



Rodriguez Madrid & Asociados

Propiedad Industrial e Intelectual
Derecho Comercial

Rodolfo Rodriguez Madrid

Abogado

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de fábrica de
comercio y servicio, enseñanzas y nombres comerciales.
y registros sanitarios.
For patents, designs, trademarks, designs, commercial names.
health registrations.

NIT. 830.038.010-1

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Radacion : 00042067 00000001
Fecha (AMD): 2000-06-27 14:59:17
Tramite : 329 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF : EXPEDIENTE No.000- 43067 de Junio 9/2000

PATENTE : "ACIDOS 3- PROPILGAMMA-AMINOBUTIRICOS MONO- Y
DISUSTITUIDOS"

Estimados señores :

Damos alcance al expediente citado en la referencia, para reivindicar Prioridad de la Patente solicitada, con fundamento jurídico en lo establecido en el Artículo (12) de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, en concordancia con el Artículo (4) -Literal (E) del Decreto 117 de 1994, encontrándome dentro de los términos legales para hacerlo, previo el lleno de los requisitos allí establecidos, para lo cual anexamos la siguiente documentación :

- 1.- Copia de la Prioridad No.60/138.485 DE Junio 10 de 1999 Debidamente Legalizada por el Ministerio de Relaciones Exteriores
- 2.- Traducción de las reivindicaciones de la primera solicitud de Patente efectuadas por Traductor Oficial avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores

En consecuencia, ruego a ustedes una vez finiquitada esta diligencia, ordenar lo pertinente para que el expediente siga su curso normal.

Atentamente,

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

C.C. No. 3'792.584-Cartagena

T.P. No. 59.363 del C.S.J

Anexo.- Lo anunciado.

236
7000-0824
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-43067

AUTO 2077

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al Doctor RODOLFO RODRIGUEZ MADRID, como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

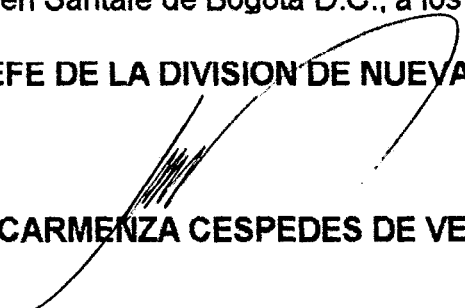
ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

22 AGO 2000

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C.,
fecha.

24 AGO. 2000 notificado por anotación en estado de esta misma

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

PA 196841

Colonship

3
340
337

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

January 24, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/138,485

FILING DATE: June 10, 1999



Araceli Matus-Silva
Araceli Matus-Silva
COMMISSION
No. CC576335
Expires October 26, 2000



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

N. Williams
N. WILLIAMS

Certifying Officer

06/10/99

21/PROV
341
338

Please type a plus sign (+) inside this box → ☐

Docket Number: 5885L1-01EMA

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53 (c).

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)					
Given Name (first and middle (if any))	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)			
Thomas Richard	Belliotti	6125 Lodi Lane, Sallne, MI 48176			
Ihoezo Victor	Ekhatu	2415 Tamarack Court, Ann Arbor, MI 48105			
Augustine Tobi	Osuma	1174 Paddock Place #202, Ann Arbor, MI 48108			
Andrew John	Thorpe	570 Landings Blvd., Ann Arbor, MI 48103			
☒ Additional inventors are being named on page 2 attached hereto					
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)					
MONO- AND DISUBSTITUTED 3-PROPYL GAMMA-AMINO BUTYRIC ACIDS					
CORRESPONDENCE ADDRESS					
Direct all correspondence to:					
☐ Customer Number		Place Customer Number Bar Code Label here			
OR					
☒ Firm or Individual Name		Elizabeth M. Anderson			
Address		Warner-Lambert Company			
Address		2800 Plymouth Road			
City	Ann Arbor	State	Michigan	ZIP	48105
Country	USA	Telephone	734-622-7304	Fax	734-622-1553
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)					
☒ Specification	Number of Pages	29			
☐ Drawing(s)	Number of Sheets				
☒ Other (specify)	16 claims on 4 pages abstract on 1 page				
METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT (check one)					
☐ A check or money order is enclosed to cover the filing fees					FILING FEE AMOUNT
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number:					
					23-0455
					\$150.00
The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.					
☒ No.					
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:					

Respectfully submitted,

SIGNATURE Elizabeth M. Anderson

DATE June 10, 1999

TYPED or PRINTED NAME Elizabeth M. Anderson

REGISTRATION NO. 31,585
(if appropriate)

TELEPHONE 734-622-7304

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT
SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

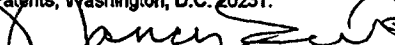
Express Mail No. EJ374284930US

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)		
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname	Residence (city and either State or Foreign Country)
Lawrence David David Juergen	Wise Wustrow	1241 Barrister, Ann Arbor, MI 48105 5101 John Holmes Road, Ann Arbor, MI 48103

Certificate of Mailing by Express Mail

I certify that this provisional patent application cover sheet,
provisional patent application and fee is being deposited on
June 10, 1999 with the U.S. Postal Service as
"Express Mail Post Office to Addressee" service under 37
C.F.R. 1.10 and is addressed to the Assistant Commissioner
for Patents, Washington, D.C. 20231.


Signature of Person Mailing Correspondence

Nancy Suter
Typed or Printed Name of Person Mailing Correspondence

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

343
340

5885L1-01EMA

Express Mail No. EJ374284930US

MONO- AND DISUBSTITUTED 3-PROPYL GAMMA-AMINO BUTYRIC
ACIDS

660790-00100

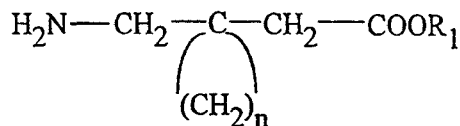
7
34A
341

-1-

MONO- AND DISUBSTITUTED 3-PROPYL GAMMA-AMINOBUTYRIC
ACIDS

BACKGROUND OF THE INVENTION

Compounds of formula

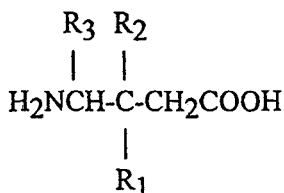


5

wherein R_1 is hydrogen or a lower alkyl radical and n is 4, 5, or 6 are known in United States Patent Number 4,024,175 and its divisional United States Patent Number 4,087,544. The uses disclosed are: protective effect against cramp induced by thiosemicarbazide; protective action against cardiazole cramp; the cerebral diseases, epilepsy, faintness attacks, hypokinesia, and cranial traumas; and improvement in cerebral functions. The compounds are useful in geriatric patients. The patents are hereby incorporated by reference.

10

Compounds of formula



15

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein R_1 is a straight or branched alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, phenyl or cycloalkyl having from 3 to 6 carbon atoms; R_2 is hydrogen or methyl; and R_3 is hydrogen, or carboxyl are known in United States Patent Number 5,563,175 and its various divisionals. These patents are hereby incorporated by reference.

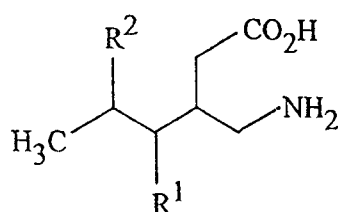
20

SUMMARY OF THE INVENTION

25

The compounds of the instant invention are those of Formula I

-2-



or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

R¹ is hydrogen, straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbon atoms or phenyl;

R² is straight or branched alkyl of from 1 to 8 carbon atoms, straight or branched alkenyl of from 2 to 8 carbon atoms, cycloalkyl of from 3 to 7 carbon atoms, phenyl unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents each independently selected from halogen, alkoxy of from 1 to 6 carbon atoms, benzyl, alkyl of from 1 to 8 carbon atoms substituted with from 1 to 3 fluorine atoms; and

R¹ is straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbon atoms or phenyl when R² is methyl.

Preferred compounds are those of Formula I wherein R¹ is hydrogen, and R² is alkyl.

Other preferred compounds are those of Formula I wherein R¹ is methyl, and R² is alkyl.

Still other preferred compounds are those of Formula I wherein R¹ is methyl, and R² is methyl or ethyl.

Especially preferred compounds are selected from:

3-Aminomethyl-5-methylheptanoic acid;

3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid;

3-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid;

3-Aminomethyl-5-methyl-decanoic acid;

3-Aminomethyl-5-methyl-undecanoic acid;

3-Aminomethyl-5-methyl-dodecanoic acid;

3-Aminomethyl-5-methyl-tridecanoic acid;

3-Aminomethyl-5-cyclopropyl-hexanoic acid;

3-Aminomethyl-5-cyclobutyl-hexanoic acid;

3-Aminomethyl-5-cyclopentyl-hexanoic acid;

- 3-Aminomethyl-5-cyclohexyl-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-trifluoromethyl-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-phenyl-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-(2-chlorophenyl)-hexanoic acid;
- 5 3-Aminomethyl-5-(3-chlorophenyl)-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-(4-chlorophenyl)-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-(2-methoxyphenyl)-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-(3-methoxyphenyl)-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-(4-methoxyphenyl)-hexanoic acid; and
- 10 3-Aminomethyl-5-(phenylmethyl)-hexanoic acid.

Other especially preferred compounds are selected from:

- (3R,4S)3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid;
- (3R,4S)3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid MP;
- 15 (3S,4S)3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid;
- (3R,4R)3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid MP;
- 3-Aminomethyl-4-isopropyl-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-4-isopropyl-heptanoic acid;
- 3-Aminomethyl-4-isopropyl-octanoic acid;
- 20 3-Aminomethyl-4-isopropyl-nonanoic acid;
- 3-Aminomethyl-4-isopropyl-decanoic acid; and
- 3-Aminomethyl-4-phenyl-5-methyl-hexanoic acid.

The invention is also a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of one or more compounds of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier.

The compounds of the invention are useful in the treatment of epilepsy, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, depression, anxiety, panic, pain, neuropathological disorders, and sleep disorders.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds of the instant invention are mono- and disubstituted 3-propyl gamma-aminobutyric acids as shown in Formula I above.

5 The term alkyl is a straight or branched group of from 1 to 8 carbon atoms including but not limited to methyl, ethyl, propyl, n-propyl, isopropyl, butyl, 2-butyl, tert-butyl, and octyl.

Preferred groups are methyl and ethyl.

Cycloalkyl is a cyclic group of from 3 to 7 carbon atoms.

10 The benzyl and phenyl groups may be unsubstituted or substituted with from 1 to 3 groups selected from halogen, especially fluoro, alkoxy, and alkyl.

Halogen includes fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

Since amino acids are amphoteric, pharmacologically compatible salts when R is hydrogen can be salts of appropriate inorganic or organic acids, for example, hydrochloric, sulphuric, phosphoric, acetic, oxalic, lactic, citric, malic, 15 salicylic, malonic, maleic, succinic, and ascorbic. Starting from corresponding hydroxides or carbonates, salts with alkali metals or alkaline earth metals, for example, sodium, potassium, magnesium, or calcium are formed. Salts with quaternary ammonium ions can also be prepared with, for example, the tetramethyl-ammonium ion.

20 Prodrugs of compounds I-VIII are included in the scope of the instant invention. Aminoacyl-glycolic and -lactic esters are known as prodrugs of amino acids (Wermuth C.G., *Chemistry and Industry*, 1980:433-435). The carbonyl group of the amino acids can be esterified by known means. Prodrugs and soft 25 drugs are known in the art (Palomino E., *Drugs of the Future*, 1990;15(4):361-368). The last two citations are hereby incorporated by reference.

30 The effectiveness of an orally administered drug is dependent upon the drug's efficient transport across the mucosal epithelium and its stability in entero-hepatic circulation. Drugs that are effective after parenteral administration but less effective orally, or whose plasma half-life is considered too short, may be chemically modified into a prodrug form.

345 11
348

A prodrug is a drug which has been chemically modified and may be biologically inactive at its site of action, but which may be degraded or modified by one or more enzymatic or other in vivo processes to the parent bioactive form.

5 This chemically modified drug, or prodrug, should have a different pharmacokinetic profile to the parent, enabling easier absorption across the mucosal epithelium, better salt formulation and/or solubility, improved systemic stability (for an increase in plasma half-life, for example). These chemical modifications may be

- 10 1) ester or amide derivatives which may be cleaved by, for example, esterases or lipases. For ester derivatives, the ester is derived from the carboxylic acid moiety of the drug molecule by known means. For amide derivatives, the amide may be derived from the carboxylic acid moiety or the amine moiety of the drug molecule by known means.
- 15 2) peptides which may be recognized by specific or nonspecific proteinases. A peptide may be coupled to the drug molecule via amide bond formation with the amine or carboxylic acid moiety of the drug molecule by known means.
- 3) derivatives that accumulate at a site of action through membrane selection of a prodrug form or modified prodrug form,
- 20 4) any combination of 1 to 3.

Current research in animal experiments has shown that the oral absorption of certain drugs may be increased by the preparation of "soft" quaternary salts. The quaternary salt is termed a "soft" quaternary salt since, unlike normal quaternary salts, e.g., $R-N^+(CH_3)_3$, it can release the active drug on hydrolysis.

25 "Soft" quaternary salts have useful physical properties compared with the basic drug or its salts. Water solubility may be increased compared with other salts, such as the hydrochloride, but more important there may be an increased absorption of the drug from the intestine. Increased absorption is probably due to the fact that the "soft" quaternary salt has surfactant properties and is capable of

30 forming micelles and unionized ion pairs with bile acids, etc., which are able to penetrate the intestinal epithelium more effectively. The prodrug, after absorption, is rapidly hydrolyzed with release of the active parent drug.

Year	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046	2047	2048	2049	2050	2051	2052	2053	2054	2055	2056	2057	2058	2059	2060	2061	2062	2063	2064	2065	2066	2067	2068	2069	2070	2071	2072	2073	2074	2075	2076	2077	2078	2079	2080	2081	2082	2083	2084	2085	2086	2087	2088	2089	2090	2091	2092	2093	2094	2095	2096	2097	2098	2099	2100
1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046	2047	2048	2049	2050	2051	2052	2053	2054	2055	2056	2057	2058	2059	2060	2061	2062	2063	2064	2065	2066	2067	2068	2069	2070	2071	2072	2073	2074	2075	2076	2077	2078	2079	2080	2081	2082	2083	2084	2085	2086	2087	2088	2089	2090	2091	2092	2093	2094	2095	2096	2097	2098	2099	2100	

5
10

15

347.13
350

-7-

Table 1

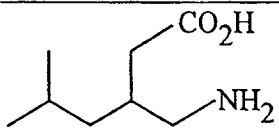
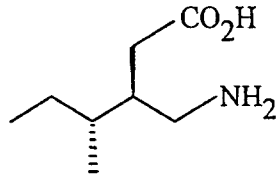
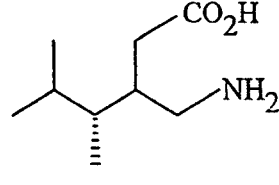
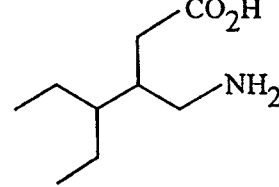
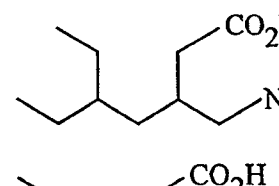
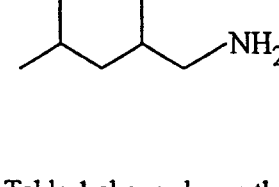
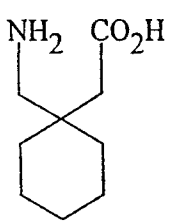
Structure	[³ H] GBP Binding (IC ₅₀ , nM)	Anticonvulsant % Protect	
		1 hr	2 hr
	0.218		100
	1.8	0	0
	0.04	80	100
	0.206	0	20
	On test	0	20
	0.092	60	100

Table 1 above shows the binding affinity of the compounds of the invention to the $\alpha_2\delta$ subunit.

The compounds of the invention are compared to Neurontin®, a marketed drug effective in the treatment of such disorders as epilepsy. Neurontin® is

5 1-(aminomethyl)-cyclohexaneacetic acid of structural formula

-8-



Gabapentin (Neurontin®) is about 0.10 to 0.12 μM in this assay. The compounds of the instant invention are expected, therefore, to exhibit pharmacologic properties comparable to gabapentin. For example, as agents for convulsions, anxiety, and pain.

The present invention also relates to therapeutic use of the compounds of the mimetic as agents for neurodegenerative disorders.

Such neurodegenerative disorders are, for example, Alzheimer's disease, Huntington's disease, Parkinson's disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis.

The present invention also covers treating neurodegenerative disorders termed acute brain injury. These include but are not limited to: stroke, head trauma, and asphyxia.

Stroke refers to a cerebral vascular disease and may also be referred to as a cerebral vascular incident (CVA) and includes acute thromboembolic stroke.

Stroke includes both focal and global ischemia. Also, included are transient cerebral ischemic attacks and other cerebral vascular problems accompanied by cerebral ischemia. A patient undergoing carotid endarterectomy specifically or other cerebrovascular or vascular surgical procedures in general, or diagnostic vascular procedures including cerebral angiography and the like.

