



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 910**

51 Int. Cl.:
C07C 229/08 (2006.01)
C07C 229/28 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03706831 .9**
96 Fecha de presentación : **17.03.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1492761**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2005**

54 Título: **Aminoácidos con afinidad por la proteína alfa-2-delta.**

30 Prioridad: **28.03.2002 US 368413 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.11.2009

73 Titular/es: **Warner-Lambert Company L.L.C.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

72 Inventor/es: **Barta, Nancy Sue;**
Schwarz, Jacob Bradley;
Thorpe, Andrew John y
Wustrow, David Juergen

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 327 910 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aminoácidos con afinidad por la proteína alfa-2-delta.

5 **Antecedentes de la invención**

Esta invención se refiere a ciertos β -aminoácidos que se unen a la subunidad alfa-2-delta ($\alpha 2\delta$) de un canal de calcio. Estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos psiquiátricos, del dolor y otros.

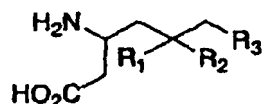
10 El documento WO 98/40055 describe compuestos que tienen un sustituyente (R^d) en el carbono alfa con respecto al extremo carboxilo del compuesto.

15 El documento WO 01/88101 describe compuestos que tienen un grupo propan-1,3-difilo sustituido que une los restos carboxilo y amino.

Sumario de la invención

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula IA:

20



25

IA

en la que

30

R_1 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor;

R_2 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor; y

35 R_3 es alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquil (C_3-C_8)alquilo (C_1-C_3), fenilo, fenilalquilo (C_1-C_3), piridilo, piridilalquilo (C_1-C_3), fenil-N(H)- o piridil-N(H)-, en las que cada uno de los restos alquilo anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y en las que el citado fenilo y el citado piridilo y los restos fenilo y piridilo del citado fenilalquilo (C_1-C_3) y el citado piridilalquilo (C_1-C_3), respectivamente, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con

40

40 cero a dos sustituyentes independientemente seleccionados de cloro, flúor, amino, nitro, ciano, alquil (C_1-C_3)amino, alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor;

45 con la condición de que cuando R_1 es hidrógeno R_2 no es hidrógeno;

45

y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

50 Las realizaciones específicas de esta invención incluyen los siguientes compuestos de fórmula IA y sus sales farmacéuticamente aceptables:

Ácido 3-amino-5,8-dimetilnonanoico;

55

ácido 3-amino-5,5,7-trimetiloctanoico;

ácido 3-amino-5,5,8-trimetilnonanoico;

ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-5,8-dimetilnonanoico;

60

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5,8-dimetilnonanoico;

ácido (3*S*)-3-amino-5,5,7-trimetiloctanoico;

65

ácido (3*S*)-3-amino-5,5,8-trimetilnonanoico; y

ácido (3*S*)-3-amino-5,5,9-trimetildecanoico.

ES 2 327 910 T3

Otros ejemplos de realizaciones específicas de esta invención son los siguientes compuestos de fórmula IA y sus sales farmacéuticamente aceptables:

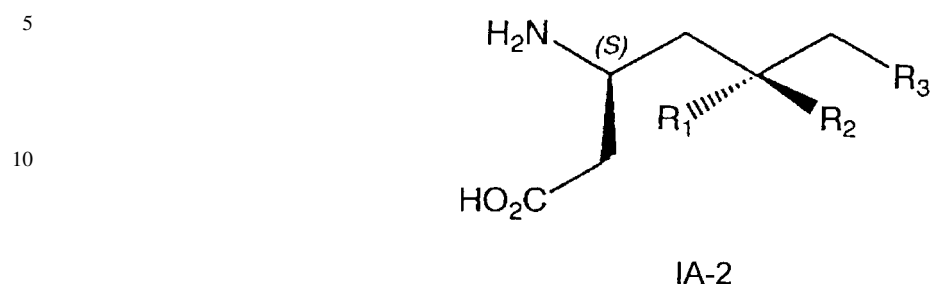
- 5 ácido 3-amino-7-ciclopropil-5-metilheptanoico;
ácido 3-amino-7-ciclobutil-5-metilheptanoico;
ácido 3-amino-7-ciclopentil-5-metilheptanoico;
10 ácido 3-amino-7-ciclohexil-5-metilheptanoico;
ácido 3-amino-8-ciclopropil-5-metiloctanoico;
ácido 3-amino-8-ciclobutil-5-metiloctanoico;
15 ácido 3-amino-8-ciclopentil-5-metiloctanoico;
ácido 3-amino-8-ciclohexil-5-metiloctanoico;
20 ácido 3-amino-7-ciclopropil-5,5-dimetilheptanoico;
ácido 3-amino-7-ciclobutil-5,5-dimetilheptanoico;
ácido 3-amino-7-ciclopentil-5,5-dimetilheptanoico;
25 ácido 3-amino-7-ciclohexil-5,5-dimetilheptanoico;
ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-7-ciclopropil-5-metilheptanoico;
30 ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-7-ciclobutil-5-metilheptanoico;
ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-7-ciclopentil-5-metilheptanoico;
ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-7-ciclohexil-5-metilheptanoico;
35 ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-ciclopropil-5-metiloctanoico;
ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-ciclobutil-5-metiloctanoico;
40 ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-ciclopentil-5-metiloctanoico;
ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-ciclohexil-5-metiloctanoico;
ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-7-ciclopropil-5-metilheptanoico;
45 ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-7-ciclobutil-5-metilheptanoico;
ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-7-ciclopentil-5-metilheptanoico;
50 ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-7-ciclohexil-5-metilheptanoico;
ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-ciclopropil-5-metiloctanoico;
ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-ciclobutil-5-metiloctanoico;
55 ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-ciclopentil-5-metiloctanoico;
ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-ciclohexil-5-metiloctanoico;
60 ácido (3*S*)-3-amino-7-ciclopropil-5,5-dimetilheptanoico;
ácido (3*S*)-3-amino-7-ciclobutil-5,5-dimetilheptanoico;
ácido (3*S*)-3-amino-7-ciclopentil-5,5-dimetilheptanoico; y
65 ácido (3*S*)-3-amino-7-ciclohexil-5,5-dimetilheptanoico.

ES 2 327 910 T3

- ácido 3-amino-5-metil-8-*p*-toliloctanoico;
ácido 3-amino-5-metil-8-*p*-toliloctanoico;
- 5 ácido 3-amino-8-(2,3-difluorofenil)-5-metiloctanoico;
ácido 3-amino-8-(2,4-difluorofenil)-5-metiloctanoico;
ácido 3-amino-8-(2,5-difluorofenil)-5-metiloctanoico;
- 10 ácido 3-amino-8-(2,6-difluorofenil)-5-metiloctanoico;
ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-8-feniloctanoico;
- 15 ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-5-metil-8-feniloctanoico;
ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-(2-fluorofenil)-5-metiloctanoico;
ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-(2-fluorofenil)-5-metiloctanoico;
- 20 ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-(3-fluorofenil)-5-metiloctanoico;
ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-(3-fluorofenil)-5-metiloctanoico;
- 25 ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-(4-fluorofenil)-5-metiloctanoico;
ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-(4-fluorofenil)-6-metiloctanoico;
ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-(2-trifluorofenil)-5-metiloctanoico;
- 30 ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-(2-trifluorofenil)-5-metiloctanoico;
ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-(3-trifluorofenil)-5-metiloctanoico;
- 35 ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-(3-trifluorofenil)-5-metiloctanoico;
ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-(4-trifluorofenil)-5-metiloctanoico;
ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-(4-trifluorofenil)-5-metiloctanoico;
- 40 ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-8-*o*-toliloctanoico;
ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-5-metil-8-*o*-toliloctanoico;
- 45 ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-8-*m*-toliloctanoico;
ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-5-metil-8-*m*-toliloctanoico;
ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-8-*p*-toliloctanoico;
- 50 ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-5-metil-8-*p*-toliloctanoico;
ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-(2,3-difluorofenil)-5-metiloctanoico;
- 55 ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-(2,3-difluorofenil)-5-metiloctanoico;
ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-(2,4-difluorofenil)-5-metiloctanoico;
ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-(2,4-difluorofenil)-5-metiloctanoico;
- 60 ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-(2,5-difluorofenil)-5-metiloctanoico;
ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-(2,5-difluorofenil)-5-metiloctanoico;
- 65 ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-(2,6-difluorofenil)-5-metiloctanoico; y
ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-(2,6-difluorofenil)-5-metiloctanoico.

ES 2 327 910 T3

Los compuestos preferidos de esta invención incluyen los de fórmula IA-2



en la que R_1 , R_2 y R_3 se definen como para la fórmula I anterior.

20 Son ejemplos de compuestos más preferidos de esta invención los compuestos de fórmula IA-2 en la que R_1 es hidrógeno, R_2 es metilo y R_3 se define como para la fórmula I anterior.

25 Son ejemplos de realizaciones específicas de esta invención los siguientes compuestos de fórmula IA-2 y sus sales farmacéuticamente aceptables:

Ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilheptanoico;

30 ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico; y

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilnonanoico.

35 Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula IA, IA-1 o IA-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Esta invención se refiere también al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz compuesto de la fórmula IA, IA-1 o IA-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratar un trastorno o afección que se selecciona de epilepsia, desmayos, fibromialgia, hipocinesia, trastornos craneales, sofocos, temblor esencial, dependencias y adicciones a sustancias químicas (por ejemplo dependencias o adicciones a alcohol, anfetaminas (o sustancias de tipo anfetamina), cafeína, cannabis, cocaína, heroína, alucinógenos, tabaco, inhalantes y propelentes de aerosoles, nicotina, opiáceos, derivados de fenilglicidina, sedantes, hipnóticos, benzodiacepinas y

45 otros ansiolíticos), y síntomas de abstinencia asociados a dichas dependencias o adicciones, comportamientos adictivos tales como ludopatía; migraña, espasmos, artritis, síndrome del intestino irritable (SII), dolor crónico, dolor agudo, dolor neuropático, cefalea vascular, cefalea sinusal, trastornos inflamatorios (por ejemplo artritis reumatoide, artrosis, psoriasis), diuresis, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, tinnitus y lesión gástrica en un mamífero, incluyendo un ser humano.

50 La presente invención cubre también la preparación de un medicamento para tratar los trastornos neurodegenerativos denominados lesión cerebral aguda. Estos incluyen, pero sin limitación: apoplejía, traumatismo craneal y asfixia.

55 La apoplejía designa un trastorno vascular cerebral y puede designarse también como un incidente vascular cerebral (IVC), e incluye apoplejía tromboembólica aguda. La apoplejía incluye tanto isquemia focal como global. Además, se incluyen ataques isquémicos cerebrales transitorios y otros problemas vasculares cerebrales acompañados de isquemia cerebral, tales como los que aparecen en pacientes que experimentan endarterectomía carotídea u otros procedimientos quirúrgicos cerebrovasculares o vasculares, o procedimientos vasculares de diagnóstico incluyendo angiografía cerebral y similares.

60 Los compuestos de fórmulas IA, IA-1 y IA-2 son también útiles en el tratamiento de traumatismo craneal, traumatismo de la médula espinal o lesión por anoxia general, hipoxia, hipoglucemia, hipotensión así como lesiones similares observadas durante procedimientos de embolia, hiperfusión e hipoxia. Son también útiles para prevenir lesiones neuronales que aparecen durante la cirugía de bypass cardíaco, en incidentes de hemorragia intracraneal, en asfixia perinatal, en parada cardíaca y en estado epiléptico.

