Organization CSA Ltda.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

12

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

(21) EXPEDIENTE No. 00-43067

(54) TITULO Acidos 3-PROPILGAMMA-AMINOBUTIRICOS MONO- Y DISUSTITUIDOS

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/19 // 31/13

(71) SOLICITANTE WARNER LAMBERT COMPANY

DOMICILIO NEW JERSEY, E.E. U.U.

(74) APODERADO Rodolfo Rodriguez MADRID

(22) SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 9 JUNIO, 2000

05

(FORMA P 10)

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

"SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO"
INVENTARIO

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 00-43067

54. **TÍTULO** Acidos 3 - Propilgamma-aminobutiricos Mono y Disustituidos

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A 61 K. 31/19

71. **SOLICITANTE** Warner lambert Company

DOMICILIO New Jersey EE.UU

74. **APODERADO** Rodolfo Rodriguez Madrid

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 9 Junio 2000

202038
202107

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 43067

D. Radicacion : 00043067
E Fecha (AMD): 2000-06-07 16:26:11
N
Vigente
Veranderenia: 8220

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: WARNER LAMBERT COMPANY

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: EE.UU

Departamento o Estado: New Jersey

Dirección: 201 Tabor Road

Ciudad: Morris Plains Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

Dirección y Domicilio: Transv.6 No. 27-10 Pent-House Edificio Antares

Ciudad: SANTAFE DE BOGOTA Teléfono: 3-417003

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): BELLIOTTI,THOMAS RICHARD; BRYANS,JUSTIN STEPHEN EKHATO,IHOEZO VICTOR; OSUMA,AUGUSTINE TOBI; SCHELKUN,ROBERT MICHAEL; SCHWARZ,ROY DOUVILLE; THORPE,ANDREW JOHN; WISE,LAWRENCE DAVID; WUSTROW,DAVID JUERGEN; YUEN, PO-WAI;

Identificación: Ciudadanos de: EE.UU; GRAN BRETAÑA:NIGERIA:EE.UU:EE.UU:EE.U GRAN BRETAÑA:EE.UU:EE.UU:GRAN BRETAÑA

Dirección: 6125 Lodi Lane, Michigan 48176,EUA; Dean Cottage, 3 W.,Balsham CB1 6DZ GB; Edgemill Way,Steeplechase, West Cherter, PA 19382,EUA; Paddock Place No.202, Michigan 48108, EUA; 2435 Carriage Way, Michigan 48197, EUA; Lake Crest Drive, Michigan 48189, EUA; 570 Landigs Boulevard, Michigan 48103, EUA; 1241 Barrister, Michigan 48105, EUA; 5101 John Homes Road, Michigan 48103, EUA; 2178 Maple Circle, Michigan 48108, EUA.

Ciudad: Saline; Wickham Road; Radley Run; Ann Arbor;Ypsilanti; Whitmore Lake;Ann Arbor;Ann Arbor;Ann Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: ACIDOS 3-PROPILGAMMA-AMINOBUTIRICOS MONO- Y DISUSTITUIDOS

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☒ UNIONISTA ☐

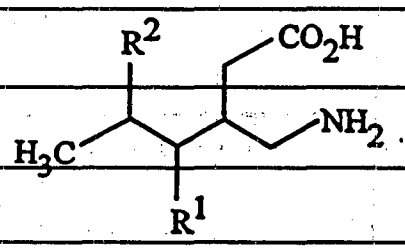
(33) País EE.UU (32) Fecha 10 DE JUNIO/99 (31) No. Solicitud 60/138.485

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/19 // 31/13

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

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



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

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	X
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC (Protoco No. 17877 de Oct.22/97)	X
Recibo de la tasa respectiva	X
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	
Si se reivindica prioridad Andina: SI	
Copia de la primera solicitud	
Traducción oficial	
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	
Capítulo descriptivo	X
Dibujos, planos necesarios	X
Capítulo reivindicatorio	X
Tarjeta archivo propietarios según formato	X
Tarjeta archivo temático según formato	X
Extracto para publicación según formato	X
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	X
Otros Documentos	

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

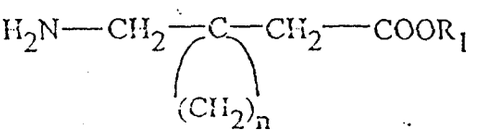
FIRMA

NOMBRE RODOLFO RODRIGUEZ MADRID **CC.** 3'792 584-Cartagena **T.P.No.** 50 362

ÁCIDOS 3-PROPILGAMMA-AMINOBUTÍRICOS MONO- Y DISUSTITUIDOS

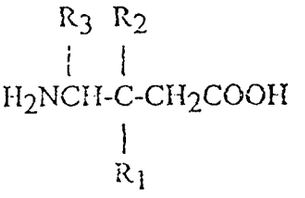
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Compuestos de la fórmula



donde R_1 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 enfermedade cerebrales, epilepsia, ataques de desmayo, hipoquinesia, 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.

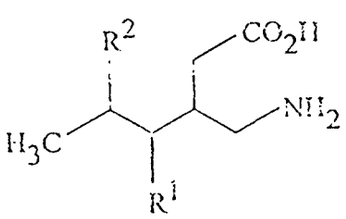
Compuestos de la fórmula



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 INVENCIÓN

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

alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

-alquilcicloalquilo,

-alquilalcoxi,

-alquil OH,

-alquilfenilo,

-alquilfenoxi,

-fenilo o fenilo sustituido; 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 aún más preferidos son:

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;

Otros compuestos especialmente preferidos se seleccionan de:

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-etoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-propoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-isopropoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-terc-butoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-fluorometoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(2-fluoro-etoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-fenoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(4-cloro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(3-cloro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(2-cloro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(4-fluoro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(3-fluoro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(2-fluoro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(4-metoxi-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(3-metoxi-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(2-metoxi-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(4-nitro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(3-nitro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(2-nitro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-hidroxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-metoxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-etoxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-6-propoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-isopropoxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-terc-butoxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-fluorometoxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-fluoro-etoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-6-(3,3,3,-trifluoro-propoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-6-fenoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(4-cloro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(3-cloro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-cloro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(4-fluoro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(3-fluoro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-fluoro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(4-metoxi-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(3-metoxi-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-metoxi-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil 6-(4-trifluorometil-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil 6-(3-trifluorometil-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil 6-(2-trifluorometil-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil 6-(4-nitro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil 6-(3-nitro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil 6-(2-nitro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-benziloxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-hidroxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-metoxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-etoxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-propoxi-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-isopropoxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-terc-butoxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-fluorometoxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(2-fluoro-etoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-benziloxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-fenoxi-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(4-cloro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(3-cloro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(2-cloro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(4-fluoro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(3-fluoro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(2-fluoro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(4-metoxi-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(3-metoxi-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(2-metoxi-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(3-trifluorometil-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(2-trifluorometil-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(4-nitro-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(3-nitro-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(2-nitro-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-6-fenil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(4-cloro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-cloro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(3-metoxi-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-metoxi-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(4-fluoro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(3-fluoro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-fluoro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-7-fenil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(4-cloro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(3-cloro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(2-cloro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(4-metoxi-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(3-metoxi-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(2-metoxi-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(4-fluoro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(3-fluoro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(2-fluoro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-oct-7-enoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-non-8-enoico;

Ácido (E)-(3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-oct-6-enoico;

Ácido (Z)-(3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-oct-6-enoico;

Ácido (Z)-(3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-non-6-enoico;

Ácido (E)-(3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-non-6-enoico;

Ácido (E)-(3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-non-7-enoico;

Ácido (Z)-(3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-non-7-enoico;

Ácido (Z)-(3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-dec-7-enoico;

Ácido (E)-(3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-undec-7-enoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5,6,6-trimetil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5,6-dimetil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-ciclopropil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-ciclobutil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-ciclopentil-hexanoico; y

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-ciclohexil-hexanoico;

Otros compuestos aún más preferidos son:

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-nonanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-decanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-undecanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-dodecanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5,9- dimetil-decanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5,7-dimetil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5,8-dimetil-nonanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-6-ciclopropil-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-6-ciclobutil-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-6-ciclopentil-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-6-ciclohexil-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-ciclopropil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-ciclobutil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-ciclopentil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-ciclohexil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8-ciclopropil-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8-ciclobutil-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8-ciclopentil-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8-ciclohexil-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-fluoro-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-fluoro-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8-fluoro-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-9-fluoro-5-metil-nonanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7,7,7-trifluoro-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8,8,8-trifluoro-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-8-fenil-octanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-6-fenil-hexanoico; y

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-7-fenil-heptanoico.

La invención es también una composición farmacétuica 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, artritis, trastornos del sueño, síndrome del intestino irritable (IBS), y lesión gástrica.

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.

Los términos son como se describen más adelante o como se presentan en la memoria descriptiva.

El término alquilo o alquenilo 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. El alquilo puede ser no sustituido o sustituido por 1 a 3 átomos de flúor. 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 cada uno seleccionado

independientemente de halógeno, especialmente fluoro, alcoxi, alquilo, y amino.

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 selecciona de membrana de una forma de prodroga o forma de prodroga modificada,
4) cualquier combinación de 1 a 3.

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.

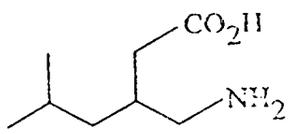
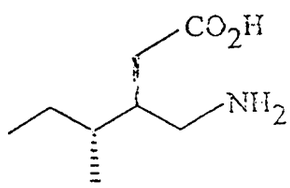
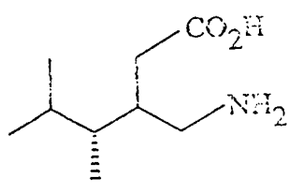
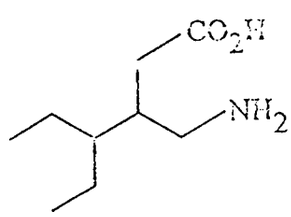
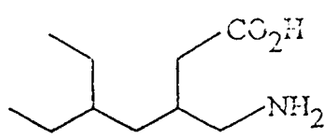
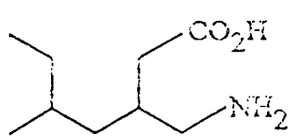
Algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como también formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas, son equivalentes a formas no solvatadas y intentan incluirse dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención incluyen 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 esteroisómeros 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.

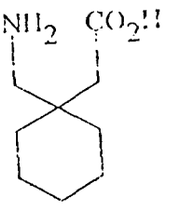
Se usó el ensayo de unión de radioligando que usa [^{3}H]gabapentina y la subunidad $\alpha_2\delta$ derivada del tejido cerebral porcino (Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U.K., Offord J., Thurlow r., Woodruff G.N., "The Novel Anti-convulsant Drug, Gabapentin, Binds to the $\alpha_2\delta$ Subunit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

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

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.

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

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

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 mecanística 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.

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.

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de la artritis.

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

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	
Ácido (3S,5R)3-Aminometil-5-metil-heptanoico	En ensayo	En ensayo	80	100
Ácido (3S,5R)3-Aminometil-5-metil-octanoico clorhídrico	0,012	160	100	100

Tabla 2 (continuación)

Ejemplo	Unión [^{3}H]GBP (IC_{50}, μM)	Actividad ansiolítica* % Preg. Act	Anticonvulsivo %Protección	
			1 h	2 h
Ácido (3S,5R)3-Aminometil-5-metil-nonanoico clorhídrico	0,026	125,94	100	100
Ácido (3S,5R)3-Aminometil-5-metil-decanoico	0,0297	105,59	100	100
Ácido (3S,5S)3-Aminometil-5-metil-heptanoico	En ensayo	En ensayo	0	0
Ácido (3S,5S)3-Aminometil-5-metil-octanoico	1,2	15,6	0	20
Ácido (3S,5S)3-Aminometil-5-metil-nonanoico	En ensayo	En ensayo	0	0

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-metil-6-fenil-hexanoico	9,08	NT	0	0
Ácido 3-Aminometil-5,7,7-trimetil-octanoico	>10	NT	NT	
Ácido (3S,5S)3-Aminometil-5-metil-octanoico	0,01230	135,38	100	100
Ácido 3-Aminometil-5,7-dimetil-octanoico	0,359	NT	NT	

Tabla 2 (continuación)

Ejemplo	Unión [^{3}H]GBP (IC_{50}, μM)	Actividad ansiolítica* % Preg. Act	Anticonvulsivo %Protección	
			1 h	2 h
Ácido 3-Aminometil-6,6,6-trifluoro-5-metil-hexanoico	4,69	NT	0	0
Ácido 3-Aminometil-5-metil-oct-7-enoico	>10	NT	0	0
Ácido (S)-3-Aminometil-6-metoxi-5-metil-hexanoico	En ensayo	En ensayo	0	0
Ácido 3-Aminometil-4-isopropil-heptanoico	0,671	NT	NT	

Tabla 2 (continuación)

Ejemplo	Unión [^{3}H]GBP (IC_{50}, μM)	Actividad ansiolítica* % Preg. Act	Anticonvulsivo %Protección	
			1 h	2 h
Ácido 3-Aminometil-4-isopropil-octanoico	5,4	NT	0	0
Ácido 3-Aminometil-4-isopropil-hexanoico	0,49	NT	0	0
Ácido 3-Aminometil-5-metil-4-fenil-hexanoico		NT	0	0
Ácido (S)-3-Aminometil-6-fluoro-5-metil-hexanoico	0,605	NT	NT	

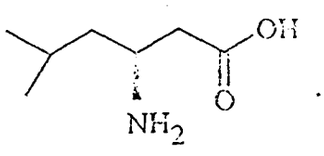
Tabla 2 (continuación)

Ejemplo	Unión [^{3}H]GBP (IC_{50}, μM)	Actividad ansiolítica* % Preg. Act	Anticonvulsivo %Protección	
			1 h	2 h
Ácido 3-Aminometil-5-ciclohexil-hexanoico	7,3	NT	NT	
Ácido 3-Aminometil-5-ciclopentil-hexanoico	>10			
Ácido 3-Aminometil-5-fenil-hexanoico	10,1	NT	NT	
Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-decanoico	En ensayo	En ensayo	0	20

* 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 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 µL de carragenina al 2% mediante inyección intraplantar en la pata posterior 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.

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 Titi 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 titi 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 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 H 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 período 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 Titi

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 titi y mirando fijo hacia los ojos del mismo) se registra durante el período 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, arqueo 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

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 Cuidad 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 Harbour, 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 (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 dura 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 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 ivención 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 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 intraperitonelamente. 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 lso 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, inmediatemente 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.

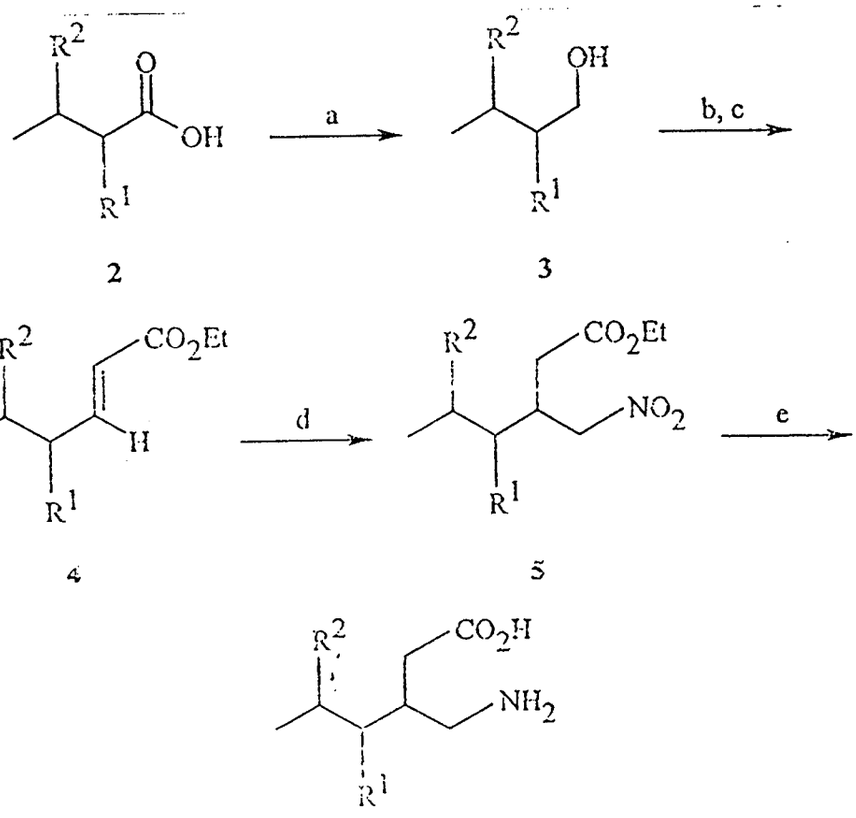
Para conveniencia, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día, si se desea.

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

Esquemas sintéticos generales

Descripción general

Método I



a) $LiAlH_4$;

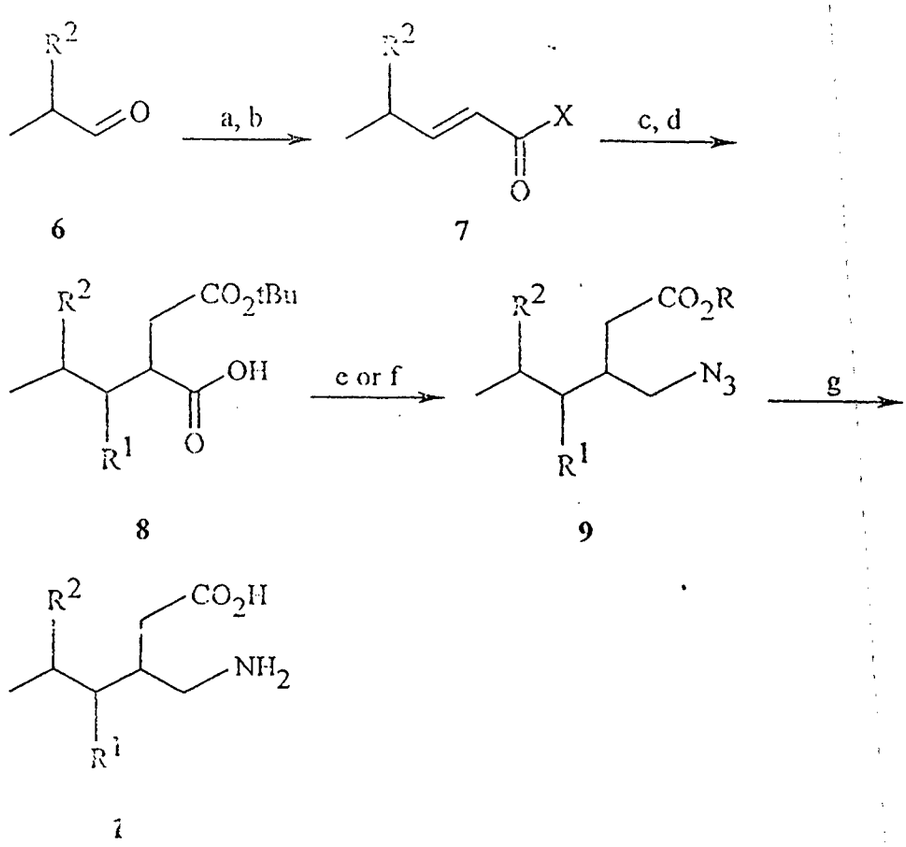
b) Dicromato de priridinio;

c) trietilfosfonoacetato, NaH;

d) Nitrometano DBU;

e) i. H2 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) R^1MgBr, $CuBr_2$ DMS;

d) NaHMDS, $BrCH_2CO_2tBu$;

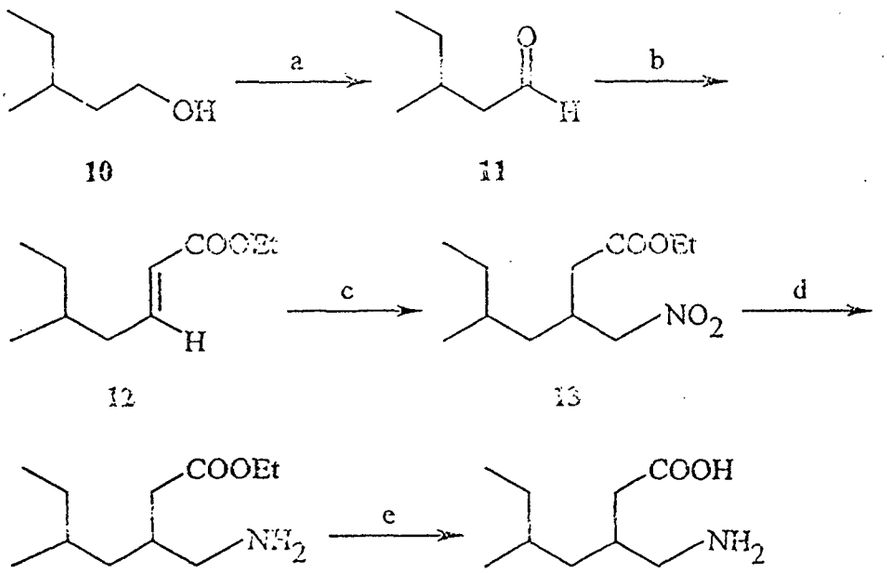
e) R = tBu i. LiOH, H_2O_2; ii. BH3, iii. TsCl, ET_3N, iv. NaN_3, DMSO;

f) R = Et i. LiOH, H2O2; ii. BH_3, iii. PTSA, THF; iv. HBr EtOH, v. NaN_3 DMSO;

g) i. H_2 Pd/C; ii. HCl, iii. Cromatografía de intercambio iónico.

Ejemplos específicos

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



Ejemplo 1

a) PDC, CH_2Cl_2;

b) NaH, trietilfosfonoacetato;

c) DBU, CH3NO2;

d) H2, 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%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9,72 (d, -C<u>H</u>O), 2,38 (dd, 1H, C<u>H</u>$_2$CHO), 2,19 (dd, 1H, C<u>H</u>$_2$CHO), 1,95 (m, 1H, $C_2H_5(CH_3)CHCH_2$-), 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%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,89 (m, 1H $-CH_2C\underline{H}$:CHCOOEt), 5,77 (d, 1H, $-CH_2CH$:$C\underline{H}$COOEt), 4,16 (q, 2H, $-COOC\underline{H}_2CH_3$), 2,15 y 1,98 (1H,cada una y un múltiplo, $-CH_2CH$:CHCOOEt), 1,48 (m, 1H, $C_2H_5(CH_3)C\underline{H}CH_2$), 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 gel, eluyendo con 5% a 10% de éter en éter de petróleo para dar 13 (3,6 g, 42%).

^{1}H 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, $2CH_3$). Ion molecular encontrado MS a (M+1) 174 y otros iones a 156, 139 y 102. Análisis Caculado 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;

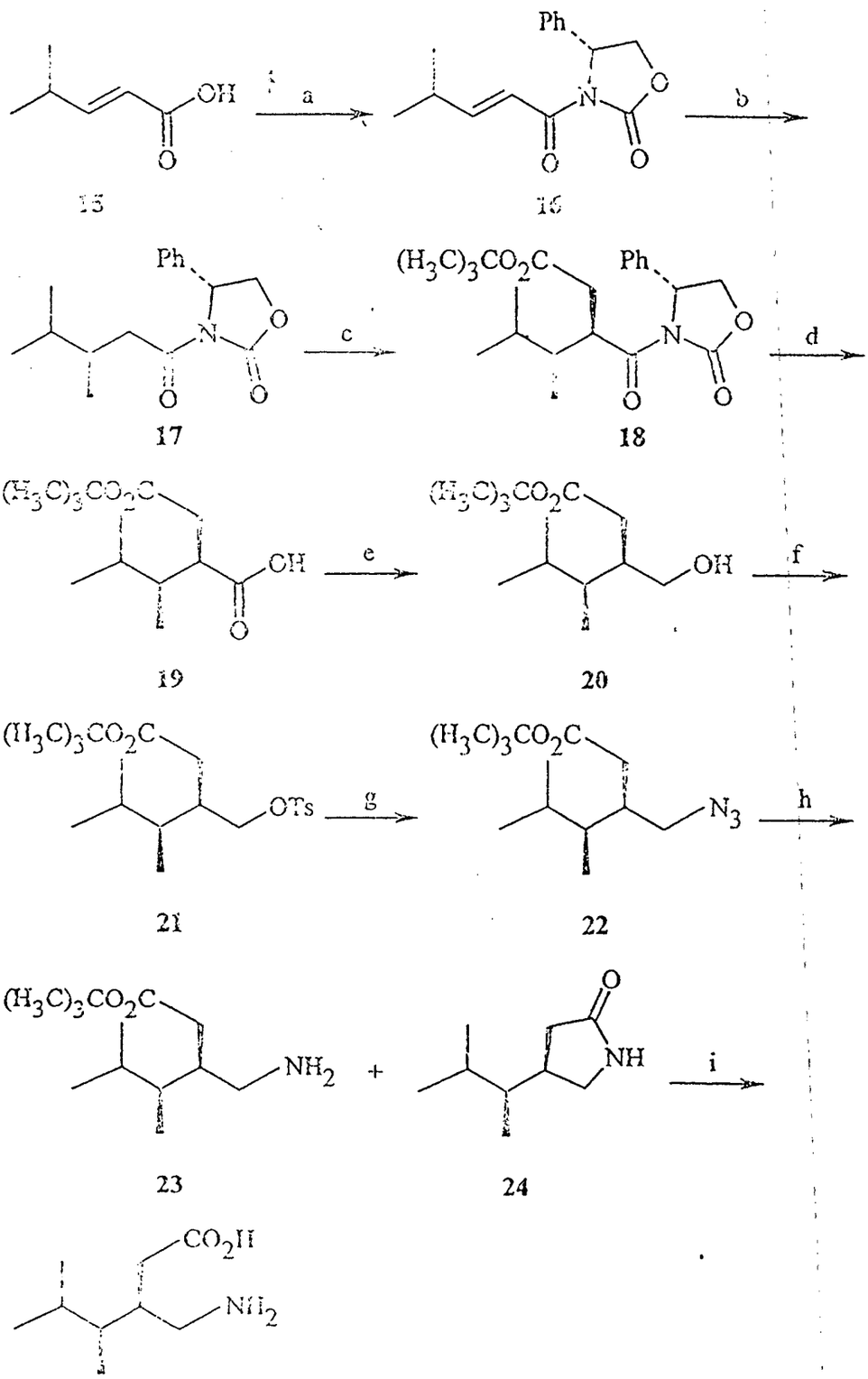
Ácido 3-Aminometil-5-(2-metoxifenil)-hexanoico;

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

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

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

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



Ejemplo 2

Reactivos y condiciones:

a) (*R*)-(-)-4-fenil-2-oxazolidinona, $(CH_3)_3CCOCl$, Et_3N, LiCl, THF, -20 a 23°C;

b) MeMgCl, CuBrSMe2, THF, -35°C;

c) NaHMDS, $BrCH_2CO_2tBu$, THF, -78°C a -40°C;

d) LiOH, H_2O_2, THF, H2O, 25°C;

e) BH_3SMe_2, THF, 0 a 25°C;

f) PTsCl, piridina, 25°C;

g) NaN3, DMSO, 60°C;

h) Níquel 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 recristalizó del hexano / acetato de etilo (5:1) para dar la oxazolidinona **16** con un sólido blanco (8,83 g, 68%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,35 (m, 5H), 7,18 (dd, 1H, *J* = 15,4 y 1,2 Hz), 7,02 (dd, 1H, H = 15,4 y 6,8 Hz=, 5,45 (dd, 1 H, *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 [M+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%).

^{1}H 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).

^{1}H 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%].

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)/H_2O_2 (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 ($MgSO_4$) y se concentraron. La cromatografía instantánea (5:1 hexano/acetato de etilo) dio el ácido 19 (2,1 g, 95%) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): 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

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 hastá 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.

^{1}H 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-(toluen04-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.

^{1}H 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.

^{1}H 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 [M-N_2, 35%], 172 [M-N_2-tBu, 100%].

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. ^{1}H 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 [M+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;

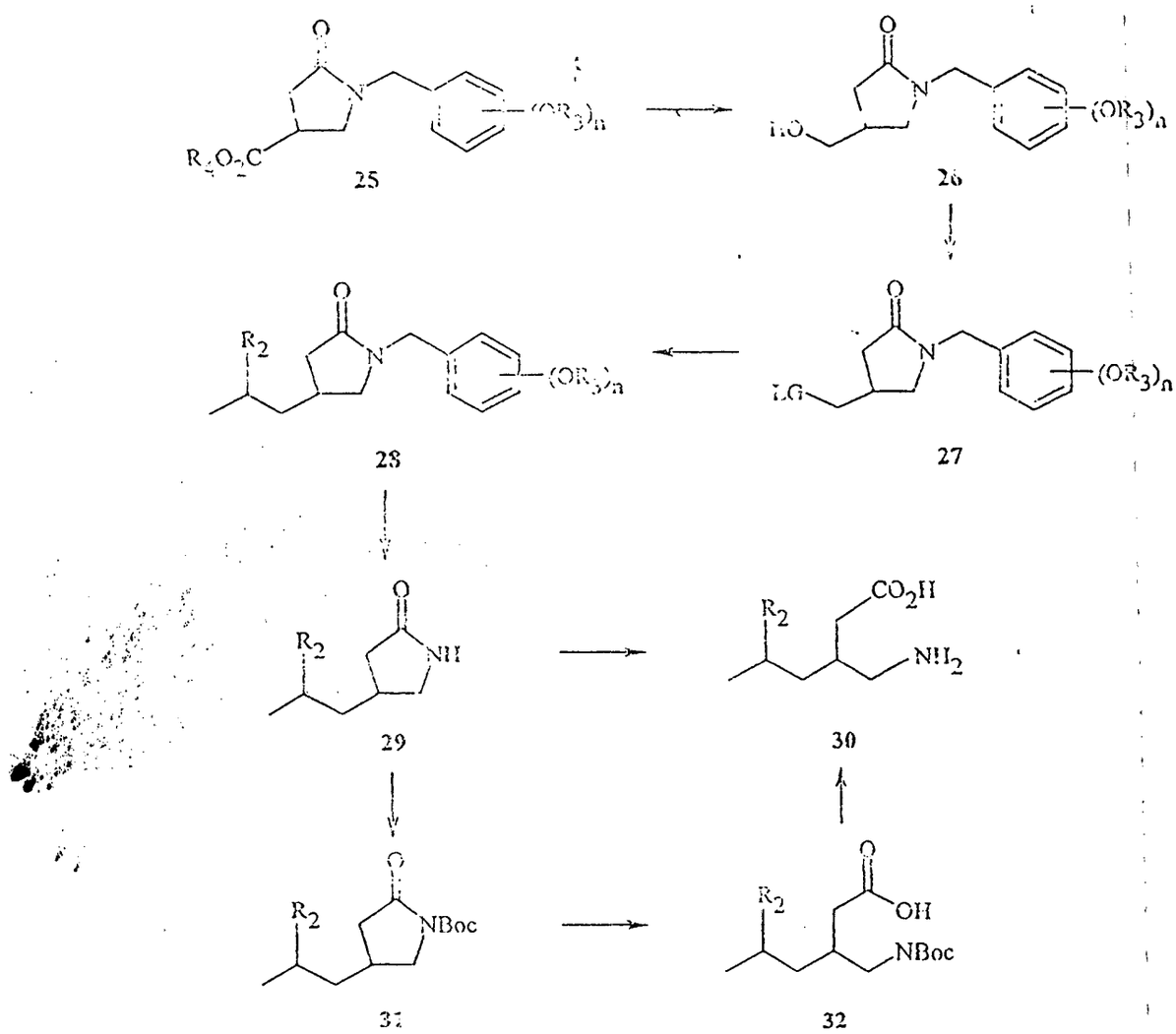
Ácido 3-aminometil-4-isopropil-octanoico;

Ácido 3-aminometil-4-isopropil-nonanoico;

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

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

Método 3



donde

R_3 = OMe o H

R_4 = Me, Et

n = 0 a 2

Se puede preparar un compuesto de la estructura **30** a partir de un compuesto de la estructura **29** por tratamiento con un ácido acuoso tal como ácido clorhídrico y similar a una temperatura entre temperatura ambiente y reflujo. Como una alternativa, se puede preparar un compuesto de la estructura **30** a partir de un compuesto de la estructura **32** por tratamiento con ácido trifluoroacético en un solvente tal como CH_2Cl_2 o EtOAc y similar. El compuesto **32** se puede preparar por una hidrólisis mediada base de una lactama Boc protegida tal como el compuesto **31** que se puede preparar a partir de un compuesto de la estructura **29** por tratamiento con di-terc-butil dicarbonato en un solvente tal como THF y similar. El tratamiento de la Boc-lactama **31** con hidróxido de sodio acuoso por ejemplo daría origen al ácido **32**.

Un compuesto de la estructura **29** se podría preparar de un compuesto de la estructura **28** (n = 0) por tratamiento con metal de sodio o litio en amoníaco. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo con metal de sodio en amoníaco. De manera alternativa, se puede preparar un compuesto de la estructura **29** a partir de un compuesto de la estructura **28** (n = 1 o 2) por tratamiento con nitrato de amonio cérico en una mezcla de acetonitrilo y agua. Otros métodos conocidos en la

literatura para la remoción de los grupos bencil alcoxi sustituidos de nitrógeno se describen en Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 2 ed, 1991 y se puede utilizar.

Se puede preparar un compuesto de la estructura **28** a partir de un compuesto de la estructura **27** (donde LG es es un grupo saliente adecuado tal como un haluro o un alquil sulfonato, preferentemente se puede usar un ioduro) por enlace carbono-carbono formando reacciones conocidas en el arte. Existen varios métodos en la literatura para la unión de organohaluros y organoalquil sulfonatos con reactivos organometálicos en presencia de varias sales metálicas se resumen en *Comprehensive Organic Synthesis*, volumen 3:413 que se puede utilizar. Por ejemplo, se puede preparar un compuesto de la estructura **28** a partir de un compuesto de la estructura **27** (donde LG es ioduro) por tratamiento con un haluro secundario adecuado (cloruro o ioduro) en presencia de metal de magnesio, ioduro y dimetilsulfuro bromuro de cobre en un solvente tal como tetrahidrofurano y similar. De manera alternativa, se puede usar el método de acuerdo con El Marini, *Synthesis*, 1992:1104. Por lo tanto, un compuesto de la estructura **28** se puede preparar a partir de un compuesto de la estructura **27** (donde LG es un ioduro) por tratamiento con

haluro secundario metil-sustituido adecuado tal como un ioduro en presencia de magnesio, ioduro y tetraclorocuprato de litio en un solvente tal como tetrahidrofurano y similar.

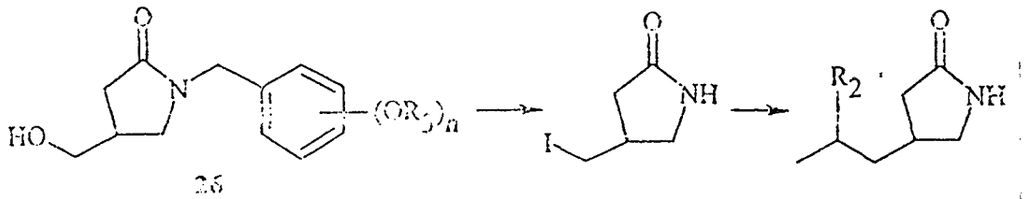
Un compuesto de la estructura **27** incorpora un grupo saliente adecuado, que se sometería a sustitución nucleofílica con nucleófilo adecuado. Ejemplos de tales grupos salientes adecuados incluyen haluros tal como cloruro, bromuro, o ioduro, y ésteres sulfónicos tal como mesilato, tosilato, triflato, nosilato, y similares. Un compuesto de la estructura **27** (donde LG = ioduro) se puede preparar a partir de un compuesto de la estructura **26** a través del tratamiento con ioduro, trifenilfosfina, e imidazola en un solvente tal como tolueno y similares.

Un compuesto de la estructura **26** se puede preparar a partir de un compuesto de la estructura **25** por tratamiento con un borohidruro metálico, tal como borohidruro de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano o DME y similares.

El compuesto **25** se puede preparar de un modo similar a los procedimientos de Zoretic et al., *J. Org. Chem.*, 1980;45:810-814 o Nielsen et al *J. Med. Chem.*, 1990;33:71-77 usando una

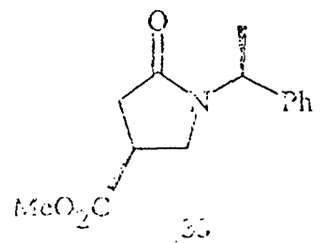
bencilamina apropiada, tal como pero sin limitarse a bencilamina, 4-metoxibencilamina o 2,4-dimetoxibencilamina.

Como una aproximación alternativa, un compuesto de la estructura 26 se puede tratar con metal de sodio y amoníaco para dar 4-hidroximetil-pirrolidinona que se puede iodinizar obteniendo 4-iodometil-pirrolidinona. Luego, la 4-iodometil-pirrolidinona se puede unir con reactivos organometálicos de acuerdo con los procedimientos anteriores evitando protección del nitrógeno lactama como se muestra a continuación.



26

De manera análoga a los métodos anteriores una lactama de la estructura **33** (ver Nielsen et al., *J. Med. Chem.*, 1990;33:71-77 para método general de preparación) se puede emplear estableciendo de este modo estereoquímica fija a C3 de los aminoácidos finales.



33

Los compuestos que se pueden preparar de esta manera incluyen:

Ácido 3-Aminometil-6-(4-cloro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-6-(2-cloro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-6-(4-fluoro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-6-(3-fluoro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-6-(2-fluoro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-7-fenil-heptanoico;

Ácido 3-Aminometil-7-(4-cloro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido 3-Aminometil-7-(3-cloro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido 3-Aminometil-7-(2-cloro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido 3-Aminometil-7-(4-fluoro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido 3-Aminometil-7-(3-fluoro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido 3-Aminometil-7-(2-fluoro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-6-ciclopropil-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-6-ciclobutil-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-6-ciclopentil-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-6-ciclohexil-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-7-ciclopropil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-7-ciclobutil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-7-ciclopentil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-7-ciclohexil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-8-ciclopropil-5-metil-octanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-8-ciclobutil-5-metil-octanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-8-ciclopentil-5-metil-octanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-8-ciclohexil-5-metil-octanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil-octanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil-nonanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil-decanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil-undecanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5,7-dimetil-octanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5,8-dimetil-nonanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5,9-dimetil-decanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5,6-dimetil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5,6,6-trimetil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-ciclopropil-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-6-fluoro-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-7-fluoro-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-8-fluoro-5-metil-octanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-7,7,7-trifluoro-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-8,8,8-trifluoro-5-metil-octanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil-hept-6-enoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil-oct-7-enoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil-non-8-enoico;

Ácido (E)-(3S)-3-Aminometil-5-metil-oct-6-enoico;

Ácido (Z)-(3S)-3-Aminometil-5-metil-oct-6-enoico;

sodio o litio en DMSO acuoso a una temperatura entre temperatura ambiente y reflujo. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo usando cloruro de sodio en DMSO acuoso a reflujo. Un compuesto de la estructura **35** se puede preparar a partir de un compuesto de la estructura **34** a través del tratamiento con un diéster de ácido metil malónico adecuado, tal como dimetil metilmalonato y similares con hidruro de sodio en un solvente tal como DMSO o THF y similares. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo agregando NaH a una solución de dimetil metilmalonato en DMSO seguido por la adición de la lacatama **34** (donde LG es preferentemente ioduro o como se definió en el método 3) pre-disuelto en DMSO.

Los compuestos **39** y **37** se pueden convertir en aminoácidos libres con un grupo hidroxilo por los métodos descriptos anteriormente.

