUA A61P

21/02 20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/00

20070101CLI20070115RMUA A61P

25/02 20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/04

20070101ALI20070115RMUA A61P

25/06 20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/08

20070101ALI20070115RMUA A61P

25/14 20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/16

20070101ALI20070115RMUA A61P

25/18 20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/20

20070101ALI20070115RMUA A61P

25/22 20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/24

20070101ALI20070115RMUA A61P

25/28 20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/30

(72) Винахідник(и):

Барта Ненсі Сью, US,

Шварц Якоб Бредлі, US,

Торп Ендрю Джон, GB,

Вастроу Девід Юрген, US

(73) Власник(и):

УОРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНІ ЛЛСі, US

20070101ALI20070115RMUA	A61P
25/32	20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/34	
20070101ALI20070115RMUA	A61P
25/36	20070101ALI20070115RMUA
A61P 27/16	
20070101ALI20070115RMUA	A61P
29/00	20070101CLI20070115RMUA
C07C 229/08	
20070101ALI20070115RMUA	C07C
229/28	20070101ALI20070115RMUA
C07C 229/34	
20070101ALI20070115RMUA	

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
РСТ/IB03/00976, 20030317

(54) АМІНОКИСЛОТИ, СПОРИДНЕНІ ДО АЛЬФА-2-ДЕЛЬТА-ПРОТЕЇНУ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується
певних β -амінокислот, що зв'язуються з

альфа-2-дельта ($\alpha 2\delta$) субодиницею кальцієвого каналу. Ці сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі використовуються при лікуванні широкого переліку психіатричних, больових і інших розладів.

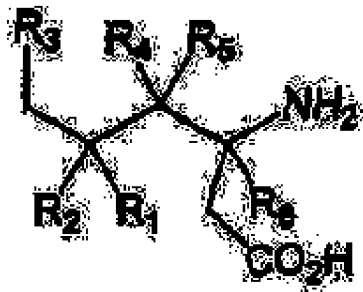
UA 80116 C2

UA 80116 C2

Опис винаходу

Даний винахід стосується певних β -амінокислот, що зв'язуються з альфа-2-дельта ($\alpha 2\delta$) субодиницею кальцієвого каналу. Ці сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі використовуються при лікуванні широкого переліку психіатричних, больових та інших розладів.

Даний винахід стосується сполук формули I



в якій R_1 є воднем або (C_1 - C_6)алкілом необов'язково заміщеним від одного до п'яти атомами фтору;
 R_2 є воднем або (C_1 - C_6)алкілом необов'язково заміщеним від одного до п'яти атомами фтору; або
 R_1 і R_2 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють від трьох до шести членне циклоалкільне кільце;

R_3 є (C_1 - C_6)алкілом, (C_3 - C_6)циклоалкілом, (C_3 - C_6)циклоалкіл(C_1 - C_3)алкілом, фенілом, феніл(C_1 - C_3)алкілом, піридиллом, піридил(C_1 - C_3)алкілом, феніл-N(H)- або піридил-N(H)-, в яких кожний з вищезгаданих алкільних залишків може бути необов'язково заміщений від одного до п'яти атомами фтору, переважно від нуля до трьох атомами фтору і, в яких згаданий феніл і згадані піридил і феніл і піридил залишки згаданого феніл(C_1 - C_3)алкілу і згаданого піридил(C_1 - C_3)алкілу, відповідно, можуть бути необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками, переважно від нуля до двох замісниками, незалежно вибраними з хлору, фтору, аміно, нітро, ціано, (C_1 - C_3)алкіламіно, (C_1 - C_3)алкілу необов'язково заміщеного від одного до трьох атомами фтору і (C_1 - C_3)алкокси необов'язково заміщеного від одного до трьох атомами фтору;

R_4 є воднем або (C_1 - C_6)алкілом необов'язково заміщеним від одного до п'яти атомами фтору;

R_5 є воднем або (C_1 - C_6)алкілом необов'язково заміщеним від одного до п'яти атомами фтору; і

R_6 є воднем або (C_1 - C_6)алкілом;

і фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

Специфічні втілення даного винаходу включають наступні сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі:

3-Аміно-5,8-диметилнонанову кислоту;

3-Аміно-5,5,7-триметилгептанову кислоту;

3-Аміно-5,5,8-триметилнонанову кислоту;

3-Аміно-5,5,6-триметилгептанову кислоту;

(3S,5S)-3-Аміно-5,8-диметилнонанову кислоту;

(3S,5R)-3-Аміно-5,8-диметилнонанову кислоту;

(3S)-3-Аміно-5,5,6-триметилгептанову кислоту;

(3S)-3-Аміно-5, 5,7-триметилгептанову кислоту;

(3S)-3-Аміно-5,5,8-триметилнонанову кислоту; і

(3S)-3-Аміно-5,5,9-триметилдеканову кислоту.

Іншими прикладами специфічних втілень даного винаходу є наступні сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі:

3-Аміно-6-циклобутил-5-метилгексанова кислота;

3-Аміно-7-циклопропіл-5-метилгептанова кислота;

3-Аміно-7-циклобутил-5-метилгептанова кислота;

3-Аміно-7-циклопентил-5-метилгептанова кислота;

3-Аміно-7-циклогексил-5-метилгептанова кислота;

3-Аміно-8-циклопропіл-5-метилоктанова кислота;

3-Аміно-8-циклобутил-5-метилоктанова кислота;

3-Аміно-8-циклопентил-5-метилоктанова кислота;

3-Аміно-8-циклогексил-5-метилоктанова кислота;

3-Аміно-6-циклопропіл-5,5-диметилгексанова кислота;

3-Аміно-6-циклобутил-5,5-диметилгексанова кислота;

3-Аміно-6-циклопентил-5,5-диметилгексанова кислота;

3-Аміно-6-циклогексил-5,5-диметилгексанова кислота;

3-Аміно-7-циклопропіл-5,5-диметилгептанова кислота;

3-Аміно-7-циклобутил-5,5-диметилгептанова кислота;

3-Аміно-7-циклопентил-5,5-диметилгептанова кислота;

3-Аміно-7-циклогексил-5,5-диметилгептанова кислота;

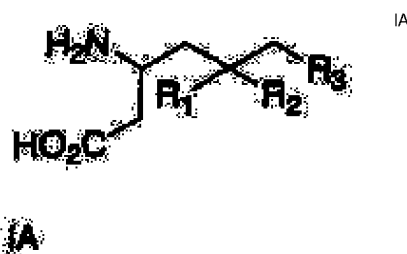
(3S,5R)-3-Аміно-6-циклобутил-5-метилгексанова кислота;

(3S,5R)-3-Аміно-7-циклопропіл-5-метилгептанова кислота;
 (3S,5R)-3-Аміно-7-циклобутил-5-метилгептанова кислота;
 (3S,5R)-3-Аміно-7-циклопентил-5-метилгептанова кислота;
 (3S,5R)-3-Аміно-7-циклогексил-5-метилгептанова кислота;
 (3S,5R)-3-Аміно-8-циклопропіл-5-метилоктанова кислота;
 (3S,5R)-3-Аміно-8-циклобутил-5-метилоктанова кислота;
 (3S,5R)-3-Аміно-8-циклопентил-5-метилоктанова кислота;
 (3S,5R)-3-Аміно-8-циклогексил-5-метилоктанова кислота;
 (3S,5S)-3-Аміно-6-циклобутил-5-метилгексанова кислота;
 (3S,5S)-3-Аміно-7-циклопропіл-5-метилгептанова кислота;
 (3S,5S)-3-Аміно-7-циклобутил-5-метилгептанова кислота;
 (3S,5S)-3-Аміно-7-циклопентил-5-метилгептанова кислота;
 (3S,5S)-3-Аміно-7-циклогексил-5-метилгептанова кислота;
 (3S,5S)-3-Аміно-8-циклопропіл-5-метилоктанова кислота;
 (3S,5S)-3-Аміно-8-циклобутил-5-метилоктанова кислота;
 (3S,5S)-3-Аміно-8-циклопентил-5-метилоктанова кислота;
 (3S,5S)-3-Аміно-8-циклогексил-5-метилоктанова кислота;
 (3S)-3-Аміно-6-циклопропіл-5,5-диметилгексанова кислота;
 (3S)-3-Аміно-6-циклобутил-5,5-диметилгексанова кислота;
 (3S)-3-Аміно-6-циклопентил-5,5-диметилгексанова кислота;
 (3S)-3-Аміно-6-циклогексил-5,5-диметилгексанова кислота;
 (3S)-3-Аміно-7-циклопропіл-5,5-диметилгептанова кислота;
 (3S)-3-Аміно-7-циклобутил-5,5-диметилгептанова кислота;
 (3S)-3-Аміно-7-циклопентил-5,5-диметилгептанова кислота; і
 (3S)-3-Аміно-7-циклогексил-5,5-диметилгептанова кислота;

Інші специфічні втілення даного винаходу включають наступні сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі:

3-Аміно-5-метилгептанову кислоту;
 3-Аміно-5-метилоктанову кислоту;
 3-Аміно-5-метилнонанову кислоту;
 3-Аміно-5,5-диметилнонанову кислоту;
 3-Аміно-5,5-диметилдеканову кислоту;
 (3S)-3-Аміно-5,5-диметилнонанову кислоту; і
 (3S)-3-Аміно-5,5-диметилдеканову кислоту.

Даний винахід також стосується сполук формули IA:



в якій R_1 є воднем або (C_1 - C_3)алкілом необов'язково заміщеним від одного до п'яти атомами фтору;
 R_2 є воднем або (C_1 - C_3)алкілом необов'язково заміщеним від одного до п'яти атомами фтору; або
 R_1 і R_2 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють від трьох до шести членне циклоалкільне кільце;

R_3 є (C_1 - C_6)алкілом, (C_3 - C_6)циклоалкілом, (C_3 - C_6)циклоалкіл(C_1 - C_3)алкілом, фенілом, феніл(C_1 - C_3)алкілом, піридиллом, піридил(C_1 - C_3)алкілом, феніл-N(H)- або тридил-N(H)-, в яких кожний з вищезгаданих алкільних залишків може бути необов'язково заміщений від одного до п'яти атомами фтору, переважно від нуля до трьох атомами фтору і, в яких згаданий феніл і згадані піридил і феніл і піридил залишки згаданого феніл(C_1 - C_3)алкілу і згаданого піридил(C_1 - C_3)алкілу, відповідно, можуть бути необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками, переважно від нуля до двох замісниками, незалежно вибраними з хлору, фтору, аміно, нітро, ціано, (C_1 - C_3)алкіламіно, (C_1 - C_3)алкілу необов'язково заміщеного від одного до трьох атомами фтору і (C_1 - C_3)алкокси необов'язково заміщеного від одного до трьох атомами фтору;

при умові, що, коли R_1 є воднем, R_2 є не воднем; і фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

Даний винахід також стосується сполук формули IA-1



IA-1

IA-1

в якій R_3 має значення наведені вище в формулі I, і фармацевтично прийнятних солей таких сполук. Інші специфічні втілення даного винаходу включають наступні сполуки формули IA і їх фармацевтично прийнятні солі:

- 3-Аміно-5-метил-8-феніламінооктанову кислоту;
- 3-Аміно-5-метил-7-феніламіногептанову кислоту;
- 3-Аміно-5-метил-6-феніламіногексанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-5-метил-8-феніламінооктанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-5-метил-7-феніламіногептанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-5-метил-6-феніламіногексанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-5-метил-8-феніламінооктанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-5-метил-7-феніламіногептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-5-метил-6-феніламіногексанову кислоту;
- 3-Аміно-5-метил-8-фенілоктанову кислоту;
- 3-Аміно-8-(2-фторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- 3-Аміно-8-(3-фторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- 3-Аміно-8-(4-фторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- 3-Аміно-8-(2-трифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- 3-Аміно-8-(3-трифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- 3-Аміно-8-(4-трифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- 3-Аміно-5-метил-8-о-толілоктанову кислоту;
- 3-Аміно-5-метил-8-м-толілоктанову кислоту;
- 3-Аміно-5-метил-8-п-толілоктанову кислоту;
- 3-Аміно-5-метил-8-п-толілоктанову кислоту;
- 3-Аміно-8-(2,3-дифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- 3-Аміно-8-(2,4-дифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- 3-Аміно-8-(2,5-дифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- 3-Аміно-8-(2,6-дифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-5-метил-8-фенілоктанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-5-метил-8-фенілоктанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-8-(2-фторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-8-(2-фторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-8-(3-фторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-8-(3-фторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-8-(4-фторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-8-(4-фторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-8-(2-трифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-8-(2-трифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-8-(3-трифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-8-(3-трифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-8-(4-трифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-8-(4-трифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-5-метил-8-о-толілоктанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-5-метил-8-о-толілоктанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-5-метил-8-м-толілоктанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-5-метил-8-м-толілоктанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-5-метил-8-п-толілоктанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-5-метил-8-п-толілоктанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-8-(2,3-дифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-8-(2,3-дифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-8-(2,4-дифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-8-(2,4-дифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-8-(2,5-дифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-8-(2,5-дифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-8-(2,6-дифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-8-(2,6-дифторфеніл)-5-метилоктанову кислоту.

Переважними сполуками даного винаходу є ті, що включені в формулу IA-2,



IA-2

в якій R_1 , R_2 і R_3 мають значення як у наведеній вище формулі I.
Прикладами більш переважних сполук даного винаходу є сполуки формули IA-2, в якій R_1 є воднем, R_2 є метилом і R_3 має значення як у наведеній вище формулі I.

Прикладами специфічних втілень даного винаходу є наступні сполуки формули IA-2 і їх фармацевтично прийнятні солі:

(3S,5R)-3-Аміно-5-метилгептанова кислота;

(3S,5R)-3-Аміно-5-метилоктанова кислота; і

(3S,5R)-3-Аміно-5-метилнонанова кислота.

Даний винахід також стосується сполук формули IB



і їх фармацевтично прийнятних солей, в якій R_3 має значення як наведено вище і, в якій згадані сполуки вибрані з наступних сполук і їх фармацевтично прийнятних солей:

3-Аміно-4,5-диметилгексанової кислоти;

3-Аміно-4,6-диметилгептанової кислоти;

3-Аміно-4,7-диметилоктанової кислоти;

3-Аміно-4,8-диметилнонанової кислоти;

3-Аміно-4,9-диметилдеканової кислоти;

3-Аміно-4-циклопропілпентанової кислоти;

3-Аміно-4-циклобутилпентанової кислоти;

3-Аміно-4-циклопентилпентанової кислоти;

3-Аміно-4-циклогексилпентанової кислоти;

3-Аміно-5-циклопропіл-4-метилпентанової кислоти;

3-Аміно-5-циклобутил-4-метилпентанової кислоти;

3-Аміно-5-циклопентил-4-метилпентанової кислоти;

3-Аміно-5-циклогексил-4-метилпентанової кислоти;

3-Аміно-6-циклопропіл-4-метилгексанової кислоти;

3-Аміно-6-циклобутил-4-метилгексанової кислоти;

3-Аміно-6-циклопентил-4-метилгексанової кислоти;

3-Аміно-6-циклогексил-4-метилгексанової кислоти;

3-Аміно-7-циклопропіл-4-метилгептанової кислоти;

3-Аміно-7-циклобутил-4-метилгептанової кислоти;

3-Аміно-7-циклопентил-4-метилгептанової кислоти;

3-Аміно-7-циклогексил-4-метилгептанової кислоти;

3-Аміно-8-циклопропіл-4-метилоктанової кислоти;

3-Аміно-8-циклобутил-4-метилоктанової кислоти;

3-Аміно-8-циклопентил-4-метилоктанової кислоти;

3-Аміно-8-циклогексил-4-метилоктанової кислоти;

3-Аміно-9-циклопропіл-4-метилнонанової кислоти;

3-Аміно-9-циклобутил-4-метилнонанової кислоти;

3-Аміно-9-циклопентил-4-метилнонанової кислоти;

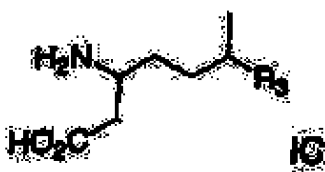
3-Аміно-9-циклогексил-4-метилнонанової кислоти;

3-Аміно-4-метилоктанової кислоти;

3-Аміно-4-метилнонанової кислоти;

3-Аміно-4-метилдеканової кислоти;

5



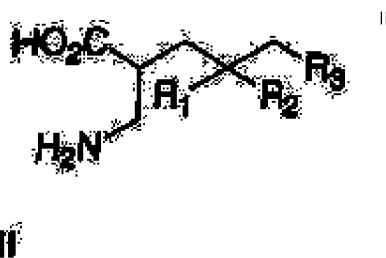
IC

10 і їх фармацевтично прийнятних солей, в якій R₃ має значення наведені вище і в якій згадані сполуки
вибрані з наступних сполук і їх фармацевтично прийнятних солей:

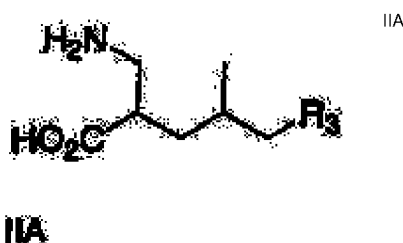
- 15 3-Аміно-6-метилдеканової кислоти;
3-Аміно-6-циклопропілгептанової кислоти;
3-Аміно-6-циклобутилгептанової кислоти;
3-Аміно-6-циклопентилгептанової кислоти;
3-Аміно-6-циклогексилгептанової кислоти;
3-Аміно-7-циклопропіл-6-метилгептанової кислоти;
3-Аміно-7-циклобутил-6-метилгептанової кислоти;
3-Аміно-7-циклопентил-6-метилгептанової кислоти;
20 3-Аміно-7-циклогексил-6-метилгептанової кислоти;
3-Аміно-8-циклопропіл-6-метилоктанової кислоти;
3-Аміно-8-циклобутил-6-метилоктанової кислоти;
3-Аміно-8-циклопентил-6-метилоктанової кислоти;
3-Аміно-8-циклогексил-6-метилоктанової кислоти;
25 3-Аміно-9-циклопропіл-6-метилнонанової кислоти;
3-Аміно-9-циклобутил-6-метилнонанової кислоти;
3-Аміно-9-циклопентил-6-метилнонанової кислоти;
3-Аміно-9-циклогексил-6-метилнонанової кислоти;
3-Аміно-10-циклопропіл-6-метилдеканової кислоти;
30 3-Аміно-10-циклобутил-6-метилдеканової кислоти;
3-Аміно-10-циклопентил-6-метилдеканової кислоти;
3-Аміно-10-циклогексил-6-метилдеканової кислоти;
3-Аміно-6-ізопропілгептанової кислоти;
3-Аміно-6,8-диметилнонанової кислоти;
35 3-Аміно-6,9-диметилдеканової кислоти;
(3S,6R)-3-Аміно-6-метилдеканової кислоти;
(3S,6R)-3-Аміно-6-циклопропілгептанової кислоти;
(3S,6R)-3-Аміно-6-циклобутилгептанової кислоти;
(3S,6R)-3-Аміно-6-циклопентилгептанової кислоти;
40 (3S,6R)-3-Аміно-6-циклогексилгептанової кислоти;
(3S,6R)-3-Аміно-7-циклопропіл-6-метилгептанової кислоти;
(3S,6R)-3-Аміно-7-циклобутил-6-метилгептанової кислоти;
(3S,6R)-3-Аміно-7-циклопентил-6-метилгептанової кислоти;
(3S,6R)-3-Аміно-7-циклогексил-6-метилгептанової кислоти;
45 (3S,6R)-3-Аміно-8-циклопропіл-6-метилоктанової кислоти;
(3S,6R)-3-Аміно-8-циклобутил-6-метилоктанової кислоти;
(3S,6R)-3-Аміно-8-циклопентил-6-метилоктанової кислоти;
(3S,6R)-3-Аміно-8-циклогексил-6-метилоктанової кислоти;
(3S,6R)-3-Аміно-9-циклопропіл-6-метилнонанової кислоти;
50 (3S,6R)-3-Аміно-9-циклобутил-6-метилнонанової кислоти;
(3S,6R)-3-Аміно-9-циклопентил-6-метилнонанової кислоти;
(3S,6R)-3-Аміно-9-циклогексил-6-метилнонанової кислоти;
(3S,6R)-3-Аміно-10-циклопропіл-6-метилдеканової кислоти;
(3S,6R)-3-Аміно-10-циклобутил-6-метилдеканової кислоти;
55 (3S,6R)-3-Аміно-10-циклопентил-6-метилдеканової кислоти;
(3S,6R)-3-Аміно-10-циклогексил-6-метилдеканової кислоти;
(3S,6R)-3-Аміно-6-ізопропілгептанової кислоти;
(3S,6R)-3-Аміно-6,8-диметилнонанової кислоти;
(3S,6R)-3-Аміно-6,9-диметилдеканової кислоти;
60 (3S,6S)-3-Аміно-6-метилоктанової кислоти;
(3S,6S)-3-Аміно-6-метилнонанової кислоти;
(3S,6S)-3-Аміно-6-метилдеканової кислоти;
(3S,6S)-3-Аміно-6-циклопропілгептанової кислоти;
(3S,6S)-3-Аміно-6-циклобутилгептанової кислоти;
65 (3S,6S)-3-Аміно-6-циклопентилгептанової кислоти;

(3S,6S)-3-Аміно-6-циклогексилгептанової кислоти;
 (3S,6S)-3-Аміно-7-циклопропіл-6-метилгептанової кислоти;
 (3S,6S)-3-Аміно-7-циклобутил-6-метилгептанової кислоти;
 (3S,6S)-3-Аміно-7-циклопентил-6-метилгептанової кислоти;
 (3S,6S)-3-Аміно-7-циклогексил-6-метилгептанової кислоти;
 (3S,6S)-3-Аміно-8-циклопропіл-6-метилоктанової кислоти;
 (3S,6S)-3-Аміно-8-циклобутил-6-метилоктанової кислоти;
 (3S,6S)-3-Аміно-8-циклопентил-6-метилоктанової кислоти;
 (3S,6S)-3-Аміно-8-циклогексил-6-метилоктанової кислоти;
 (3S,6S)-3-Аміно-9-циклопропіл-6-метилнонанової кислоти;
 (3S,6S)-3-Аміно-9-циклобутил-6-метилнонанової кислоти;
 (3S,6S)-3-Аміно-9-циклопентил-6-метилнонанової кислоти;
 (3S,6S)-3-Аміно-9-циклогексил-6-метилнонанової кислоти;
 (3S,6S)-3-Аміно-10-циклопропіл-6-метилдеканової кислоти;
 (3S,6S)-3-Аміно-10-циклобутил-6-метилдеканової кислоти;
 (3S,6S)-3-Аміно-10-циклопентил-6-метилдеканової кислоти;
 (3S,6S)-3-Аміно-10-циклогексил-6-метилдеканової кислоти;
 (3S,6S)-3-Аміно-6-ізопропілгептанової кислоти;
 (3S,6S)-3-Аміно-6,8-диметилнонанової кислоти; і
 (3S,6S)-3-Аміно-6,9-диметилдеканової кислоти.