65 Esta invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula IA, IA-1 o IA-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratar un trastorno o afección que se selecciona

del grupo constituido por delirio, demencia y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington (EH), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia de tipo Alzheimer, trastornos de memoria, demencia vascular y otras demencias, por ejemplo debidas a enfermedad por VIH, traumatismo craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o debidas a múltiples etiologías; trastornos de movimiento tales como acinesias, discinesias, incluyendo discinesias paroxísmicas familiares, espasmos, síndrome de La Tourette, síndrome de Scott, PARÁLISIS y síndrome acinético rígido; trastornos extrapiramidales del movimiento tales como trastornos de movimiento inducidos por medicación, por ejemplo parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome neuroleptico maligno, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, discinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicamentos; síndrome de Down; enfermedades desmielinizantes tales como esclerosis múltiple (EM) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA), neuropatía periférica, por ejemplo neuropatía diabética e inducida por quimioterapia, y neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuralgia segmental o intercostal y otras neuralgias; y trastornos vasculares cerebrales debidos a lesión cerebrovascular aguda o crónica tal como infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea o edema cerebral en un mamífero, incluyendo un ser humano.

Dolor designa dolor agudo así como crónico. El dolor agudo es habitualmente de corta duración, y está asociado a la hiperactividad del sistema nervioso simpático. Son ejemplos dolor postoperatorio y alodinia. El dolor crónico se define habitualmente como dolor que persiste de 3 a 6 meses, e incluye dolor somatogéno y dolor psicogéno. Otro dolor es el nociceptivo.

Los ejemplos de los tipos de dolor que pueden tratarse con los compuestos de fórmulas IA, IA-1 y IA-2 de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen dolor resultante de lesión de tejido blando y periférica, tal como traumatismo agudo, dolor asociado a artrosis y artritis reumatoide, dolor musculoesquelético, tal como el dolor experimentado después de traumatismo; dolor medular, dolor dental, síndromes de dolor miofascial, dolor por episiotomía y dolor resultante de quemaduras; dolor profundo y visceral, tal como dolor cardiaco, dolor muscular, dolor ocular, dolor orofacial, por ejemplo odontalgia, dolor abdominal, dolor ginecológico, por ejemplo dismenorrea, dolor de parto y dolor asociado a endometriosis; dolor asociado a la lesión de nervios y raíces, tal como el dolor asociado a trastornos nerviosos periféricos, por ejemplo pinzamiento nervioso y avulsiones del plexo braquial, amputación, neuropatías periféricas, tic doloroso, dolor facial atípico, dolor de la raíz nerviosa, neuralgia del trigémino, dolor lumbar neuropático, dolor neuropático relacionado con el VIH, dolor neuropático relacionado con el cáncer, dolor neuropático diabético y aracnoiditis; dolor neuropático y no neuropático asociado a carcinoma, a menudo designado como dolor del cáncer; dolor del sistema nervioso central, tal como dolor debido a lesión de la médula espinal o del tronco encefálico; dolor lumbar; ciática; dolor del miembro fantasma, dolor de cabeza, incluyendo migraña y otros dolores de cabeza vasculares, dolor de cabeza tensional agudo o crónico, cefalea en racimos, dolor temporomandibular y dolor sinusal maxilar; dolor resultante de espondilitis anquilosante y gota; dolor causado por un aumento de las contracciones de la vejiga; dolor postoperatorio; dolor en cicatrices; y dolor crónico no neuropático tal como dolor asociado a fibromialgia, VIH, artritis reumatoide y artrosis, artralgia y mialgia, esguinces, distensiones musculares y traumatismos tales como fracturas óseas; y dolor postquirúrgico.

Aún otro dolor está causado por la lesión o infección de nervios sensoriales periféricos. Incluye, pero sin limitación, dolor por traumatismo nervioso periférico, infección por herpesvirus, diabetes mellitus, fibromialgia, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de miembro y vasculitis. El dolor neuropático está causado también por una lesión nerviosa por alcoholismo crónico, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia o deficiencias vitamínicas. El dolor neuropático incluye, pero sin limitación, el dolor causado por una lesión nerviosa tal como, por ejemplo, el dolor que padecen los diabéticos.

El dolor psicogéno es el que aparece sin un origen orgánico tal como dolor lumbar, dolor facial atípico y dolor de cabeza crónico.

Otros tipos de dolor son: dolor inflamatorio, dolor osteoarttrítico, neuralgia del trigémino, dolor por cáncer, neuropatía diabética, síndrome de piernas inquietas, neuralgia herpética y postherpética aguda, causalgia, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, gota, miembro fantasma, quemadura y otras formas de neuralgia y síndromes de dolor neuropático e idiopático.

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de la depresión. La depresión puede ser el resultado de enfermedades orgánicas, resultante del estrés asociado a pérdida personal o de origen idiopático. Existe una fuerte tendencia a la aparición familiar de algunas formas de depresión, sugiriendo una causa mecanística para al menos algunas formas de depresión. El diagnóstico de la depresión se realiza principalmente mediante la cuantificación de las alteraciones del ánimo de los pacientes. Estas evaluaciones del ánimo se realizan generalmente por un médico o se cuantifican por un neuropsicólogo utilizando escalas de evaluación validadas, tales como la escala de evaluación de la depresión de Hamilton o la escala de evaluación psiquiátrica breve. Se han desarrollado numerosas escalas distintas para cuantificar y medir el grado de alteraciones del ánimo en pacientes con depresión, tales como insomnio, dificultad de concentración, falta de energía, sentimientos de inutilidad y culpa. Los patrones para el diagnóstico de la depresión, así como todos los diagnósticos psiquiátricos, se recogen en el Manual de diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (Cuarta edición), designado como el manual DSM-IV-R publicado por la American Psychiatric Association, 1994.

Esta invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula IA, IA-1 o IA-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratar un trastorno o afección que se selecciona del grupo constituido por trastornos del ánimo, tales como depresión, o más particularmente, trastornos depresivos, por ejemplo trastornos depresivos mayores de episodio único o recurrente, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica, incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio, vigilia de madrugada y retraso psicomotor, depresión atípica (o depresión reactiva), incluyendo aumento de apetito, hipersomnía, agitación psicomotora o irritabilidad, trastorno afectivo estacional y depresión pediátrica; o trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno de la conducta y trastorno de alteración de la conducta; trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo fobias a animales específicos, ansiedad social, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés, incluyendo trastorno de estrés posttraumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizada; trastornos de la personalidad límite; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos delirantes, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastornos psicóticos con delirios o alucinaciones, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada a psicosis, trastornos psicóticos del ánimo tales como trastorno depresivo mayor grave; trastornos del ánimo asociados a trastornos psicóticos tales como manía aguda y depresión asociada a trastorno bipolar, trastornos del ánimo asociados a esquizofrenia; alteraciones del comportamiento asociadas a retraso mental, trastorno autista y trastorno de la conducta en un mamífero, incluyendo un humano.

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de trastornos del sueño. Los trastornos del sueño son alteraciones que afectan a la capacidad de dormirse y/o permanecer dormido, que implica dormir demasiado, o que da como resultado un comportamiento anormal asociado al sueño. Los trastornos incluyen, por ejemplo, insomnio, insomnio asociado a fármacos, hipersomnía, narcolepsia, síndromes de apnea del sueño y parasomnias.

Esta invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula IA, IA-1 o IA-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratar un trastorno o afección que se selecciona del grupo constituido por trastornos del sueño (por ejemplo insomnio, insomnio asociado a fármacos, trastornos del sueño REM, hipersomnía, narcolepsia, trastornos del ciclo sueño-vigilia, síndromes de apnea del sueño, parasomnias y trastornos del sueño asociados con el trabajo por turnos y los horarios de trabajo irregulares) en un mamífero, incluyendo un ser humano.

Los compuestos de fórmulas IA, IA-1 y IA-2 contienen al menos un centro quiral, y por tanto pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoisoméricas. Esta invención se refiere a todos los isómeros ópticos y a todos los estereoisómeros de compuestos de fórmulas IA, IA-1 y IA-2, tanto en forma de mezclas racémicas como en enantiómeros y diastereoisómeros individuales de dichos compuestos, y mezclas de los mismos, y a todas las composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento definidos anteriormente que los contienen o emplean, respectivamente. Los isómeros individuales pueden obtenerse mediante procedimientos conocidos, tales como resolución óptica, reacción ópticamente selectiva o separación cromatográfica en la preparación del producto final o su intermedio. Los enantiómeros individuales de los compuestos de esta invención pueden tener ventajas, en comparación con las mezclas racémicas de estos compuestos, en el tratamiento de diversos trastornos o estados patológicos.

La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los indicados en las fórmulas IA, IA-1 y IA-2, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados con un átomo con una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos o de los citados profármacos que contienen los isótopos anteriormente citados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. Los isótopos de tritio, concretamente ^3H , y carbono 14, concretamente ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, concretamente ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semivida *in vivo* aumentada o requisitos reducidos de dosificación y, por ello, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula I de esta invención y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos y preparaciones siguientes, sustituyendo con un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible un reactivo marcado no isotópicamente.

El término "alquilo", como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, incluye radicales hidrocarburo monovalentes saturados con restos lineales, ramificados o cíclicos o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de grupos "alquilo" incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-, *sec*- y *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, 3-etilbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo y similares.

ES 2 327 910 T3

El término “alcoxi”, como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, significa “alquil-O-”, en la que “alquilo” es como se define anteriormente. Los ejemplos de grupos “alcoxi” incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y pentoxi.

5 El término “tratar”, como se utiliza en la presente memoria, designa revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o estado patológico al que se aplica dicho término, o prevenir uno o más síntomas de dicho estado patológico o trastorno. El término “tratamiento”, como se utiliza en la presente memoria, designa el acto de tratar, como se define “tratar” inmediatamente antes.

10 Debido a que los aminoácidos son anfóteros, las sales farmacológicamente compatibles pueden ser sales de ácidos inorgánicos u orgánicos apropiados, por ejemplo clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, oxálico, láctico, cítrico, málico, salicílico, malónico, maleico, succínico y ascórbico. Empezando por los correspondientes hidróxidos o carbonatos, se forman sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo sodio, potasio, magnesio o calcio. Pueden prepararse también sales con iones de amonio cuaternario, por ejemplo con el ión tetrametilamonio.

15 La eficacia de un fármaco administrado por vía oral depende del transporte eficaz del fármaco a través del epitelio mucoso y de su estabilidad en la circulación enterohepática. Los fármacos que son eficaces después de administración parenteral pero menos eficaces por vía oral, o cuya semivida plasmática se considera demasiado baja, pueden modificarse químicamente a una forma de profármaco.

20 Un profármaco es un fármaco que se ha modificado químicamente y puede ser biológicamente inactivo en su sitio de acción, pero que puede degradarse o modificarse mediante uno o más procesos *in vivo* enzimáticos u otros hasta la forma bioactiva parental.

25 Este fármaco químicamente modificado, o profármaco, debe tener un perfil farmacocinético diferente que el fármaco parental, posibilitando una absorción más sencilla a través del epitelio mucoso, una mejor formulación en forma de sal y/o solubilidad, una estabilidad sistémica mejorada (para un aumento de la semivida plasmática, por ejemplo). Estas modificaciones químicas pueden ser:

- 30
- 1) derivados éster o amida que pueden escindirse, por ejemplo, mediante esterasas o lipasas. Para derivados éster, el éster se deriva del resto ácido carboxílico de la molécula de fármaco mediante medios conocidos. Para derivados amida, la amida puede derivarse del resto ácido carboxílico o del resto amina de la molécula de fármaco mediante medios conocidos.

35

 - 2) péptidos que pueden ser reconocidos por proteinasas específicas o no específicas. Un péptido puede acoplarse a la molécula de fármaco mediante la formación de un enlace amida con el resto amina o ácido carboxílico de la molécula de fármaco mediante medios conocidos.

40

 - 3) derivados que se acumulan en un sitio de acción mediante la selección por membrana de una forma de profármaco o forma de profármaco modificada.

45

 - 4) cualquier combinación de 1 a 3.

La investigación actual en experimentos animales ha mostrado que la absorción oral de ciertos fármacos puede aumentarse mediante la preparación de sales cuaternarias “blandas”. La sal cuaternaria se denomina una sal cuaternaria “blanda” cuando, al contrario que las sales cuaternarias normales, por ejemplo $R^-N^+(CH_3)_3$, puede liberar el fármaco activo tras hidrólisis.