Los siguientes compuestos se pueden preparar en esta manera;

Ácido (3S)-3-aminometil-6-fluoro-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S)-3-aminometil-6-fluoro-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S)-3-aminometil-7-fluoro-5-metil-heptanoico;

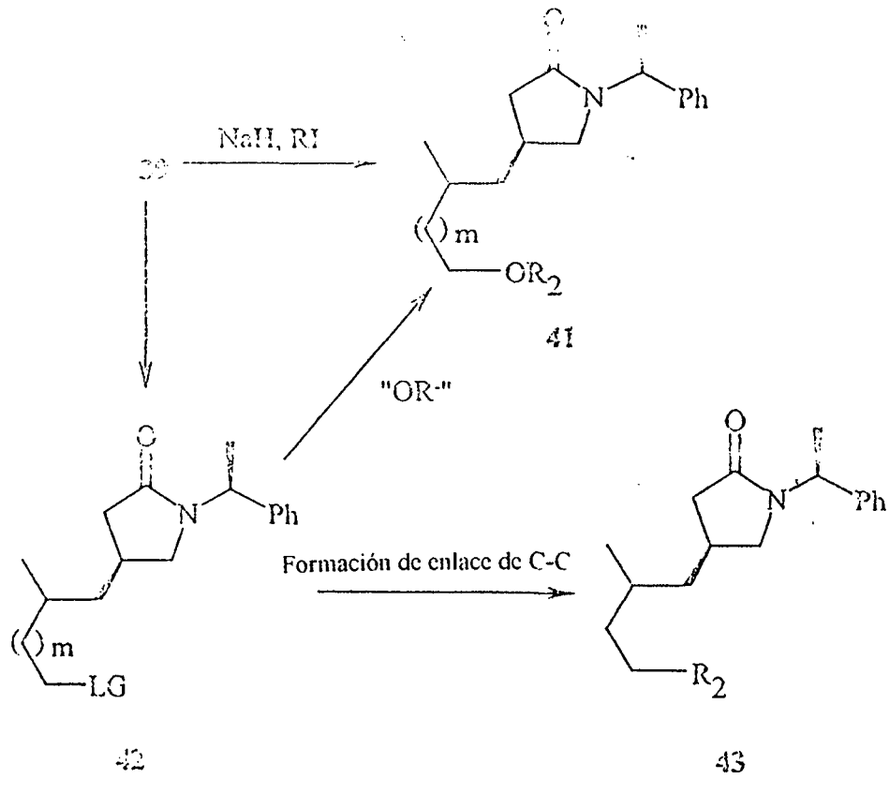
Ácido (3S)-3-aminometil-8-fluoro-5-metil-octanoico;

Ácido (3S)-3-aminometil-9-fluoro-5-metil-nonanoico;

Ácido (3S)-3-aminometil-7-hidroxi-5-metil-heptanoico; y

Ácido (3S)-3-aminometil-6-hidroxi-5-metil-hexanoico.

Método 5



Un compuesto de la estructura **41** se puede preparar a partir de un compuesto de la estructura **39** a través del tratamiento con un ioduro de alquilo (o alquil sulfonato), tal como ioduro de metilo y similares, y una base tal como n-butil de hidruro de sodio o litio y similares, en un solvente tal como DMSO o THF y similares. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo agregando NaH a una solución del alcohol en DMSO

seguido por la adición del ioduro de alquilo y el calentamiento de la mezcla reactiva a una temperatura entre temperatura ambiente y reflujo. La conversión de los compuestos de la estructura **41** a los γ-aminoácidos se ha decripto anteriormente.

De manera alternativa, los compuestos de la estructura 41 se pueden derivar de compuestos de la estructura **42** (donde LG = ioduro, bromuro o un éster de ácido sulfónico, como se ejemplificó en el método 3) por tratamiento de un anión alcoxi apropiado en un solvente tal como DMSO o THF y similares. Un compuesto de la estructura 42 también serviría como un sustrato para los procedimientos que forman el enlace carbono-carbono como se indica en el método 3.

Los compuestos que se pueden preparar de esta manera incluyen:

Ácido (3S)-3-Aminometil-7-hidroxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-7-metoxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-7-etoxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil-7-propoxi-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-7-fluorometoxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-7-(2-fluoro-etoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil-7-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-6-hidroxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-6-metoxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-6-etoxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil-6-propoxi-hexanoico;

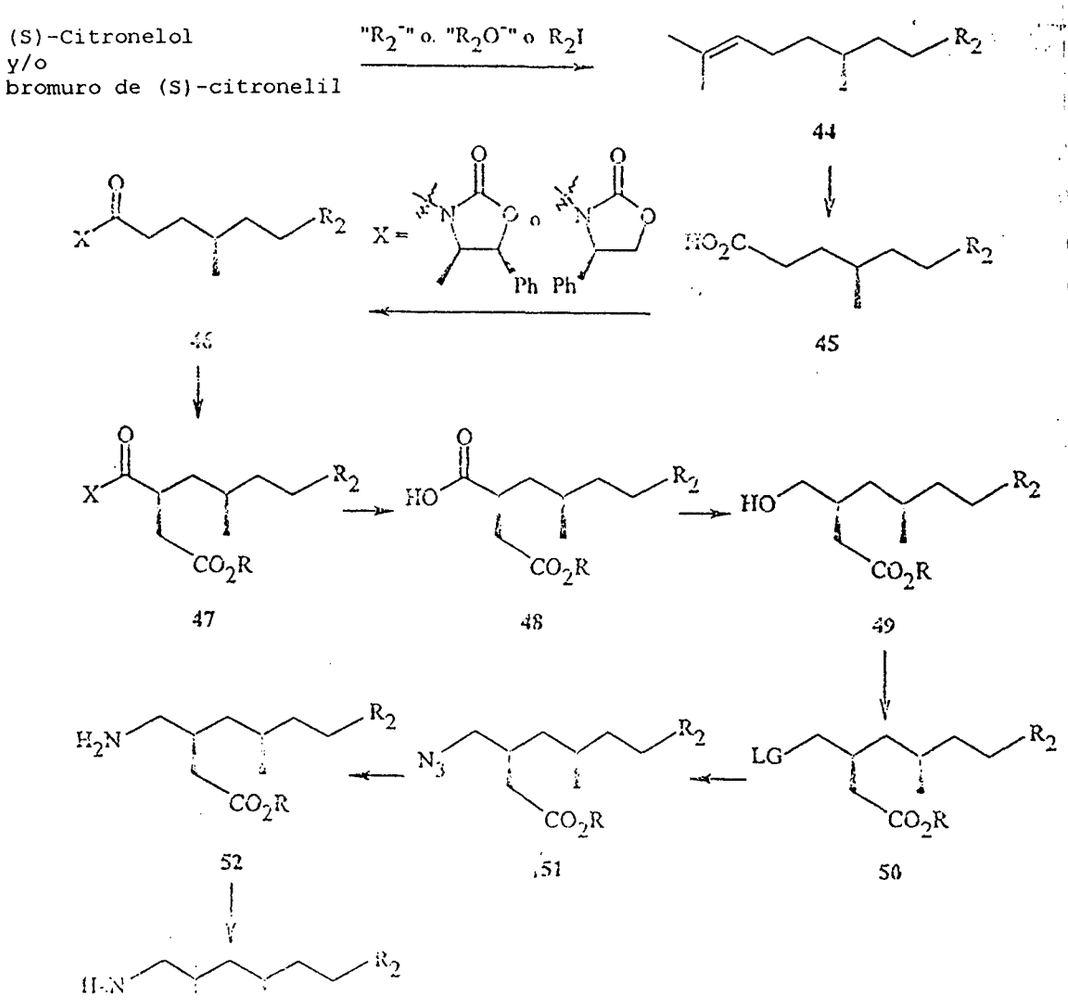
Ácido (3S)-3-Aminometil-6-fluorometoxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-6-(2-fluoro-etoxi)-5-metil-hexanoico;

y

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil-6-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-hexanoico.

Método 6



Ácido (E)-(3S)-3-Aminometil-5-metil-non-6-enoico;

Ácido (Z)-(3S)-3-Aminometil-5-metil-non-6-enoico;

Ácido (E)-(3S)-3-Aminometil-5-metil-non-7-enoico;

Ácido (Z)-(3S)-3-Aminometil-5-metil-non-7-enoico;

Ácido (E)-(3S)-3-Aminometil-5-metil-dec-7-enoico;

Ácido (Z)-(3S)-3-Aminometil-5-metil-dec-7-enoico;

Ácido 3-Aminometil-6-ciclopropil-5-metil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-6-ciclobutil-5-metil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-6-ciclopentil-5-metil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-6-ciclohexil-5-metil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-7-ciclopropil-5-metil-heptanoico;

Ácido 3-Aminometil-7-ciclobutil-5-metil-heptanoico;

Ácido 3-Aminometil-7-ciclopentil-5-metil-heptanoico;

Ácido 3-Aminometil-7-ciclohexil-5-metil-heptanoico;

Ácido 3-Aminometil-8-ciclopropil-5-metil-octanoico;

Ácido 3-Aminometil-8-ciclobutil-5-metil-octanoico;

Ácido 3-Aminometil-8-ciclopentil-5-metil-octanoico;

Ácido 3-Aminometil-8-ciclohexil-5-metil-octanoico;

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-5,7-dimetil-octanoico;

Ácido 3-Aminometil-5,8-dimetil-nonanoico;

Ácido 3-Aminometil-5,9-dimetil-decanoico;

Ácido 3-Aminometil-5,6-dimetil-heptanoico;

Ácido 3-Aminometil-5,6,6-trimetil-heptanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-ciclopropil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-6-fluoro-5-metil-hexanoico;

Ácido 3-Aminometil-7-fluoro-5-metil-heptanoico;

Ácido 3-Aminometil-8-fluoro-5-metil-octanoico;

Ácido 3-Aminometil-7,7,7-trifluoro-5-metil-heptanoico;

Ácido 3-Aminometil-8,8,8-trifluoro-5-metil-octanoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-hept-6-enoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-oct-7-enoico;

Ácido 3-Aminometil-5-metil-non-8-enoico;

Ácido (E)-3-Aminometil-5-metil-oct-6-enoico;

Ácido (Z)-3-Aminometil-5-metil-oct-6-enoico;

Ácido (E)-3-Aminometil-5-metil-non-6-enoico;

Ácido (Z)-3-Aminometil-5-metil-non-6-enoico;

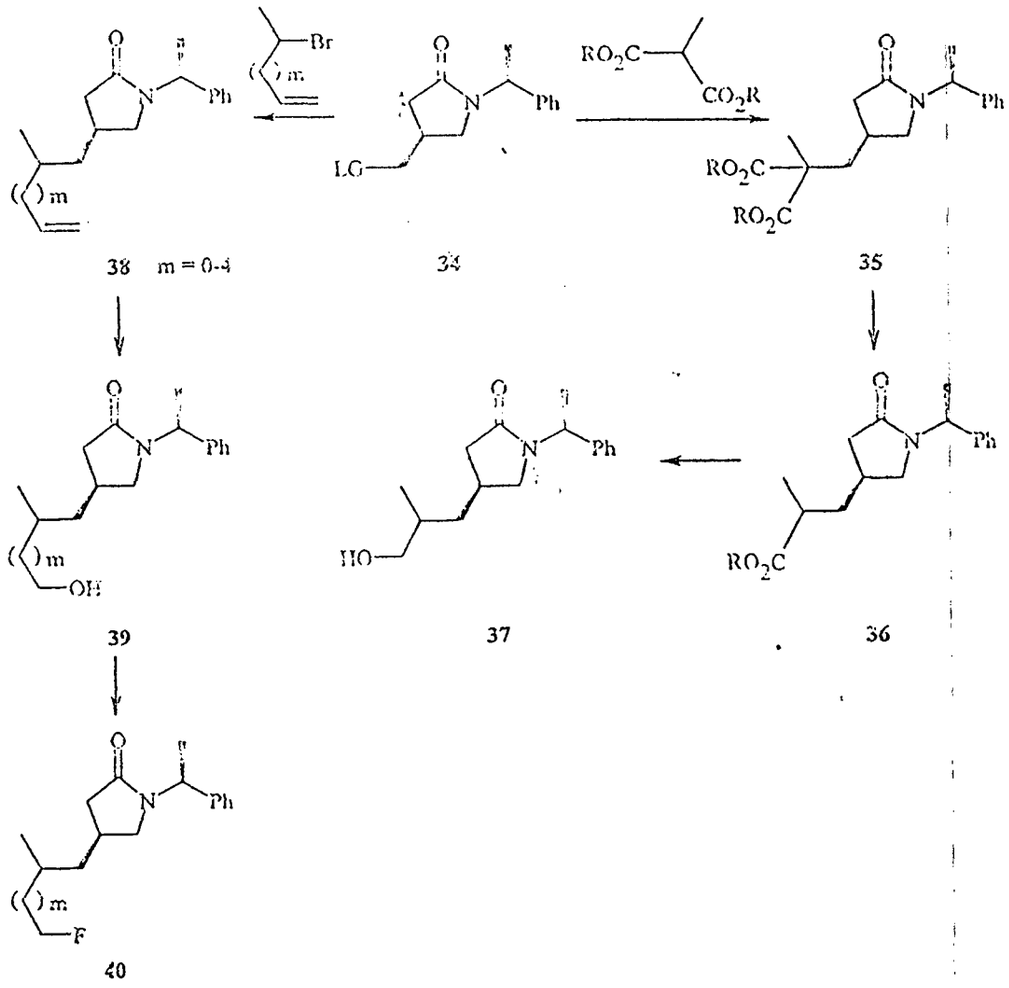
Ácido (E)-3-Aminometil-5-metil-non-7-enoico;

Ácido (Z)-3-Aminometil-5-metil-non-7-enoico;

Ácido (E)-3-Aminometil-5-metil-dec-7-enoico; y

Ácido (Z)-3-Aminometil-5-metil-dec-7-enoico.

Método 4



Un compuesto de la estructura **40** se puede preparar a partir de un compuesto de la estructura **39** a través de tratamiento con trifluoruro de dietilaminosulfuro en un solvente tal como cloruro de metileno a una temperatura entre -78°C y temperatura ambiente. Otros métodos para la fluorinación de alcoholes son conocidos y se pueden utilizar como se ejemplifica en Wilkinson, *Chem. Rev.* 1992;92:505-519.

Los compuestos de la estructura 40 se pueden convertir en el aminoácido-γ necesario como se describe en el método 3 más arriba.

Un compuesto de la estructura **39** se puede preparar a partir del compuesto de la estructura **38** a través del tratamiento con tetróxido de osmio y periodato de sodio en un solvente tal como THF y agua y reducción del producto intermedio resultante con borohidruro de sodio en un solvente tal como etanol.

Los compuestos de las estructuras **38** y **34** se pueden preparar a partir de un compuesto de la estructura **33** de acuerdo con los principios descriptos en el método 3.

Un procedimiento alternativo para la síntesis de alcohol **39** (n=0) involucra el tratamiento de un compuesto de la estructura **36** con un borohidruro metálico, tal como borohidruro de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano o DME y similares para dar un compuesto de la estructura **37**, cuya fluorinación se puede alcanzar de una manera similar a la preparación de un compuesto de la estructura **40**. Un compuesto de la estructura **36** se puede preparar a partir de un compuesto de la estructura **35** a través del tratamiento con cloruro de

Los compuestos de la estructura **53** se pueden preparar a partir de un compuesto de la estructura **45** como se muestra más arriba y por los procedimientos generales descriptos en Hoekstra et. al., *Organic Process Research and Development*, 1997;1:26-38.

Los compuestos de la estructura **45** se pueden preparar a partir de compuestos de la estructura **44** por tratamiento con una solución de trióxido de cromo en agua/ácido sulfúrico. Se podrían utilizar los métodos alternativos de separar la olefina en **44** como se detalla en Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph 186, ACS 1990:77.

Los compuestos de la estructura **44** (donde R_2 = alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo) se pueden preparar de bromuro de (S)-citronelilo por reacciones que forman enlace carbono-carbono conocidas en el arte y como se describen en el método 3. La sustitución del haluro en el bromuro de (S)-citronelilo con aniones alcoxi también se puede usar para proporcionar compuestos de la estructura **44** donde R = alcoxi o éteres fenoxi (y sustituciones apropiadas de las mismas de acuerdo con la Fórmula 1). De manera alternativa, el (S)-citronelol se puede utilizar para obtener compuestos de la estructura **44** por tratamiento de (S)-citronelol con una base

tal como hidruro de sodio, y tratamiento del alcóxido resultante con un haluro de alquilo para obtener éteres. En otro método el bromuro de (S)-citronelilo (o un éter sulfónico apropiado tal como, pero sin limitarse a, (S)-3,7-dimetil-oct-6-enil)éster del ácido metanosulfónico se puede reducir con un borohidruro metálico apropiado o con especies de hidruro de aluminio, tal como LAH, para proporcionar (R)-2,6-dimetil-oct-2-ene.

Para un especialista en el arte será apreciado que la elección racional de *R*- o *S*-citronelol o *R*- o bromuro de *S*-citronelilo daría origen al isómero necesario a C5 del aminoácido final.

Los compuestos que se pueden prepara de esta manera incluyen:

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-metoxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-etoxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-propoxi-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-isopropoxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-*tert*-butoxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-fluorometoxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(2-fluoro-etoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-benziloxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-fenoxi-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(4-cloro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(3-cloro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(2-cloro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(4-cloro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(3-fluoro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(2-fluoro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(4-metoxi-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(3-metoxi-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(2-metoxi-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(3-trifluorometil-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(2-trifluorometil-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(4-nitro-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(3-nitro-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(2-nitro-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-ciclopropil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-ciclobutil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-ciclopentil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-ciclohexil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8-ciclopropil-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8-ciclobutil-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8-ciclopentil-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8-cicloexil-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-nonanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-decanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-undecanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5,9-dimetil-decanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5,8-dimetil-nonanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-fluoro-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8-fluoro-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8,8,8-trifluoro-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-7-fenil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(4-cloro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(3-cloro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(2-cloro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(4-metoxi-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(3-metoxi-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(2-metoxi-fenil)-5-metil-heptanoico;

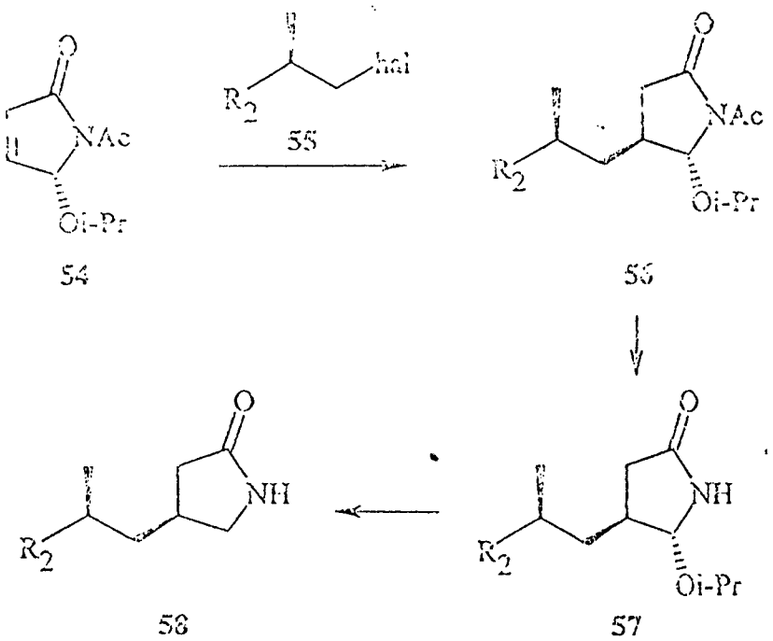
Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(4-fluoro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(3-fluoro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(2-fluoro-fenil)-5-metil-heptanoico; y

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5,10-dimetil-undecanoico;

Método 7



Un compuesto de la estructura **58** se puede preparar a partir de un compuesto de la estructura **57** por tratamiento con dietileterato borotrifluoruro y trietilsilano en un solvente tal como CH_2Cl_2. De manera alternativa el método descripto en Meyers, *J. Org. Chem.*, 1993;58:36-42, se puede utilizar tratando de este modo un compuesto de la estructura **57** con cianoborohidruro de sodio tal como THF/metanol con HCl 3% en metanol.

Un compuesto de la estructura **57** se puede preparar a partir de un compuesto de la estructura **56** por tratamiento con dimetilamina en un solvente tal como DMF y similares de acuerdo con el procedimiento de Koot, *Tetrahedron Lett.*, 1992;33:7969-7972.

Un compuesto de la estructura **56** se puede preparar a partir de un compuesto de la estructura **54** por tratamiento de un haluro primario adecuado **55** (ioduro, bromuro, o cloruro) bajo condiciones de transmetalación estándar con tBuLi y tratamiento del reactivo organometálico resultante con sal de cobre adecuada, tal como, pero sin limitarse a, bromuro de cobre o ioduro de cobre. El organo-cuprato resultante se agrega a la lactama (ver Koot et. al., *J Org. Chem.*, 1992;57:1059-1061 para la preparación de lactama quiral **54**) en un solvente tal como THF y similares. El procedimiento de Koot, *Tetrahedron Lett.*, 1992;33:7969-7972 ejemplifica este método.

Para un especialista en el arte será apreciado que la elección racional de *R*- o *S*-haluros primarios **55** de origen al isómero necesario a C5 del aminoácido final.

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-etoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-propoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-isopropoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-*tert*-butoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-fluorometoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(2-fluoro-etoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(3,3,3-triluoro-propoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-fenoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(4-cloro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(3-cloro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(2-cloro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(4-fluoro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(3-fluoro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(2-fluoro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(4-metoxi-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(3-metoxi-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(2-metoxi-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(4-nitro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(3-nitro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(2-nitro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-metoxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-etoxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-6-propoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-isopropoxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-*tert*-butoxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-fluorometoxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-fluoro-etoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-6-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-6-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(4-cloro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(3-cloro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-cloro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(4-fluoro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(3-fluoro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-fluoro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(4-metoxi-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(3-metoxi-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-metoxi-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil 6-(4-trifluorometil-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil 6-(3-trifluorometil-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil 6-(2-trifluorometil-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil 6-(4-nitro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil 6-(3-nitro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil 6-(2-nitro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-benziloxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-6-ciclopropil-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-6-ciclobutil-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-6-ciclopentil-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-6-cicloexil-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-nonanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-decanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-undecanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-dodecanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5,7-dimetil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5,8-dimetil-nonanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5,9-dimetil-decanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5,10-dimetil-undecanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5,6-dimetil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5,6,6-trimetil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-ciclopropil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-fluoro-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-fluoro-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8-fluoro-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7,7,7-trifluoro-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8,8,8-trifluoro-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-6-fenil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(4-cloro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-cloro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(3-metoxi-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-metoxi-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(4-fluoro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(3-fluoro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-fluoro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-7-fenil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(4-cloro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(3-cloro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(2-cloro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(4-metoxi-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(3-metoxi-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(2-metoxi-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(4-fluoro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(2-fluoro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-hept-6-enoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-oct-7-enoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-non-8-enoico;

Ácido (E)-(3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-oct-6-enoico;

Ácido (Z)-(3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-oct-6-enoico;

Ácido (Z)-(3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-non-6-enoico;

Ácido (E)-(3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-non-6-enoico;

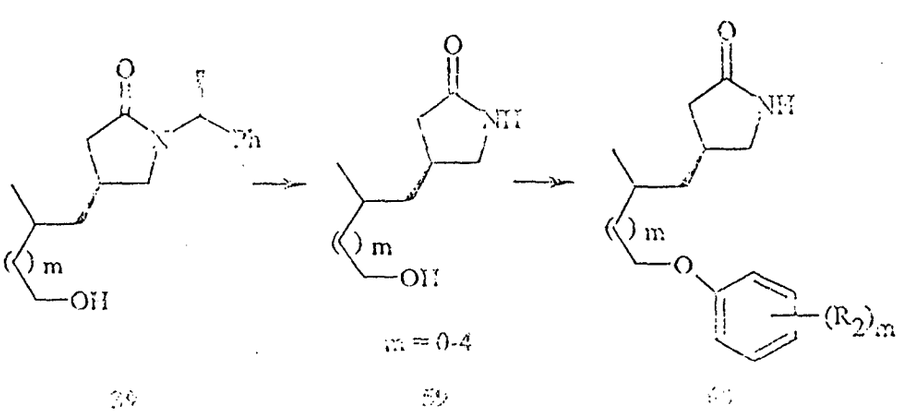
Ácido (E)-(3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-non-7-enoico;

Ácido (Z)-(3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-non-7-enoico;

Ácido (Z)-(3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-dec-7-enoico; y

Ácido (E)-(3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-undec-7-enoico;

Método 8



Un compuesto de la estructura **60** se puede preparar a partir de un compuesto de la estructura **59** a través del tratamiento con un fenol adecuadamente sustituido (incluyendo al mismo fenol) bajo condiciones descriptas por Mitsunobu, *Synthesis*, 1981:1.

Un compuesto de la estructura **59** se puede preparar a partir de un compuesto de la estructura **39** por tratamiento con metal de sodio o litio y similares en amonio.

La hidrólisis directa del compuesto **60** daría origen al aminoácido deseado o se podría utilziar la aproximación a través de la hidrólisis de la lactama Boc protegida.

Los compuestos que se pueden preparar de esta manera incluyen:

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil-7-fenoxi-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-7-(4-cloro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-7-(3-cloro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-7-(2-cloro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-7-(4-fluoro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-7-(3-fluoro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-7-(2-fluoro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-7-(4-metoxi-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-7-(3-metoxi-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-7-(2-metoxi-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil-7-(3-trifluorometil-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil-7-(2-trifluorometil-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil-7-(4-nitro-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil-7-(3-nitro-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil-7-(2-nitro-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-6-(3-cloro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-6-(2-cloro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-6-(4-fluoro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-6-(3-fluoro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-6-(2-fluoro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-6-(4-metoxi-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-6-(3-metoxi-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-6-(2-metoxi-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil 6-(4-trifluorometil-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil 6-(3-trifluorometil-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil 6-(2-trifluorometil-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil 6-(4-nitro-fenoxi)-hexanoico;

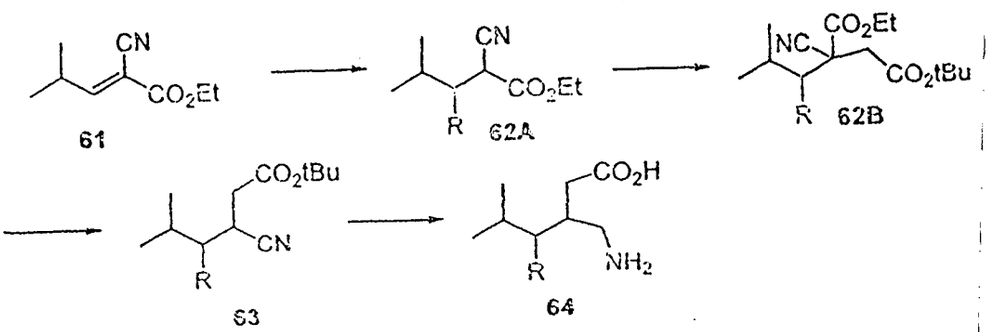
Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil 6-(3-nitro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil 6-(2-nitro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S)-3-Aminometil-5-metil 6-fenoxi-hexanoico; y

Ácido (3S)-3-Aminometil-6-(4-cloro-fenoxi)-5-metil-hexanoico.

Método 9: Síntesis de análogos C-4 sustituidos



Un compuesto de la estructura **64** se puede preparar a partir de un compuesto de la estructura **63** por tratamiento de **63** con hidrógeno a 50 psi en presencia de un catalizador tal como níquel Raney en presencia de una base tal como

trietilamina en un solvente orgánico por ejemplo metanol. El producto resultante luego es tratado con un ácido acuoso tal como HCl 6N a una temperatura entre temperatura ambiente y reflujo. La mezcla resultante se puede someter a cromatografía de intercambio iónico para asilar el producto **64**.

Un compuesto de la estructura **63** se puede preparar a partir de un compuesto de la estructura **62B** por tratamiento con una base apropiada, tal como, pero sin limitarse a, hidruro de sodio, n-butil litio y similares, y un reactivo alquilante tal como t-butilbromoacetato o bencilbromoacetato en un solvente tal como DMSO o THF y similares. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo tratando una solución de un compuesto de la estructura **62B** en THF con hidruro de sodio y alquilación del anión resultante con t-butilbromoacetato.

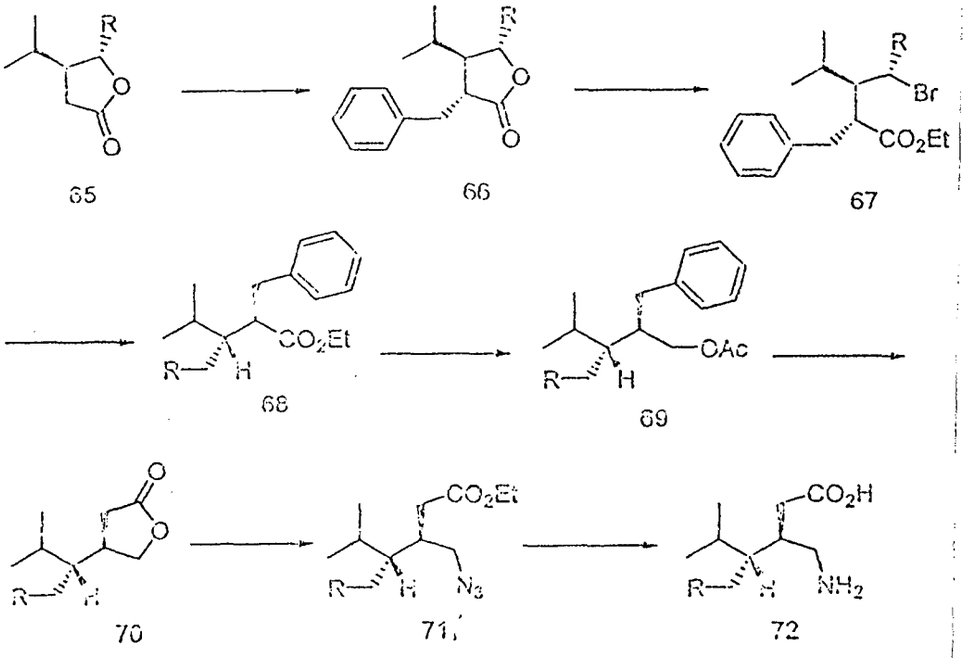
Un compuesto de la estructura **62B** se puede preparar a partir de un compuesto de la estructura **62A** por tratamiento con cloruro de sodio en un solvente tal como DMSO acuoso a una temperatura entre 50°C y reflujo.

Un compuesto de la estructura **62A** se puede preparar a partir de un compuesto de la estructura **61** por tratamiento con

un alquilmetalhaluro tal como un reactivo de alquillitio o un haluro de organomagnesio en un solvente tal como THF o éter en presencia de una sal de cobre, tal como, pero sin limitarse a, ioduro de cobre, dimetilsulfuro bromuro de cobre. De manera alternativa, la reacción se puede llevar a cabo por el tratamiento del nitrilo en un solvente tal como éter a, o por debajo de, temperatura ambiente con un cloruro de alquilmagnesio.

Un compuesto tal como **61** se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos de la literatura entre la condensación de isobutilaldehído y metilcianoacetato.

Método 10: Sustitución C-4



Los análogos GABA 3-sustituidos doblemente ramificados **72** se pueden preparar en dos pasos a partir de la azida **71** a través de la hidrogenación de la azida **71** en presencia de un catalizador metálico noble tal como el paladio al 5% en carbono e hidrólisis de la lactama resultante con un ácido fuerte tal como HCl 6 N a reflujo. El producto final **72** luego se puede aislar usando cromatografía de intercambio iónico.

El compuesto **71** se puede preparar en dos pasos por tratamiento de una lactona tal como **70** con HBr en un solvente tal como etanol a una temperatura tal como 0° y reaccionando el bromuro resultante con azida de sodio en un solvente tal como sulfóxido de metilo a una temperatura entre 10°C y 80°C.

La lactona **70** se puede preparar en dos pasos mediante oxidación de un compuesto tal como **69** con un oxidante tal como periodato de sodio en presencia de una cantidad catalítica de tricloruro de rutenio en un solvente tal como acetonitrilo a una temperatura entre 0°C y 100°C y siguió el tratamiento del compuesto resultante con carbonato de potasio a una temperatura entre 25°C y 70°C y luego el tratamiento con un ácido tal como ácido p-tolueno sulfónico en un solvente tal como THF a reflujo o un ácido acuoso tal como HCl en agua a temperatura ambiente.

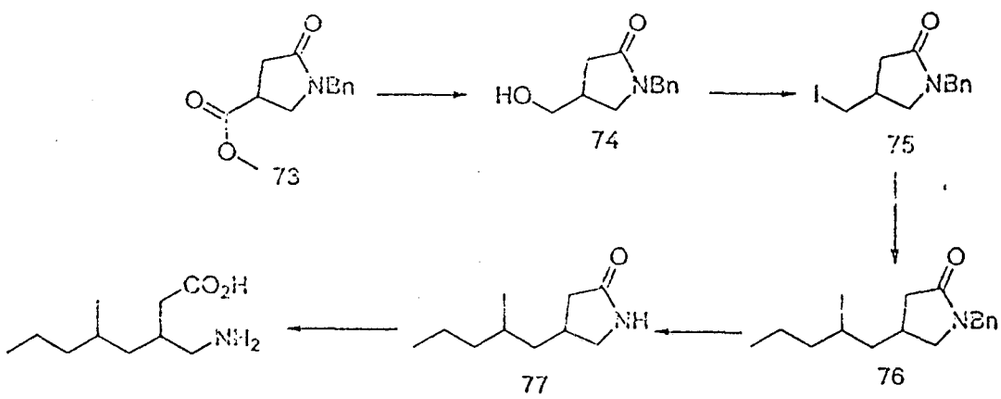
Un compuesto tal como **69** se puede preparar mediante una reducción de un compuesto tal como **68** con un agente reductor de hidruro tal como el hidruro de aluminio y litio en un solvente tal como éter o THF y reacción del alcohol resultante con un agente acilante tal como el anhídrido acético en presencia de una base tal como trietil amina o piridina o similares.

Los compuestos de la estructura **68** se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto tal como **67** con hidrógeno a aproximadamente 50 psi en presencia de un catalizador metálico noble tal como paladio al 5% sobre carbono en un solvente tal como etanol. Un compuesto de la fórmula **67** se puede preparar mediante reacción de un compuesto de la estructura **66** con una solución de etanol saturada con gas bromuro de hidrógeno. Un compuesto tal como **66** se puede preparar a partir de un compuesto tal como **65** mediante el tratamiento de un compuesto tal como uno con una base fuerte tal como diisopropil amina de litio en un solvente tal como THF a una temperatura tal como -78°C y reacción del anión resultante con un compuesto tal como bromuro de bencilo o ioduro de bencilo. Los compuestos de la estructura **66** (R = H o alquilo inferior) se puede preparar en forma óptica de métodos

conocidos conocidos en la literatura (Davies, *J. Org. Chem.*, 1999;64(23):8501-8508; Koch *J. Org. Chem.*, 1993;58(10):2725-37; Afonso, *Tetrahedron*, 1993;49(20):4283-92; Bertus, *Tetrahedron*, Asymmetry 1999;10(7):1369-1380; Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992;114(20):7652-60).

Ejemplos Específicos

Ejemplo 3: Síntesis del **ácido 3-aminometil-5-metil-octanoico**



Ejemplo 3

1-Bencil-4-hidroximetil-pirrolidina-2-ona 74

Se agregó el borohidruro de sodio (8,0 g, 0,211 mol) a una solución de metil-1-bencil-5-oxo-3-pirrolidinacarboxilato **73** (Ver Zoretic et al., *J Org. Chem.*, 1980;45:810-814 para el método general de síntesis) (32,0 g, 0,137 mol) en 1,2-dimetoxietano (600 mL) y estuvo bajo reflujo durante 19 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron

200 mL de agua. La reacción se templó con ácido cítrico 1 M y se concentró bajo presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó a sequedad para dar 17,47 g, 62% del alcohol **74** como aceite claro.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,30 (m, 5H), 4,38 (d, 1H, *J* = 14,7), 4,46 (d, 1H, *J* = 14,7), 3,56 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,26 (m, 1H). MS, *m/z* (intensidad relativa): 207 [M+2H, 66%]. IR (KBr) 3345, 2946, 2866, 1651, 1445, 1025, 737, 698 cm^{-1}.

1-Bencil-4-iodometil-pirrolidina-2-ona 75

Al alcohol de lactama 74 (11,18 g, 0,056 mol) en 210 mL de tolueno se agregó, por vez, trifenilfosfina (20,0 g, 0,076 mol), imidazol (10,8 g, 0,159 mol), e ioduro (19,0 g, 0,075 mol). Después de agitar la suspensión durante 1,5 horas, el sobrenadante se virtió en otro matraz. El residuo amarillo pegajoso se lavó dos veces con éter y las soluciones se combinaron. El solvente se evaporó y se realizó una cromatografía del residuo sobre sílica, eluyendo con 1:1 acetona/hexano para dar 7,92 g, 46% del iodolactama **75** como aceite amarillo.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,25 (m, 5H), 4,38 (d, 1H, *J* = 14,6), 4,46 (d, 1H, *J* = 14,6), 3,38 (dd, 1H, *J* = 7,8 y 2,2), 3,20 (dd, 1H,

J = 5,6 y 4,4), 3,12 (dd, 1H, *J* = 7,3 y 2,4), 2,96 (dd, 1H, *J* = 5,8 y 4,4), 2,60 (m, 2H), 2,22 (dd, 1H, *J* = 10,5 y 9,7). MS, *m/z* (intensidad relativa): 224 [M-HBn, 94%], 317 [M+2H, 64%]. IR 3027, 2917, 1688, 1438, 1267, y 701 cm^{-1}.

1-Bencil-4-(2-metil-pentil)-pirrolidin-2-ona 76

A una suspensión de virutas de magnesio (0,50 g, 0,021 mol) en 15 mL de THF seco bajo nitrógeno, se agregó un cristal de yodo y 2-bromopentano (2,88 g, 0,019 mol). Después de una reacción exotérmica que se enfrió periódicamente en un baño de hielo, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron ocho milímetros de Li_2CuCl_4 (hechos de 84 mg de LiCl y 134 mg de $CuCl_2$ en 10 mL de THF seco) a 0°C seguidos por la adición gradual de 1-Bencil-4-iodometil-pirolidina-2-ona 75 en 15 mL de THF seco, y la suspensión resultante se dejó agitar a 0°C durante 3 horas. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de templar con una solución saturada de cloruro de amonio. Se agregó agua para disolver el precipitado formado, y luego la solución se extrajo con éter y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo vacío y se realizó una cromatografía del residuo sobre sílica eluyendo con 1:1 acetona/hexano para dar 1,13 g, 69% de la 1-bencil-4-(2-metil-pentil)-pirrolidin-2-ona **76**.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,30 (m, 5H), 4,42 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,30 (m, 6H), 1,10 (m, 1H), 0,90 (m, 6H). MS, *m/z* (intensidad relativa): 261 [M+2H, 100%], 301 [M-H+CH_3CN, 82%], 260 [M+H, 72%].