Даний винахід також стосується сполук формули II:



в якій R_1 , R_2 і R_3 мають значення наведені вище в формулі I і фармацевтично прийнятних солей таких сполук. Прикладами специфічних втілень даного винаходу є наступні сполуки формули IV і їх фармацевтично прийнятні солі: 2-амінометил-4-пропілгептанова кислота. Даний винахід також стосується сполук формули IIA



в якій R_3 має значення наведені вище в формулі I і фармацевтично прийнятних солей таких сполук. Інші специфічні втілення даного винаходу включають наступні сполуки формули HA і їх фармацевтично прийнятні солі:

2-Амінометил-4-метил-7-фенілгептанову кислоту;
 2-Амінометил-4-метил-6-фенілгексанову кислоту;
 2-Амінометил-7-(4-фторфеніл)-4-метилгептанову кислоту;
 2-Амінометил-7-(3-фторфеніл)-4-метилгептанову кислоту;
 2-Амінометил-7-(2-фторфеніл)-4-метилгептанову кислоту;
 2-Амінометил-7-(2,4-дифторфеніл)-4-метилгептанову кислоту;
 2-Амінометил-7-(3,4-дифторфеніл)-4-метилгептанову кислоту;
 2-Амінометил-4-метил-7-(2-трифторметилфеніл)гептанову кислоту;
 2-Амінометил-4-метил-7-(3-трифторметилфеніл)гептанову кислоту;
 2-Амінометил-4-метил-7-(4-трифторметилфеніл)гептанову кислоту;
 2-Амінометил-4-метил-6-феніламіногексанову кислоту;
 2-Амінометил-4-метил-7-феніламіногептанову кислоту;
 2-Амінометил-4-метил-8-феніламінооктанову кислоту;
 (2R,4R)-2-Амінометил-4-метил-7-фенілгептанову кислоту;
 (2R,4R)-2-Амінометил-4-метил-6-фенілгексанову кислоту;
 (2R,4R)-2-Амінометил-7-(4-фторфеніл)-4-метилгептанову кислоту;

[illegible]

5

10

прийнятні солі:

15

20

25

30

35

40

45

50

60

65

(2R,4R)-2-Амінометил-6-циклопентил-4-метилгексанову кислоту;
 (2R,4R)-2-Амінометил-6-циклогексил-4-метилгексанову кислоту;
 (2R,4R)-2-Амінометил-7-циклопропіл-4-метилгептанову кислоту;
 (2R,4R)-2-Амінометил-7-циклобутил-4-метилгептанову кислоту;
 (2R,4R)-2-Амінометил-7-циклопентил-4-метилгептанову кислоту;
 (2R,4R)-2-Амінометил-7-циклогексил-4-метилгептанову кислоту;
 (2R,4R)-2-Амінометил-8-циклопропіл-4-метилоктанову кислоту;
 (2R,4R)-2-Амінометил-8-циклобутил-4-метилоктанову кислоту;
 (2R,4R)-2-Амінометил-8-циклопентил-4-метилоктанову кислоту; і
 (2R,4R)-2-Амінометил-8-циклогексил-4-метилоктанову кислоту.
 Даний винахід також стосується сполук формули III



і їх фармацевтично прийнятних солей, в якій R_3 має значення наведені вище в формулі I. Даний винахід також стосується сполук формули IV



і їх фармацевтично прийнятних солей, в якій R_1 і R_3 мають значення як наведені вище для сполук формули I. Інші специфічні втілення даного винаходу включають наступні сполуки формули IV і їх фармацевтично прийнятні солі:

2-Амінометил-6-циклопропіл-5-метилгексанову кислоту;
 2-Амінометил-6-циклобутил-5-метилгексанову кислоту;
 2-Амінометил-6-циклопентил-5-метилгексанову кислоту;
 2-Амінометил-6-циклогексил-5-метилгексанову кислоту;
 2-Амінометил-7-циклопропіл-5-метилгептанову кислоту;
 2-Амінометил-7-циклобутил-5-метилгептанову кислоту;
 2-Амінометил-7-циклопентил-5-метилгептанову кислоту;
 2-Амінометил-7-циклогексил-5-метилгептанову кислоту;
 2-Амінометил-8-циклопропіл-5-метилоктанову кислоту;
 2-Амінометил-8-циклобутил-5-метилоктанову кислоту;
 2-Амінометил-8-циклопентил-5-метилоктанову кислоту;
 2-Амінометил-8-циклогексил-5-метилоктанову кислоту;
 2-Амінометил-5-метилгептанову кислоту;
 2-Амінометил-5-метилоктанову кислоту;
 2-Амінометил-5-метилгептанову кислоту;
 2-Амінометил-5-метилнонанову кислоту;
 (2R,6S)-2-Амінометил-6-циклопропіл-5-метилгексанову кислоту;
 (2R,6S)-2-Амінометил-6-циклобутил-5-метилгексанову кислоту;
 (2R,6S)-2-Амінометил-6-циклопентил-5-метилгексанову кислоту;
 (2R,6S)-2-Амінометил-6-циклогексил-5-метилгексанову кислоту;
 (2R,6S)-2-Амінометил-7-циклопропіл-5-метилгептанову кислоту;
 (2R,6S)-2-Амінометил-7-циклобутил-5-метилгептанову кислоту;
 (2R,6S)-2-Амінометил-7-циклопентил-5-метилгептанову кислоту;
 (2R,6S)-2-Амінометил-7-циклогексил-5-метилгептанову кислоту;
 (2R,6S)-2-Амінометил-8-циклопропіл-5-метилоктанову кислоту;
 (2R,6S)-2-Амінометил-8-циклобутил-5-метилоктанову кислоту;
 (2R,6S)-2-Амінометил-8-циклопентил-5-метилоктанову кислоту;
 (2R,6S)-2-Амінометил-8-циклогексил-5-метилоктанову кислоту;
 (2R,6S)-2-Амінометил-5-метилгептанову кислоту;
 (2R,6S)-2-Амінометил-5-метилоктанову кислоту;
 (2R,6S)-2-Амінометил-5-метилгептанову кислоту;
 (2R,6S)-2-Амінометил-5-метилнонанову кислоту;

(2R,6R)-2-Амінометил-6-циклопропіл-5-метилгексанову кислоту;
 (2R,6R)-2-Амінометил-6-циклобутил-5-метилгексанову кислоту;
 (2R,6R)-2-Амінометил-6-циклопентил-5-метилгексанову кислоту;
 (2R,6R)-2-Амінометил-6-циклогексил-5-метилгексанову кислоту;
 (2R,6R)-2-Амінометил-7-циклопропіл-5-метилгептанову кислоту;
 (2R,6R)-2-Амінометил-7-циклобутил-5-метилгептанову кислоту;
 (2R,6R)-2-Амінометил-7-циклопентил-5-метилгептанову кислоту;
 (2R,6R)-2-Амінометил-7-циклогексил-5-метилгептанову кислоту;
 (2R,6R)-2-Амінометил-8-циклопропіл-5-метилоктанову кислоту;
 (2R,6R)-2-Амінометил-8-циклобутил-5-метилоктанову кислоту;
 (2R,6R)-2-Амінометил-8-циклопентил-5-метилоктанову кислоту;
 (2R,6R)-2-Амінометил-8-циклогексил-5-метилоктанову кислоту;
 (2R,6R)-2-Амінометил-5-метилгептанову кислоту;
 (2R,6R)-2-Амінометил-5-метилоктанову кислоту;
 (2R,6R)-2-Амінометил-5-метилгептанову кислоту; і
 (2R,6R)-2-Амінометил-5-метилнонанову кислоту.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III або IV, або її фармацевтично прийнятних солей і фармацевтично прийнятного носія.

Даний винахід також стосується способу лікування розладу або стану, вибраних з епілепсії, нападів непритомності, фібриляції, гіпокінезії, черепно-мозкових розладів, відчуттів жару в клімактеричний період, есенціального тремору, хімічних залежностей і схильностей, (наприклад, залежностей від або схильностей до алкоголю, амфетамінів (або амфетамін-подібним речовинам) кофеїну, гашишу, кокаїну, героїну, речовин, які викликають галюцинації, тютюну, інгаляційних препаратів і аерозолів, нікотину, опіоїдів, похідних фенілгліциду, седативних засобів, снодійних засобів, бензодіазепінів і інших транквілізаторів) і симптомів відміни, пов'язаних з такими залежностями або схильностями, поведінням, що захоплює, такого як азартна гра; мігрені, еластичності, артрити, синдрому подразненого кишечника (СПК), хронічного болю, гострого болю, невропатичного болю, болю, викликаному спазмом судин головного мозку, запальних розладів (наприклад, ревматоїдного артрити, остеоартрити, псоріазу) діурезу, предменструального синдрому, предменструального дисфоричного розладу, дзвеніння у вухах і шлункового розладу у ссавця, включаючи людину, що містить призначення ссавцеві, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III або IV, або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід також охоплює лікування нейродегенеративних розладів, які називають гострим пошкодженням мозку. Такі пошкодження включають, але не обмежуються ними: інсульт, травму голови та асфіксію.

Інсульт стосується церебрального судинного захворювання і може також згадуватися як церебральна судинна травма (CVA) і включає гострий тромбоемболічний інсульт. Інсульт включає як фокальну, так і глобальну ішемію. Також, включені транзиторні мозкові ішемічні напади й інші церебрально-васкулярні проблеми, пов'язані з ішемією. Такі васкулярні розлади можуть зустрічатися у пацієнтів, що піддавалися каротидній ендартеректомії або іншим цереброваскулярним або васкулярним хірургічним процедурам або діагностичним васкулярним процедурам, включаючи церебральну ангіографію і т.п.

Сполуки формул I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III і IV, є також корисними в лікуванні травми голови, травми спинного мозку або пошкодженні від загальної аноксії, гіпоксії, гіпоглікемії, гіпотонії, а також подібних ушкоджень, що спостерігаються в процесі емболії, гіперфузії і гіпоксії. Вони також використовуються при попередженні неврональних розладів, які виникають в процесі кардіального шунтування, у випадках внутрішньочерепного крововиливу, при перинатальній асфіксії, при зупинці серця і епілептичному стані.

Даний винахід також стосується способу лікування розладу або стану, вибраних із групи, що включає делірій, деменцію і амнестичні і інші когнітивні або нейродегенеративні розлади, такі як хвороба Паркінсона (ПХ), хвороба Хантінгтона (НД), хвороба Альцгеймера, стареча деменція, деменція Альцгеймерового типу, розлади пам'яті, васкулярна деменція і інші деменції, наприклад, обумовлені ВІЛ захворюванням, травмою голови, хворобою Паркінсона, хворобою Хантінгтона, хворобою Піка, хворобою Крейтцфельда-Якоба або внаслідок різної етіології; розлади руху, такі як акінез, дискінезію, включаючи спадкові пароксизмальні дискінезії, судоми, синдром Тоуретта, синдром Скотта, синдром прогресуючого супрануклеарного паралічу (PALSYS) і акінетико-рігідний синдром; екстрапірамідні розлади руху, такі як розлади руху викликані медикаментами, наприклад, Паркінсонізм викликаний нейролептиками, нейролептичний зловмисний синдром, гостра дистонія, викликана нейролептиками, гостра акатизія, викликана нейролептиками, тардивна дискінезія, викликана нейролептиками і постуральний тремор, викликаний медикаментами; синдром Дауна; демієлінізуючі захворювання, такі як розсіяний склероз (РС) і амілолатеральний склероз (АЛС), периферійна невропатія, наприклад, діабетична і невропатія індуквана хіміотерапією і постгерпетична невралгія, тройнична невралгія, сегментальна або міжреберна невралгія й інші невралгії; і мозкові судинні розлади, обумовлені гострим або хронічним цереброваскулярним пошкодженням, таким як церебральний інфаркт, субарахноїдальний крововилив або набряк мозку у ссавця, включаючи людину, що містить призначення згаданому ссавцеві кількості сполуки формул I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III або IV, або її фармацевтичної прийнятної солі, що ефективним при лікуванні таких розладу або стану.

Біль стосується як гострого так і хронічного болю. Гострий біль є зазвичай недовготривалим і пов'язаним з

гіперфункцією симпатичної нервової системи. Прикладами є післяопераційний біль і алоденія. Хронічний біль звичайно визначається як біль, що продовжується від 3 до 6 місяців і включає соматогенний і психогенний біль. Інший біль є ноцицептивний.

Приклади типів болю, які можуть лікуватися сполуками формул I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III і IV представленого винаходу і їх фармацевтично прийнятними солями, включають біль, спричинений пошкодженням м'якої тканини і периферійним пошкодженням, таким як гостра травма, біль обумовлений остеоартритом і ревматоїдним артритом, м'язово-скелетарний біль, такий як біль відчутий після травми; біль у спині, зубний біль, міофасціальний больовий синдром, біль внаслідок епізіотомії і біль внаслідок опіків; глибинний і вісцеральний біль, такий як серцевий біль, біль м'язів, очний біль, орофасціальний біль, наприклад, одонталгія, біль у животі, гінекологічний біль, наприклад, дисменорея, біль при пологах і біль, пов'язаний з ендометріозом; біль, пов'язаний з ушкодженням нервів і їх кореней, такий як біль, пов'язаний з розладами периферійної нервової системи, наприклад, защемлення нерва і розрив плечового сплетення, ампутація, периферійні невротії, tic douloureux, нетиповий лицевий біль, пошкодження кореней нерва, тригемінальна невралгія, невротичний біль у попереку, невротичний біль, обумовлений ВІЛ, невротичний біль, пов'язаний з раком, невротичний біль, обумовлений діабетом і арахноїдит; невротичний і не-невротичний біль, викликаний карциномою, що часто згадується як біль викликаний раком; біль збуджений центральною нервовою системою, такий як біль викликаний пошкодженням спинним мозком або стовбуром мозку; біль у нижній частині спини; ішіалгія; фантомний біль кінцівки, головний біль, включаючи мігрень і інші васкулярні головні болі, гострий або хронічний головний біль напруги, гістаміновий головний біль, скронево-нижньощелепний біль і верхньощелепний синусний біль; біль, обумовлений анкілозним сподилітом і подагрою; біль, викликаний підвищеними скороченнями сечового міхура; післяопераційний біль; рубцевий біль; і хронічний не-невротичний біль, такий як біль, пов'язаний з фіброміалгією, ВІЛ, ревматоїдним і остеоартритом, антралгією і міалгією, розтяганням зв'язок, навантаженням і травмою, такою як руйнування кісток; і біль після хірургічного втручання.

Крім того, інший біль, викликаний пошкодженням або інфекцією периферичних сенсорних нервів. Він включає, але не обмежується болем від травми периферичного нерва, герпетичної інфекції, цукрового діабету, каузалгії, розриву сплетення, невроми, ампутації кінцівок і васкуліту. Нейротичний біль також викликається пошкодженням нерва внаслідок хронічного алкоголізму, вірусної інфекції імунodefіциту людини, гіпотиреоїдизму, уремії або гіповітамінозу. Нейротичний біль включає, але не обмежується болем, викликаним пошкодженням нерва, наприклад, біль спричинений діабетом.

Психогенним болем є біль спричинений не органічним походженням, такий як, біль у попереку, атипічний лицевий біль і хронічний головний біль.

Іншими типами болю є: запальний біль, біль при остеоартриті, тригемінальна невралгія, раковий біль, діабетична невротія, синдром невгамовних ніг, гостра герпетична і післягерпетична невралгія, каузалгія, розрив плечового сплетення, потилична невралгія, подагра, фантомний біль кінцівки, опіковий біль і інші форми невралгії, невротичного і ідіопатичного больового синдрому.

Композиції винаходу використовуються також при лікуванні депресії. Депресія може бути результатом органічного захворювання, вторинного, обумовленого стресом втратою особистості або ідіопатичного походження. Існує стійка тенденція для сімейних проявів деяких форм депресій, що вказує на механістичну причину, принаймні деяких форм депресій. Діагностика депресії базується насамперед на кількісній зміні настрою пацієнтів. Ці оцінки настрою взагалі здійснюються лікарем або нейрофізіологом з використанням затвердженої шкали оцінок, такої як, шкала Гамільтона оцінки депресії, або короткої психіатричної шкали оцінок. Численні інші шкали були розроблені для того, щоб визначати кількість і вимірювати ступінь змін настрою у пацієнтів з депресією, такою як інсомнія, дефіцит концентрації уваги, гіпоенергія, почуття нікчемності і провини. Стандарти для діагнозу депресій, також як усіх психіатричних діагнозів, зібрані в діагностичному і статистичному [довіднику психічних розладів (Четверте Видання), згаданому як DSM-IV-R довідник, виданий Американською Асоціацією Психіатрів, 1994].

Даний винахід також стосується способу лікування розладу або стану, вибраних із групи, що включає розлади настрою, такі як депресія або більш особливо, депресивні розлади, наприклад, окремі епізодичні або рекурентні головні депресивні розлади, дистимічні розлади, депресивний невроз і невротичну депресію, меланхолічну депресію, включаючи анорексію, втрату ваги, безсоння, раннє пробудження вранці і психомоторну затримку, нетипову депресію (або реактивну депресію), включаючи збільшений апетит, гіперсомнію, психомоторне збудження або дратівливість, сезонні емоційні розлади і педіатричну депресію; або біполярні розлади або маніакальна депресія, наприклад, біполярний розлад I, біполярний розлад II і циклотимічні розлади; поведінкові розлади і деструктивний поведінковий розлад; тривожні розлади, такі як розлади панічного типу з або без агорафобії, агорафобія при відсутності розладів панічного типу в анамнезі, специфічних фобій, наприклад, фобії специфічних тварин, соціального страху, соціальної фобії, obsесивно - компульсивного розладу, стресових розладів, включаючи післятравматичний стресовий розлад і гострий стресовий розлад і узагальнені тривожні розлади; розлад пограничного стану особистості; шизофренію й інші психотичні розлади, наприклад, шизофреноподібні розлади, шизоафективні розлади, маревні розлади, короточасні психотичні розлади, змішані психотичні розлади, психотичні розлади з мареннями або галюцинаціями, епізодична психотична тривога, тривога, пов'язана з психозом, психотичні розлади настрою, такі як серйозна глибока депресія; розлади настрою, пов'язані з психотичними розладами, такими як гостра манія й депресія, пов'язані з біполярним розладом, розлади настрою, обумовлені шизофренією; поведінкові розлади, обумовлені затримкою психічного розвитку, аутистичні розлади і поведінковий розлад у ссавця, включаючи людину, що містить

призначення згаданому ссавцеві кількості сполуки формули I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III або IV, або її фармацевтично прийнятної солі, що є ефективною при лікуванні такого розладу або стану.

Сполуки винаходу також використовують при лікуванні розладів сну. Розлади сну є порушеннями, які стосуються здатності засипати і/або залишатися в сні, що включають занадто тривалий сон або наслідком яких є ненормальна поведінка пов'язана зі сном. Розлади включають, наприклад, інсомнію, безсоння, що обумовлене ліками, гіперсомнію, нарколепсію, синдроми асфіксії під час сну і парасомнію.

Даний винахід також стосується способу лікування розладу або стану, вибраних з групи, що включає розлади сну (наприклад, інсомнію, безсоння, що обумовлене ліками, розлади швидкого сну, гіперсомнію, нарколепсію, розлади циклу пробудження, синдроми асфіксії під час сну, парасомнію і розлади сну, пов'язані зі змінною роботою і ненормованим робочим днем) ссавця, включаючи людину, що містить призначення згаданому ссавцеві кількості сполуки формул I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III або IV, або її фармацевтично прийнятної солі, що є ефективною при лікуванні такого розладу або стану.