50 Las sales cuaternarias “blandas” tienen propiedades físicas útiles en comparación con el fármaco básico o sus sales. La solubilidad acuosa puede aumentar en comparación con otras sales, tales como el clorhidrato, pero más importante: puede haber un aumento de la absorción del fármaco en el intestino. El aumento de absorción es probablemente debido al hecho de que la sal cuaternaria “blanda” tiene propiedades tensioactivas y es capaz de formar micelas y pares iónicos no ionizados con ácidos biliares, etc., que son capaces de penetrar el epitelio intestinal más eficazmente. El profármaco, después de la absorción, se hidroliza rápidamente con liberación del fármaco parental activo.

60 Pueden prepararse profármacos de compuestos de fórmulas IA, IA-1 y IA-2. Los profármacos y fármacos blandos son conocidos en la técnica (Palomino, E., *Drugs of the Future*, 1990; 15 (4): 361-368). Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, incluyendo las formas hidratadas, son equivalentes a las formas no solvatadas, y se pretende que estén comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

65 Los compuestos de esta invención pueden prepararse como se describe a continuación. En los esquemas de reacción y la discusión siguientes, las fórmulas estructurales IA, IA-1 y IA-2 y los radicales R_1 , R_2 y R_3 , a menos que se indique otra cosa, se definen como anteriormente.

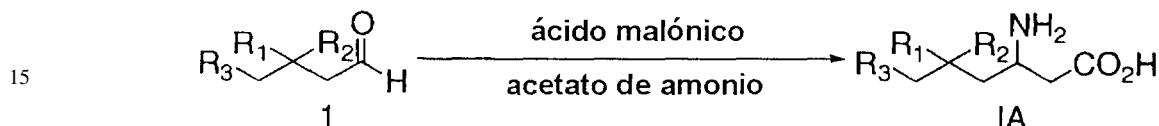
ES 2 327 910 T3

Existen diversos procedimientos para la preparación de β -aminoácidos quirales y racémicos. Dichos procedimientos pueden encontrarse en "Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids", Juaristi, Eusebio, Editor. EE.UU., 1997, Wiley-VCH, Nueva York, NY.

5 Los procedimientos descritos a continuación son ilustrativos de los procedimientos que pueden utilizarse para la preparación de dichos compuestos, pero no limitantes en su alcance.

Procedimiento A

10



20

Según el procedimiento de Lázár *et al.*, *Synth. Commun.*, 1998, 28(2), 219-224, los compuestos de fórmula IA pueden prepararse calentando a reflujo los compuestos de fórmula 1 en un disolvente alcohólico tal como etanol, en presencia de ácido malónico y acetato de amonio. Los aldehídos de fórmula 1 pueden prepararse a partir de materiales comercialmente disponibles utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

25

Los compuestos que pueden prepararse mediante el procedimiento anterior incluyen, pero no están limitados a, los siguientes:

30

ácido 3-amino-7-ciclopropil-5-metilheptanoico;

ácido 3-amino-7-ciclobutil-5-metilheptanoico;

35

ácido 3-amino-7-ciclopentil-5-metilheptanoico;

ácido 3-amino-7-ciclohexil-5-metilheptanoico;

40

ácido 3-amino-8-ciclopropil-5-metiloctanoico;

ácido 3-amino-8-ciclobutil-5-metiloctanoico;

ácido 3-amino-8-ciclopentil-5-metiloctanoico;

45

ácido 3-amino-8-ciclohexil-5-metiloctanoico;

ácido 3-amino-7-ciclopropil-5,5-dimetilheptanoico;

ácido 3-amino-7-ciclobutil-5,5-dimetilheptanoico;

50

ácido 3-amino-7-ciclopentil-5,5-dimetilheptanoico; y

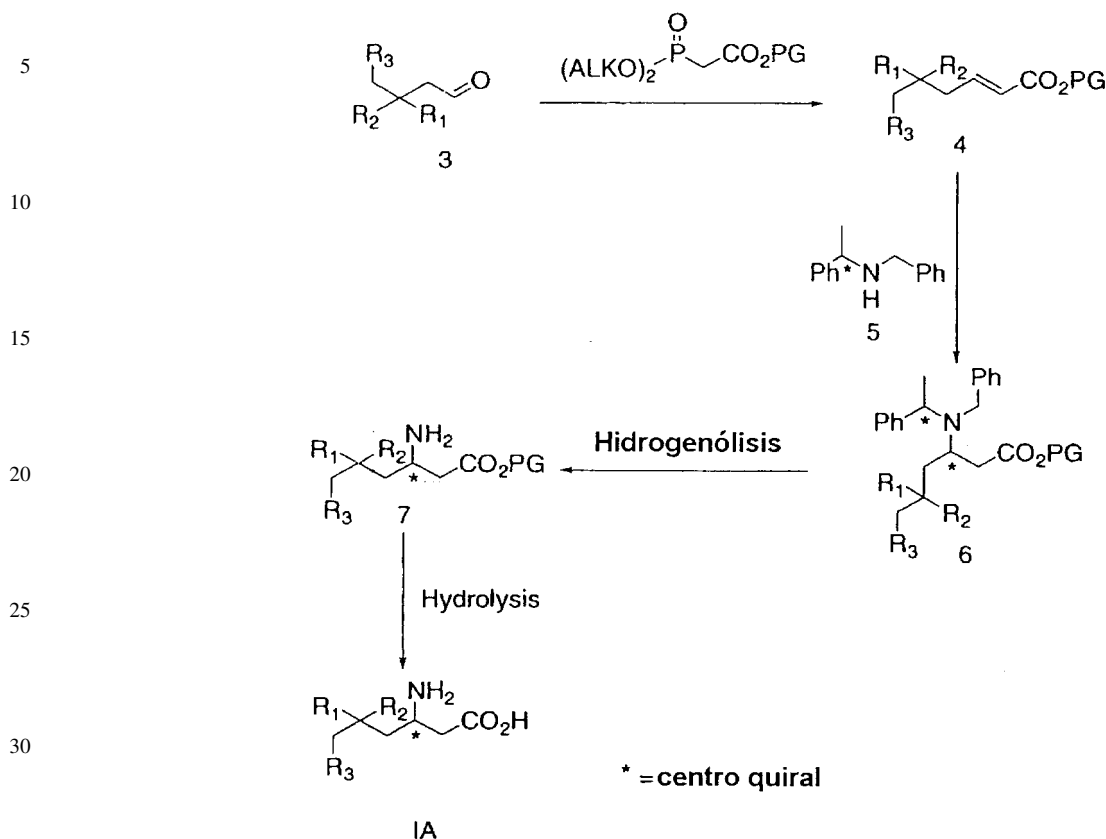
ácido 3-amino-7-ciclohexil-5,5-dimetilheptanoico.

55

60

65

Procedimiento B



Anteriormente se ha descrito el uso de adiciones de aminas quirales a sistemas α,β -insaturados como estrategia de síntesis a los β -aminoácidos, como se ilustra en el procedimiento B anterior (véase, por ejemplo, S.G. Davies *et al.*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1153, 1993; S.G. Davies, *Synlett.*, 1994, 117; Ishikawa *et al.*, *Synlett.*, 1998, 1291; Hawkins, *J. Org. Chem.*, 1985, 51, 2820). Respecto al procedimiento B anterior, los compuestos de fórmula IA pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de fórmula 7, en la que PG representa un grupo protector de éster adecuado que puede eliminarse mediante hidrólisis o hidrogenólisis, utilizando condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica. (Véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective groups in organic synthesis", Wiley, 1991 para una descripción detallada de la formación y eliminación de grupos protectores adecuados). Por ejemplo, esta reacción puede realizarse en condiciones hidrolíticas mediante tratamiento con un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a la temperatura de reflujo, o mediante tratamiento con una base inorgánica apropiada, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio, preferiblemente hidróxido de sodio, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, preferiblemente aproximadamente a temperatura ambiente. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente utilizando ácido clorhídrico a la temperatura de reflujo. Cuando PG es *t*-butilo, sin embargo, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en ácido trifluoroacético (TFA). Cuando PG es un grupo básico, la hidrólisis puede llevarse a cabo en condiciones básicas utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo utilizando hidróxido de sodio o potasio.

Los compuestos de fórmula 7 pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de fórmula 6 utilizando condiciones de hidrogenólisis que son bien conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, esta reacción puede llevarse a cabo tratando los compuestos de fórmula 6 con un catalizador metálico de paladio, tal como por ejemplo hidróxido de paladio sobre carbono, o paladio sobre carbono, o con níquel Raney, en un disolvente tal como, por ejemplo, metanol, etanol o tetrahidrofurano, en atmósfera de hidrógeno (entre aproximadamente 101 y 505 kPa de presión), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 7. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo utilizando paladio sobre carbono en etanol aproximadamente a 101 kPa de hidrógeno.

Los compuestos de fórmula 6 pueden prepararse tratando los correspondientes compuestos de fórmula 4 con una amina apropiada tal como (*R*)-(+)-*N*-bencil- α -metilbencilamina o (*S*)-(-)-*N*-bencil- α -metilbencilamina después de tratamiento con una base apropiada tal como diisopropilamido de litio, *n*-butil-litio o bis(trimetilsilil)amido de litio o potasio, en un disolvente tal como éter etílico, o preferiblemente tetrahidrofurano (THF), a una temperatura de aproximadamente -80°C a aproximadamente 25°C , y añadiendo después el compuesto apropiado de fórmula 4. La estereoquímica respecto al nitrógeno de la amina determinará la estereoquímica respecto al nitrógeno del producto fi-

ES 2 327 910 T3

nal. Preferiblemente, esta reacción se lleva a cabo utilizando (*R*)-(+)-*N*-bencil- α -metilbencilamina o (*S*)-(-)-*N*-bencil- α -metilbencilamina, después de la desprotonación con *n*-butil-litio en tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -78°C, según el procedimiento descrito por Bull, Steven D.; Davies, Stephen G.; y Smith, Andrew D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 22, 2931-2938. Preferiblemente, esta reacción se lleva a cabo utilizando (*R*)-(+)-*N*-bencil- α -metilbencilamina o (*S*)-(-)-*N*-bencil- α -metilbencilamina, después de la desprotonación con *n*-butil-litio en tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -78°C, según el procedimiento descrito por Bull, Steven D.; Davies, Stephen G.; y Smith, Andrew D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 22, 2931-2938.

Los compuestos de fórmula 4 pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de fórmula 3 tratándolos con un éster fosfonato apropiado en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio, diisopropilamiduro de litio o trietilamina, y cloruro de litio o bromuro de litio, en un disolvente tal como éter o THF. Preferiblemente, el compuesto de fórmula 3 se hace reaccionar con un éster fosfonato (ALK= metilo, etilo, isopropilo, bencilo o similar) en presencia de bromuro de litio y trietilamina en tetrahidrofurano aproximadamente a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula 3 pueden prepararse a partir de materiales comercialmente disponibles utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Se observará que los compuestos de la fórmula 3 pueden poseer uno o más centros estereógenos. Utilizando el procedimiento anteriormente descrito, pueden prepararse compuestos con configuraciones estereoquímicas específicas.