4-(2-Metil-pentil)-pirrolidin-2-ona 77

Un matraz de 250 mL de 3 cuellos equipado con un condensador de hielo seco se enfrió a -78°C. Se condensó amoníaco (80 mL) de amoníaco dentro del matraz y se agregó 1-bencil-4-(2-metil-pentil)-pirrolidin-2-ona **76** (1,67 g, 0,06 mol) en 15 mL de THF. Se agregaron botones de sodio recientemente cortados hasta que persistió un profundo color azul. El baño de frío se removió y la reacción se agitó a reflujo (-33°C) durante 1 hora. La reacción se templó con cloruro de amonio y el amoníaco en exceso se dejó evaporar. El residuo resultante se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, y se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación del solvente seguida por cromatografía sobre sílica que eluyó con 1:1 acetona/hexano dio 0,94 g, 86% de la 4-(2-Metil-pentil)-pirrolidin-2-ona **77**.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,25 (br, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,30 (m, 6H), 0,80

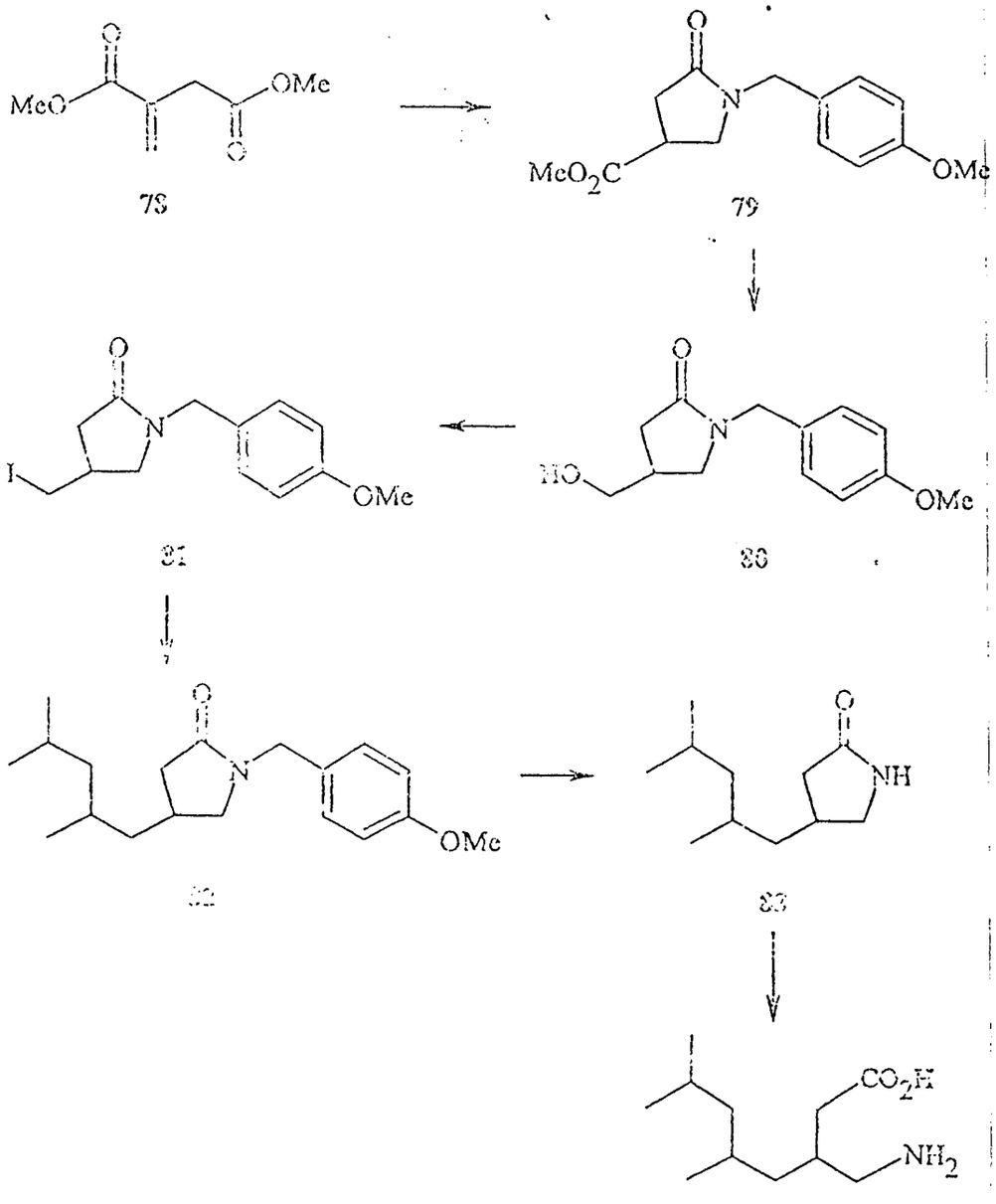
(m, 6H). MS, *m/z* (intensidad relativa): 212 [M-H+CH_3CN, 100%], 171 [M+2H, 72%], 170 [M+1H, 65%].

Ácido 3-Aminometil-5-metil-octanoico (Ejemplo 3)

La 4-(2-metil-pentil)-pirrolidin-2-ona 77 (0,94 g, 0,007 mol) se disolvió en 70 mL de HCl 6 N y estuvo bajo reflujo durante 20 horas. La solución se evaporó bajo vacío y se aplicó una solución acuosa del residuo a la resina de intercambio iónico Dowex 50WX 8-100 (fuertemente ácido) que había sido lavada con agua grado HPLC. La columna eluyó, primero con agua hasta que el eluyente estuvo a un pH constante, y luego con solución de hidróxido de amonio al 5%. Las fracciones de hidróxido de amonio se evaporaron y se convirtieron en azeótropo con tolueno. El sólido blanco se lavó con acetona filtrada y secada en una estufa al vacío durante 24 horas para dar el aminoácido 0,61 g, 59%.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 3,00 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,14 (brm, 1H), 1,60 (brm, 1H), 1,38 (m, 4H), 1,18 (m, 2H), 0,60 (m, 6H). MS, *m/z* (intensidad relativa): 188 [M+H, 100%].

Ejemplo 4: Síntesis del ácido 3-Aminometil-5,7-dimetil-octanóico



Metil éster del ácido 1-(4-Metoxi-bencil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico 79

A 4-metoxibencilamina (42 g, 0,306 mol) en metanol (40 mL) a 0°C se agregó el dimetil itaconato (48 g, 0,306 mol) en metanol (13 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se agregó HCl 1 N a la solución seguida por éter. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO4). Con la filtración del agente de secado el material deseado **79** precipitó de la solución que se recolectó y secó bajo vacío. 23,26 g, 29% MS, *m/z* (intensidad relativa); 264 [M+H,100%]. Análisis calculado para $C_{14}H_{17}N_1O_4$: C, 63,87; H, 6,51; N, 5,32. Hallado: C, 63,96; H, 6,55; N, 5,29.

4-Hidroximetil-1-(4-metoxi-bencil)-pirrolidina-2-ona 80

$NaBH_4$ (15 g, 0,081 mol) se agregó en porciones al éster **79** en etanol (600 mL)a temperatura ambiente. Después de 4,5 horas se agregó cuidadosamente (~200 mL) a la reacción y la solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido resultante se removió por filtración y el filtrado se concentró para dar alcohol 80 como un aceite. 15,33 g, 81%. MS, *m/z* (intensidad relativa): 235 [M+H,100%].

4-Iodometil-1-(4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-ona 81

Al alcohol **80** (12,9 g, 0,55 mol) en PhMe se agregó trifenilfosfina (20 g, 0,077 mol), imidazol (10,8 g, 0,16 mol), e yodo (19 g, 0,075 mol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente 5 horas. Se agregó una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter y las fases orgánicas se lavaron con solución salina, se secaron con ($MgSO_4$) y se concentraron. La cromatografía instantánea (6:1 a 4:1 tolueno/acetona) del residuo dio ioduro **81** como un aceite. 11,9 g, 63%. MS, *m/z* (intensidad relativa): 346 [M+H,100%].

4-(2,4-Dimetil-pentil)-1-(4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-ona 82

Se utilizó un procedimiento similar a la preparación de 1-bencil-4-(2-metil-pentil)-pirrolidin-2-ona **76** para dar 4-(2,4-dimetil-pentil)-1-(4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-ona como un aceite. 1,22 g, 29%. MS, *m/z* (intensidad relativa): 304 [M+H,100%].

4-(2,4-Dimetil-pentil)-pirrolidin-2-ona 83

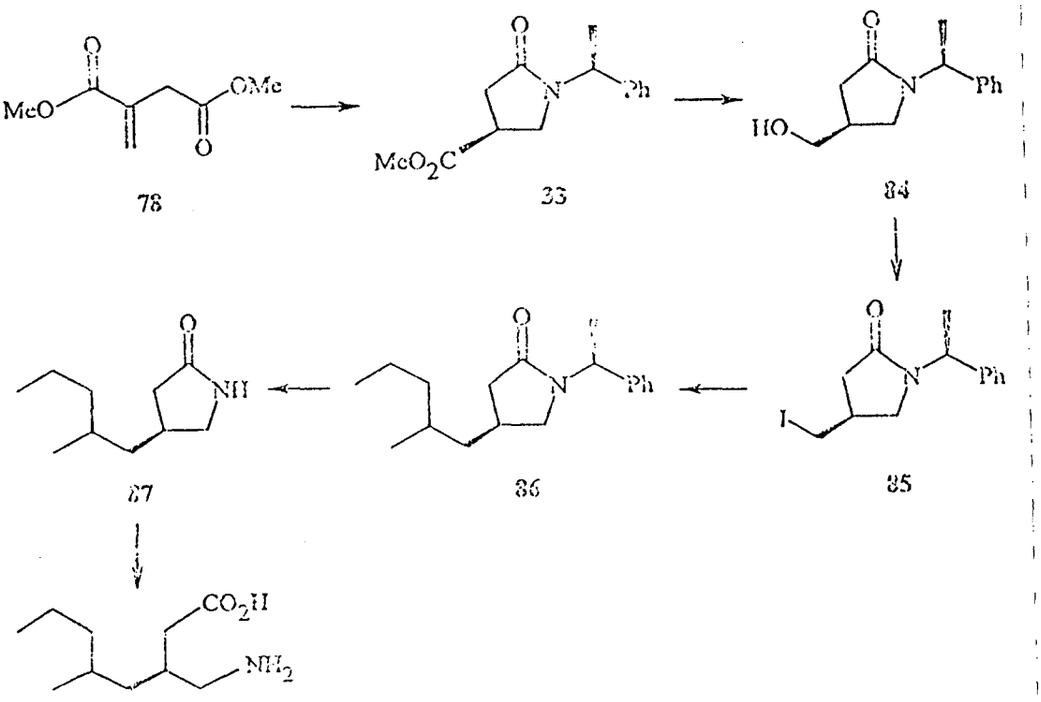
A la lactama (1,17 g, 3,86 mmol) en MeCN (20 mL) a 0°C se agregó nitrato cérico (4,2 g, 7,7 mmol) en H_2O (10 mL). Después de 50 minutos, se agregó otra porción de nitrato de amonio cérico (2,1 g, 3,86 mmol), después de 1 hora la mezcla se

absorbió en la sílica y se sometió a cromatografía instantánea para dar un aceite. MS, *m/z* (intensidad relativa): 183 [M+H,100%].

Ácido 3-Aminometil-5,7-dimetil-octanoico (Ejemplo 4)

Se utilizó un procedimiento similar a la preparación de ácido 3-aminometil-5-metil-octanoico (Ejemplo 3) para dar el amoácido como un sólido. MS, *m/z* (intensidad relativa): 202 [M+H,100%].

Ejemplo 5: Síntesis del ácido (S)-3-Aminometil-5-metil-octanoico



Ejemplo 5

(S)-4-Hidroximetil-1-((S)-1-fenil-etil)-pirrolidin-2-ona 84

Al éster **33** (49 g, 0,198 mol) en EtOH (600 mL) se agregó borohidruro de sodio (22 g, 0,595 mol). Después de 7 horas, se agregó cuidadosamenet ácido cítrico 1 M, y después de que la efervescencia haya terminado, se agregó agua para templar completamente la reacción. El etanol fue removido bajo presión reducida y se agregó acetato de etilo. Las dos capas resultantes se separaron, la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar un aceite pesado. MS, *m/z* (intensidad relativa): [M+H,100%].

(S)-4-Iodometil-1-((S)-1-fenil-etil)-pirrolidin-2-ona 85

Se utilizó un procedimiento similar al tratamiento con yodo del compuesto **80** dando ioduro **85** como un aceite. 35,2 g, 56%. Análisis calculado para $C_{13}H_{16}I_1N_1O_1$: C, 47,43; H, 4,90; N, 4,25. Hallado: C, 47,41; H, 4,83; N, 4,17.

4-(2-Metil-pentil)-1-((S)-1-fenil-etil)-pirrolidin-2-ona 86

Se utilizó un procedimiento silimar a la preparación de 1-bencil-4-(2-metil-pentil)-pirrolidin-2-ona **76** para dar 2,71 g, 81,0% de **86** como un aceite. MS, *m/z* (intensidad relativa): 274 [M+1H,100%], 315 [M+H+CH_3CN, 65%].

(S)-4-(2-Metil-pentil)pirrolidin-2-ona 87

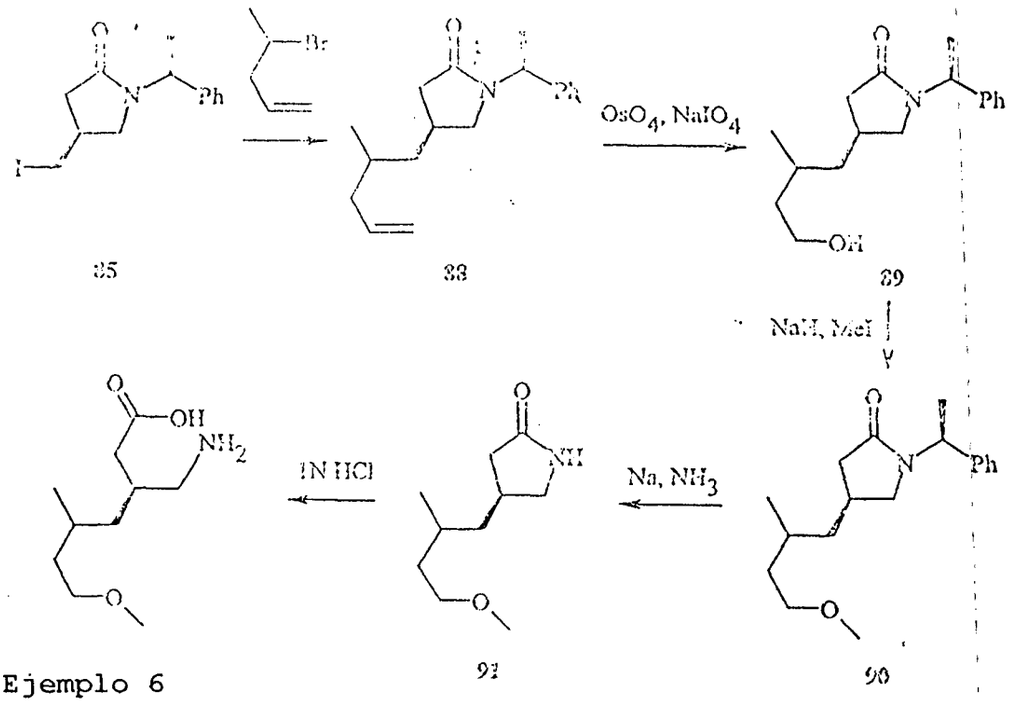
Se utilizó un procedimiento similar a la preparación 4-(2-metil-pentil)-pirrolidin-2-ona **77** para dar 1,14 g, 72,8% de **87** como un aceite. MS, *m/z* (intensidad relativa): 170 [M+1H,100%], 211 [M+1H+CH_3CN, 90%].

Ejemplo 5: ácido (S)-3-Aminometil-5-metil-octanoico

Se usó un procedimiento similar a la preparación de ácido 3-aminometil-5-metil-octanoico (Ejemplo 3) para dar el aminoácido (ejemplo 5) 0,88 g, 74,3%.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,05 (brm, 1H), 1,30 (m, 4H), 1,10 (m, 2H), 0,90 (m, 6H). MS, *m/z* (intensidad relativa): 188 [M+1H,100%], 186 [M+1H,100%], 229 [M+1H+CH_3CN, 30%].

Ejemplo 6: Síntesis del ácido (S)-3-Aminometil-7-metoxi-5-metil-heptanoico



Ejemplo 6

(S)-4-(2-Metil-pent-4-enil)-1-((S)-1-fenil-etil)-pirrolidin-2-ona 88

Se siguió un procedimiento similar a la preparación de 1-bencil-4-(2-metil-pentil)-pirrolidin-2-ona 76 dando el aducto 88 como un aceite. 5g, 74%. MS, *m/z* (intensidad relativa): 272 [M+H,100%].

(S)-4-(4-Hidroxi-2-metil-butil)-1-((S)-1-fenil-etil)-pirrolidin-2-ona 89

Se agregó OsO_4 (2 mL de una solución peso 4% en t-BuOH) al alqueno **88** (5,8 g, 0,021 mol) en THF/H_2O (3:1, 100 mL). Después de 1 hora, se agregó periodato de sodio (11,4 g, 0,053 mol). Después de 2 horas, la suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con diclorometano. El filtrado se concentró y el residuo se conviertió en azeótropo con tolueno. El residuo se disolvió en etanol y se agregó borohidruro de sodio (2,5 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó ácido cítrico 1N y la mezcla se diluyó con éter. Las dos capas resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter y las capas orgánicas combinadas se secaron con ($MgSO_4$) y se concentraron. La cromatografía instantánea (1:1 hexano/EtOAc) del residuo dio un aceite, 4,2 g, 73%. MS, *m/z* (intensidad relativa): 276 [M+H,100%].

(S)-4-(4-Metoxi-2-metil-butil)-1-((S)-1-fenil-etil)-pirrolidin-2-ona 90

Al alcohol **89** (2g, 7,66 mmol) en DMSO (60 mL) a temperatura ambiente se agregó NaH (368 mg, 60% en aceite). Después de 30 minutos se agregó el ioduro de metilo (1,08 g, 7,66 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, sobre la que la reacción se diluyó con agua (500 mL). La solución se extrajo con éter, y los

extractos orgánicos combinados se secaron con ($MgSO_4$) y se concentraron. La cromatografía instantánea (90% a 50% hexano/acetona) del residuo dio el producto **90** como un aceite (1,1 g, 52%). MS, *m/z* 290 [M+H,100%].

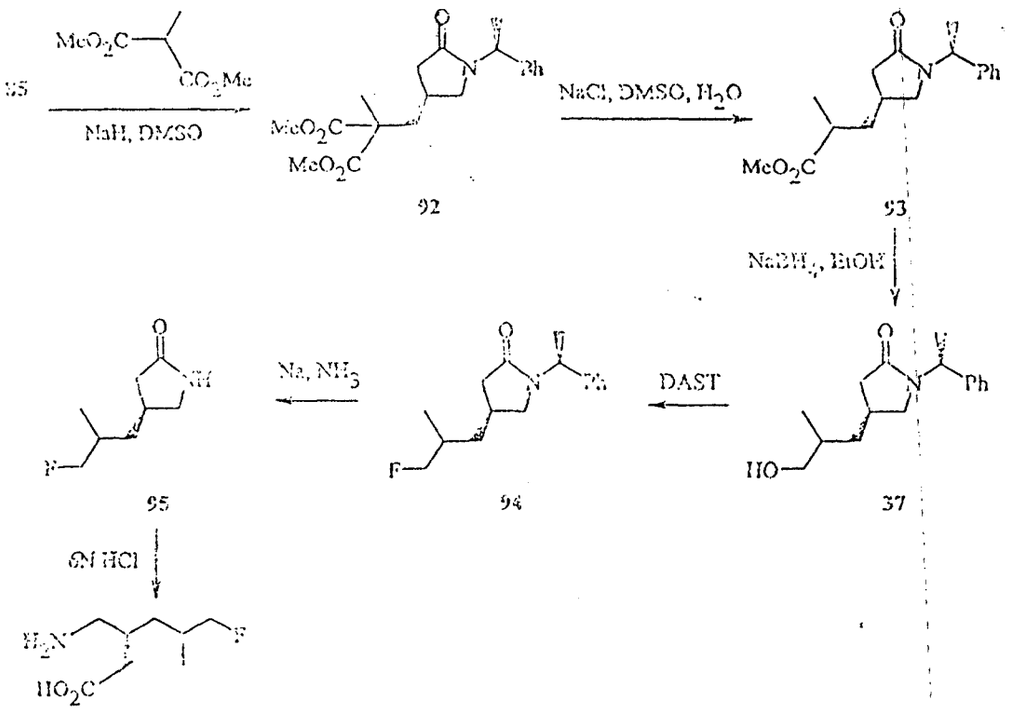
(S)-4-(4-Metoxi-2-metil-butil)-pirrolidin-2-ona 91

Se utilizó un procedimiento similar de 4-(2-metil-pentil)-pirrolidin-2-ona **77** dando la lactama **91** como un aceite. MS, *m/z* 186 [M+H,100%].

Ejemplo 6: ácido (S)-3-Aminometil-7-metoxi-5-metil-heptanoico

Se siguió un procedimiento similar a la síntesis del ejemplo 3. El aminoácido resultante aislado de la cromatografía de intercambio iónico se recristalizó del metanol/acetato de etilo para dar el ejemplo 6 como un sólido blanco. MS, *m/z* 204 [M+H,100%]. Análisis Calculado para $C_{10}H_{21}N_1O_3$: C, 59,09; H, 10,41; N, 6,89. Hallado: C, 58,71;H, 10,21; N, 6,67.

Ejemplo 7: Síntesis del ácido (S)-3-Aminometil-6-fluoro-5-metil-hexanoico



Ejemplo 7

Dimetil éster del ácido 2-Metil-2-[(S)-5-oxo-1-((S)-1-fenil-etil)-pirrolidin-3-ilmetil]-malónico 92

Al dimetil metilmalonato (1,06 g, 7,29 mmol) en DMSO (7 mL) a temperatura ambiente, se agregó NaH (291 mg de una dispersión al 60% en aceite). Después de que la efervescencia había terminado, se agregó la lactama **85** (2 g, 7,29 mol) En DMSO (5 mL). Después de 1 hora se agregó agua y la solución acuosa se extrajo con el éter. Los extractos orgánicos

combinados se secaron con ($MgSO_4$) y se concentraron. La cromatografía instantánea (1:1 hexano/acetona) del residuo dio el producto como un aceite (1,7 g, 81%). MS, *m/z* 348 (M+H,100%).

Metil éster del ácido 2-Metil-3-[(S)-5-oxo-1-((S)-1-fenil-etil)-pirrolidin-3-il]-propiónico 93

El éster 92 (483 mg, 1,4 mmol), NaCl (104 mg, 1,8 mmol), agua (105 µL) y DMSO (5 mL) se calentaron a reflujo durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua y la solución acuosa se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron con ($MgSO_4$) y se concentraron. La cromatografía instantánea (80% a 66% hexano/acetona) del residuo dio el producto como un aceite (160 mg, 40%). MS, *m/z* 290 (M+H,100%).

(S)-4-(3-Hidroxi-2-metil-propil)-1-((S)-1-fenil-etil)-pirrolidin-2-ona 37

Al éster **93** (4,82 g, 0,017 mol) en EtOH (100 mL) se agregó $NaBH_4$ (3,7 g, 0,10 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La solución se enfrió a 0°C y se agregó cuidadosamente ácido cítrico 1 M, seguido de agua. La solución se concentró a mitad de volumen agregado y extraido con éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron con ($MgSO_4$) y se

concentraron. La cromatografía instantánea (1:1 hexano/acetona) del residuo dio el producto como un aceite (2,6 g, 59%). MS, *m/z* 262 (M+H,100%).

(S)-4-(3-Fluoro-2-metil-propil)-1-((S)-1-fenil-etil)-pirrolidin-2-ona 94

A DAST (1g, 6,2 mmol) en CH2Cl2 (20 mL) a -78°C se agregó el alcohol **37** en CH_2Cl_2 (10 mL). Después de 1 hora a -78°C, la solución se calentó a temperatura ambiente. Después de 7 horas la solución se templó cuidadosamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y las dos capas se separaron. La fase orgánica se secó con ($MgSO_4$) y se concentró. La cromatografía instantánea (90% a 66% hexano/acetona) del residuo dio el producto como un aceite (600 mg, 37%). MS, *m/z* 264 (M+H,100%).

(S)-4-(3-Fluoro-2-metil-propil)-pirrolidin-2-ona 95

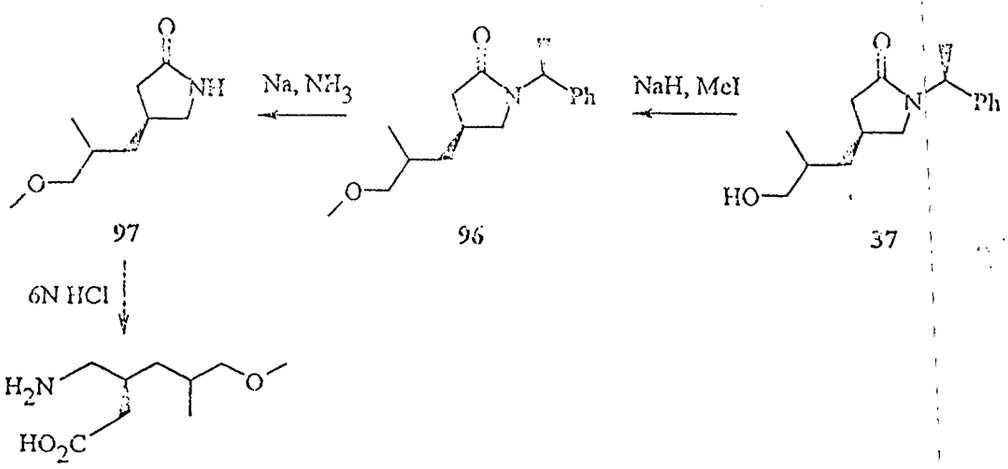
Se utilizó un procedimiento similar a la preparación de 4-(2-metil-pentil)-pirrolidin-2-ona **77** obteniendo la lactama como un aceite (242 mg, 68%). MS, *m/z* 159 (M+H,100%).

Ejemplo 7: ácido (S)-3-Aminometil-6-fluoro-5-metil-hexanoico

Se siguió un procedimiento similar a la síntesis del ejemplo 3. El aminoácido resultante aislado de la

cromatografía de intercambio iónico se recristalizó del metanol/acetato de etilo para dar el ejemplo 7 como un sólido blanco. MS, *m/z* 177 (M, 100%). Análisis calculado para $C_8H_{16}F_1N_1O_2$: 0,02 H_2O: C, 54,11; H, 9,10; N, 7,89. Hallado: C, 53,75; H, 9,24; N, 7,72.

Ejemplo 8: Síntesis del ácido (S)-3-Aminometil-6-metoxi-5-metil-hexanoico



Ejemplo 8

(S)-4-(3-Metoxi-2-metil-propil)-1-((S)-1-fenil-etil)-pirrolidin-2-ona 96

Se utilizó un procedimiento similar a la síntesis de (S)-4-(4-metoxi-2-metil-butil)-1-((S)-1-fenil-etil)-pirrolidin-2-

ona **90** dando éter **96** como un aceite (90 mg, 37%). MS, *m/z* 276 (M+H,100%).

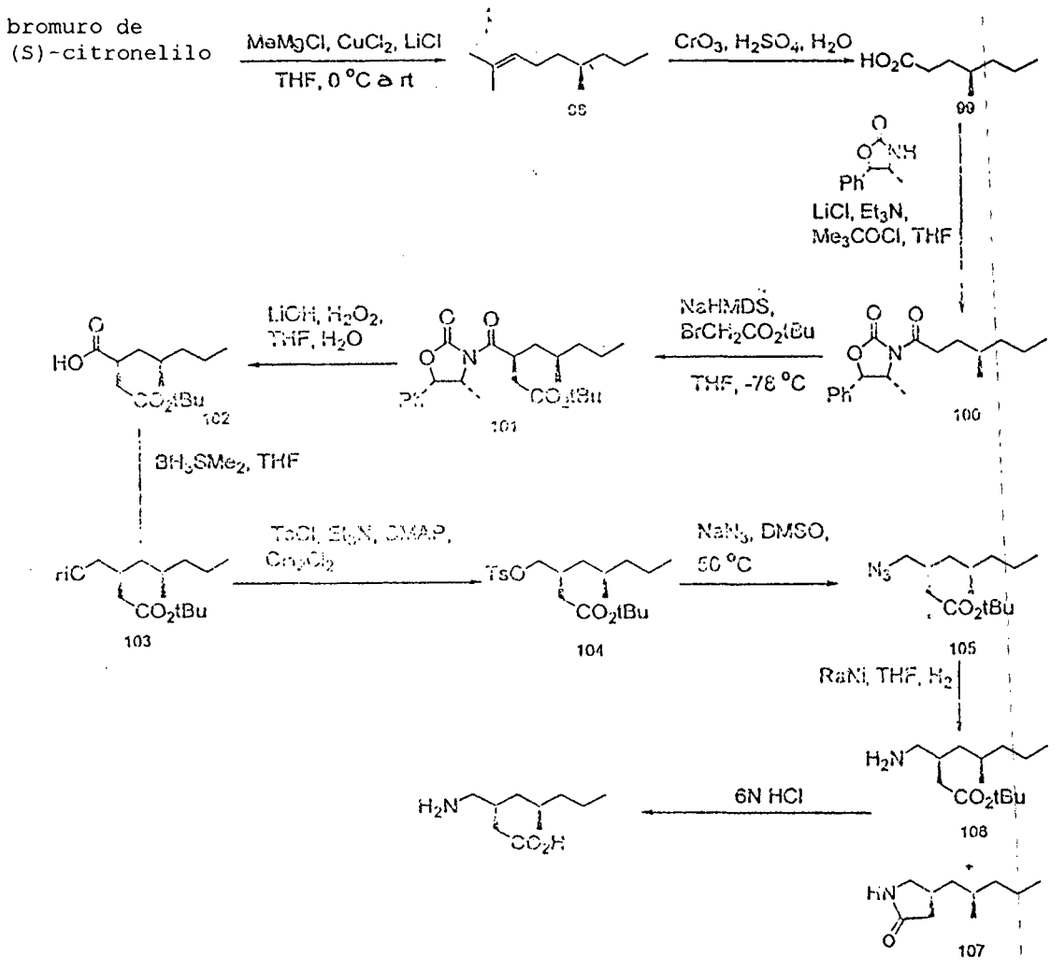
(S)-4-(3-Metoxi-2-metil-propil)-pirrolidin-2-ona 97

Se utilizó un procedimiento similar para la síntesis de 4-(2-metil-pentil)-pirrolidin-2-ona **77** dando **97** como un aceite (760 mg, 93%). MS, *m/z* 171 (M+H,100%).

Ejemplo 8: ácido (S)-3-Aminometil-6-metoxi-5-metil-hexanoico

Se siguió un procedimiento similar a la síntesis del ejemplo 3. El aminoácido resultante aislado de la cromatografía de intercambio iónico se recristalizó del metanol / acetato de etilo para dar el Ejemplo 8 como un sólido blanco. MS, *m/z* 190 (M+H,100%). Análisis Calculado para $C_9H_{19}N_1O_3$:C, 57,12; H, 10,12; N, 7,40. Hallado: C, 57,04; H, 10,37; N, 7,30. Un segundo lote precipitó de las soluciones madre (relación 1:5 de isómeros de C5 por ^{1}H NMR). MS, *m/z* 190 (M+H,100%).

Ejemplo 9: Síntesis de clorhidrato del ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-octanoico



Ejemplo 9

(R)-2,6-Dimetil-non-2-ene 98

Al bromuro de (S)-citronelilo (50 g, 0,228 mol) en THF (800 mL) a 0°C se agregó LiCl (4,3 g) seguido de $CuCl_2$ (6,8 g). Después de 30 minutos se agregó cloruro de metilmagnesio (152 mL de una solución 3 M en THF, Aldrich) y la solución se

calentó a temperatura ambiente. Después de 10 horas la solución se enfrió a 0°C y se agregó cuidadosamente 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 con ($MgSO_4$) y se concentraron para dar un aceite. 32,6g; 93%. Usado sin más purificación. ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$) 131,13, 125,28, 39,50, 37,35, 32,35, 25,92, 25,77, 20,31, 19,74, 17,81, 14,60.

Ácido (R)-4-Metil-heptanoico 99

Al alqueno **98** (20 g, 0,13 mol) en acetona (433 mL) se agregó una solución de CrO_3 (39 g, 0,39 mol) en H_2SO_4 (33 mL)/H_2O (146 mL) durante 50 minutos. Después de 6 horas se agregó una cantidad adicional de CrO_3 (26 g, 0,26 mol) en H_2SO_4 (22 mL)/H_2O (100 mL). Después de 12 horas la solución se diluyó con solución salina y la solución se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron con ($MgSO_4$) y se concentraron. La cromatografía instantánea (gradiente de 6:1 a 2:1 hexano/EtOAc) dio un producto **99** como un aceite. 12,1 g; 65%. MS, *m/z* (intensidad relativa): 143 [M+H,100%].

(4R,5S)-4-Metil-3-((R)-4-metil-heptanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona 100

Al ácido 99 (19 g, 0,132 mol) y trietilamina (49,9 g, 0,494 mol) en THF (500 mL) a 0°C se agregó trimetilacetilcloruro (20 g, 0,17 mol). Después de 1 hora se agregó LiCl (7,1 g, 0,17 mol) seguido de oxazolidinona (30 g, 0,17 mol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después de 16 horas el filtrado se removió por filtración y la solución se concentró bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (7:1 hexano/EtOAc) dio el producto **100** como un aceite. 31,5 g; 79%. $[\alpha]_D$ = 5,5 (c 1 en $CHCl_3$). MS, m/z (intensidad relativa): 304 [M+H,100%].

Terc-butil éster del Ácido (3S,5R)-5-Metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanoico 101

A la oxazolidinona **100** (12,1 g, 0,04 mol) en THF (200 ml) a -50°C se agregó NaHMDS (48 mL de una solución 1 M en THF). Después de 30 se agregó t-butilbromoacetato (15,6 g, 0,08 mol). La solución se agitó durante 4 horas a -50°C y luego se calentó a temperatura ambiente. Después de 16 horas se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter y las fases orgánicas combinadas se secaron con ($MgSO_4$) y se concentraron. La cromatografía instantánea (9:1 hexano/EtOAc) dio el producto **101** como un sólido blanco 12 g; 72%. $[\alpha]_D$ = 30,2 (c 1 en $CHCl_3$). ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$) 176,47, 171,24,

152,72, 133,63, 128,87, 125,86, 80,85, 78,88, 55,34, 39,98, 38,77, 38,15, 37,58, 30,60, 28,23, 20,38, 20,13, 14,50, 14,28.

4-terc-butil éster del Ácido (S)-2-((R)-2-Metil-pentil)-succínico 102

Al éster **101** (10,8 g, 0,025 mol) en H_2O (73 mL) y THF a 0°C se agregó una solución premezclada de LiOH (51,2 mL de una solución 0,8 M) y H_2O_2 (14,6 mL de una solución al 30%). Después de 4 horas se agregaron otros 12,8 mL de LiOH (solución 0,8 M) y 3,65 mL de H_2O_2 (solución al 30%). Después de 30 minutos se agregó bisulfito de sodio (7 g), sulfito de sodio (13 g), y agua (60 mL) seguido de hexano (100 mL) y éter (100 mL). Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a un aceite que se disolvió en heptano (300 mL). El sólido resultante se filtró y el filtrado se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar un aceite (6 g, 93%) que se usó sin purificación adicional. MS, *m/z* (intensidad relativa): 257 [M+H, 100%].

Terc-butil éster del Ácido (3S,5R)-3-Hidroximetil-5-metil-octanoico 103

Al ácido **102** (3,68 g, 0,014 mol) en THF (100 mL) a 0°C se agregó $BH_3.Me_2$ (36 mL de una solución 2 M en THF, Aldrich)

sobre la cual la solución se calentó a temperatura ambiente. Después de 15 horas se agregó **cuidadosamente** el hielo (con el fin de controlar la efervescencia) a la solución seguido de solución salina. La solución se extrajo con éter y las fases orgánicas combinadas se secaron con ($MgSO_4$) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (4:1 hexano/EtOAc) dio el alcohol **103** como un aceite (2,0 g, 59%). ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$) 173,56, 80,85, 65,91, 39,74, 39,20, 38,90, 35,65, 29,99, 28,31, 20,18, 19,99, 14,56.

Terc-butil éster del Ácido (3S,5R)-5-Metil-3-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-octanoico 104

Al alcohol **103** (1,98 g, 8,1 mol) en CH_2Cl_2 (40 mL) a temperatura ambiente se le agregó trietilamina (2,4 g, 0,024 mol), DMAP (20 mg) y cloruro de tosilo (2,3 g, 0,012 mol). Después de 14 horas se agregó HCl 1 N y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter y las fases orgánicas combinadas se secaron con ($MgSO_4$) y se concentraron. La cromatografía instantánea (95% hexano/EtOAc) dio el tosilato **104** como un aceite (2,94 g, 91%). ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$) 171,60, 144,92, 133,07, 130,02, 128,12, 80,80, 72,15, 39,73, 38,09, 37,89, 32,67, 29,71, 28,22, 21,83, 20,10, 19,54, 14,49.

Terc-butil éster del Ácido (3S,5R)-3-Azidometil-5-metil-octanoico 105

El tosilato **104** (2,92 g, 73 mmol) y la azida de sodio (1,43 g, 0,02 mol) se calentaron a ~50°C en DMSO (30 mL). Después de 2 horas la solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La solución se extrajo con éter y las fases orgánicas combinadas se secaron con ($MgSO_4$) y se concentraron para dar un aceite. 1,54 g, 79%. La purificación adicional por cromatografía instantánea (95% hexano/EtOAc) dio un aceite. $[\alpha]_D$ = -8,3 (c 1 en $CHCl_3$). ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$) 172,01, 80,73, 54,89, 39,73, 39,46, 39,00, 33,40, 29,85, 28,30, 20,15, 19,82, 14,52.

Terc-butil éster del Ácido (S)-4-((R)-2-Metil-pentil)-pirrolidin-2-ona 107 y (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico 106

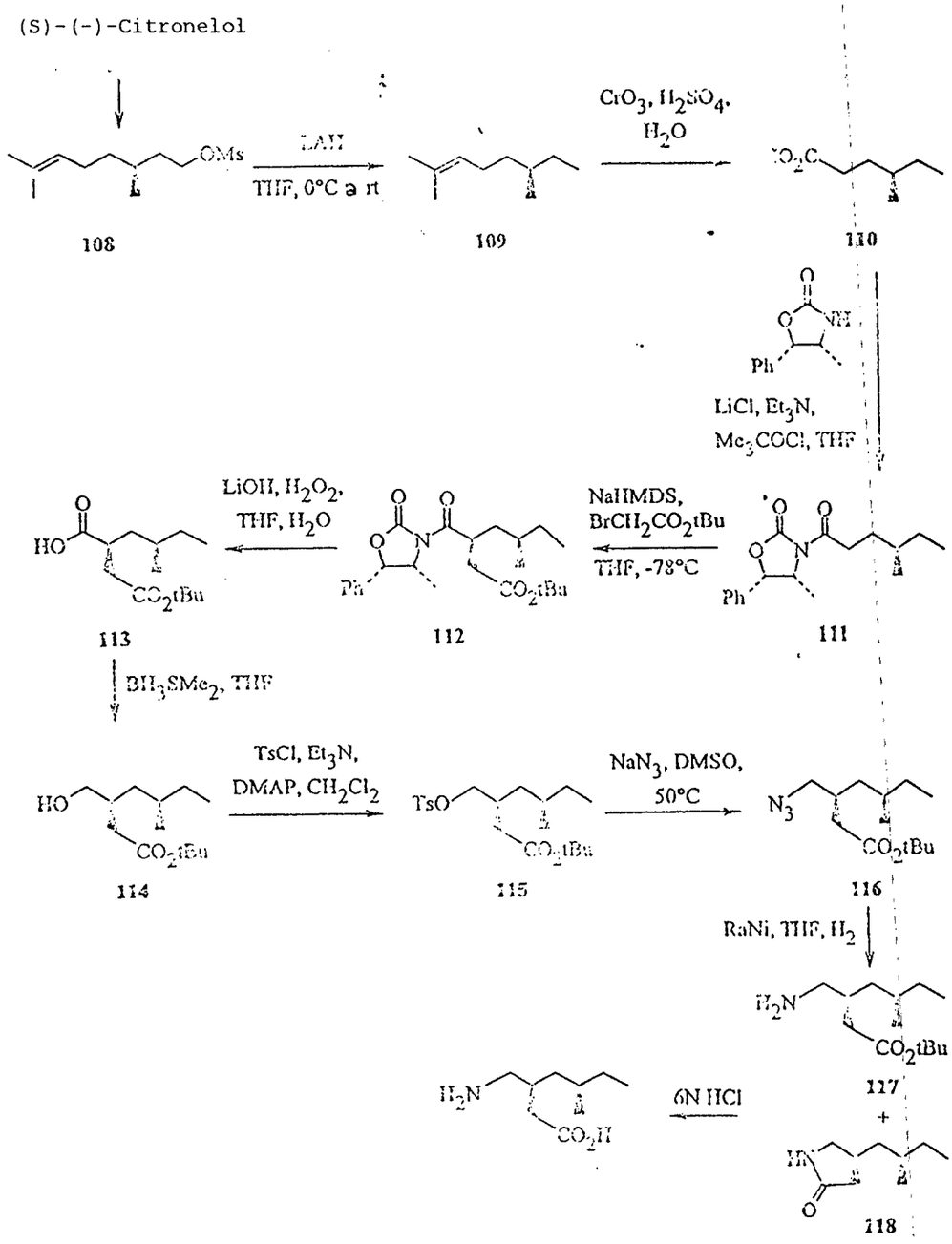
La azida **105** se trató con Pd/C 5% y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 20 horas donde se agregaron 200 mg de Pd/C 5%. Después de 6 horas el filtrado se concentró para dar un aceite que por ^1H NMR se encontró que era una mezcla de amina primaria **106** y lactama **107** (1,75 g) que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 9: clorhidrato del ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-octanoico

La mezcla de la amina **106** y la lactama **108** (1,74 g) se trató con HCL 3 N (40 mL) y la solución se calentó a 50°C durante 4 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. Después de 12 horas la solución se concentró y el residuo se recristalizó del acetato de etilo para dar el aminoácido como un sólido blanco 605 mg.