Сполуки формул I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III і IV містять, принаймні, один хіральний центр і тому можуть існувати в різних енантіомерних і діастереомерних формах. Даний винахід стосується всіх оптичних ізомерів і всіх стереоізомерів сполук формул I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III і IV, також як рацемічних сумішей і як індивідуальних енантіомерів і діастереоізомерів таких сполук і їх сумішей і всіх фармацевтичних композицій і способів лікування, зазначених вище, які їх містять або використовують, відповідно. Окремі ізомери можуть бути одержані відомими способами, такими як оптичне розділення, оптичоселективна реакція або хроматографічне розділення при одержанні кінцевого продукту або його проміжної сполуки. Окремі енантіомери сполук даного винаходу можуть мати переваги, в порівнянні з рацемічними сумішами цих сполук, при лікуванні різноманітних розладів або станів.

Представлений винахід також включає мічені ізотопами сполуки, які є ідентичними викладеним у формулах I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III і IV, але враховуючи той факт, що один або більше атомів замінені атомом, що має атомну масу або масове число, відмінне від природних атомної маси або атомного числа. Приклади ізоотопів, що можуть бути включені в сполуки даного винаходу включають відповідно ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору і хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl . Сполуки представленого винаходу, їх проліки і фармацевтично прийнятні солі згаданих сполук, що містять вищезгадані ізотопи і/або інші ізотопи інших атомів знаходяться у межах даного винаходу. Певні ізоотопні різновиди сполук представленого винаходу, наприклад, ті в які включені радіоактивні ізотопи, такі як ^3H або ^{14}C є корисними в ліках і/або в дослідженнях по розподіленню субстрату у тканинах. Особлива перевага надається триадам, тобто, ^3H , та вуглецю-14, тобто, ^{14}C , завдяки легкості їх одержання та здатності для виявлення.

Крім того, заміщення важкими ізотопами, такими як, дейтерій, тобто, ^2H , може мати певні терапевтичні переваги внаслідок їх більшої метаболічної стабільності, наприклад, підвищеного часу напівжиття in vivo або зменшених вимог до дозування і, отже, може бути бажаною в деяких обставинах. Ізоотопні різновиди сполук винаходу та їх фармацевтично прийнятних солей даного винаходу в основному можуть бути одержані за допомогою процесів, що розкриті нижче в Схемах і/або Прикладах і Препаративних прикладах, заміщенням легко доступного міченого ізоотопом реагента на не мічений ізоотопом реагент.

Термін "алкіл", як тут використовується, якщо інакше не позначено, включає насичені одновалентні вуглеводневі радикали, що мають прямі, розгалужені або циклічні залишки або їх комбінації. Приклади "алкіл" груп включають, але не обмежуються, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізо- втор- і трет-бутил, пентил, гексил, гептил, 3-етилбутил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборніл і т.п.

Термін "алкокси", як тут використовується, якщо інакше не позначено, означає "алкіл-О-", де "алкіл" є як визначено вище. Приклади "алкокси" груп включають, але не обмежуються, метокси, етокси, пропокси, бутокси і пентокси.

Термін "лікування", як тут використовується, стосується обертання, полегшення, інгібування розвитку або попередження розладу або стану, до якого такий термін застосовується або попередження одного або більшої кількості симптомів такого стану або розладу. Термін "терапія", як тут використовується, стосується акту лікування, де "лікування" є визначенням тут вище.

Оскільки амінокислоти є амфотерними, фармакологічно сумісні солі можуть бути солями відповідних неорганічних або органічних кислот, наприклад, хлорводневої, сірчаної, фосфорної, оцтової, щавлевої, молочної, лимонної, яблучної, саліцилової, маленової, малеїнової, бурштинової і аскорбінової. Виходячи з відповідних гідроксидів або карбонатів, одержують солі лужних або лужноземельних металів, наприклад, натрію, калію, магнію або кальцію. Також можуть бути одержані солі з іонами четвертинного амонію, наприклад, іоном тетраметиламонію.

Ефективність лікарського засобу, що вводиться оральним шляхом, залежить від ефективності проходження ліків через слизовий епітелій та від його стабільності при проходженні шлунково-кишкового тракту. Лікарські засоби, що є ефективними після парентерального введення, але є менш ефективними при оральному введенні, або напівжиття плазми яких вважається надто коротким, можуть бути модифіковані хімічним шляхом в пролікарську форму.

Проліки це ліки, які можуть бути хімічно модифіковані і які можуть бути біологічно неактивними в місці їх дії, але які можуть розкладатися або модифікуватися під дією одного або декількох ферментів або інших процесів in vivo з утворенням вихідної біоактивної форми.

Такі хімічно модифіковані ліки або проліки, повинні мати різні фармакокінетичні параметри у порівнянні з вихідною речовиною, можливість полегшеної абсорбції через слизовий епітелій, краще солеутворення і/або

розчинність, покращену системну стабільність (наприклад, для підвищення напівжиття у плазмі). Такими хімічними модифікаціями можуть бути

(1) Естерні або амідні похідні, які можуть бути розщеплені, наприклад, естеразами або ліпазами. Для естерних похідних естер одержують із фрагменту карбонової кислотимолекули лікарської речовини відомими способами. Для амідних похідних амід може бути одержаний із фрагменту карбонової кислоти або амінного фрагментумолекули лікарської речовини відомими способами.

(2) Пептиди, які можуть бути розпізнані специфічними або неспецифічними протеїназами. Пептид може бути сполучений змолекулою лікарської речовини шляхом утворення амідного зв'язку із фрагментом аміну або карбонової кислотимолекули лікарської речовини відомими способами.

(3) Похідні, які акумулюються у місці їх дії завдяки процесові мембранної селективності пролікарської форми або модифікованої пролікарської форми.

(4) Будь-яка комбінація з 1 по 3.

Дослідження показали, що оральна абсорбція певних проліків може бути підвищена шляхом одержання "м'якої" четвертинної солі. Четвертинна сіль зветься "м'якою" четвертинною сіллю тому, що на відміну від звичайних четвертинних солей, наприклад, $R-N^+(CH_3)_3$, вона може вивільняти активну лікарську речовину при гідролізі.

"М'які" четвертинні солі мають корисні фізичні властивості у порівнянні з основними лікарськими речовинами або їх солями. У порівнянні з іншими солями, такими як гідрохлоридні, розчинність у воді може бути підвищена, але більш важливим є те, що може бути підвищена абсорбція лікарської речовини із кишечника. Абсорбція підвищується ймовірно завдяки тому факту, що "м'яка" четвертинна сіль має властивості поверхнево-активної речовини і здатна утворювати міцели та неіонізовані йонні пари з жовчними кислотами і т.п., які здатні проникати в епітелій кишечника більш ефективно. Проліки після абсорбції швидко гідролізують з вивільненням активної лікарської речовини.

Проліки сполук формул I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III і IV включені в межі даного винаходу. Проліки і м'які ліки відомі в даній галузі [Palomino E., Drugs of the Future (Ліки майбутнього), 1990; 15 (4): 361-368]. Дві останні праці включені сюди посиланням.

Певні сполуки представленого винаходу можуть існувати в несольватованих формах також як у сольватованих формах, включаючи гідратні форми. Взагалі, сольватовані форми, включаючи гідратні форми є еквівалентні несольватованим формам і входять в об'єм представленого винаходу.

Сполуки даного винаходу можуть бути одержані як описано нижче. У схемах реакції й наступному обговоренні, структурні формули I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III і IV і радикали R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 і R_6 , якщо інакше не позначено, визначені вище.

Існують інші способи одержання хіральних і рацемічних β -амінокислот. Такі способи можуть бути знайдені в ["Enantioselective Synthesis β -Amino Acids", Juaristi, Eusebio; Editor. США, 1997, Wiley-VCH, Нью-Йорк, Н. Й.].

Описані нижче способи ілюструють способи, що можуть використовуватися для одержання таких сполук, але не обмежують рамок винаходу.

Методика A



Відповідно до методики [L6zbr, і інш., Synth. Commun, 1998, 28 (2), 219-224], сполуки формули IA можуть бути одержані нагріванням до кипіння сполуки формули 1 в спиртовому розчиннику, такому як етанол, у присутності малонової кислоти й ацетату амонію. Альдегіди формули 1 можуть бути одержані із наявних у продажі матеріалів, використовуючи методики добре відомі фахівцям цієї галузі.

Сполуки, що можуть бути утворені вищезгаданою методикою, включають, але не обмежуються, наступні:

- 3-Аміно-6-циклопропіл-5-метилгексанову кислоту;
- 3-Аміно-6-циклобутил-5-метилгексанову кислоту;
- 3-Аміно-6-циклопентил-5-метилгексанову кислоту;
- 3-Аміно-6-циклогексил-5-метилгексанову кислоту;
- 3-Аміно-7-циклопропіл-5-метилгептанову кислоту;
- 3-Аміно-7-циклобутил-5-метилгептанову кислоту;
- 3-Аміно-7-циклопентил-5-метилгептанову кислоту;
- 3-Аміно-7-циклогексил-5-метилгептанову кислоту;
- 3-Аміно-8-циклопропіл-5-метилоктанову кислоту;
- 3-Аміно-8-циклобутил-5-метилоктанову кислоту;
- 3-Аміно-8-циклопентил-5-метилоктанову кислоту;
- 3-Аміно-8-циклогексил-5-метилоктанову кислоту;
- 3-Аміно-6-циклопропіл-5,5-диметилгексанову кислоту;
- 3-Аміно-6-циклобутил-5,5-диметилгексанову кислоту;
- 3-Аміно-6-циклопентил-5,5-диметилгексанову кислоту;
- 3-Аміно-6-циклогексил-5,5-диметилгексанову кислоту;
- 3-Аміно-7-циклопропіл-5,5-диметилгептанову кислоту;
- 3-Аміно-7-циклобутил-5,5-диметилгептанову кислоту;

3-Аміно-7-циклопентил-5,5-диметилгептанову кислоту; і
3-Аміно-7-циклогексил-5,5-диметилгептанову кислоту.
Методика В

5

10

15

20

25

30

35

40

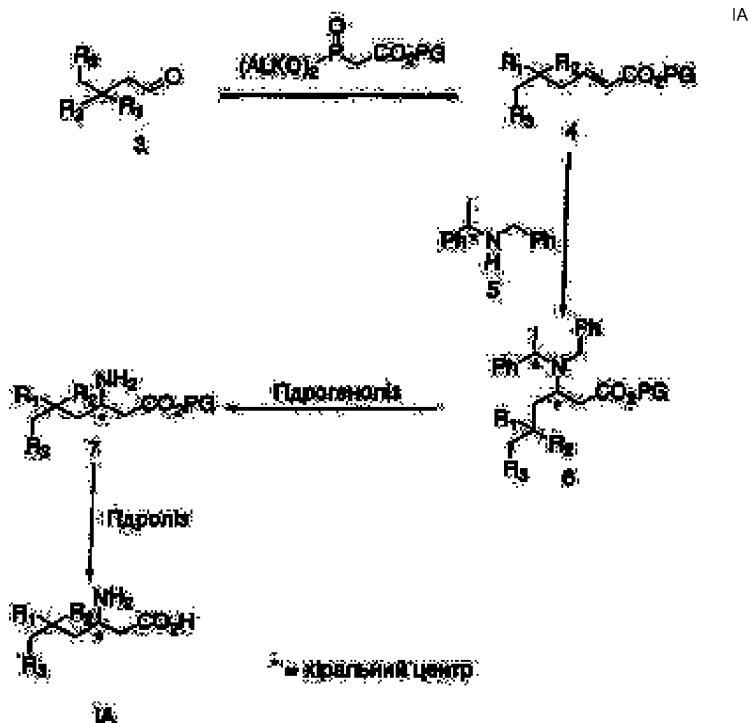
45

50

55

60

65



Використання добавок хірального аміну до α,β -ненасичених систем як синтетичного підходу до одержання β -амінокислот, як проілюстровано вище в Методиці В, було описано попередньо [див., наприклад, S. G. Davies і інші, J. Chem. Soc. Chem. Commun, 1153,1993; S. G. Davies, Synlett, 1994,117; Ishikawa і інші, Synlett, 1998,1291; Hawkins, J. Org. Chem., 1985, 51, 2820]. Посилаючись на наведену вище Методику В, сполуки формули 1A можуть бути одержані від відповідних сполук формули 7, в якій PG представляє прийнятну естерну захисну групу, що може бути вилучена гідролізом або гідрогенолізом, використовуючи умови, добре відомі фахівцям цієї галузі. [Див. T. W. Greene і P. G. M Wuts., "Захисні групи в органічному синтезі", Wiley, 1991 для детального опису для утворення і видалення прийнятних захисних груп]. Наприклад, ця реакція може проводитися при гідролітичних умовах обробкою відповідною кислотою, такою як хлорводнева кислота або сірчана кислота при температурі від приблизно кімнатної температури до приблизно температури кипіння реакційної суміші, переважно при температурі кипіння або обробкою відповідною неорганічною основою, такою як гідроксид натрію, гідроксид калію або гідроксид літію, переважно, гідроксидом натрію, при температурі від приблизно кімнатної температури до приблизно температури кипіння, переважно при приблизно кімнатній температурі. Цю реакцію переважно проводять з використанням хлорводневої кислоти при температурі кипіння. Однак, коли PG є т-бутилом, реакцію переважним чином проводять в трифтороцтовій кислоті (ТФК). Коли PG є основною групою, гідроліз може бути проведений при використанні основ, використовуючи методики добре відомі фахівцям цієї галузі, наприклад, використовуючи гідроксид натрію або калію.

Сполуки формули 7 можуть бути одержані від відповідних сполук формули 6, використовуючи умови гідрогенолізу, що добре відомі фахівцям цієї галузі. Наприклад, ця реакція може бути проведена обробкою сполук формули 6 каталізатором металевого паладію, такого як наприклад, гідроксид паладію на вугіллі або паладій на вугіллі або нікель Ренея в розчиннику, такому як наприклад, метанол, етанол або тетрагідрофуран в атмосфері водню (при тиску між приблизно 1 і 5 атмосферами), одержуючи бажану сполуку формули 7. Переважно, реакцію проводять використовуючи паладій на вугіллі в етанолі під воднем тиском приблизно 1 атмосферою.

Сполуки формули 6 можуть бути одержані обробкою відповідних сполук формули 4 відповідним аміном, таким як (R)-(+)-N-бензил- α -метилбензиламін, (S)-(-)-N-бензил- α -метилбензиламін після обробки відповідною основою, такою як діізопропіламід літію, н-бутил літію або літієм або біс(триметилсіліл)амідом калію у розчиннику, такому як етиловий етер або, переважно, тетрагідрофуран (ТГФ), при температурі від приблизно -80°C до приблизно 25°C і потім додаванням відповідної сполуки формули 4. Стереохімічна конфігурація навколо атому азоту аміну буде визначати стереохімічну конфігурацію навколо атому азоту кінцевого продукту. Переважно, цю реакцію проводять з використанням або (R)-(+)-N-бензил- α -метилбензиламіну або (S)-(-)-N-бензил- α -метилбензиламіну, після депротонування з н-бутил-літієм у тетрагідрофуран і при температурі приблизно -78°C, відповідно до методики, описаної [Bull, Steven D.; Davies, Stephen G.; і Smith, Andrew, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 22, 2931-2938]. Переважно, цю реакцію проводять з використанням або (R)-(+)-N-бензил- α -метилбензиламіну або (S)-(-)-N-бензил- α -метилбензиламіну, після депротонування

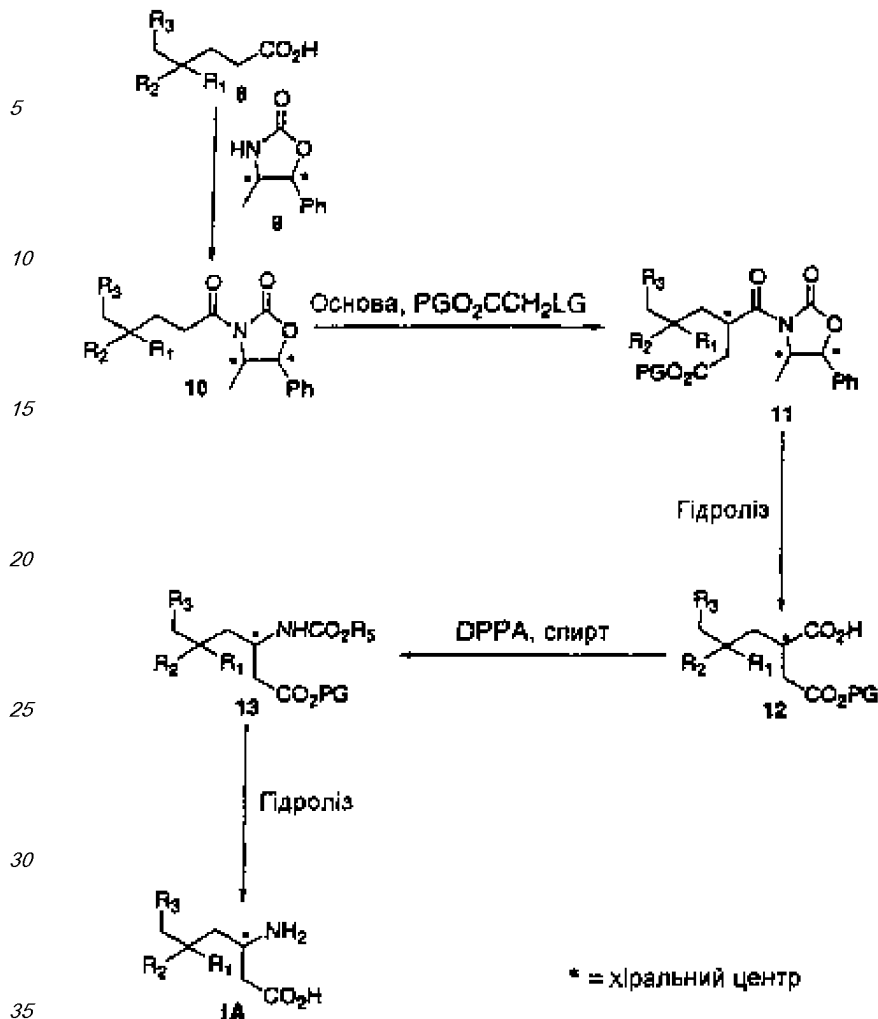
н-бутил-літієм у тетрагідрофурані при температурі приблизно -78°C, відповідно до методики, описаної [Bull, Steven D.; Davies, Stephen G.; i Smith, Andrew, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001,22,2931-2938].

Сполуки формули 4 можуть бути одержані із відповідних сполук формули 3, обробкою їх відповідним фосфонатним естером в присутності прийнятної основи, такої як гідрид натрію, діізопропіламід літію або триетиламін і або хлорид літію або бромід літію в розчиннику, такому як етер або ТГФ. Переважним чином, сполука формули 3 взаємодіє з фосфонатним естером (АПК = метил, етил, ізопропіл, бензил або подібні) у присутності бромиду літію і триетиламіну у тетрагідрофурані при приблизно кімнатній температурі. Сполуки формули 3 можуть бути одержані від наявних у продажі матеріалів, використовуючи методики добре відомі фахівцям цієї галузі. Буде зрозумілим, що сполуки формули 3 можуть володіти одним або більшою кількістю стереогенних центрів. При використанні вищезгаданої описаної методики можуть бути одержані сполуки з специфічними стереохімічними конфігураціями.

Сполуки, що можуть бути одержані цією методикою, включають, але не обмежуються, наступні:

- (3S,5R)-3-Аміно-6-циклопропіл-5-метилгексанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-6-циклобутил-5-метилгексанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-6-циклопентил-5-метилгексанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-6-циклогексил-5-метилгексанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-8-циклопропіл-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-8-циклобутил-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-8-циклопентил-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-8-циклогексил-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-6-циклопропіл-5-метилгексанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-6-циклобутил-5-метилгексанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-6-циклопентил-5-метилгексанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-6-циклогексил-5-метилгексанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-8-циклопропіл-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-8-циклобутил-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-8-циклопентил-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-8-циклогексил-5-метилоктанову кислоту;
- (3S)-3-Аміно-6-циклопропіл-5,5-диметилгексанову кислоту;
- (3S)-3-Аміно-6-циклобутил-5,5-диметилгексанову кислоту;
- (3S)-3-Аміно-6-циклопентил-5,5-диметилгексанову кислоту;
- (3S)-3-Аміно-6-циклогексил-5,5-диметилгексанову кислоту;
- (3S)-3-Аміно-7-циклопропіл-5,5-диметилгептанову кислоту;
- (3S)-3-Аміно-7-циклобутил-5,5-диметилгептанову кислоту;
- (3S)-3-Аміно-7-циклопентил-5,5-диметилгептанову кислоту; і
- (3S)-3-Аміно-7-циклогексил-5,5-диметилгептанову кислоту.

Методика С



Діастереоалкілювання імідів, таких як в формулі 10 з одержанням аналогів хіральних сукцинатів, таких як в формулі 11 було попередньо описано як підхід при одержанні β -амінокислот [див., наприклад, Evans і інші, J. Org. Chem., 1999, 64, 6411; Sibi і Deshpande, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1., 2000, 1461; Arvanitis і інші, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1., 1998, 521].