Other incidents are head trauma, spinal cord trauma, or injury from general anoxia, hypoxia, hypoglycemia, hypotension as well as similar injuries seen during procedures from embole, hyperfusion, and hypoxia.

The instant invention would be useful in a range of incidents, for example, during cardiac bypass surgery, in incidents of intracranial hemorrhage, in perinatal asphyxia, in cardiac arrest, and status epilepticus.

Pain refers to acute as well as chronic pain.

Acute pain is usually short-lived and is associated with hyperactivity of the sympathetic nervous system. Examples are postoperative pain and allodynia.

Chronic pain is usually defined as pain persisting from 3 to 6 months and includes somatogenic pains and psychogenic pains. Other pain is nociceptive.

Still other pain is caused by injury or infection of peripheral sensory nerves. It includes, but is not limited to pain from peripheral nerve trauma, herpes virus infection, diabetes mellitus, causalgia, plexus avulsion, neuroma, limb amputation, and vasculitis. Neuropathic pain is also caused by nerve damage from chronic alcoholism, human immunodeficiency virus infection, hypothyroidism, uremia, or vitamin deficiencies. Neuropathic pain includes, but is not limited to pain caused by nerve injury such as, for example, the pain diabetics suffer from.

Psychogenic pain is that which occurs without an organic origin such as low back pain, atypical facial pain, and chronic headache.

Other types of pain are: inflammatory pain, osteoarthritic pain, trigeminal neuralgia, cancer pain, diabetic neuropathy, restless leg syndrome, acute herpetic and postherpetic neuralgia, causalgia, brachial plexus avulsion, occipital neuralgia, gout, phantom limb, burn, and other forms of neuralgia, neuropathic and idiopathic pain syndrome.

A skilled physician will be able to determine the appropriate situation in which subjects are susceptible to or at risk of, for example, stroke as well as suffering from stroke for administration by methods of the present invention.

The compounds of the invention are also expected to be useful in the treatment of depression. Depression can be the result of organic disease, secondary to stress associated with personal loss, or idiopathic in origin. There is a strong tendency for familial occurrence of some forms of depression suggesting a mechanistic cause for at least some forms of depression. The diagnosis of depression is made primarily by quantification of alterations in patients' mood. These evaluations of mood are generally performed by a physician or quantified by a neuropsychologist using validated rating scales, such as the Hamilton Depression Rating Scale or the Brief Psychiatric Rating Scale. Numerous other scales have been developed to quantify and measure the degree of mood alterations in patients with depression, such as insomnia, difficulty with concentration, lack of energy, feelings of worthlessness, and guilt. The standards for diagnosis of depression as well as all psychiatric diagnoses are collected in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition) referred to

350/4
353

as the DSM-IV-R manual published by the American Psychiatric Association, 1994.

5 GABA is an inhibitory neurotransmitter with the central nervous system. Within the general context of inhibition, it seems likely that GABA-mimetics might decrease or inhibit cerebral function and might therefore slow function and decrease mood leading to depression.

10 The compounds of the instant invention may produce an anticonvulsant effect through the increase of newly created GABA at the synaptic junction. If gabapentin does indeed increase GABA levels or the effectiveness of GABA at the synaptic junction, then it could be classified as a GABA-mimetic and might decrease or inhibit cerebral function and might, therefore, slow function and decrease mood leading to depression.

15 The fact that a GABA agonist or GABA-mimetic might work just the opposite way by increasing mood and thus, be an antidepressant, is a new concept, different from the prevailing opinion of GABA activity heretofore.

The compounds of the instant invention are also expected to be useful in the treatment of anxiety and of panic as demonstrated by means of standard pharmacological procedures.

20 The compounds of the invention are also expected to be useful in the treatment of sleep disorders. Sleep disorders are disturbances that affect the ability to fall and/or stay asleep, that involves sleeping too much, or that result in abnormal behavior associated with sleep. The disorders include, for example, insomnia, drug-associated sleeplessness, hypersomnia, narcolepsy, sleep apnea syndromes, and parasomnias.

351/3A
351

Biological Activity

Table 2

Example	^[3H] GBP Binding (IC ₅₀ , nM)	Anxiolytic Activity* % Preg. Act.	Anticonvulsan t	
			% Protect*	
			1 h	2 h
Pregabalin	0.218	100		100
(3S,4R)3-Aminomethyl- 4,5-dimethyl-hexanoic acid	2.2	12	20	20
(3R,4S)3-Aminomethyl- 4,5-dimethyl-hexanoic acid	1.7	58	20	0
(3R,4R)3-Aminomethyl- 4,5-dimethyl-hexanoic acid	0.022	204	100	100
3-Aminomethyl-5- methylheptanoic acid	0.092	79	60	100
3-Aminomethyl-5- methyloctanoic acid	0.019	NT	40	100
3-Aminomethyl-5- methyldecanoic acid	0.150	NT	0	0
3-Aminomethyl-5- methylnonanoic acid	0.178	NT	40	80
3-Aminomethyl-5- methylundecanoic acid	0.163	NT	NT	

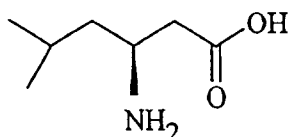
* Compounds dosed at 30 mg/kg PO

NT is not tested.

The compounds of the instant invention are useful as anxiolytics and anticonvulsants as shown in Table 2 above. They are compared to pregabalin

352/18
353

which is isobutylgaba or (S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexanoic acid of formula



MATERIAL AND METHODS

Carrageenin-Induced Hyperalgesia

5 Nociceptive pressure thresholds were measured in the rat paw pressure test using an analgesimeter (Randall-Selitto method: Randall L.O. and Selitto J.J., "A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue," *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1957;4:409-419). Male Sprague-Dawley rats (70-90 g) were trained on this apparatus before the test day. Pressure was gradually applied to the hind paw of each rat and nociceptive thresholds were determined as the pressure (g) required to elicit paw withdrawal. A cutoff point of 250 g was used to prevent any tissue damage to the paw. On the test day, two to three baseline measurements were taken before animals were administered 100 μ L of 2% carrageenin by intraplantar injection into the right hind paw. Nociceptive thresholds were taken again 3 hours after carrageenin to establish that animals were exhibiting hyperalgesia. Animals were dosed with either gabapentin (3-300 mg, s.c.), morphine (3 mg/kg, s.c.) or saline at 3.5 hours after carrageenin and nociceptive thresholds were examined at 4, 4.5, and 5 hours postcarrageenin.

20 (R)-2-Aza-spiro[4.5]decane-4-carboxylic acid hydrochloride was tested in the above carrageenan-induced hyperalgesia model. The compound was dosed orally at 30 mg/kg, and 1 hour postdose gave a percent of maximum possible effect (MPE) of 53%. At 2 hours postdose, it gave only 4.6% of MPE.

Semicarbazide-Induced Tonic Seizures

25 Tonic seizures in mice are induced by subcutaneous administration of semicarbazide (750 mg/kg). The latency to the tonic extension of forepaws is noted. Any mice not convulsing within 2 hours after semicarbazide are considered protected and given a maximum latency score of 120 minutes.

353
356

Animals

Male Hooded Lister rats (200-250 g) are obtained from Interfauna (Huntingdon, UK) and male TO mice (20-25 g) are obtained from Bantin and Kingman (Hull, UK). Both rodent species are housed in groups of six. Ten
5 Common Marmosets (*Callithrix Jacchus*) weighing between 280 and 360 g, bred at Manchester University Medical School (Manchester, UK) are housed in pairs. All animals are housed under a 12-hour light/dark cycle (lights on at 07.00 hour) and with food and water ad libitum.

Drug Administration

10 Drugs are administered either intraperitoneally (IP) or subcutaneously (SC) 40 minutes before the test in a volume of 1 mL/kg for rats and marmosets and 10 mL/kg for mice.

Mouse Light/Dark Box

The apparatus is an open-topped box, 45 cm long, 27 cm wide, and 27 cm
15 high, divided into a small (2/5) and a large (3/5) area by a partition that extended 20 cm above the walls (Costall B., et al., "Exploration of mice in a black and white box: validation as a model of anxiety," *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1989;32:777-785).

There is a 7.5 × 7.5 cm opening in the center of the partition at floor level.
20 The small compartment is painted black and the large compartment white. The white compartment is illuminated by a 60-W tungsten bulb. The laboratory is illuminated by red light. Each mouse is tested by placing it in the center of the white area and allowing it to explore the novel environment for 5 minutes. The time spent in the illuminated side is measured (Kilfoil T., et al., "Effects of
25 anxiolytic and anxiogenic drugs on exploratory activity in a simple model of anxiety in mice," *Neuropharmacol.*, 1989;28:901-905).

Rat Elevated X-Maze

A standard elevated X-maze (Handley S.L., et al., "Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-
30 motivated behavior," *Naunyn-Schiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1984;327:1-5),

354
359

was automated as previously described (Field, et al., "Automation of the rat elevated X-maze test of anxiety," *Br. J. Pharmacol.*, 1991;102(Suppl.):304P). The animals are placed on the center of the X-maze facing one of the open arms. For determining anxiolytic effects the entries and time spent on the end half sections of the open arms is measured during the 5-minute test period (Costall, et al., "Use of the elevated plus maze to assess anxiolytic potential in the rat," *Br. J. Pharmacol.*, 1989;96(Suppl.):312p).

Marmoset Human Threat Test

The total number of body postures exhibited by the animal towards the threat stimulus (a human standing approximately 0.5 m away from the marmoset cage and staring into the eyes of the marmoset) is recorded during the 2-minute test period. The body postures scored are slit stares, tail postures, scent marking of the cage/perches, piloerection, retreats, and arching of the back. Each animal is exposed to the threat stimulus twice on the test day before and after drug treatment. The difference between the two scores is analyzed using one-way analysis of variance followed by Dunnett's t-test. All drug treatments are carried out SC at least 2 hours after the first (control) threat. The pretreatment time for each compound is 40 minutes.

Rat Conflict Test

Rats are trained to press levers for food reward in operant chambers. The schedule consists of alternations of four 4-minute unpunished periods on variable interval of 30 seconds signaled by chamber lights on and three 3-minute punished periods on fixed ratio 5 (by footshock concomitant to food delivery) signaled by chamber lights off. The degree of footshock is adjusted for each rat to obtain approximately 80% to 90% suppression of responding in comparison with unpunished responding. Rats receive saline vehicle on training days.

DBA2 Mouse Model of Anticonvulsant Efficacy

All procedures were carried out in compliance with the NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals under a protocol approved by the Parke-Davis Animal Use Committee. Male DBA/2 mice, 3 to 4 weeks old were

355 358

obtained from Jackson Laboratories, Bar Harbour, Maine. Immediately before anticonvulsant testing, mice were placed upon a wire mesh, 4 inches square, suspended from a steel rod. The square was slowly inverted through 180° and mice observed for 30 seconds. Any mouse falling from the wire mesh was scored as ataxic (Coughenour L.L., McLean J.R., Parker R.B., "A new device for the rapid measurement of impaired motor function in mice," *Pharm. Biochem. Behav.*, 1977;6(3):351-3). Mice were placed into an enclosed acrylic plastic chamber (21 cm height, approximately 30 cm diameter) with a high-frequency speaker (4 cm diameter) in the center of the top lid. An audio signal generator (Protek model B-810) was used to produce a continuous sinusoidal tone that was swept linearly in frequency between 8 kHz and 16 kHz once each 10 msec. The average sound pressure level (SPL) during stimulation was approximately 100 dB at the floor of the chamber. Mice were placed within the chamber and allowed to acclimatize for one minute. DBA/2 mice in the vehicle-treated group responded to the sound stimulus (applied until tonic extension occurred, or for a maximum of 60 sec) with a characteristic seizure sequence consisting of wild running followed by clonic seizures, and later by tonic extension, and finally by respiratory arrest and death in 80% or more of the mice. In vehicle-treated mice, the entire sequence of seizures to respiratory arrest lasts approximately 15 to 20 seconds. The incidence of all the seizure phases in the drug-treated and vehicle-treated mice was recorded, and the occurrence of tonic seizures were used for calculating anticonvulsant ED₅₀ values by probit analysis (Litchfield J.T., Wilcoxon F. "A simplified method for evaluating dose-effect experiments," *J. Pharmacol.*, 1949;96:99-113). Mice were used only once for testing at each dose point. Groups of DBA/2 mice (n = 5-10 per dose) were tested for sound-induced seizure responses 2 hours (previously determined time of peak effect) after given drug orally. All drugs in the present study were dissolved in distilled water and given by oral gavage in a volume of 10 mL/kg of body weight. Compounds that are insoluble will be suspended in 1% carboxymethocellulose. Doses are expressed as weight of the active drug moiety.

The compounds of the instant invention are also expected to be useful in the treatment of pain and phobic disorders (*Am. J. Pain Manag.*, 1995;5:7-9).

356359

The compounds of the instant invention are also expected to be useful in treating the symptoms of manic, acute or chronic, single upside, or recurring depression. They are also expected to be useful in treating and/or preventing bipolar disorder (United States Patent Number 5,510,381).

5 The compounds of the invention are also expected to be useful in sleep disorders. The assessment is as described in *Drug Dev Res* 1988;14:151-159.

10 The compounds of the present invention can be prepared and administered in a wide variety of oral and parenteral dosage forms. Thus, the compounds of the present invention can be administered by injection, that is, intravenously, intramuscularly, intracutaneously, subcutaneously, intraduodenally, or intraperitoneally. Also, the compounds of the present invention can be administered by inhalation, for example, intranasally. Additionally, the compounds of the present invention can be administered transdermally. It will be obvious to those skilled in the art that the following dosage forms may comprise
15 as the active component, either a compound of Formula I or a corresponding pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula I.

20 For preparing pharmaceutical compositions from the compounds of the present invention, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, pills, capsules, cachets, suppositories, and dispersible granules. A solid carrier can be one or more substances which may also act as diluents, flavoring agents, binders, preservatives, tablet disintegrating agents, or an encapsulating material.

25 In powders, the carrier is a finely divided solid which is in a mixture with the finely divided active component.

30 In tablets, the active component is mixed with the carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

 The powders and tablets preferably contain from five or ten to about seventy percent of the active compound. Suitable carriers are magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, a low melting wax, cocoa butter, and the like. The term "preparation" is intended to include the formulation of the active compound with encapsulating material as a carrier

3
360
357

providing a capsule in which the active component with or without other carriers, is surrounded by a carrier, which is thus in association with it. Similarly, cachets and lozenges are included. Tablets, powders, capsules, pills, cachets, and lozenges can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

5 For preparing suppositories, a low melting wax, such as a mixture of fatty acid glycerides or cocoa butter, is first melted and the active component is dispersed homogeneously therein, as by stirring. The molten homogenous mixture is then poured into convenient sized molds, allowed to cool, and thereby to solidify.

10 Liquid form preparations include solutions, suspensions, and emulsions, for example, water or water propylene glycol solutions. For parenteral injection liquid preparations can be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution.

15 Aqueous solutions suitable for oral use can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavors, stabilizing and thickening agents as desired.

20 Aqueous suspensions suitable for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water with viscous material, such as natural or synthetic gums, resins, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and other well-known suspending agents.

25 Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for oral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions, and emulsions. These preparations may contain, in addition to the active component, colorants, flavors, stabilizers, buffers, artificial and natural sweeteners, dispersants, thickeners, solubilizing agents, and the like.

30 The pharmaceutical preparation is preferably in unit dosage form. In such form the preparation is subdivided into unit doses containing appropriate quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of preparation, such as packeted tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. Also, the unit dosage form can be a capsules, tablet, cachet, or lozenge itself, or it can be the appropriate number of any of these in packaged form.

361
358

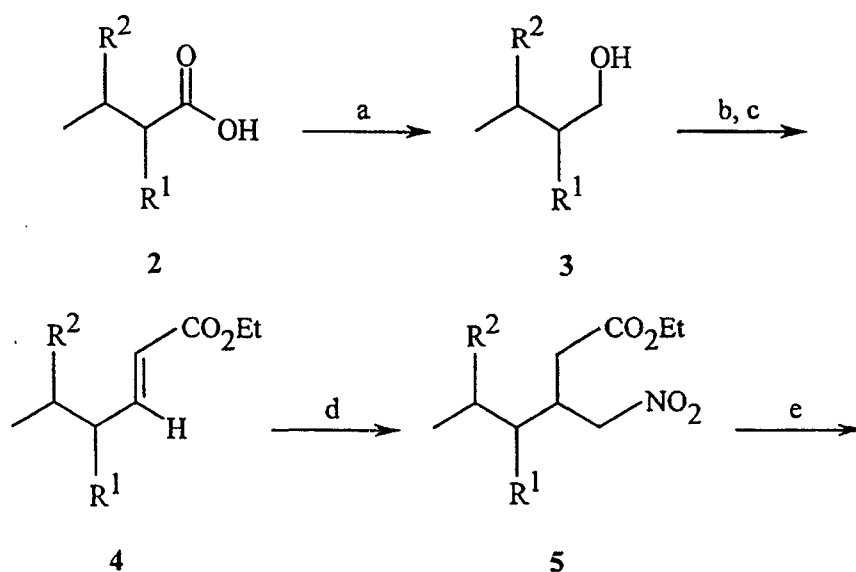
The quantity of active component in a unit dose preparation may be varied or adjusted from 0.1 mg to 1 g according to the particular application and the potency of the active component. In medical use the drug may be administered three times daily as, for example, capsules of 100 or 300 mg. The composition can, if desired, also contain other compatible therapeutic agents.