Los compuestos que pueden prepararse mediante este procedimiento incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-ciclopropil-5-metiloctanoico;

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-ciclobutil-5-metiloctanoico;

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-ciclopentil-5-metiloctanoico;

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-ciclohexil-5-metiloctanoico;

ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-ciclopropil-5-metiloctanoico;

ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-ciclobutil-5-metiloctanoico;

ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-ciclopentil-5-metiloctanoico;

ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-ciclohexil-5-metiloctanoico;

ácido (3*S*)-3-amino-7-ciclopropil-5,5-dimetilheptanoico;

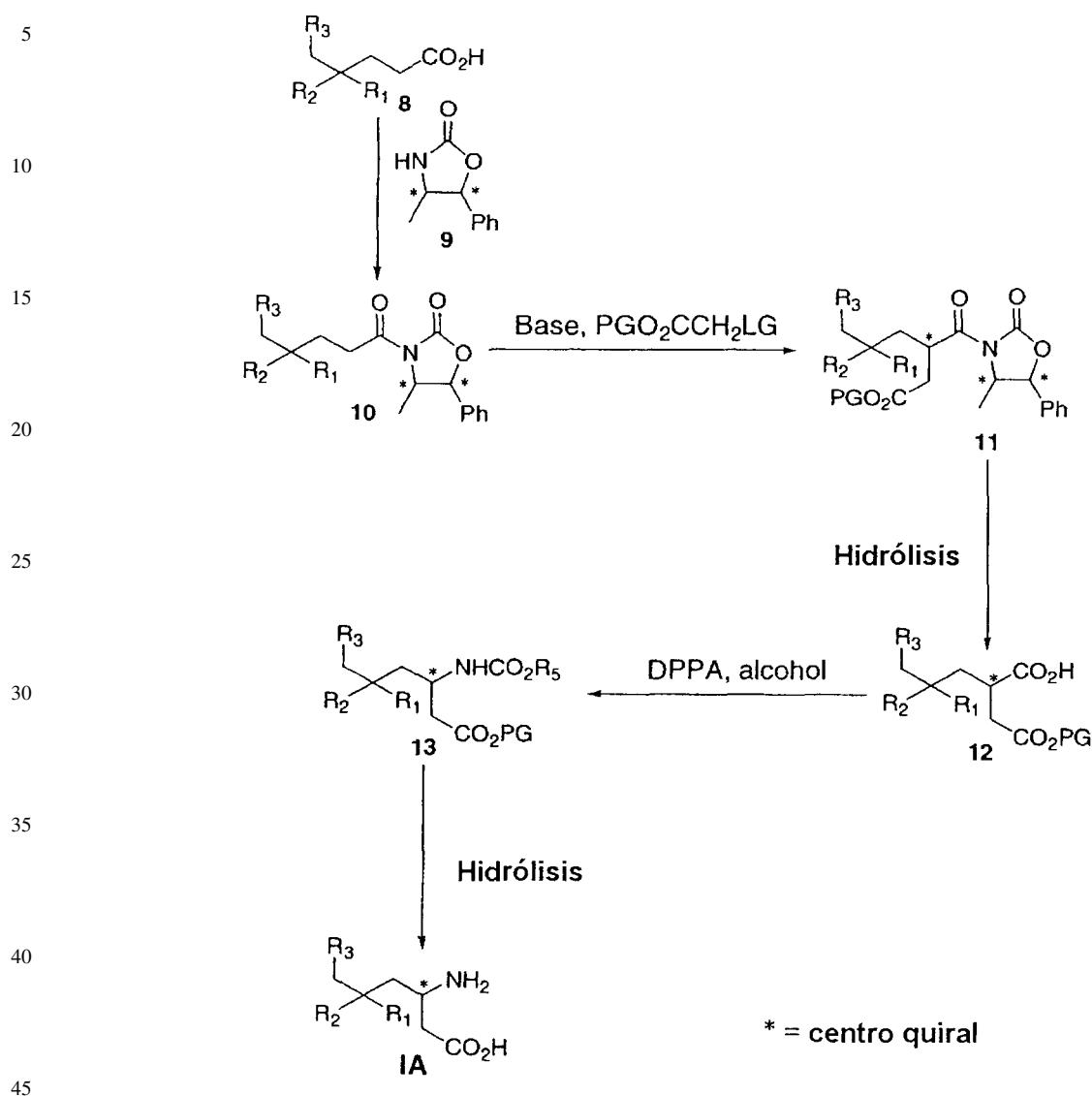
ácido (3*S*)-3-amino-7-ciclobutil-5,5-dimetilheptanoico;

ácido (3*S*)-3-amino-7-ciclopentil-5,5-dimetilheptanoico; y

ácido (3*S*)-3-amino-7-ciclohexil-5,5-dimetilheptanoico.

(Esquema pasa a página siguiente)

Procedimiento C



Se ha descrito anteriormente la diaestereoalquilación de imidas tales como las de fórmula 10 para proporcionar análogos quirales de succinato tales como los de fórmula 11 como un enfoque para preparar β -aminoácidos (véase, por ejemplo Evans *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 6411; Sibi y Deshpande, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2000, 1461; Arvanitis *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1998, 521).

Los compuestos de estructura 11 pueden prepararse a partir de compuestos de estructura 10 en presencia de un éster adecuadamente derivado (PG como se define anteriormente, LG= Br o I o Cl) tal como, por ejemplo, bromoacetato de *t*-butilo o bromoacetato de bencilo con una base organometálica tal como, por ejemplo, diisopropilamidiuro de litio o bis(trimetilsilil)amidiuro de litio o bis(trimetilsilil)amidiuro de sodio y similares en un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter y similares. La reacción puede llevarse a cabo utilizando bis(trimetilsilil)amidiuro de litio en tetrahidrofurano a -78°C y tratamiento del intermedio aniónico resultante con bromoacetato de *t*-butilo de -78°C a -30°C .

Los compuestos de fórmula 12 pueden prepararse hidrolizando los correspondientes compuestos de fórmula 11 en presencia de hidróxido de litio y peróxido de hidrógeno en un disolvente tal como agua o THF, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente. Preferiblemente, esta reacción se lleva a cabo utilizando peróxido de hidrógeno e hidróxido de litio en tetrahidrofurano acuoso aproximadamente a 0°C según el procedimiento descrito en la bibliografía (véase Yuen P-W., Kanter, G.D., Taylor, C.P. y Vartanian, M.G., *Bioorganic and Medicinal Chem. Lett.*, 1994, 4(6); 823-826).

ES 2 327 910 T3

El tratamiento de un compuesto de fórmula 12 con difenilfosforilazida en presencia de un alcohol adecuado tal como *t*-butanol, alcohol bencílico o alcohol *p*-metoxibencílico en un disolvente adecuado tal como tolueno, benceno o THF, a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción proporciona el correspondiente compuesto de fórmula 13, en la que R₅ es metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo o *p*-metoxibencilo. R₅ depende de la elección del alcohol utilizado. Preferiblemente, esta reacción se lleva a cabo utilizando un disolvente de tolueno en presencia de alcohol *p*-metoxibencílico en condiciones de reflujo.

Los compuestos de fórmula 13 pueden convertirse en los compuestos deseados de fórmula IA mediante hidrólisis o hidrogenólisis, utilizando condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica. (Véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective groups in organic synthesis", Wiley, 1991 para una descripción detallada de la formación y eliminación de grupos protectores adecuados). Por ejemplo, esta reacción puede realizarse en condiciones hidrolíticas mediante tratamiento con un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a la temperatura de reflujo, o mediante tratamiento con una base inorgánica apropiada, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio, preferiblemente hidróxido de sodio, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente utilizando ácido clorhídrico a la temperatura de reflujo. Cuando PG es *t*-butilo, sin embargo, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en ácido trifluoroacético (TFA). Cuando PG es un grupo básico, la hidrólisis puede llevarse a cabo en condiciones básicas utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo utilizando hidróxido de sodio o potasio.

Los compuestos de fórmula 10 pueden prepararse tratando los correspondientes compuestos de fórmula 8 con una base amina tal como trietilamina en presencia de cloruro de trimetilacetilo en un disolvente éter tal como THF, y tratando después los intermedios formados por esta reacción [*in situ*] con una oxazolidinona quiral de fórmula 9. Son ejemplos de otras oxazolidinonas que pueden utilizarse en este procedimiento: (4*S*)-(-)-4-isopropil-2-oxazolidinona, (5*S*)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona, (4*S*,5*R*)-(-)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona, (4*R*)-(+)-4-bencil-2-oxazolidinona, (5*S*)-(+)-4-fenil-2-oxazolidinona; (4*R*)-(-)-4-fenil-2-oxazolidinona; (4*R*)-4-isopropil-2-oxazolidinona y (4*R*,5*S*)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona y cloruro de litio. Preferiblemente, esta reacción se lleva a cabo tratando un ácido de fórmula 8 con cloruro de trimetilacetilo y trietilamina en tetrahidrofurano aproximadamente a -20°C, seguido de tratamiento del intermedio formado en dicha reacción con una oxazolidinona de fórmula 9 y cloruro de litio aproximadamente a temperatura ambiente, según los procedimientos de la bibliografía (véase Ho G-J. y Mathre D.J., *J. Org. Chem.*, 1995; 60; 2271-2273).

Como alternativa, los compuestos de fórmula 10 pueden prepararse tratando los correspondientes compuestos de fórmula 9 con el cloruro de ácido derivado del tratamiento del correspondiente compuesto de fórmula 8 con cloruro de oxalilo, en un disolvente tal como diclorometano, en presencia de dimetilformamida (DMF). Los ácidos de fórmula 8 pueden prepararse a partir de materiales comercialmente disponibles utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Estos ácidos pueden poseer uno o más centros quirales. El uso de bromuro de citronelilo y citronelol en la síntesis de dichos ácidos se describe en los ejemplos 1, 2 y 3 de esta solicitud.

Los compuestos que pueden prepararse mediante el procedimiento C anterior incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

- Ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilheptanoico;
- ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico;
- ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilnonanoico;
- ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metildecanoico;
- ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-5-metilheptanoico;
- ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-5-metiloctanoico;
- ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-5-metilnonanoico;
- ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-5-metildecanoico;
- ácido (3*S*)-3-amino-5,5-dimetilheptanoico;
- ácido (3*S*)-3-amino-5,5-dimetiloctanoico;
- ácido (3*S*)-3-amino-5,5-dimetilnonanoico;
- ácido (3*S*)-3-amino-5,5-dimetildecanoico;

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-7-ciclopropil-5-metilheptanoico;

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-7-ciclobutil-5-metilheptanoico;

5 ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-7-ciclopentil-5-metilheptanoico;

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-7-ciclohexil-5-metilheptanoico;

10 ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-7-ciclopropil-5-metilheptanoico;

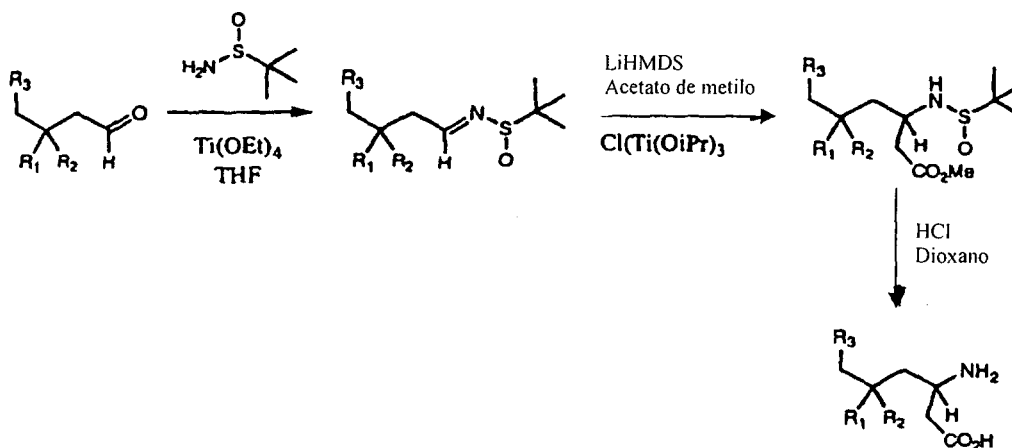
ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-7-ciclobutil-5-metilheptanoico;

ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-7-ciclopentil-5-metilheptanoico; y

15 ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-7-ciclohexil-5-metilheptanoico.