Сполуки структури 11 можуть бути одержані із сполук структури 10 в присутності відповідного похідного естеру (PG як визначено вище, LG=BR або I або Cl), такого як, наприклад, т-бутилбромоацетат, бензилбромоацетат з металорганічною основою, такою як, наприклад, діізопропіламід літію або біс(триметилсіліл)амід літію, або біс(триметилсіліл)амід натрію і т.п. у розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран, етер і т.п.. Реакція може бути проведена, використовуючи біс(триметилсіліл)амід натрію у тетрагідрофурані при -78°C і обробці одержаного проміжного аніону т-бутилбромоацетатом при температурі від -78°C до -30°C .

Сполуки формули 12 можуть бути одержані, шляхом гідролізу відповідних сполук формули 11 у присутності гідроксиду літію і пероксиду водню в розчиннику, такому як вода або ТГФ, при температурі від приблизно 0°C до приблизно кімнатної температури. Переважно, цю реакцію проводять з використанням пероксиду водню і гідроксиду літію у водному тетрагідрофурані при приблизно 0°C відповідно до методики, описаній в літературі [Див. Yuen P-W., Kanter G. D., Taylor C. P. і Vartanian M G., Bioorganic and Medicinal Chem. Lett., 1994; 4 (6): 823-826].

Обробка сполуки формули 12 дифенілфосфорилазидом у присутності прийнятного спирту, такого як т-бутанол, бензиловий спирт або п-метоксибензиловий спирт у прийнятному розчиннику, такому як толуол, бензол або ТГФ, при температурі від приблизно 50°C до приблизно температури кипіння реакційної суміші дає відповідну сполуку формули 13, в якій R_5 є метилом, етилом, т-бутилом, бензилом або п-метоксибензилом. R_5 залежить від вибору спирту, що використовується. Переважно, цю реакцію проводять з використанням як розчинника толуолу в присутності п-метоксибензилового спирту при кип'ятінні.

Сполуки формули 13 можуть бути перетворені в бажані сполуки формули 1A гідролізом або гідрогенолізом при використанні умов, добре відомих фахівцям цієї галузі. [Див. T. W. Greene і P. G. M. Wuts., "Захисні групи в органічному синтезі", Wiley, 1991 для детального опису утворення і видалення прийнятних захисних груп]. Наприклад, ця реакція може проводитися при гідролітичних умовах обробкою відповідною кислотою, такою як хлорводнева кислота або сірчана кислота, при температурі від приблизно кімнатної температури до приблизно температури кипіння реакційної суміші, переважно при температурі кипіння або обробкою відповідною неорганічною основою, такою як гідроксид натрію, гідроксид калію або гідроксид літію, переважно гідроксидом

натрію, при температурі від приблизно кімнатної температури до приблизно температури кипіння, переважно при приблизно кімнатній температурі. Цю реакцію переважно проводять з використанням хлорводневої кислоти при температурі кипіння. Однак, коли PG є т-бутилом, реакцію переважно проводять в трифтороцтовій кислоті (ТФК). Коли PG є основною групою, гідроліз може бути проведений при використанні основи, використовуючи методики добре відомі фахівцям цієї галузі, наприклад, використовуючи гідроксид натрію або калію.

Сполуки формули 10 можуть бути одержані обробкою відповідних сполук формули 8 основним аміном, таким як триетиламін у присутності триметилацетилхлориду, в етерному розчиннику, такому як ТГФ і, потім обробкою проміжних сполук, утворених цією реакцією [in situ] з хіральним оксазолідином формули 9. Прикладами інших оксазолідинів, які можуть використовуватися в цій методиці є: (4S)-(-)-4-ізопропіл-2-оксазолідинон; (S)-(-)-4-бензил-2-оксазолідинон; (4S, 5R)-(-)-4-метил-5-феніл-2-оксазолідинон; (R)-(+)-4-бензил-2-оксазолідинон, (S)-(+)-4-феніл-2-оксазолідинон; (R)-(-)-4-феніл-2-оксазолідинон; (R)-4-ізопропіл-2-оксазолідинон; і (4R, 5S)-(+)-4-метил-5-феніл-2-оксазолідинон)) і хлорид літію. Переважно, ця реакція здійснюється обробкою кислоти формули 8 триметилацетилхлоридом і триетиламіном у тетрагідрофурані при приблизно -20°C, після чого обробкою проміжної сполуки, утвореної в такій реакції оксазолідином формули 9 і хлоридом літію при приблизно кімнатній температурі згідно з літературними методиками [Див. Ho G-J. і Mathre D. J., J. Отд. Chem., 1995; 60: 2271-2273].

Альтернативно, сполуки формули 10 можуть бути одержані обробкою відповідних сполук формули 9 хлоридом кислоти, що одержують обробкою відповідної сполуки формули 8 оксалілхлоридом у розчиннику, такому як дихлорметан, у присутності диметилформаміду (ДМФ). Кислоти формули 8 можуть бути одержані від наявних у продажі матеріалів, використовуючи методики добре відомі фахівцям цієї галузі. Ці кислоти можуть володіти одним або більш хіральними центрами. Використання цитронелілброміду і цитронелолу в синтезі таких кислот описано в Прикладах 1, 2 і 3 даної заявки.

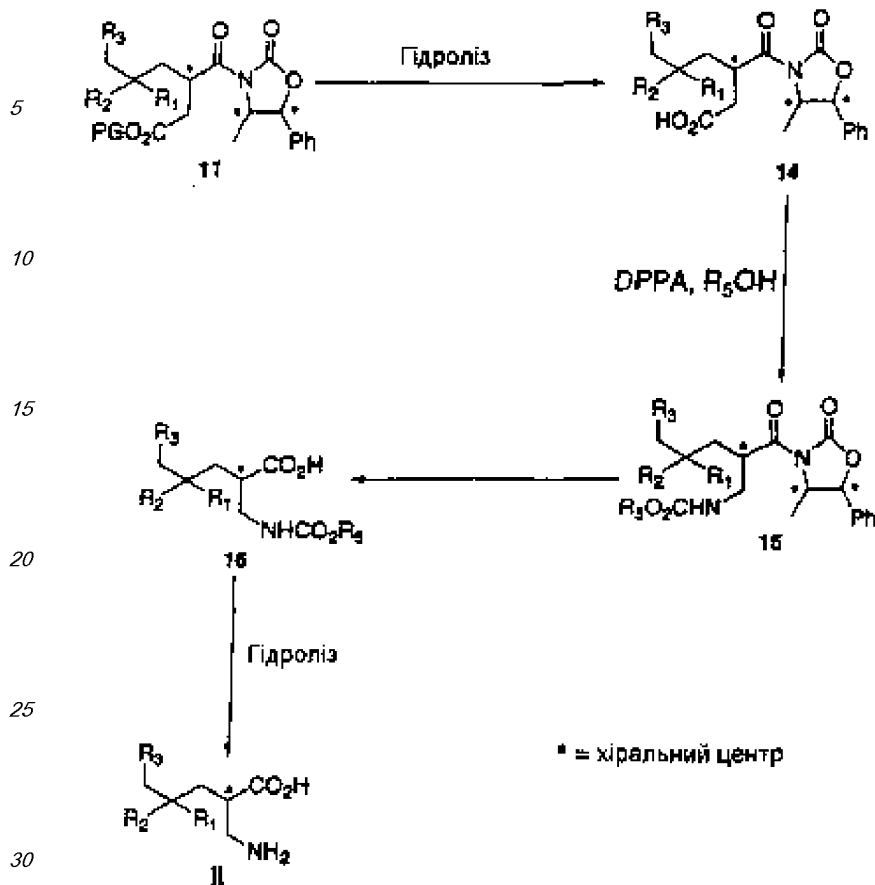
Сполуки, що можуть бути одержані вищезгаданою Методикою C, включають, але не обмежуються наступні:

- (3S,5R)-3-Аміно-5-метилгептанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-5-метилнонанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-5-метилдеканову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-5-метилгептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-5-метилоктанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-5-метилнонанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-5-метилдеканову кислоту;
- (3S)-3-Аміно-5,5-диметилгептанову кислоту;
- (3S)-3-Аміно-5,5-диметилоктанову кислоту;
- (3S)-3-Аміно-5,5-диметилнонанову кислоту;
- (3S)-3-Аміно-5,5-диметилдеканову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-7-циклопропіл-5-метилгептанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-7-циклобутил-5-метилгептанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-7-циклопентил-5-метилгептанову кислоту;
- (3S,5R)-3-Аміно-7-циклогексил-5-метилгептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-7-циклопропіл-5-метилгептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-7-циклобутил-5-метилгептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-7-циклопентил-5-метилгептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-Аміно-7-циклогексил-5-метилгептанову кислоту.

Альтернативно, посилаючись на схему реакції (Методика D) наведеної нижче, сполуки формули 11 можуть бути оброблені відповідною кислотою (наприклад, трифтороцтовою кислотою (ТФК), коли використовується т-бутиловий естер) для одержання відповідних сполук формули 14, що можуть потім бути піддані перегрупуванню Курцууса (де R₅ має значення наведені вище) для одержання відповідних сполук формули 15 [Див. Arvanitis і інші, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1., 1998, 521 для опису цього підходу]. Подальший гідроліз імідної групи (для одержання відповідної сполуки формули 16) і карбаматної групи дає бажані β-амінокислоти формули II.

Сполука 16 може бути отримана з сполуки 15, як описано вище для перетворення сполук формули 11 у сполуки формули 12. Сполуки формули 17 можуть бути одержані з відповідних сполук формули 16 шляхом обробки сильною кислотою, такою як хлорводнева кислота або подібна або сильною основою, такою як гідроксид натрію або калію або, якщо R₅ є бензилом або п-метоксибензилом, за умов гідрогенолізу, використовуючи паладій на вугіллі в етанолі або ТГФ під атмосферою водню. Цей підхід, що зберігає стереохімічну конфігурацію навколо хірального центра в сполуках формули 11, що є також присутня у продукті формули II, описаного в Прикладі 4 даної заявки.

Методика P

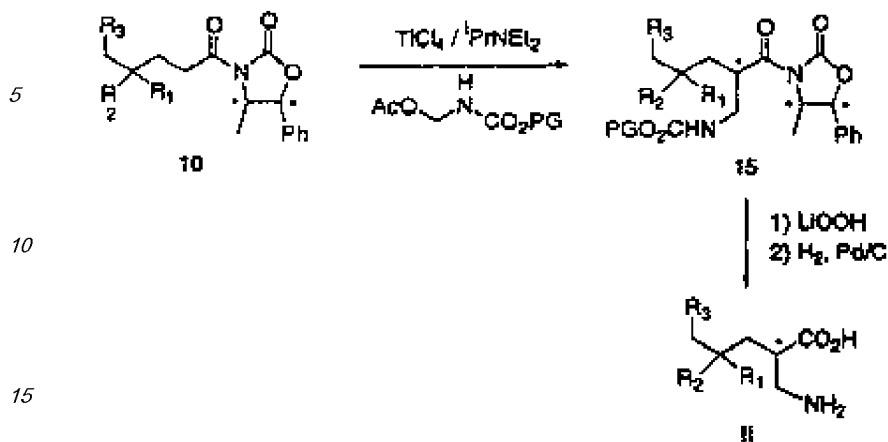


Сполуки, що можуть бути одержані цією методикою, включають, але не обмежуються, наступні:

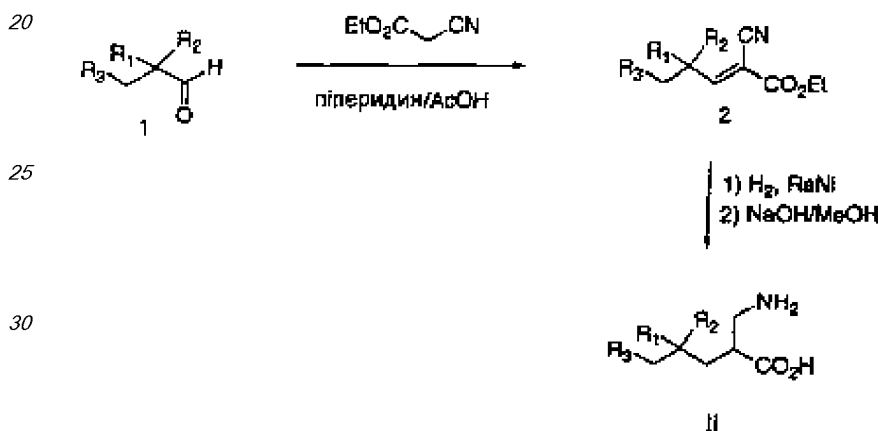
- (2R,4R)-2-Амінометил-4-метилгексанову кислоту;
- (2R,4R)-2-Амінометил-4-метилгептанову кислоту;
- (2R,4R)-2-Амінометил-4-метилоктанову кислоту;
- (2R,4R)-2-Амінометил-4-метилнонанову кислоту;
- (2R,4R)-2-Амінометил-4-метилдеканову кислоту;
- (2R,4S)-2-Амінометил-4-метилгексанову кислоту;
- (2R,4S)-2-Амінометил-4-метилгептанову кислоту;
- (2R,4S)-2-Амінометил-4-метилоктанову кислоту;
- (2R,4S)-2-Амінометил-4-метилнонанову кислоту;
- (2R,4S)-2-Амінометил-4-метилдеканову кислоту;
- (2R,4S)-2-Амінометил-6-циклопропіл-4-метилгексанову кислоту;
- (2R,4S)-2-Амінометил-6-циклобутил-4-метилгексанову кислоту;
- (2R,4S)-2-Амінометил-6-циклопентил-4-метилгексанову кислоту; і
- (2R,4S)-2-Амінометил-6-циклогексил-4-метилгексанову кислоту;

Інші альтернативні підходи до синтезування α -заміщених β -амінокислот, що можуть використовуватися для одержання сполук даного винаходу, включають описаний [Juaristi і інші Tetrahedron Asymm., 7, (8), 1996, 2233 і Seebach і інші, Eur. J. Org. Chem., 1999, 335 або Arvanitis і інші, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1., 1998, 521], як показано в Методиці Е нижче:

Методика Е



Методика F, наведена нижче, ілюструє альтернативну методику одержання сполук формули II.
Методика F

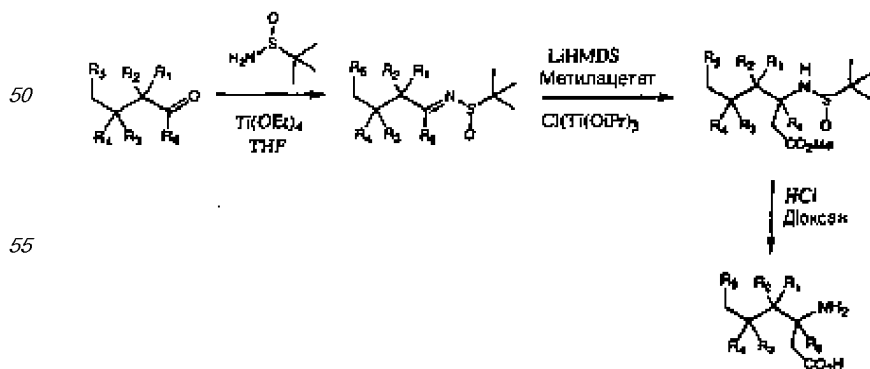


Згідно з методикою, описаною Хоффманн-Ла Рош [FR 1377736 19641106], сполуки формули 3 можуть бути одержані від ненасичених ціаноестерів формули 2 шляхом відновлення і гідролізу. В свою чергу, ціаноестери 2 можуть бути одержані за допомогою конденсації Кновенагеля альдегідів 1 з ціанооцтовими естерами [наприклад, Paine, J. B.; Woodward, R. B.; Dolphin, D., J. Org. Chem. 1976, 41, 2826]. Альдегіди формули 1 можуть бути одержані від наявних у продажі матеріалів методиками, відомими фахівцям цієї галузі.

Сполуки формул III і IV можуть бути одержані, використовуючи методики, аналогічні при одержанні сполук за Методикою F, що буде очевидно для фахівців цієї галузі. При синтезуванні сполуки формули III, вихідний матеріал повинен бути сполукою подібною до сполуки формули 1, що одержують за Методикою F, але в якій водень, що приєднаний до карбонільної групи в формулі 1 заміщений метиловою групою.

Використання хіральних амінів для одержання β -амінокислот, як проілюстровано нижче в Методиці G, було описано попередньо [див., наприклад, Tang, T. P.; Ellman, J. A. J. Org. Chem. 1999, 64, 12-13].

Методика G



Заключною стадією у вищенаведеній схемі є гідроліз як сульфонамідних груп так і естерних груп. Цю реакцію в основному проводять з використанням сильної кислоти, такої як хлорводнева кислота, бромводнева кислота або сірчана кислота у розчиннику, такому як вода або діоксан, або суміші води і діоксану при температурі від приблизно 20°C до приблизно 50°C, переважно при приблизно кімнатній температурі.

Одержання сполук даного винаходу, яке точно не описано в попередньому експериментальному розділі, може бути здійснено, використовуючи комбінації реакцій, описаних вище, що буде очевидним для фахівців цієї

галузі.

У будь-якій з реакцій, обговорених або проілюстрованих вище, тиск не є критичним, якщо інакше не позначено. Прийнятним в основному є тиск від приблизно 0,5 атмосфер до приблизно 5 атмосфер і, переважним є атмосферний тиск, тобто, приблизно 1 атмосфера.

Сполуки формули 1 і сполуки Групи А, і проміжні сполуки, показані у вищенаведених схемах реакцій можуть бути ізольовані й очищені стандартними процедурами, такими як рекристалізація або хроматографічне розділення.

Здатність сполук представленого винаходу до зв'язування з $\alpha 2\delta$ -субодиницею кальцієвого каналу може бути виміряна, використовуючи наступні дослідження зв'язування.

При дослідженні радіолігандного зв'язування використовуються [^3H]-габапентин і $\alpha 2\delta$ -субодиниця, виділені з мозкової тканини свині [див. Gee Nicolas S. / інші "The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha 2\delta$ subunit of a calcium channel" J. Biol. Chem. (1996), 271 (10), 5768-76]. Сполуки винаходу зв'язуються з $\alpha 2\delta$ білком з афінністю від наномолярної до мікромолярної. Наприклад, R-3-аміно-5,9-диметилдеканова кислота зв'язується з $\alpha 2\delta$ білком з 527нМ афінністю, (3S,5S)-3-аміно-5-метилоктанова кислота зв'язується з 1мкМ афінністю, (2R,4R)-2-Амінометил-4-метилгептанова кислота зв'язується з 29нМ афінністю, 2-Амінометил-4,4-етангептанова кислота зв'язується з 83нМ афінністю.

Активність сполук in vivo даного винаходу може бути визначена на тваринних моделях гіпералгезії [Див. Sluka, K. , і інші 2001, "Unilateral Intramuscular Injections Of Acidic Saline Produce A Bilateral, Long-Lasting Hyperalgesia", Muscle Nerve 24: 37-46; Dixon, W., 1980, "Efficient analysis of experimental observations". Ann Rev Pharmacol Toxicol 20: 441-462; Randall L. O. and Selitto J. J., "A Method For Measurement Of Analgesic Activity On Inflamed Tissue", Arch. Int. Pharmacodyn, 1957; 4: 409-419; Hargreaves K., Dubner R., Brown F., Flores C і Joris J. "A New And Sensitive Method For Measuring Thermal Nociception In Cutaneous Hyperalgesia". Pain. 32: 77-88, 1988], тривога [Vogel JR, Beer B і Clody DE, "A Simple And Reliable Conflict Procedure For Testing Anti-Anxiety Agents", Psychopharmacologia 21:1-7, 1971].

Сполуки представленого винаходу і їх фармацевтично прийнятні солі, можуть призначатися ссавцям орально, перентеральним (таким як підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, інтратермальний і методами вливання), ректальним, букальним або інтраназальним шляхами.

Нові сполуки представленого винаходу можуть призначатися окремо або в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями або розчинниками будь-якими з попередньо зазначених шляхів і таке призначення може бути здійснено в одиничних або багаторазових дозах. Більш особливо, нові терапевтичні агенти даного винаходу можуть призначатися в широкому переліку різноманітних дозованих форм, тобто, вони можуть бути скомбіновані з різноманітними фармацевтично прийнятними інертними носіями у формі таблеток, капсул, лозенгів, пастилок, твердих ледяників, супозиторіїв, желе, гелів, паст, мазей, водних суспензій, розчинів, що здатні до впорскування, еліксирів, сиропів і т.п. Такі носії включають тверді розчинники або наповнювачі, стерильне водне середовище і різноманітні нетоксичні органічні розчинники і т.д. Крім того, оральні фармацевтичні композиції можуть бути відповідно підсолоджені і/або ароматизовані. Взагалі, вагове співвідношення нових сполук даного винаходу до фармацевтично прийнятного носія буде знаходитися в діапазоні від приблизно 1:6 до приблизно 2:1 і переважно від приблизно 1:4 до приблизно 1:1.