In therapeutic use, the compounds utilized in the pharmaceutical method of this invention are administered at the initial dosage of about 0.01 mg to about 100 mg/kg daily. A daily dose range of about 0.01 mg to about 100 mg/kg is preferred. The dosages, however, may be varied depending upon the requirements of the patient, the severity of the condition being treated, and the compound being employed. Determination of the proper dosage for a particular situation is within the skill of the art. Generally, treatment is initiated with smaller dosages which are less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage is increased by small increments until the optimum effect under the circumstances is reached. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day, if desired.

The following examples are illustrative of the instant invention; they are not intended to limit the scope.

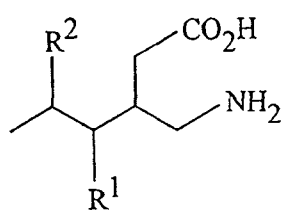
General synthetic schemes

Method 1



359 25
362

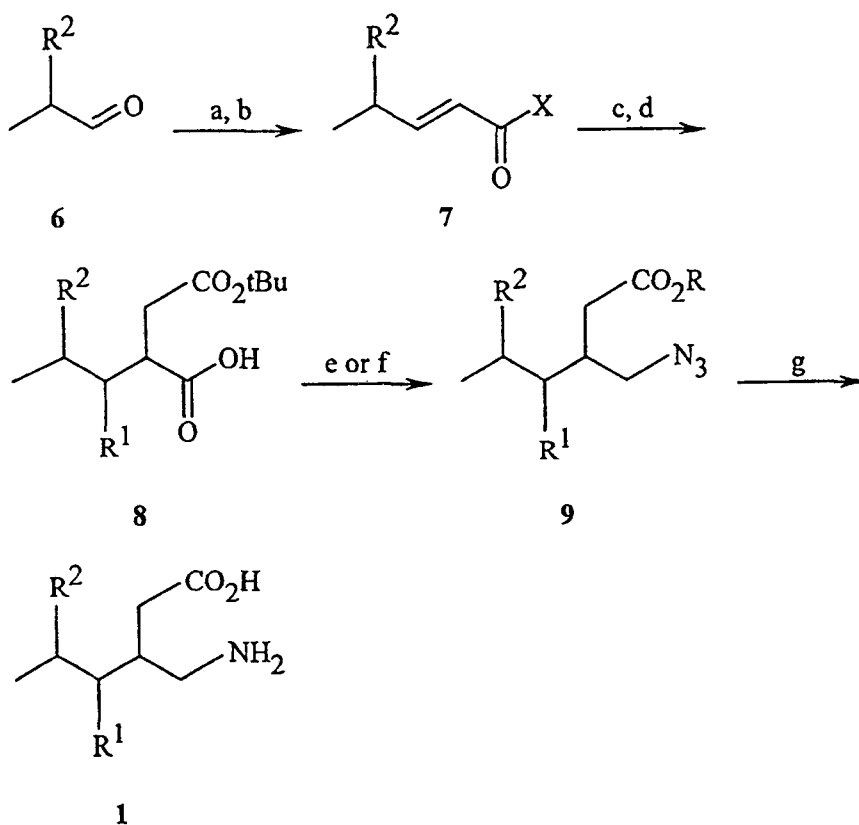
-19-



1

- 5
- a) LiAlH_4 ;
 - b) pyridinium dichormate;
 - c) triethylphosphonoacetate, NaH ;
 - d) Nitromethane DBU;
 - e) i. H_2 Pd/C; ii. HCl ; iii ion exchange chromatography.

Method 2



10

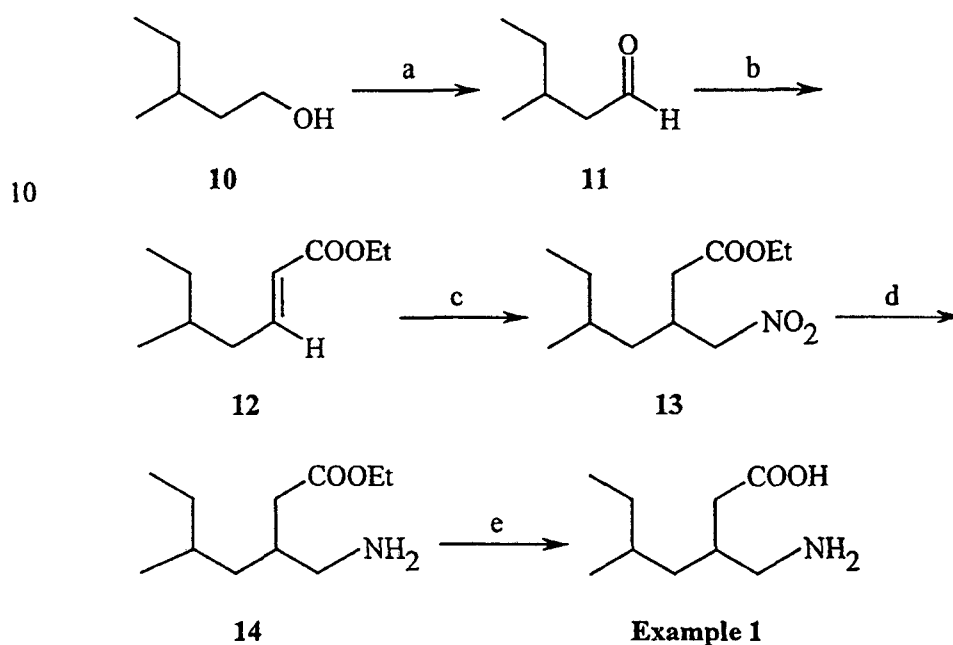
$\text{X} = \text{OEt}$ or chiral oxazolidine auxiliary.

- a) Triethylphosphonoacetate, NaH ;

- b) i. NaOH, ii. Pivaloyl chloride, Et₃N, XH;
 c) R¹MgBr, CuBr₂ DMS;
 d) NaHMDS, BrCH₂CO₂tBu;
 e) R = tBu i. LiOH, H₂O₂; ii. BH₃, iii. TsCl, Et₃N, iv. NaN₃, DMSO;
 5 f) R = Et i. LiOH, H₂O₂; ii. BH₃, iii. PTSA, THF; iv HBr EtOH,
 v. NaN₃ DMSO;
 g) i. H₂ Pd/C; ii. HCl, iii. Ion exchange chromatography.

Specific Examples

Synthesis of Example 1: 3-Aminomethyl-5-methylheptanoic acid



- a) PDC, CH₂Cl₂;
 b) NaH, triethylphosphonoacetate;
 15 c) DBU, CH₃NO₂;
 d) H₂, 10% Pd/C;
 e) 6N HCl, reflux, ion exchange resin (Dowex 50WX8, strongly acidic).

361 22
35A

3-Methyl-1-pentanal 11

To a stirred suspension of pyridinium dichromate (112.17 g, 298.1 mmol) in dichloromethane 500 mL was added 3-methyl-1-pentanol 10 (15 g, 146.79 mmol). After stirring for 2.5 hours, ether 400 mL was added, and stirring was continued for another 5 minutes. The filtrate from the mixture was concentrated to a small volume and applied to a column of Florisil. The compound was eluted with petroleum ether, and further chromatographed on silica gel column using 10% ether in petroleum ether as eluent gave 11 (6.5 g, 44 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.72, (d, $-\text{CHO}$), 2.38 (dd, 1H, $-\text{CH}_2\text{CHO}$), 2.19 (dd, 1H, $-\text{CH}_2\text{CHO}$), 1.95 (m, 1H, $\text{C}_2\text{H}_5(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2-$), 1.4-1.0 (m), 0.9- 0.8 (m).

Ethyl 5-methyl-2-heptenoate 12

Sodium hydride (60% dispersion, 2.4 g, 65 mmol) was washed with hexane and suspended in dimethoxyethane 60 mL. While cooling in ice water bath triethyl phosphonoacetate was slowly added, calcd. 5 minutes. The reaction was stirred for 15 minutes at 0°C and a solution of 3-methyl-1-pentanal 11 (6.5 g, 65 mmol) in imethoxyethane 20 mL was added. After refluxing overnight, it was concentrated, water and hexane were added, the organic phase was separated, and the aqueous portion discarded. The solution was washed twice with brine and dried on magnesium sulfate. The solvent was evaporated to give 12 (6.75 g, 61%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.89 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOEt}$), 5.77 (d, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOEt}$), 4.16 (q, 2H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.15 and 1.98 (1H each and a multiplet, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOEt}$), 1.48 (m, 1H, $\text{C}_2\text{H}_5(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2$), 1.30-1.10 (m), and 0.83.

Ethyl 5-methyl-3-nitromethylheptanoate 13

Ethyl 5-methyl-2-heptanoate 12 (6.75 g, 39.70 mmol), DBU (6.0 g, 39.7 mmol), nitromethane (21.97 g, 359.9 mmol) in acetonitrile 80 mL was stirred at room temperature under nitrogen atmosphere overnight. The mixture was concentrated to an oil. A solution of the oil in ether was washed with 1N HCl, brine and dried. It was evaporated to give a light oil which was chromatographed on silica gel, eluting with 5% to 10% ether in Pet. ether to give 13 (3.6 g, 42%). $^1\text{H-NMR}$

(CDCl₃) δ 4.49-4.39 (m), 4.12-4.07 (m), 3.61 (m), 2.36 (m), 1.36-1.18 (m), 0.86-0.79.

3-Aminomethyl-5-methylheptanoic acid (Example 1)

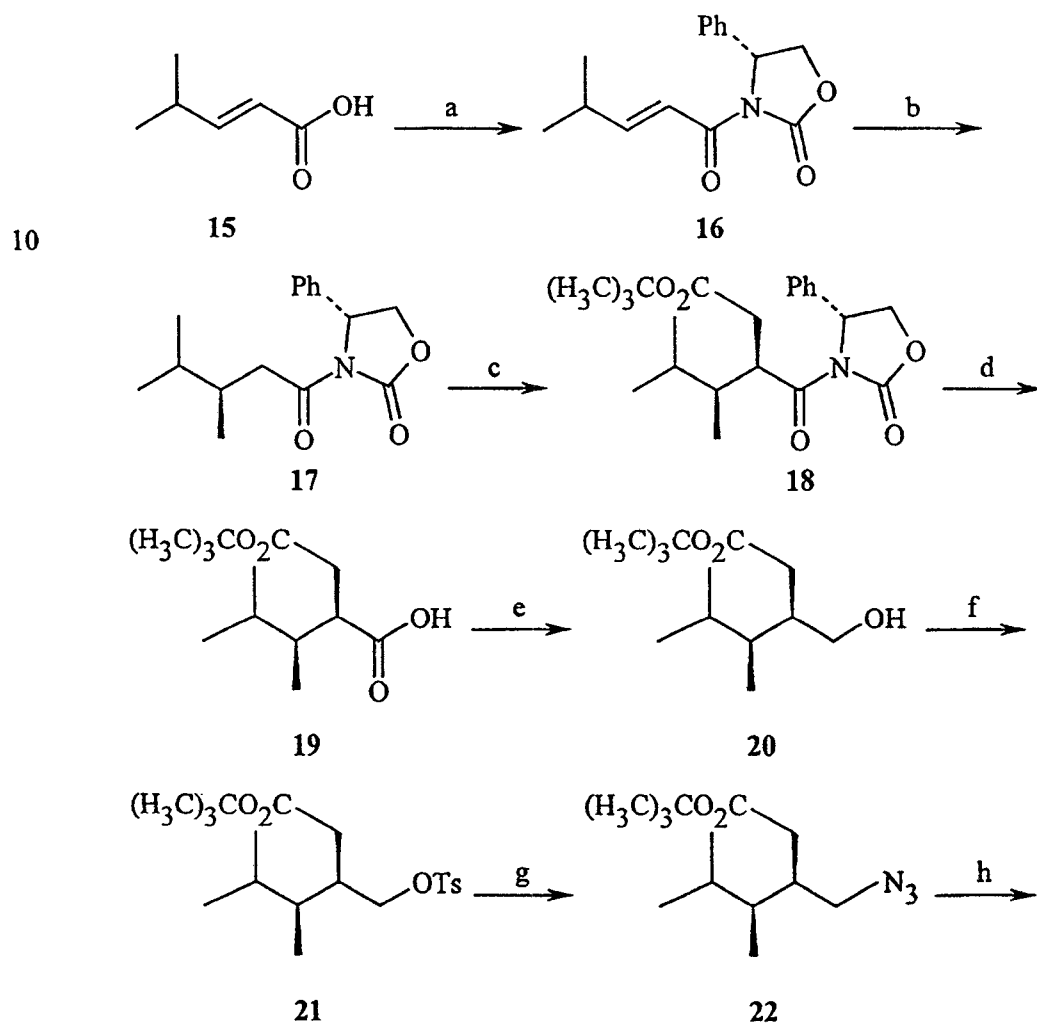
5 Ethyl 5-methyl-3-nitromethylheptanoate 13 (3.6 g) was hydrogenated in ethanol in the presence of 20% Pd/C and evaporated to give 14. Six normal hydrochloric acid 30 mL was added and refluxed overnight. The solvent was evaporated at reduced pressure, and the residue was azeotroped with toluene. Aqueous solution of the residue was applied to Dowex 50WX 8-100 ion exchange resin that had been washed to neutral pH with HPLC grade water. The column 10 was eluted with water until eluent was neutral pH, and then with 0.5N. NH₄OH solution to give factions containing 3-aminomethyl-5-methylheptanoic acid. The fractions were combined and further chromatographed on a C₁₈ column. The compound was eluted with 40% water in methanol and crystallized from methanol-ether to give Example 1 630 mg. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.83 (m, 1H), 15 2.75 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.95 (1H, bs), 1.38 (1H, m), 1.3-1.15 (m, 2H), 1.14-0.95 (m, 2H). 0.80 (m, 2CH₃). MS found molecular ion at (M+1) 174 and other ions at 156, 139, and 102. Anal. Calcd. for C₉H₁₉NO₂: C, 62.39; H 11.05; N 8.08. Found C, 62.00; H, 10.83; N, 7.98.

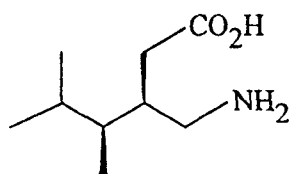
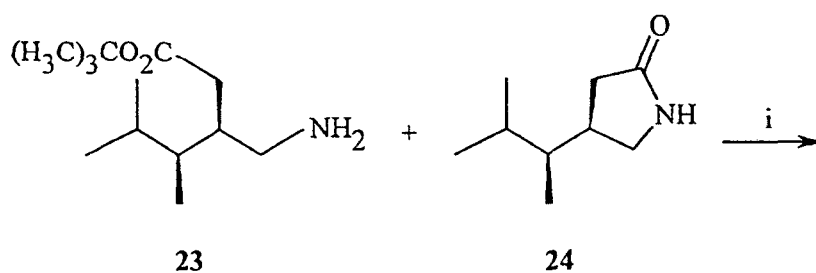
In a similar way the following examples can be prepared.

- 20 3-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-methyl-decanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-methyl-undecanoic acid;
- 25 3-Aminomethyl-5-methyl-dodecanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-methyl-tridecanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-cyclopropyl-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-cyclobutyl-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-cyclopentyl-hexanoic acid;
- 30 3-Aminomethyl-5-cyclohexyl-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-trifluoromethyl-hexanoic acid;

- 5
- 3-Aminomethyl-5-phenyl-hexanoic acid;
 - 3-Aminomethyl-5-(2-chlorophenyl)-hexanoic acid;
 - 3-Aminomethyl-5-(3-chlorophenyl)-hexanoic acid;
 - 3-Aminomethyl-5-(4-chlorophenyl)-hexanoic acid;
 - 3-Aminomethyl-5-(2-methoxyphenyl)-hexanoic acid;
 - 3-Aminomethyl-5-(3-methoxyphenyl)-hexanoic acid;
 - 3-Aminomethyl-5-(4-methoxyphenyl)-hexanoic acid; and
 - 3-Aminomethyl-5-(phenylmethyl)-hexanoic acid.

Synthesis of Example 2: (3R,4S)3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid





Example 2

Reagents and Conditions:

- a) (R)-(-)-4-phenyl-2-oxazolidinone, $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$, Et_3N , LiCl , THF, -20 to 23°C ;
- b) MeMgCl , CuBrSMe_2 , THF, -35°C ;
- c) NaHMDS , $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$, THF, -78°C to -40°C ;
- d) LiOH , H_2O_2 , THF, H_2O , 25°C ;
- e) BH_3SMe_2 , THF, 0 to 25°C ;
- f) pTsCl , pyridine, 25°C ;
- g) NaN_3 , DMSO, 60°C ;
- h) Raney nickel, MeOH , H_2 ; i) 3M HCl , reflux, ion exchange resin (Dowex 50WX8, strongly acidic).