MS, *m/z* (intensidad relativa): 188 [M+H, 100%]. Análisis calculado para $C_{10}H_{21}N_1O_2:H_1Cl_1$ C, 53,68; H, 9,91; N, 6,26. Hallado: C, 53,83; H, 10,12; N, 6,07.

Ejemplo 10: Síntesis del ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-heptanoico



Ejemplo 10

(S)-3,7-dimetil-oct-6-enil éster del Ácido metanosulfónico 108

Al S-(-)-citronelol (42,8 g, 0,274 mol) y trietilamina (91 mL, 0,657 mol) en CH_2Cl_2 (800 mL) a 0°C se agregó cloruro de metanosulfonilo (26 mL, 0,329 mol) en CH_2Cl_2 (200 mL). Después de 2 horas a 0°C la solución se lavó con HCl 1N luego solución salina. La fase orgánica se secó con ($MgSO_4$) y se concentró para dar un aceite (60,5 g, 94%) que se usó sin purificación adicional.

^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) 5,05 (1H, m), 4,2 (2H, m), 2,95 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,75 (1H, m), 1,6 (3H, s), 1,5 (4H, m), 1,35 (2H, m), 1,2 (1H, m), 0,91 (3H, d, J = 6,5 Hz).

(R)-2,6-Dimetil-oct-2-ene 109

Al alqueno **108** (60 g, 0,256 mol) en THF (1 L) a 0°C ser agregó hidruro de aluminio de litio (3,8 g, 0,128 mol). Después de 7 horas, se agregaron otros 3,8 g de hidruro de aluminio de litio y la solución se calentó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, se agregaron otros 3,8 g de hidruro de aluminio de litio. Después de otras 21 horas, la reacción se templó cuidadosamente con ácido cítrico 1N y la solución se diluyó con solución salina. Las dos fases resultantes se separaron y la fase orgánica se secó con ($MgSO_4$)

y se concentró para obtener un aceite que se usó sin purificación adicional. MS, *m/z* (intensidad relativa): 139 [M-H, 100%].

Ácido (R)-4-Metil-hexanoico 110

Se utilizó un procedimiento similar a la síntesis del ácido (R)-4-metil heptanoico dando el ácido como un aceite (9,3 g, 56%). MS, *m/z* (intensidad relativa):129 [M-H, 100%].

(4R,5S)-4-Metil-3-((R)-4-metil-hexanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona 111

Se utilizó un procedimiento similar a la síntesis de (4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-heptanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona **100** dando una oxazolidinona **111** como un aceite (35,7 g, 95%). MS, *m/z* (intensidad relativa): 290 [M+H, 100%].

Terc-butil éster del Ácido (3S,5R)-5-Metil-3-[1-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-metanoil]-heptanoico 112

Se siguió un procedimiento similar a la preparación del terc-butil éster del ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanoico 101, dando **112** como un aceite (7,48 g; 31%).

4-terc-butil éster del Ácido (S)-2-((R)-2-Metil-butil)-succínico 113

Al éster **112** (7,26 g, 0,018 mol) en H_2O (53 mL) y THF (176 mL) a 0°C se agregó una solución premezclada de LiOH (37 mL de una solución 0,8 M) y H_2O_2 (10,57 de una solución al 30%) y la solución se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 horas se agregó bisulfito de sodio (7 g), sulfito de sodio (13 g), y agua (60 mL) y las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a un aceite que se disolvió en heptano (200 mL). El sólido resultante se filtró y el filtrado se secó con ($MgSO_4$) y se concentró para dar un aceite (4,4 g) que se usó sin purificación adicional.

Terc-butil éster del Ácido (3S,5R)-3-Hidroximetil-5-metil-heptanoico 114

Se utilizó un procedimiento similar a la preparación del terc-butil-éster del ácido (3S,5R)-3-hidroximetil-5-metil-octanoico 103 dando alcohol 114 como un aceite (2,68 g, 69%). MS, *m/z* (intensidad relativa): 216 [89%], 174 [M-$(CH_3)_3C$, 100%].

Terc-butil éster del Ácido (3S,5R)-5-metil-3-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-heptanoico 115

Al alcohol **114** (2,53 g, 0,011 mmol) en CH_2Cl_2 (140 mL) a 0°C se agregó piridina (2,6 g, 0,033 mol), DMAP (100 mg), y cloruro de tosilo (3,15 g, 0,016 mol) y la solución se calentó a temperatura ambiente durante 3,5 horas cuando se agregaron mñas DMPA y TsCl (3,15 g). Después de 14 horas se agregó HCl 1N y las dos capas se separaron. La fase orgánica se lavó son solución salina luego se secó con ($MgSO_4$) y se concentró. La cromatografía instantánea (95% a 86% hexano/EtOAc) dio el tosilato **115** como un aceite (1,53 g, 36%). ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$) 130,03, 128,12, 72,18, 37,89, 37,71, 32,67, 31,49, 29,88, 28,22, 21,83, 19,07, 11,37.

terc-butil éster del Ácido (3S,5R)-3-Azidometil-5-metil-heptanoico 116

Se utilizó un procedimiento similar a la preparación de terc-butil éster del ácido (3S,5R)-3-azidometil-5-metil-octanoico **105** dando un aceite 0,956 g, 97%. Ms, m/z (intensidad relativa): 228 [M-N_2, 80%].

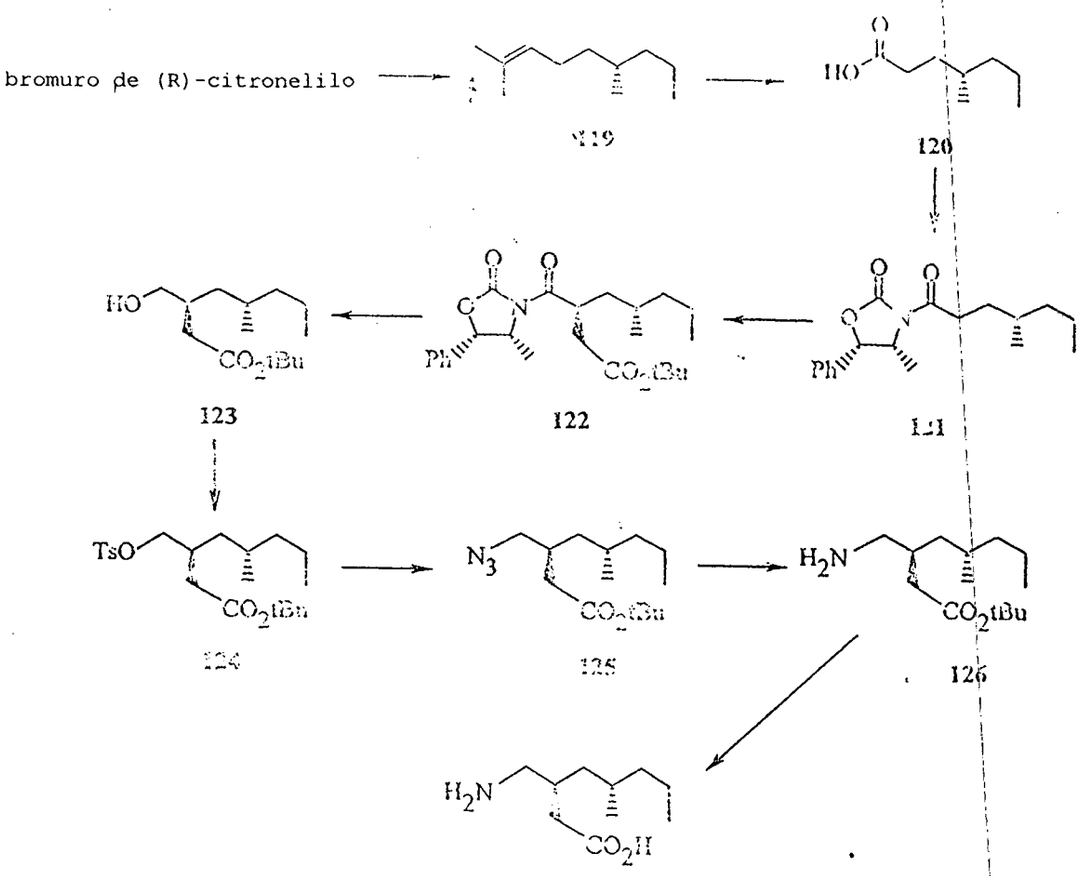
(S)-4-((R)-2-Metil-butil)-pirolidin-2-ona 118 y terc-butil éster del ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-heptanoico 117

La azida 116 (689 mg) se trató con Pd/C 20% (90 mg) en THF (20 mL) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 36 horas. El catalizador se removió mediante filtración y el aceite resultante se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 10: ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-heptanoico

La mezcla de la amina **117** y la lactama **118** se trató con HCl 6N y la solución se calentó a 50°C durante 17 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se realizó una cromatografía de intercambio iónico del aceite resultante (Dowex, resina fuertemente ácida) usando hidróxido de amonio 5% para dar una crema sólida que se recristalizó del metanol/acetato de etilo para dar ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ejemplo 10. MS, *m/z* (intensidad relativa): 174 [M+H, 100%]. Análisis calculado para $C_{19}H_{19}N_1O_2$. C, 62,39; H, 11,05; N, 8,08. Hallado: C, 62,23; H, 11,33; N, 7,89.

Ejemplo 11: Síntesis del ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-octanoico



Ejemplo 11

(S)-2,6-Dimetil-non-2-ene 119

El $CuCl_2$ (5,36 g, 39,7 mmol) y el LiCl (3,36, 80,0 mmol) se agitaron juntos en THF seco (40 mL) durante 15 minutos. La solución resultante se agregó al cloruro de metilmagnesio, 3,0 M en THF (168 mL) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a esa temperatura durante 15 minutos. A la suspensión de la reacción se agregó lentamente bromuro de (R)-(-)-Citronelilo (55,16 g, 251,8 mmol) en THF (100 mL), y se agitó a 0°C

(4R,5S)-4-Metil-3-((S)-4-metil-heptanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona 121

Se utilizó un producto similar a la preparación de (4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-heptanoil-5-fenil-oxazolidin-2-ona **100** dando (4R,5S)-4-metil-3-((S)-4-metil-heptanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona **121** 6,2 g; 80,0%, como un aceite. MS, m/z (intensidad relativa): 304 [M+1H, 90%], 355 [M+1H+CH_3CN, 60%].

Terc-butil éster del Ácido (3S,5S)-5-Metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanoico 122

n-BuLi, 1,6 M en Hexano (18,0 mL, 30,1 mmol) se agregó gradualmente a una solución de diisopropilamina (4,6 mL, 32,6 mmol) en THF seco (50 mL) bajo nitrógeno a -5°C manteniendo la temperatura por debajo de los 0°C durante la adición. LA mezcla se dejó agitar a -5°C durante 20 minutos y luego se enfrió a -78°C. **121** (7,6 g, 25,1 mmol) en THF seco (12 mL) se agregó a la solución LDA y se agitó a -78°C durante 30 minutos. El acetato de *t*-Butilbromo (4,8 mL, 32,6 mmol) se agregó a la reacción y la agitación a -78°C se continuó durante dos horas. Se dejó calentar a temperatura ambiente antes de agitar durante otras 18 horas más. La reacción se templó con una solución saturada de NaH_2PO_4, se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre $MgSO_4$. La solución se concentró

para dar un residuo sólido que se disolvió en hexano caliente. La solución de hexano se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de enfriarla aún más en un baño de hielo. El precipitado resultante se recolectó y se dejó secar al aire para dar **122** como un sólido blanco esponjoso. 4,3 g; 41%. MS *m/z* (intensidad relativa): 362 [M-$C(CH_3)_3$+1H, 100%], 418 [M+1H, 20%].

4-terc-butil éster del Ácido (S)-2-((S)-2-Metil-pentil)-succínico y ácido (3S,5S)-3-Hidroximetil-5-metil-octanoico 123

Al éster 122 en una mezcla de THF (203,0 mL) y agua (61,0 mL) a 0°C se agregó una solución premezclada de H_2O_2 al 30% (12,2 mL) y LiOH (0,8 M, 42,7 mL). La solución resultante se agitó a 0°C durante 4 horas. A la reacción se agregó el bisulfito de sodio (7 g), sulfito de sodio (13 g), y agua (60 mL). Luego se agregó una mezcla 1:1 de éter/hexano (200 mL) y la fase orgánica fue separada. La fase acuosa se extrajo con éter y el extracto orgánico combinado se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en heptano y se dejó agitar durante 5 minutos. El precipitado resultante se filtró y el filtrado se concentró a sequedad para dar un aceite.

Terc-butil éster del Ácido (3S,5S)-3-Hidroximetil-5-metil-octanoico 123

Se siguió un procedimiento similar a la preparación del terc-butil éster del ácido (3S,5R)-3-hidroximetil-5-metil-octanoico 103 dando 123 como un aceite. 4,0 g; 76,0%. MS, *m/z* (intensidad relativa): 230 [M-$C(CH_3)_3$+1H+CH_3CN, 100%], 189 [M-$C(CH_3)_3$+1H, 70%].

Terc-butil éster del Ácido (3S,5S)-5-Metil-3-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-octanoico 124

Se siguió un procedimiento similar a la preparación del terc-butil éster del ácido (3S,5R)-5-metil-3-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-octanoico **104** dando 6,9 g de **124**. MS, *m/z* (intensidad relativa): 343 [M-$C(CH_3)_3$ + 1H, 70%], 384 [M-$C(CH_3)_3$+1H+CH_3CN, 100%].

Terc-butil éster del Ácido (3S,5S)-3-Azidometil-5-metil-heptanoico 125

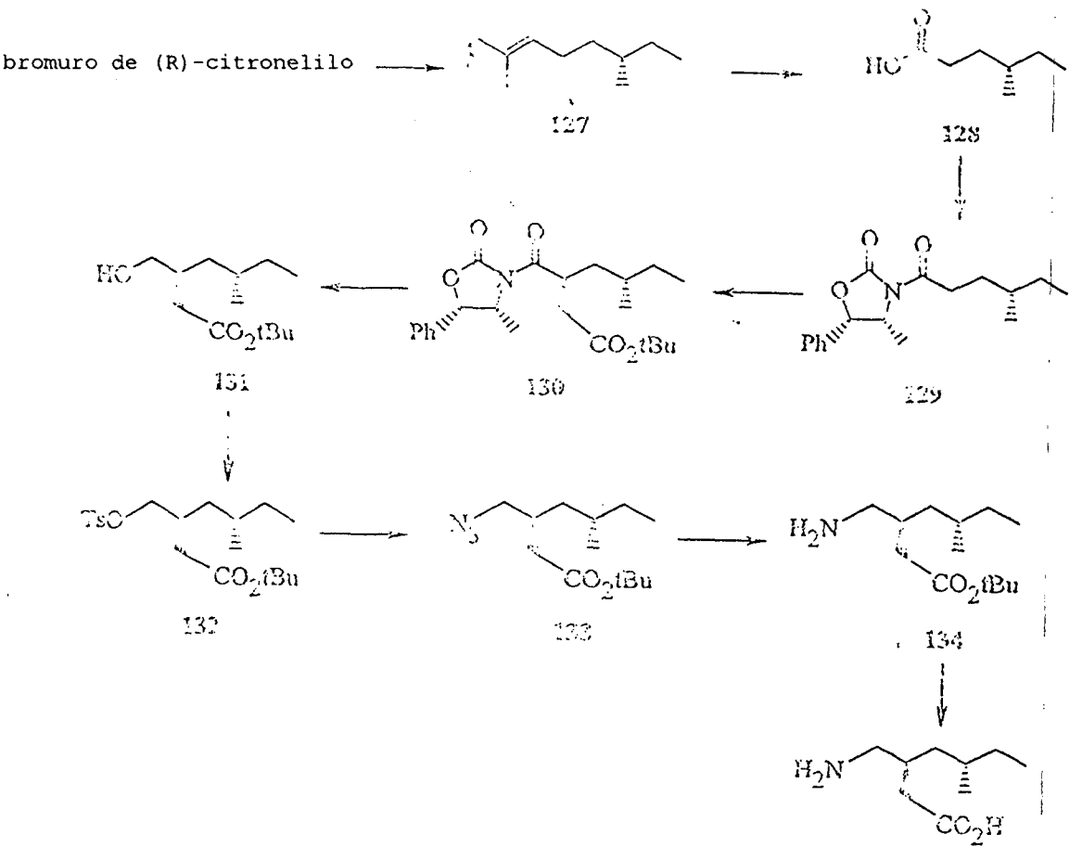
Se siguió un procedimento similar a la preparación del terc-butil éster del ácido (3S,5R)-3-azidometil-5-metil-octanoico **105** dando 2,9 g; 66% de **125** como un aceite. MS, *m/z* (intensidad relativa): 244 [M + 1H, 100%], 285 [M+1H+CH_3CN, 25%].

Ejemplo 11: ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-octanoico

Se siguió un procedimiento similar a la preparación del ejemplo 10 ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico dando el ejemplo 11. 380 mg; 29,0%.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2,90 (dd, J = 3,9, 8,8 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 7,6, 5,1 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 3,2, 12,51 Hz, 1H), 2,20 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,30 (m, 3H), 1,10 (m, 2H), 0,85 (m, 6H); MS, *m/z* (intensidad relativa): 187 [M+1H, 100%], 211 [M+H+CH_3CN, 30%].

Ejemplo 12: Síntesis del ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-heptanoico



Ejemplo 12

(S)-2,6-Dimetil-oct-2-eno 127

El bromuro de (R)-(-)-Citronelilo (49,1 g, 224,2 mmol) se agregó gradualmente a la solución de LAH 1,0 M en THF (336 mL, 336 mmol) a 0°C durante un período de 45 minutos. La agitación se continuó durante otras 4 horas más a 0°C. La reacción se templó lentamente con una solución saturada de cloruro de amonio seguido por la adición de éter (100 mL). La pasta

blanca resultante se filtró y el filtrado se secó sobre $MgSO_4$. La solución se concentró bajo presión reducida para obtener 26,2 g; 83% de **127** como un aceite. MS, *m/z* (intensidad relativa): 180 [M-1H+CH_3CN, 100%], 139 [M-1H, 90%].

Ácido (S)-4-Metil-hexanoico 128

Se usó un procedimiento similar al usado para preparar el compuesto 120 dando 15,9 g de 128 como un aceite. MS, *m/z* (intensidad relativa): 129 [M-1H, 100%], 170 [M-1H+CH_3CN, 70%].

(4R,5S)-4-Metil-3-((S)-4-metil-hexanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona 129

Se usó un procedimiento similar al usado para preparar (4R,5S)-4-Metil-3-((S)-4-metil-heptanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona **121** dando 35,0 g de (4R,5S)-4-metil-3-((S)-4-metil-hexanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona cruda **129** como un aceite. Se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS, *m/z* (intensidad relativa): 290 [M+1H, 100%], 331 [M+1H+CH_3CN, 20%].

Terc-butil éster del Ácido (3S,5S)-5-Metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-heptanoico 130

Se usó un procedimiento similar al usado para preparar el terc-butil éster del ácido (3S,5S)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-

2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanoico **122** para dar 4,60 g, 25,4 % de **130** como un sólido blanco. MS, *m/z* (intensidad relativa): 348 [M-$C(CH_3)_3$+1H, 100%], 443 [M-$C(CH_3)_3$-1H, 100%], 402 [M+1H, 55%], 404 [M+1H, 45%].

Terc-butil éster del Ácido (3S,5S)-3-Hidroximetil-5-metil-heptanoico 131

Un procedimiento similar al usado para preparar el terc-butil éster del ácido (3S,5S)-3-Hidroximetil-5-metil-octanoico **123** dio 1,2 g, 52,1% de **131** como un aceite. MS, *m/z* (intensidad relativa): 175 [M-$C(CH_3)_3$+1H, 100%], 173 [M-$C(CH_3)_3$-1H, 100%], 216 [M-$C(CH_3)_3$+1H+CH_3CN, 95%].

Terc-butil éster del Ácido (3S,5S)-5-Metil-3-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-heptanoico 132

Se siguió un procedimiento similar a la preparación del terc-butil éster del ácido (3S,5R)-5-metil-3-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-octanoico **104** dando 2,1 g de **132** como un aceite. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS, *m/z* (intensidad relativa): 329 [M-$C(CH_3)_3$+1H, 85%], 370 [M-$C(CH_3)_3$+1H+CH_3CN, 65%].

Terc-butil éster del Ácido (3S,5S)-3-Azidometil-5-metil-heptanoico 133

Se siguió un procedimiento similar a la preparación del terc-butil éster del ácido (3S,5R)-3-azidometil-5-metil-octanoico **105** dando 0,76 g, 54,0% de **133** como un aceite. MS, *m/z* (intensidad relativa): 198 [M-$C(CH_3)_3$-1H, 100%].

Terc-butil éster del Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-heptanoico 134

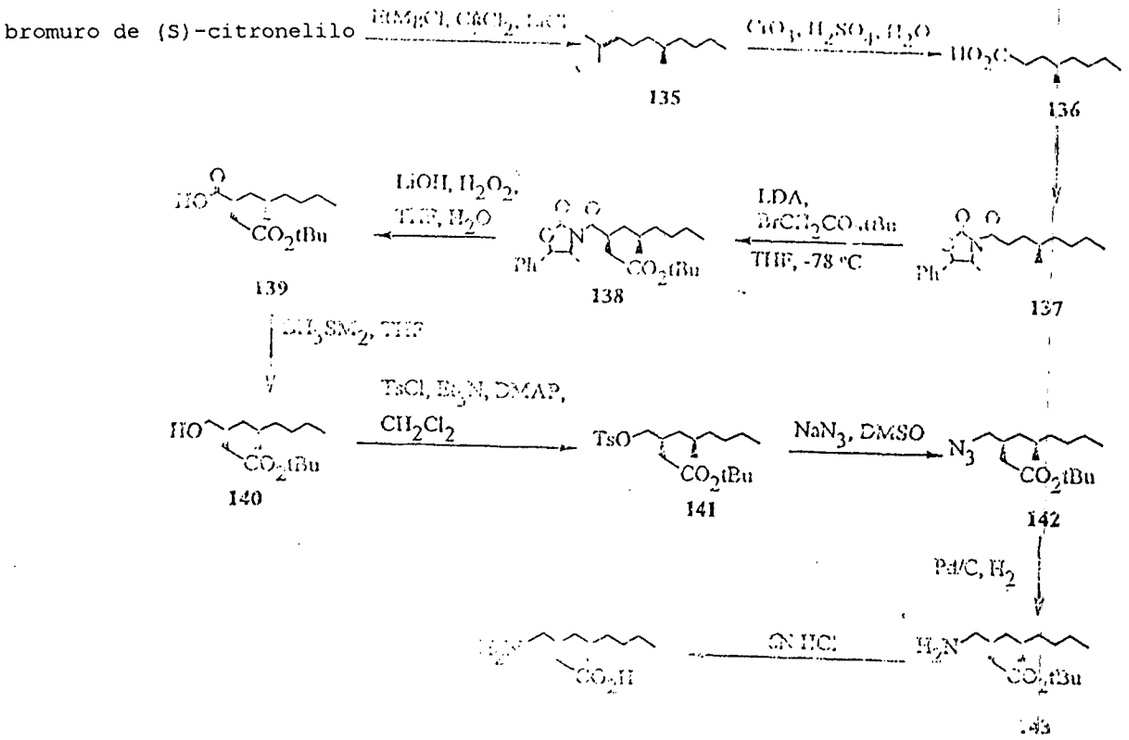
Se usó un procedimiento similar al usado para el terc-butil éster del ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-octanoico **126** dando 0,62 g de **134** como un aceite. El producto se usó en el siguiente paso son purificación adicional. MS, *m/z* (intensidad relativa): 230 [M+1H, 100%], 271 [M+1H+CH_3CN, 45%].

Ejemplo 12: ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-heptanoico

Se usó un procedimiento similar al usado para el Ejemplo 11 dando el ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-heptanoico (0,3 g, 65,1%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2,80-3,00 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,20 (dd, J = 8,2, 7,1 Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,30-1,50 (m, 3H), 1,00-1,20 (m, 2H), 0,9 (m, 6H); MS, *m/z* (intensidad relativa): 187 [M+1H, 100%], 211 [M+1H+CH_3CN, 30%]. MS, *m/z* (intensidad relativa): 174 [M+1H, 100%], 172 [M-1H, 100%], 215 [M+1H+CH_3CN, 20%].

Ejemplo 13: Síntesis del clorhidrato del ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-nonanoico



Ácido (R)-4-Metil-octanoico 136

El cloruro de litio (0,39 g, 9,12 mmol) y el cloruro de cobre (I) (0,61 g, 4,56 mmol) se combinaron en 45 ml de THF a temperatura ambiente y se agitó 15 minutos, luego se enfrió a 0°C, cuando se agregó bromuro de etilmagnesio (solución 1M en THF, 45 mL, 45 mmol) gradualmenet y la solución se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante toda la noche. La reacción se templó mediante adición

cautelosa de NH_4Cl (aq) saturado, y se agitó con Et_2O y NH_4Cl (aq) saturado durante 30 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó con ($MgSO_4$) y se concentró. El producto crudo se usó sin purificación.

A una solución de alqueno **135** (3,8 g, 22,8 mmol) en 50 mL de acetona a 0°C se agregó reactivo de Jones (2,7 M en H_2SO_4 (aq), 40 mL, 108 mmol) y la solución se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante toda la noche. La mezcla se dividió entre Et_2O y H_2O, las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con solución salina, se secó con ($MgSO_4$), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (8:1 hexanos:EtOAc) para obtener 2,14 g (59%) de ácido 136 como un aceite incoloro:LRMS: *m/z* 156,9 (M+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,33 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,23 (m, 5H), 1,10 (m, 1H), 0,86 (m, 6H). El reactivo de Jones se preparó como una solución 2,7M combinando 26,7 g de CrO_3, 23 mL de H_2SO_4, y diluyendo a 100 mL con H_2O.

(4R,5S)-4-Metil-3-((R)-4-metil-octanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona 137

Al ácido **136** (2,14 g, 13,5 mmol) en 25 mL de CH_2Cl_2 a 0°C se agregaron 3 gotas de DMF, seguido de cloruro de oxalilo (1,42 mL, 16,2 mmol) dando como resultado una evolución vigorosa del gas. La solución se calentó directamente a

temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos, y se concentró. Mientras, a una solución de la oxazolidinona (2,64 g, 14,9 mmol) en 40 mL THF a -78°C se agregó *n*-butillitio (1,6 M solución en hexanos, 9,3 mL, 14,9 mmol) gradualmente. La mezcla se agitó durante 10 minutos cuando se agregó gradualmente 10 mL de THF. La reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C, luego se calentó directamente a temperatura ambiente y se templó con NH_4Cl saturado. La mezcla se dividió entre Et_2O y NH_4Cl saturado (aq), las fases se separaron, y la fase orgánica se secó con ($MgSO_4$), y se concentró para dar 3,2 g de oxazolidinona **137** como un aceite incoloro. LRMS: m/z 318,2 (M+); ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,34 (m, 5H), 5,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,73 (quint, J = 6,8 Hz, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,26 (m, 5H), 1,13 (m, 1H), 0,88 (m, 9H). El producto crudo se usó sin purificación.

Terc-butil éster del Ácido (3S,5R)-5-Metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-nonanoico 138

A una solución de diisopropilamina (1,8 mL, 12,6 mmol) en 30 mL de THF a -78°C se agregó *n*-butillitio (1,6 M solución en hexanos, 7,6 mL, 12,1 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos cuando la oxazolidinona **137** (3,2 g, 10,1 mmol) en 10 mL de THFse aregó gradualmente. La solución se agitó durante 30 minutos, se agregó *t*-butil bromoacetato (1,8 mL, 12,1 mmol)

rápida y gradualmente a -50°C, y la mezcla se dejó calentar lentamente a 10°C durante 3 horas. La mezcla se dividió entre Et_2O y NH_4Cl (aq) saturado, las fases separaron, la fase orgánica se secó con ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (16:1 a 8:1 hexanos:EtOAc) para proporcionar 2,65 g (61%) de éster **138** como un sólido cristalino incoloro, mp = 84-86°C.

$[\alpha]_D^{23}$ + 17,1 (c = 1,00, $CHCl_3$); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,34 (m, 5H), 5,62 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,73 (quint, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 2,67 (dd, *J* = 9,8, 16,4 Hz, 1H), 2,40 (dd, *J* = 5,1, 16,4 Hz, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,28 (m, 7H), 1,08 (m, 1H), 0,88 (m, 9H), ^{13}CNMR ($CDCl_3$) δ 176,45, 171,22, 152,71, 133,64, 128,86, 125,86, 80,83, 78,87, 55,33, 40,02, 38,21, 37,59, 36,31, 30,86, 29,29, 28,22, 23,14, 20,41, 14,36, 14,26. Análisis Calculado para $C_{25}H_{37}NO_5$:C, 69,58; H, 8,64; N, 3,25. Hallado: C, 69,37; H, 8,68; N, 3,05.

4 terc-butil éster del Ácido (S)-2-((R)-2-Metil-hexil)-succínico 139

A una solución de éster **138** (2,65 g, 6,14 mmol) en 20 mL de THF se agregó una solución enfriada previamente (0°C) de monohidruro de LiOH (1,0 g, 23,8 mmol) y peróxido de hidrógeno (30 % en peso de solución acuosa, 5,0 mL) en 10 mL de H_2O. La mezcla se agitó vigorosamente durante 90 minutos, luego se

calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. La reacción se templó a 0°C mediante la adición de 100 mL de $NaHSO_3$ (aq) al 10%, luego se extrajo con Et_2O. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con solución salina, se secó con ($MgSO_4$), y se concentró. El ácido crudo **139** se usó sin purificación.

Terc-butil éster del Ácido (3S,5R)-3-Hidroximetil-5-metil-nonanoico 140

A una solución del ácido crudo **139** (6,14 mmol) en 30 mL de THF a 0°C se agregó complejo de borano-dimetil sulfuro (2,0 solución en THF, 4,6 mL, 9,2 mmol), y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó BH_3-DMS adicional hasta que el ácido se consumió completamente (ca. 5 mL). La reacción se templó mediante la adición de MeOH, luego se dividió entre Et_2O y $NaHCO_3$ (aq) saturado. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con solución salina, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para proporcionar alcohol **140**. LRMS: *m/z*; 226,1; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3,63 (dd, *J* = 11,0, 4,2 Hz, 1H), 3,42 (dd, *J* = 11,0, 6,8 Hz, 1H), 2,30 (dd, *J* = 14,9, 7,6 Hz, 1H), 2,20 (dd, *J* = 14,9, 5,6 Hz, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,24 (m, 6H), 1,02 (m, 2H), 0,85 (m, 6H). El producto crudo se usó sin purificación.

Terc-butil éster del Ácido (3S,5R)-5-Metil-3-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-nonanoico 141

Al alcohol **140** (6,14 mmol) en 30 mL de CH_2Cl_2 a 0°C se agregó DMAP (0,1 g), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,37 g, 7,2 mmol), y luego se agregó trietilamina (1,8 mL, 13 mmol) rápida y gradualmente. La mezcla se calentó inmediatamente a temperatura ambiente después de la adición y se agitó durante toda la noche, y no no procedió a la terminación. La mezcla se dividió entre Et_2O y HCL 1N (aq), las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturada (aq), se secó con ($MgSO_4$) y se concentró para proporcionar tosilato **141**. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

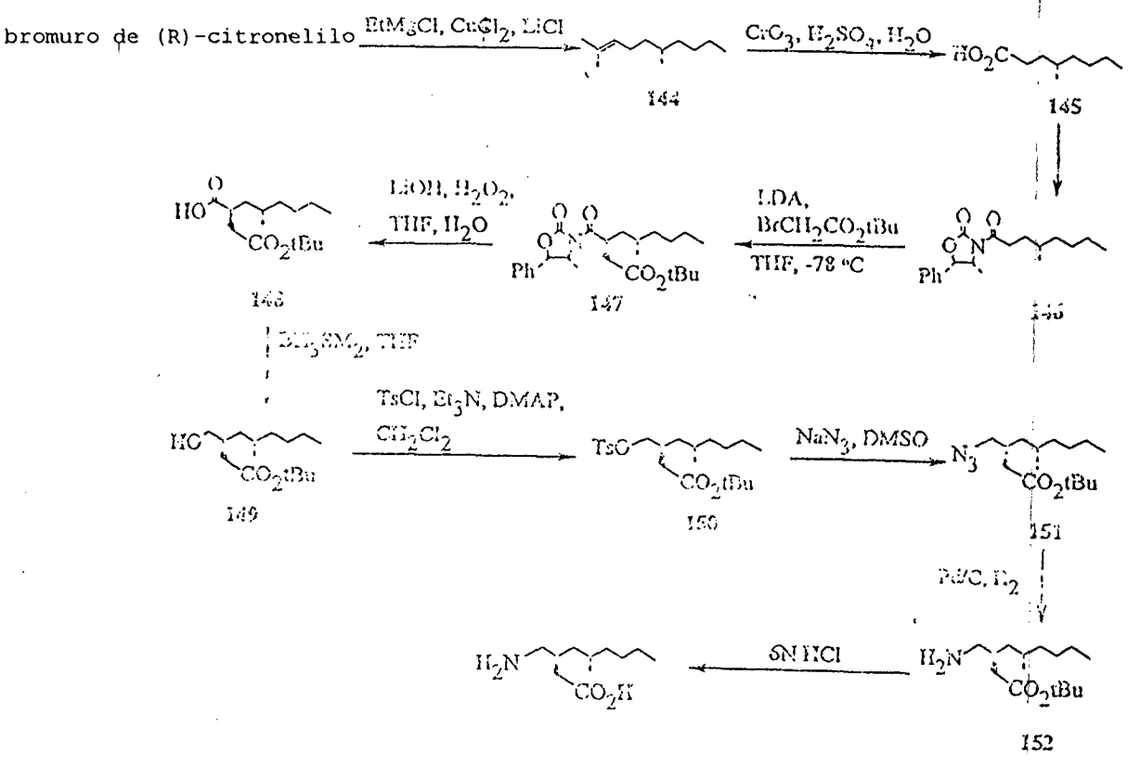
Terc-butil éster del Ácido (3S,5R)-3-Azidometil-5-metil-nonanoico 142

Se siguió un procedimiento similar a la preparación del terc-butil éster del ácido (3S,5R)-3-azidometil-5-metil-octanoico **105** dando azida **142** como un aceite incoloro. LRMS: *m/z* 200,1; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3,31 (dd, J = 12,2, 4,2 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 12,2, 5,9 Hz, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,21 (m, 8H), 1,00 (m, 2H), 0,81 (m, 6H).

Ejemplo 13: clorhidrato del ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-nonanoico

La azida **142** (1,0 g) se hidrogenó en presencia de Pd/C al 20%, EtOH, a45 psi de H_2 durante 15 horas para proporcionar aminoéster crudo **143** que se concentró y se usó sin purificación. Al aminoéster **143** se agregaron 6 mL de HCL 6N (aq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos, se enfrió, y se concentró. La recristalización de EtOAc:hexanos proporcionó 0,38 g (45% de azida) del clorhidrato del ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-nonanoico como un sólido cristalino incoloro (sal HCl), y también se obtuvo una segunda cosecha de 82 mg (10% de azida). mp = 146-156°C. LRMS: *m/z* 200,1 (M+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,87 (dd, *J* = 13,2, 5,4 Hz, 1H), 2,79 (dd, *J* = 13,2, 7,3 Hz, 1H), 2,29 (d, *J* = 6,8, Hz, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,09 (m, 7H0, 0,92(m, 1H), 0,68 (m, 6H)). Análisis Calculado para $C_{11}H_{24}NO_2Cl$:C, 55,57; H, 10,17; N, 5,89. Hallado: C, 55,69; H, 10,10; N, 5,86.

Ejemplo 14: Síntesis del ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-nonanoico



Ejemplo 14

El (S)-acido **145** se preparó a partir del bromuro de (R)-citronelilo de acuerdo con el procedimiento descripto anteriormente para el ácido (R)-4-metil-octanoico **136**. El rendimiento fue comparable y el ^{1}H NMR fue idéntico al del enantiómero del (R)-ácido. LRMS: *m/z* 158,9 (M+1).

La oxazolidinona **146** se preparó a partir del ácido **145** como se describió anteriormente para (4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-octanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona **137**. LRMS: *m/z* 290,1 (M-27); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,38 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 5,64 (d,

J = 7,1 Hz, 1H), 4,74 (quint, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,92 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,42 (m, 7H), 1,18 (m, 1H), 0,88 (m, 9H).

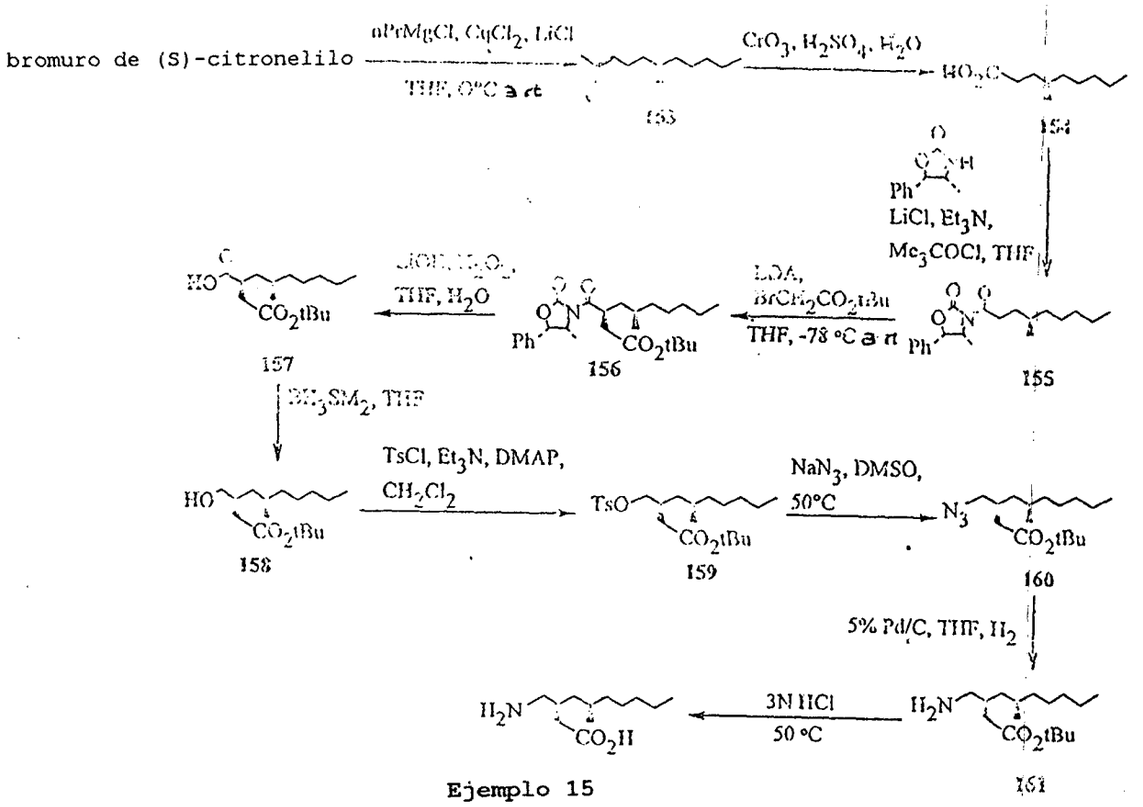
El *t*-butil éster **147** se preparó de la oxazolidinona **146** como se describió anteriormente para el compuesto **139**. LRMS: m/z 348,1 (M-83).

El alcohol **149** se preparó del t-butil éster **147** como se describió anteriormente para el terc-butil éster del ácido (3S,5R)-3-hidroximetil-5-metil-nonanoico **140**. LRMS: *m/z* 156,9 (M-100); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3,60 (dd, *J* = 11,0, 4,6 Hz, 1H), 3,45 (dd, *J* = 11,0, 6,8 Hz, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,17-1,38 (m, 7H), 1,11 (m, 1H), 0,84 (m, 6H).

Ejemplo 14: ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-nonanoico

El ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-nonanoico se obtuvo de 149 como se describió anteriormente para el clorhidrato del ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-nonanoico. La sal de HCl crudo así obtenida se purificó por cromatografía de intercambio iónico en resina H-Form, Dowex 50WX8 malla de 50-100, usando NH_4OH 10% como eluyente para proporcionar una base libre. El sólido ceroso se lavó dos veces con Et_2O y se secó para dar un sólido blanco amorfo, mp 144-146°. LRMS: *m/z* 172,0 (M-28); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,76 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,12 (m, 6H), 0,96 (m, 2H), 0,66 (m, 6H).