El uso de iminas quirales para proporcionar β -aminoácidos, como se ilustra en el procedimiento G siguiente, se ha descrito anteriormente (véase, por ejemplo, Tang, T.P.; Ellman, J.A., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 12-13).

Procedimiento G



La etapa final del esquema anterior es una hidrólisis tanto de los grupos sulfonamida como éster. Esta reacción se lleva a cabo generalmente utilizando un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, en un disolvente tal como agua o dioxano o una mezcla de agua y dioxano, a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente aproximadamente a temperatura ambiente.

La preparación de compuestos de esta invención que no se describen específicamente en la sección experimental anterior puede conseguirse utilizando combinaciones de las reacciones descritas anteriormente que resultarán evidentes para los expertos en la técnica.

En cada una de las reacciones discutidas o ilustradas anteriormente, la presión no es crítica a menos que se indique otra cosa. Las presiones de aproximadamente 50,5 a aproximadamente 505 kPa son generalmente aceptables, y la presión ambiental, concretamente de aproximadamente 101 kPa, es preferida por razones de conveniencia.

Los compuestos de fórmula 1 y los compuestos del grupo A y los intermedios mostrados en los esquemas de reacción anteriores pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos convencionales, tales como recristalización o separación cromatográfica.

La capacidad de los compuestos de la presente invención de unirse a la subunidad $\alpha 2\delta$ de un canal de calcio puede determinarse utilizando el siguiente ensayo de unión.

Se utilizó el ensayo de unión de radioligando que utiliza [^3H]-gabapentina y la subunidad $\alpha 2\delta$ derivada de tejido cerebral porcino (véase Gee, Nicolas S. *et al.*, "The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha 2\delta$ subunit of a calcium channel", *J. Biol. Chem.* (1996), *271* (10), 5768-5776). Los compuestos de la invención se unen con afinidad nanomolar a micromolar a la proteína $\alpha 2\delta$. Por ejemplo, el ácido *R*-3-amino-5,9-dimetildecanoico se une con afinidad de 527 nM a la proteína $\alpha 2\delta$, el ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-5-metiloctanoico se une con afinidad de 1 μM , el ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-4-metilheptanoico se une con afinidad de 29 nM, el ácido 2-aminometil-4,4-dimetilheptanoico se une con afinidad de 83 nM.

ES 2 327 910 T3

La actividad *in vivo* de compuestos de esta invención puede determinarse en modelos animales de hiperalgesia (véase Sluka, K., *et al.*, 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. y 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. y Joris J. "A New and Sensitive Method For Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia", *Pain*, 32: 77-88, 1988) y ansiedad (Vogel J.R., Beer B., y Clody D.E., "A Simple and Reliable Conflict Procedure For Testing Anti-Anxiety Agents", *Psychopharmacologia*, 21: 1-7, 1971).

Los compuestos de la presente invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse a mamíferos por vía oral, parenteral (tal como subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y técnicas de infusión), rectal, bucal o intranasal.

Los nuevos compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables mediante cualquiera de las vías indicadas anteriormente, y dicha administración puede llevarse a cabo en dosis única o múltiples. Más particularmente, los nuevos agentes terapéuticos de esta invención pueden administrarse en una amplia variedad de diferentes formas de dosificación, concretamente pueden combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas masticables, troscos, caramelos duros, supositorios, gelatinas, geles, pastas, ungüentos, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Dichos vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles, diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o aromatizarse adecuadamente. En general, la relación en peso de los nuevos compuestos de esta invención respecto al vehículo farmacéuticamente aceptable estará en el intervalo de aproximadamente 1:6 a aproximadamente 2:1, y preferiblemente de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:1.

Para administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de dicalcio y glicina, junto con diversos disgregantes tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y diversos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación como poli(pirrolidona de vinilo), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, son a menudo muy útiles agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco con fines de compresión. Pueden emplearse también composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos a este respecto incluyen también lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, material colorante o tintes, y si se desea, también agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

Para administración parenteral, pueden emplearse soluciones de un compuesto de la presente invención en aceite de sésamo o cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente (preferiblemente a pH mayor que 8) si es necesario, y hacerse primero isotónico el diluyente líquido. Estas soluciones acuosas son adecuadas con fines de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas con fines de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se consigue fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

Para administración intranasal o administración mediante inhalación, los nuevos compuestos de la invención se liberan convenientemente en forma de una solución o suspensión a partir de un envase de pulverización a presión que el paciente aprieta o bombea o de una presentación de pulverizador en aerosol a partir de un envase a presión o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. El envase a presión o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y cartuchos (preparados por ejemplo con gelatina), para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Las formulaciones de los compuestos activos de esta invención para tratamiento de los estados patológicos designados anteriormente en el ser humano adulto medio se disponen preferiblemente de modo que cada dosis medida o "puff" de aerosol contenga de 20 μg a 1000 μg de compuesto activo. La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 100 μg a 10 mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando por ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse y administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal. Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante inhalación, por ejemplo por vía intranasal. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía transdérmica. Resultará obvio para los expertos en la técnica que las siguientes formas de dosificación pueden comprender como componente activo un compuesto de fórmula IA, IA-1 o IA-2 o una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente de dicho compuesto.

ES 2 327 910 T3

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimido o un material encapsulante. En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está mezclado con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo está mezclado con un vehículo con las propiedades de aglutinación necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y el tamaño deseados.

Los polvos y comprimidos contienen preferiblemente de 5 ó 10 a aproximadamente 70% del compuesto activo. Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" se pretende que incluya la formulación del compuesto activo con material encapsulante como vehículo, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que está por tanto asociado con éste. De forma similar, se incluyen sellos y pastillas masticables. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas masticables pueden utilizarse como formas de dosificación sólida adecuadas para administración oral.

Para preparar supositorios, se funde primero una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente en la misma, como mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaño conveniente, se permite enfriar y por tanto solidificar.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo agua o soluciones de propilenglicol en agua. Para inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden formularse en solución en solución acuosa de polietilenglicol. Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromas, agentes estabilizantes y espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden realizarse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas sintéticas o naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Se incluyen también preparaciones de forma sólida que se pretenden convertir, poco antes del uso, en preparaciones de forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

La preparación farmacéutica está preferiblemente en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades de preparación separadas, tales como comprimidos, cápsulas, y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o pastilla masticable mismo o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstos en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variarse o ajustarse de 0,01 mg a 1 g según la aplicación particular y la potencia del componente activo. En el uso médico, el fármaco puede administrarse tres veces al día, como por ejemplo en cápsulas de 100 ó 300 mg. La composición puede contener también, si se desea, otros agentes terapéuticos compatibles.

En el uso terapéutico, los compuestos utilizados en el procedimiento farmacéutico de esta invención se administran a la dosificación inicial de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 g al día. Sin embargo, las dosificaciones pueden variar dependiendo de las necesidades del paciente, la gravedad del estado patológico que se esté tratando y el compuesto que se esté empleando. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia de la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Después de éstas, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta alcanzar el efecto óptimo en esas circunstancias. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, si se desea.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención. Los puntos de fusión no están corregidos. Los datos de RMN se reseñan en partes por millón y se refieren a la señal de estabilización del deuterio del disolvente de la muestra.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Clorhidrato del ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico

(*R*)-2,6-Dimetilnon-2-eno. Se añadió LiCl (4,3 g) a bromuro de (*S*)-citronelilo (50 g, 0,228 mol) en THF (800 ml) a 0°C, seguido de CuCl₂ (6,8 g). Después de 30 minutos, se añadió cloruro de metilmagnesio (152 ml de una solución 3M en THF, Aldrich) y la solución se calentó a temperatura ambiente. Después de 10 horas, la solución se enfrió a 0°C y se añadió cuidadosamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las dos fases resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron, proporcionando (*R*)-2,6-dimetilnon-2-eno, 32,6 g, 93%. Se utilizó sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,1 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 1,3 (m, 4H), 1,2 (m, 2H), 0,8 (s, 6H); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 131,13, 125,28, 39,50, 37,35, 32,35, 25,92, 25,77, 20,31, 19,74, 17,81, 14,60.

15 *Ácido (R)-4-metilheptanoico*. Se añadió una solución de CrO₃ (39 g, 0,39 mol) en H₂SO₄ (33 ml)/H₂O (146 ml) durante 50 minutos a (*R*)-2,6-dimetilnon-2-eno (20 g, 0,13 mol) en acetona (433 ml). Después de 6 horas, se añadió una cantidad adicional de CrO₃ (26 g, 0,26 mol) en H₂SO₄ (22 ml)/H₂O (100 ml). Después de 12 horas, la solución se diluyó con salmuera y la solución se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (gradiente de 6:1 a 2:1 de hexano en AcOEt) proporcionó ácido (*R*)-4-metilheptanoico en forma de un aceite. 12,1 g; 65%. EM, *m/z* (intensidad relativa): 143 [M-H, 100%]; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,35 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 1,3 (m, 4H), 1,1 (m, 1H), 0,85 (s, 6H).

20 (*4R,5S*)-4-Metil-3-((*R*)-4-metilheptanoil)-5-feniloxazolidin-2-ona. Se añadió cloruro de trimetilacetilo (20 g, 0,17 mol) a ácido (*R*)-4-metilheptanoico (19 g, 0,132 mol) y trietilamina (49,9 g, 0,494 mol) en THF (500 ml) a 0°C. Después de 1 hora, se añadió LiCl (7,1 g, 0,17 mol) seguido de (*4R,5S*)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona 3 (30 g, 0,17 mol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después de 16 horas el filtrado se eliminó mediante filtración y la solución se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (hexano/AcOEt 7:1) proporcionó (*4R,5S*)-4-metil-3-((*R*)-4-metilheptanoil)-5-feniloxazolidin-2-ona en forma de un aceite. 31,5 g, 79%. [α]_D = +5,5 (c = 1 en CHCl₃).

25 EM, *m/z* (intensidad relativa): 304 [M+H, 100%]; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,4-7,2 (m, 5H), 5,6 (d, *J* = 7,32 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,25 (m, 4H), 1,12 (m, 1H), 0,85 (m, 9H); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 173,70, 153,23, 133,81, 133,59, 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.

30 *Éster terc-butílico del ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-carbonil)octanoico*. Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (48 ml de una solución 1 M en THF) a (*4R,5S*)-4-metil-3-((*R*)-4-metilheptanoil)-5-feniloxazolidin-2-ona (12,1 g, 0,04 mol) en THF (200 ml) a -50°C. Después de 30 minutos, se añadió bromoacetato de *t*-butilo (15,6 g, 0,08 mol). La solución se agitó durante 4 horas a -50°C y después se calentó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo con éter y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (hexano/AcOEt 9:1) proporcionó éster *terc*-butílico del ácido (*3S,5R*)-5-metil-3-((*4R,5S*)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-carbonil)octanoico en forma de un sólido blanco, 12 g, 72%. [α]_D = +30,2 (c = 1 en CHCl₃). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) 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.

35 *Éster 4-terc-butílico del ácido (S)-2-((R)-2-metilpentil)succínico*. Se añadió una solución premezclada de LiOH (51,2 ml de una solución 0,8 M) y H₂O₂ (14,6 ml de una solución al 30%) a éster *terc*-butílico del ácido (*3S,5R*)-5-metil-3-((*4R,5S*)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-carbonil)octanoico (10,8 g, 0,025 mol) en H₂O (73 ml) y THF (244 ml) a 0°C. Después de 4 horas, se añadieron 12,8 ml adicionales de LiOH (solución 0,8 M) y 3,65 ml de H₂O₂ (solución al 30%). Después de 30 minutos, se añadieron bisulfito de sodio (7 g), sulfito de sodio (13 g), y agua (60 ml), seguidos de hexano (100 ml) y éter (100 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta un aceite que se disolvió en heptano (300 ml). El sólido resultante se filtró y el filtrado se secó (MgSO₄) y se concentró, proporcionando éster *terc*-butílico del ácido (*S*)-2-((*R*)-2-metilpentil)succínico (6 g, 93%), que se utilizó inmediatamente sin purificación adicional. EM, *m/z* (intensidad relativa): 257 [M+H, 100%].