[R-(E)]3-(4-Methyl-pent-2-enoyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-one 16

Trimethylacetyl chloride (7.8 g, 0.065 mol) was added to acid 14 (6.9 g, 0.06 mol) and triethylamine (18 g, 0.187 mol) in THF (200 mL) at -20°C. After 1 hour, lithium chloride (2.35 g, 0.55 mol) and (*R*)-(-)-4-phenyl-2-oxazolidinone (8.15 g, 0.05 mol) were added and the thick suspension warmed to room temperature. After 20 hours, the suspension was filtered and the filtrate concentrated. The resultant solid was recrystallized from hexane/ethyl acetate (5:1) to give the oxazolidinone 16 as a white solid (8.83 g, 68%). ¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.35 (m, 5H), 7.18 (dd, 1H, J = 15.4 and 1.2 Hz), 7.02 (dd, 1H, J = 15.4 and 6.8 Hz), 5.45 (dd, 1H, J = 8.8 and 3.9 Hz), 4.68 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 4.22 (dd, 1H, J = 8.8 and 3.9 Hz), 2.50 (m, 1H), 1.04 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 1.02 (d, 1H, J = 1.4 Hz). MS, m/z (relative intensity): 260 [M+H, 100%].

5 **(3R, 3R*)3-(3,4-Dimethyl-pentanoyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-one 17**

To copper(I) bromide-dimethyl sulphide complex in THF (45 mL) at -20°C was added methylmagnesium chloride (as a 3 M solution in THF). After 20 minutes, the oxazolidinone 16 (3.69 g, 0.014 mol) in THF (20 mL) was added dropwise over 10 minutes. After 2.5 hours, the reaction was quenched through the addition of a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The resultant two layers were separated and the aqueous phase extracted with ether. The combined organic phases were washed with 1 M hydrochloric acid, then with 5% aqueous ammonium hydroxide. The organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated to give the oxazolidinone 17 as a white solid (3.39 g, 88%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.30 (m, 1H), 5.40 (dd, 1H, J = 8.8 and 3.7 Hz), 4.63 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 4.21 (dd, 1H, J = 8.8 and 3.7 Hz), 2.85 (dd, 1H, J = 16.1 and 5.6 Hz), 2.8 (dd, 1H, J = 16.1 and 8.5 Hz), 1.90 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 0.83 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.78 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.75 (d, 3H, J = 6.8 Hz). MS, m/z (relative intensity): 276 [M+H, 100%].

20 **[3R-(3R*(R*),4S*)]4,5-Dimethyl-3-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-hexanoic acid tert-butyl ester 18**

Sodium bis(trimethylsilyl)amide (14.4 mL, 0.014 mol of a 1 M solution in THF) was added to a solution of the oxazolidinone 17 (3.37 g, 0.012 mol) in THF (35 mL) at -78°C. After 35 minutes, *tert*-butyl bromoacetate (3.5 g, 0.018 mol) was added and the solution immediately warmed to -40°C. After 3 hours, the reaction was quenched through the addition of a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The resultant two layers were separated and the aqueous phase extracted with ether. The combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated. Flash chromatography (9:1 to 5:1 hexane/ethyl acetate gradient) gave the ester 18 (3.81 g, 82%) as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.35 (m,

5H), 5.37 (dd, 1H, $J = 8.4$ and 3.1 Hz), 4.67 (t, 1H, $J = 8.7$ Hz), 4.41 (dt, 1H, $J = 12.0$ and 3.5 Hz), 4.25 (dd, 1H, $J = 8.68$ and 3.1 Hz), 2.65 (dd, 1H, $J = 16.9$ and 12.0 Hz), 2.25 (dd, 1H, $J = 16.9$ and 3.5 Hz), 1.6 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.02 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 0.93 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz), 0.80 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz). MS, m/z (relative intensity): 429 [M-H+CH₃CN, 100%], 388 [M-H, 20%].

(3R,4S)2-(1,2-Dimethyl-propyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester 19

To the oxazolidinone **18** (3.62 g, 9.3 mmol) in THF (54 mL)/water (15 mL) was added a premixed solution of lithium hydroxide (20 mL of a 0.8 M aqueous solution, 0.016 mol)/H₂O₂ (5.76 mL of a 30% aqueous solution). After 7 hours, the solution was diluted with water and sodium bisulfite added (~10 g). After stirring for a further 0.5 hours, the two layers were separated and the aqueous phase extracted with ether. The aqueous phase was then rendered acidic (pH 2) with 1 M hydrochloric acid and extracted with ether. The combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated. Flash chromatography (5:1 hexane/ethyl acetate) gave the acid **19** (2.1 g, 95%) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.0 (m, 1H), 2.55 (dd, 1H, $J = 16.6$ and 11.2 Hz), 2.27 (dd, 1H, $J = 16.6$ and 3.4 Hz), 1.70 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.95 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 0.90 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 0.83 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz). MS, m/z (relative intensity): 243 [M-H, 100%].

(3R,4S)3-Hydroxymethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid tert-butyl ester 20

Borane-methyl sulfide complex (16 mL, 0.032 mol of a 2 M solution in THF) was added to a stirred solution of the acid **19** (1.96 g, 8 mmol) in THF (20 mL) at 0°C. After 20 hours, methanol was added until effervescence ceased and the solution concentrated. Flash chromatography (5:1 hexane/ethyl acetate gradient) gave the alcohol **20** (1.29 g, 70%) as a colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.62 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (m, 1H), 0.93 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 0.86 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 0.77 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz). MS, m/z (relative intensity): 175 [M-tBu, 100%].

(3R,4S)4,5-Dimethyl-3-(toluene-4-sulfonyloxymethyl)-hexanoic acid tert-butyl ester 21

5 *p*-Toluenesulfonyl chloride (847 mg, 4.4 mmol) was added to a stirred solution of the alcohol 6 (850 mg, 3.7 mmol), DMAP (10 mg, 0.08 mmol) and triethylamine (1.23 mL, 8.88 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) at 0°C and the solution warmed to room temperature. After 15 hours, the solution was washed with 1N hydrochloric acid then with brine. The combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated. Flash chromatography (100 to 92% hexane/ethyl acetate gradient) gave the tosylate 7 (1.22 g, 86%) as a thick gum. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.80 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 3.92 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.27 (m, 1H), 0.78 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 0.73 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 0.63 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz). MS, *m/z* (relative intensity): 311 [85%], 198 [100%], 157 [95%].

(3R,4S)3-Azidomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid tert-butyl ester 22

15 A solution of the tosylate 21 (1.19 g, 3.1 mmol) and sodium azide (402 mg, 6.2 mmol) in DMSO (15 mL) was warmed to 60°C for 2.5 hours. Water (100 mL) was added and the solution extracted with ether. The combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated. Flash chromatography (9:1 hexane/ethyl acetate) gave the azide 22 (628 mg, 80%) as a colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.4 (dd, 1H, *J* = 12.21 and 6.11 Hz), 3.3 (dd, 1H, *J* = 21.11 and 6.59 Hz), 2.30 (dd, 1H, *J* = 15.14 and 3.66 Hz), 2.25 (m, 1H), 2.05 (dd, 1H, *J* = 15.14 and 9.04 Hz), 1.55 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (m, 1H), 0.95 (d, 1H, *J* = 6.59 Hz), 0.90 (d, 1H, *J* = 6.83 Hz), 0.80 (d, 1H, *J* = 7.08 Hz). MS (*m/z*): (relative intensity): 228 [M-N₂, 35%], 172 [M-N₂-tBu, 100%].

(3R,4S)3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid tert-butyl ester 23 and [4R-[4R*(S*)]]4-(1,2-Dimethyl-propyl)-pyrrolidin-2-one 24

25 The azide 8 (640 mg, 2.5 mmol) and Raney nickel (1 g) in methanol (50 mL) were shaken under an atmosphere of hydrogen for 4 hours. The solution was filtered and the filtrate concentrated to give a mixture of the amine 23 and lactam 24 which was used without further purification in the next step.

368371

(3R,4S)3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid (Example 2)

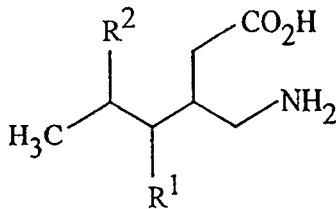
A solution of the amine **23** and lactam **24** (500 mg) in 3 M hydrochloric acid were heated to reflux for 9 hours, then stirred at room temperature for 15 hours. The solution was concentrated and the resultant solid subjected to a sequential purification which involved ion exchange chromatography (Dowex 50WX8, strongly acidic), oxalate salt formation then further purification by ion exchange chromatography (Dowex 50WX8, strongly acidic) to give the Example 2 (343 mg) as a white solid. ^1H NMR (D_2O) δ 2.87 (m, 2H), 2.22 (dd, 1H, $J = 15.4$ and 3.4 Hz), 2.12 (m, 1H), 1.93 (dd, 1H, $J = 15.4$ and 9.5 Hz), 1.38 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 0.77 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 0.74 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 0.70 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz). MS, m/z (relative intensity): 174 [$\text{M}+\text{H}$, 100%].

In a similar way, the following examples can be prepared:

- 3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid;
- (3R,4S)3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid MP;
- (3S,4S)3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid;
- (3R,4R)3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid MP;
- 3-Aminomethyl-4-isopropyl-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-4-isopropyl-heptanoic acid;
- 3-Aminomethyl-4-isopropyl-octanoic acid;
- 3-Aminomethyl-4-isopropyl-nonanoic acid;
- 3-Aminomethyl-4-isopropyl-decanoic acid; and
- 3-Aminomethyl-4-phenyl-5-methyl-hexanoic acid.

-29-
CLAIMS

1. A compound of Formula I



or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

- 5 R¹ is hydrogen, straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbon atoms or phenyl;

- R² is straight or branched alkyl of from 1 to 8 carbon atoms, straight or branched alkenyl of from 2 to 8 carbon atoms, cycloalkyl of from 3 to 7 carbon atoms, phenyl unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents each independently selected from halogen, alkoxy of 10 from 1 to 6 carbon atoms, benzyl, alkyl of from 1 to 8 carbon atoms substituted with from 1 to 3 fluorine atoms; and

R¹ is straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbon atoms or phenyl when R² is methyl.

- 15 2. A compound according to Claim 1 wherein R¹ is hydrogen, and R² is alkyl.
3. A compound according to Claim 1 wherein R¹ is methyl, and R² is alkyl.
4. A compound according to Claim 1 wherein R¹ is methyl, and R² is methyl or ethyl.
- 20 5. A compound according to Claim 1 and selected from:
- 3-Aminomethyl-5-methylheptanoic acid;
 - 3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid;
 - 3-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid;
 - 3-Aminomethyl-5-methyl-decanoic acid;

- 5 3-Aminomethyl-5-methyl-undecanoic acid;
3-Aminomethyl-5-methyl-dodecanoic acid;
3-Aminomethyl-5-methyl-tridecanoic acid;
3-Aminomethyl-5-cyclopropyl-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-5-cyclobutyl-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-5-cyclopentyl-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-5-cyclohexyl-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-5-trifluoromethyl-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-5-phenyl-hexanoic acid;
10 3-Aminomethyl-5-(2-chlorophenyl)-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-5-(3-chlorophenyl)-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-5-(4-chlorophenyl)-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-5-(2-methoxyphenyl)-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-5-(3-methoxyphenyl)-hexanoic acid;
15 3-Aminomethyl-5-(4-methoxyphenyl)-hexanoic acid; and
3-Aminomethyl-5-(phenylmethyl)-hexanoic acid.

6. A compound according to Claim 1 and selected from:
3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid;
20 (3R,4S)3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid MP;
(3S,4S)3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid;
(3R,4R)3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid MP;
3-Aminomethyl-4-isopropyl-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-4-isopropyl-heptanoic acid;
25 3-Aminomethyl-4-isopropyl-octanoic acid;
3-Aminomethyl-4-isopropyl-nonanoic acid;
3-Aminomethyl-4-isopropyl-decanoic acid; and
3-Aminomethyl-4-phenyl-5-methyl-hexanoic acid.

7. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective
30 amount of a compound according to Claim 1 and a pharmaceutically
acceptable carrier.

371 374

- 8. A method for treating epilepsy comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 to a mammal in need of said treatment.
- 5 9. A method for treating faintness attacks, hypokinesia, and cranial disorders comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 to a mammal in need of said treatment.
- 10 10. A method for treating neurodegenerative disorders comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 to a mammal in need of said treatment.
- 10 11. A method for treating depression comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 to a mammal in need of said treatment.
- 15 12. A method for treating anxiety comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 to a mammal in need of said treatment.
- 15 13. A method for treating panic comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 to a mammal in need of said treatment.
- 20 14. A method for treating pain comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 to a mammal in need of said treatment.
- 15 15. A method for treating neuropathological disorders comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 to a mammal in need of said treatment.

372³⁸
375

-32-

16. A method for treating sleep disorders comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 to a mammal in need of said treatment.

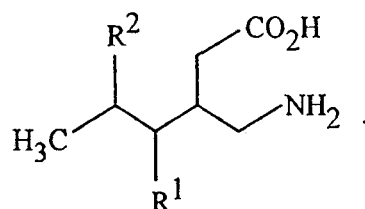
00130450 001000

373-37
376

-33-

ABSTRACT

The instant invention is a series of novel mono- and disubstituted 3-propyl gamma aminobutyric acids of Formula I



- 5 The compounds are useful as therapeutic agents in the treatment of epilepsy, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, depression, anxiety, panic, pain, neuropathological disorders, and sleep disorders. Methods of preparing the compounds and useful intermediates are also part of the invention.

SECRET

374 27
378

MI 48103.-----

Certificado de Envío por Correo Expreso.-----

Por el presente certifico que esta carátula de solicitud provisional de patente, la solicitud provisional de patente y el arancel será depositado el 10 de enero de 1999 en el Servicio Postal de los Estados Unidos como servicio de "Correo Expreso para el Destinatario" en virtud del C.F.R. 37 1.10 y será dirigido al Subcomisario de Patentes, Washington, D.C. 20231.-----

[Sigue firma ilegible y debajo reza:] Firma de la persona que envía la correspondencia.-----

Nombre impreso de la persona que envía la correspondencia:

Nancy Suter.-----

USAR SOLAMENTE PARA LA PRESENTACION DE LA SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE .-----

ENVIAR A: Casilla de Solicitud Provisional de Patente; Subcomisario de Patentes, Washington, D.C. 20231.-----

375 379

TRADUCCION.-----

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.-----

A TODOS AQUELLOS A QUIENES CORRESPONDA:-----

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.-

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA.-----

24 de enero de 2000.-----

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE EL ADJUNTO ES COPIA FIEL
OBTENIDA DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE MARCAS Y
PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA DE LOS DOCUMENTOS
DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MÁS ADELANTE QUE
CUMPLE CON LOS REQUISITOS A FIN DE QUE SE OTORQUE UNA FECHA
DE PRESENTACIÓN EN VIRTUD DEL TITULO 35 DEL USC 111.-----

SOLICITUD NÚMERO: 60/138,485.-----

FECHA DE PRESENTACIÓN: 10 de junio de 1999.-----

[Sigue una oblea que reza: OFICINA DE MARCAS Y PATENTES.
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.] Por Autorización del COMISARIO
DE MARCAS Y PATENTES.-----

[Sigue firma ilegible y debajo reza:] N. WILLIAMS.-----

Funcionario Certificador.-----

[En el margen superior izquierdo aparece un código de
barras y debajo reza: 06/10/99].-----

Escribir a máquina un signo más (+) dentro del casillero

2
376²³
380

[+].Caso Número: 5885L1-01EMA.-----

CARATULA DE SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE (GRAN
EMPRESA).-----

Este es un requisito para presentar la SOLICITUD
PROVISIONAL DE PATENTE en virtud del Título 37 del CFR
Artículo 1.53(c).-----

INVENTOR(es)/SOLICITANTE(s).-----

[Siguen tres columnas que de izquierda a derecha rezan:]

NOMBRE (primero y segundo [si lo hubiera]). APELLIDO.

DOMICILIO (CIUDAD Y ESTADO O PAIS EXTRANJERO).-----

Thomas Richard. Belliotti. 6125 Lodi Lane, Saline, MI
48176.-----

Ihoezo Victor. Ekhato. 2415 Tamarack Court, Ann Arbor, MI
48105.-----

Augustine Tobi. Osuma. 1174 Paddock Place #202, Ann Arbor,
MI 48108.-----

Andrew John. Thorpe. 570 Landings Blvd., Ann Arbor, MI
48103.-----

[X] Los inventores adicionales se nombran en la página 2
adjunta al presente.-----

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres).-----

ACIDOS 3-PROPILGAMMA-AMINO BUTÍRICOS MONO- Y DISUSTITUIDOS.-

DOMICILIO PARA CORRESPONDENCIA.-----

37779
381

Dirigir toda la correspondencia a:-----

[] Número de Cliente [en blanco] [Sigue un espacio que reza:] Colocar la Etiqueta del Código de Barra del Número de Cliente en este lugar.-----

O-----

[x] Firma del nombre individual: Elizabeth M. Anderson.----

Domicilio: Warner-Lambert Company, 2800 Plymouth Road.-----

Ciudad: Ann Arbor. Estado: Michigan. ZIP: 48105.-----

País: ESTADOS UNIDOS. Teléfono: 734-622-7304. Fax: 734-622-1553.-----

ADJUNTOS DE LA SOLICITUD (marcar todo lo que corresponda).--

[x] Memoria descriptiva: Número de Páginas: 29.-----

[] Dibujo(s): Número de Páginas: [].-----

[x] Otro (especificar): 16 Reivindicaciones en 4 páginas.