Ejemplo 15: Síntesis del ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-decanoico



Ejemplo 15

(R)-2,6-Dimetilundec-2-eno 153

Se usó un procedimiento similar a la preparación de (S)-2,6-dimetil-non-2-eno **119** dando **153** como un aceite incoloro (20,16 g, 98%). ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 5,10-5,06 (m, 1H), 2,10-1,89 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,34-1,23 (m, 4H), 1,15-1,06 (m, 2H), 0,88-0,81 (m, 11H).

Ácido (R)-4-metilnonanoico 154

(R)-2,6-Dimetilundec-2-eno **153** (10,03 g, 55,03 mmol) se disolvió en acetona (270 mL) y se enfrió a 0°C. Se agregó reactivo de Jones (CrO_3/H_2SO_4) (2,7 M, 120 mL) gradualmente, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se virtió en el agua/Na_2SO_4 (200 mL), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron por rotación para dar un aceite. El aceite crudo se disolvió en CH_2Cl_2 (400 mL) y se enfrió a -78°C. El ozono se burbujeó en la reacción hasta ser azul para remover los restos de la impureza (6E)(3S)-3,7-dimetilocta-1,6-dieno. Se agregó dimetilsulfuro (5 mL), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió, y se realizó una cromatografía del material crudo sobre sílica eluyendo con 20% de EtOAc/hex para dar aceite. El aceite se disolvió en éter (100 mL) y se extrajo con NaOH al 10% (2 x 25 mL). Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con éter (50 mL). La capa acuosa se enfrió a 0°C y se acidificó con HCl. La capa ácida se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), y los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron por rotación para dar **154** como un aceite (6,86 g, 54%). ^1H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 2,40-2,25 (m, 4H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,47-1,11 (m, 8H), 0,87-0,84 (m, 6H); $[\alpha]_D$ = -11,4 (cl en $CHCl_3$).

(4R,5S)-4-Metil-3-((R)-4-metil-nonanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona 155

El compuesto **154** (6,504 g, 37,76 mmol) se disolvió en THF (95 mL) y se enfrió a 0°C. Se agregó trietilamina (19,74 mL, 141,6 mmol) gradualmente, seguida por la adición gradual de cloruro de trimetilacetilo (6,98 mL, 56,64 mmol). La suspensión blanca espesa se agitó a 0°C durante 90 minutos. Se agregaron el LiCl (1,86 g, 41,54 mmol), (4R)-4-metil-5-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (6,824 g, 38,51 mmol), y THF (70 mL), y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evaporó. Los sólidos se recogieron en EtOAc, se filtraron, y se lavaron generosamenet con EtOAc. El filtrado se lavó con agua (2 x 50 mL), y solución salina. Los orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se evaporaron por rotación. Se realizó una cromatografía del material crudo sobre sílica eluyendo con 10% EtOAc/hexanos para dar **155** como un aceite (10,974 g, 88%), ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 7,44-7,35 (m, 3H), 7,31-7,26 (m, 2H), 5,66 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 4,76 (quint, J = 7,03 Hz, 1H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 1H), 1,46-1,36 (m, 2H), 1,27-1,16 (m, 2H), 0,92-0,87 (m, 8H); $[\alpha]_D$ = +34,1 (cl en $CHCl_3$).

Terc-butil éster del Ácido (3S,5R-5-Metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-decanoico 156

Se siguió un procedimiento similar a la preparación del terc-butil éster del ácido (3S,5S)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanoico **122** dando terc-butil éster del ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-decanoico 156 como un aceite (0,668 g, 90%). ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 7,41-7,28 (m, 5H), 5,63 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 4,74 (quint, J = 6,84 Hz, 1H), 4,33-4,26 (m, 1H), 2,68 (dd, J = 16,4, 9,77 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 16,6, 4,88 Hz, 1H), 1,68 (quint, J = 6,6 Hz, 1H), 1,50-1,32 (m, 10H), 1,28-1,21 (m, 1H), 1,15-1,08 (m, 1H), 0,90-0,86 (m, 9H); MS (APCI) m/z 348 (M^+-97,100%); $[\alpha]_D$ = +18,8 (cl en $CHCl_3$).

4-terc-butil éster del Ácido (S)-2-((R)-2-Metil-heptil)-succínico 157

El compuesto **156** (5,608 b, 12,59 mmol) se disolvió en THF/H_2O (60 mL/14 mL) y se enfrió a 0°C. LiOH (1N, 18,89 mL) y H_2O_2 (35%, 4,45 mL, 50,4 mmol) se combinaron, y luego se agregaron a la reacción gradualmente manteniendo T<5°C. La reacción se agitó a 0°C durante 4 horas, y se templó con Na_2SO_3 (6,3 g) y $NaHSO_3$ (3,4 g) en 50 mL de H_2O agregada gradualemnte.

La reacción se agitó durante 15 minutos, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), y los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se evaporaron por rotación para dar un aceite. El material crudo se disolvió en EtOAc (10 mL) y se agregó gradualmente a heptano (250 mL). La suspensión se agitó durante 20 minutos, y los sólidos se filtraron y lavaron con heptano. El filtrado se lavó con H_2O 60°C (100 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporaron por rotación para dar **157** como un aceite (3,52 g), el material se usó directamente en el siguiente paso.

Tterc-butil éster del Ácido (3S,5R)-3-Hidroximetil-5-metil-decanoico 158

El compuesto 157 (3,52 g, 12,3 mmol) se disolvió en THF anhidro (123 mL) y se enfrió a 0°C. El complejo de borano dimetilsulfuro (10 M, 3,69 mL) se agregó gradualmente, y luego la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se enfrió a 0°C, y se templó con MeOH (20 mL) agregado gradualmente. La reacción se agitó durante 18 horas, y el solvente se evaporó por rotación. Se realizó una cromatografía del material crudo en sílica eluyendo con 20% EtOAc/hexanos para dar 158 (2,28 g, 68%) como un aceite. ^1H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 3,65-3,59 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 11,1, 6,96 Hz, 1H), 2,31 (dd, J = 14,9, 7,57 Hz, 1H),

2,21 (dd, J = 15,1, 5,62 Hz, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,40-1,25 (m, 4H), 1,07-1,13 (m, 1H), 1,03-0,96 (m, 1H), 0,86-0,84 (m, 6H); MS (APCI) m/z 216 (M^++56,100%).

Terc-butil éster del Ácido (3S,5R)-5-Metil-3-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-decanoico 159

El compuesto **158** (2,27 g, 8,33 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (30 mL) y se enfrió a 0°C. El cloruro de tosilo (1,91 g, 10,0 mmol) y el DMAP catalítico se agregaron, seguido por la adición gradual de trietilamina (2,55 mL, 18,33 mmol). Luego la reacción se agitó a 0°C durante 18 horas. El solvente se evaporó por rotación (removido bajo presión reducida), y el material crudo se lavó con EtOAc y se filtró. Los sólidos se lavaron con EtOAc, y el filtrado se evaporó por rotación. Se realizó una cromatografía del aceite en sílica eluyendo con un 5% de EtOAc/hexanos gradiente a 10% EtOAc/hexanos para dar **159** (3,399 g, 96%) como un aceite. ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 7,75 (d, J = 8,30 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,30 Hz, 2H), 3,9 (dd, J = 9,65, 3,54 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 9,52, 5,37 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (dd, J = 14,7, 6,23 Hz, 1H), 2,19-2,14 (m, 1H), 2,10 (dd, J = 14,9, 6,35 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,31-1,17 (m, 3H), 1,08-0,81 (m, 2H), 0,79-0,76 (m, 6H); $[\alpha]_D$ = -10,1 (cl en $CHCl_3$).

Terc-butil éster del Ácido (3S,5R)-3-azidoemtil-5-metil-decanoico 160

El compuesto 159 (3,01 g, 7,05 mmol), azida de sodio (1,26 g, 19,40 mmol) y DMSO (12 mL) se combinaron y se calentaron a 60°C durante 3 horas. El EtOAc (100 mL) se agregó a la reacción y se filtró. Los sólidos se lavaron con EtOAc (20 mL), y el filtrado se evaporó. Se realizó una cromatografía del material crudo en sílica eluyendo con 5% EtOAc/hexanos para dar **160** como un aceite (1,86 g, 89%).

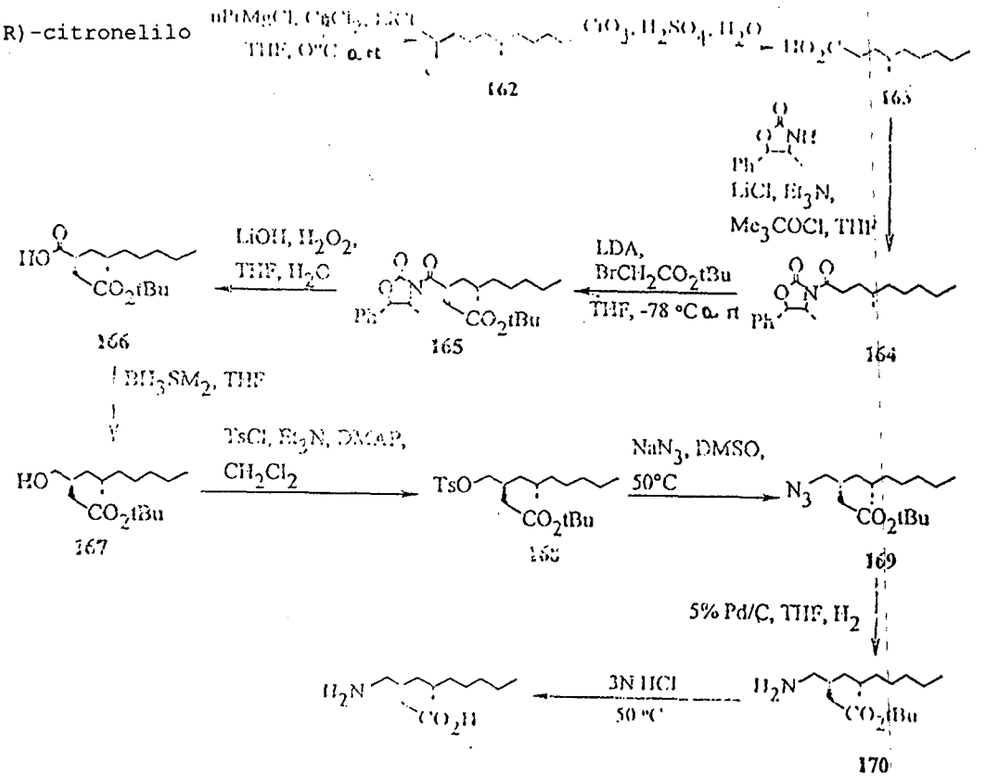
Terc-butil éster del Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-decanoico 161

Una solución del compuesto 160 (1,86 g, 6,25 mmol) en THF (50 mL9 se agitó sobre Pd/C 5% bajo hidrógeno y presión durante 8 horas con tres purgas de hidrógeno. El catalizador se filtró y el filtrado se evaporó. Se realizó una cromatografía del material crudo en sílica eluyendo con metanol para dar **161** como un aceite (1,21 g, 71%). ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 2,70 (dd, J = 12,9, 4,40 Hz, 1H), 2,54 (dd, J = 12,7, 6,59 Hz, 1H), 2,26 (dd, J = 14,5, 6,96 1H), 2,12 (dd, J = 14,5, 6,47 Hz, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,43 (s, 12H), 1,39-1,25 (m, 4H), 1,14-1,07 (m, 1H), 1,03-0,97 (m, 1H), 0,86-0,82 (m, 6H).

Ejemplo 15: ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-decanoico

El compuesto 161 (1,20 g, 4,44 mmol) se calentó a 50°C en HCl 3N (30 mL) durante 4 horas. El solvente se evaporó, y el aceite se lavó con tolueno, y se evaporó. El material crudo se pasó a través de una columna de intercambio iónico (Dowex 50WX8-100, fuertemente ácido) eluyendo con agua, luego NH_4OH 0,5N, Aislar el ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-decanoico como un sólido blanco (0,725 g, 75%): mp = 174-175°C; ^1H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 2,83 (dd, J = 12,69, 4,88 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 13,1, 7,45 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 6,59 Hz, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,28-1,20 (m, 1H), 1,19-1,09 (m, 2H), 0,99-0,91 (m, 2H), 0,66 (m, 6H); MS (APCI) m/z 215 (M^+, 10%), 174 (M^+-41, 100%]; $[\alpha]_D$ = -5,7 (cl .025 en H_2O).

Ejemplo 16: Síntesis del ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-decanoico



Ejemplo 16

(S)-2,6-Dimetil-undec-2-eno 162

El cloruro de nPropilmagnesio / solución de éter (2,0 M, 228 mL) se enfrió a -20°C bajo una atmósfera de N_2. LiCl (3,87 g, 91,25 mmol), $CuCl_2$ (6,13 g, 45,63 mmol), y THF destilado (456 mL) se combinaron y se agitaron durante 30 minutos. La solución Li_2CuCl_4 se agregó a través de una cánula al reactivo de Grignard, y la solución resultante se agitó durante 30 minutos a -20°C. El bromuro de (R)-(-)-citronelilo (50 g,

228,1 mmol) se disolvió en THF (60 mL) y se agregó gradualmente a la solución de Grignard. La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a -40°C y se templó con NH_4Cl (saturada, 200 mL) agregada gradualmente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter (3 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se evaporaron por rotación para dar un aceite. Se realizó una cromatografía del material crudo en sílica eluyendo con hexanos para dar **162** como un aceite incoloro (9,15 g, 22%). ^1H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 5,10-5,06 (m, 1H), 2,10-1,89 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,34-1,23 (m, 4H), 1,15-1,06 (m, 2H), 0,88-0,81 (m, 11H).

Ácido (S)-4-metilnonanoico 163

El compuesto **162** (7,97 g, 43,7 mmol) se disolvió en acetona (214 mL) y se enfrió a 0°C. Se agregó reactivo de Jones (CrO_3/H_2SO_4) (2,7 M, 95 mL) gradualmente, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se virtió en el agua/Na_2SO_4 (200 mL), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron por rotación para dar un aceite. Se realizón una cromatografía del aceite crudo en sílica eluyendo con hexanos para dar **163** como un aceite (5,56 g, 74%). ^1H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 2,40-

2,25 (m, 4H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,47-1,11 (m, 8H), 0,87-0,84 (m, 6H); MS (APCI) *m/z* 170,9 (M^{--}1,100%).

(4R,5S)-4-Metil-3-((S)-4-metil-nonanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona 164

Se usó un procedimiento similar al usado para preparar el compuesto **155** excepto que el ácido (S)-4-metilnonanoico **163** (5,56 g, 32,27 mmol) se usó como reactivo para dar **164** como un aceite (10,70 g, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 7,42-7,34 (m, 3H), 7,28 (d, J = 6,59 Hz, 2H), 5,64 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 4,74 (quint, J = 6,78 Hz, 1H), 2,94-2,85 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,39-1,22 (m, 7H), 0,90-0,84 (m, 8H).

Terc-butil éster del Ácido (3S,5S9-4-Metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-decanoico 165

Se usó un procedimiento similar al usado para preparar el compuesto **156** para dar **165** como un sólido (4,25 g, 61%). MS (APCI) *m/z* 446 (M^++1, 10%), 390 (M^+-55, 100%, -tBu).

4-terc-butil éster del Ácido (S)-2-((S)-2-Metil-heptil)-succínico 166

Se usó un procedimiento similar al usado para el compuesto **157** excepto que el éster **165** (8,42 g, 18,89 mmol) se usó como reactivo para dar **166** como un aceite (5,81 g). El material se

usó directamente en el siguiente paso. MS (APCI) *m/z* 285 (M 1, 100%).

Terc-butil éster del Ácido (3S,5S)-3-Hidroximetil-5-metil-decanoico 167

Se usó un procedimiento similar al usado para preparar el compuesto **158** excepto que el 4-terc-butil éster del ácido (S)-2-((S)-2-metil-heptil)-succínico **166** (5,78 g, 20,18 mmol) se usó como reactivo para dar **167** como un aceite (4,18 g, 76%). ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 3,64-3,58 (m, 1H), 3,84-3,42 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,26-1,18 (m, 8H), 1,11-1,04 (m, 2H), 0,87-0,83 (m, 6H); MS (APCI) *m/z* 217 (M^+-55,50%, -tBu).

Terc-butil éster del Ácido (3S,5S)-5-Metil-3-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-decanoico 168

Se usó un procedimiento similar al usado para preparar el compuesto **159** excepto que el terc-butil éster del ácido (3S,5S)-3-Hidroximetil-5-metil-decanoico **167** (4,164 g, 15,29 mmol) se usó como un reactivo para dar **168** como un aceite (4,17 g, 64%). ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 7,75 (d, *J* = 8,30 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,30 Hz, 2H), 3,97 (dd, *J* = 9,52, 4,15 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 9,52, 5,13 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28,

2,19-2,13 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,27-1,01 (m, 11H), 0,85 (t, *J* = 7,08 Hz 3H), 0,76 (d, *J* = 6,35 Hz, 3H).

Terc-butil éster del Ácido (3S,5S)-3-Azidometil-5-metil-decanoico 169

Se usó un procedimiento similar al usado para preparar el compuesto **160** excepto que el terc-butil éster del ácido (3S,5S)-5-metil-3-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-decanoico **168** (4,155 g, 9,74 mmol) se usó como reactivo para dar **169** como un aceite (2,77 g, 96%). MS (APCI) m/z 270 (M^+-27, 30%, $-N_2$), 214 (M^+-87, 100%), -tBu, $-N_2$).

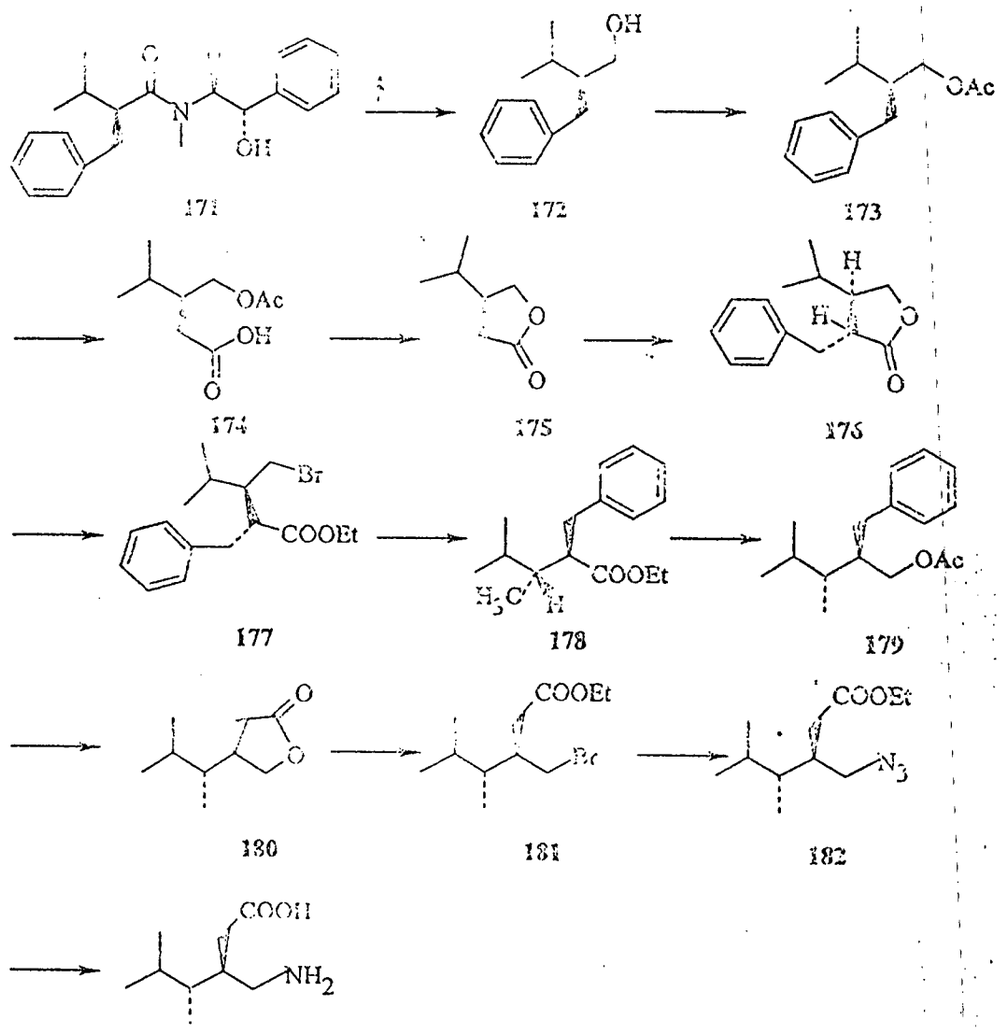
Terc-butil éster del Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-decanoico 170

Se usó un procedimiento similar al usado para preparar el compuesto **161** excepto que el terc-butil éster del ácido (3S,5S)-3-Azidometil-5-metil-decanoico **169** (2,50 g, 8,405 mmol) se usó como reactivo para dar **170** como un aceite (1,648 g, 72%). MS (APCI) *m/z* 272 (M^++1, 100%).

Ejemplo 14: ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-decanoico

Se usó un procedimiento similar al usado para preparar el Ejemplo 15 excepto que el (3S,5S)-3-(aminometil)-5-metildecanoico **170** (1,6 g, 6,00 mmol) se usó como un reactivo para dar el Ejemplo **16** como un sólido blanco (72%). MS (APCI) *m/z* 271 (M^++1, 100%). mp = 174-175°C; ^{1}H NMR (400 MHz; CD_3OD) δ 2,91 (dd, *J* = 21,9, 3,91 Hz, 1H), 2,83 (dd, *J* = 12,7, 7, 57 Hz, 1H), 2,43 (dd, *J* = 15,6, 3,17 Hz, 1H), 2,19 (dd, *J* = 15,6, 8,80 Hz, 1H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,38-1,27 (m, 7H), 1,78-1,03 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 6H), 0,66 (m, 6H); MS (APCI) *m/z* 216 (M^++1, 100%), 214 (M^{-1}, 100%), $[\alpha]_D$ = +21,4 (cl en MeOH).

Ejemplo 17: Síntesis del ácido (3R,4R)-3-Aminometil-4,5-dimetil-hexanoico



171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182

Ejemplo 17

(S)-2-Bencil-3-metil-butan-1-ol 172

Ref. *JACS* 1997;119:6510. Amida 171.

Procedimiento a gran escala para la síntesis del (S)-2-bencil-3-metil-butil éster del ácido acético 173 de 171

Se agregó n-butil litio (10 M en hexano, 100 mL, 1000 mmol, 3,9 equiv.) a una solución de diisopropilamina (108,9 g, 150,9 mL, 1076 mol, 4,20 equiv.) en THF (600 mL), a -78°C. la solución resultante se agitó durante 10 minutos y se calentó a 0°C, y se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 minutos. El complejo borano-amoníaco (31,65 g, 1,027 mmol, y 4,0 equiv) se agregó en una porción, y la suspensión se agitó a 0°C. Una solución de amida **171** (86 g, 256,41 mmol, 1 equiv.) en THF se agregó al hidruro frío a través de una cánula durante 3 minutos. La reacción se agitó a 23°C durante toda la noche, luego se enfrió a 0°C. El exceso de hidruro se templó mediante la adición lenta de HCl 3N (700 mL). La mezcla reactiva se diluyó con más HCl acuoso (3N, 200 mL), y solución salina y luego se extrajo con éter (4 x 15 mL). La solución de éter se concentró a un pequeño volumen, y se agregaron 200 mL de NaOH 2N, y se agitó a 23°C durante 2,5 horas. Se agregó más éter y las capas se separaron. La capa acuosa se saturó con sal y se extrajo con éter (3 x 200 mL). El orgánico combinado se lavó con solución salina y se secó en sulfato de sodio. Se realizó una cromatografía instantánea del residuo (éter de petróleo-25% éter-TEA) para dar alcohol **172**, 50 g. NMR ($CDCl_3$) δ 7,35-7,16 (m, 5H, C_6H_5), 3,55 (app. t, 2H, $-CH_2OH$), 2,71 (dd, 1H, $ArCH_2CH-$), 2,52 (dd, 1H, $ArCH_2CH$), 1,87 (m, 1H, CHCH(Me), 1,67 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 0,098 (d, 3H, CH_3) y 0,96 (d, 3H, CH_3).

Se guardó una muestra de 3,3 g para caracterización y el resto se acetiló inmediatamente (50 mL de trietilamina, 4,6 g de DMAP, 32 mL de anhídrido del ácido acético) durante toda la noche a temperatura ambiente. El resultado seguido por cromatografía sobre sílica gel eluyó con éter de petróleo y luego 10% de éter en éter de petróleo dio 62 g de **173**. NMR ($CDCl_3$) δ 7,30-7,14 (m, 5H, C_6H_5), 3,98 (m, 2H, $-CH_2OAc$), 2,71 (dd, 1H, $ArCH_2CH-$), 2,51 (dd, 1H, $ArCH_2CH$), 1,99 (s, 3H, $CH_3C=O$), 1,82 (m, 1H, CHCH(Me) y $CH(Me)_2$), 0,97 (d, 3H, CH_3) y 0,95 (d, 3H, CH_3).

Ácido (S)-acetoximetil-4-metil-pentanoico 174 y (S)-4-Isopropil-dihidro-furan-2-ona 175

El acetato **173** (15 g, 68,18 mmol) se disolvió en CH_3CN (150 mL), tetracloruro de sodio (150 mL) y agua grado HPLC (300 mL) y se agitó. Se agregó periodato de sodio (262,50 g, 1220 mmol) seguido de cloruro de rutenio (650 mg, 3,136 mmol). Después de la agitación durante toda la noche se diluyó con éter y agua, y se filtró a través de un filtro de Celite. La porción orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter. Después de secar sobre sulfato de magnesio el solvente se evaporó. Se agregó carbonato de potasio (42 g) al residuo y se dejó bajo reflujo durante toda la noche en metanol (250 mL)

y se enfrió a temperatura ambiente. Después de la evaporación, se agregó agua para disolver el sólido, y se agregó HCl concentrado para llevar el pH a 2. Se agregó cloroformo y se extrajo durante la noche. La fase orgánica se separó, y la acuosa se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, evaporaron, y el producto se purificó en una columna de sílica gel y el compuesto fue eluido con 20% de éter en cloruro de metileno. Las fracciones fueron monitoreadas por tlc, y se detectaron manchas con solución I_2/KI. Las fracciones se combinaron para dar 4,6 g de lactona **175**. NMR ($CDCl_3$) δ 4,38 (dd, 1H, CH_aH_bO), 3,93 (app. t, 1H, CH_aH_bO), 2,54 (dd, 1H, $CH_cH_dC{=}O$), 2,23 (m, 2H, CHCH(Me) y $CH_cH_dC{=}O$), 1,60 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 0,92 (d, 3H, CH_3) y 0,85 (d, 3H, CH_3).

(3R,4R)-3-Bencil-4-isopropil-dihidro-furan-2-ona 176

Se agregó litio bis(trimetilsili)amida (solución 1,0 M en THF, 92 mL, 92 mmol) en 3-5 minutos en una solución de (S)-β-(2-propil)-γ-butirolactona **175** (11,68 g, 91,25 mmol) en 100 mL de THF seco a -78°C bajo atmósfera de argón. Se agitó durante 1 hora y se agregó rápidamente una solución de ioduro de bencilo (21,87 g, 100,37 mmol) en THF seco. La agitación continuó durante 1,5 horas y se templó a -78°C mediante la adición de una solución salina seguida de acetato de etilo. La

fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo con éter. La cromatografía sobre sílica gel primero eluyó con cloruro de metilo 5% en éter de petróleo, y finalmente con 10% de éter en éter de petróleo, dio el compuesto deseado. 11,6 g, 58%. NMR ($CDCl_3$) δ 7,19 (m, 5H, C_6H_5), 4,02 (app. t, 1H, CH_aH_bO), 3,87 (dd, 1H, CH_cH_dO), 2,98 (2H, $ArCH_2$), 2,57 (q, 1H, BnCHC=O), 2,05 (m, 1H, $CHCH(Me)_2$, 1,55 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 0,81 (d, 3H, CH_3) y 0,72 (d, 3H, CH_3).

Etil éster del Ácido (2R,3R)-2-Bencil-3-bromometil-4-metil-pentanoico 177

La lactona **176** (6,5 g, 29,8 mmol) se disolvió en etanol abs. (80 mL) y se enfrió en baño de hielo. El HBr anhidro se burbujeó a través de la solución durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche manteniendo al mismo tiempo la reacción bajo atmósfera seca. Se virtió en mezcla de fría de hielo de éter de petróleo y solución salina. La fase orgánica se separó, y la acuosa se extrajo con éter de petróleo. La solución orgánica combinada se lavó repetidamente con agua fría y se secó. El solvente se removió al vacío para dar el compuesto crudo 7,0 g. NMR ($CDCl_3$) δ 7,27 (m, 5H, C_6H_5), 4,02 (m, 2H, CH_3CH_2O), 3,70 (dd, 1H, CH_aH_bBr), 3,55 (dd, 1H, CH_aH_bBr), 2,97 (m, 2H, $ArCH_2$), 2,83 (q, 1H, BnCHC=O), 2,11 (m,

1H, $CHCH(Me)_2$, 1,97 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 1,10 (t, 3H, CH_3CH_2O), 0,96 (d, 3H, CH_3) y 0,93 (d, 3H, CH_3).

Etil éster del Ácido (2R,3R)-2-Bencil-3,4-dimetil-pentanoico 178

El bromoéster **177** (7,25 g, aproximadamente 80% puro), en etanol (100 mL) con trietilamina (3,2 mL) se hidrogenó durante toda la noche en presencia de Pd/C al 20% (1,0 g). Se filtró a través de un filtro de Celite, el bloque se lavó con etanol. El solvente se evaporó, y el residuo se recogió en éter, sobre el que el sólido ($Et_3N.HCl$) se separó. El sólido se removió mediante filtración. El filtrado se concentró, y el procedimiento se repitió para eliminar toda la sal de clorhidrato. Se realizó una cromatografía del producto sobre una columna de sílica gel que se eluyó para dar el compuesto debrominado deseado 3,35 g. NMR ($CDCl_3$) δ 7,21 (m, 5H, C_6H_5), 3,95 (m, 2H, CH_3CH_2O), 2,85 (m, 2H, $ArCH_2$), 2,64 (q, 1H, BnCHC=O), 1,85 (m, 1H, $CHCH(Me)_2$, 1,62 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 1,05 (t, 3H, CH_3CH_2O), 0,95 (d, 3H, CH_3) 0,84 (d, 3H, CH_3) y 0,82 (d, 3H, CH_3). MS dio 290 ($M+CH_3CN$), 249 (M + [ilegible]), otros a 203. Otra elución con éter dio lactona (2,25 g) que se trajo del paso anterior.

(2R,3R)-2-bencil-3,4-dimetil-pentil-éster del Ácido acético 179

El etil éster **178** (3,20 g, 12,85 mmol) se disolvió en éter anhidro y se enfrió en un baño de hielo bajo atmósfera inerte. Se agregó hidruro de aluminio y litio (500 mg, 13,15 mmol), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El LAH en exceso se destruyó mediante la adición cuidadosa de acetato de etilo mientras la reacción se agitaba en un baño de hielo. Se agregó sulfato de sodio saturado cuidadosamente para coagular la alúmina que se separó a temperatura ambiente como un precipitado blanco. La mezcla reactiva se diluyó con cloruro de metileno, y se agregó sulfato de sodio anhidro para secar la mezcla. Después de la filtración la solución se concentró para dar un aceite de 3,0 g.

El material (3,0 g) se disolvió en diclorometano (30 mL) y se agregaron trietilamina (2,5 mL), DMAP (200 mg) y anhídrido acético (1,5 mL). Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se diluyó con éter. La solución de éter se lavó con agua, HCl 1N, bicarbonato de sodio saturado, solución salina y se secó. La solución se cocentró al vacío para dar el compuesto acetoxi **179** 3,16 g. NMR ($CDCl_3$) δ 7,19 (m, 5H, C_6H_5), 4,03 (m, 2H, CH_3CH_2O), 2,69 (m, 2H, $ArCH_2$), 2,09 (m, 1H,

BnCHC=O), 2,02 (s, 3H, $CH_3C=O$), 1,68 (m, 1H, $CH_3CHCH(Me)_2$, 1,23 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 0,87 (d, 3H, CH_3), 0,84 (d, 3H, CH_3) y 0,81 (d, 3H, CH_3).

(R)-4-((R)1,2-Dimetil-propil)-dihidro-furan-2-ona 180

A una solución del compuesto aromático **179** (5,0 g, 20,16 mmol) en acetonitrilo grado HPLC (60 mL), tetracloruro de carbono (60 mL), y agua (120 mL) se agregó periodato de sodio (86,24 g, 403,32 mmol, 20 equiv.), seguido de $RuCl_3$ (414 mg, 10 mol %). La mezcla se agitó vigorosamente durante toda la noche a temperatura ambiente, y se diluyó con cloruro de metileno (400 mL). La mezcla se filtró a través de un filtro de Celite para remover el precipitado sólido. La porción orgánica se separó, y la acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Depués de que las porciones orgánicas combinadas se concentraron, el residuo se disolvió en éter y se aplicó a una columna de Florisil. El compuesto fue eluido con metanol al 3% en éter, se evaporó hasta una pasta que se disolvió en metanol (100 mL). Se agregó carbonato de potasio (8,0 g), y la mezcla estuvo bajo reflujo durante 6 horas. El solvente se evaporó, y el residuo sólido se disolvió en agua. El pH se ajustó a 2 mediante la adición cuidadosa de HCl concentrado mientras se enfriaba en agua helada y se agitó. Se agregó cloroformo (200 mL) a la solución y se agitó como tal durante toda la noche a

temperatura ambiente. La fase orgánica se separó, y la porción acuosa se extrajo con cloroformo. Después del secado, el solvente se evaporó para dar la lactona **180** 5,0 g. NMR ($CDCl_3$) δ 4,36 (app. t, 1H, CH_aH_bO), 3,85 (app. t, 1H, CH_aH_bO), 2,46 (m, 2H, $CH_cH_cC{=}O$), 2,13 (m, 2H, $CHCH_2C{=}O$), 1,60 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 1,35 (m, 1H, $CH_3CHCH(Me)_2$), 0,86 (d, 3H, CH_3) y 0,72 (t, 3H, CH_3).

Etil éster del Ácido (3R,4R)-3-Bromometil-4,5-dimetil-hexanoico 181

La lactona **180** (5,0 g) se disolvió en etanol absoluto (25 mL) y se fluyó con argón. Mientras se enfriaba en un baño de agua helada, el gas HBr anhidro se burbujeó a través de la mezcla durante 45 minutos y se dejó reposar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se virtió en hielo-agua salada con hexano. El extracto orgánico combinado se secó y evaporó. La cromatografía instantánea con éter al 10% en éter de petróleo en una columna de sílica gel dio el bromoéster **181** 3,54 g. NMR ($CDCl_3$) δ 4,14 (q, 2H, CH_3H_2O), 3,60 (dd, 1H, CH_aH_bBr), 3,41 (dd, 1H, CH_cH_bBr), 2,54 (dd, 1H, $CH_aH_bC{=}O$), 2,44 (dd, 1H, $CH_aH_bC{=}O$), 2,22 (m, 1H, $0{=}CCH_2CHCH_2Br$), 1,67 (m, 1H, $CHCH_3CH(Me)_2$, 1,37 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 1,26 (t, 3H,

CH_3CH_2O), 0,94 (d, 3H, $CHCH_3CH(Me)_2$, 0,81 (d, 3H, $((CH_3)_2)CHCH_3CH$), y 0,79 (d, 3H, $((CH_3)_2)CHCH_3CH$).

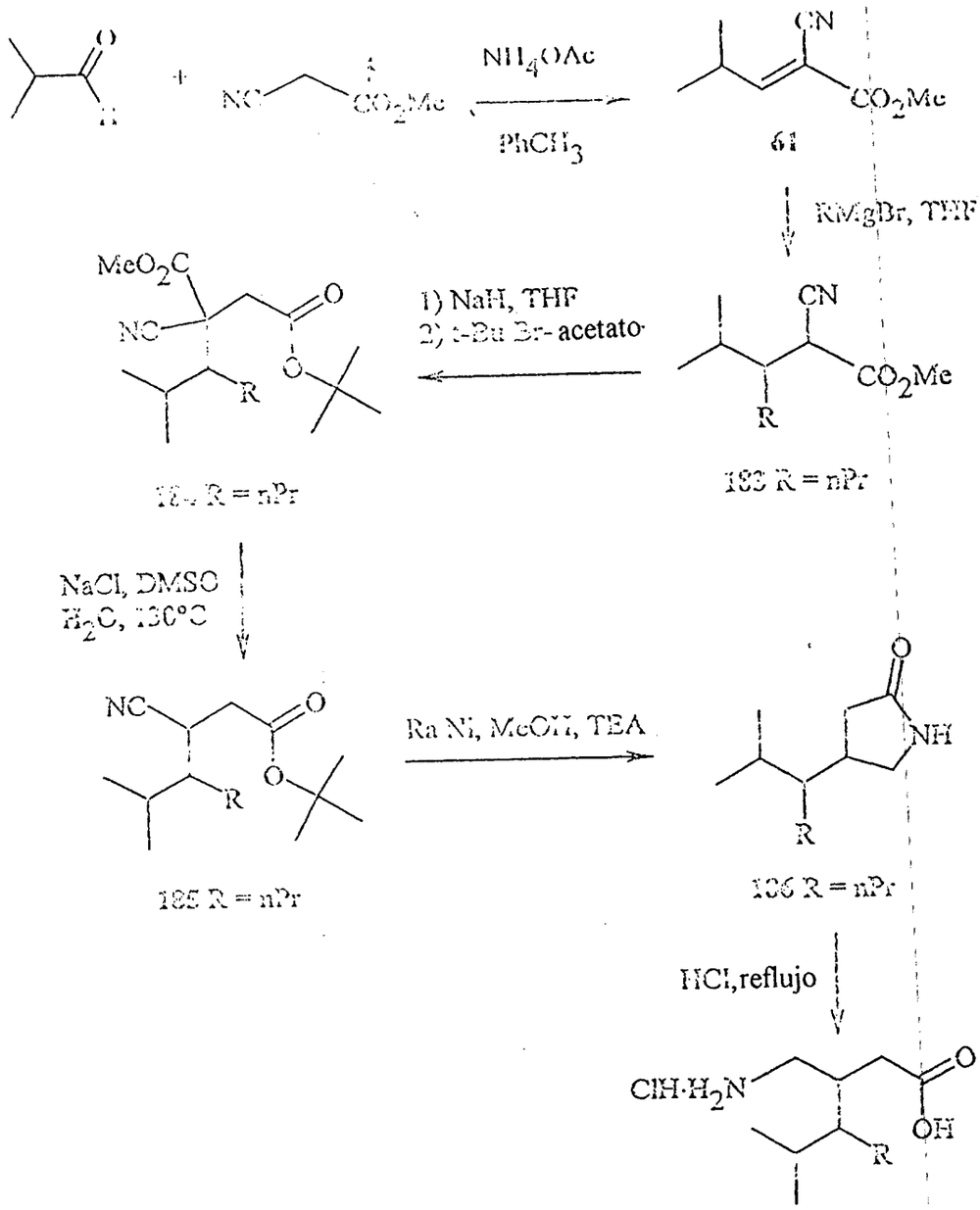
Etil éster Ácido (3R,4R)-3-Azidometil-4,5-dimetil-hexanoico 182 y Ejemplo 17: ácido (3R,4R)-3-Aminometil-4,5-dimetil-hexanoico

El bromoéster **181** (3,54 g, 13,34 mmol), la azida de sodio (1,04 g, 16,13 mmol) en DMF anhidro (8,0 mL9 se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregaron agua (16 mL) y hexano, la porción orgánica se separó, y la porción acuosa se extrajo con hexano. Se secó y evaporó para dar azido éster 3,0 g. NMR ($CDCl_3$) δ 4,14 (q, 2H, CH_3H_2O), 3,48 (dd, 1H, $CH_aH_bN_3$), 3,21 (dd, 1H, $CH_cH_bN_3$), 2,34 (m 2H, $CH_aH_bC=O$), 2,20 (m, 1H, $O=CCH_2CHCH_2N_3$), 1,60 (m, 1H, $CHCH_3CH(Me)_2$. El compuesto se sometió a hidrogenación (HPL, 66480 x 100). El hidrogenado crudo se disolvió en HCl 6N y estuvo bajo reflujo durante toda la noche. El solvente se evaporó al vacío, el residuo se convirtió en azeótropo con tolueno. El crudo se purificó aún más cargando en una cromatrografía de columna de intercambio iónico (Dowex 50Wb x 8-100), se lavó hasta eluyente neutro con agua grado HPLC seguido por la elución del compuesto con solución de NH_4OH 0,5 N. La cristalización del producto del metanol dio 720 mg. NMR (CD_3OD) δ 3,0 (dd, 1H, $CH_aH_bNH_2$), 2,82 (dd, 1H, CH_cH_b NH_2), 2,52 (dd, 1H, $CH_aH_bC=O$), 2,40 (dd, 1H,

$CH_aH_bC=O$), 2,07 (m, 1H, $0=CCH_2CHCH_2$ NH_2), 1,67 (m, 1H, $CHCH_3CH(Me)_2$, 1,35 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 0,97 (d, 3H, $CHCH_3CH(Me)_2$, 0,88 (d, 3H, $((CH_3)_2)CHCH_3CH$), y 0,83 (d, 3H, $((CH_3)_2)CHCH_3CH$). $[\alpha]_D$ -5,3 (c, MeOH, 1,9 mg/mL). Análisis Calculado para $C_9H_{19}NO_2$:C 62,39, H, 11,05, N 8,08. Hallado C 62,01, H 11,35, N 7,88.