40 *Éster terc-butílico del ácido (3S,5R)-3-benciloxicarbonilamino-5-metiloctanoico*. Se trató una solución de éster 4-*terc*-butílico del ácido (*S*)-2-((*R*)-2-metilpentil)succínico (6,0 g, 23,22 mmol) y trietilamina (3,64 ml, 26,19 mmol) en tolueno (200 ml) con difenilfosforilazida (5,0 ml, 23,22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de calentar la mezcla de reacción a reflujo durante 3 horas y enfriar brevemente, se añadió alcohol bencílico (7,2 ml, 69,7 mmol) y la solución se calentó durante otras 3 horas. Después de permitir enfriar la mezcla de reacción, se diluyó con éter etílico (200 ml) y la fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado y salmuera y se secó (Na₂SO₄). El componente orgánico concentrado se purificó mediante cromatografía (MPLC) eluyendo con hexanos:acetato de etilo 8:1, proporcionando éster *terc*-butílico del ácido (*3S,5R*)-3-benciloxicarbonilamino-5-meti-

ES 2 327 910 T3

loctanoico (6,4 g, 75,8%). EM: M+1: 364,2, 308,2. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,83 (t, 3H, J= 6,59 Hz), 0,87 (m, 3H, J= 6,59 Hz), 1,08-1,34 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,41-1,52 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,09 (m, 1H) y 7,24-7,32 (m, 5H) ppm.

5 *Éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico.* Se trató una solución de éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-3-benciloxycarbonilamino-5-metiloctanoico (2,14 g, 5,88 mmol) en THF (50 ml) con Pd/C (0,2 g) y H₂ a 345 kPa durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró después y se concentró hasta un aceite a vacío, proporcionando éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico con rendimiento cuantitativo. EM: M+1: 230,2, 174,1. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,85-0,86 (solapamiento de t y d 6H), 1,13-1,40 (m, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,60 (m, 1H), 2,31 (dd, 1H, J= 7,81 y 15,86 Hz), 2,38 (dd, 1H, J= 5,13 y 15,86 Hz), 3,31 (m, 1H) y 3,45 (s a, 2H) ppm.

10 *Clorhidrato del ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico.* Se calentó a reflujo durante 18 horas una suspensión de éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-amino-5-metiloctanoico (2,59 g, 11,3 mmol) en HCl 6N (100 ml), se enfrió y se filtró con celita. El filtrado se concentró a vacío hasta 25 ml y los cristales resultantes se recogieron y secaron, proporcionando clorhidrato del ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico, p.f.: 142,5-142,7°C (1,2 g, 50,56%). Se obtuvo una segunda recogida (0,91 g) del filtrado. Anal. calculado para C₉H₁₉NO₂·HCl: C 51,55, H 9,61, N 6,68, Cl 16,91. Encontrado: C 51,69, H 9,72, N 6,56, Cl 16,63. EM: M+1, 174,1. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 0,89 (t, 3H, J= 7,32 Hz), 0,92 (d, 3H, J= 6,35 Hz), 1,12-1,18 (m, 1H), 1,25-1,35 (m, 2H), 1,35-1,42 (m, 2H), 1,54-1,64 (m, 2H), 2,50 (dd, 1H, J= 7,81 y 17,33 Hz), 2,65 (dd, 1H, J= 4,64 y 17,32 Hz) y 3,52 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 2

Ácido (3*S*,5*R*)-amino-5-metilheptanoico

Éster (S)-3,7-dimetiloct-6-enílico del ácido metanosulfónico

25 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (26 ml, 0,329 mol) en CH₂Cl₂ (200 ml) a (*S*)-(-)-citronelol (42,8 g, 0,274 mol) y trietilamina (91 ml, 0,657 mol) en CH₂Cl₂ (800 ml) a 0°C. Después de 2 horas a 0°C, la solución se lavó con HCl 1N y después salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (60,5 g, 94%), que se utilizó sin purificación adicional. EM, *m/z* (intensidad relativa): 139 [100%], 143 [100%]. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,05 (1H, m), 4,2 (2H, m), 2,95 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,75 (1H, m), 1,6 (3H, s), 1,5 (4H, m), 1,35 (2H, m), 1,2 (1H, m), 0,91 (3H, d, J= 6,5 Hz).

35 (*R*)-2,6-Dimetiloct-2-eno. Se añadió hidruro de litio y aluminio (3,8 g, 0,128 mol) a éster (*S*)-3,7-dimetiloct-6-enílico del ácido metanosulfónico (60 g, 0,256 mol) en THF (1 l) a 0°C. Después de 7 horas, se añadieron 3,8 g adicionales de hidruro de litio y aluminio y la solución se calentó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, se añadieron 3,8 g adicionales de hidruro de litio y aluminio. Después de 21 horas adicionales, la reacción se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico 1N y la solución se diluyó adicionalmente con salmuera. Las dos fases resultantes se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite, que se utilizó sin purificación adicional. EM, *m/z* (intensidad relativa): 139 [M+H, 100%].

40 *Ácido (R)-4-metilhexanoico.* Se utilizó un procedimiento similar a la síntesis del ácido (*R*)-4-metilheptanoico, proporcionando el ácido en forma de un aceite (9,3 g, 56%). IR (película) 2963, 2931, 2877, 2675, 1107, 1461, 1414 cm⁻¹; EM, *m/z* (intensidad relativa): 129 [M-H, 100%]; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,35 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,37 (m, 4H), 1,29 (m, 1H), 0,86 (m, 6H); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 181,02, 34,09, 32,12, 31,39, 29,29, 18,94, 11,44.

50 (*4R*,5*S*)-4-Metil-3-((*R*)-4-metilhexanoil)-5-feniloxazolidin-2-ona. Se utilizó un procedimiento similar al de la síntesis de (*4R*,5*S*)-4-metil-3-((*R*)-4-metilheptanoil)-5-feniloxazolidin-2-ona, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (35,7 g, 95%). EM, *m/z* (intensidad relativa): 290 [M+H, 100%]; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,4-7,25 (m, 5H), 5,6 (d, J= 7,32 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 0,87 (m, 9H); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) 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.

55 *Éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-5-metil-3-[1-((*4R*,5*S*)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-il)metanoil]heptanoico.* Se siguió un procedimiento similar a la preparación del éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-5-metil-3-((*4R*,5*S*)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-carbonil)octanoico, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (7,48 g, 31%). IR (película) 2967, 2934, 1770, 1716, 1696, 1344, 1148, 1121, 1068, 1037, 947 cm⁻¹; EM, *m/z* (intensidad relativa): 178 [100%], 169 [100%]; [α]_D = + 21,6 (c= 1 en CHCl₃).

60 *Éster 4-*terc*-butílico del ácido (S)-2-((R)-2-metilbutil)succínico.* Se añadió una solución premezclada de LiOH (37 ml de una solución 0,8 M) y H₂O₂ (10,57 ml de una solución al 30%) a éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-5-metil-3-[1-((*4R*,5*S*)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-il)metanoil]heptanoico (7,26 g, 0,018 mol) en H₂O (53 ml) y THF (176 ml) a 0°C, y la solución se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadieron bisulfito de sodio (7 g), sulfito de sodio (13 g) y agua (60 ml), las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases

ES 2 327 910 T3

orgánicas combinadas se concentraron hasta un aceite que se disolvió en heptano (200 ml). El sólido resultante se filtró y el filtrado se secó (MgSO_4) y se concentró, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (4,4 g), que se utilizó sin purificación adicional. EM, m/z (intensidad relativa): 243 [100%]; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,88 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,20 (m, 4H), 0,84 (m, 6H).

Éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-3-benciloxicarbonilamino-5-metilheptanoico. Este compuesto se preparó como se describe anteriormente empezando con éster 4-*terc*-butílico del ácido (S)-2-((*R*)-2-metilbutil)succínico, proporcionando el éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-3-benciloxicarbonilamino-5-metilheptanoico en forma de un aceite (73,3% de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,84 (t, 3H, $J=7,33$ Hz), 0,89 (d, 3H, $J=6,60$ Hz), 1,12-1,38 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,43-1,59 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 5,07 (t, 2H, $J=12,95$ Hz), y 7,28-7,34 (m, 5H).

Éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-amino-5-metilheptanoico. Se preparó este compuesto como se describe anteriormente empezando con éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-3-benciloxicarbonilamino-5-metilheptanoico en lugar de éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-3-benciloxicarbonilamino-5-metiloctanoico, proporcionando el compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,84 (solapamiento de t y d 6H), 1,08-1,16 (m, 2H), 1,27-1,30 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,62 (s a, 2H), 2,15 (dd, 1H, $J=8,54$ y 15,62 Hz), 2,29 (dd, 1H, $J=4,15$ y 15,37 Hz) y 3,20 (s a, 2H).

Clorhidrato del ácido (3*S*,5*R*)-amino-5-metilheptanoico. Se calentó a reflujo durante 3 horas una suspensión de éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-amino-5-metilheptanoico (1,44 g, 6,69 mmol) en HCl 3N, se filtró en caliente con celita y se concentró hasta sequedad. La trituración del sólido resultante en éter etílico proporcionó clorhidrato del ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilheptanoico (0,95 g, 85%), p.f.: 126,3-128,3°C. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 0,92 (t, 3H, $J=7,32$ Hz), 0,92 (d, 3H, $J=6,35$ Hz), 1,15-1,24 (m, 1H), 1,33-1,43 (m, 2H), 1,44-1,52 (m, 1H), 1,60-1,67 (m, 1H), 2,57 (ddd, 1H, $J=7,32$, 17,67 y 5,12 Hz), 2,69 (ddd, 1H, $J=0,97$, 4,88 y 17,32 Hz), y 3,28 (m, 1H). Anal. calculado para $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,1 \text{H}_2\text{O}$: C 48,65, H 9,29, N 7,09, Cl 17,95. Encontrado: C 48,61, H 9,10, N 7,27, Cl 17,87. EM: $M+1$: 160,2.

Ejemplo 3

Ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilnonanoico

Ácido (*R*)-4-metiloctanoico. Se combinaron cloruro de litio (0,39 g, 9,12 mmol) y cloruro de cobre (I) (0,61 g, 4,56 mmol) en 45 ml de THF a temperatura ambiente y se agitaron durante 15 minutos, después se enfriaron a 0°C, después de lo cual se añadió bromuro de etilmagnesio (solución 1 M en THF, 45 ml, 45 mmol). Se añadió gota a gota bromuro de (*S*)-citronelilo (5,0 g, 22,8 mmol) y la solución se permitió calentar lentamente hasta temperatura ambiente con agitación durante una noche. La reacción se inactivó mediante la cuidadosa adición de NH_4Cl acuoso saturado y se agitó con Et_2O y NH_4Cl acuoso saturado durante 30 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró. El (*R*)-2,6-dimetildec-2-eno bruto se utilizó sin purificación. Se añadió reactivo de Jones (2,7 M en H_2SO_4 (ac), 40 ml, 108 mmol) a una solución de (*R*)-2,6-dimetildec-2-eno (3,8 g, 22,8 mmol) en 50 ml de acetona a 0°C, y la solución se permitió calentar lentamente hasta temperatura ambiente con agitación durante una noche. La mezcla se repartió entre Et_2O y H_2O , las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos:AcOEt 8:1), proporcionando 2,14 g (59%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro: EMBR: m/z 156,9 ($M+$); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2,33 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,23 (m, 5H), 1,10 (m, 1H), 0,86 (m, 6H). El reactivo de Jones se preparó en forma de una solución 2,7 M combinando 26,7 g de CrO_3 , 23 ml de H_2SO_4 y diluyendo a 100 ml con H_2O .