Для орального призначення, таблетки, можуть містити екіпіенти, такі як, мікрокристалічна целюлоза, лимоннокислий натрій, карбонат кальцію, двоосновний фосфорнокислий кальцій, гліцин можуть використовуватися з різноманітними дезінтегрантами, такими як крохмаль (переважно, кукурудзяний, картопляний або тапіоковий), альгінова кислота і певні комплекси силікатів разом з зв'язувальними гранулятами, такими як полівінілпіролідон, сахароза, желатин, акація. Крім того, змащувальні агенти, такі як стеарат магнію, натрій лаурил сульфат і тальк дуже часто використовуються для виготовлення таблеток. Тверді композиції подібного типу можуть також використовуватися як наповнювачі в желатинових капсулах; переважні матеріали в цьому відношенні також включають лактозу абомолочний цукор також, як високомолекулярні поліетиленгліколі. Коли водні суспензії і/або еліксири бажані для орального призначення, активний інгредієнт може бути об'єднаний з різними підсолодувачами або ароматизаторами, фарбувальними речовинами або барвниками і, якщо настільки бажано, емульгаторами і/або суспенгаторами також, разом з такими розчинниками як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин і різними подібними їм комбінаціями.

Для парентерального введення можуть використовуватися розчини сполуки представленого винаходу або в кунжутному або арахісовому маслі, або у водному пропіленгліколі. Водні розчини повинні бути відповідно буферовані (переважно до pH більше ніж 8) в разі потреби і рідкий розчинник спочатку роблять ізотонічним. Ці водні розчини є прийнятні для внутрішньовенних ін'єкцій. Масляні розчини є прийнятні для внутрішньосуглобних, внутрішньом'язових і підшкірних ін'єкцій. Приготування всіх цих розчинів при стерильних умовах легко здійснити стандартними фармацевтичними методиками, добре відомими фахівцям цієї галузі.

Для інтраназального введення або введення інгаляцією, нові сполуки винаходу зручно доставляються у формі розчину або суспензії з контейнеру з насосом, що видавлюється або відкачується пацієнтом або аерозольним спреєм представленим герметичним контейнером або небулайзером, використовуючи придатний пропелант, наприклад, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, діоксид вуглецю або інший придатний газ. У випадку стиснутого аерозолю, одиничну дозу можна визначити шляхом забезпечення вивільнюючим клапаном, щоб доставити виміряну кількість. Контейнер під тиском або небулайзер можуть містити розчин або суспензію активної сполуки. Капсули і картриджі (виготовлені, наприклад, з желатину) для використання в інгаляторі або інсуфляторі можуть бути утворені з вмістом порошкової суміші сполуки винаходу і

придатної основи порошку, такої як лактоза або крохмаль. Рецептури активних сполук даного винаходу для лікування згаданих вище станів у середньої дорослої людини, переважно, вимірюються так, що кожна вимірюєма доза або "пшик" аерозолу містить від 20мкг до 1000мкг сполуки винаходу. Загальна добова доза аерозолу буде в межах від 100мкг до 10мг. Призначення може здійснюватись декілька разів на день, наприклад, 2, 3, 4 або 8 разів, даючи, наприклад, 1, 2 або 3 дози за кожен раз.

Сполуки представленого винаходу можуть бути виготовлятися і призначатися в широкому переліку оральних і парентеральних дозованих форм. Таким чином, сполуки представленого винаходу можуть призначатися ін'єкційно, тобто внутрішньовенно, внутрішньом'язово, внутрішньошкірно, підшкірно, інтрадуоденально або інтраперитонеально. Також, сполуки представленого винаходу можуть призначатися інгаляцією, наприклад, інтраназально. Додатково, сполуки представленого винаходу можуть призначатися трансдермально. Для фахівців цієї галузі є очевидним, що наступні дозовані форми можуть містити як активну сполуку або сполуку формули I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III або IV або відповідної фармацевтичної прийнятної солі такої сполуки.

Для одержання фармацевтичних композицій з сполук представленого винаходу, фармацевтичні прийнятні носії можуть бути або твердими або рідкими. Тверді форми рецептур включають порошки, таблетки, пігулки, капсули, облатки, супозиторії і гранули, що диспергуються. Твердим носієм може бути одна або більша кількість речовин, які можуть також діяти як розчинники, ароматизуючі агенти, зв'язувальні речовини, консерванти, таблетовані дезінтегатори або інкапсулюючий матеріал. В порошках, носієм є тонко розмелена тверда речовина, що знаходиться в суміші з тонко розмеленою активною сполукою. В таблетках активна сполука змішується з носієм, що має необхідні зв'язувальні властивості в прийнятних пропорціях і сформована у форму бажаного вигляду і розміру.

Порошки і таблетки переважно містять від п'яти або десяти до приблизно сімдесятьох відсотків активної сполуки. Прийнятними носіями є карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактоза, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, низькоплавкий віск, масло какао і т.п. Термін "рецептура" призначений для включення композиції активної сполуки з інкапсулюючим матеріалом, як носієм, що забезпечує капсулу в який активний компонент з або без інших носіїв, оточується носієм, який є таким чином в зв'язку з ним. Подібним чином включають облатки і лозенги. Таблетки, порошки, капсули, пігулки, облатки і лозенги можуть використовуватися у вигляді твердих дозованих форм придатних для орального призначення.

Для одержання супозиторіїв, низькоплавкий віск, такий як суміш гліцеридів жирних кислот або масло какао, спочатку розтоплюють і гомогенно диспергують у ньому активний компонент при перемішуванні. Розплавлену гомогенну суміш потім виливають у формочки придатного розміру, залишають охолоджуватись і таким чином твердіти.

Рідкі форми рецептур включають розчини, суспензії і емульсії, наприклад, вода або розчини вода/пропіленгліколь. Для парентерального ін'єктування, рідкі рецептури можна сформувати у розчин у водному розчині поліетиленгліколю. Водні розчини придатні для орального застосування можна одержати шляхом розчинення активного компоненту у воді і додавання, при бажанні, придатних барвників, ароматизаторів, стабілізаторів і загусників. Водні суспензії придатні для орального застосування можна одержати шляхом диспергування тонко розмеленого активного компоненту у воді і змішуванні з в'язким матеріалом, таким як природні і синтетичні камеді, смоли, метилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза або інші добре відомі суспендувальні агенти.

Також включені тверді форми рецептур, що призначені для безпосереднього відновлення перед використанням у рідкі форми рецептур для орального призначення. Такі рідкі форми включають розчини, суспензії і емульсії. Ці рецептури можуть містити, крім активного компоненту, барвники, ароматизатори, стабілізатори, буфери, штучні і природні підсолоджувачі, диспергатори, загусники, солюбілізатори і т.п..

Фармацевтичний препарат переважно знаходиться в одиничній дозованій формі. В такій формі препарат розподілений на одиничні дози, які містять придатну кількість активного компоненту. Одинична дозована форма може бути упакована, упаковка містить дискретні кількості препарату, такі як, упаковані таблетки, капсули та порошки в пляшечках або ампулах. Також одиничною дозованою формою можуть бути капсули, таблетка, облатка або лозенг, або вона може бути в прийнятній кількості будь-яких з цих заповнених форм.

Кількість активної складової в одиничній дозованій формі може змінюватись або регулюватись від 0, 01мг до 1г відповідно до конкретного застосування та ефективності активної складової. У медичному використанні лікарський засіб може призначатися тричі на добу, як, наприклад, капсули по 100 або 300мг. Якщо бажано, композиція може також містити інші терапевтично прийнятні агенти.

При терапевтичному використанні, композиції, застосовувані у фармацевтичному способі даного винаходу призначаються в початковій дозі від приблизно 0,1мг до приблизно 1г на добу. Дозування, однак, може змінюватись в залежності від потреб пацієнта, тяжкості стану, який необхідно лікувати та використовуваної сполуки. Визначення належного дозування для конкретного випадку лежить в межах компетенції фахівця. В основному, лікування починають з невеликих дозувань, що є меншими, ніж оптимальна доза сполуки. Після цього дозування збільшують невеликими кількостями, поки не буде досягнутий оптимальний ефект для даних випадків. Для зручності, загальне добове дозування може бути розділене і при бажанні може прийматися порціями протягом дня.

Наступні Приклади ілюструють одержання сполук представленого винаходу. Це не означає, що вони обмежують об'єм винаходу. Температури плавлення не корегувалися. Дані ЯМР наведені в мільйонних частках по відношенню до сигналу дейтерію зразка розчинника.

Приклади

Приклад 1. Гідрохлорид (3S,5R)-3-Аміно-5-метилоктанової кислоти

(R)-2,6-Диметил-нон-2-ен. До (S)-цитронелілброміду (50г, 0,228мол) у ТГФ (800мл) при 0°C додавали LiCl (4,3г) після цього додавали CuCl_2 (6,8г). Через 30 хвилин додавали метилмагнійхлорид (152мл 3М розчину у ТГФ, Aldrich) і розчин, що нагрівали до кімнатної температури. Через 10 годин розчин охолоджували до 0°C і обережно додавали насичений водний розчин хлориду амонію. Одержані два шари виділяли і водну фазу екстрагували етером. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4) і концентрували одержуючи (R)-2,6-диметил-нон-2-ен. 32,6г; 93%. Використовували без подальшого очищення.

^1H ЯМР (400МГц; CDCl_3) δ 5,1 (м, 1H), 1,95 (м, 2H), 1,62 (с, 3H), 1,6 (с, 3H), 1,3 (м, 4H), 1,2 (м, 2H), 0,8 (с, 6H); ^{13}C ЯМР (100МГц; CDCl_3) δ 131,13, 125,28, 39,50, 37,35, 32,35, 25,92, 25,77, 20,31, 19,74, 17,81, 14,60.

(R)-4-Метилгептанова кислота. До (R)-2,6-диметил-нон-2-ену (20г, 0,13мол) в ацетоні (433мл) додавали розчин CrO_3 (39г, 0,39мол) у H_2SO_4 (33мл)/ H_2O (146мл) більш ніж 50 хвилин. Через 6 годин додавали подальшу кількість CrO_3 (26г, 0,26мол) у H_2SO_4 (22мл)/ H_2O (100мл). Через 12 годин розчин розсолом і розчин екстрагували етером. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4) і концентрували. За допомогою флеш хроматографії (градієнт від 6:1 до 2:1 гексан/ EtOAc) одержували (R)-4-метилгептанову кислоту у вигляді масла. 12,1г; 65%. МС, m/z (відносна інтенсивність): 143 [M-H, 100%]; ^1H ЯМР (400МГц; CDCl_3) δ 2,35 (м, 2H), 1,6 (м, 1H), 1,4 (м, 1H), 1,3 (м, 4H), 1,1 (м, 1H), 0,85 (с, 6H).

(4R,5S)-4-Метил-3-((R)-4-метилгептанойл)-5-фенілоксазолідин-2-он. До (R)-4-метилгептанової кислоти (19г, 0,132мол) і триетиламіну (49,9г, 0,494мол) у ТГФ (500мл) при 0°C додавали триметилацетилхлорид (20г, 0,17мол). Через 1 годину додавали LiCl (7,1г, 0,17мол), після цього додавали (4R,5S)-(+)-4-метил-5-феніл-2-оксазолідинон 3 (30г, 0,17мол). Суміш нагрівали до кімнатної температури і через 16 годин фільтрат вилучали фільтруванням і розчин концентрували при пониженому тиску. За допомогою флеш хроматографії (7:1 гексан/ EtOAc) одержували (4R,5S)-4-метил-3-((R)-4-метилгептанойл)-5-фенілоксазолідин-2-ону у вигляді масла. 31,5г; 79%. $[\alpha]_D^{+5,5}$ (с1 у CHCl_3). МС, m/z (відносна інтенсивність): 304 [M+H, 100%]; ^1H ЯМР (400МГц; CDCl_3) δ 7,4-7,2 (м, 5H), 5,6 (д, J=7,32Гц, 1H), 4,75 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,43 (м, 1H), 1,25 (м, 4H), 1,12 (м, 1H), 0,85 (м, 9H); ^{13}C ЯМР (100МГц; CDCl_3) δ 173,70, 153,23, 133,81, 133,59, 128,92, 128,88, 128,92, 128,88, 125,83, 79,12, 54,93, 39,24, 33,66, 32,32, 31,47, 27,18, 26,52, 20,25, 19,57, 14,75, 14,52.

трет-бутиловий естер (3S,5R)-5-Метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-фенілоксазолідин-3-карбоніл)октанової кислоти. До (4R,5S)-4-метил-3-((R)-4-метилгептанойл)-5-фенілоксазолідин-2-ону (12,1г, 0,04мол) у ТГФ (200мл) при -50°C додавали натрій біс(триметилсіліл)амід (48мл 1М розчину у ТГФ). Через 30 хвилин додавали (15,6г, 0,08мол) т-бутилбромацетату. Розчин перемішували протягом 4 годин при -50°C і потім нагрівали до кімнатної температури. Через 16 годин додавали насичений водний розчин хлориду амонію і два шари виділяли. Водну фазу екстрагували етером і об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4) і концентрували. За допомогою флеш хроматографії (9:1 гексан/ EtOAc) одержували трет-бутиловий естер (3S,5R)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-фенілоксазолідин-3-карбоніл)октанової кислоти у вигляді твердої білої речовини 12г; 72%. $[\alpha]_D^{+30,2}$ (с1 у CHCl_3). ^{13}C ЯМР (100МГц; CDCl_3) δ 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, 20,13, 14,50, 14,28.

4-трет-бутиловий естер (S)-2-((R)-2-Метилпентил)сукцинової кислоти. До трет-бутилового естеру (3S,5R)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-фенілоксазолідин-3-карбоніл)октанової кислоти (10,8г, 0,025мол) у H_2O (73мл) і ТГФ (244мл) при 0°C додавали попередньо перемішаний розчин LiOH (51,2мл 0,8М розчин) і H_2O_2 (14,6мл 30% розчину). Через 4 години додавали 12,8мл LiOH (0,8М розчин) і 3,65мл H_2O_2 (30% розчин). Через 30 хвилин додавали бісульфіт натрію (7г), сульфат натрію (13г) і воду (60мл), після чого додавали гексан (100мл) і етер (100мл). Виділяли два шари і водний шар екстрагували етером. Об'єднані органічні фази концентрували до масла, яке розчиняли в гептані (300мл). Одержану тверду речовину фільтрували і фільтрат сушили (MgSO_4) і концентрували, одержуючи 4-трет-бутиловий естер (S)-2-((R)-2-метилпентил)сукцинової кислоти (6г, 93%), який негайно використовували без подальшого очищення. МС, m/z (відносна інтенсивність): 257 [M+H, 100%].

трет-бутиловий естер (3S,5R)-3-Бензиоксикарбоніламіно-5-метилоктанової кислоти. Розчин 4-трет-бутилового естеру (S)-2-((R)-2-метилпентил)сукцинової кислоти (6,0г, 23,22ммоль) і триетиламіну (3,64мл, 26,19ммоль) в толуолі (200мл) обробляли дифенілфосфорилазидом (5,0мл, 23,22ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 годин. Після цього реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 3 годин і швидко охолоджували, додавали (7,2мл, 69,7ммоль) бензилового спирту і одержаний розчин нагрівали ще 3 години. Після цього реакційну суміш залишали охолоджуватися, розводили етиловим етером (200мл) і об'єднані органічні шари промивали послідовно насиченим NaHCO_3 і розсолом і сушили (Na_2SO_4). Сконцентрований органічний компонент очищали за допомогою рідинної хроматографії середнього тиску (PXCT), елюючи 8:1 гексанами:етилацетатом, одержуючи трет-бутиловий естер (3S,5R)-3-бензиоксикарбоніламіно-5-метилоктанової кислоти (6,4г, 75,8%). МС: M+1: 364,2, 308,2, ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 0,83 (т, 3H, J=6,59Гц), 0,87 (д, 3H, J=6,59Гц), 1,08-1,34 (м, 6H), 1,39 (с, 9H), 1,41-1,52 (м, 2H), 2,39 (м, 2H), 4,02 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 5,09 (м, 1H) і 7,24-7,32 (м, 5H) м.ч.

трет-бутиловий естер (3S,5R)-3-Аміно-5-метилоктанової кислоти. Розчин трет-бутилового естеру (3S,5R)-3-бензиоксикарбоніламіно-5-метилоктанової кислоти (2,14г, 5,88ммоль) в ТГФ (50мл) обробляли Pd/C (0,2г) і H_2 при 50псі протягом 2 годин. Реакційну суміш потім фільтрували і концентрували до одержання масла у вакуумі, одержуючи трет-бутиловий естер (3S,5R)-3-аміно-5-метилоктанової кислоти в кількісному виході. МС:

M+1: 230,2, 174,1. ^1H ЯМР(400МГц, CDCl_3) δ 0,85-0,86 (перекривання т і д, 6H), 1,13-1,40 (м, 6H), 1,44 (с, 9H), 1,60 (м, 1H), 2,31 (дд, 1H, J=7,81 і 15,86Гц), 2,38 (дд, 1H, J=5,13 і 15,86Гц), 3,31 (м, 1H), і 3,45 (ш с, 2H) м.ч.

Гідрохлорид (3S,5R)-3-Аміно-5-метилоктанової кислоти. Суспензію трет-бутилового естеру (3S,5R)-аміно-5-метилоктанової кислоти (2,59г, 11,3ммоль) у 6N HCl (100мл) нагрівали при кип'ятінні 18 годин, охолоджували і фільтрували крізь Целіт. Фільтрат концентрували в вакуумі до 25мл і одержані кристали збирали і сушили, одержуючи гідрохлорид (3S,5R)-3-аміно-5-метилоктанової кислоти, т.п. 142,5-142,7°C (1,2г, 50,56%). Другу порцію (0,91г) одержували з фільтрату. Елементний аналіз розрахований для $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$: C: 51,55, H: 9,61, N: 6,68, Cl: 16,91. Знайдено: C: 51,69, H: 9,72, N: 6,56, Cl: 16,63. МС: M+1: 174,1. ^1H ЯМР(CD_3OD) δ 0,89 (т, 3H, J=7,32Гц), 0,92 (д, 3H, J=6,35Гц), 1,12-1,18 (м, 1H), 1,25-1,35 (м, 2H), 1,35-1,42 (м, 2H), 1,54-1,64 (м, 2H), 2,50 (дд, 1H, J=7,8(91мл, 0,657моль) і 17,33Гц), 2,65 (дд, 1H, J=4,64 і 17,32Гц) і 3,52 (м, 1H) м.ч.

Приклад 2. (3S,5R)-Аміно-5-метилгептанова кислота

(S)-3,7-Диметил-окт-6-еніловий естер метансульфонової кислоти. До S-(-)-цитронелолу (42,8г, 0,274мол) і триетиламіну (42,8г, 0,274мол) в (800мл) CH_2Cl_2 при 0°C додавали метансульфонілхлорид (26мл, 0,329мол) у (200мл) CH_2Cl_2 . Через 2 години при 0°C розчин промивали 1 N HCl, потім розсоллом. Органічну фазу сушили (MgSO_4) і концентрували, одержуючи вказану сполуку у вигляді масла (60,5г, 94%), яке використовували без подальшого очищення. МС, m/z (відносна інтенсивність): 139 [100%], 143 [100%]. ^1H ЯМР (400МГц; CDCl_3) δ 5,05 (1H, м), 4,2 (2H, м), 2,95 (3H, с), 1,98 (2H, м), 1,75 (1 H, м), 1,6 (3H, с), 1,5 (4H, м), 1,35 (2H, м), 1,2 (1 H, м), 0,91 (3H, д, J=6,5Гц).

(R)-2,6-Диметил-окт-2-ен. До (S)-3,7-диметил-окт-6-енілового естеру метансульфонової кислоти (60г, 0,256моль) у ТГФ (1л) при 0°C додавали алюмогідрид літію (3,8г, 0,128мол). Через 7 годин, знову додавали 3,8г алюмогідриду літію і розчин нагрівали до кімнатної температури. Через 18 годин, знову додавали 3,8г алюмогідриду літію. Через наступних 21 годин, реакцію обережно гасили 1N лимонної кислоти і після того розчин розводили розсоллом. Одержані дві фази виділяли й органічну фазу сушили (MgSO_4) і концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла, яке використовувалося без подальшого очищення. МС, m/z (відносна інтенсивність): 139 [M+H, 100%].

(R)-4-Метилгексанова кислота. Використовувалася методика аналогічна синтезу (R)-4-метилгептанової кислоти з одержанням кислоти в вигляді масла (9,3г, 56%). IR (плівка) 2963, 2931, 2877, 2675, 1107, 1461, 1414 cm^{-1} ; МС, m/z (відносна інтенсивність): 129 [M-H, 100%]; ^1H ЯМР (400МГц; CDCl_3) δ 2,35 (м, 2H), 1,66 (м, 1H), 1,37 (м, 4H), 1,29 (м, 1H), 0,86 (м, 6H); ^{13}C ЯМР (100МГц; CDCl_3) δ 181,02, 34,09, 32,12, 31,39, 29,29, 18,94, 11,44.

(4R,5S)-4-Метил-3-((R)-4-метилгексанойл)-5-фенілоксазолідин-2-он. Використовувалася методика аналогічна синтезу (4R,5S)-4-метил-3-((R)-4-метилгептанойл)-5-фенілоксазолідин-2-ону з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла (35,7г, 95%). МС, m/z (відносна інтенсивність): 290 [M+H, 100%]; ^1H ЯМР (400МГц; CDCl_3) δ 7,4-7,25 (м, 5H), 5,6 (д, J=7,32Гц, 1 H), 4,75 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,43 (м, 2H), 1,12 (м, 2H), 0,87 (м, 9H); ^{13}C ЯМР (100МГц; CDCl_3) δ 173,71, 153,24, 133,56, 128,94, 128,90, 125,83, 79,14, 54,95, 34,22, 33,72, 31,07, 29,45, 27,20, 26,52, 19,19, 19,15, 14,77, 14,53, 11,54.