MS mostró iones a 215 (M + CH_3CN), 197 (M + Na^+). El análisis del derivado por HPLC de fase reversa, Hypersil BDS C_{18} de 5 micrones y fase móvil 50/50 CH_3CN con contenido de agua 0,1% TFA dio 99,93% de pureza en el tiempo de retención de 8,21 minutos.

Ejemplos 18-20: Síntesis del ácido 3-Aminometil-4-isopropil-heptanoico



Ejemplo 18 R = nPr

Ejemplo 19 R = nBu

Ejemplo 20 R = Et

Metil éster del Ácido 2-Ciano-4-metil-2-pentenoico 61

Una solución de isobutitaldehíco (30,0 g, 416 mmol), metil-ciano.acetato (20,6 g, 208 mmol), hidróxido de amonio (3,2 g, 41,6 mmol) y ácido acético (5,0 g, 83,2 mmol) en 500 mL de tolueno se calentó bajo reflujo bajo un tubo Dean-Stark durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con $NaHSO_3$ (3 x 100 mL), $NaHCO_3$ (3 x 100 mL), y 100 ml de solución salina. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, y el solvente se evaporó. El aceite remanente se destiló bajo alto vacío (0,5 mm Hg, B.P. = 115-120°C) para dar 28,8 g de metil éster del ácido 2-ciano-4-metil-2-pentenoico 61 como un aceite (90% de rendimiento).

Metil éster del Ácido 2-ciano-3-isopropil-hexanoico 183

Una solución de 2,0 M de cloruro de propil magnesio en Et_2O (9,8 mL, 19,6 mmol) se agregó a una solución de ácido 2-ciano-4-metil-2-pentenoico (3,0 g, 19,6 mmol) en 50 mL de THF que se enfrió en IPA /baño de hielo seco a -40°C bajo argón. La solución se agitó durante 4 horas, y la reacción se templó mediante la adición de 50 mL de KH_2PO_4. El THF se evaporó, y se realizó una cromatografía del aceite remanente bajo presión media sobre sílica gel con 50% CH_2Cl_2/hexano. Rendimiento = 1,9 g (50%) de metil éster del ácido 2-ciano-3-isopropil-hexanoico como un aceite.

4-*terc*-butil éster 1-metil éster del Ácido 2-ciano-2-(1-isopropil-butil)-succínico 184

Se agregó una solución de metil éster del ácido 2-ciano-3-isopropil-hexanoico (1,9 g, 9,6 mmol) en 10 mL de THF a una suspensión de NaH (lavado con hexano, 0,23 g, 9,6 mmol) en 20 mL de THF que se enfrió en un baño de agua helada bajo argón. La solución se agitó durante 10 minutos, y se agregó t-butil bromoacetato (2,1 g, 10,6 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente. Después de 12 horas, la reacción se templó mediante la adición de 50 mL de KH_2PO_4 saturado y el THF se evaporó. El producto orgánico se extrajo en Et_2O (3 x 50 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$. El solvente se evaporó, y se realizó una cromatografía del aceite restante bajo presión media sobre sílica gel en 25% hexano/CH_2Cl_2. Rendimiento del 4-*terc*-butil éster 1-metil-éster del ácido 2-ciano-2-(1-isopropil-butil)-succínico = 1,3 g (42%) como un aceite.

t-butil éster Ácido 3-ciano-4-isopropil-heptanoico 185

Una mezcla de 4-*terc*-butil éster 1-metil éster del ácido 2-ciano-2-(1-isopropil-butil)-succínico (1,3 g, 4,2 mmol), NaCl (0,25 g, 4,2 mmol), y H_2O (0,15 g, 8,3 mmol) en 25 mL de DMSO se calentó a 130°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 100 mL de solución

salina. Los productos orgánicos se extrajeron en Et_2O (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con 50 mL de H_2O y 50 mL de solución salina. El secado sobre Na_2SO_4 y la evaporación del solvente da 0,8 g (rendimiento del 75%) de t-butil éster del ácido 3-ciano-4-isopropil-heptanoico como un aceite.

4-(1-Isopropil-butil)-2-pirrolidona 186

El t-butil éster del ácido 3-ciano-4-isopropil-heptanoico (0,8 g, 3,2 mmol) se redujo bajo 50 psi de H_2 en MeOH con contenido de TEA y Ra Ni. Cuando la cantidad teórica de H_2 se recolecta, el catalizador se remueve por filtración, y el solvente se evapora para dar 0,6 g (rendimiento de 100%) de 4-(1-isopropil-butil)-2-pirrolidona como un aceite.

Ejemplo 18: ácido 3-Aminometil-4-isopropil-heptanoico

La 4-(1-Isopropil-butil)-2-pirrolidona (0,6 g, 2,3 mmol) se calentó a reflujo en 50 mL de HCl 6,0 M durante 12 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó, y el sólido remanente se recristalizó de MeOH/EtOAc. Rendimiento 0,035 g (rendimiento 6%) de ácido 3-aminometil-4-isopropil-heptanoico como una sal HCl, mp 160-170°C. ^1H NMR (CD_3OD) δ 0,9 (m, 9H),

1,30 (m, 5H), 1,78 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,95 (m, 2H). MS (APCI, CH_3CN, H_2O) 201 (M^+, 100%).

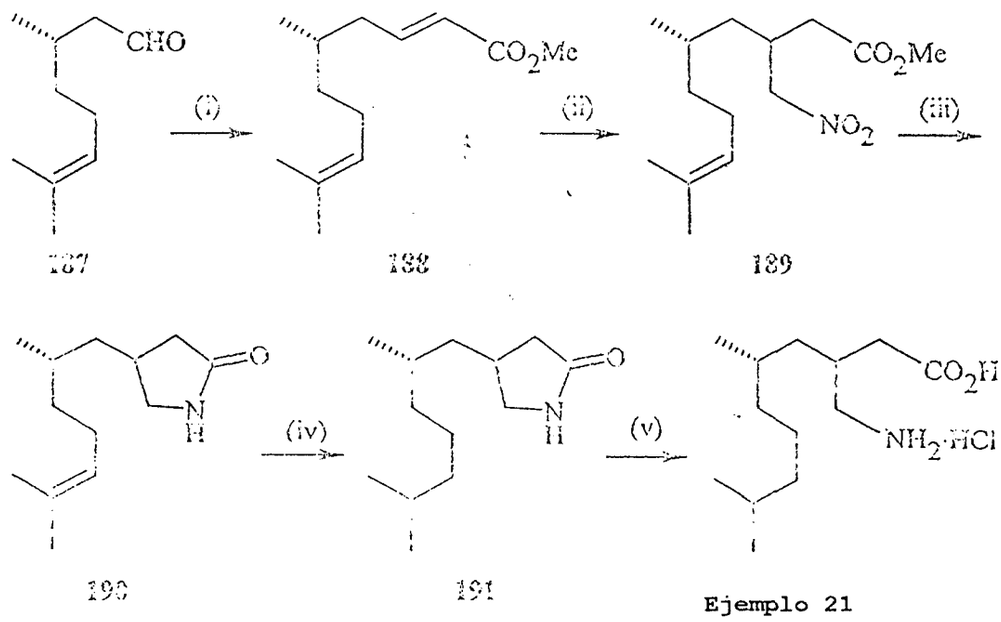
Ejemplo 19: ácido 3-Aminometil-4-isopropil-octanoico

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18. Rendimiento = 0,13 g (15%) de ácido 3-aminometil-4-isopropil-octanoico. mp = 160-170°C. ^1H NMR (CD_3OD) δ 0,9 (m, 9H), 1,30 (m, 7H), 1,78 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,95 (m, 2H). MS (APCI, CH_3CN, H_2O) 198 (M-17, 100%), 216 (M^+, 50%).

Ejemplo 20: ácido 3-Aminometil-4-isopropil-hexanoico

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18. Rendimiento = 0,11 g (42%) de ácido 3-aminometil-4-isopropil-hexanoico. mp = 170-180°C . ^1H NMR (CD_3OD) δ 0,9 (m, 9H), 1,18 (m, 1H), 1,39 (m, 3H), 1,78 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,95 (m, 2H). MS (APCI, CH_3CN, H_2O) 188 (M^+, 100%).

Ejemplo 21



Ejemplo 21

(i) $MeO_2CCH=PPh_3$, THF, 40°C; (ii) $MeNO_2$, DBU; (iii) níquel Raney, H_2, MeOH; (iv) Pd-C, MeOH, H_2; (v) HCl 6N.

Síntesis del éster insaturado 188

El (S)-(-)-citronelal **187** (2,0 mL, 11,03 mmol) se agitó a 40°C en tetrahidrofurano seco (30 mL) con acetato de metil trifenilfosforanilideno (3,69 g, 11,03 mmol). Después de 8 horas la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El solvente se removió al vacío y el residuo se agitó con n-pentano (50 mL). Después de 1 hora el sólido se removió por filtración y el solvente se removió al vacío para dar un aceite que se puirificó por cromatografía instantánea (sílica, acetato de etilo:heptano 1:9) para dar

2,05 g (88%) de **188** como un aceite límpido. ^{1}H NMR (400 MHz) ($CDCl_3$) δ 0,90 (3H, d, J = 6 Hz); 1,12-1,40 (2H, m); 1,60 (3H, s); 1,62 (1H, m); 1,68 (3H, s); 2,01 (3H, m); 2,21 (1H, m); 3,73 (3H, s); 5,08 (1H, m); 5,82 (1H, d, J = 16 Hz); 6,94 (1H, m). MS (Cl^+) (m/z): 211 (MH^+, 75%). 179 (78%). 151 (100%). IR (película delgada) (cm^{-1}) v: 1271, 1436, 1728, 2917.

Síntesis del nitroéster 189

El éster **188** (2,02 g, 9,6 mmol) se disolvió en nitrometano (25 mL) con 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (1,44 mL, 9,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 23 horas la mezcla se diluyó con éter dietílico (150 mL) y se lavó con agua (50 mL) y luego HCl 2N (50 mL). La fase orgánica se recolectó, se secó con ($MgSO_4$) y el solvente se removió al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (sílica, acetato de etilo:heptano 3:7) para dar 2,26 g (87%) de **189** como un aceite límpido. Observar que este y todos los compuestos subsiguientes son mezclas equimolares de 2 diastereoisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz) ($CDCl_3$) δ 0,90 (2 x 3H, cada d, J = 6 Hz); 1,09-1,58 (10H, m); 1,602 (6H, s); 1,685 (6H, s); 1,94 (4H, m); 2,42 (4H, m); 2,66 (2H, m); 3,70 (6H, s); 4,42 (4H, m); 5,07 (2H, m).
MS (Cl^+) (m/z): 272 (MH^+, 90%), 240 (100%), 151 (100%).
IR (película delgada) (cm^{-1}) v: 1554, 1739, 2918.

Síntesis de la lactama 191

El nitroéster **189** (2,09 g, 7,7 mmol) se disolvió en metanol (75 mL) y se agitó sobre níquel Raney (catalítico, prelavado con agua y luego con metanol) bajo una atmósfera de gas hidrógeno (39 psi) a 35°C. Después de 17 horas la mezcla se filtró a través de Celite. El solvente se removió al vacío para dar un aceite. ^{1}H NMR mostró que había una reducción parcial del enlace doble de modo que esto se llevó a cabo sin purificación adicional. Una muestra de este producto parcialmente reducido (440 mg, 2,1 mmol) se disolvió en metanol (40 mL) y se agitó sobre Pd-C 5% bajo una atmósfera de gas nitrógeno. Después de 18 horas el catalizador se removió por filtración a través del Celite para obtener 442 mg (99% del material parcial reducido) como un aceite límpido que no necesitó purificación. Observar que este y todos los compuestos subsiguientes son mezclas equimolares de 2 diastereoisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz) ($CDCl_3$) δ: 0,88 (18H, m); 1,04-1,58 (20H, m); 1,96 (2H, m); 2,40 (2H, m); 2,58 (2H, m); 2,98 (2H, m); (3,45 (2H, m), 5,82 (2H, Br s).

MS (Cl^+) (m/z): 212 (MH^+, 100%).

Síntesis del Ejemplo 21

La lactama 191 (248 mg, 2,0 mmol) se calentó a reflujo en HCl 6N (20 mL). Después de 5 horas la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó ocon diclorometano (2 x 10 mL). La fase acuosa se recolectó y el solvente se removió al vacío. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y se secó en frío para dar 382 mg (71%) del Ejemplo 34 como un sólido blanco.Observar que este compuesto es una mezcla equimolar de 2 diastereoisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz) (d_6-DMSO) δ 0,82 (18H, m); 0,95-1,55 (20H, m); 2,05-2,45 (6H, m); 2,75 (4H, m); 7,98 (6H, Br s).

MS (Cl^+) (m/z): 230 ([MH-HCl]$^+$, 90%), 212 (100%).

Microanálisis: Calculado para $C_{13}H_{28}NO_2Cl$:

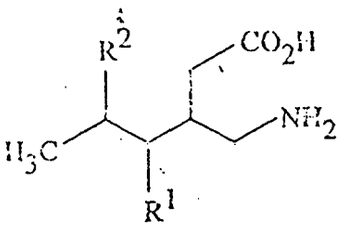
C 58,74; H 10,62; N 5,27.

Hallado: C 58,46; H 10,50; N 5,33

Para un especialista en el arte, el uso de (R)-(+)-citronelal daría compuestos de estereoquímica-C5 opuesta al Ejemplo 21.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la Fórmula 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,

alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

-alquilcicloalquilo,

-alquilalcoxi,

-alquil OH,

-alquilfenilo,

-alquilfenoxi,

-fenilo o fenilo sustituido; y

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

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

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;

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

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-heptanoico.

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

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-octanoico.

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

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-nonanoico.

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

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-decanoico.

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

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-undecanoico.

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

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-dodecanoico.

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

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5,9-dimetil-decanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5,7-dimetil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5,10-dimetil-undecanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5,8-dimetil-nonanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-6-ciclopropil-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-6-ciclobutil-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-6-ciclopentil-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-6-ciclohexil-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-ciclopropil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-ciclobutil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-ciclopentil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-ciclohexil-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8-ciclopropil-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8-ciclobutil-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8-ciclopentil-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8-ciclohexil-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-fluoro-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-fluoro-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8-fluoro-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-9-fluoro-5-metil-nonanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7,7,7-trifluoro-5-metil-heptanoico;

y

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8,8,8-trifluoro-5-metil-octanoico;

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

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-8-hidroxi-5-metil-octanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-etoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-propoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-isopropoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-terc-butoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-fluorometoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(2-fluoro-etoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-fenoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(4-cloro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(3-cloro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(2-cloro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(4-fluoro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(3-fluoro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(2-fluoro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(4-metoxi-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(3-metoxi-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(2-metoxi-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(4-nitro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(3-nitro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-(2-nitro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-hidroxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-metoxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-etoxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-6-propoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-isopropoxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-terc-butoxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-fluorometoxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-fluoro-etoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-6-(3,3,3,-trifluoro-propoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-6-fenoxi-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(4-cloro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(3-cloro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-cloro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(4-fluoro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(3-fluoro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-fluoro-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(4-metoxi-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(3-metoxi-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-metoxi-fenoxi)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil 6-(4-trifluorometil-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil 6-(3-trifluorometil-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil 6-(2-trifluorometil-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil 6-(4-nitro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil 6-(3-nitro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil 6-(2-nitro-fenoxi)-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-benziloxi-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-hidroxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-metoxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-etoxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-propoxi-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-isopropoxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-terc-butoxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-fluorometoxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(2-fluoro-etoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-benziloxi-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-fenoxi-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(4-cloro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(3-cloro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(2-cloro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(4-fluoro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(3-fluoro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(2-fluoro-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(4-metoxi-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(3-metoxi-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-7-(2-metoxi-fenoxi)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(3-trifluorometil-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(2-trifluorometil-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(4-nitro-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(3-nitro-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-7-(2-nitro-fenoxi)-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-6-fenil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(4-cloro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-cloro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(3-metoxi-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-metoxi-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(4-fluoro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(3-fluoro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-6-(2-fluoro-fenil)-5-metil-hexanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-7-fenil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(4-cloro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(3-cloro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(2-cloro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(4-metoxi-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(3-metoxi-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(2-metoxi-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(4-fluoro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(3-fluoro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-7-(2-fluoro-fenil)-5-metil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-hept-6-enoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-oct-7-enoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-non-8-enoico;

Ácido (E)-(3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-oct-6-enoico;

Ácido (Z)-(3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-oct-6-enoico;

Ácido (Z)-(3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-non-6-enoico;

Ácido (E)-(3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-non-6-enoico;

Ácido (E)-(3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-non-7-enoico;

Ácido (Z)-(3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-non-7-enoico;

Ácido (Z)-(3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-dec-7-enoico;

Ácido (E)-(3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-undec-7-enoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5,6,6-trimetil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5,6-dimetil-heptanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-ciclopropil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-ciclobutil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-ciclopentil-hexanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-ciclohexil-hexanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-8-fenil-octanoico;

Ácido (3S,5S)-3-Aminometil-5-metil-6-fenil-hexanoico;

Ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-7-fenil-heptanoico;

Ácido (3R,4R,5R)-3-Aminometil-4,5-dimetil-heptanoico; y

Ácido (3R,4R,5R)-3-Aminometil-4,5-dimetil-octanoico.

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

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. Un método para tratar la ansiedad 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

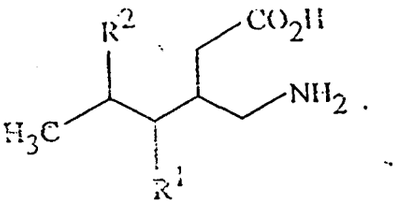
24. Un método para tratar trastornos del sueño que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a un mamífero que necesita dicho tratamiento.

25. Un método para tratar IBS y/o daño gástrico 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.

800
2007

RESUMEN

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

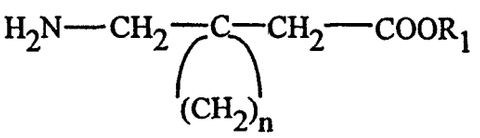


Los compuestos son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de epilepsia, ataques de desmayo, hipoquinesia, trastornos craneanos, trastornos neurodegenerativos, depresión, ansiedad, pánico, dolor, trastornos neuropatológicos, artritis, trastornos del sueño, IBS, y daño gástrico. Los métodos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

MONO- AND DISUBSTITUTED 3-PROPYL GAMMA-AMINOBUTYRIC ACIDS

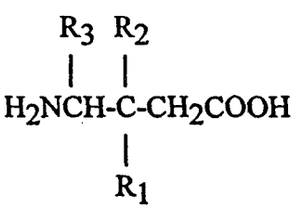
BACKGROUND OF THE INVENTION

Compounds of formula



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.

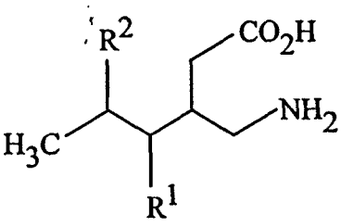
Compounds of formula



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.

SUMMARY OF THE INVENTION

The compounds of the instant invention are those of Formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

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

R^2 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,

alkoxy of from 1 to 6 carbon atoms,

- alkylcycloalkyl,
- alkylalkoxy,
- alkyl OH
- alkylphenyl,
- alkylphenoxy,
- phenyl or substituted phenyl; and

R^1 is straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbon atoms or phenyl when R^2 is methyl.

Preferred compounds are those of Formula I wherein R^1 is hydrogen, and R^2 is alkyl.

Other preferred compounds are those of Formula I wherein R^1 is methyl, and R^2 is alkyl.

Still other preferred compounds are those of Formula I wherein R^1 is methyl, and R^2 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;
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.

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;
(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.

Other preferred compounds are selected from
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methoxy-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-ethoxy-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-propoxy-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-isopropoxy-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-*tert*-butoxy-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-fluoromethoxy-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(2-fluoro-ethoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-phenoxy-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(4-chloro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(3-chloro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(2-chloro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(4-fluoro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(3-fluoro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(2-fluoro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(4-methoxy-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(3-methoxy-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(2-methoxy-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(4-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(3-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(2-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-hydroxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-methoxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-ethoxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-propoxy-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-isopropoxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-*tert*-butoxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-fluoromethoxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-fluoro-ethoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-phenoxy-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-chloro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-chloro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-chloro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-fluoro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-fluoro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-fluoro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-methoxy-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-methoxy-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-methoxy-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(2-trifluoromethyl-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(4-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(3-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(2-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-benzyloxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-hydroxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-methoxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-ethoxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-propoxy-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-isopropoxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-*tert*-butoxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-fluoromethoxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(2-fluoro-ethoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-benzyloxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-phenoxy-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(4-chloro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(3-chloro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(2-chloro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(4-fluoro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(3-fluoro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(2-fluoro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(4-methoxy-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(3- methoxy -phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(2- methoxy -phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(2-trifluoromethyl-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(4-nitro-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(3-nitro-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(2-nitro-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-phenyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-chloro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-chloro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-phenyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(4-chloro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(2-chloro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-oct-7-enoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-8-enoic acid;

(E)-(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-oct-6-enoic acid;
(Z)-(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-oct-6-enoic acid;
(Z)-(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-6-enoic acid;
(E)-(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-6-enoic acid;
(E)-(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-7-enoic acid;
(Z)-(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-7-enoic acid;
(Z)-(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-dec-7-enoic acid;
(E)-(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-undec-7-enoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5,6, 6-trimethyl-heptanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5,6-dimethyl-heptanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-cyclopropyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-cyclobutyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-cyclopentyl-hexanoic acid; and
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-cyclohexyl-hexanoic acid.

Still other more preferred compounds are:
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-decanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-undecanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-dodecanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5,9-dimethyl-decanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5,7-dimethyl-octanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5,8-dimethyl-nonanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-6-cyclopropyl-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-6-cyclobutyl-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-6-cyclopentyl-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-6-cyclohexyl-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-cyclopropyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-cyclobutyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-cyclopentyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-cyclohexyl-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-cyclopropyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-cyclobutyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-cyclopentyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-cyclohexyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-fluoro-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-fluoro-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-fluoro-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-9-fluoro-5-methyl-nonanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-7,7,7-trifluoro-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-8,8,8-trifluoro-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-8-phenyl-octanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-phenyl-hexanoic acid; and
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-phenyl-heptanoic 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, arthritis, sleep disorders, irritable bowel syndrome (IBS), and gastric damage.

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.

The terms are as described below or as they occur in the specification.

The term alkyl or alkenyl is a straight or branched group of from 1 to 8 carbon atoms or 2 to 8 carbon atoms including but not limited to methyl, ethyl, propyl, n-propyl, isopropyl, butyl, 2-butyl, tert-butyl, and octyl. Alkyl can be unsubstituted or substituted by from 1 to 3 fluorine atoms. Preferred groups are methyl and ethyl.

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

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

Halogen includes fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

Alkoxy is as described above for alkyl.

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, 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.

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 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.

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.

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.

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

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.

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,

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., $R\text{-}N^{+}(CH_3)_3$, it can release the active drug on hydrolysis.

"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 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.

Certain of the compounds of the present invention can exist in unsolvated forms as well as solvated forms, including hydrated forms. In general, the solvated forms, including hydrated forms, are equivalent to unsolvated forms and are intended to be encompassed within the scope of the present invention.

The compounds of the present invention includes all enantiomeric and epimeric forms as well as the appropriate mixtures thereof. For example, the compound of Example 1 is a mixture of all four possible stereoisomers. The compound of Example 6 is one of the isomers. The configuration of the

cyclohexane ring carbon centers may be R or S in these compounds where a configuration can be defined.

The radioligand binding assay using [^{3}H]gabapentin and the $\alpha_2\delta$ subunit derived from porcine brain tissue was used (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).

Table 1

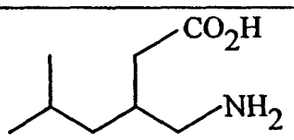
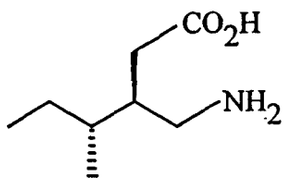
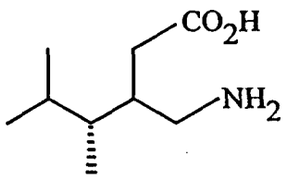
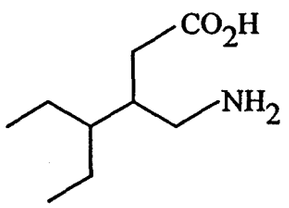
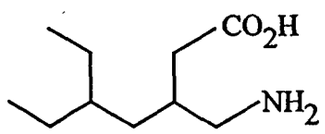
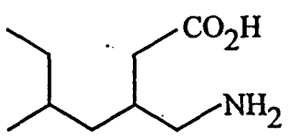
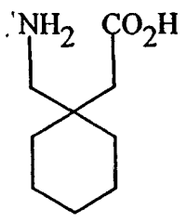
Structure	[^{3}H] GBP Binding (IC_{50}, nM)	Anticonvulsant % Protect	
		1 hr	2 hr
	0.218		100
	1.8	0	0
	0.04	80	100
	0.206	0	20
	On test	0	20
	0.092	60	100

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 1-(aminomethyl)-cyclohexaneacetic acid of structural formula



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 or better than 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

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

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.

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.

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.

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 to 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.

The compounds of the invention are also useful in the treatment of arthritis.

Biological Activity

Table 2

Example	[^{3}H] GBP Binding (IC_{50}, μM)	Anxiolytic Activity* % Preg. Act.	Anticonvulsant % 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	
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid	On test	On test	80	100

Table 2 (cont)

Example	[^{3}H] GBP Binding (IC_{50}, μM)	Anxiolytic Activity* % Preg. Act.	Anticonvulsant % Protect*	
			1 h	2 h
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid hydrochloride	0.012	160	100	100
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid hydrochloride	0.026	125.94	100	100
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-decanoic acid	0.0297	105.59	100	100
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid	On test	On test	0	0
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid	1.2	15.6	0	20
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid	On test	On test	0	0
3-Aminomethyl-5-methyl-6-phenyl-hexanoic acid	9.08	NT	0	0
3-Aminomethyl-5,7,7-trimethyl-octanoic acid	>10	NT	NT	
(S)-3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid	0.0126	135.38	100	100
3-Aminomethyl-5,7-dimethyl-octanoic acid	0.359	NT	NT	

Table 2 (cont)

Example	[^{3}H] GBP Binding (IC_{50}, μM)	Anxiolytic Activity* % Preg. Act.	Anticonvulsant % Protect*	
			1 h	2 h
3-Aminomethyl-6,6,6-trifluoro-5-methyl-hexanoic acid	4.69	NT	0	0
3-Aminomethyl-5-methyl-oct-7-enoic acid	>10	NT	0	0
(S)-3-Aminomethyl-6-methoxy-5-methyl-hexanoic acid	On test	On test	0	0
3-aminomethyl-4-isopropyl-heptanoic acid	0.671	NT	NT	
3-aminomethyl-4-isopropyl-octanoic acid	5.4	NT	0	0
3-aminomethyl-4-isopropyl-hexanoic acid	0.49	NT	0	0
3-Aminomethyl-5-methyl-4-phenyl-hexanoic acid		NT	0	0
(S)-3-Aminomethyl-6-fluoro-5-methyl-hexanoic acid	0.605	NT	NT	
3-Aminomethyl-5-cyclohexyl-hexanoic acid	7.3	NT	NT	

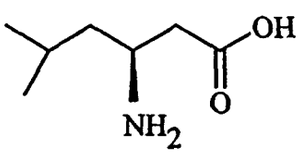
Table 2 (cont)

Example	[^{3}H] GBP Binding (IC_{50}, μM)	Anxiolytic Activity* % Preg. Act.	Anticonvulsant % Protect*	
			1 h	2 h
3-Aminomethyl-5-cyclopentyl-hexanoic acid	>10			
3-Aminomethyl-5-phenyl-hexanoic acid	10.1	NT	NT	
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-decanoic acid	On test	On test	0	20

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



MATERIAL AND METHODS

Carrageenin-Induced Hyperalgesia

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 µL 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.

(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

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.

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 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

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 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. 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 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'-motivated behavior," *Naunyn-Schiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1984;327:1-5), 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 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 ED_{50} 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).

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).

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.

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

as the active component, either a compound of Formula I or a corresponding pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula I.

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.

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

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 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

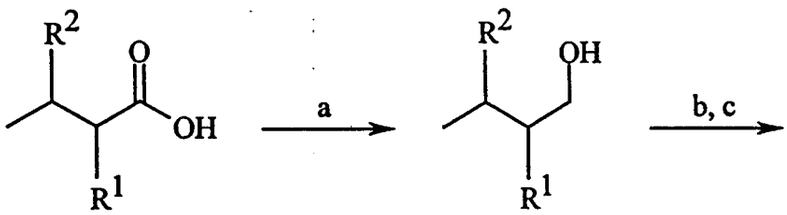
by small increments until the optimum effect under the circumstances is reached. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day, if desired.

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

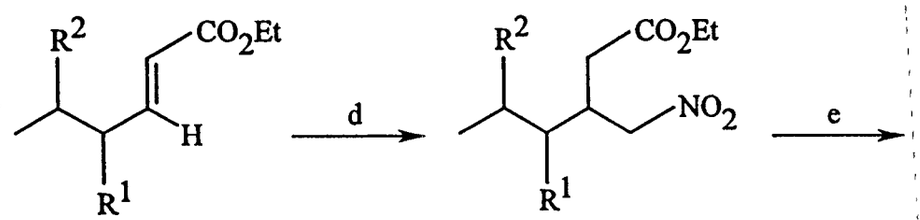
General synthetic schemes

Generic Description

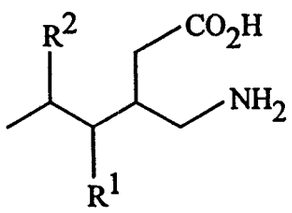
Method 1



2 3



4 5



1

a) $LiAlH_4$;

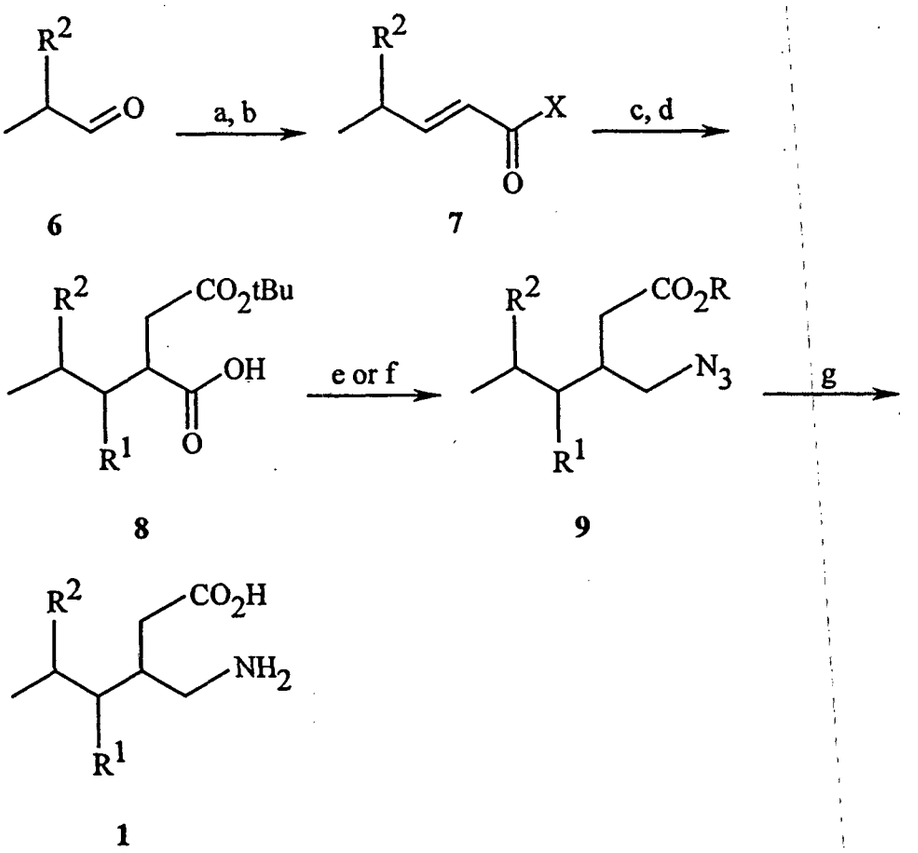
b) pyridinium dichormate;

c) triethylphosphonoacetate, NaH;

d) Nitromethane DBU;

e) i. H2 Pd/C; ii. HCl; iii ion exchange chromatography.

Method 2



X = OEt or chiral oxazolidine auxiliary.

a) Triethylphosphonoacetate, NaH;

b) i. NaOH, ii. Pivaloyl chloride, Et_3N, XH;

c) R^1MgBr, $CuBr_2$ DMS;

d) NaHMDS, $BrCH_2CO_2tBu$;

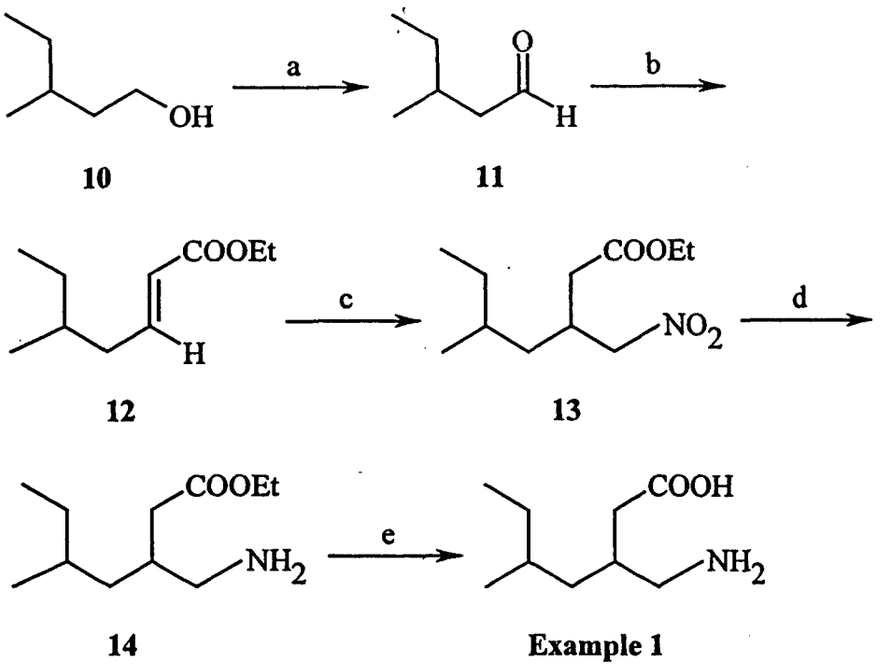
e) R = tBu i. LiOH, H_2O_2; ii. BH_3, iii. TsCl, ET_3N, iv. NaN_3, DMSO;

f) R = Et i. LiOH, H_2O_2; ii. BH_3, iii. PTSA, THF; iv HBr EtOH,
v. NaN_3 DMSO;

g) i. H_2 Pd/C; ii. HCl, iii. Ion exchange chromatography.

Specific Examples

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



a) PDC, CH_2Cl_2;

b) NaH, triethylphosphonoacetate;

c) , DBU, CH_3NO_2;

d) H_2, 10% Pd/C;

e) 6N HCl, reflux, ion exchange resin (Dowex 50WX8, strongly acidic).

3-Methyl-1-pentanal 11

To a stirred suspension of pyridinum 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}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.72, (d, -C<u>H</u>O), 2.38 (dd, 1H, -C<u>H</u>$_2$CHO), 2.19 (dd, 1H, -C<u>H</u>$_2$CHO), 1.95 (m, 1H, $C_2H_5(CH_3)C\underline{H}CH_2$-), 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}H-NMR ($CDCl_3$) δ 6.89 (m, 1H, -CH_2C<u>H</u>:CHCOOEt), 5.77 (d, 1H, -CH_2CH:C<u>H</u>COOEt), 4.16 (q, 2H, -COOC<u>H</u>$_2$$CH_3$), 2.15 and 1.98 (1H each and a multiplet, -C<u>H</u>$_2$CH:CHCOOEt), 1.48 (m, 1H, $C_2H_5(CH_3)$C<u>H</u>CH_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}H-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.

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

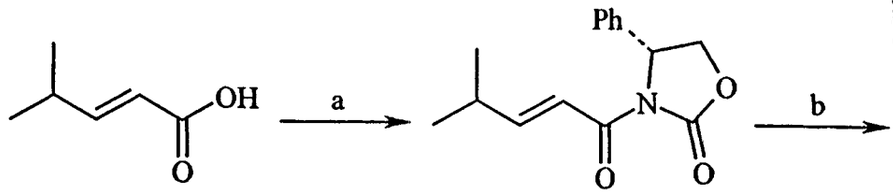
Ethyl 5-methyl-3-nitromethylheptanoate **13** (3.6 g) was hydrogenated in ethanol in the presence of 20% Pd/C and evaporated to give **14**. Six normal hydrochloric acid 30 mL was added and refluxed overnight. The solvent was evaporated at reduced pressure, and the residue was azeotroped with toluene. 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 was eluted with water until eluent was neutral pH, and then with 0.5N. NH_4OH

solution to give factions containing 3-aminomethyl-5-methylheptanoic acid. The fractions were combined and further chromatographed on a C_{18} column. The compound was eluted with 40% water in methanol and crystallized from methanol-ether to give **Example 1** 630 mg. ^{1}H-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), 1.3-1.15 (m, 2H), 1.14-0.95 (m, 2H). 0.80 (m, $2CH_3$). MS found molecular ion at (M+1) 174 and other ions at 156, 139, and 102. Anal. Calcd. for $C_9H_{19}NO_2$: C, 62.39; H 11.05; N 8.08. Found C, 62.00; H, 10.83; N, 7.98.

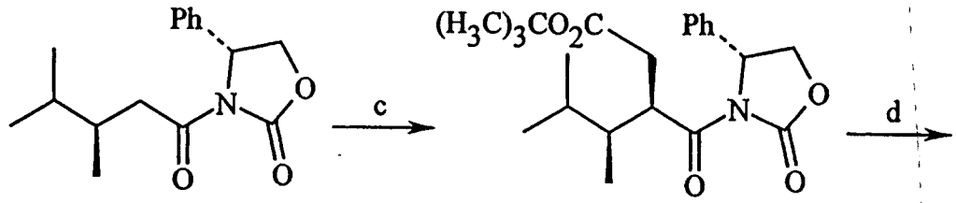
In a similar way the following examples can be prepared.

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;
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;
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.