Resumen en 1 página.-----

FORMA DE PAGO DE LOS ARANCELES DE PRESENTACIÓN PARA ESTA SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE (marcar uno).-----

[] Se adjunta orden de cheque o dinero para cubrir los aranceles de presentación.-----

[x] Por el presente el Comisario está autorizado a cargar los aranceles de presentación o acreditar cualquier pago excesivo a la Cuenta de Depósito Número: 23-0455. MONTO DE LOS ARANCELES DE PRESENTACION : \$ 150,00.-----

378 382 35

La invención fue realizada por una entidad del Gobierno de los Estados Unidos o en virtud de un contrato con una entidad del Gobierno de los Estados Unidos. [x] No. [] Si, el nombre de la entidad del Gobierno de los Estados Unidos y el número de contrato del Gobierno son: [en blanco].-----

Presentado con todo respeto.-----

FIRMA [ilegible]. Fecha: 10 de junio de 1999.-----

NOMBRE IMPRESO O ESCRITO A MAQUINA: Elizabeth M. Anderson.-

REGISTRO N° (si fuera apropiado): 31.585.-----

TELEFONO: 734-622-7304.-----

USAR SOLAMENTE PARA LA PRESENTACION DE LA SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE .-----

ENVIAR A: Casilla de Solicitud Provisional de Patente; Subcomisario de Patentes, Washington, D.C. 20231.-----

CARATULA DE SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE (GRAN EMPRESA).-----

INVENTOR(es)/SOLICITANTE(s).-----

[Siguen tres columnas que de izquierda a derecha rezan:]

NOMBRE (primero y segundo [si lo hubiera]). APELLIDO.

DOMICILIO (CIUDAD Y ESTADO O PAIS EXTRANJERO).-----

Lawrence David. Wise. 1241 Barrister, Ann Arbor, MI 48105.-

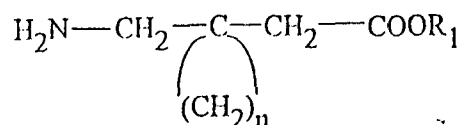
David Juergen. Wustrow. 5101 John Holmes Road, Ann Arbor,

37a 383

ÁCIDOS 3-PROPILGAMMA-AMINOBUTÍRICOS MONO- Y DISUSTITUIDOS

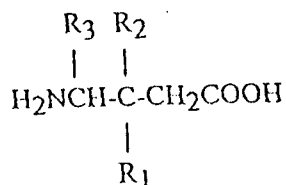
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Compuestos de la fórmula



donde R₁ es hidrógeno o un radical de alquilo inferior y n es 4, 5, o 6 son conocidos en la Patente de los Estados Unidos N° 4.024.175 y su Patente divisional de los Estados Unidos N° 4.087.544. Los usos revelados son: efecto protector contra calambres inducidos por cardiazol; las enfermedades cerebrales, epilepsia, ataques de desmayo, hipoquinesia, y traumas craneanos; y mejora en las funciones cerebrales. Los compuestos son útiles en pacientes geriátricos. Las patentes se incorporan en la presente a modo de referencia.

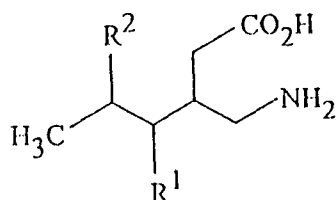
Compuestos de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde R_1 es un grupo alquilo recto o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, fenilo o cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono; R_2 es hidrógeno o metilo; y R_3 es hidrógeno, o carboxilo son conocidos en la Patente de los Estados Unidos N° 5.563.175 y sus varias divisiones. Estas patentes se incorporan a la presente a modo de referencia.

RESUMEN DE LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención son aquello de la Fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma donde:
 R_1 es hidrógeno, alquilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo;
 R_2 es alquilo recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo recto o ramificado de 2 a 8 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, fenilo sustituido o no sustituido por 1 ó 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, bencilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de flúor; y

R^1 es un alquilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo cuando R^2 es metilo.

Los compuestos preferidos son los de la Fórmula I donde R^1 es hidrógeno, y R^2 es alquilo.

Otros compuestos preferidos son los de la Fórmula I donde R^1 es metilo, y R^2 es alquilo.

Otros compuestos aún preferidos son los de la Fórmula I donde R^1 es metilo, y R^2 es metilo o etilo.

Los compuestos especialmente preferidos se seleccionan de:

Ácido 3-Aminometil-5-metilheptanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-octanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-nonanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-decanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-undecanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-dodecanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-tridecanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-ciclopropil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-ciclobutil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-ciclopentil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-ciclohexil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-trifluorometil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-fenil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-(2-clorofenil)-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-(3-clorofenil)-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-(4-clorofenil)-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-(2-metoxifenil)-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-(3-metoxifenil)-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-(4-metoxifenil)-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-(fenilmetil)-hexanoico;

Otros compuestos especialmente preferidos se seleccionan de:

Ácido (3R, 4S)-3-Aminometil-4,5-dimetil-hexanoico;

Ácido-3-Aminometil-4,5-dimetil-hexanoico;

Ácido (3R, 4S)-3-Aminometil-4,5-dimetil-hexanoico MP;

Ácido (3R, 4S)-3-Aminometil-4,5-dimetil-hexanoico;

Ácido (3R, 4R)-3-Aminometil-4,5-dimetil-hexanoico MP;

Ácido 3-Aminometil-4-isopropil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-4-isopropil-heptanoico;

Ácido 3-Aminometil-4-isopropil-octanoico;

Ácido 3-Aminometil-4-isopropil-nonanoico;

Ácido 3-Aminometil-4-isopropil-decanoico; y

383-25
387

Ácido 3-Aminometil-4-fenil-5-metil-hexanoico;

Esta invención es también una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la Fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la epilepsia, ataques de desmayo, hipoquinesia, trastornos craneanos, trastornos neurodegenerativos, depresión, ansiedad, pánico, dolor, trastornos neuropatológicos, y trastornos del sueño.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la presente invención son ácidos 3-propil gamma-aminobutíricos como se muestra en la Fórmula I más arriba.

El término alquilo es un grupo recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono o 2 a 8 átomos de carbono incluyendo pero sin limitarse a metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo, butilo, 2-butilo, terc-butilo, y octilo.

Los grupos preferidos son metilo y etilo.

El cicloalquilo es un grupo cíclico de 3 a 7 átomos de carbono.

Los grupos bencilo y fenilo pueden ser no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, especialmente fluoro, alcoxi y alquilo.

El halógeno incluye flúor, cloro, bromo, e yodo.

El alcoxi es como se describe más arriba para alquilo.

Debido a que los aminoácidos son anfóteros, sales farmacológicamente compatibles cuando R es hidrógeno pueden ser sales de ácidos orgánicos o inorgánicos apropiados, por ejemplo, clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, oxálico, láctico, cítrico, málico, salicílico, malónico, maleico, succínico, y ascórbico. Comenzado de los hidróxidos o carbonatos, sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo, se forman sodio, potasio, magnesio o calcio. Las sales con iones de amonio cuaternario también se pueden preparar con, por ejemplo, el ion tetrametil-amonio.

Las prodrogas de los compuestos I-VIII se incluyen en el alcance de la presente invención. Los ésteres aminoacilo-

glicólico y -láctico son conocidos como prodrogas de aminoácidos (Wermuth C.G., *Chemistry and Industry*, 1980:433-435). El grupo carbonilo de los aminoácidos se puede esterificar por medios conocidos. Las prodrogas y las drogas suaves son conocidas en el arte (Palomino E., *Drugs of the Future*, 1990;15(4):361-368). Las últimas dos citas se incorporan en la presente a modo de referencia.

La eficacia de una droga administrada oralmente depende del transporte eficiente de la droga a través del epitelio mucoso y su estabilidad en la circulación enterohepática. Las drogas que son eficaces después de la administración parenteral pero menos eficaces oralmente, o cuya vida media plasmática se considera demasiado corta, pueden modificarse químicamente en una forma de prodroga.

Una prodroga es una droga que ha sido químicamente modificada y puede ser biológicamente inactiva en su lugar de acción, pero que puede ser degradada o modificada por uno o más procesos enzimáticos u otros procesos in vivo a una forma bioactiva parental.

Esta droga químicamente modificada, o prodroga, debe tener un perfil farmacocinético diferente a la base, permitiendo una

absorción más fácil a través del epitelio mucoso, una mejor formulación de sal y/o solubilidad, estabilidad sistémica mejorada (para un aumento en la vida media plasmática, por ejemplo). Estas modificaciones químicas pueden ser:

- 1) derivados de éster o amida que se pueden separar, por ejemplo, por esterasas o lipasas. Para derivados de éster, el éster deriva del grupo funcional ácido carboxílico de la molécula de la droga por medios conocidos. Para los derivados de amida, la amida puede derivar del grupo funcional ácido carboxílico o el grupo funcional amina de la molécula de la droga por medios conocidos.
- 2) Péptidos que pueden reconocerse por proteinasas específicas o no específicas. Un péptido puede unirse con la molécula de la droga a través de una formación de enlace amida con el grupo funcional amina o ácido carboxílico de la molécula de la droga por medios conocidos.
- 3) derivados que se acumulan en un lugar de acción a través de la selección de membrana de una forma de prodroga o forma de prodroga modificada,
- 4) cualquier combinación de 1 a 3.

387
391

La investigación, actual en experimentos animales ha mostrado que la absorción oral de ciertas drogas puede aumentarse por la preparación de sales cuaternarias "suaves". La sal cuaternaria se denomina sal cuaternaria "suave" ya que, a diferencia de las sales cuaternarias normales, por ejemplo, $R-N^+(CH_3)_3$, se puede liberar la droga activa en la hidrólisis.

Las sales cuaternarias "suaves" tienen propiedades físicas comparadas con la droga base o sus sales. La solubilidad de agua se puede aumentar en comparación con otras sales, tal como el clorhidrato, pero más importante puede haber una absorción aumentada de la droga desde el intestino. La absorción aumentada es probablemente debido al hecho de que la sal cuaternaria "suave" tiene propiedades de agente tensoactivo y es capaz de formar micelas y pares de iones unionizadas con ácidos biliares, etc., que son capaces de penetrar el epitelio intestinal más efectivamente. La prodroga, después de la absorción, se hidroliza rápidamente con la liberación de la droga parental activa.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como también formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas, son

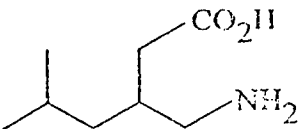
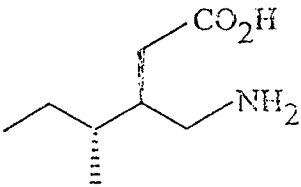
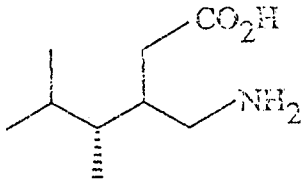
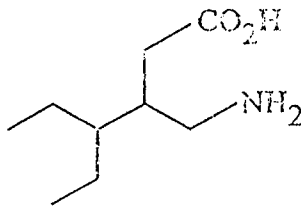
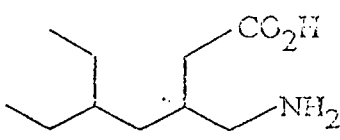
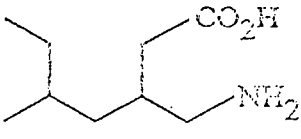
388 3892
equivalentes a formas no solvatadas y intentan incluirse dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de la presente invención poseen uno o más centros quirales y cada centro puede existir en la configuración R(D) o S(L). La presente invención incluye todas las formas enantioméricas y epiméricas así como también las mezclas apropiadas de las mismas. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 es una mezcla de los cuatro estereoisómeros posibles. El compuesto del Ejemplo 6 es uno de los isómeros. La configuración de los centros de carbono del anillo ciclohexano puede ser R o S en estos compuestos donde se puede definir una configuración.

Se usó el ensayo de unión de radioligando que usa [³H]gabapentina y la subunidad $\alpha_2\delta$ derivada del tejido cerebral porcino (Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U.K., Offord J., Thurlow r., Woodruff G.N., "The Novel Anti-convulsant Drug, Gabapentin, Binds to the $\alpha_2\delta$ Subunit of a Calcium Channel", *J. Biol. Chem.*, 1996;271:5879-5776).

389 293

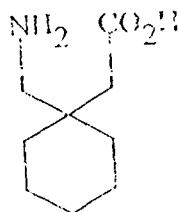
Tabla 1

Estructura	Unión [3H]GBP (IC ₅₀ , nM)	Anticonvulsivo	
		%Protección	
		1 hr	2 hr
	0,218		100
	1,8	0	0
	0,04	80	100
	0,206	0	20
	En ensayo	0	20
	0,092	60	100

39012
394

La Tabla 1 muestra la afinidad de unión de los compuestos de la invención de la subunidad $\alpha_2\delta$.

Los compuestos de la invención se comparan con Neurontin®, una droga comercializada efectiva en el tratamiento de trastornos tales como la epilepsia. Neurontin® es ácido 1-(aminometil)-ciclohexanaacético de la fórmula estructural



La gabapentina (Neurontin®) es aproximadamente 0,10 a 0,12 μM en este ensayo. Por esta razón, se espera que los compuestos de la presente invención exhiban propiedades farmacológicas comparables con o mejores que la gabapentina. Por ejemplo, como agentes para convulsiones, ansiedad, y dolor.

La presente invención también se relaciona con el uso terapéutico de los compuestos del mimético como agentes para los trastornos neurodegenerativos.

391.131
345

Tales trastornos neurodegenerativos son, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington o la enfermedad de Parkinson y Esclerosis Lateral Amiotrófica.

La presente invención también cubre el tratamiento de trastornos neurodegenerativos denominado lesión cerebral aguda. Estos incluyen pero no se limitan a: apoplejía, trauma cerebral, y asfixia.

La apoplejía se refiere a una enfermedad vascular cerebral y también se puede referir como un incidente vascular cerebral (CVA) e incluye la apoplejía tromboembólica aguda. La apoplejía incluye isquemia focal y global. También, están incluidos ataques de isquemia cerebrales y otros problemas vasculares cerebrales acompañados por isquemia cerebral. Un paciente que está experimentando una endarterectomía de carótida específicamente u otros procedimientos cerebrovasculares o vasculares quirúrgicos en general, o procedimientos vasculares de diagnósticos que incluyen angiografía cerebral y similares.

Otros incidentes son el trauma cerebral, trauma de la médula espinal, o lesión de anoxia general, hipoxia, hipoglucemia, hipotensión, así como también lesiones similares

392 2916

observados durante los procedimientos de embolía, hiperfusión e hipoxia.

La presente invención sería útil en una gama de incidentes, por ejemplo, durante la operación de bypass cardíaco, en incidentes de hemorragia intracraneana, en asfixia perinatal, en paro cardíaco, y estado epiléptico.

El dolor se refiere a agudo así como también dolor crónico.

El dolor agudo generalmente tiene poca vida y se asocia con hiperactividad del sistema nervioso simpático. Los ejemplos son dolor posoperatorio y alodinia.

El dolor crónico generalmente se define como el dolor que persiste de 3 a 6 meses e incluye dolores somatogénicos y dolores psicogénicos. Otro dolor es nociceptivo.

Aún otro dolor es causado por lesión o infección de los nervios sensoriales periféricos. Éste incluye, pero no se limita al dolor del trauma nervioso periférico, infección del virus del herpes, diabetes mellitus, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de miembros, y vasculitis. El dolor neuropático también es causado por la lesión del nervio por

60
393¹⁵
298

alcoholismo crónico, infección del virus de inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia, o deficiencias vitamínicas. El dolor neuropático incluye, pero no se limita al dolor causado por la lesión del nervio tal como, por ejemplo, el dolor que padecen los diabéticos.

El dolor psicogénico es el que se presenta sin un origen orgánico tal como dolor de la espalda inferior, dolor facial atípico, neuropatía diabética, síndrome de la pierna inquieta, neuralgia herpética y posherpética aguda, causalgia, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, gota, miembro amputado, ardor y otras formas de neuralgia, síndrome de dolor neuropático e idiopático.

Un médico especialista podrá determinar la situación apropiada en la que los individuos son susceptibles a o corren el riesgo de, por ejemplo, apoplejía así como también padecer apoplejía de la administración de métodos de la presente invención.

También se espeta que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de la depresión. La depresión puede ser el resultado de la enfermedad orgánica, secundaria al estrés asociado con la pérdida personal, o idiopática en

origen. Existe una fuerte tendencia de ocurrencia familiar de algunas formas de depresión que sugieren una causa mecánica para al menos algunas formas de depresión. El diagnóstico de depresión se hace principalmente mediante cuantificación de alteraciones en el humor del paciente. Estas evaluaciones del humor generalmente son realizadas por un médico o cuantificadas por un neuropsicólogo que usa escalas de clasificación validadas, tal como la Escala de Clasificación de la Depresión de Hamilton o la Escala Breve de Clasificación Psiquiátrica. Se han desarrollado numerosas escalas para cuantificar y medir el grado de alteraciones del humor en pacientes con depresión, tal como insomnio, dificultad con la concentración, falta de energía, sensaciones de inutilidad, y culpa. Los estándares para el diagnóstico de depresión así como también todos los diagnósticos psiquiátricos se recolectan del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (Cuarta Edición) referido como el manual DSM-IV-R publicado por la Asociación de Psiquiatría Americana, 1994.