трет-бутиловий естер

(3S,5R)-5-Метил-3-[1-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-фенілоксазолідин-3-іл)метанойл]гептанової кислоти. Методика аналогічна до одержання трет-бутилового естеру (3S,5R)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-фенілоксазолідин-3-карбоніл)октанової кислоти з наступним одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла (7,48г; 31%). IR (плівка) 2967, 2934, 1770, 1716, 1696, 1344, 1148, 1121, 1068, 1037, 947 cm^{-1} ; МС, m/z (відносна інтенсивність): 178 [100%], 169 [100%]; $[\alpha]_D^{25} = +21,6$ (с 1 у CHCl_3).

4-трет-бутиловий естер (S)-2-((R)-2-метилбутил)сукцинової кислоти. До трет-бутилового естеру(3S,5R)-5-метил-3-[1-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-фенілоксазолідин-3-іл)метанойл]гептанової кислоти (7,26г, 0,018мол) у H_2O (53мл) і ТГФ (176мл) при 0°C додавали попередньо перемішаний розчин LiOH (37мл 0,8M розчину) і H_2O_2 (10,57мл 30% розчину) і розчин нагрівали до кімнатної температури. Через 2 години додавали бісульфіт натрію (7г), сульфат натрію (13г) і воду (60мл) і виділяли два шари і водний шар екстрагували етером. Об'єднані органічні фази концентрували до масла, яке розчиняли в гептані (200мл). Одержану тверду речовину відфільтровували і фільтрат сушили (MgSO_4) і концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла (4,4г), яке використовували без подальшого очищення. МС, m/z (відносна інтенсивність): 243 [100%]; ^1H ЯМР (400МГц; CDCl_3) δ 2,88 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,20 (м, 4H), 0,84 (м, 6H).

трет-бутиловий естер (3S,5R)-3-Бензиоксикарбоніламіно-5-метилгептанової кислоти. Ця сполука була одержана як наведено вище, виходячи з 4-трет-бутилового естеру (S)-2-((R)-2-метилбутил)сукцинової кислоти, одержуючи трет-бутиловий естер (3S,5R)-3-бензиоксикарбоніламіно-5-метилгептанової кислоти у вигляді масла (вихід 73,3%). ^1H ЯМР (400МГц; CDCl_3) δ 0,84 (т, 3H, J=7,33Гц), 0,89 (д, 3H, J=6,60Гц), 1,12-1,38 (м, 4H), 1,41 (с, 9H), 1,43-1,59 (м, 2H), 2,42 (м, 2H), 4,05 (м, 1H), 5,07 (т, 2H J=12,95Гц) і 7,28-7,34 (м, 5H).

трет-бутиловий естер (3S,5R)-Аміно-5-метилгептанової кислоти. Ця сполука була одержана як наведено вище, виходячи з трет-бутилового естеру (3S,5R)-3-бензиоксикарбоніламіно-5-метилгептанової кислоти замість трет-бутилового естеру (3S,5R)-3-бензиоксикарбоніламіно-5-метилоктанової кислоти, одержуючи вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400МГц; CDCl_3) δ 0,84 (перекривання т і д, 6H), 1,08-1,16 (м, 2H), 1,27-1,30 (м,

2H), 1,42 (с, 9H), 1,62 (шс, 2H), 2,15 (дд, 1H, J=8,54 і 15,62 Гц), 2,29 (дд, 1H, J=4,15 і 15,37 Гц) і 3,20 (шс, 2H).

Гідрохлорид (3S,5R)-аміно-5-метилгептанової кислоти. Суспензію трет-бутилового естеру (3S,5R)-аміно-5-метилгептанової кислоти (1,44г, 6,69ммоль) у 3N HCl нагрівали при кип'ятінні протягом 3 годин, гарячим фільтрували крізь Целіт і концентрували до суха. Розтиранням одержаної твердої речовини в етиловому етері, одержували гідрохлорид (3S,5R)-3-аміно-5-метилгептанової кислоти, (0,95г, 85%) т.пл. 126,3-128,3°C. ¹H ЯМР (400МГц; CD₃OD) δ 0,92 (т, 3H, J=7,32Гц), 0,92 (д, 3H, J=6,35Гц), 1,15-1,24 (м, 1H), 1,33-1,43 (м, 2H), 1,44-1,52 (м, 1H), 1,60-1,67 (м, 1H), 2,57 (ддд, 1H, J=7,32 17,67 і 5,12Гц), 2,69 (ддд, 1H, J=0,97, 4,88 і 17,32Гц) і 3,28 (м, 1H). Елементний аналіз розраховано для C₈H₁₇NO₂·HCl·0,1H₂O: C: 48,65, H: 9,29, N: 7,09, Cl: 17,95. Знайдено: C: 48,61, H: 9,10, N: 7,27, Cl: 17,87 MS: M+1: 160,2.

Приклад 3. (3S,5R)-3-Аміно-5-метилнонанова кислота

(R)-4-Метилгептанова кислота. Хлорид літію (0,39г, 9,12ммоль) і мідь (I) хлорид (0,61г, 4,56ммоль) об'єднували у 45мл ТГФ при кімнатній температурі і перемішували 15 хвилин, потім охолоджували до 0°C, в той же час додавали етилмагнійбромід (1M розчин у ТГФ, 45мл, 45ммоль). До одержаного розчину додавали краплями (S)-цитронелілбромід (5,0г, 22,8 ммоль) і розчин залишали повільно нагріватися до кімнатної температури при перемішуванні протягом ночі. Реакцію зупиняли обережним додаванням насиченим водним NH₄Cl і перемішували з Et₂O і насиченим водним NH₄Cl протягом 30 хвилин. Фази виділяли і органічну фазу сушили (MgSO₄) і концентрували. Неочищений (R)-2,6-диметил-дец-2-ен використовувався без очищення. До розчину (R)-2,6-диметил-дец-2-ену (3,8г, 22,8ммоль) в 50мл ацетону при 0°C додавали реагент Джонса (2,7M у водному розчині H₂SO₄, 40мл, 108ммоль) і розчин залишали повільно нагріватися до кімнатної температури при перемішуванні протягом ночі. Суміш розділяли між Et₂O і H₂O, фази виділяли і органічну фазу промивали розсолем, сушили (MgSO₄) і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії (8:1 гексани: EtOAc), одержуючи 2,14г (59%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла: NPMС: m/z 156,9 (M+); ¹H ЯМР (400МГц; CDCl₃): 82,33 (м, 2H), 1,66 (м, 1H), 1,43 (м, 2H), 1,23 (м, 5H), 1,10 (м, 1H), 0,86 (м, 6H). Реагент Джонса одержували у вигляді 2,7M розчину, шляхом об'єднання 26,7г CrO₃, 23мл H₂SO₄ і розведенням H₂O до 100мл.

(4R,5S)-4-Метил-3-((R)-4-метилгептанойл)-5-фенілоксазолідин-2-он. До (R)-4-метилгептанової кислоти (2,14г, 13,5 ммоль) у 25мл CH₂Cl₂ при 0°C додавали 3 краплі DMF, з подальшим додаванням оксалілхлориду (1,42мл, 16,2 ммоль), що приводило до інтенсивного виділення газу. Розчин відразу нагрівали до кімнатної температури, перемішували 30 хвилин і концентрували. Тим часом, до розчину оксазолідинону (2,64г, 14,9ммоль) у 40мл ТГФ при -78°C додавали краплями н-бутиллітію (1,6M розчин у гексані, 9,3мол, 14,9ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин, в той же час додавали краплями хлорид кислоти у 10мл ТГФ. Реакційну суміш перемішували 30 хвилин при -78°C, потім відразу нагрівали до кімнатної температури і гасили насиченим NH₄Cl. Суміш розділяли між Et₂O і насиченим водним NH₄Cl, фази виділяли і органічну фазу сушили (MgSO₄) і концентрували для одержання 3,2г вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. NPMС: m/z 318,2 (M+); ¹H ЯМР (400МГц; CDCl₃): δ 7,34 (м, 5H), 5,64 (д, J=7,3Гц, 1H), 4,73 (квінтет, J=6,8Гц, 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). Неочищений продукт використовувався без очищення.

трет-бутиловий естер (3S,5R)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-фенілоксазолідин-3-карбоніл)нонанової кислоти. До розчину діізопропіламіну (1,8мл, 12,6ммоль) в 30мл ТГФ при -78°C додавали н-бутиллітію (1,6M розчин у гексані, 7,6мл, 12,1ммоль) і суміш перемішували 10 хвилин, в той же час додавали краплями (4R,5S)-4-Метил-3-((R)-4-метилгептанойл)-5-фенілоксазолідин-2-он (3,2г, 10,1ммоль) у 10мл ТГФ. Розчин перемішували протягом 30 хвилин, т-бутилбромацетат (1,8мл, 12,1 ммоль) швидко додавали краплями при -50°C і суміш залишали повільно нагріватися до 10°C більш ніж на 3 години. Суміш розділяли між Et₂O і насиченим водним NH₄Cl, фази виділяли і органічну фазу сушили (MgSO₄) і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії (від 16:1 до 8:1 гексани:EtOAc), одержуючи 2,65г (61%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної кристалічної твердої речовини, т.пл. = 84-86°C. [α]_D²³+17,1 (с=1,00, CHCl₃); ¹H ЯМР (400МГц; CDCl₃): δ 7,34 (м, 5H), 5,62 (д, J=7,3Гц, 1H), 4,73 (квінтет, J=6,8Гц, 1H), 4,29 (м, 1H), 2,67 (дд, J=9,8, 16,4Гц, 1H), 2,40 (дд, J=5,1, 16,4Гц, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,28 (м, 7H), 1,08 (м, 1H), 0,88 (м, 9H); ¹³C ЯМР (400МГц; CDCl₃) δ 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. Елементний аналіз розраховано для C₂₅H₃₇NO₅: C, 69,58; H, 8,64; N, 3,25. Знайдено: C, 69,37; H, 8,68; N, 3,05.

4-трет-бутиловий естер (S)-2-((R)-2-метилгексил)сукцинової кислоти. До розчину трет-бутилового естеру (3S,5R)-5-Метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-фенілоксазолідин-3-карбоніл)нонанової кислоти (2,65г, 6,14 ммоль) у 20мл ТГФ при 0°C додавали попередньо охолоджений (0°C) розчин моногідрату LiOH (1,0г, 23,8 ммоль) і пероксиду водню (30ваг.% водний розчин, 5,0мл) в 10мл H₂O. Суміш інтенсивно перемішували протягом 90 хвилин, потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували 90 хвилин. Реакцію зупиняли при 0°C додаванням 100мл 10% водного NaHSO₃, потім екстрагували Et₂O. Фази виділяли і органічну фазу промивали розсолем, сушили (MgSO₄) і концентрували. Вказана в заголовку сполука використовувалася без очищення.

трет-бутиловий естер (3S,5R)-3-бензиоксикарбоніламіно-5-метилнонанової кислоти. Цю сполуку одержували як описано вище, виходячи з 4-трет-бутилового естеру (S)-2-((R)-2-метилгексил)сукцинової кислоти, замість 4-трет-бутилового естеру (S)-2-((R)-2-метилпентил)сукцинової кислоти, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла (вихід 71,6%). ¹H ЯМР(400МГц; CDCl₃) δ 0,81 (т, 3H, J=4,40Гц), 0,85 (д, 3H, J=6,55Гц), 1,06-1,20 (м, 7H), 1,36 (с, 9H), 1,38-1,50 (м, 2H), 2,36 (м, 2H), 3,99 (м, 1H), 5,02 (м+с, 3H) і 7,28-7,28 (м, 5H).

трет-бутиловий естер (3S,5R)-3-Аміно-5-метилнонаної кислоти. Цю сполуку одержували як описано вище, виходячи з трет-бутилового естеру (3S,5R)-бензилоксикарбоніламіно-5-метилнонаної кислоти, замість трет-бутилового естеру (3S,5R)-3-бензилоксикарбоніламіно-5-метилоктаної кислоти. Вихід = 97%. ¹H ЯМР (400МГц; CDCl₃) δ 0,82 (перекривання д і т, 6H), 1,02-1,08 (м, 1H), 1,09-1,36 (м, 6H), 1,39 (с, 9H), 1,47 (ш с, 1H), 1,80 (с, 2H), 2,13 (дд, 1H, J=8,54 і 15,61Гц) і 2,27 (дд, 1H, J=4,15 і 15,38Гц).

Гідрохлорид (3S,5R)-3-Аміно-5-метилнонаної кислоти. Суміш трет-бутилового естеру (3S,5R)-3-аміно-5-метилнонаної кислоти, (1,50г, 6,16 ммоль) в 3N HCl (100мл) нагрівали при кип'ятінні протягом 3 годин, гарячою фільтрували крізь Целіт і концентрували до 30мл у вакуумі. Одержані кристали збирали, промивали додатковою кількістю 3N HCl і сушили, одержуючи вказану в заголовку сполуку, т.пл. 142,5-143,3°C. Додаткові порції одержували з фільтрату, одержуючи 1,03г (70,4%). ¹H ЯМР (400МГц; CD₃OD) δ=0,91 (т, 3H, J=6,84Гц), 0,92 (д, 3H, J=6,35Гц), 1,16-1,26 (м, 1H), 1,27-1,35 (м, 4H), 1,38-1,45 (м, 1H), 1,61 (ш с, 1 H), 1,63-1,68 (м, 1H), 2,58 (дд, 1H, J=7,32 і 17,34Гц), 2,69 (дд, 1H, J=5,13 і 17,59Гц) і 3,59 (м, 1H). Елементний аналіз розраховано для C₁₀H₂₁NO₂·HCl: C: 53,68, H: 9,91, N: 6,26, Cl: 15,85. Знайдено: C: 53,89, H: 10,11, N: 6,13. МС: M+1: 188,1.

Приклад 4. (2R,4R)-2-Амінометил-4-метилгептанова кислота
5R-Метил-3R-(48-метил-2-оксо-5R-фенілоксазолідин-3-карбоніл)октанова кислота.

Розчин трет-бутилового естеру (3R,5R)-5-MeTnn-3-((4S,5R)-4-метил-2-оксо-5-фенілоксазолідин-3-карбоніл)октанової кислоти (3,9г, 9,34 ммоль) у дихлорметані (150мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (7,21мл, 93,4ммоль) і перемішували 18 годин при кімнатній температурі. Після того, як розчинники і реагент видаляли у вакуумі, одержаний залишок розтирали у 100мл гексану, одержуючи 3,38г вказаної в заголовку сполуки (100%) т.пл. 142-143°C. МС M+1=362,1. ¹H ЯМР (400МГц; CDCl₃) δ 0,85 (2 т, 6H, J=7,1Гц), 0,93 (д, 3H, J=6,1Гц), 1,14 (м, 1H), 1,2-1,49 (м, 6H), 2,56 (дд, 1H, J=4,15 і 17,57Гц), 2,81 (дд, 1 H, J=17,33 і 10,74Гц), 4,28 (м, 1H), 4,74 (квінтет, 1H, J=6,84Гц), 5,64 (д, 1H, J=7,32Гц), 7,29-7,43 (м, 5H).

Бензиловий естер [4R-Метил-2R-(4S-метил-2-оксо-5R-фенілоксазолідин-3-карбоніл)гептил]карбамінової кислоти. Розчин 5R-метил-3R-(4S-метил-2-оксо-5R-фенілоксазолідин-3-карбоніл)октанової кислоти (1,98г, 5,48 ммоль) і триетиламіну (0,92мл, 6,57 ммоль) обробляли дифенілфосфорилазидом (1,2мл, 5,48 ммоль), перемішували 30 хвилин при кімнатній температурі і потім нагрівали при кип'ятінні протягом 3 годин. Після швидкого охолодження, реакційну суміш обробляли бензиловим спиртом (2,8мл, 27,4 ммоль) і нагрівали при кип'ятінні додаткових 3 години. Реакційну суміш охолоджували, розводили етиловим етером (150мл), промивали послідовно насиченим NaHCO₃ і розсоллом, сушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі до масла. Хроматографією (PXCT, елюванням 4:1 гексани:етилацетат) одержували вказану в заголовку сполуку (2,0г, 78,3%) у вигляді масла. МС M+1=467,1. ¹H ЯМР (400МГц; CDCl₃) δ 0,86 (2 т, 6H, J=7,1Гц), 0,93 (д, 3H, J=5,9Гц), 1,14 (м, 1H), 1,09-1,36 (м, 6H), 1,50 (д, 1H, J=5,2Гц), 3,49 (т, 1H, J=6,1Гц), 4,10 (м, 1H), 4,71 (квінтет, 1H, J=6,61Гц), 5,06 (д, 2H, J=3,42Гц), 5,20 (т, 1H, J=5,61Гц), 5,64 (д, 1H, J=7,08Гц), 7,29-7,43 (м, 1 OH).

2R-(Бензилоксикарбоніламінометил)-4R-метилгептанова кислота. Розчин бензилового естеру 4R-метил-2R-(4S-метил-2-оксо-5R-фенілоксазолідин-3-карбоніл)гептил]карбамінової кислоти (4,12г, 8,83 ммоль) у 3:1 ТГФ: вода (100мл) охолоджували до 0°C і обробляли сумішшю 0,8 N LiOH (17,5мл, 14 ммоль) і 30% H₂O₂ (4,94мл, 44 ммоль). Після 3 годин перемішування реакційної суміші на холоді, її гасили суспензією NaHSO₃ (2,37г) і Na₂SO₃ (4,53г) у воді (30мл) і перемішували 1 годину. Реакційну суміш розводили етиловим етером (200мл), розділяли і органічний шар промивали розсоллом і сушили (MgSO₄). Сконцентрований органічний екстракт хроматували (PXCT) елюючи етилацетатом, одержуючи 1,25г 2R-(бензилоксикарбоніламінометил)-4R-метилгептанової кислоти (46%). МС M+1=308,1. ¹H ЯМР (400МГц; CDCl₃) δ 0,83 (т, 3H, J=6,84Гц), 0,87 (т, 3H, J=6,35Гц), 1,14 (м, 1H), 1,06-1,54 (м, 7H), 2,7 (ш с, 1H), 3,30 (м, 2H), 5,05 (к, 2H, J=12,2Гц), 5,14 (т, 1H, J=5,61Гц), 7,30 (ш с, 5H).

Гідрохлорид (2R,4R)-2-Аміно-4-метилгептанової кислоти. Суміш 2R-(бензилоксикарбоніламінометил)-4R-метилгептанової кислоти (1,25г, 4,07 ммоль) і Pd/C (20%, 0,11г) у метанолі (50мл) гідрували при 50псі протягом 18 годин. Після того, як каталізатор видаляли фільтруванням, розчинник видаляли в вакуумі і одержану тверду речовину розтирали в етері, одержуючи гідрохлорид (2S,4R)-2-аміно-4-метилгептанової кислоти (0,28г, 40%) т.пл. 226,3-228,0°C. МС M+1=174,0. ¹H ЯМР (400МГц; CD₃OD) δ 0,89 (т+д, 6H, J=6,35Гц), 1,11 (м, 1H), 1,25-1,40 (м, 4H), 1,47-1,62 (м, 2H), 2,48 (ш с, 1 H), 2,93 (м, 2H). Елементний аналіз розраховано для C₉H₁₉NO₂·0,1 H₂O C: 61,75 H: 11,06 N: 8,00. Знайдено C: 61,85 H: 10,83 N: 8,01.

Приклад 5. Гідрохлорид 2-амінометил-4,4-диметилгептанової кислоти.

Етиловий естер 2-ціано-4,4-диметилгепта-2,6-дієнової кислоти.

Розчин 2,2-диметилпент-4-еналю (5,0г, 44ммоль), етилового естеру ціанооцтової кислоти (5,12мл, 48 ммоль), піперидину (1,3мл, 14 ммоль) і оцтової кислоти (4,52мл, 80ммоль) в 170мл толуолу нагрівали при кип'ятінні протягом 18 годин в колбі, спорядженій Dean-Stark сепаратором. Декількамл води збиралось в уловлювачі. Реакційну суміш охолоджували і послідовно промивали 1N HCl, NaHCO₃ і розсоллом. Органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували до масла. Це масло хроматографували елюючи 20% EtOAc у гексані, одержуючи комбінацію двох порцій загальною кількістю 8,3г (91%). ¹H ЯМР (400МГц; CDCl₃) 1,28 (с, 6H), 1,32 (т, 3H, J=7Гц), 2,26 (д, 2H, J=7,6Гц), 4,27 (к, 2H, J=7,2Гц), 5,08 (д, 1H, J=12Гц), 5,10 (д, 1H, J=4Гц), 5,72 (м, 1H).