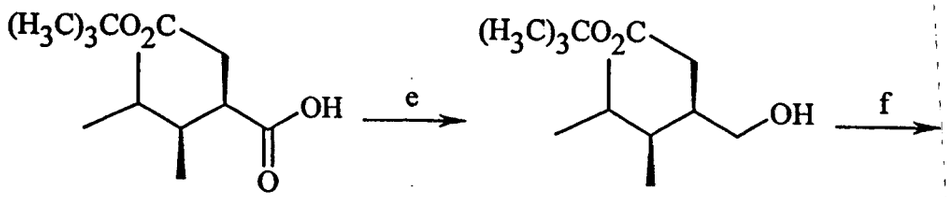
Synthesis of Example 2: (3R,4S)3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid



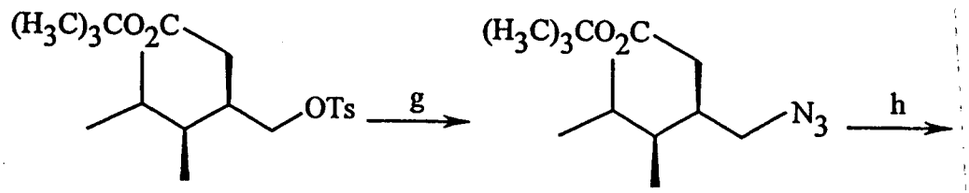
15 16



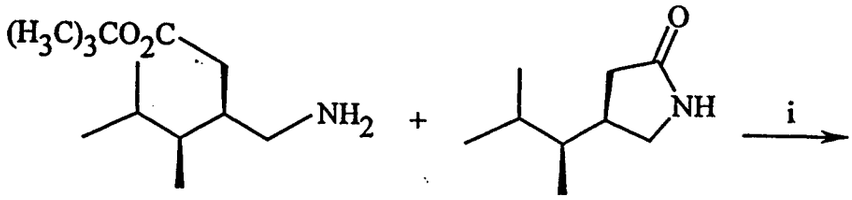
17 18



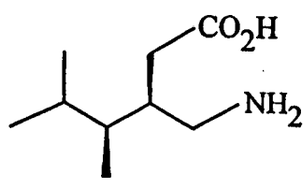
19 20



21 22



23 24



Example 2

Reagents and Conditions:

a) (*R*)-(-)-4-phenyl-2-oxazolidinone, $(CH_3)_3CCOCl$, Et_3N, LiCl, THF, -20 to 23°C;

b) MeMgCl, $CuBrSMe_2$, THF, -35°C;

c) NaHMDS, $BrCH_2CO_2tBu$, 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 ($CDCl_3$) 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%].

(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 ($MgSO_4$) and concentrated to give the oxazolidinone **17** as a white solid (3.39 g, 88%). ^1H NMR ($CDCl_3$) 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%].

[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. After35 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 ($MgSO_4$) 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 ($CDCl_3$) 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+CH_3CN, 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)/H_2O_2 (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 ($MgSO_4$) and concentrated. Flash chromatography (5:1 hexane/ethyl acetate) gave the acid **19** (2.1 g, 95%) as a colorless oil. ^1H NMR ($CDCl_3$) 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 ($CDCl_3$) 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

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 CH_2Cl_2 (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 ($MgSO_4$) 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 ($CDCl_3$) 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), 2.20 (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

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 ($MgSO_4$) and concentrated. Flash chromatography (9:1 hexane/ ethyl acetate) gave the azide **22** (628 mg, 80%) as a colorless oil. ^1H NMR ($CDCl_3$) 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-N_2, 35%], 172 [M-N_2-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

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.

(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 [M+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;

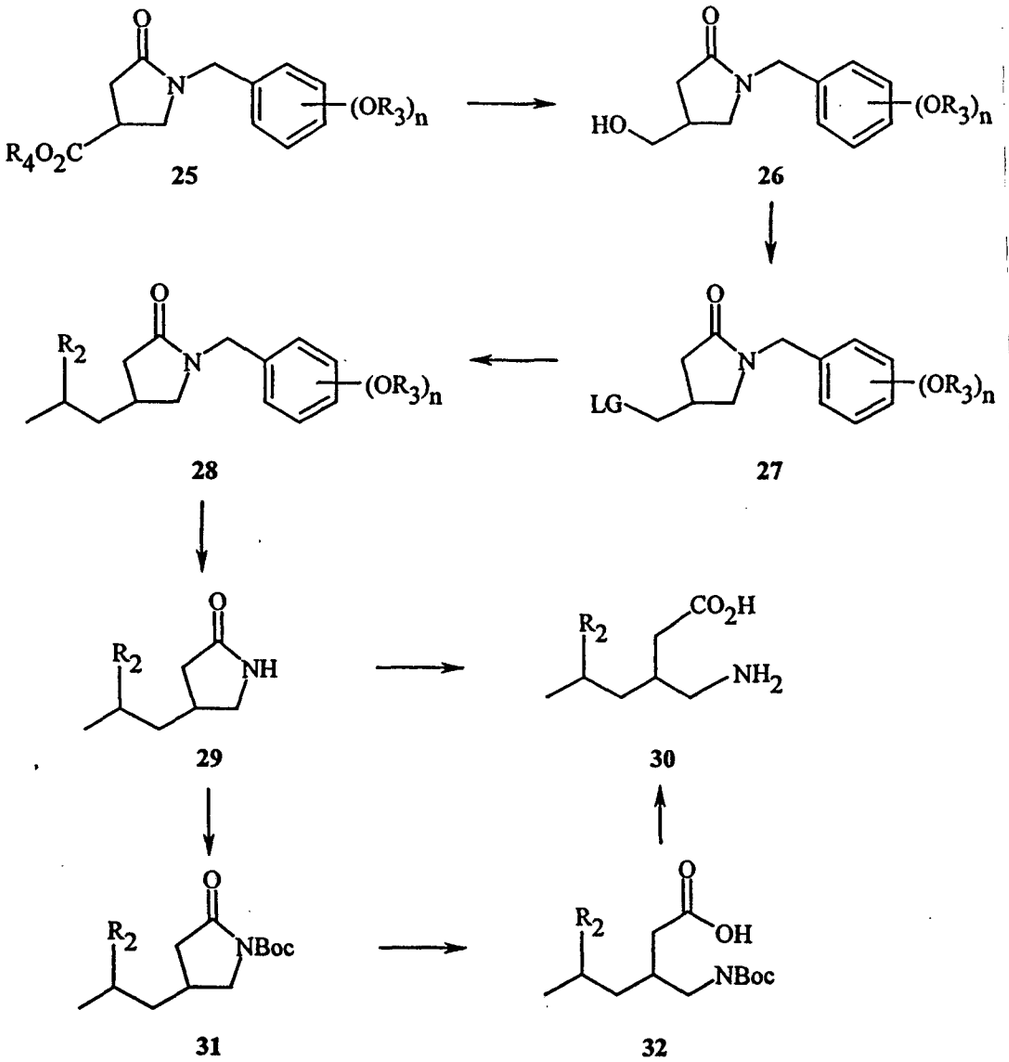
3-Aminomethyl-4-isopropyl-octanoic acid;

3-Aminomethyl-4-isopropyl-nonanoic acid;

3-Aminomethyl-4-isopropyl-decanoic acid; and

3-Aminomethyl-4-phenyl-5-methyl-hexanoic acid.

Method 3



where
R_3 = OMe or H
R_4 =Me, Et
n = 0 to 2

A compound of structure **30** could be prepared from a compound of structure **29** by treatment with an aqueous acid such as hydrochloric acid and alike at a temperature between room temperature and reflux. As an alternative, a compound of structure **30** can be prepared from a compound of structure **32** by treatment with trifluoroacetic acid in a solvent such as CH_2Cl_2 or EtOAc and alike. Compound **32** could be prepared by base mediate hydrolysis of a Boc

protected lactam such as compound **31** which itself could be prepared from a compound of structure **29** by treatment with di-tert-butyl dicarbonate in a solvent such as THF and alike. The treatment of the Boc-lactam **31** with aqueous sodium hydroxide for example would give rise to the acid **32.**

A compound of structure **29** could be prepared from compound of structure **28** (n = 0) by treatment with sodium or lithium metal in ammonia. Preferably, the reaction is carried out with sodium metal in ammonia. Alternatively, a compound of structure **29** could be prepared from compound of structure **28** (n = 1 or 2) by treatment with ceric ammonium nitrate in a mixture of acetonitrile and water. Other methods known in the literature for the removal of substituted alkoxy benzyl groups from nitrogen are described in Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 2 ed, 1991 and could be utilized.

A compound of structure **28** could be prepared from a compound of structure **27** (where LG is a suitable leaving group such as a halide or an alkyl sulphonate, preferably an iodide would be used) by carbon-carbon bond forming reactions known in the art. Several methods exist in the literature for the coupling of organohalides or organoalkyl sulphonates with organometallic reagents in the presence of various metal salts as summarized in *Comprehensive Organic Synthesis*, volume 3:413 which could be utilized. For example, a compound of structure **28** could be prepared from a compound of structure **27** (where LG is iodide) by treatment with a suitable secondary halide (chloride or iodide) in the presence of magnesium metal, iodine and copper bromide dimethylsulphide in a solvent such as tetrahydrofuran and alike. Alternatively the method according to El Marini, *Synthesis*, 1992:1104 could be used. Hence, a compound of structure **28** could be prepared from a compound of structure **27** (where LG is iodide) by treatment with suitable methyl-substituted secondary halide such as an iodide in the presence of magnesium, iodine and lithium tetrachlorocuprate in a solvent such as tetrahydrofuran and alike.

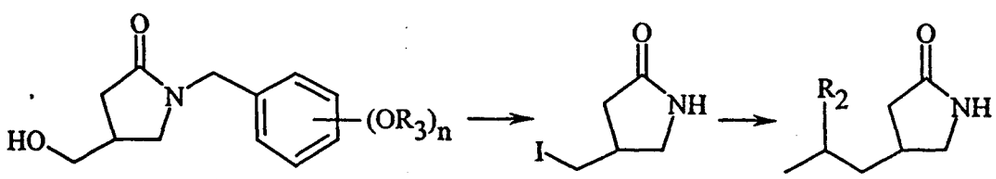
A compound of structure **27** incorporates a suitable leaving group, which would undergo nucleophilic substitution with suitable nucleophile. Examples of such leaving groups include halides such as chloride, bromide, or iodide, and sulphonic esters such as mesylate, tosylate, triflate, nosylate, and alike. A compound of structure **27** (where LG = iodide) could be prepared from a

compound of structure **26** through treatment with iodine, triphenylphosphine, and imidazole in a solvent such as toluene and alike.

A compound of structure **26** could be prepared from compound of structure **25** by treatment with a metal borohydride, such as sodium borohydride in a solvent such as tetrahydrofuran or DME and alike.

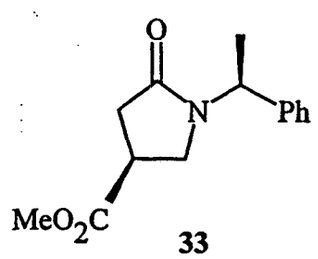
Compound **25** could be prepared in a similar fashion to the procedures of Zoretic et al, *J. Org. Chem.*, 1980;45:810-814 or Nielsen et al *J. Med. Chem.*, 1990;33:71-77 using an appropriate benzylamine, such as but not limited to benzylamine, 4-methoxybenzylamine or 2,4-dimethoxybenzylamine.

As an alternative approach, a compound of structure **26** could be treated with sodium metal and ammonia to give 4-hydroxymethyl-pyrrolidinone which could be iodinated affording 4-iodomethyl-pyrrolidinone. 4-iodomethyl-pyrrolidinone could then be coupled with organometallic reagents according to the above procedures avoiding protection of the lactam nitrogen as below.



26

Analogous to the above methods a lactam of structure **33** (see Nielsen et. al., *J. Med. Chem.*, 1990;33:71-77 for general method of preparation) could be employed thus establishing fixed stereochemistry at C3 of the final amino acids.



33

Compounds which could be prepared in this manner include:

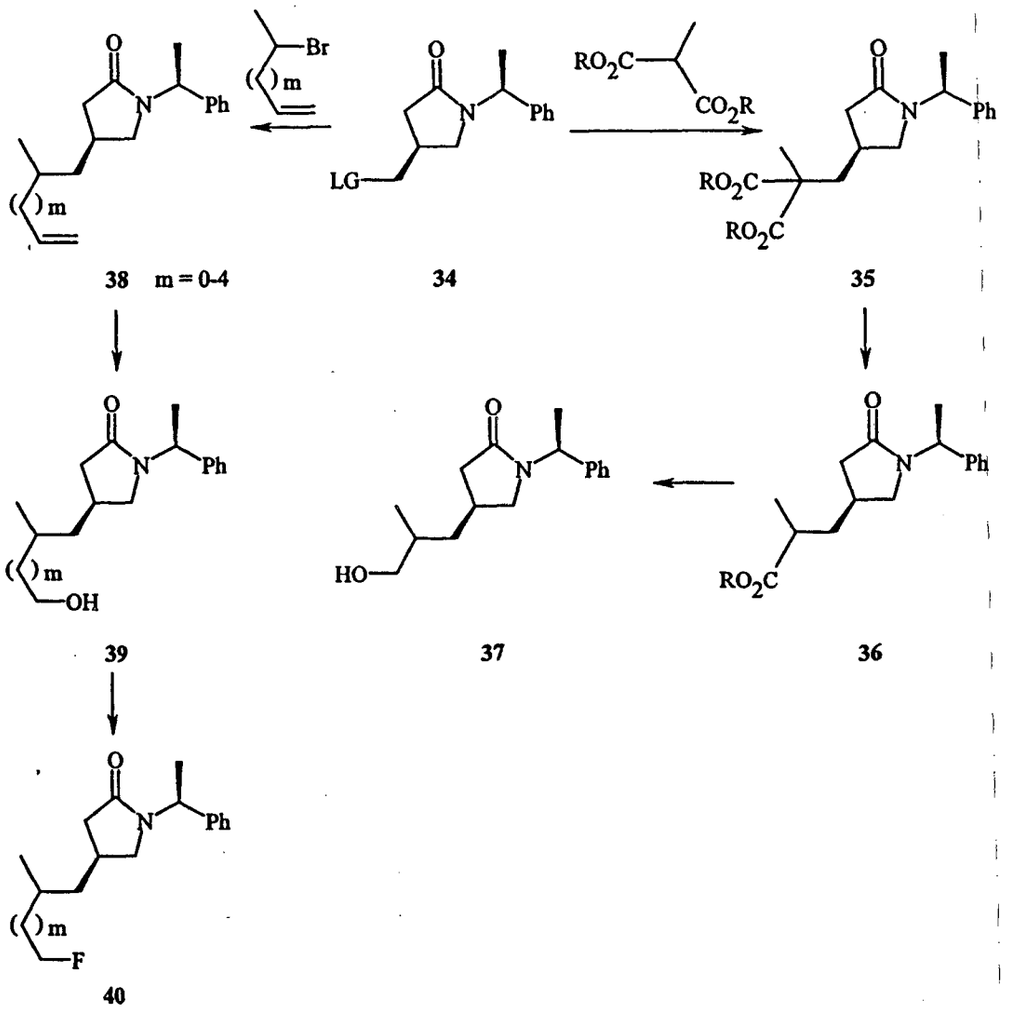
3-Aminomethyl-5-methyl-6-phenyl-hexanoic acid;

3-Aminomethyl-6-(4-chloro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-6-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-6-(2-chloro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-6-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-6-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-6-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-5-methyl-7-phenyl-heptanoic acid;
3-Aminomethyl-7-(4-chloro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
3-Aminomethyl-7-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
3-Aminomethyl-7-(2-chloro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
3-Aminomethyl-7-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
3-Aminomethyl-7-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
3-Aminomethyl-7-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-6-cyclopropyl-5-methyl-hexanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-6-cyclobutyl-5-methyl-hexanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-6-cyclopentyl-5-methyl-hexanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-6-cyclohexyl-5-methyl-hexanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-7-cyclopropyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-7-cyclobutyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-7-cyclopentyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-7-cyclohexyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-8-cyclopropyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-8-cyclobutyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-8-cyclopentyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-8-cyclohexyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-decanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-undecanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-5,7-dimethyl-octanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-5,8-dimethyl-nonanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-5,9-dimethyl-decanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-5,6-dimethyl-heptanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-5,6, 6-trimethyl-heptanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-5-cyclopropyl-hexanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-6-fluoro-5-methyl-hexanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-7-fluoro-5-methyl-heptanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-8-fluoro-5-methyl-octanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-7,7,7-trifluoro-5-methyl-heptanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-8,8,8-trifluoro-5-methyl-octanoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-hept-6-enoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-oct-7-enoic acid;
(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-8-enoic acid;
(E)-(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-oct-6-enoic acid;
(Z)-(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-oct-6-enoic acid;
(E)-(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-6-enoic acid;
(Z)-(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl- non -6-enoic acid;
(E)-(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-7-enoic acid;
(Z)-(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl- non -7-enoic acid;
(E)-(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-dec-7-enoic acid;
(Z)-(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl- dec -7-enoic acid;
3-Aminomethyl-6-cyclopropyl-5-methyl-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-6-cyclobutyl-5-methyl-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-6-cyclopentyl-5-methyl-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-6-cyclohexyl-5-methyl-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-7-cyclopropyl-5-methyl-heptanoic acid;
3-Aminomethyl-7-cyclobutyl-5-methyl-heptanoic acid;
3-Aminomethyl-7-cyclopentyl-5-methyl-heptanoic acid;
3-Aminomethyl-7-cyclohexyl-5-methyl-heptanoic acid;
3-Aminomethyl-8-cyclopropyl-5-methyl-octanoic acid;
3-Aminomethyl-8-cyclobutyl-5-methyl-octanoic acid;
3-Aminomethyl-8-cyclopentyl-5-methyl-octanoic acid;
3-Aminomethyl-8-cyclohexyl-5-methyl-octanoic acid;
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;
3-Aminomethyl-5,7-dimethyl-octanoic acid;
3-Aminomethyl-5,8-dimethyl-nonanoic acid;
3-Aminomethyl-5,9-dimethyl-decanoic acid;
3-Aminomethyl-5,6-dimethyl-heptanoic acid;
3-Aminomethyl-5,6, 6-trimethyl-heptanoic acid;
3-Aminomethyl-5-cyclopropyl-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-6-fluoro-5-methyl-hexanoic acid;
3-Aminomethyl-7-fluoro-5-methyl-heptanoic acid;
3-Aminomethyl-8-fluoro-5-methyl-octanoic acid;
3-Aminomethyl-7,7,7-trifluoro-5-methyl-heptanoic acid;
3-Aminomethyl-8,8,8-trifluoro-5-methyl-octanoic acid;
3-Aminomethyl-5-methyl-hept-6-enoic acid;
3-Aminomethyl-5-methyl-oct-7-enoic acid;
3-Aminomethyl-5-methyl-non-8-enoic acid;
(E)-3-Aminomethyl-5-methyl-oct-6-enoic acid;
(Z)-3-Aminomethyl-5-methyl-oct-6-enoic acid;
(E)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-6-enoic acid;
(Z)-3-Aminomethyl-5-methyl- non -6-enoic acid;
(E)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-7-enoic acid;
(Z)-3-Aminomethyl-5-methyl- non -7-enoic acid;
(E)-3-Aminomethyl-5-methyl-dec-7-enoic acid; and
(Z)-3-Aminomethyl-5-methyl- dec -7-enoic acid.

Method 4



A compound of structure **40** could be prepared from compound of structure **39** through treatment with diethylaminosulphur trifluoride in a solvent such as methylene chloride at a temperature between -78°C and room temperature. Other methods for the fluorination of alcohols are known and could be utilized as exemplified in Wilkinson, *Chem. Rev.* 1992;92:505-519. Compounds of structure **40** can be converted to the requisite γ-amino acid as described in method 3 above.

A compound of structure **39** could be prepared from compound of structure **38** through treatment with osmium tetroxide and sodium periodate in a

solvent such as THF and water and reduction of the resultant intermediate with sodium borohydride in a solvent such as ethanol.

Compounds of structures **38** and **34** could be prepared from compound of structure **33** according to the principles described in method 3.

An alternative procedure for the synthesis of alcohol **39** (n =0) involves the treatment of a compound of structure **36** with a metal borohydride, such as sodium borohydride in a solvent such as tetrahydrofuran or DME and alike to give a compound of structure **37**, the fluorination of which could be achived in a similar manner to the preparation of a compound of strucutre **40**. A compound of structure **36** could be prepared from compound of structure **35** through treatment with sodium or lithium chloride in aqueous DMSO at a temperature between room temperature and reflux. Preferably the reaction is carried out using sodium chloride in aqueous DMSO at reflux. A compound of structure **35** could be prepared from compound of structure **34** through treatment with a suitable methyl malonic acid diester, such as dimethyl methylmalonate and alike with sodium hydride in a solvent such as DMSO or THF and alike. Preferably the reaction is carried out by adding NaH to a solution of dimethyl methylmalonate in DMSO followed by the addition of the lactam **34** (where LG is preferably iodide or as defined in method 3) pre-dissolved in DMSO.

Compounds **39** and **37** can be converted to the free amino acids bearing a hydroxyl group by the methods described above.

The following compounds could be prepared in this manner:

(3S)-3-Aminomethyl-6-fluoro-5-methyl-hexanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-6-fluoro-5-methyl-hexanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-7-fluoro-5-methyl-heptanoic acid;

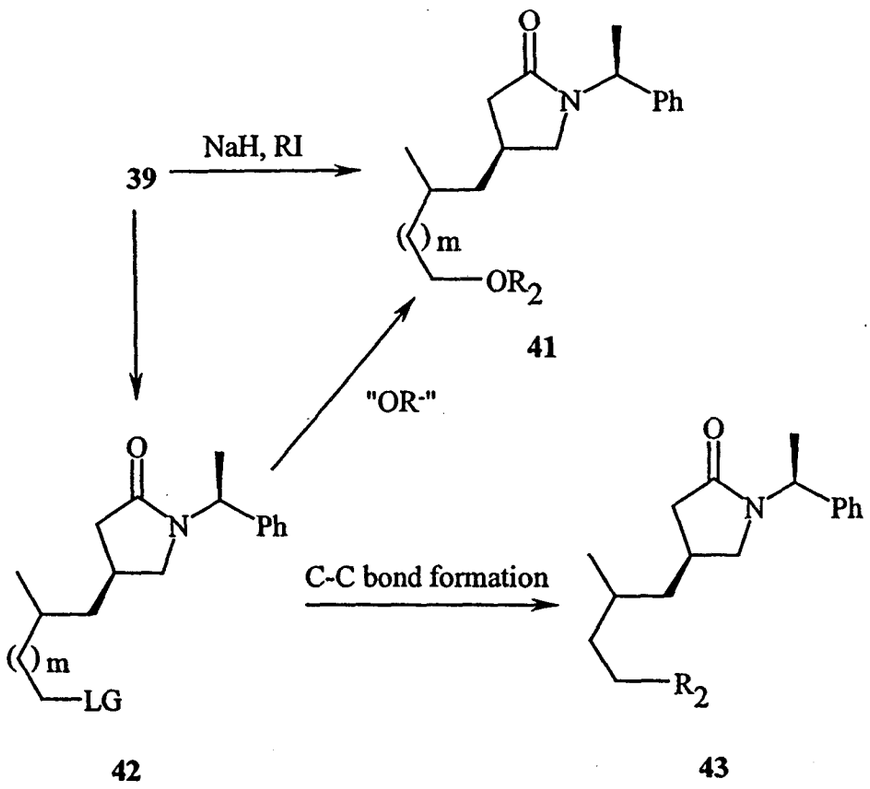
(3S)-3-Aminomethyl-8-fluoro-5-methyl-octanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-9-fluoro-5-methyl-nonanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-7-hydroxy-5-methyl-heptanoic acid; and

(3S)-3-Aminomethyl-6-hydroxy-5-methyl-hexanoic acid.

Method 5



A compound of structure **41** could be prepared from compound of structure **39** through treatment with a suitable alkyl iodide (or alkyl sulphonate), such as methyl iodide and alike, and a base such as n-butyl lithium or sodium hydride and alike, in a solvent such as DMSO or THF and alike. Preferably the reaction is carried out by adding NaH to a solution of the alcohol in DMSO followed by the addition of the alkyl iodide and heating of the reaction mixture at a temperature between room temperature and reflux. The conversion of compounds of structure **41** to the γ-amino acids has been described above.

Alternatively, compounds of structure **41** could be derived from compounds of structure **42** (where LG = iodide, bromide or an sulphonic acid ester, as exampled in method 3) by treatment of an appropriate alkoxy anion in a solvent such as DMSO or THF and alike. A compound of structure **42**would also serve as a substrate for carbon-carbon bond forming procedures as outlined in method 3.

Compounds which could be prepared in this manner include:

(3S)-3-Aminomethyl-7-hydroxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-7-methoxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-7-ethoxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-propoxy-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-7-fluoromethoxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-7-(2-fluoro-ethoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-6-hydroxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-6-methoxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-6-ethoxy-5-methyl-hexanoic acid;

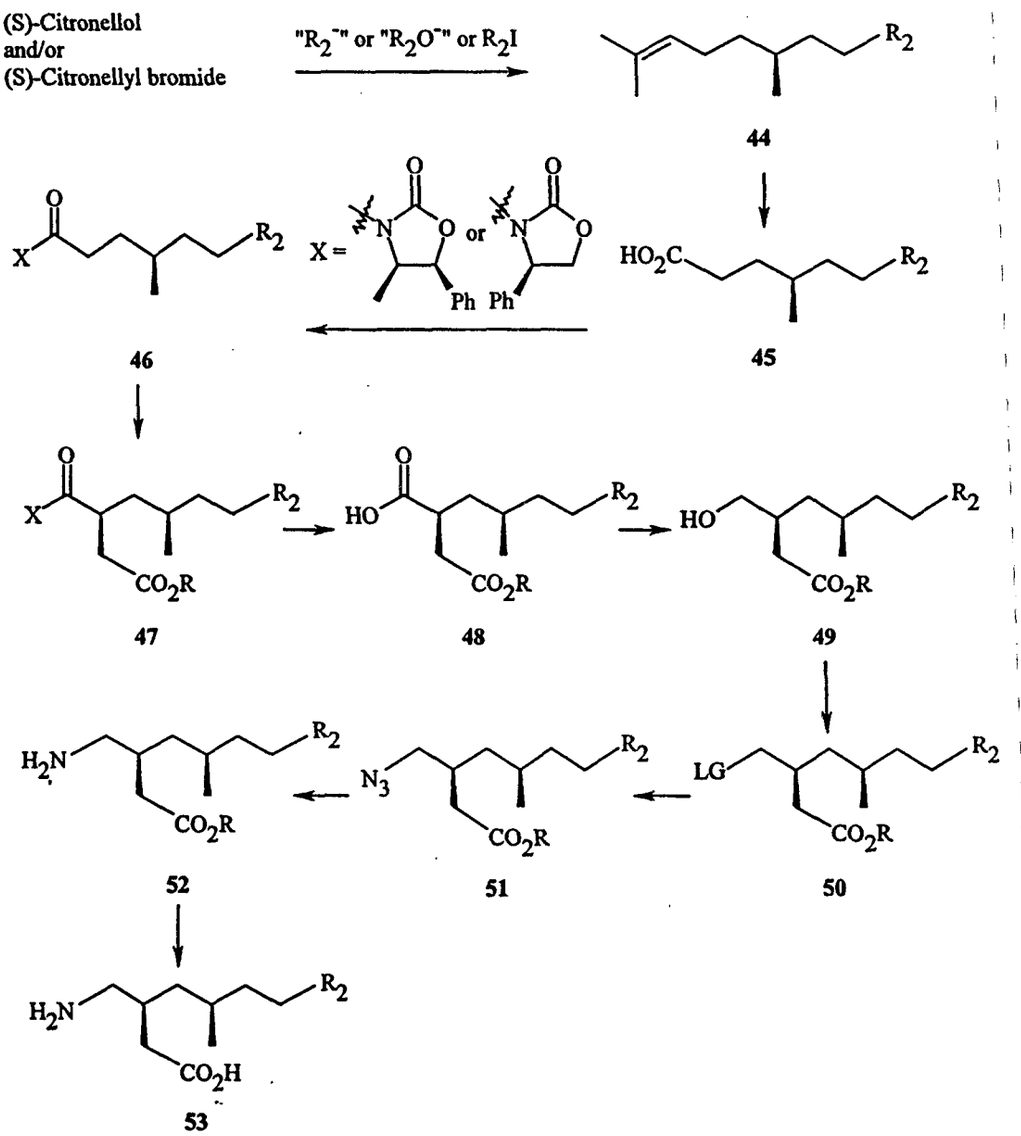
(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-propoxy-hexanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-6-fluoromethoxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-6-(2-fluoro-ethoxy)-5-methyl-hexanoic acid; and

(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-hexanoic acid.

Method 6



Compounds of structure **53** could be prepared from a compound of structure **45** as shown above and by the general procedures described in Hoekstra et. al., *Organic Process Research and Development*, 1997;1:26-38.

Compounds of structure **45** can be prepared from compounds of structure **44** by treatment with a solution of chromium trioxide in water/sulfuric acid. Alternative methods of cleaving the olefin in **44** could be utilized as detailed in Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph 186, ACS 1990:77.

Compounds of structure 44 (where R_2 = alkyl, branched alkyl, cycloalkyl, alkyl-cycloalkyl) could be prepared from (S)-citronellyl bromide by carbon-carbon bond forming reactions known in the art and as described in method 3. The substitution of the halide in (S)-citronellyl bromide with alkoxy anions could also be used to provide compounds of structure **44** where R = alkoxy or phenoxy ethers (and appropriate substitutions thereof as according to Formula 1). Alternatively (S)-citronellol could be utilized to afford compounds of structure **44** by treatment of (S)-citronellol with a base such as sodium hydride, and treatment of the resultant alkoxide with an appropriate alkyl halide to afford ethers. In another method (S)-citronellyl bromide (or an appropriate sulphonic ester such as, but not limited to, methanesulfonic acid (S)-3,7-dimethyl-oct-6-enyl ester) could be reduced with an appropriate metal borohydride or with an aluminum hydride species, such as LAH, to provide (R)-2,6-dimethyl-oct-2-ene.

To one skilled in the art it will be appreciated that rational choice of either *R*- or *S*-citronellol or *R*- or *S*-citronellyl bromide would give rise to the requisite isomer at C5 of the final amino acid.

Compounds which could be prepared in this manner include:

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-methoxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-ethoxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-propoxy-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-isopropoxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-*tert*-butoxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-fluoromethoxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(2-fluoro-ethoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-benzyloxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-phenoxy-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(4-chloro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(3-chloro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(2-chloro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(4-fluoro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(3-fluoro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(2-fluoro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(4-methoxy-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(3- methoxy -phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(2- methoxy -phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(2-trifluoromethyl-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(4-nitro-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(3-nitro-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(2-nitro-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-cyclopropyl-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-cyclobutyl-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-cyclopentyl-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-cyclohexyl-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-cyclopropyl-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-cyclobutyl-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-cyclopentyl-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-cyclohexyl-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-decanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-undecanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5,9-dimethyl-decanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5,8-dimethyl-nonanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-fluoro-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-fluoro-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-8,8,8-trifluoro-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-phenyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(4-chloro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(2-chloro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

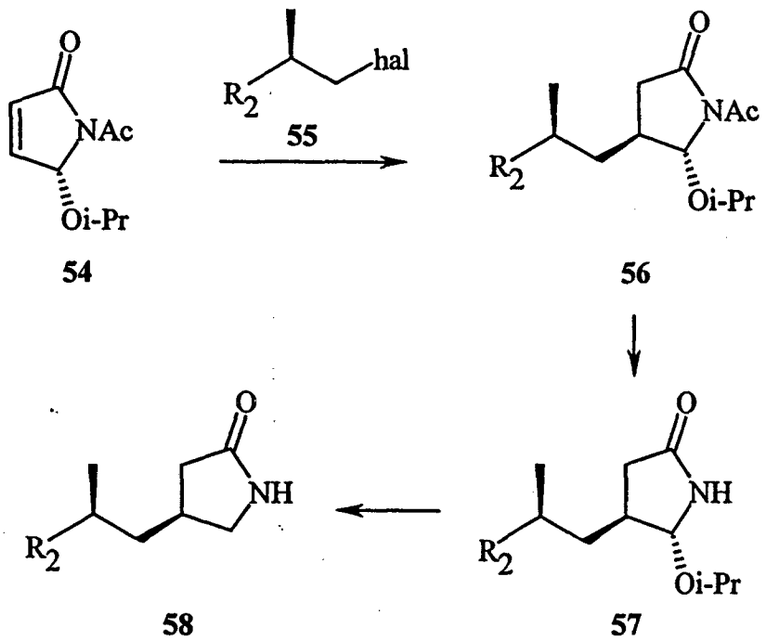
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid; and

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5,10-dimethyl-undecanoic acid.

Method 7



A compound of structure **58** can be prepared from a compound of structure **57** by treatment with borontrifluoride diethyletherate and triethylsilane in a solvent such as CH_2Cl_2. Alternatively the method described in Meyers, *J. Org. Chem.*, 1993;58:36-42, could be utilized thus treating a compound of structure **57**

with sodium cyanoborohydride in a solvent such as THF/methanol with 3% HCl in methanol.

A compound of structure **57** can be prepared from a compound of structure **56** by treatment with dimethylamine in a solvent such as DMF and alike according to the procedure of Koot, *Tetrahedron Lett.,* 1992;33:7969-7972.

A compound of structure **56** can be prepared from a compound of structure **54** by treatment of a suitable primary halide **55** (iodide, bromide, or chloride) under standard transmetallation conditions with tBuLi and treatment of the resultant organometallic reagent with suitable copper salt, such as but not limited to, copper bromide or copper iodide. The resultant organo-cuprate is added to lactam (see Koot et al, *J. Org. Chem.,* 1992;57:1059-1061 for the preparation of the chiral lactam **54**) in a solvent such as THF and alike. The procedure of Koot, *Tetrahedron Lett.,* 1992;33:7969-7972 exemplifies this method.

To one skilled in the art it will be appreciated that rational choice of either *R*- or *S*-primary halides **55** would give rise to the requisite isomer at C5 of the final amino acid.

Compounds which could be prepared in this manner include:

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methoxy-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-ethoxy-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-propoxy-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-isopropoxy-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-*tert*-butoxy-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-fluoromethoxy-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(2-fluoro-ethoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-phenoxy-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(4-chloro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(3-chloro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(2-chloro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(4-fluoro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(3-fluoro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(2-fluoro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(4-methoxy-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(3-methoxy-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(2-methoxy-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(4-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(3-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(2-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-methoxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-ethoxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-propoxy-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-isopropoxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-*tert*-butoxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-fluoromethoxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-fluoro-ethoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-phenoxy-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-chloro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-chloro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-chloro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-fluoro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-fluoro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-fluoro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-methoxy-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-methoxy-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-methoxy-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(2-trifluoromethyl-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(4-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(3-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(2-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-benzyloxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-6-cyclopropyl-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-6-cyclobutyl-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-6-cyclopentyl-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-6-cyclohexyl-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-decanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-undecanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-dodecanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5,7-dimethyl-octanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5,8-dimethyl-nonanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5,9-dimethyl-decanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5,10-dimethyl-undecanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5,6-dimethyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5,6, 6-trimethyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-cyclopropyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-fluoro-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-fluoro-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-fluoro-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7,7,7-trifluoro-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-8,8,8-trifluoro-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-phenyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-chloro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-chloro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

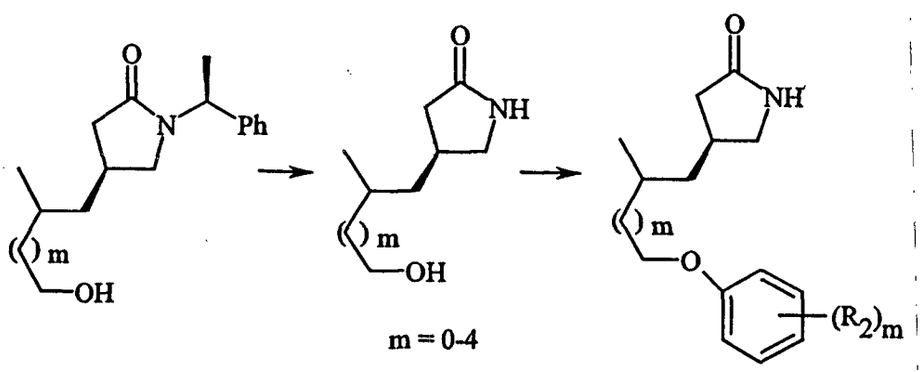
(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-phenyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(4-chloro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(2-chloro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-hept-6-enoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-oct-7-enoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-8-enoic acid;
(E)-(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-oct-6-enoic acid;
(Z)-(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-oct-6-enoic acid;
(Z)-(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-6-enoic acid;
(E)-(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-6-enoic acid;
(E)-(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-7-enoic acid;
(Z)-(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-7-enoic acid;
(Z)-(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-dec-7-enoic acid; and
(E)-(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-undec-7-enoic acid.

Method 8



39 59 60

A compound of structure **60** can be prepared from a compound of structure **59** through treatment with an appropriately substituted phenol (including phenol itself) under conditions described by Mitsunobu, *Synthesis*, 1981:1.

A compound of structure **59** could be prepared from compound of structure **39** by treatment with sodium or lithium metal and alike in ammonia. Preferably, the reaction is carried out with sodium metal in ammonia.

The direct hydrolysis of compound **60** would give rise to the desired amino acid or the approach via hydrolysis of the Boc protected lactam could be utilized.

Compounds which could be prepared in this manner include:

(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-phenoxy-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-7-(4-chloro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-7-(3-chloro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-7-(2-chloro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-7-(4-fluoro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-7-(3-fluoro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-7-(2-fluoro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-7-(4-methoxy-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-7-(3-methoxy -phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,)-3-Aminomethyl-7-(2-methoxy -phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(2-trifluoromethyl-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(4-nitro-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(3-nitro-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(2-nitro-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-6-(3-chloro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-6-(2-chloro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-6-(4-fluoro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-6-(3-fluoro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-6-(2-fluoro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-6-(4-methoxy-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-6-(3-methoxy-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-6-(2-methoxy-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(2-trifluoromethyl-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(4-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;

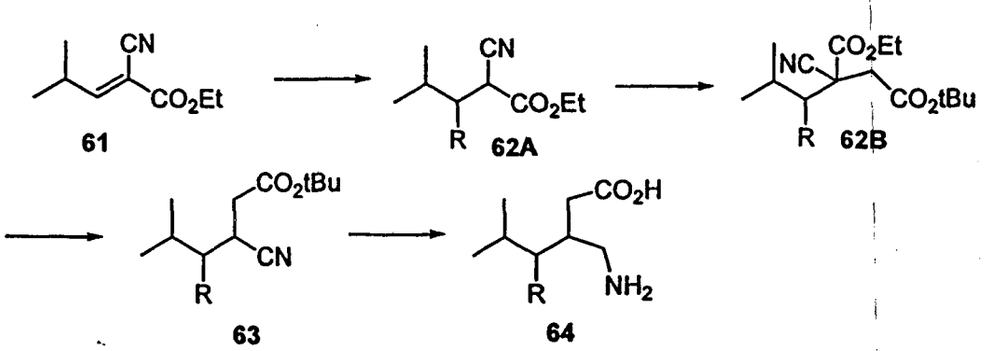
(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(3-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(2-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-phenoxy-hexanoic acid; and

(3S)-3-Aminomethyl-6-(4-chloro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid.

Method 9 Synthesis of C-4 substituted analogs



A compound of structure **64** could be prepared from compound of structure **63** by treatment of **63** with hydrogen at 50 psi in the presence of a catalyst such as such as Raney nickel in the presence of a base such as triethyl amine in an organic solvent for example methanol. The resulting product is then treated with an aqueous acid such as 6N HCl at a temperature between room temperature and reflux. The resulting mixture could be subjected to ion exchange chromatography to isolate the product **64**.