La GABA es un neurotransmisor inhibitorio con el sistema nervioso central. Dentro del contexto general de inhibición, parece posible que los miméticos de GABA disminuyan o inhiban la función cerebral y por esta razón retarden la función y disminuyan el humor conduciendo a la depresión.

395 17 399

El hecho de que un agonista de la GABA o mimético de la GABA funcione justo de la manera opuesta aumentando el humor, y de este modo, sea un antidepresivo, es un nuevo concepto, diferente de la opinión predominante de la actividad de GABA hasta la fecha.

También se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de trastornos del sueño. Los trastornos del sueño son malestares que afectan la capacidad de quedarse dormido y/o estar dormido, que involucra dormir mucho, o que resulta en un comportamiento anormal asociado con el sueño. Los trastornos incluyen, por ejemplo, insomnio, desvelo asociado con la droga, hiperinsomnio, narcolepsia, síndromes de apnea del sueño, y parasomnias.

396 18 100

Actividad Biológica

Tabla 2

Ejemplo	Unión [³ H]GBP (IC ₅₀ , μM)	Actividad ansiolítica* % Preg. Act	Anticonvulsivo %Protección	
			1 h	2 h
Pregabalina	0,218	100		100
Ácido (3S,4R)3- Aminometil-4,5- dimetil- hexanoico	2,2	12	20	20
Ácido (3S,4R)3- Aminometil-4,5- dimetil- hexanoico	1,7	58	20	0
Ácido (3S,4R)3- Aminometil-4,5- dimetil- hexanoico	0,022	204	100	100
Ácido 3- Aminometil-5- metilheptanoico	0,092	79	60	100

397-15
401

Tabla 2 (continuación)

Ejemplo	Unión [³ H]GBP (IC ₅₀ , µM)	Actividad ansiolítica* % Preg. Act	Anticonvulsivo %Protección	
			1 h	2 h
Ácido 3- Aminometil-5- metiloctanoico	0,019	NT	40	100
Ácido 3- Aminometil-5- metildecanoico	0,150	NT	0	0
Ácido 3- Aminometil-5- metilnonanoico	0,178	NT	40	80
Ácido 3- Aminometil-5- metilundecanoico	0,163	NT	NT	

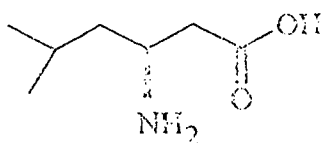
* Compuestos dosificados a 30 mg/kg PO

NT es no analizado

Los compuestos de la presente invención son útiles como
ansiolíticos y anticonvulsivos como se muestra en la Tabla 2

393 95 20 102

más arriba. Se comparan con la pregabalina que es isobutilgaba o ácido (S)-3-(Aminometil)-5-metilhexanoico de fórmula



MATERIALES Y MÉTODOS

Hiperalgesia inducida por carragenina

Los umbrales de presión nociceptivos se midieron en el ensayo de presión de la pata de la rata usando un analgesímetro (método Randall-Selitto: Randall L.O. y Selitto J.J., "Un método para medir la actividad analgésica en el tejido inflamado", *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1957;4:409-419). Las ratas macho Sprague-Dawley (70-90 g) fueron entrenadas en este aparato antes del día de prueba. La presión se aplicó gradualmente a la pata trasera de cada rata y se determinaron métodos nociceptivos como la presión (g) requerida para producir el retiro de la pata. Se usó un punto de corte de 250 g para evitar cualquier lesión al tejido de la pata. En el día de prueba, se tomaron dos de tres mediciones de la línea base antes de administrarles a los animales 100 μ L de carragenina al 2% mediante inyección intraplantar en la pata posterior

399 24 100

derecha. Se tomaron nuevamente umbrales nociceptivos 3 horas después de la carragenina para establecer que los animales exhibían hiperalgesia. Los animales fueron dosificados con gabapentina (3-300 mg, s.c.), morfina (3 mg/kg, c.s.) o solución salina 3,5 horas después de la carragenina y se examinaron los umbrales nociceptivos a las 4, 4,5, y 5 horas después de la carragenina.

El clorhidrato del ácido (R)-2-Aza-espiro[4,5]decano-4-carboxílico se analizó en el modelo anterior de hiperalgesia inducida por carragenina. El compuesto fue dosificado oralmente a 30 mg/kg, y 1 hora posterior a la dosificación dio un porcentaje de efecto máximo posible (EMP) de 53%. Dos horas después de la dosificación, dio solamente 4,6% de EMP.

Ataques tónicos inducidos por semicarbazida

Los ataques tónicos son inducidos por la administración subcutánea de semicarbazida (750 mg/kg). Se observa la latencia a la extensión tónica de las patas delanteras. Se considera que los ratones que no convulsionaron dentro de las 2 horas después de la semicarbazida están protegidos y se les da un registro de latencia máximo de 120 minutos.

400 404

Animales

Las ratas macho Hooded Lister (200-250 g) se obtuvieron de Interfauna (Huntingdon, Reino Unido) y los ratones macho TO (20-25 g) se obtuvieron de Bantin y Kingman (Hull, Reino Unido). Ambas especies de roedores se encierran en grupos de seis. Diez Tití Comunes (*Callithrix Jacchus*) con un peso entre 280 y 360 g, criados en la Escuela Médica de la Universidad de Manchester (Manchester, Reino Unido) se encerraron en pares. Todos los animales se encerraron bajo un ciclo luz/oscuridad de 12 horas (luces en 07,00 horas) y con alimento y agua ad libitum.

Administración de la droga

Las drogas se administran ya sea vía intraperitoneal (IP) o subcutánea (SC) 40 minutos antes del ensayo en un volumen de 1 mL/kg para ratas y tití y 10 mL/kg para los ratones.

Caja de Luz/Oscuridad para Ratones

El aparato es una caja con la parte superior abierta, de 45 cm de longitud, 27 cm de ancho, y 27 cm de alto, dividida en un área pequeña (2/5) y un área grande (3/5) mediante una división que se extendió 20 cm por encima de las paredes (Costall B., et. al., "Exploration of mice in a black and

68
23-
401 405

white box: validation as a model of anxiety", *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1989;32:777-785).

Hay una abertura de 7,5 x 7,5 cm en el centro de la división a nivel del piso. El compartimento pequeño está pintado de negro y el compartimento grande de blanco. El compartimento blanco está iluminado con una lámpara de tungsteno de 60W. El laboratorio está iluminado con luz roja. Cada ratón se analiza colocándolo en el centro del área blanca y dejándolo que explore el ambiente novedoso durante 5 minutos. El tiempo empleado en el lado iluminado se mide (Kilfoil T., et. al., "Effects of anxiolytic and anxiogenic drugs on exploratory activity in a simple model of anxiety in mice," *Neuropharmacol.*, 1989;28:901-905).

Laberinto X elevado para las Ratas

Un laberinto X elevado estándar (Handley S.L., et al., "Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear' - motivated behavior", *Naunyn-Schiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1984;327:1-5), se automatizó como se describió previamente (Field, et al., "Automation of the rat elevated X-maze test of anxiety", *Br J Pharmacol.*, 1991;102(Suppl):304P). Los animales se colocaron en el centro del laberinto X mirando hacia uno de los brazos abiertos. Para determinar los efectos ansiolíticos, las

entradas y el tiempo empleado en las secciones finales del medio de los brazos abiertos se mide durante el periodo de prueba de 5 minutos (Costall, et al., "Use of the elevated plus maze to assess anxiolytic potential in the rat," Br J Pharmacol., 1989;96(Suppl):312p).

Prueba de amenaza humana del Tití

El número total de posturas corporales exhibidas por el animal hacia el estímulo de amenaza (un humano parado aproximadamente a 0,5 m de la jaula del tití y mirando fijo hacia los ojos del mismo) se registra durante el periodo de prueba de 2 minutos. Las posturas corporales registradas son miradas fijas rasgadas, posturas de la cola, marca de olor de la jaula, piloerección, retraimientos, arqueado de la espalda. Cada animal se expone al estímulo de amenaza dos veces en el día de prueba antes y después del tratamiento con la droga. La diferencia entre los dos registros se analiza usando análisis de varianza de una vía seguido por el ensayo-t de Dunnet. Todos los tratamientos con drogas se llevan a cabo de manera SC por lo menos 2 horas después de la primera amenaza (control). El tiempo de pretratamiento para cada compuesto es de 40 minutos.

Prueba de Conflicto de la Rata

70
403 25
407

Las ratas se entrenan para presionar palancas para tener comida como premio en cámaras operantes. El programa consiste de alternaciones de períodos de 4 minutos sin castigo en intervalos variables de 30 segundos señalados por las luces encendidas de la cámara y períodos de 3 minutos con castigo en relación fija 5 (por golpe en el pie concomitante con la distribución de alimento) señalado por las luces apagadas de la cámara. El grado de golpes en el pie se ajusta para cada rata para obtener aproximadamente 80% a 90% de supresión de respuesta en comparación con la respuesta sin castigo. Las ratas recibieron vehículo salino en los días de entrenamiento.

Modelo de Ratón DBA2 de Eficacia anticonvulsiva

Todos los procedimientos se llevaron a cabo en cumplimiento con la Guía NIH para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio bajo protocolo aprobado por el Comité de Uso de Animales de Parke-Davis. Los ratones macho DBA/2, de 3 a 4 semanas de edad, se obtuvieron de Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine. Inmediatamente antes del ensayo anticonvulsivo, los ratones se colocaron en una malla de alambre, de 4 pulgadas cuadradas, suspendida de un rodillo de acero. El cuadrado se invirtió lentamente a través de 180° y los ratones se observaron durante 30 segundos. Cualquier ratón que se caía de la malla de alambre se registró como atáxico

404 408

(Coughenour L.L., McLean J.R., Parker R.B., "A new device for the rapid measurement of impaired motor function in mice", *Pharm. Biochem. Behav.*, 1977;6(3):351-3). Los ratones se colocaron en una cámara plástica de acrílico (21 cm de altura, aproximadamente 30 cm de diámetro) con un parlante de alta frecuencia (4 cm de diámetro) en el centro de la tapa superior. Se usó un generador de señal de audio (Protek modelo B-810) para producir un tono sinusoidal continuo que fue recorrido linealmente en frecuencia entre 8 kHz y 16 kHz una vez cada 10 mseg. El nivel de presión de sonido promedio (SPL) durante la estimulación fue aproximadamente 100 dB en el piso de la cámara. Los ratones se colocaron dentro de la cámara y se los dejó aclimatar durante un minuto. Los ratones DBA/2 en el grupo tratado con el vehículo respondieron al estímulo de sonido (aplicada hasta que ocurriera la extensión tónica, o durante un tiempo máximo de 60 seg) con una secuencia de ataque característico que consistió de una corrida salvaje seguida de ataques clónicos, y luego por extensión tónica, y finalmente por paro respiratorio y muerte en el 80% o más de los ratones. En los ratones tratados con el vehículo, la secuencia entera de ataques hasta el paro respiratorio duró aproximadamente de 15 a 20 segundos. Se registró la incidencia de todas las fases de ataque en los ratones tratados con la droga y los tratados con el vehículo, y la ocurrencia de los

72
405 409

ataques tónicos se usó para calcular los valores ED_{50} anticonvulsivos por análisis "probit" (Litchfield J.T., Wilcoxon F. "A simplified method for evaluating dose-effect experiments", *J. Pharmacol.*, 1949;96:99-113). Los ratones se usaron solamente una vez para analizar cada punto de dosificación. Los grupos de ratones DBA/2 ($n = 5-10$ por dosis) se analizaron para determinar las respuestas de ataque inducido por sonido 2 horas (tiempo previamente determinado de efecto máximo) después de haber administrado la droga oralmente. Todas las drogas en el presente estudio se disolvieron en agua destilada y se administraron mediante sonda oral en un volumen de 10 mL/kg de peso corporal. Los compuestos que son insolubles se suspenderán en carboximetilcelulosa 1%. Las dosis se expresan como peso del grupo funcional de la droga activa.

Los compuestos de la presente invención también se espera que sean útiles en el tratamiento del dolor y trastornos fóbicos (*Am J. Pain Manag.*, 1995;5:7-9).

También se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de los síntomas de la depresión maníaca, aguda o crónica, de parte superior única, o recurrente. También se espera que sean útiles en el

406- 410

tratamiento y/o prevención del trastorno bipolar (Patente de los Estados Unidos Número 5.510.381).

También se espera que los compuestos de la invención sean útiles en los trastornos del sueño. El ensayo es como se describe en *Drug Dev Res* 1988;14:151-159.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar y administrar en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral. De este modo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por inyección, es decir, de manera intravenosa, intramuscularmente, intracutáneamente, subcutáneamente, intraduodenalmente, o intraperitonealmente. También, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por inhalación, por ejemplo, intranasalmente. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar transdérmicamente. Será obvio para los especialistas en el arte que las siguientes formas de dosificación puedan comprender como componente activo, ya sea un compuesto de la Fórmula I como una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente de un compuesto de la Fórmula I.

Para preparar una composición farmacéutica a partir de los compuestos de la presente invención, los portadores

farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones de la forma sólida incluye polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, grageas, supositorios, y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, agentes desintegrantes de comprimidos, o un material encapsulante.

En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

En los comprimidos, el componente activo está mezclado con el portador que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y compactadas en la forma y el tamaño deseado.

Los polvos y los comprimidos preferentemente contienen de cinco o diez a setenta por ciento del compuesto activo. Los portadores adecuados son magnesio, carbonato, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, o una cera de baja fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" intenta incluir la

formulación del compuesto activo con el material encapsulante como el portador proporcionando una cápsula en la que el componente activo con o sin otros portadores, está rodeado por un portador, que de este modo está relacionado con el mismo. De manera similar, se incluyen las grageas y tabletas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, grageas y tabletas se pueden usar como formas de dosificación sólida adecuadas para la administración oral.

Para preparar supositorios, un cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, primero se funde y el componente activo se dispersa de manera homogénea en el mismo, como por agitación. La mezcla homogénea fundida luego se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y solidificar.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, soluciones de agua o propilenglicol acuoso. Para las preparaciones líquidas de inyección parenteral se pueden formular en solución de solución de polietilenglicol acuoso.

Las soluciones acuosas adecuadas para el uso oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y

agregando colorantes, adecuados, agentes saborizantes, estabilizantes y espesantes como se desee.

Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen las formas de preparación sólida que intentan convertirse, inmediatamente antes del uso, en preparaciones de forma líquida para la administración oral. Tales formas de líquido incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, agentes saborizantes, estabilizantes, reguladores, endulzantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

La preparación farmacéutica está preferentemente en forma de unidad de dosis. En tal forma la preparación se subdivide en unidad de dosis que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de unidad de dosis puede ser una preparación envasada, el envase que contenga cantidades

discretas de preparación, tal como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. También, la forma de unidad de dosis puede ser una cápsula, comprimido, gragea o tableta, o puede ser el número apropiado de cualquier de estas en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación de unidad de dosis puede variar o ajustarse de 0,1 mg a 1 g de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente activo. En el uso médico la droga se puede administrar tres veces por día como, por ejemplo, cápsulas de 100 ó 300 mg. La composición puede, si se desea, contener también otros agentes terapéuticos compatibles.

En el uso terapéutico, los compuestos utilizados en el método farmacéutico de esta invención se administran en la dosis inicial de 0,01 mg a 100 mg/kg diariamente. Se prefiere una gama de dosis diaria de 0,01 mg a 100 mg/kg. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variar dependiendo de los requisitos del paciente, la severidad de la condición que se está tratando, y el compuesto que se está empleando. La determinación de la dosificación adecuada para una situación particular está dentro de la especialidad del arte. Por lo general, el tratamiento se inicia con dosificaciones más

pequeñas que son menos que la dosis óptima del compuesto. Luego de esto, la dosificación aumenta mediante pequeños aumentos hasta alcanzar el efecto óptimo bajo las circunstancias.