Гідрохлорид 2-амінометил-4,4-диметилгептанової кислоти. Етиловий естер

2-ціано-4,4-диметилгепта-2,6-дієнної кислоти (5,88г, 28 ммоль) розчиняли в суміші 91мл етанолу і 6мл HCl і обробляли 0,4г PtO₂. Реакцію проводили під тиском водню 100псі при кімнатній температурі протягом 15 годин. Каталізатор фільтрували і фільтрат концентрували, одержуючи 3,8г бажаного продукту етилового естеру 2-амінометил-4,4-диметилгептанової кислоти у вигляді масла. МС (ХІАТ): 216,2 (М+1)⁺. Це масло кип'ятили у 75мл 6N HCl протягом 18 годин. У той час як реакційна суміш охолоджувалась, утворювався осад. Тверду речовину фільтрували, промивали додатковим розчином HCl і розтирали з етером, одержуючи чисту сполуку вказану в заголовку. МС (ХІАТ): 188,1 (М+1)⁺. 186,1 (М-1)⁺. ¹H ЯМР (400МГц; CD₃OD): 0,91 (9H, м), 1,30 (5H, м), 1,81 (дд, 1H, J=7,2Гц, 14,4Гц), 2,72 (1H, м), 3,04 (2H, м); Елементний аналіз розраховано для C₁₀H₂₁NO₂·HCl: С: 53,68, Н: 9,91, N: 6,26, Cl: 15,85; Знайдено: С: 53,83, Н: 10,15, N: 6,22, Cl: 15,40. Т.п.: 229,5-231,0°C.

Приклад 6. (S)-3-Аміно-5,5-диметилоктанова кислота.

3-(4,4-Диметилгептаноїл)-(R)-4-метил-(S)-5-фенілоксазолідин-2-он. Розчин 4,4-диметилгептанової кислоти (1,58г, 10 ммоль) і триетиламіну (4,6мл) в 50мл ТГФ охолоджували до 0°C і обробляли 2,2-диметилпропіонілхлоридом (1,36мл). Через одну годину додавали 4R-метил-5S-фенілоксазолідин-2-он (1,95г, 11ммоль) і хлорид літію (0,47г, 11ммоль) і суміш перемішували протягом 18 годин. Осад фільтрували і ретельно промивали додатковою кількістю ТГФ. Фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи маслянисту тверду речовину. Цю тверду речовину розчиняли в 200мл Et₂O, промивали послідовно насиченим NaHCO₃, 0,5N HCl і насиченим NaCl, сушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла (3,0г, 95%). ¹H ЯМР (400МГц; CDCl₃): 0,73-0,84 (м, 12H), 1,10-1,22 (м, 4H), 1,46-1,54 (м, 2H), 2,75-2,87 (м, 2H), 4,70 (м, 1H, J=7Гц), 5,59 (д, 1H, J=7Гц), 7,22-7,37 (м, 5H).

трет-бутиловий естер 5,5-диметил-3-4-метил-2-оксо-(S)-5-фенілоксазолідин-3-карбоніл)октанової кислоти: Аналогічно прикладу 1, 5,07г (16 ммоль) 3-(4,4-диметилгептаноїл)-4-метил-5-фенілоксазолідин-2-ону, 18мл (1N, 18 ммоль) розчину NaHMDS і 4,72мл (32 ммоль) трет-бутилового естеру бромцтової кислоти дають 3,40г (49,3%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді кристалічної твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц; CDCl₃): 0,85-0,89 (м, 12H), 1,18-1,32 (м, 6H), 1,41 (с, 9H), 1,88 (дд, 1H, J=6Гц, 8,4Гц), 2,41 (дц, 1H, J=6Гц, 16Гц), 2,62 (дд, 1H, J=8,4Гц, 16Гц), 4,30-4,40 (м, 1H), 4,72 (м, 1H), 5,62 (д, 1H, J=7Гц), 7,30-7,40 (м, 5H). Т.п.: 83-85°C.

4-трет-бутиловий естер (S)-2-(2,2-диметил-пентил)сукцинової кислоти: Аналогічно прикладу 1, 3,4г (7,9ммоль) трет-бутилового естеру 5,5-диметил-3-(4-метил-2-оксо-5-фенілоксазолідин-3-карбоніл)октанової кислоти, 16мл (12,8 ммоль) 0,8N LiOH і 4,5мл 30% H₂O₂ дають 2,42г (>100%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла. ¹H ЯМР (400МГц; CDCl₃): 0,77-0,82 (м, 9H), 1,14-1,29 (м, 5H), 1,42 (с, 9H), 1,77 (дд, 1H, J=8Гц, 16Гц), 2,36 (дд, 1H, J=6Гц, 16Гц), 2,59 (дд, 1H, J=8Гц, 16Гц), 2,75-2,85 (м, 1H).

трет-бутиловий естер (S)-3-бензилоксикарбоніламіно-5,5-диметилоктанової кислоти. Аналогічно прикладу 1, 2,14г (7,9ммоль) 4-трет-бутилового естеру 2-(2,2-диметил-пентил)сукцинової кислоти, 1,7мл DPPA, 1,1мл Et₃N і 2,44мл BnOH, забезпечивали 1,63г (54,8% в дві стадії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла. ¹H ЯМР(400МГц; CDCl₃): 0,78-0,89 (м, 9H), 1,10-1,30 (м, 5H), 1,36 (с, 9H), 2,39 (т, 2H, J=5Гц), 4,95-4,05 (м, 1H), 5,00 (с, 2H), 5,09 (д, 1H, J=9,6Гц), 7,22-7,30 (м, 5H).

трет-бутиловий естер (S)-3-аміно-5,5-диметилоктанової кислоти: Аналогічно прикладу 1, 1,63г трет-бутилового естеру 3-бензилоксикарбоніламіно-5,5-диметилоктанової кислоти і 0,2г 20% Pd/C давали вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (400МГц; CDCl₃): 0,84-0,89 (м, 9H), 1,13-1,39 (м, 6H), 1,43 (с, 9H), 2,25 (дд, 1H, J=8,4Гц, 15,6Гц), 2,35 (дд, 1H, J=4,4Гц, 15,6Гц), 2,79 (с, ш, 2H), 3,25-3,35 (м, 1H). МС, m/z, 244,2 (М+1)⁺.

Гідрохлорид (S)-3-аміно-5,5-диметилоктанової кислоти: Аналогічно прикладу 1, трет-бутиловий естер 3-аміно-5,5-диметилоктанової кислоти обробляли 3N HCl, одержуючи 286мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР(400МГц; CD₃OD): 0,87-0,93 (м, 9H), 1,18-1,31 (м, 4H), 1,51 (дд, 1H, J=4Гц, 14,4Гц), 1,62 (дд, 1H, J=6,8Гц, 14,4Гц), 2,60 (дд, 1H, J=8Гц, 17,6Гц), 2,73 (дд, 1H, J=4Гц, 7,6Гц), 3,55-3,60 (м, 1H). МС (ХІАТ), m/z: 188,1 (М+1)⁺. 186,1 (М-1)⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₀H₂₁NO₂·HCl·0,12H₂O: С: 53,17, Н: 9,92, N: 6,20, Cl: 15,69; Знайдено: С: 53,19, Н: 10,00, N: 6,08, Cl: 15,25. α=+20° (MeOH). Т.п.: 194,2-195,2°C.

Приклад 7. 2-Амінометил-3-(1-метилциклопропіл)пропіонова кислота.

Етиловий естер 2-ціано-3-(1-метилциклопропіл)акрилової кислоти. До 1-метилциклопропанметанолу (Aldrich, 1,13мл, 11,6ммоль) в 50мл CH₂Cl₂ додавали нейтральний окис алюмінію (2,5г) і потім PCC (2,5г, 11,6ммоль) і суміш перемішували 3 години при кімнатній температурі. Суміш фільтрували через 1см шар силікагелю під вакуумом і промивали Et₂O. Фільтрат концентрували до приблизно 5мл загального об'єму. До залишку додавали ТГФ (10мл), етилціаноацетат (1,2мл, 11,3ммоль), піперидин (5 крапель) і наприкінці оцтову кислоту (5 крапель). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розділяли між Et₂O і насиченим водним NaHCO₃. Фази виділяли й органічну фазу промивали розсоллом, сушили (MgSO₄) і концентрували. За допомогою флеш хроматографії залишку (10-15% ЕЮАс/гексани) одержували 0,53г (25%) естеру у вигляді безбарвного масла, що кристалізували протягом стояння, т.пл. 35-37 °C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,99 (с, 1H), 4,27 (к, J=7,3H₄, 2H), 1,55 (с, 3H), 1,32 (т, J=7,3Гц, 3H), 1,14 (с, 2H), 1,07 (с, 2H). ¹³C ЯМР δ 170,44, 162,90, 115,17, 103,69, 62,52, 21,24, 21,07 (2C), 20,71, 14,35. Елементний аналіз розраховано для C₁₀H₁₃NO₂: С, 67,02; Н, 7,31; N, 7,82. Знайдено: С, 66,86; Н, 7,47; N, 7,70.

Етиловий естер 2-Амінометил-3-(1-метил циклопропіл)пропіонової кислоти. До етилового естеру 2-ціано-3-(1-метилциклопропіл)акрилової кислоти (0,45г, 2,51 ммоль) у 16мл EtOH:ТГФ (1:1) додавали R₄Ni (0,4г) і суміш гідрували у шейкері Парра при 48псі протягом 15,5 годин. Потім додавали каталізатор Pearlman

(0,5г) і гідрування продовжували протягом додаткових 15 годин. Суміш фільтрували і концентрували. За допомогою флеш хроматографії залишку 2→3→4→5→6→8% MeOH/CH₂Cl₂ одержували 0,25г (54%) аміноестеру у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,97 (м, 2H), 2,67 (м, 2H), 2,46 (м, 1H), 1,28 (д, J=7,3Гц, 2H), 1,19 (шс, 2H), 1,09 (т, J=7,3Гц, 3H), 0,85 (с, 3H), 0,04 (м, 4H). НРМС: m/z 186,1 (M+1).

2-Амінометил-3-(1-метилциклопропіл)пропіонова кислота. До розчину етилового естеру 2-амінометил-3-(1-метилциклопропіл)пропіонової кислоти (0,25г, 1,35 ммоль) у 10мл метанолу при 0°C додавали 10% водний NaOH (10мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували, щоб видалити метанол. Залишок охолоджували до 0°C і підкислювали до pH 2 концентрованою HCl. Після того залишали нагріватися до кімнатної температури і потім суміш завантажували у DOWEX-50WX8-100 іонообмінну смолу і елюювали H₂O до нейтрального показника лакмусу. Промивання продовжували 5% водним NH₄OH (100мл) і лужні фракції концентрували, одержуючи 0,15г (7.1%) амінокислоти у вигляді безбарвної твердої речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,72 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 1,34 (дд, J=8,5, 13,9Гц, 1H), 1,19 (дд, J=6,1, 13,9Гц, 1H), 0,82 (с, 3H), 0,05 (м, 4H). НРМС: m/z 158,0 (M+1).

Приклад 8. (3S,5R)-3-Аміно-5-метилоктанова кислота.

трет-бутиловий естер (5S)-5-метилокта-2,6-дієнової кислоти. До розчину етилового естеру*(S)-3-метилгекс-4-анової кислоти (1,0г, 6,4 ммоль) у 30мл толуолу при -78°C додавали краплями DIBAL (1,0М у ТГФ, 6,4мл) протягом 5хв. Суміш перемішували при -78°C 45 хвилин, у той же час додавали 5 крапель метанолу, приводячи до енергійного виділення H₂. Метанол додавали, поки газовиділення не припинилося (приблизно 5мл). У цей час холодну баню вилучали і додавали приблизно 5мл насиченого водного тартрату Na⁺K⁺. Коли температура суміші досягла кімнатної температури, додавали додаткову кількість насиченого водного тартрату Na⁺K⁺ і Et₂O і перемішування продовжували, поки фази не стали в основному чистими (приблизно 1 годину). Фази виділяли і органічну фазу промивали розсоллом, сушили (MgSO₄) і концентрували до приблизно 1мл загального об'єму через летючість складових. Неочищену суміш об'єднували з додатковою порцією альдегіду, одержаного з 10 ммолей естеру за допомогою методики описаної вище і одержану суміш використовували без очищення. До суспензії гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі) у 25мл ТГФ додавали краплями т-бутил-Р,Р-диметилфосфоноацетат (3,0мл, 15 ммоль) більше 1 години таким чином, щоб виділення H₂ знаходилося під контролем. Після того, як додавання було завершено, швидко додавали краплями неочищений альдегід у толуолі (приблизно 20мл загального об'єму) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розділяли між Et₂O і насиченим водним NH₄Cl, фази виділяли, органічну фазу промивали розсоллом, сушили (MgSO₄) і концентрували. За допомогою флеш хроматографії залишку (0→3→5% EtOAc/гексани) одержували 1,0г (29%, дві стадії) ненасиченого естеру у вигляді блідо-жовтого масла: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,75 (м, 1H), 5,66 (м, 1H), 5,30 (м, 2H), 2,03-2,29 (м, 3H), 1,58 (д, J=6,1Гц, 3H), 1,41 (с, 9H), 0,91 (д, J=6,6Гц, 3H).

*Етиловий естер (S)-3-метил-гекс-4-анової кислоти одержували з (S)-транс-3-Пентен-2-олу [Liang, J.; Hoard, D. W.; Van Khau, V.; Martinelli, M. J.; Moher, E. D.; Moore, R. E.; Tius, M. A. J. Org. Chem., 1999, 64, 1459] за допомогою перегрупування Джонсона-Клайзена з триетилортоацетатом згідно з літературною методикою [Hill, R. K.; Soman, R.; Sawada, S., J. Org. Chem., 1972, 37, 3737].

трет-бутиловий естер (3R,5S)-3-[Бензил-(1-фенілетил)аміно]-5-метил-окт-6-анової кислоти. До розчину (S)-(-)-N-бензил-α-метилбензиламіну (0,60мл, 2,85 ммоль) у 9,0мл ТГФ при -78°C додавали швидко краплями н-бутиллітій (1,6М у гексанах, 1,6мл), одержуючи розчин глибокого рожевого кольору. Суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин, у той же час повільно краплями додавали трет-бутиловий естер (5S)-5-Метил-окта-2,6-дієнової кислоти (0,5г, 2,38 ммоль) у 1,0мл ТГФ, одержуючи блідо-коричневий колір, що темнішав більш ніж 3 години. Суміш перемішували 3 години при -78°C, потім гасили насиченим водним NH₄Cl. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі, потім розділяли між EtOAc і насиченим водним NH₄Cl. Фази концентрували і органічну фазу сушили (MgSO₄) і концентрували. За допомогою флеш хроматографії залишку (3→5% EtOAc/гексани) одержували 0,52г (52%) амінового естеру у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,34 (м, 2H), 7,20 (м, 8H), 5,27 (м, 2H), 3,74 (м, 1H), 3,72 (д, J=15,9Гц, 1H), 3,41 (д, J=14,9Гц, 1H), 3,27 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 1,98 (дд, J=3,7, 14,2Гц, 1 H), 1,81 (дд, J=9,3, 14,4Гц, 1 H), 1,54 (д, J=4,9Гц, 3H), 1,32 (с, 9H), 1,24 (д, J=7,1Гц, 3H), 0,99 (м, 2H), 0,74 (д, J=6,6Гц, 3H).

(3S,5R)-3-Аміно-5-метилоктанова кислота. До розчину трет-бутилового естеру (3R,5S)-3-[Бензил(1-фенілетил)аміно]-5-метил-окт-6-анової кислоти (0,92г, 2,18 ммоль) у 50мл MeOH додавали 20% Pd/C (0,20г) і суміш гідрували у шейкері Парра при 48 псі протягом 23 годин. Суміш фільтрували і концентрували. До неочищеного аміноестеру в 10мл CH₂Cl₂ додавали 1,0мл трифтороцтової кислоти і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували і залишок розчиняли у мінімальній кількості H₂O і завантажували до DOWEX-50WX8-100 іонообмінної смоли. Колонку елюювали H₂O до нейтрального показника лакмусу, потім продовжували елюювати 5% водним NH₄OH (100мл). Лужні фракції концентрували, одержуючи 0,25г (66%, дві стадії) амінокислоти у вигляді жовтуватої твердої речовини. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 3,41 (м, 1H), 2,36 (дд, J=5,1, 16,6Гц, 1H), 2,25 (дд, J=8,1,16,6Гц, 1H), 1,42 (м, 2H), 1,24 (м, 1H), 1,12 (м, 2H), 1,00 (м, 1H), 0,73 (д, J=6,4Гц, 3H), 0,68 (т, J=6,8Гц, 3H). НРМС: m/z 172,1 (M-1).

Приклад 9. 2-Амінометил-8-метилнонанова кислота.

Використовуючи методику аналогічну при одержанні 2-Амінометил-4,4,8-триметилнонанової кислоти, одержували 2-Амінометил-8-метилнонанову кислоту з 6-метил-1-гептанолу m/z 202,1 (M+).

2-Амінометил-4,8-диметилнонанова кислота

(R)-2,6-диметилгептан-1-ол: Ошурки магнію (2,04г, 84 ммоль) і кристал йоду суспендовали в 5мл ТГФ перед додаванням 1-бромо-3-метилбутану (0,3мл, чистий). Суміш нагрівали до утворення реагента Грігнарда. Залишок 1-бромо-3-метилбутану (8,63мл, 72 ммоль) розводили в ТГФ (60мл) і додавали краплями. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і охолоджували до -5°C. До суміші додавали краплями розчин хлориду міді (1,21г, 9ммоль) і LiCl (0,76г, 18ммоль) у ТГФ (50мл) підтримуючи температуру нижче 0°C. Одержану суміш перемішували протягом 20 хвилин і додавали краплями (R)-3-бромо-2-метилпропанол у ТГФ (20мл) при підтримуванні температури нижче 0°C. Суміш залишали для повільного нагрівання до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш гасили гідроксидом амонію і водою. Суміш розводили EtOAc і екстрагували 3x20мл EtOAc. Органічні шари промивали розсоллом, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Залишкове масло очищали за допомогою силікагелевої хроматографії (90/10 Гексан/EtOAc), одержуючи 2,67г (R)-2,6-диметилгептан-1-олу.

(R)-1-йодо-2,6-диметилгептан: До суміші трифенілфосфіну на носії (6,55г, 19,67 ммоль) у CH₂Cl₂ при 0°C додавали йод (4,99г, 19,67 ммоль) і імідазол (1,33г, 19,67 ммоль). Перед додаванням краплями (R)-2,6-диметилгептан-1-олу в CH₂Cl₂ (5мл) суміш нагрівали до кімнатної температури, перемішували протягом 1 години і охолоджували до 0°C. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години, у той же час її фільтрували через шар целіту і тверді речовини промивали CH₂Cl₂. Фільтрат концентрували і неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, одержуючи (R)-1-йодо-2,6-диметилгептан (2,44г).

трет-бутиловий естер (4R)-4,8-диметилнонаної кислоти: До діізопропілового аміну (0,827мл, 5,9ммоль) у ТГФ (8мл) при -78°C додавали nBuLi (2,65мл 2,6М розчин у пентані). Розчин перемішували протягом 30 хвилин при -78°C, після чого додавали трет-бутилацетат (0,8мл, 5,9 ммоль). Суміш перемішували при -78°C протягом 2 годин і потім додавали (R)-1-йодо-2,6-диметилгептан (0,3г, 1,18 ммоль) і HMPA (1,5мл) у ТГФ (1мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C і залишали повільно нагріватися до кімнатної температури протягом ночі, потім нагрівали до 35°C, для доведення реакції до завершення. Реакцію зупиняли додаванням хлориду амонію (насиченого водного розчину) і суміш екстрагували EtOAc (2x10мл). Органічні шари об'єднували, промивали водою, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Хроматографією на силікагелі (98/2 гексан/EtOAc) одержували 0,25г трет-бутилового естеру (4R)-4,8-диметилнонаної кислоти.

(4R)-4,8-диметилнонаної кислота: трет-бутиловий естер (4R)-4,8-диметилнонаної кислоти в 25мл CH₂Cl₂ при 0°C обробляли TFA (6мл). Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і збовтували протягом ночі. Розчинник вилучали у ротарному випаровувачі і суміш очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (95/5 гексан/EtOAc), одержуючи 0,962г (4R)-4,8-диметилнонаної кислоти, m/z 185 (M-).

3-(4R,8-Диметилнонаноїл)-4(S)-метил-5(R)-фенілоксазолідин-2-он. Використовуючи методику аналогічну при одержанні (4R,5S)-4-Метил-3-(R)-4-метилгептаноїл)-5-оксазолідин-2-ону одержували 3-(4R,8-Диметилнонаноїл)-4(S)-метил-5(R)-фенілоксазолідин-2-он (1,35г) m/z 346,5 (M+).

Бензиловий естер [4R,8-диметил-2R-(4R-метил-2-оксо-5R-фенілоксазолідин-3-карбоніл)ноніл]карбамінової кислоти: До розчину 3-(4R,8-Диметилнонаноїл)-4(S)-метил-5(R)-фенілоксазолідин-2-ону (1,05г, 3,04 ммоль) у CH₂Cl₂ (12мл) і TiCl₄ (3,04мл 1 М розчин у CH₂Cl₂) додавали діізопропілетиламін (0,55мл, 3,19 ммоль) при -20°C. Перед додаванням розчину N-метоксиметилбензилкарбамату (0,652г, 3,34 ммоль) у CH₂Cl₂ (3,5мл) і TiCl₄ (3,34мл), одержаний розчин темно-червоного кольору перемішували при -20°C протягом 30 хвилин. Суміш перемішували при 0°C протягом 4 годин. Реакцію зупиняли додаванням насиченого водного розчину хлориду амонію. Суміш екстрагували CH₂Cl₂ (3x15мл). Органічні шари об'єднували і промивали 1 N HCl і нейтралізували NaOH, після чого промивали розсоллом. Органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували й очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (95/5 гексан/EtOAc), одержуючи 0,555г бензилового естеру [4R,8-Диметил-2R-(4R-метил-2-оксо-5R-фенілоксазолідин-3-карбоніл)ноніл]карбамінової кислоти.