(4*R*,5*S*)-4-Metil-3-((*R*)-4-metiloctanoil)-5-feniloxazolidin-2-ona. Se añadieron 3 gotas de DMF a ácido (*R*)-4-metiloctanoico (2,14 g, 13,5 mmol) en 25 ml de CH_2Cl_2 a 0°C, seguido de cloruro de oxalilo (1,42 ml, 16,2 mmol), dando como resultado un vigoroso desprendimiento de gas. La solución se calentó directamente a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y se concentró. Mientras tanto, se añadió gota a gota *n*-butil-litio (solución 1,6 M en hexanos, 9,3 ml, 14,9 mmol) a una solución de la oxazolidinona (2,64 g, 14,9 mmol) en 40 ml de THF a -78°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos, después de lo cual se añadió gota a gota el cloruro de ácido en 10 ml de THF. La reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C, después se calentó directamente a temperatura ambiente y se inactivó con NH_4Cl saturado. La mezcla se repartió entre Et_2O y NH_4Cl acuoso saturado, las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO_4) y concentró, proporcionando 3,2 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. EMBR: m/z 318,2 ($M+$); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,34 (m, 5H), 5,64 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,73 (quint., $J=6,8$ Hz, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,26 (m, 5H), 1,13 (m, 1H), 0,88 (m, 9H). El producto bruto se utilizó sin purificación.

Éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-5-metil-3-((4*R*,5*S*)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-carbonil)nonanoico. Se añadió *n*-butil-litio (solución 1,6 M en hexanos, 7,6 ml, 12,1 mmol) a una solución de diisopropilamina (1,8 ml, 12,6 mmol) en 30 ml de THF a -78°C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos, después de lo cual se añadió gota a gota (4*R*,5*S*)-4-metil-3-((*R*)-4-metiloctanoil)-5-feniloxazolidin-2-ona (3,2 g, 10,1 mmol) en 10 ml de THF. La solución se agitó durante 30 minutos, se añadió gota a gota rápidamente a -50°C bromoacetato de *terc*-butilo (1,8 ml, 12,1 mmol) y la mezcla se permitió calentar lentamente hasta 10°C durante 3 horas. La mezcla se repartió entre Et_2O y NH_4Cl acuoso saturado, las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO_4) y concentró. El residuo se purificó

ES 2 327 910 T3

mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos:AcOEt 16:1 a 8:1), proporcionando 2,65 g (61%) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino incoloro, p.f.: 84-86°C. $[\alpha]_D^{23} +17,1$ (c= 1,00, CHCl₃); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (m, 5H), 5,62 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 4,73 (quint., J= 6,8 Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 2,67 (dd, J= 9,8, 16,4 Hz, 1H), 2,40 (dd, J= 5,1, 16,4 Hz, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,28 (m, 7H), 1,08 (m, 1H), 0,88 (m, 9H); ¹³C-RMN (400 MHz, 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. Anal. calculado para C₂₅H₃₇NO₅: C 69,58, H 8,64, N 3,25. Encontrado: C 69,37, H 8,68, N 3,05.

Éster 4-terc-butílico del ácido (S)-2-((R)-2-metilhexil)succínico. Se añadió una solución preenfriada (0°C) de LiOH monohidratado (1,0 g, 23,8 mmol) y peróxido de hidrógeno (solución acuosa al 30%, en peso 5,0 ml) en 10 ml de H₂O a una solución de éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-5-metil-3-((4*R*,5*S*)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-carbonil)nonanoico (2,65 g, 6,14 mmol) en 20 ml de THF a 0°C. La mezcla se agitó vigorosamente durante 90 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. La reacción se inactivó a 0°C mediante la adición de 100 ml de NaHSO₃ al 10% (ac), después se extrajo con Et₂O. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El compuesto del título se utilizó sin purificación.

*Éster terc-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-3-benciloxycarbonilamino-5-metilnonanoico.* Se preparó este compuesto de forma similar a la descrita anteriormente, empezando con éster 4-*terc*-butílico del ácido (S)-2-((R)-2-metilhexil)succínico en lugar de éster 4-*terc*-butílico del ácido (S)-2-((R)-2-metilpentil)succínico, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (71,6% de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,81 (t, 3H, J= 4,40 Hz), 0,85 (d, 3H, J= 6,55 Hz), 1,06-1,20 (m, 7H), 1,36 (s, 9H), 1,38-1,50 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 5,02 (m+s, 3H) y 7,28-7,28 (m, 5H).

*Éster terc-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilnonanoico.* Se preparó este compuesto como se describe anteriormente empezando con éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-benciloxycarbonilamino-5-metilnonanoico en lugar de éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-3-benciloxycarbonilamino-5-metiloctanoico. Rendimiento= 97%. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,82 (solapamiento d y t 6H), 1,02-1,08 (m, 1H), 1,09-1,36 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,47 (s a, 1H), 1,80 (s, 2H), 2,13 (dd, 1H, J= 8,54 y 15,61 Hz), y 2,27 (dd, 1H, J= 4,15 y 15,38 Hz).

*Clorhidrato del ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilnonanoico.* Se calentó a reflujo durante 3 horas una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilnonanoico (1,50 g, 6,16 mmol) en HCl 3N (100 ml), se filtró en caliente con celita y se concentró hasta 30 ml a vacío. Los cristales resultantes se recogieron, se lavaron con HCl 3N adicional y se secaron, proporcionando el compuesto del título, p.f.: 142,5-143,3°C. Se obtuvieron recogidas adicionales del filtrado, proporcionando 1,03 g (70,4%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ= 0,91 (t, 3H, J= 6,84 Hz), 0,92 (d, 3H, J= 6,35 Hz), 1,16-1,26 (m, 1H), 1,27-1,35 (m, 4H), 1,38-1,45 (m, 1H), 1,61 (s a, 1H), 1,63-1,68 (m, 1H), 2,58 (dd, 1H, J= 7,32 y 17,34 Hz), 2,69 (dd, 1H, J= 5,13 y 17,59 Hz) y 3,59 (m, 1H). Anal. calculado para C₁₀H₂₁NO₂·HCl: C 53,68, H 9,91, N 6,26, Cl: 15,85. Encontrado: C 53,89, H 10,11, N 6,13. EM: M+1: 188,1.

Ejemplo 4

Ácido (S)-3-amino-5,5-dimetiloctanoico

3-(4,4-Dimetilheptanoil)-(R)-4-metil-(S)-5-feniloxazolidin-2-ona. Se enfrió a 0°C una solución de ácido 4,4-dimetilheptanoico (1,58 g, 10 mmol) y trietilamina (4,6 ml) en 50 ml de THF y se trató con cloruro de 2,2-dimetilpropionilo (1,36 ml). Después de una hora, se añadieron 4*R*-metil-5*S*-feniloxazolidin-2-ona (1,95 g, 11 mmol) y cloruro de litio (0,47 g, 11 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 horas. El precipitado se filtró y se lavó concienzudamente con THF adicional. El filtrado se concentró a vacío, proporcionando un sólido oleoso. Este sólido se disolvió en 200 ml de Et₂O, se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado, HCl 0,5N y NaCl saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (3,0 g, 95%). ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): 0,73-0,84 (m, 12H), 1,10-1,22 (m, 4H), 1,46-1,54 (m, 2H), 2,75-2,87 (m, 2H), 4,70 (m, 1H, J= 7 Hz), 5,59 (d, 1H, J= 7 Hz), 7,22-7,37 (m, 5H).

Éster terc-butílico del ácido 5,5-dimetil-(S)-3-((R)-4-metil-2-oxo-(S)-5-feniloxazolidin-3-carbonil)octanoico: Según el ejemplo 1, 5,07 g (16 mmol) de 3-(4,4-dimetilheptanoil)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona, 18 ml (1N, 18 mmol) de solución de NaHMDS y 4,72 ml (32 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido bromoacético proporcionaron 3,40 g (49,3%) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,85-0,89 (m, 12H), 1,18-1,32 (m, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,88 (dd, 1H, J= 6 Hz, 8,4 Hz), 2,41 (dd, 1H, J= 6 Hz, 16 Hz), 2,62 (dd, 1H, J= 8,4 Hz, 16 Hz), 4,30-4,40 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 5,62 (d, 1H, J= 7 Hz), 7,30-7,40 (m, 5H). P.f.: 83-85°C.

Éster 4-terc-butílico del ácido (S)-2-(2,2-dimetilpentil)succínico: Según el ejemplo 1, 3,4 g (7,9 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 5,5-dimetil-3-(4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-carbonil)octanoico, 16 ml (12,8 mmol) de LiOH 0,8N y 4,5 ml de H₂O₂ al 30% proporcionaron 2,42 g (>100%) del compuesto del título en forma de un aceite. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,77-0,82 (m, 9H), 1,14-1,29 (m, 5H), 1,42 (s, 9H), 1,77 (dd, 1H, J= 8 Hz, 16 Hz), 2,36 (dd, 1H, J= 6 Hz, 16 Hz), 2,59 (dd, 1H, J= 8 Hz, 16 Hz), 2,75-2,85 (m, 1H).

ES 2 327 910 T3

Éster *terc*-butílico del ácido (*S*)-3-benciloxycarbonilamino-5,5-dimetiloctanoico: Según el ejemplo 1, 2,14 g (7,9 mmol) de éster 4-*terc*-butílico del ácido 2-(2,2-dimetilpentil)succínico, 1,7 ml de DPPA, 1,1 ml de Et₃N y 2,44 ml de BnOH proporcionaron 1,63 g (54,8% en dos etapas) del compuesto del título en forma de un aceite. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,78-0,89 (m, 9H), 1,10-1,30 (m, 5H), 1,36 (s, 9H), 2,39 (t, 2H, *J* = 5Hz), 4,95-4,05 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 5,09 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 7,22-7,30 (m, 5H).

Éster *terc*-butílico del ácido (*S*)-3-amino-5,5-dimetiloctanoico: Según el ejemplo 1, 1,63 g de éster *terc*-butílico del ácido 3-benciloxycarbonilamino-5,5-dimetiloctanoico y 0,2 g de Pd/C al 20% proporcionaron el compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,84-0,89 (m, 9H), 1,13-1,39 (m, 6H), 1,43 (s, 9H), 2,25 (dd, 1H, *J* = 8,4 Hz, 15,6 Hz), 2,35 (dd, 1H, *J* = 4,4 Hz, 15,6 Hz), 2,79 (s a, 2H), 3,25-3,35 (m, 1H). EM, *m/z* 244,2 (M+1)⁺.

Clorhidrato del ácido (*S*)-3-amino-5,5-dimetiloctanoico: Según el ejemplo 1, se trató éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-5,5-dimetiloctanoico con HCl 3N, proporcionando 286 mg del compuesto del título en forma de un sólido. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 0,87-0,93 (m, 9H), 1,18-1,31 (m, 4H), 1,51 (dd, 1H, *J* = 4 Hz, 14,4 Hz), 1,62 (dd, 1H, *J* = 6,8 Hz, 14,4 Hz), 2,60 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, 17,6 Hz), 2,73 (dd, 1H, *J* = 4 Hz, 7,6 Hz), 3,55-3,60 (m, 1H). EM (IQPA) *m/z* 188,1 (M+1)⁺, 186,1 (M-1)⁺. Anal. calculado para C₁₀H₂₁NO₂·HCl·0,12 H₂O: C 53,17, H 9,92, N 6,20, Cl 15,69; encontrado: C 53,19, H 10,00, N 6,08, Cl 15,25. α = +20° (MeOH). P.f.: 194,2-195,2°C.