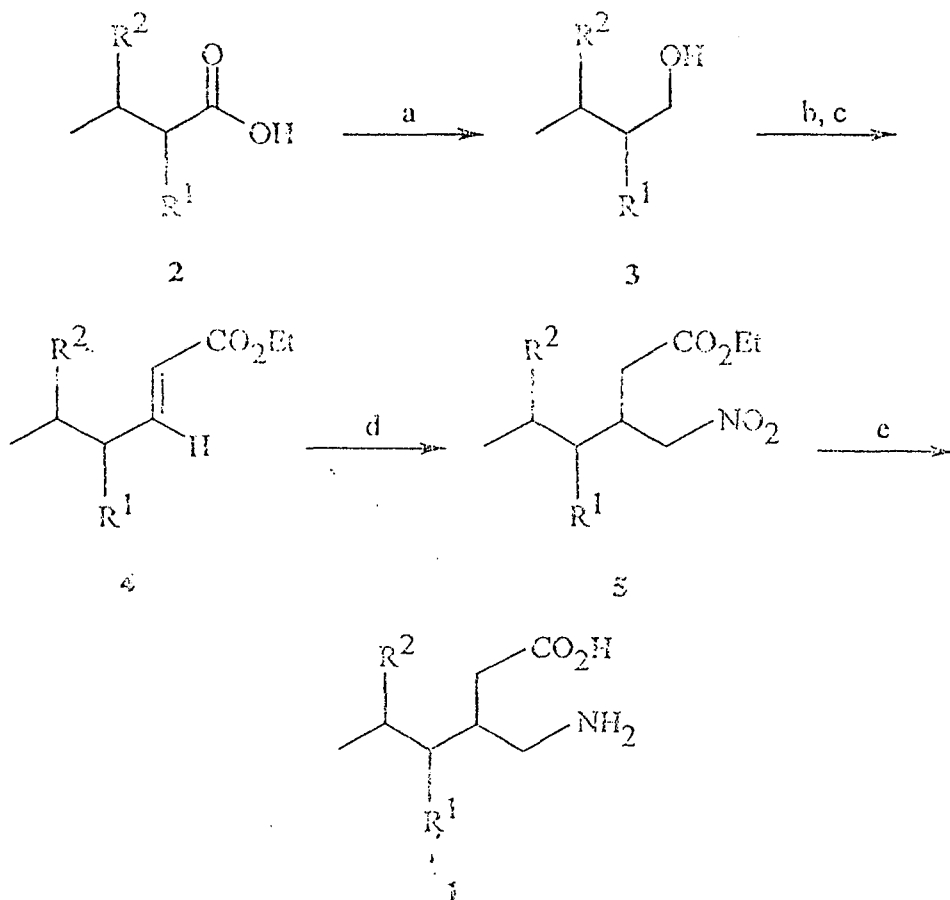
Para conveniencia, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día, si se desea.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la presente invención; no intentan limitar el alcance.

Esquemas sintéticos generales

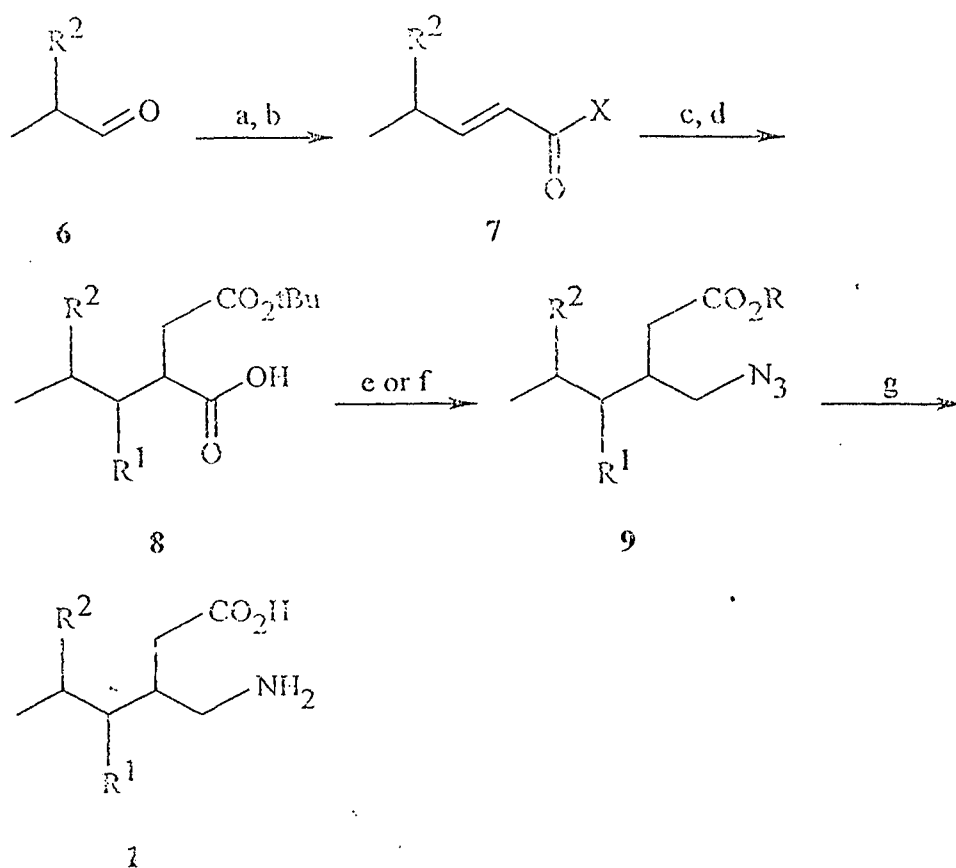
Descripción general

Método I



- a) LiAlH_4 ;
- b) Dicromato de piridinio;
- c) trietilfosfonoacetato, NaH ;
- d) Nitrometano DBU;
- e) i. H_2 Pd/C; ii. HCl ; iii cromatografía de intercambio iónico.

Método 2



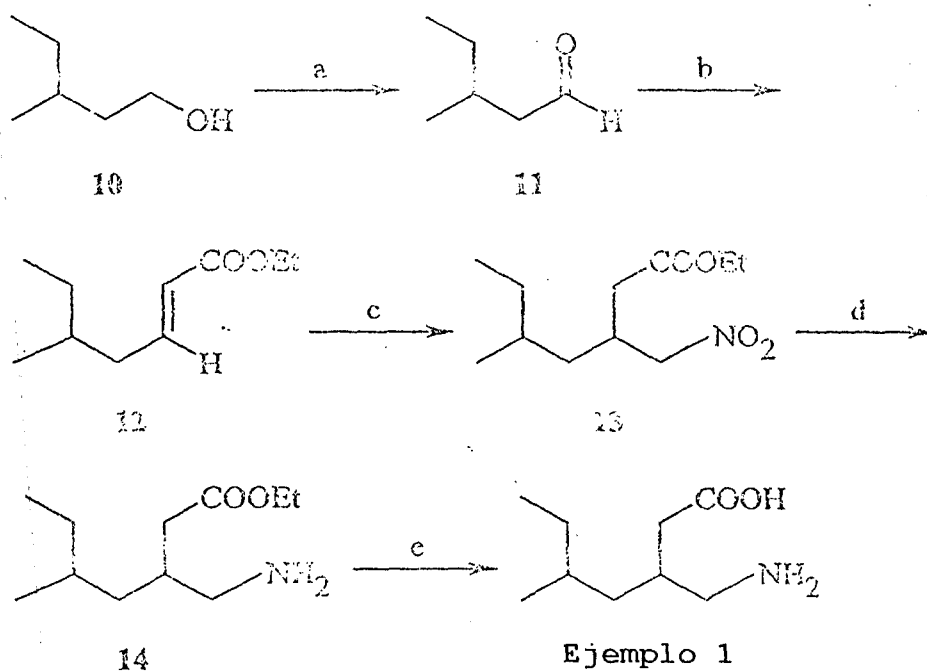
X = OEt o auxiliar de oxazolidina quiral

- a) trietilfosfonoacetato, NaH ;

- b) i. NaOH, ii. Cloruro de pivaloilo, Et₃N, XH;
- c) R¹MgBr, CuBr₂ DMS;
- d) NaHMDS, BrCH₂CO₂tBu;
- e) R = tBu i. LiOH, H₂O₂; ii. BH₃, iii. TsCl, Et₃N, iv. NaN₃, DMSO;
- f) R = Et i. LiOH, H₂O₂; ii. BH₃, iii. PTSA, THF; iv. HBr EtOH, v. NaN₃ DMSO;
- g) i. H₂ Pd/C; ii. HCl, iii. Cromatografía de intercambio iónico.

Ejemplos específicos

Síntesis del Ejemplo 1: ácido 3-aminometil-5-metilheptanoico



- 414 36 415
- a) PDC, CH_2Cl_2 ;
 - b) NaH, trietilfosfonoacetato;
 - c) DBU, CH_3NO_2 ;
 - d) H_2 , 10% Pd/C;
 - e) 6N HCl, reflujo, resina de intercambio iónico (Dowex 50WX8, fuertemente ácido).

3-Metil-1-pentanal 11

A una suspensión agitada de dicromato de piridinio (112,17 g, 298,1 mmol) en 500 mL de diclorometano se agregó 3-metil-1-pentanol 10 (15 g, 146,79 mmol). Después de agitar durante 2,5 horas, se agregaron 400 mL de éter, se continuó agitando durante otros 5 minutos. El filtrado de la mezcla se concentró en un pequeño volumen y se aplicó a una columna de Florisil. El compuesto se eluyó con éter de petróleo, y además se realizó una cromatografía en columna de sílica gel usando 10% de éter en éter de petróleo como eluyente dio 11 (6,5 g, 44%).

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,72 (d, $-\text{CHO}$), 2,38 (dd, 1H, CH_2CHO), 2,19 (dd, 1H, CH_2CHO), 1,95 (m, 1H, $\text{C}_2\text{H}_5(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2-$), 1,4-1,0 (m), 0,9-0,8 (m).

Etil 5-metil-2-heptenoato 12

Se lavó hidruro de sodio (60% de dispersión, 2,4 g, 65 mmol) con hexano y se suspendió en dimetoxietano 60 mL.

Mientras se enfriaba en un baño de agua helada, se agregó lentamente trietil fosfonoacetato, calculado 5 minutos. La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C y se agregó una solución de 3-metil-1-pentanal 11 (6,5 g, 65 mmol) en 20 mL de imetoxietano. Después de estar bajo reflujo durante toda la noche, se concentró, se agregaron agua y hexano, la fase orgánica se separó, y la porción acuosa se descartó. La solución se lavó dos veces con solución salina y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado para dar 12 (6,75 g, 61%).

¹H NMR (CDCl₃): δ 6,89 (m, 1H -CH₂CH:CHCOOEt), 5,77 (d, 1H, -CH₂CH:CHCOOEt), 4,16 (q, 2H, -COOCH₂CH₃), 2,15 y 1,98 (1H, cada una y un múltiplo, -CH₂CH:CHCOOEt), 1,48 (m, 1H, C₂H₅(CH₃)CHCH₂), 1,30-1,10 (m), y 0,83.

Etil 5-metil-3-nitrometilheptanoato 13

Etil 5-metil-2-heptanoato 12 (6,75 g, 39,70 mmol), DBU (6,0 g, 39,7 mmol), nitrometano (21,97 g, 359,9 mmol) en 80 mL de acetonitrilo se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante toda la noche. La mezcla se concentró a un aceite. Una solución de aceite en éter se lavó con HCl 1N, solución salina y se secó. Se evaporó para dar un aceite liviano que se sometió a cromatografía sobre sílica.

416 ⁸³/₈₈
420

gel, eluyendo con 5% a 10% de éter en éter de petróleo para dar 13 (3,6 g, 42%).

^1H NMR (CDCl_3): δ 4,49-4,39 (m), 4,12-4,07 (m), 3,61 (m), 2,36 (m), 1,36-1,18 (m), 0,86-0,79.

Ácido 3-Aminometil-5-metilheptanoico (Ejemplo 1)

Etil 5-metil-3-nitrolmetilheptanoato 13 (3,6 g) se hidrogenó en etanol en presencia de 20% de Pd/C y se evaporó para dar 14. Se agregaron 30 mL de ácido clorhídrico seis normal y estuvo bajo reflujo durante toda la noche. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se convirtió en azeótropo con tolueno. La solución acuosa del residuo se aplicó a la resina de intercambio iónico Dowex 50WX 8-100 que había sido lavada a un pH neutro con agua grado HPLC. La columna se eluyó con agua hasta que el eluyenta era pH neutro, y luego con solución de 0,5N. NH_4OH para dar fracciones con ácido 3-aminometil-5-metilheptanoico. Las fracciones se combinaron y se sometieron a cromatografía en una columna C_{18} . El compuesto se eluyó con 40% de agua en metanol y se cristalizó de metanol-éter para dar el Ejemplo 1 630 mg.

^1H NMR (CD_3OD): δ 2,83 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,95 (1H, bs), 1,38 (1H, m), 1,3-,15 (m, 2H), 1,14-0,95 (m, 2H). 0,80 (m, 2 CH_3). Ion molecular encontrado MS a (M+1) 174 y otros iones a 156, 139 y 102. Análisis Caculado

417 39 821

para $C_9H_{19}NO_2$: C, 62,39; H 11,05; N 8,08. Hallado C, 62,00; H, 10,83; N, 7,98.

De una manera similar se pueden preparar los siguientes ejemplos:

Ácido 3-Aminometil-5-metil-heptanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-octanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-nonanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-decanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-undecanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-dodecanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-tridecanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-ciclopropil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-ciclobutil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-ciclopentil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-ciclohexil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-trifluorometil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-fenil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-(2-clorofenil)-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-(3-clorofenil)-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-(4-clorofenil)-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-(2-metoxifenil)-hexanoico;

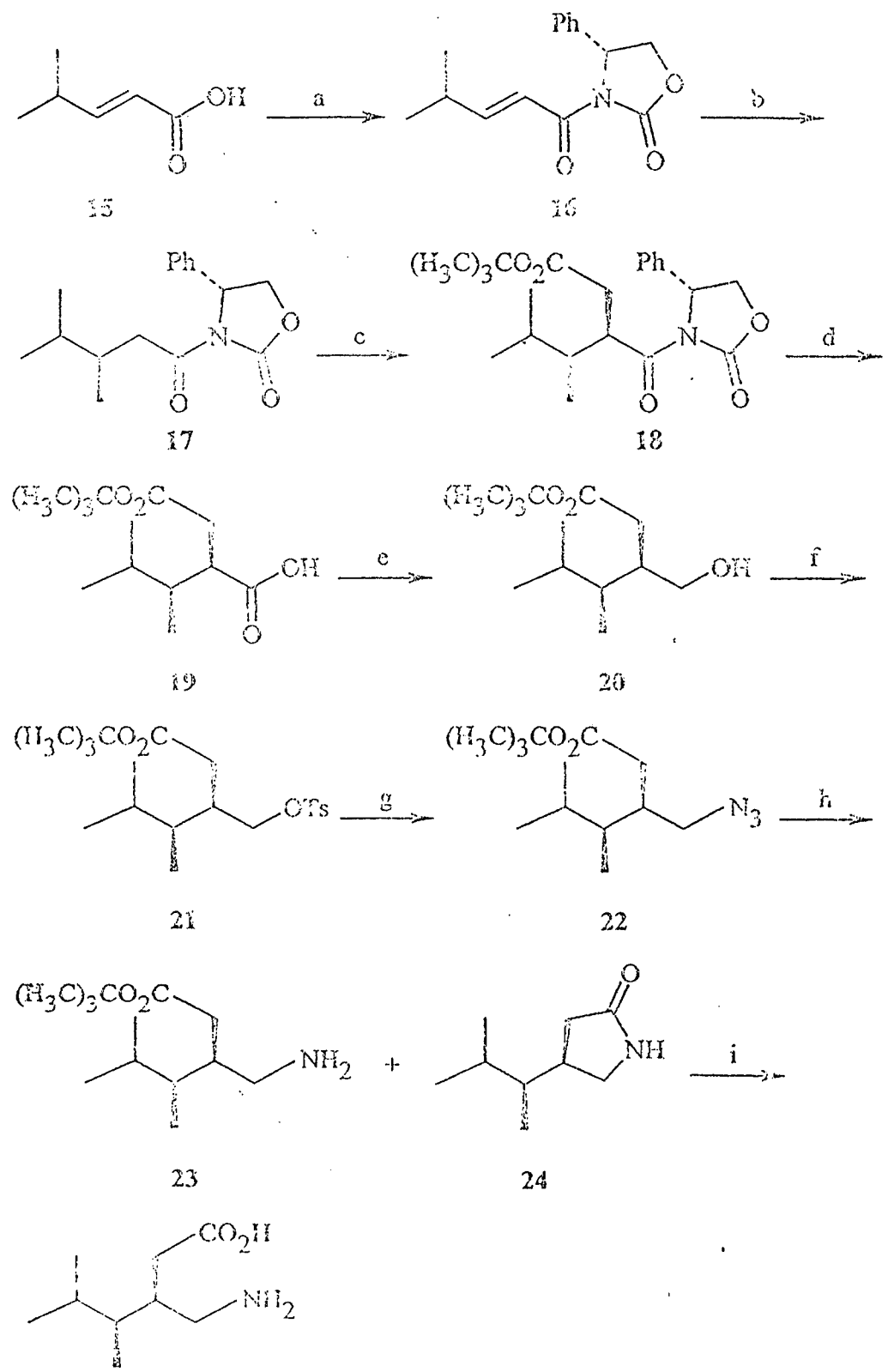
Ácido 3-Aminometil-5-(3-metoxifenil)-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-(4-metoxifenil)-hexanoico; y

Ácido 3-Aminometil-5-(fenilmetil)-hexanoico.

418 85/40 422

Síntesis del Ejemplo 2: ácido (3R,4S)3-aminometil-4,5-dimetil-hexanoico



Ejemplo 2

Reactivos y condiciones:

- a) (R)-(-)-4-fenil-2-oxazolidinona, $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$, Et_3N , LiCl , THF, -20 a 23°C ;
- b) MeMgCl , CuBrSMe_2 , THF, -35°C ;
- c) NaHMDS , $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$, THF, -78°C a -40°C ;
- d) LiOH , H_2O_2 , THF, H_2O , 25°C ;
- e) BH_3SMe_2 , THF, 0 a 25°C ;
- f) PTsCl , piridina, 25°C ;
- g) NaN_3 , DMSO, 60°C ;
- h) Niquel Raney, MeOH , H_2 ; i) 3 M HCl , reflujo, resina de intercambio iónico (Dowex 50WX8, fuertemente ácida).