2(R)-(Бензилоксикарбоніламінометил)-4(R),8-диметилнонаної кислота: Використовуючи методику аналогічну при одержанні трет-бутилового естеру (S)-2-((R)-2-Метил-пентил)сукцинової кислоти одержували 0,198г 2(R)-(Бензилоксикарбоніламінометил)-4(R),8-диметилнонаної кислоти.

2-амінометил-4(R),8-диметилнонаної кислота:

2(R)-(Бензилоксикарбоніламіно-метил)-4(R),8-диметилнонаної кислоту (0,148г, 0,566ммоль) обробляли воднем у присутності 20% pd/C, одержуючи 0,082г 2-амінометил-4(R),8-диметилнонаної кислоти після фільтрування й очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (85/15 CH₂Cl₂/MeOH). m/z 216,3 (M+).

Приклад 10. 2-Амінометил-4,4,8-триметилнонаної кислота.

Метилловий естер 2,2,6-триметилгептаної кислоти: До діізопропіламіну (1,54мл, 11,03 ммоль) у ТГФ (22мл) при -78°C додавали nBuLi (6,89мл 1,6 М розчин у гексані). Розчин перемішували протягом 30 хвилин при -78°C, після чого додавали метилізобутират (0,97мл, 8,48ммоль). Суміш перемішували при -78°C протягом 2 годин і потім додавали 1-йодо-4-метилпентан (1,8г, 8,48 ммоль) і DMPU (0,55мл, 4,24 ммоль) у ТГФ (6мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C і залишали повільно нагріватися до кімнатної температури більш ніж 16 годин. Реакцію зупиняли додаванням хлориду амонію (насиченого водного розчину) і суміш екстрагували EtOAc (2x10мл). Органічні шари об'єднували, промивали водою, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Хроматографією на силікагелі (99/1 гексан/EtOAc) одержували 1,57г метилового естеру 2,2,6-триметилгептаної кислоти.

2,2,6-триметилгептан-1-ол: метиловий естер 2,2,6-триметилгептаної кислоти (1,97г, 10,6 ммоль) переносили у толуол (65мл) і охолоджували до -78°C. Додавали краплями DiBALH (12,7мл 1N розчину у толуолі). Через 45 хвилин додавали 1,5мл DiBALH. Через 2 години реакцію зупиняли додаванням 15мл MeOH

при -78°C. Перед додаванням 10мл 1 N HCl суміш нагрівали до кімнатної температури і потім охолоджували знову до -78°C. Суміш екстрагували EtOAc (3x15мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Залишкове масло очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (95/5 Гексан/EtOAc), одержуючи 2,2,6-триметилгептан-1-ол (0,88г). m/z 159 (M+).

2,2,6-Триметилгептанал: Хлорохромат піридину (PCC, 4,17г, 19,4 ммоль) об'єднували з нейтральним оксидом алюмінію (14,6г) у CH₂Cl₂ і перемішували при кімнатній температурі протягом 15хв. Спирт розводили у CH₂Cl₂ і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин фільтрували через шар силікогелю і тверді речовини промивали CH₂Cl₂. Фільтрат випаровували до одержання 1,05г m/z 157 (M+).

2,2,6-Триметилгептаналу, використовували без подальшого очищення.

Бензиловий естер 2-Ціано-4,4,8-триметил-нон-2-анової кислоти: До суміші 2,2,6-триметилгептаналу (1,05г, 6,73 ммоль), піперидину (0,19мл, 2,01 ммоль) і бензилціаноацетату (1,29г, 7,4 ммоль) у толуолі (50мл) додавали льодяну оцтову кислоту (0,72г, 12,1ммоль). Колбу споряджали Dean-Stark уловлювачем і суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 18. Суміш охолоджували, обробляли розведеною HCl і шари виділяли.

Органічні шари промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, після цього розсолем і сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Одержане масло очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (98/2 гексан/EtOAc), одержуючи 1,3г бензинового естеру 2-ціано-4,4,8-триметил-нон-2-еноїс кислоти m/z 314 (M+).

2-амінометил-4,4,8-триметилнонанова кислота: Бензиловий естер 2-Ціано-4,4,8-триметилнон-2-анової кислоти (1,3г, 4,14 ммоль) у ТГФ (50мл) обробляли воднем у присутності 20% Pd/C, одержуючи суміш ціанату кислоти і метилового естеру ціанату. Суміш очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, одержуючи 278мг 80105x41-1-2. Потім кислоту обробляли воднем у присутності Ni Ренея у MeOH/NH₄OH, одержуючи 0,16г 2-амінометил-4,4,8-триметилнонанової кислоти, m/z 230,3 (M+).

Приклад 11. 2-Амінометил-4-етилгексанова кислота.

Використовуючи методику аналогічну при одержанні 2-Амінометил-4,4,8-триметилнонанової кислоти, одержували 2-Амінометил-4-етилгексанову кислоту з 2-етилгексаналу. m/z 202,1 (M+).

Приклад 12. 2-Амінометил-4-етил-8-метилнонанова кислота.

Використовуючи методику аналогічну при одержанні 2-Амінометил-4,4,8-триметилнонанової кислоти, одержували 2-Амінометил-8-метилнонаноову кислоту з 2,6-ди-т-бутил-4-метилфенілциклопропілкарбоксилату. m/z 230,2 (M+).

Приклад 13. 3-Аміно-2-[1-(4-метилпентил)циклопропілметил]пропіонова кислота.

Використовуючи методику аналогічну при одержанні 2-Амінометил-4,4,8-триметилнонанової кислот, одержували 2-Амінометил-8-метилнонаноову кислоту з 2,6-ди-т-бутил-4-метилфенілциклопропілкарбоксилату. m/z 228,2 (M+).

Приклад 14. 2-Амінометил-4-етилгексанова кислота.

Використовуючи методику аналогічну при одержанні 2-амінометил-4, 8-диметилнонанової кислоти, одержували 2-амінометил-4-етилгексанову кислоту з 4-етилгексанової кислоти, m/z 174,1.

Приклад 15. 3(S)-Аміно-3,5-диметилгептанова кислота.

(1,3-диметил-пентиліден)амід 2-Метилпропан-2(S)-сульфінової кислоти: Розчин (S)-(-)-2-метил-2-пропансульфонаміду (500мг, 4,1ммоль), 4-метил-2-гексанону (470мг, 4,1ммоль) і етоксиду титану (IV) (1,7мл, 8,3 ммоль) нагрівали при кип'ятінні протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в 20мл розсолу при швидкому перемішуванні. Одержаний розчин, фільтрували крізь целіт і органічний шар виділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом (2x20мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували. Одержане масло очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (25% EtOAc у гексані), одержуючи 575мг (1,3-диметил-пентиліден)аміду 2-Метилпропан-2(S)-сульфінової кислоти у вигляді жовтого масла.

Метилловий естер 3,5-Диметил-3-(2-метилпропан-2(S)-сульфініламіно)гептанової кислоти: До розчину біс(триметилсіліл)аміду літію при температурі -78°C (5,1мл 1M розчину у ТГФ) у ТГФ (6мл) додавали краплями метилацетат (0,41мл, 5,1 ммоль). Після перемішування протягом 20 хвилин, додавали краплями розчин триізопропоксиду хлориду титану (2,5мл, 10 ммоль) у ТГФ (3мл). Через 1 годину додавали краплями при -78°C (1,3-диметилпентиліден)амід 2-Метилпропан-2(S)-сульфінової кислоти (560мг, 2,6ммоль) у ТГФ (3мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 5 годин і потім гасили додаванням 10мл розчину хлориду амонію і нагрівали до кімнатної температури. Суміш розводили 10мл води і фільтрували. Водний шар екстрагували етилацетатом (2x20мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували. Одержане масло очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (30% EtOAc у гексані), одержуючи 360мг метилового естеру 3,5-Диметил-3-(2-метилпропан-2(S)-сульфініламіно)гептанової кислоти.

3(S)-Аміно-3,5-диметилгептанова кислота: Метилловий естер 3,5-Диметил-3-(2-метилпропан-2(S)-сульфініламіно)гептанової кислоти (360мг, 1,2ммоль) розчиняли у 6 N HCl (2мл) і діоксані (2мл) і нагрівали при 100°C протягом 6 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою і екстрагували EtOAc (15мл). Органічні шари очищали за допомогою іонообмінної хроматографії, одержуючи 3(S)-Аміно-3,5-диметилгептанової кислоти (270мг) і потім повторно очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (70:25:5 °CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), одержуючи 203мг 3(S)-Аміно-3,5-диметилгептанової кислоти у вигляді твердої білої речовини, m/z 174 (C₉H₁₉NO₂+H).

Приклад 16. 3(S)-Аміно-3,5-диметилнонанова кислота.

Використовуючи методику аналогічну при одержанні 3(S)-Аміно-3,5-диметилгептанової кислоти, одержували 3(S)-Аміно-3,5-диметилнонаноову кислоту, m/z 202,1 (C₁₁H₂₃NO₂+H).

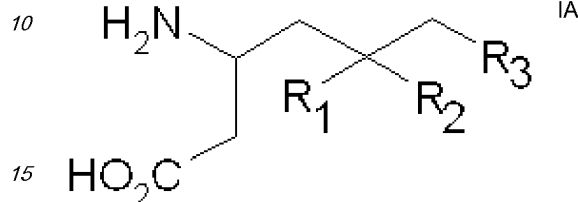
Приклад 17. 3(S)-Аміно-3,5-диметилгептанова кислота.

Використовуючи методику аналогічну при одержанні 3(S)-Аміно-3,5-диметилгептанової кислоти, одержували 3(S)-Аміно-3,5-диметилнонанову кислоту, m/z 188,1 (C₁₀H₂₁NO₂+H).

5

Формула винаходу

1. Сполука формули



або її фармацевтично прийнятна сіль,

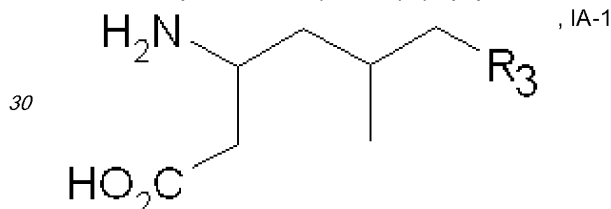
в якій R₁ є воднем або (C₁-C₃)алкілом, необов'язково заміщеним від одного до п'яти разів атомами фтору;

R₂ є воднем або (C₁-C₃)алкілом, необов'язково заміщеним від одного до п'яти разів атомами фтору; і

R₃ є (C₁-C₆)алкілом, (C₃-C₆)циклоалкілом, (C₃-C₆)циклоалкіл(C₁-C₃)алкілом, фенілом, феніл(C₁-C₃)алкілом або феніл-N(H)-, де кожен алкіл є необов'язково заміщеним від одного до п'яти разів атомами фтору, і де кожен феніл є необов'язково заміщеним від одного до трьох замісників, що незалежно вибирають з хлору, фтору, аміно, нітро, ціано, (C₁-C₃)алкіламіно, (C₁-C₃)алкілу, необов'язково заміщеного від одного до трьох разів атомами фтору, і (C₁-C₃)алкокси, необов'язково заміщеного від одного до трьох разів атомами фтору;

за умови, що, коли R₁ є воднем, R₂ є не воднем.

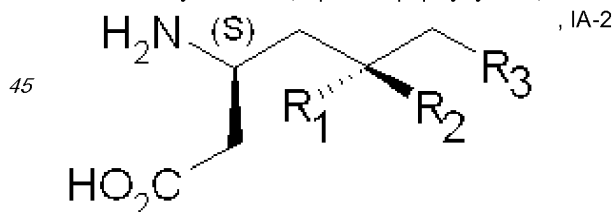
2. Сполука за п. 1, що має формулу IA-1



або її фармацевтично прийнятна сіль,

в якій R₃ є (C₁-C₆)алкілом, (C₃-C₆)циклоалкілом, (C₃-C₆)циклоалкіл(C₁-C₃)алкілом, фенілом, феніл(C₁-C₃)алкілом або феніл-N(H)-, де кожен алкіл є необов'язково заміщеним від одного до п'яти разів атомами фтору, і де кожен феніл є необов'язково заміщеним від одного до трьох замісників, що незалежно вибирають з хлору, фтору, аміно, нітро, ціано, (C₁-C₃)алкіламіно, (C₁-C₃)алкілу, необов'язково заміщеного від одного до трьох разів атомами фтору, і (C₁-C₃)алкокси, необов'язково заміщеного від одного до трьох разів атомами фтору.

3. Сполука за п. 1, що має формулу IA-2,



або її фармацевтично прийнятна сіль,

в якій R₁ є воднем або (C₁-C₃)алкілом, необов'язково заміщеним від одного до п'яти разів атомами фтору;

R₂ є воднем або (C₁-C₃)алкілом, необов'язково заміщеним від одного до п'яти разів атомами фтору; і

R₃ є (C₁-C₆)алкілом, (C₃-C₆)циклоалкілом, (C₃-C₆)циклоалкіл(C₁-C₃)алкілом, фенілом, феніл(C₁-C₃)алкілом або феніл-N(H)-, де кожен алкіл є необов'язково заміщеним від одного до п'яти разів атомами фтору, і де кожен феніл є необов'язково заміщеним від одного до трьох замісників, що незалежно вибирають з хлору, фтору, аміно, нітро, ціано, (C₁-C₃)алкіламіно, (C₁-C₃)алкілу, необов'язково заміщеного від одного до трьох разів атомами фтору, і (C₁-C₃)алкокси, необов'язково заміщеного від одного до трьох разів атомами фтору;

за умови, що, коли R₁ є воднем, R₂ є не воднем.

4. Сполука, що вибирають з наступних сполук і їх фармацевтично прийнятних солей:

3-аміно-5-метилгептанової кислоти;

3-аміно-5-метилоктанової кислоти;

3-аміно-5-метилнонанової кислоти;

(3S,5R)-3-аміно-5-метилгептанової кислоти;

(3S,5R)-3-аміно-5-метилоктанової кислоти;

(3S,5R)-3-аміно-5-метилнонанової кислоти;

3-аміно-7-циклопентил-5-метилгептанової кислоти;
3-аміно-7-циклогексил-5-метилгептанової кислоти;
(3S,5R)-3-аміно-7-циклопентил-5-метилгептанової кислоти;
(3S,5R)-3-аміно-7-циклогексил-5-метилгептанової кислоти;
3-аміно-5-метил-7-фенілгептанової кислоти;
3-аміно-5-метил-7-(2,4-дифторфеніл)гептанової кислоти;
3-аміно-8-(2,3-дифторфеніл)-5-метилоктанової кислоти;
3-аміно-8-(2,4-дифторфеніл)-5-метилоктанової кислоти.

5. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки відповідно до будь-якого з пп. 1, 2, 3 і 4 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій.

6. Сполука, яку вибирають з 3-аміно-5-метилоктанової кислоти і її фармацевтично прийнятних солей.

7. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки відповідно до п. 6 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій.

8. Сполука, яку вибирають з (3S,5R)-3-аміно-5-метилоктанової кислоти і її фармацевтично прийнятних солей.

9. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки відповідно до п. 8 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій.

10. Спосіб лікування розладу або стану, вибраних з епілепсії, нападів непритомності, фіброміалгії, гіпокінезії, черепно-мозкових розладів, відчуття жару в клімактеричний період, есенціального тремору, хімічних залежностей і схильностей (наприклад, залежностей від або схильностей до алкоголю, амфетамінів або амфетаміноподібних речовин, кофеїну, гашишу, кокаїну, героїну, речовин, які викликають галюцинації, тютюну, інгаляційних препаратів і аерозолів, нікотину, опіоїдів, похідних фенілгліциду, седативних засобів, снодійних засобів, бензодіазепінів і інших транквілізаторів), і симптомів відміни, пов'язаних з такими залежностями або схильностями, поведінням, що захоплює, таким як азартна гра; мігрені, спастичності, артриту, синдрому подразненого кишечника (СПК), хронічного болю, гострого болю, невропатичного болю, болю, викликаного спазмом судин головного мозку, запальних розладів, включаючи ревматоїдний артрит, остеоартрит, псоріаз, діурезу, предменструального синдрому, предменструального дисфоричного розладу, дзвеніння у вухах і шлункового розладу, що включає введення ссавцеві, що потребує такого лікування, сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно з будь-яким з пунктів 1 - 4 в кількості, що є ефективною при лікуванні розладу або стану.

11. Спосіб лікування розладу або стану, вибраних із групи, що включає делірій, деменцію і амнестичні і інші когнітивні або нейродегенеративні розлади, такі як хвороба Паркінсона (ХП), хвороба Хантінгтона (ХХ), хвороба Альцгеймера, стареча деменція, деменція Альцгеймерового типу, розлади пам'яті, васкулярна деменція і інші деменції, включаючи обумовлені ВІЛ-захворюванням, травмою голови, хворобою Паркінсона, хворобою Хантінгтона, хворобою Піка, хворобою Крейтцфельда-Якоба або внаслідок різної етіології; розлади руху, такі як акінез, дискінезію, включаючи спадкові пароксизмальні дискінезії, судоми, синдром Тоуретта, синдром Скотта, синдром прогресуючого супрануклеарного паралічу (PALSYS) і акінетико-ригідний синдром; екстрапірамідні розлади руху, такі як розлади руху, викликані медикаментами, наприклад, Паркінсонізм, викликаний нейролептиками, нейролептичний злоякісний синдром, гостра дистонія, викликана нейролептиками, гостра акатизія, викликана нейролептиками, тардивна дискінезія, викликана нейролептиками, і постуральний тремор, викликаний медикаментами; синдром Дауна; демієлінізуючі захворювання, такі як розсіяний склероз (РС) і аміололатеральний склероз (АЛС), периферійна невропатія, наприклад діабетична, і невропатія, індукована хіміотерапією, і постгерпетична невралгія, тройнична невралгія, сегментальна або міжреберна невралгія й інші невралгії; і мозкові судинні розлади, обумовлені гострим або хронічним цереброваскулярним пошкодженням, таким як церебральний інфаркт, субарахноїдальний крововилив або набряк мозку, що включає введення ссавцеві, що потребує такого лікування, сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно з будь-яким з пунктів 1 - 4 в кількості, що є ефективною при лікуванні розладу або стану.

12. Спосіб лікування розладу або стану, вибраних із групи, що включає розлади сну, включаючи інсомнію, безсоння, що обумовлене ліками, розлади швидкого сну, гіперсомнію, нарколепсію, розлади циклу пробудження, синдроми асфіксії під час сну, парасомнію і розлади сну, пов'язані зі змінною роботою і ненормованим робочим днем, що включає введення ссавцеві, що потребує такого лікування, сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно з будь-яким з пунктів 1 - 4 в кількості, що є ефективною при лікуванні розладу або стану.

13. Спосіб лікування розладу або стану, вибраних із групи, що включає розлади настрою, такі як депресія або, особливо, депресивні розлади, наприклад, окремі епізодичні або рекурентні головні депресивні розлади, дистимічні розлади, депресивний невроз і невропатичну депресію, меланхолічну депресію, включаючи анорексію, втрату ваги, безсоння, раннє пробудження вранці і психомоторну затримку, нетипову депресію або реактивну депресію, включаючи збільшений апетит, гіперсомнію, психомоторне збудження або дратівливість, сезонні емоційні розлади і педіатричну депресію; або біполярні розлади або маніакальну депресію, наприклад, біполярний розлад I, біполярний розлад II і циклотимічні розлади; поведінкові розлади і деструктивний поведінковий розлад; тривожні розлади, такі як розлади панічного типу з або без агорафобії, агорафобія при відсутності розладів панічного типу в анамнезі, специфічних фобій, наприклад, фобії специфічних тварин, соціального страху, соціальної фобії, obsесивно-компульсивного розладу, стресових розладів, включаючи післятравматичний стресовий розлад і гострий стресовий розлад і узагальнені тривожні розлади; розлад пограничного стану особистості; шизофренію й інші психотичні розлади, наприклад, шизофреноподібні розлади, шизоафективні розлади, маревні розлади, короточасні психотичні розлади, змішані психотичні розлади, психотичні розлади з мареннями або галюцинаціями, епізодична психотична тривога, тривога, пов'язана з

психозом, психотичні розлади настрою, такі як серйозна глибока депресія; розлади настрою, пов'язані з психотичними розладами, такими як гостра манія й депресія, пов'язані з біполярним розладом, розлади настрою, обумовлені шизофренією; поведінкові розлади, обумовлені затримкою психічного розвитку, аутистичні розлади і поведінковий розлад, що включає введення ссавцеві, що потребує такого лікування, сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно з будь-яким з пунктів 1 – 4 в кількості, що є ефективною при лікуванні розладу або стану.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 13, 27.08.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A 8 0 1 1 6 C 2

U A 8 0 1 1 6 C 2