20 Ejemplo 5

Ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico

Éster *terc*-butílico del ácido (5*S*)-5-metilocta-2,6-dienoico. Se añadió gota a gota DIBAH (1,0 M en THF, 6,4 ml) durante 5 minutos a una solución de éster etílico del ácido (*S*)-3-metilhex-4-enoico* (1,0 g, 6,4 mmol) en 30 ml de tolueno a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 45 minutos, después de lo cual se añadieron 5 gotas de metanol, dando como resultando un vigoroso desprendimiento de H₂. Se añadió metanol hasta que no se observó más desprendimiento de gas (aproximadamente 5 ml). En ese momento, se retiró el baño de refrigeración y se añadieron aproximadamente 5 ml de tartrato de Na⁺K⁺ acuoso saturado. Cuando la mezcla alcanzó la temperatura ambiente, se añadió tartrato de Na⁺K⁺ acuoso saturado adicional y Et₂O, y se continuó la agitación hasta que las fases fueron mayoritariamente transparentes (aproximadamente 1 hora). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró aproximadamente a 10 ml del volumen total debido a problemas de volatilidad. La mezcla bruta se combinó con una carga adicional de aldehído preparado a partir de 10 mmol del éster mediante el procedimiento descrito anteriormente, y se utilizó el conjunto sin purificación. Se añadió gota a gota *P,P*-dimetilfosfonoacetato de *terc*-butilo (3,0 ml, 15 mmol) durante 1 hora a una suspensión de hidruro sódico (dispersión en aceite mineral al 60%) en 25 ml de THF de tal modo que el desprendimiento de H₂ estuviera bajo control. Después de completar la adición, se añadió gota a gota rápidamente el aldehído bruto en tolueno (aproximadamente 20 ml de volumen total) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se repartió entre Et₂O y NH₄Cl acuoso saturado, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo (0 → 3 → 5% de AcOEt en hexanos) proporcionó 1,0 g (29%, dos etapas) del éster insaturado en forma de un aceite amarillo pálido: ¹H-RMN (CDCl₃) δ 6,75 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 5,30 (m, 2H), 2,03-2,29 (m, 3H), 1,58 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

*El éster etílico del ácido (*S*)-3-metilhex-4-enoico se preparó a partir de (*S*)-*trans*-3-penten-2-ol [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] mediante transposición de Johnson-Claisen con ortoacetato de trietilo según el protocolo de la bibliografía [Hill, R.K.; Soman, R.; Sawada, S.; *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 3737].

Éster *terc*-butílico del ácido (3*R*,5*S*)-3-[bencil(1-feniletil)amino]-5-metiloct-6-enoico. Se añadió gota a gota rápidamente *n*-butil-litio (1,6M en hexanos, 1,6 ml) a una solución de (*S*)-(-)-*N*-bencil-α-metilbencilamina (0,60 ml, 2,85 mmol) en 9,0 ml de THF a -78°C, dando como resultado un color rosa oscuro. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, después de lo cual se añadió gota a gota lentamente éster *terc*-butílico del ácido (5*S*)-5-metilocta-2,6-dienoico (0,5 g, 2,38 mmol) en 1,0 ml de THF, dando como resultado un color tostado pálido que se oscureció durante 3 horas. La mezcla se agitó durante 3 horas a -78°C, después se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se permitió calentar hasta que se agitó durante una noche, después se repartió entre AcOEt y NH₄Cl acuoso saturado. Las fases se concentraron y la fase orgánica se secó (MgSO_H), y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo (3 → 5% de AcOEt en hexanos) proporcionó 0,52 g (52%) del aminoéster en forma de un aceite amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,34 (m, 2H), 7,20 (m, 8H), 5,27 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,72 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 3,41 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,98 (dd, *J* = 3,7, 14,2 Hz, 1H), 1,81 (dd, *J* = 9,3, 14,4 Hz, 1H), 1,54 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,99 (m, 2H), 0,74 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico. Se añadió Pd/C al 20% (0,20 g) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido (3*R*,5*S*)-3-[bencil(1-feniletil)amino]-5-metiloct-6-enoico (0,92 g, 2,18 mmol) en 50 ml de MeOH, y la mezcla se hidrogenó en un agitador Parr a 331 kPa durante 23 horas. La mezcla se filtró y concentró. Se añadió 1,0 ml de ácido trifluoroacético al aminoéster bruto en 10 ml de CH₂Cl₂, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en la cantidad mínima de H₂O y se cargó sobre una resina de intercambio iónico DOWEX-50WX8-100. La columna se eluyó con H₂O hasta neutralidad por tornasol, después se

ES 2 327 910 T3

continuó con NH_4OH acuoso al 5% (100 ml). Las fracciones alcalinas se concentraron, proporcionando 0,25 g (66% en dos etapas) del aminoácido en forma de un sólido blanquecino. ^1H -RMN (CD_3OD) δ 3,41 (m, 1H), 2,36 (dd, $J=5,1, 16,6$ Hz, 1H), 2,25 (dd, $J=8,1, 16,6$ Hz, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,12 (m, 2H), 1,00 (m, 1H), 0,73 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 0,68 (t, $J=6,8$ Hz, 3H). EMBR: m/z 172,1 (M-1).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

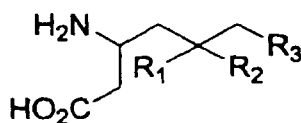
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula

5



10

IA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

15 en la que

R₁ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor;

R₂ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor; y

20

R₃ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)alquilo (C₁-C₃), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃), piridilo, piridilalquilo (C₁-C₃), fenil-N(H)- o piridil-N(H)-, en las que cada uno de los restos alquilo anteriores está opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor y en las que el citado fenilo y el citado piridilo y los restos fenilo y piridilo del citado fenilalquilo (C₁-C₃) y del citado piridilalquilo (C₁-C₃), respectivamente, están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, independientemente seleccionados de cloro, fluoro, amino, nitro, ciano, alquil (C₁-C₃)amino, alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor;

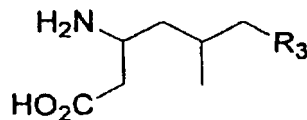
25

con la condición de que cuando R₁ es hidrógeno, R₂ no es hidrógeno.

30

2. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula

35



40

IA-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

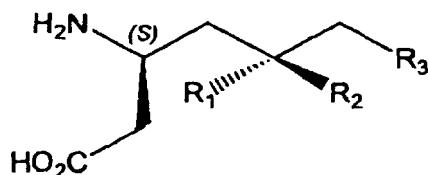
en la que R₃ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)alquilo (C₁-C₃), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃), piridilo, piridilalquilo (C₁-C₃), fenil-N(H)- o piridil-N(H)-, en la que cada uno de los restos alquilo anteriores está opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor, y en las que el citado fenilo y el citado piridilo y los restos fenilo y piridilo del citado fenilalquilo (C₁-C₃) y del citado piridilalquilo (C₁-C₃), respectivamente, están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, seleccionados de cloro, fluoro, amino, nitro, ciano, alquil (C₁-C₃)amino, alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor.

45

50

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

55



60

IA-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

65 en la que

R₁ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor;

ES 2 327 910 T3

R₂ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor; y

R₃ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)alquilo (C₁-C₃), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃), piridilo, piridilalquilo (C₁-C₃), fenil-N(H)- o piridil-N(H)-, en las que cada uno de los restos alquilo anteriores está opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor, y en las que el citado fenilo y el citado piridilo y los restos fenilo y piridilo del citado fenilalquilo (C₁-C₃) y del citado piridilalquilo (C₁-C₃), respectivamente, están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, independientemente seleccionados de cloro, flúor, amino, nitro, ciano, alquil (C₁-C₃)amino, alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor;

con la condición de que cuando R₁ es hidrógeno, R₂ no es hidrógeno.

4. Un compuesto o sal seleccionado de los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

Ácido 3-amino-5-metilheptanoico;

ácido 3-amino-5-metiloctanoico;

ácido 3-amino-5-metilnonanoico;

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilheptanoico;

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico;

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilnonanoico;

ácido 3-amino-7-ciclopentil-5-metilheptanoico;

ácido 3-amino-7-ciclohexil-5-metilheptanoico;

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-7-ciclopentil-5-metilheptanoico;

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-7-ciclohexil-5-metilheptanoico;

ácido 3-amino-5-metil-7-fenilheptanoico;

ácido 3-amino-5-metil-7-(2,4-difluorofenil)heptanoico;

ácido 3-amino-8-(2,3-difluorofenil)-5-metiloctanoico; y

ácido 3-amino-8-(2,4-difluorofenil)-5-metiloctanoico.

5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección que se selecciona de epilepsia, desmayos, fibromialgia, hipocinesia, trastornos craneales, sofocos, temblor esencial, dependencias y adicciones a sustancias químicas, que incluyen las dependencias o adicciones a alcohol, anfetaminas, cafeína, cannabis, cocaína, heroína, alucinógenos, tabaco, inhalantes y propelentes de aerosoles, nicotina, opiáceos, derivados de fenilglicidina, sedantes, hipnóticos, benzodiazepinas y otros ansiolíticos, y síntomas de abstinencia asociados a dependencias o adicciones; comportamientos adictivos, migraña, espasmos, artritis, síndrome del intestino irritable (SII), dolor crónico, dolor agudo, dolor neuropático, cefalea vascular, cefalea sinusal, trastornos inflamatorios que incluyen artritis reumatoide, artrosis y psoriasis; diuresis, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, tinnitus y lesión gástrica.

7. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección que se selecciona del grupo constituido por delirio, demencia y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, que incluyen enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington (EH), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia de tipo Alzheimer, trastornos de memoria, demencia vascular y demencias, debidas a enfermedad por VIH, traumatismo craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o debidas a múltiples etiologías; trastornos de movimiento que incluyen acinesias, discinesias, discinesias paroxísmicas familiares, espasmos, síndrome de la Tourette, síndrome de Scott, PARÁLISIS y síndrome acinéutico rígido; trastornos extrapiramidales del movimiento que incluyen trastornos de movimiento inducidos por medicación, parkinsonismo inducido por neu-

ES 2 327 910 T3

rolépticos, síndrome neuroléptico maligno, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, discinesia tardía inducida por neurolépticos y temblor postural inducido por medicamentos; síndrome de Down; enfermedades desmielinizantes que incluyen esclerosis múltiple (EM) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA), neuropatía periférica, que incluye neuropatía diabética e inducida por quimioterapia, y neuralgia postherpética, 5 neuralgia del trigémino, neuralgia segmental o intercostal y otras neuralgias; y trastornos vasculares cerebrales debidos a lesión cerebrovascular aguda o crónica tal como infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea o edema cerebral.

8. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección que se selecciona del grupo constituido por trastornos del 10 sueño que incluyen insomnio, insomnio asociado a fármacos, trastornos del sueño REM, hipersomnia, narcolepsia, trastornos del ciclo sueño-vigilia, síndromes de apnea del sueño, parasomnias y trastornos del sueño relacionados con el trabajo por turnos y horarios de trabajo irregulares.

9. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección que se selecciona de trastornos del ánimo, que incluyen 15 depresión, o trastornos depresivos, que incluyen trastornos depresivos mayores de episodio único o recurrente, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica, incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio, vigilia de madrugada y retardo psicomotor, depresión atípica, incluyendo aumento de apetito, hipersomnia, agitación psicomotora o irritabilidad, trastorno afectivo estacional y depresión pediátrica; trastornos bipolares o depresión maníaca, que incluyen trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno de la 20 conducta y trastorno de alteración de la conducta; trastornos de ansiedad, que incluyen trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, fobias específicas, que incluyen fobias a animales específicos, ansiedad social, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés, incluyendo trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizada; trastornos de personalidad límite; 25 esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, que incluyen trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos delirantes, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastornos psicóticos con delirios o alucinaciones, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada a psicosis, trastornos psicóticos del ánimo que incluyen trastorno depresivo mayor grave; trastornos del ánimo asociados a trastornos psicóticos que incluyen manía aguda y depresión asociada a trastorno bipolar, y trastornos del ánimo asociados a esquizofrenia; alteraciones del 30 comportamiento asociadas al retraso mental, trastorno autista y trastorno de la conducta.

35

40

45

50

55

60

65