[R-(E)]3-(4-metil-pent-2-enoil)-4-fenil-oxazolidin-2-ona 16

Se agregó cloruro de trimetilacetilo (7,8 g, 0,065 mmol) al ácido 14 (6,9 g, 0,06 mmol) y trietilamina (18 g, 0,187 mol) en THF (200 mL) a -20°C . Después de 1 hora, se agregaron cloruro de litio (2,35 g, 0,55 mol) y (R)-(-)-4-fenil-2-oxazolidinona (8,15 g, 0,05 mol) y la suspensión espesa se calentó a temperatura ambiente. Después de 20 horas, la suspensión se filtró y el filtrado se concentró. El sólido resultante se recrystalizó del hexano / acetato de etilo (5:1) para dar la oxazolidinona 16 con un sólido blanco (8,83 g, 68%).

420 424

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,35 (m, 5H), 7,18 (dd, 1H, $J = 15,4$ y 1,2 Hz), 7,02 (dd, 1H, $J = 15,4$ y 6,8 Hz), 5,45 (dd, 1H, $J = 8,8$ y 3,9 Hz), 4,68 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 4,22 (dd, 1H, $J = 8,8$ y 3,9 Hz), 2,5 (m, 1H), 1,04 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 1,02 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz). MS, m/z (intensidad relativa): 260 [$\text{M}+\text{H}$, 100%].

(3R,3R*)3-(3,4-dimetil-pentanoil)-4-fenil-oxazolidin-2-ona 17

Al complejo de cobre(I) bromuro-dimetil sulfuro en THF (45 mL) a -20°C se agregó cloruro de metilmagnesio (como una solución 3 M en THF). Después de 20 minutos, se agregó la oxazolidinona 16 (3,69 g, 0,014 mol) en THF (20 mL) gradualmente durante 10 minutos. Después de 2,5 horas, la reacción se templó a través de la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las dos capas resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 M, luego con hidróxido de amonio acuoso al 5%. Las fases orgánicas se secaron (MgSO_4) y se concentraron para dar la oxazolidinona 17 como un sólido blanco (3,39 g, 88%).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,30 (m, 1H), 5,40 (dd, 1H, $J = 8,8$ y 3,7 Hz), 4,63 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 4,21 (dd, 1H, $J = 8,8$ y 3,7 Hz), 2,85 (dd, 1H, $J = 16,1$ y 5,6 Hz), 2,8 (dd, 1H, $J = 16,1$ y 8,5 Hz), 1,90 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 0,83 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz),

0,78 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,75 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz). MS, m/z (intensidad relativa): 276 [M+H, 100%].

Terc-butil éster del Ácido [3R-(3R*(R*),4S*)]-4,5-dimetil-3-(3-oxo-4-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-hexanoico 18

Se agregó sodio bis(trimetilsilil)amida (14,4 mL, 0,014 mol de una solución 1 M en THF) a una solución de oxazolidinona 17 (3,37 g, 0,012 mol) en THF (35 mL) a -78°C . Después de 35 minutos, se agregó terc-butil bromoacetato (3,5 g, 0,018 mol) y la solución se calentó inmediatamente a -40°C . Después de 3 horas, la reacción se templó a través de la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las dos capas resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La cromatografía instantánea (9:1 a 5:1 hexano / acetato de etilo gradiente) dio el éster 18 (3,81 g, 82%) como un sólido blanco).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,35 (m, 5H), 5,37 (dd, 1H, $J = 8,4$ y 3,1 Hz), 4,67 (t, 1H, $J = 8,7$ Hz), 4,41 (dt, 1H, $J = 12,0$ y 3,5 Hz), 4,25 (dd, 1H, $J = 8,68$ y 3,1 Hz), 2,65 (dd, 1H, $J = 16,9$ y 12,0 Hz), 2,25 (dd, 1H, $J = 16,9$ y 3,5 Hz), 1,6 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,23 (s, 9H), 1,02 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz), 0,93 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz), 0,80 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz). MS, m/z (intensidad relativa): 429 [M-H+ CH_3CN , 100%], 388 [M-H, 20%].

422 44 425

4-terc-butil éster del Ácido (3R,4S)-2-(1,2-dimetil-propil)-succínico 19

A la oxazolidinona 18 (3,62 g, 9,3 mmol) en THF (54 mL)/agua (15 mL) se agregó una solución premezclada de hidróxido de litio (20 mL de una solución acuosa 0,8 M, 0,016 mol)/H₂O₂ (5,76 mL de una solución acuosa al 30%). Después de 7 horas, la solución se diluyó con agua y se agregó bisulfito de sodio (~10 g). Después de agitar por otras 0,5 horas, las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter. La fase acuosa luego se hizo ácida (pH 2) con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La cromatografía instantánea (5:1 hexano/acetato de etilo) dio el ácido 19 (2,1 g, 95%) como un aceite incoloro.

¹H NMR (CDCl₃): δ 3,0 (m, 1H), 2,55 (dd, 1H, J = 16,6 y 11,2 Hz), 2,27 (dd, 1H, J = 16,6 y 3,4 Hz), 1,70 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,95 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 0,90 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 0,83 (d, 1H, J = 6,8 Hz). MS, m/z (intensidad relativa): 243 [M-H, 100%].

Terc-butil éster del Ácido (3R,4S)-3-hidroximetil-4,5-dimetil-hexanoico 20

423, 45
192

El complejo de borano-metil sulfuro (16 mL, 0,032 mol de una solución 2 M en THF) se agregó a una solución agitada del ácido 19 (1,96 g, 8 mmol) en THF (20 mL) a 0°C. Después de 20 horas, se agregó metanol hasta que la efervescencia se detuvo y la solución se concentró. La cromatografía instantánea (5:1 hexano/acetato de etilo gradiente) dio el alcohol 20 (1,29 g, 70%) como un aceite incoloro.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,62 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,45 (s 1H), 1,35 (m, 1H), 0,93 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 0,86 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 0,77 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz). MS, m/z (intensidad relativa): 175 [M-tBu, 100%].

Terc-butil éster del Ácido (3R,4S)-4,5-dimetil-3-(tolueno4-sulfoniloximetil)-hexanoico 21

Se agregó cloruro de *p*-toluensulfonil (847 mg, 4,4 mmol) a una solución agitada del alcohol 6 (850 mg, 3,7 mmol), DMAP (10 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (1,23 mL, 8,88 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) a 0°C y la solución se calentó a temperatura ambiente. Después de 15 horas, la solución se lavó con ácido clorhídrico 1 N luego con solución salina. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La cromatografía instantánea (100 a 92% hexano / acetato de etilo gradiente) dio el tosilato 7 (1,22 g, 86%) como una goma espesa.

424
425

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,80 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,25 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 3,92 (m, 1H), 2,38 (s 3H), 2,2 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,27 (m, 1H), 0,78 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 0,73 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 0,63 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz). MS, m/z (intensidad relativa): 311 [85%], 198 [100%], 157 [95%].

Terc-butil éster del Ácido (3R,4S)-3-azidometil-4,5-dimetil-hexanoico 22

Una solución del tosilato 21 (1,19 g, 3,1 mmol) y azida de sodio (402 mg, 6,2 mmol) en DMSO (15 mL) se calentó a 60°C durante 2,5 horas. Se agregó agua (100 mL) y la solución se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La cromatografía instantánea (9:1 hexano / acetato de etilo gradiente) dio la azida 22 (628 mg, 80%) como un aceite incoloro.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,4 (dd, 1H, $J = 12,21$ y $6,11$ Hz), 3,3 (dd, 1H, $J = 21,11$ y $6,59$ Hz), 2,30 (dd, 1H, $J = 15,14$ y $3,66$ Hz), 2,25 (m, 1H), 2,05 (dd, 1H, $J = 15,14$ y $9,04$ Hz), 1,55 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,35 (m, 1H), 0,95 (d, 1H, $J = 6,59$ Hz), 0,90 (d, 1H, $J = 6,83$ Hz), 0,80 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz). MS, m/z (intensidad relativa): 228 [$\text{M}-\text{N}_2$, 35%], 172 [$\text{M}-\text{N}_2-\text{tBu}$, 100%].

425 429

Terc-butil éster del Ácido (3R,4S)-3-aminometil-4,5-dimetil-hexanoico 23 y [4R-[4R*(S*)]]-4-(1,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-ona 24

La azida 8 (640 mg, 2,5 mmol) y el níquel Raney (1 g) en metanol (50 mL) se agitaron bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. La solución se filtró y el filtrado se concentró para dar una mezcla de la amina 23 y lactama 24 que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Ácido (3R,4S)-3-aminometil-4,5-dimetil-hexanoico (Ejemplo 2)

Una solución de la amina 23 y la lactama 24 (500 mg) se calentaron a reflujo en ácido clorhídrico 3 M durante 9 horas, luego se agitaron a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución se concentró y el sólido resultante se sometió a una purificación secuencial que involucró la cromatografía de intercambio iónico (Dowex 50WX8, fuertemente ácido), formación de sal de oxalato, luego purificación adicional por cromatografía de intercambio iónico (Dowex 50WX8, fuertemente ácido) para dar el Ejemplo 2 (343 mg) como un sólido blanco.

^1H NMR (D_2O): δ 2,87 (m, 2H), 2,22 (dd, 1H, $J = 15,4$ y $3,4$ Hz), 2,12 (m, 1H), 1,93 (dd, 1H, $J = 15,4$ y $9,5$ Hz), 1,38 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 0,77 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 0,74 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 0,70 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz). MS, m/z (intensidad relativa): 174 [$\text{M}+\text{H}$, 100%].

De una manera similar, se pueden preparar los siguientes ejemplos:

Ácido 3-aminometil-4,5-dimetil-hexanoico;

Ácido (3R,4S)-3-aminometil-4,5-dimetil-hexanoico MP;

Ácido (3R,4S)-3-aminometil-4,5-dimetil-hexanoico;

Ácido (3R,4R)-3-aminometil-4,5-dimetil-hexanoico MP;

Ácido 3-aminometil-4-isopropil-hexanoico;

Ácido 3-aminometil-4-isopropil-heptanoico;

Ácido 3-aminometil-4-isopropil-octanoico;

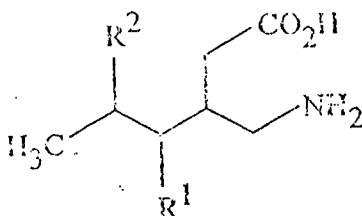
Ácido 3-aminometil-4-isopropil-nonanoico;

Ácido 3-aminometil-4-isopropil-decanoico; y

Ácido 3-aminometil-4-fenil-5-metil-hexanoico.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la Fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma donde:

R₁ es hidrógeno, alquilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo;

R₂ es alquilo recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono,

alqueno recto o ramificado de 2 a 8 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, fenilo sustituido o no sustituido por 1 ó 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, bencilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de flúor; y

R₁ es un alquilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo cuando R₂ es metilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque R₁ es hidrógeno, y R₂ es alquilo.


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
 Traductor e intérprete Oficial
 Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

423 495
30
437

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es metilo, y R^2 es alquilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es metilo, y R^2 es metilo o etilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 y seleccionado de:

Ácido 3-Aminometil-5-metilheptanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-octanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-nonanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-decanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-undecanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-dodecanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-tridecanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-ciclopropil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-ciclobutil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-ciclopentil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-ciclohexil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-trifluorometil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-fenil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-(2-clorofenil)-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-(3-clorofenil)-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-(4-clorofenil)-hexanoico;


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

Ácido 3-Aminometil-5-(2-metoxifenil)-hexanoico;
Ácido 3-Aminometil-5-(3-metoxifenil)-hexanoico;
Ácido 3-Aminometil-5-(4-metoxifenil)-hexanoico; y
Ácido 3-Aminometil-5-(fenilmetil)-hexanoico;

6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 y seleccionado de:

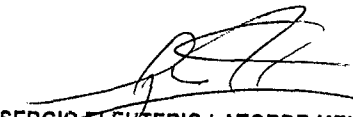
Ácido (3R,4S)-3-Aminometil-4,5-dimetil-hexanoico;
Ácido 3-Aminometil-4,5-dimetil-hexanoico;
Ácido (3R,4S)-3-Aminometil-4,5-dimetil-hexanoico MP;
Ácido (3R,4S)-3-Aminometil-4,5-dimetil-hexanoico;
Ácido (3R,4R)-3-Aminometil-4,5-dimetil-hexanoico MP;
Ácido 3-Aminometil-4-isopropil-hexanoico;
Ácido 3-Aminometil-4-isopropil-heptanoico;
Ácido 3-Aminometil-4-isopropil-octanoico;
Ácido 3-Aminometil-4-isopropil-nonanoico;
Ácido 3-Aminometil-4-isopropil-decanoico; y
Ácido 3-Aminometil-4-fenil-5-metil-hexanoico.

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

430 77/52
27

8. Un método para tratar la epilepsia que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a un mamífero que necesita dicho tratamiento.
9. Un método para tratar ataques de desmayo, hipoquinesia, y trastornos craneanos que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a un mamífero que necesita dicho tratamiento.
10. Un método para tratar trastornos neurodegenerativos que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a un mamífero que necesita dicho tratamiento.
11. Un método para tratar la depresión que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a un mamífero que necesita dicho tratamiento.
12. Un método para tratar la ansiedad que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

de un compuesto, de acuerdo con la reivindicación 1 a un mamífero que necesita dicho tratamiento.

13. Un método para tratar el pánico que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a un mamífero que necesita dicho tratamiento.
14. Un método para tratar el dolor que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a un mamífero que necesita dicho tratamiento.
15. Un método para tratar trastornos neuropatológicos que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a un mamífero que necesita dicho tratamiento.
16. Un método para tratar trastornos del sueño que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a un mamífero que necesita dicho tratamiento.


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

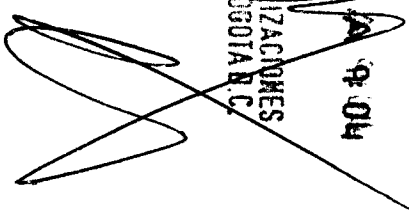
43289
42

EL SUSCRITO TRADUCTOR OFICIAL HA REVISADO LA TRADUCCION DE LAS
REIVINDICACIONES DE ESTE DOCUMENTO Y ESTA CORRECTA

ESTE DOCUMENTO FUE LEGALIZADO BAJO EL No. 283264 DE JUNIO 19 DEL
2000 DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No. 2839 Minjusticia 1.991

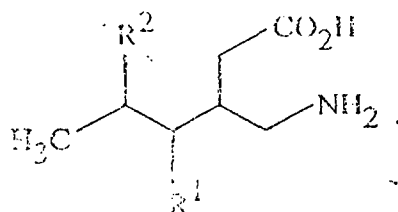
**MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES**
2856961
SERGIO LATORRE
CUYA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESEMPENA
CADA UNA DE LAS CIRCULADAS


**AD SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO**
7000 JUN 22 2004
DIRECCION DE LEGALIZACIONES
SANTIA DE BOGOTA D.C.

433 19
43

RESUMEN

La presente invención es una serie de ácidos 3-propil-
gamma aminobutíricos mono- y disustituídos de la Fórmula I



Los compuestos son útiles como agentes terapéuticos en el
tratamiento de epilepsia, ataques de desmayo, hipoquinesia,
trastornos craneanos, trastornos neurodegenerativos,
depresión, ansiedad, pánico, dolor, trastornos
neuropatológicos, y trastornos del sueño. Los métodos para
preparar los compuestos y los productos intermedios útiles son
también parte de la invención.



Rodríguez Madrid & Asociados

Propiedad Industrial e Intelectual
Derecho Comercial

Rodolfo Rodríguez Madrid

436

Abogado

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de fábrica de
comercio y servicio, enseñanzas y nombres comerciales.
y registros sanitarios.
For patents, designs, trademarks, designs, commercial names,
health registrations.

NTT. 830.038.010-1

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00043867 00000001

Folios: 100

Fecha (AMD): 2000-06-27 14:59:17

Trámite : 002 PATENTES D : REGISTRO/ 329 COMPLEMEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF : EXPEDIENTE No.000- 43067 de Junio 9/2000

PATENTE : "ACIDOS 3- PROPILGAMMA-AMINOBUTIRICOS MONO- Y
DISUSTITUIDOS"

Estimados señores :

Damos alcance al expediente citado en la referencia, para reivindicar Prioridad de la Patente solicitada, con fundamento jurídico en lo establecido en el Artículo (12) de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, en concordancia con el Artículo (4) -Literal (E) del Decreto 117 de 1994, encontrándome dentro de los términos legales para hacerlo, previo el lleno de los requisitos allí establecidos, para lo cual anexamos la siguiente documentación :

- 1.- Copia de la Prioridad No.60/138.485 DE Junio 10 de 1999 Debidamente Legalizada por el Ministerio de Relaciones Exteriores
- 2.- Traducción de las reivindicaciones de la primera solicitud de Patente efectuadas por Traductor Oficial avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores

En consecuencia, ruego a ustedes una vez finiquitada esta diligencia, ordenar lo pertinente para que el expediente siga su curso normal.

Atentamente,


RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
C.C. No. 3'792.584-Cartagena
T.P. No. 59.363 del C.S.J

Anexo.- Lo anunciado.