A compound of structure **63** can be prepared from a compound of structure **62B** by treatment with an appropriate base, such as but not limited too

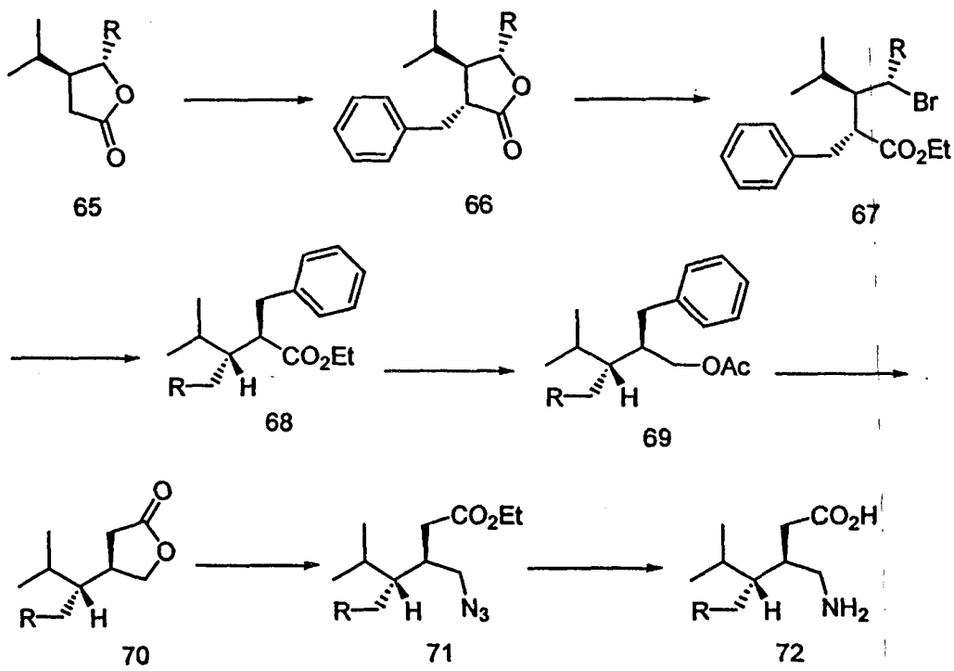
sodium hydride, n-butyl lithium and alike, and an alkylating reagent such as t-butylbromoacetate or benzylbromoacetate in a solvent such as DMSO or THF an alike. Preferably, the reaction is carried out by treating a solution of a compound of structure **62B** in THF with sodium hydride and alkylation of the resultant anion with t-butylbromoaceate.

A compound of structure **62B** can be prepared from a compound of structure **62A** by treatment with sodium chloride in a solvent such as aqueous DMSO at a temperature between 50°C and reflux.

A compound of structure **62A** can be prepared from a compound of structure **61** by treatment with an appropriate alkylmetalhalide such as an alkyllithium reagent or an organomagnesium halide in a solvent such as THF or ether in the presence of a copper salt, such as but not limited to copper iodide, copper bromide dimethylsulphide. Alternatively, the reaction may be carried out by the treatment of the nitrile in a solvent such as ether at, or below, room temperature with an alkylmagenisum chloride.

A compound such as **61** can be prepared according to known literature procedures between the condensation of isobutylaldheyde and methylcyanoacetate.

Method 10: C-4 Substitution



Doubly branched 3-substituted GABA analogs **72** can be prepared in two steps from the azide **71** through hydrogenation of the azide **71** in the presence of a noble metal catalyst such as 5% palladium on carbon and hydrolysis of the resulting lactam with a strong acid such as 6 N HCl at reflux. The final product **72** can then be isolated using ion exchange chromatography.

Compound **71** can be prepared in two steps by treatment of a lactone such as **70** with HBr in a solvent such as ethanol at a temperature such as 0°C and reacting the resulting bromide with sodium azide in a solvent such as dimethyl sulfoxide at a temperature between 10°C and 80°C.

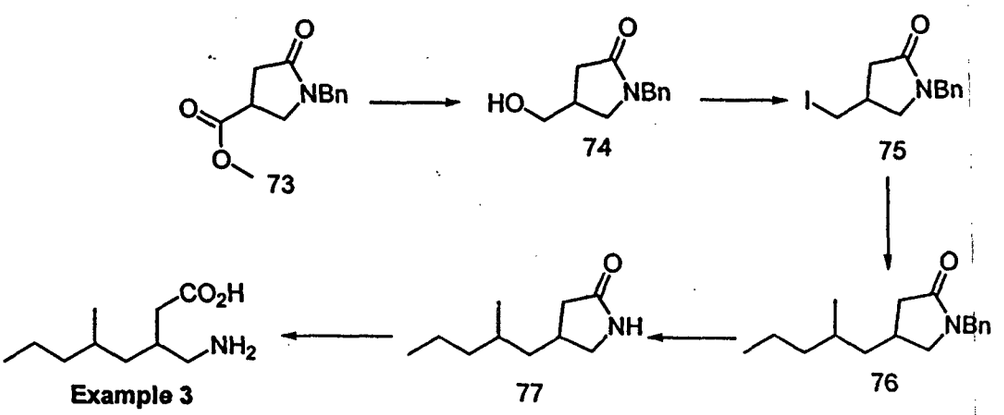
Lactone **70** can be prepared in two steps by oxidation of a compound such as **69** with an oxidant such as sodium periodate in the presence of a catalytic amount of ruthenium trichloride in a solvent such as acetonitrile at a temperature between 0°C and 100°C and treatment of the resulting compound with potassium carbonate in methanol followed at a temperature between 25°C and 70°C and then treatment with an acid such as p-toluene sulfonic acid in a solvent such as THF at reflux or an aqueous acid such as HCl in water at ambient temperature.

A compound such as **69** can be prepared by a by reduction of a compound such as **68** with a hydride reducing agent such as lithium aluminum hydride in a solvent such as ether or THF and reaction of the resulting alcohol with an acylating agent such as acetic anhydride in the presence of a base such as triethyl amine or pyridine or the like.

Compounds of structure **68** can be prepared by reaction of a compound such as **67** with hydrogen at approximately 50 psi in the presence of a noble metal catalyst such as 5% palladium on carbon in a solvent such as ethanol. A compound of the formula **67** can be prepared by reaction of a compound of structure **66** with a solution of ethanol saturated with hydrogen bromide gas. A compound such as **66** can be prepared from a compound such as **65** by treatment of a compound such as one with a strong base such as lithium diisopropyl amine in a solvent such as THF at a temperature such as -78°C and reaction of the resulting anion with a compound such as benzyl bromide or benzyl iodide. Compounds of the structure **66** (R = H or loweralkyl) can be prepared in optical form from methods known in the literature (Davies, *J. Org. Chem.*, 1999;64(23):8501-8508; Koch J. *Org. Chem.*, 1993;58(10):2725-37; Afonso, *Tetrahedron*, 1993;49(20):4283-92; Bertus, *Tetrahedron*, Asymmetry 1999;10(7):1369-1380; Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992;114(20):7652-60).

Specific Examples

Example 3: Synthesis of **3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid**



1-Benzyl-4-hydroxymethyl-pyrrolidine-2-one 74

Sodium borohydride (8.0 g, 0.211 mol) was added to a solution of methyl-1-benzyl-5-oxo-3-pyrrolidnecarboxylate **73** (See Zoretic et al, *J. Org. Chem.*, 1980;45:810-814 for general method of synthesis) (32.0 g, 0.137 mol) in 1,2-dimethoxyethane (600 mL) and refluxed for 19 hours. The reaction was cooled to room temperature and 200 mL of water was added. The reaction was quenched with 1 M citric acid and concentrated under reduced pressure. The residue was extracted with dichloromethane, dried over magnesium sulfate, and evaporated to dryness to give 17.47 g, 62% of the alcohol **74** as clear oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.30 (m, 5H), 4.38 (d, 1H, J = 14.7), 4.46 (d, 1H, J = 14.7), 3.56 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.26 (m, 1H). MS, *m/z* (relative intensity): 207 [M+2H, 66%]. IR (KBr) 3345, 2946, 2866, 1651, 1445, 1025, 737, and 698 cm^{-1}.

1-Benzyl-4-iodomethyl-pyrrolidin-2-one 75

To alcohol lactam **74** (11.18 g, 0.056 mol) in 210 mL toluene was added in turn, triphenylphosphine (20.0 g, 0.076 mol), imidazole (10.8 g, 0.159 mol), and iodine (19.0 g, 0.075 mol). After stirring the suspension for 1.5 hours, the supernatant was poured into another flask. The sticky yellow residue was washed twice with ether and the solutions were combined. The solvent was evaporated and the residue was chromatographed on silica, eluting with 1:1 acetone/hexane to give 7.92 g, 46% of the iodolactam **75** as yellow oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.25 (m, 5H), 4.38 (d, 1H, J = 14.6), 4.46 (d, 1H, J = 14.6), 3.38 (dd, 1H, J = 7.8 and 2.2), 3.20 (dd, 1H, J = 5.6 and 4.4), 3.12 (dd, 1H, J = 7.3 and 2.4), 2.96 (dd, 1H, J = 5.8 and 4.4), 2.60 (m, 2H), 2.22 (dd, 1H, J = 10.5 and 9.7). MS, *m/z* (relative intensity): 224 [M-H-Bn, 94%], 317 [M+2H, 64%]. IR 3027, 2917, 1688, 1438, 1267, and 701 cm^{-1}.

1-Benzyl-4-(2-methyl-pentyl)-pyrrolidin-2-one 76

To a suspension of magnesium turnings (0.50 g, 0.021 mol) in 15 mL of dry THF under nitrogen, was added an iodine crystal and 2-bromopentane (2.88 g, 0.019 mol). After an exothermic reaction which was periodically cooled in an ice

bath, the reaction was stirred at room temperature for 2 hours. Eight milliliters of Li_2CuCl_4 (made from 84 mg LiCl and 134 mg $CuCl_2$ in 10 mL of dry THF) was added at 0°C followed by dropwise addition of 1-Benzyl-4-iodomethyl-pyrolidine-2-one **75** in 15 mL dry THF, and the resulting suspension was let stir at 0°C for 3 hours. Stirring was continued at room temperature for 1 hour before quenching with a saturated solution of ammonium chloride. Water was added to dissolve the precipitate formed, and the solution was then extracted with ether and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under vacuum and the residue chromatographed on silica eluting with 1:1 acetone/hexane to give 1.13 g, 69% of the 1-benzyl-4-(2-methyl-pentyl)-pyrrolidin-2-one **76**. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.30 (m, 5H), 4.44 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.30 (m, 6H), 1.10 (m, 1H), 0.90 (m, 6H). MS, *m/z* (relative intensity): 261 [M+2H, 100%], 301 [M-H+CH_3CN, 82%], 260 [M+H, 72%].

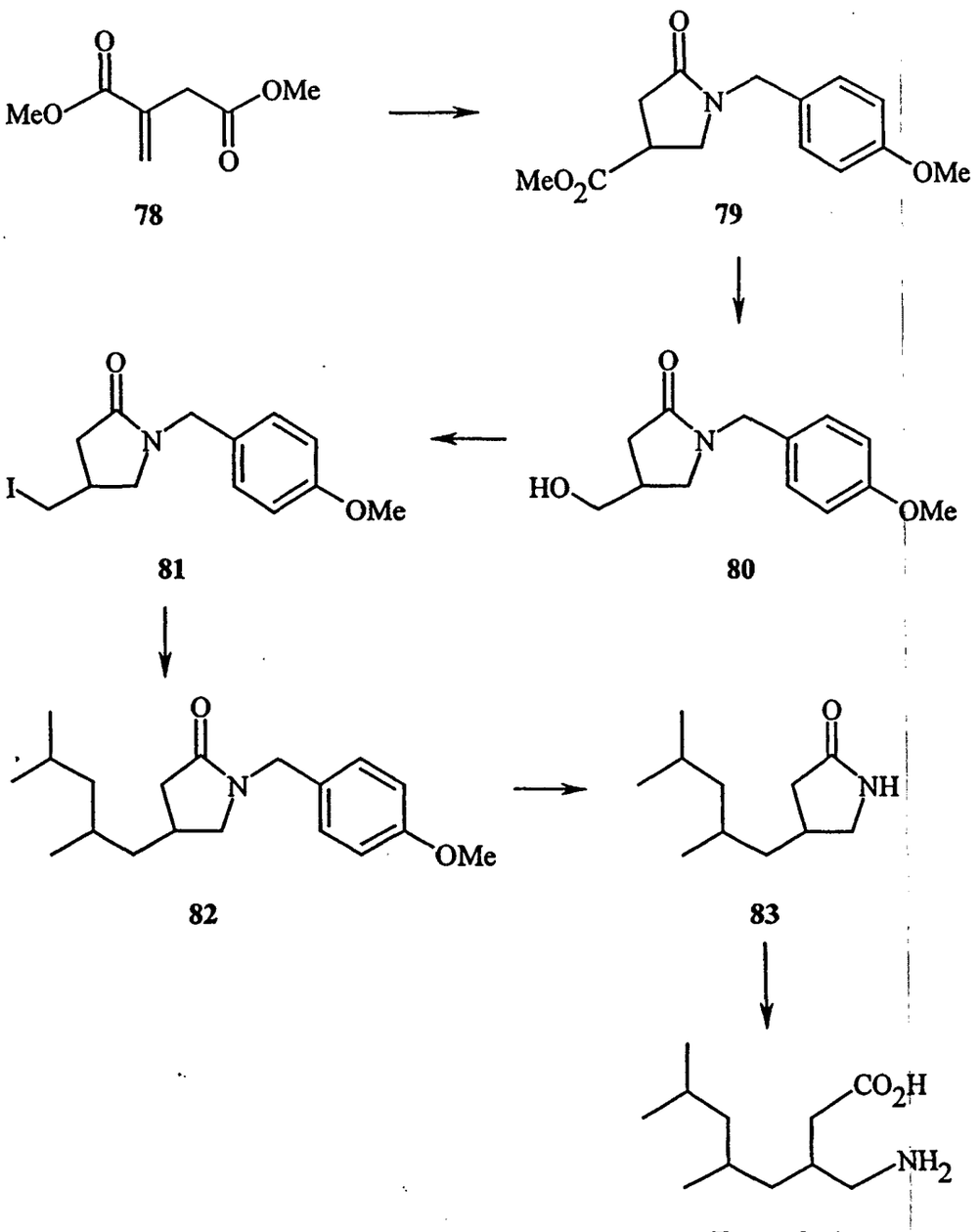
4-(2-Methyl-pentyl)-pyrrolidin-2-one 77

A 250 mL 3-neck flask equipped with a dry ice condenser was chilled to -78°C. Ammonia (80 mL) was condensed into the flask and 1-benzyl-4-(2-methyl-pentyl)-pyrrolidin-2-one **76** (1.67 g, 0.006 mol) in 15 mL THF was added. Freshly cut sodium beads were added until a deep blue color persisted. The cooling bath was removed and the reaction stirred at reflux (-33°C) for 1 hour. The reaction was quenched with ammonium chloride and the excess ammonia was allowed to evaporate. The resulting residue was diluted with water, extracted with dichloromethane, and dried over magnesium sulfate. Evaporation of the solvent followed by chromatography on silica eluting with 1:1 acetone/hexane gave 0.94 g, 86% of the 4-(2-Methyl-pentyl)-pyrrolidin-2-one **77**. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.25 (br, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.30 (m, 6H), 0.80 (m, 6H). MS, *m/z* (relative intensity): 212 [M+2H+CH_3CN, 100%], 171 [M+2H, 72%], 170 [M+1H, 65%].

3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid (Example 3)

The 4-(2-methyl-pentyl)-pyrrolidin-2-one 77 (0.94 g, 0.007 mol) was dissolved in 70 mL of 6N HCl and refluxed for 20 hours. The solution was evaporated under vacuum and an aqueous solution of the residue was applied to Dowex 50WX 8-100 (strongly acidic) ion exchange resin that had been washed with HPLC grade water. The column was eluted, first with water until the eluent was at constant pH, and then with 5% ammonium hydroxide solution. The ammonium hydroxide fractions were evaporated and azeotroped with toluene. The white solid was washed with acetone filtered and dried in a vacuum oven for 24 hours to give the amino acid 0.61 g, 59%. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 3.00 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.14 (brm, 1H), 1.60 (brm, 1H), 1.38 (m, 4H), 1.18 (m, 2H), 0.60 (m, 6H). MS, *m/z* (relative intensity): 188 [M+H, 100%].

Example 4: Synthesis of 3-Aminomethyl-5,7-dimethyl-octanoic acid



Example 4

1-(4-Methoxy-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester 79

To 4-methoxybenzylamine (42 g, 0.306 mol) in methanol (40 mL) at 0°C was added the dimethyl itaconate (48 g, 0.306 mol) in methanol (13 mL). The solution was stirred at room temperature for 4 days. 1N HCl was added to the solution followed by ether. The two layers were separated and the aqueous phase

extracted with ether. The combined organic phases were dried ($MgSO_4$). Upon filtration of the drying agent the desired material **79** precipitated from solution that was collected and dried under vacuum. 23.26 g, 29%. MS, *m/z* (relative intensity): 264 [M+H, 100%]. Anal. Calcd for $C_{14}H_{17}N_1O_4$: C, 63.87; H, 6.51; N, 5.32. Found: C, 63.96; H, 6.55; N, 5.29.

4-Hydroxymethyl-1-(4-methoxy-benzyl)-pyrrolidine-2-one 80

$NaBH_4$ (15 g, 0.081 mol) was added in portions to ester **79** in ethanol (600 mL) at room temperature. After 4.5 hours water (~200 mL) was carefully added to the reaction and the solution stirred at room temperature overnight. The resultant solid was removed by filtration and the filtrate concentrated to give alcohol **80** as an oil. 15.33 g, 81%. MS, *m/z* (relative intensity): 235 [M+H, 100%].

4-Iodomethyl-1-(4-methoxy-benzyl)-pyrrolidin-2-one 81

To alcohol **80** (12.9 g, 0.055 mol) in PhMe was added triphenylphosphine (20 g, 0.077 mol), imidazole (10.8 g, 0.16 mol), and iodine (19 g, 0.075 mol). The suspension was stirred at room temperature 5 hours. A saturated aqueous solution of sodium thiosulphate was added and the two layers separated. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic phases washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. Flash chromatography (6:1 to 4:1 toluene/acetone) of the residue gave iodide **81** as an oil. 11.9g, 63%. MS, *m/z* (relative intensity): 346 [M+H, 100%].

4-(2,4-Dimethyl-pentyl)-1-(4-methoxy-benzyl)-pyrrolidin-2-one 82

A procedure similar to the preparation of 1-benzyl-4-(2-methyl-pentyl)-pyrrolidin-2-one **76** was utilized to give 4-(2,4-dimethyl-pentyl)-1-(4-methoxy-benzyl)-pyrrolidin-2-one as an oil. 1.22g, 29%. MS, *m/z* (relative intensity): 304 [M+H, 100%].

4-(2,4-Dimethyl-pentyl)-pyrrolidin-2-one 83

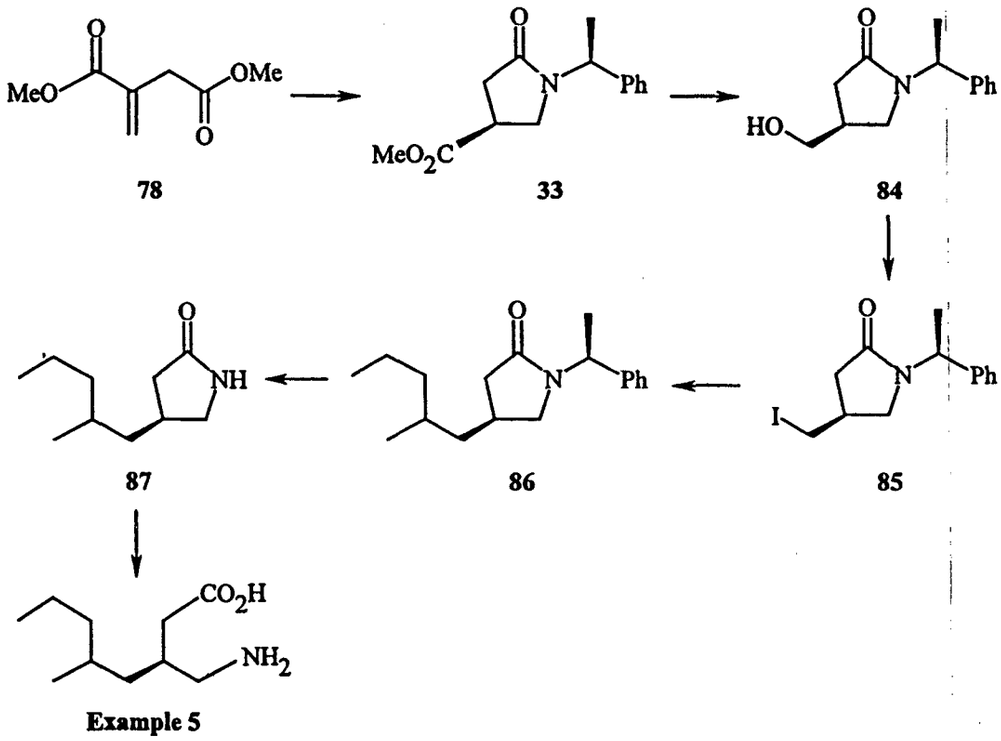
To the lactam (1.17 g, 3.86 mmol) in MeCN (20 mL) at 0°C was added ceric ammonium nitrate (4.2 g, 7.7 mmol) in H_2O (10 mL). After 50 minutes a

further portion of ceric ammonium nitrate (2.1 g, 3.86 mmol) was added, and after 1 hour the mixture was absorbed onto silica and flash chromatographed to give an oil. MS, *m/z* (relative intensity): 183 [M+H, 100%].

3-Aminomethyl-5,7-dimethyl-octanoic acid (Example 4)

A procedure similar to the preparation of 3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid (Example 3) was utilized to give the amino acid as a solid. MS, *m/z* (relative intensity): 202 [M+H, 100%].

Example 5: Synthesis of (S)-3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid



Example 5

(S)-4-Hydroxymethyl-1-((S)-1-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-2-one 84

To the ester 33 (49 g, 0.198 mol) in EtOH (600 mL) was added sodium borohydride (22 g, 0.595 mol). After 7 hours, 1 M citric acid was carefully added and, after effervescence had ceased, water was added to fully quench the reaction. The ethanol was removed under reduced pressure and ethyl acetate added. The resultant two layers were separated, the aqueous phase was extracted with EtOAc,

and the combined organic phases dried ($MgSO_4$) and concentrated to give a heavy oil. MS, *m/z* (relative intensity): [M+H, 100%].

(S)-4-Iodomethyl-1-((S)-1-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-2-one 85

A procedure similar to the iodination of compound **80** was utilized giving iodide **85** as an oil. 35.2 g, 56%. Anal. Calcd for $C_{13}H_{16}I_1N_1O_1$: C, 47.43; H, 4.90; N, 4.25. Found: C, 47.41; H, 4.83; N, 4.17.

4-(2-Methyl-pentyl)-1-((S)-1-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-2-one 86

A procedure similar to the preparation of 1-benzyl-4-(2-methyl-pentyl)-pyrrolidin-2-one **76** was utilized to give 2.71 g, 81.0% of **86** as an oil. MS, *m/z* (relative intensity): 274 [M+1H, 100%], 315 [M+H+CH_3CN, 65%].

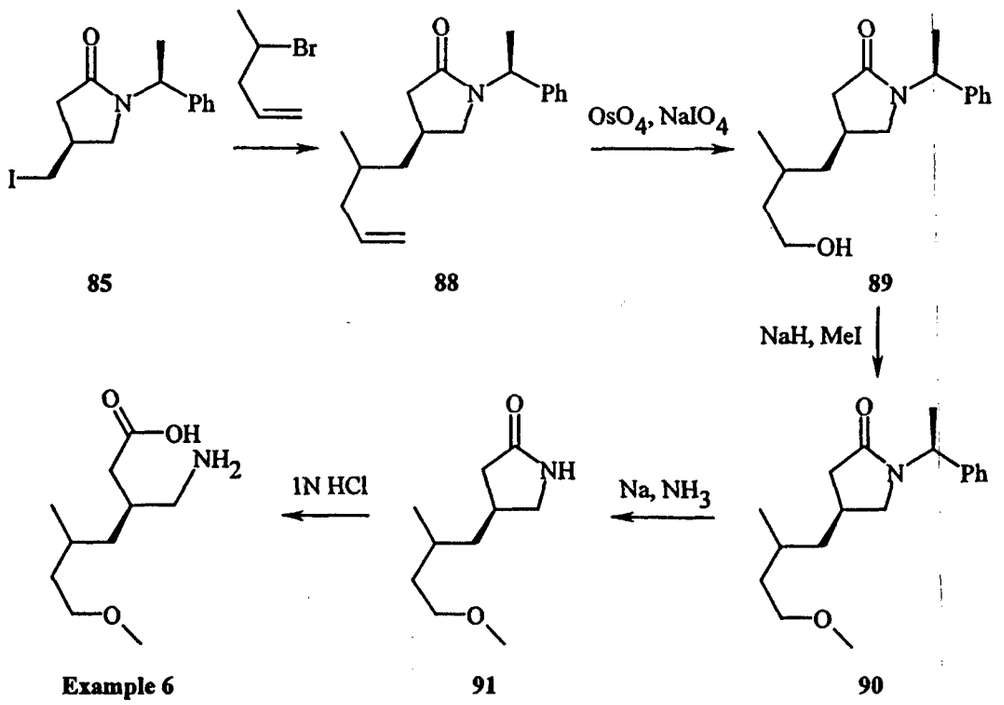
(S)-4-(2-Methyl-pentyl)-pyrrolidin-2-one 87

A procedure similar to the preparation of 4-(2-methyl-pentyl)-pyrrolidin-2-one **77** was used to give 1.14 g, 72.8% of **87** as an oil. MS, *m/z* (relative intensity): 170 [M+1H, 10%], 211 [M+1H+CH_3CN, 90%].

Example 5: (S)-3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid

A procedure similar to the preparation of 3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid (Example 3) was used to give the amino acid (example 5) 0.88 g, 74.3%. ^1H NMR (CD_3OD) δ 2.95 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.05 (brm, 1H), 1.50 (brm, 1H), 1.30 (m, 4H), 1.10 (m, 2H), 0.90 (m, 6H). MS, *m/z* (relative intensity): 188 [M+1H, 100%], 186 [M-1H, 100%], 229 [M+1H+CH_3CN, 30%].

Example 6: Synthesis of (S)-3-Aminomethyl-7-methoxy-5-methyl-heptanoic acid



85 88 89 90 91 Example 6

(S)-4-(2-Methyl-pent-4-enyl)-1-((S)-1-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-2-one 88

A procedure similar to the preparation of 1-benzyl-4-(2-methyl-pentyl)-pyrrolidin-2-one **76** was followed giving the adduct **88** as an oil. 6 g, 74%. MS, *m/z* (relative intensity): 272 [M+H, 100%].

(S)-4-(4-Hydroxy-2-methyl-butyl)-1-((S)-1-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-2-one 89

OsO_4 (2 mL of a 4% wt solution in t-BuOH) was added to the alkene **88** (5.8 g, 0.021 mol) in THF/H_2O (3:1, 100 mL). After 1 hour, sodium periodate (11.4 g, 0.053 mol) was added. After 2 hours, the suspension was filtered and the solids washed with dichloromethane. The filtrate was concentrated and the residue azeotroped with toluene. The residue was dissolved in ethanol and sodium borohydride (2.5 g) added. The suspension was stirred at room temperature overnight. 1N citric acid was added and the mixture diluted with ether. The resultant two layers were separated and the aqueous phase was extracted with ether and the combined organic dried ($MgSO_4$) and concentrated. Flash

chromatography (1:1 hexane/EtOAc) of the residue gave an oil. 4.2 g, 73%. MS, *m/z* (relative intensity): 276 [M+H, 100%].

(S)-4-(4-Methoxy-2-methyl-butyl)-1-((S)-1-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-2-one 90

To alcohol **89** (2 g, 7.66 mmol) in DMSO (60 mL) at room temperature was added NaH (368 mg, 60% in oil). After 30 minutes the methyl iodide (1.08 g, 7.66 mmol) was added and the solution stirred at room temperature overnight, upon which the reaction was diluted with water (500 mL). The solution was extracted with ether, and the combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated. Flash chromatography (90% to 50% hexane/acetone) of the residue gave the product **90** as an oil (1.1 g, 52%). MS *m/z* 290 (M+H, 100%).

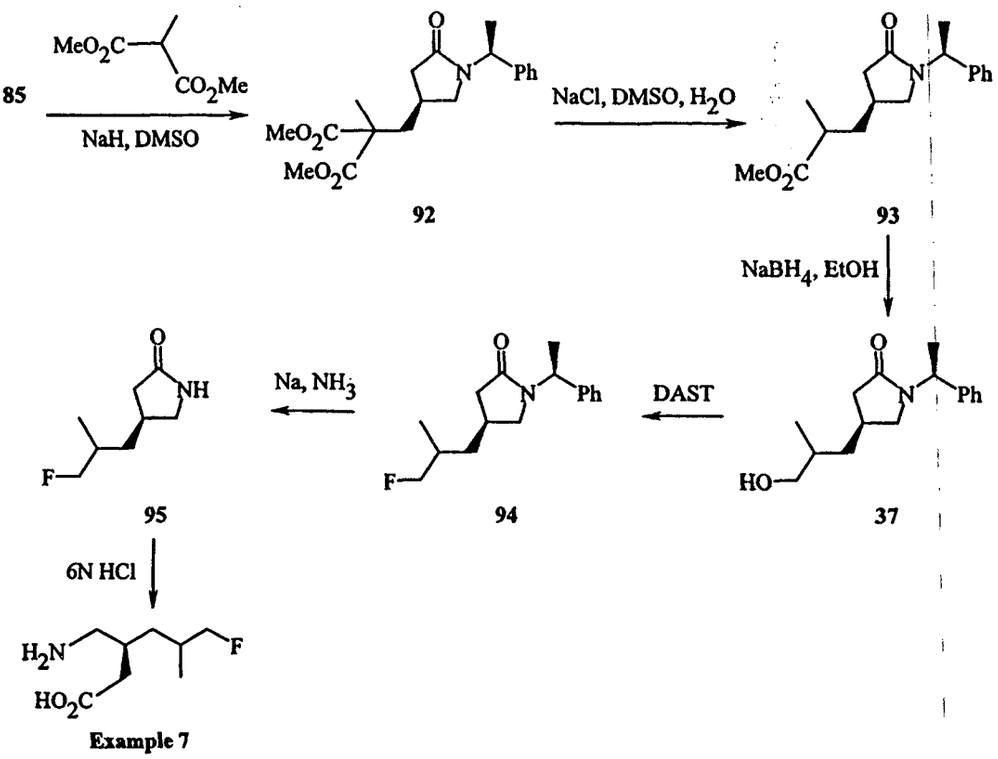
(S)-4-(4-Methoxy-2-methyl-butyl)-pyrrolidin-2-one 91

A procedure similar to the synthesis of 4-(2-methyl-pentyl)-pyrrolidin-2-one **77** was utilized giving lactam **91** as an oil. MS *m/z* 186 (M+H, 100%).

Example 6: (S)-3-Aminomethyl-7-methoxy-5-methyl-heptanoic acid

A procedure similar to the synthesis of example 3 was followed. The resultant amino acid isolated from ion-exchange chromatography was recrystallized from methanol/ethyl acetate to give the example 6 as a white solid. MS *m/z* 204 (M+H, 100%). Anal. Calcd for $C_{10}H_{21}N_1O_3$: C, 59.09; H, 10.41; N, 6.89. Found: C, 58.71; H, 10.21; N, 6.67.

Example 7: Synthesis of (S)-3-Aminomethyl-6-fluoro-5-methyl-hexanoic acid



Example 7

2-Methyl-2-[(S)-5-oxo-1-((S)-1-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-3-ylmethyl]-malonic acid dimethyl ester 92

To dimethyl methylmalonate (1.06 g, 7.29 mmol) in DMSO (7 mL) at room temperature was added NaH (291 mg of a 60% dispersion in oil). After the effervescence had ceased the lactam **85** (2 g, 7.29 mol) in DMSO (5 mL) was added. After 1 hour water was added and the aqueous solution extracted with ether. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated. Flash chromatography (1:1 hexane/acetone) of the residue gave the product as an oil (1.7 g, 81%). MS *m/z* 348 (M+H, 100%).

2-Methyl-3-[(S)-5-oxo-1-((S)-1-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-3-yl]-propionic acid methyl ester 93

The ester **92** (483 mg, 1.4 mmol), NaCl (104 mg, 1.8 mmol), water (105 µL) and DMSO (5 mL) were heated to reflux for 2 hours. The solution was cooled to room temperature water was added and the aqueous solution extracted

with ether. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated. Flash chromatography (80% to 66% hexane/acetone) of the residue gave the product as an oil (160 mg, 40%). MS *m/z* 290 (M+H, 100%).

(S)-4-(3-Hydroxy-2-methyl-propyl)-1-((S)-1-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-2-one 37

To the ester **93** (4.82 g, 0.017 mol) in EtOH (100 mL) was added $NaBH_4$ (3.7 g, 0.10 mol) and the mixture heated to reflux for 2.5 hours. The solution was cooled to 0°C and 1 M citric acid carefully added followed by water. The solution was concentrated to half volume added and extracted with ether. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated. Flash chromatography (1:1 hexane/acetone) of the residue gave the product as an oil (2.6 g, 59%). MS *m/z* 262 (M+H, 100%).

(S)-4-(3-Fluoro-2-methyl-propyl)-1-((S)-1-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-2-one 94

To DAST (1 g, 6.2 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) at -78°C was added the alcohol **37** in CH_2Cl_2 (10 mL). After 1 hour at -78°C the solution was warmed to room temperature. After 7 hours the solution was carefully quenched with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and the two layers separated. The organic phase was dried ($MgSO_4$) and concentrated. Flash chromatography (90% to 66% hexane/acetone) of the residue gave the product as an oil (600 mg, 37%). MS *m/z* 264 (M+H, 100%).

(S)-4-(3-Fluoro-2-methyl-propyl)-pyrrolidin-2-one 95

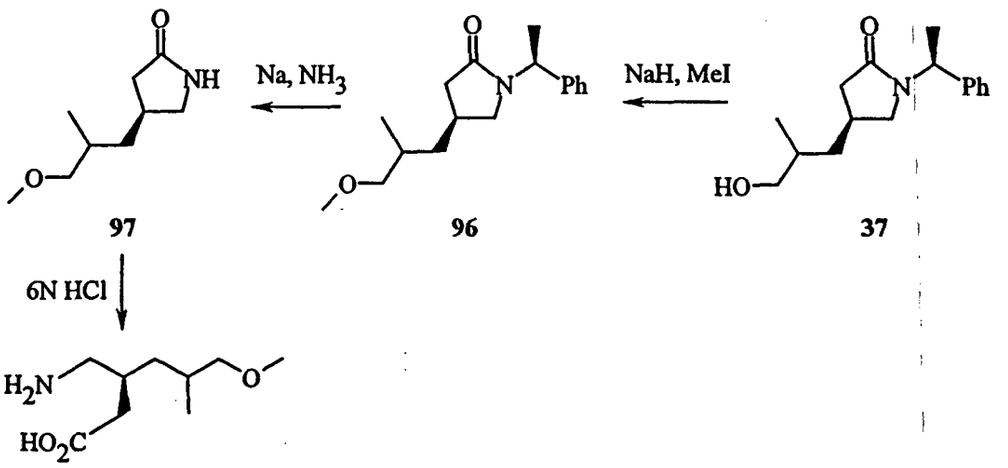
A procedure similar to the preparation of 4-(2-methyl-pentyl)-pyrrolidin-2-one **77** was utilized affording the lactam as an oil (242 mg, 68%). MS *m/z* 159 (M, 100%).

Example 7 (S)-3-Aminomethyl-6-fluoro-5-methyl-hexanoic acid

A procedure similar to the synthesis of example 3 was followed. The resultant amino acid isolated from ion-exchange chromatography was recrystallized from methanol/ethyl acetate to give example 7 as a white solid. MS

m/z 177 (M, 100%). Anal. Calcd for $C_8H_{16}F_1N_1O_2$:0.02 H_2O: C, 54.11; H, 9.10; N, 7.89. Found: C, 53.75; H, 9.24; N, 7.72.

Example 8: Synthesis of (S)-3-Aminomethyl-6-methoxy-5-methyl-hexanoic acid



Example 8

(S)-4-(3-Methoxy-2-methyl-propyl)-1-((S)-1-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-2-one 96

A procedure similar to the synthesis of (S)-4-(4-methoxy-2-methyl-butyl)-1-((S)-1-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-2-one **90** was utilized giving ether **96** as an oil (90 mg, 37%). MS *m/z* 276 (M+H, 100%).

(S)-4-(3-Methoxy-2-methyl-propyl)-pyrrolidin-2-one 97

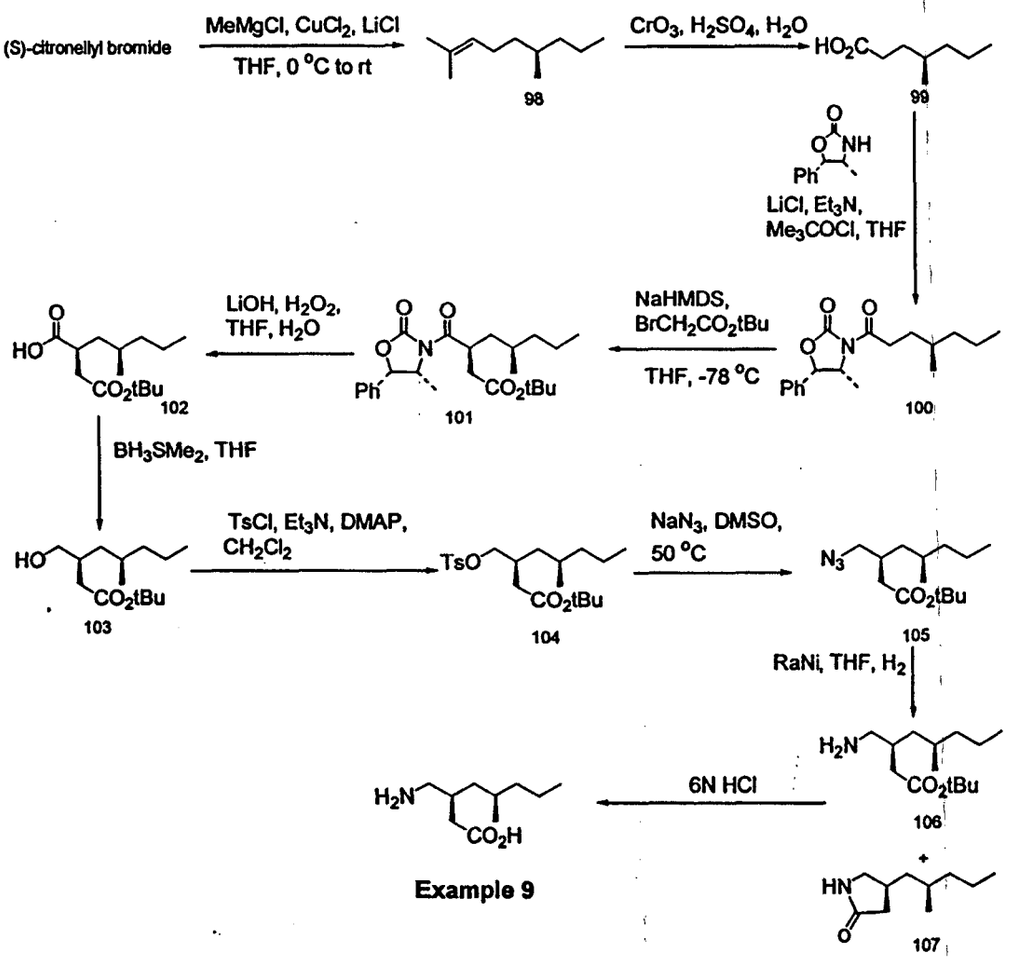
A procedure similar to the synthesis of 4-(2-methyl-pentyl)-pyrrolidin-2-one **77** was utilized giving **97** as an oil (760 mg, 93%). MS *m/z* 171 (M+H, 100%).

Example 8 (S)-3-Aminomethyl-6-methoxy-5-methyl-hexanoic acid

A procedure similar to the synthesis of example 3 was followed. The resultant amino acid isolated from ion-exchange chromatography was recrystallized from methanol/ethyl acetate to give Example 8 as a white solid. MS *m/z* 190 (M+H, 100%). Anal. Calcd for $C_9H_{19}N_1O_3$: C, 57.12; H, 10.12; N,

7.40. Found: C, 57.04; H, 10.37; N, 7.30. A second batch precipitated from the mother liquors (1:5 ratio of C5 isomers by ^{1}H NMR). MS *m/z* 190 (M+H, 100%).

Example 9: Synthesis of (3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid hydrochloride



Example 9

(R)-2,6-Dimethyl-non-2-ene 98

To (S)-citronellyl bromide (50 g, 0.228 mol) in THF (800 mL) at 0°C was added LiCl (4.3 g) followed by $CuCl_2$ (6.8 g). After 30 minutes methylmagnesium chloride (152 mL of a 3 M solution in THF, Aldrich) was added and the solution warmed to room temperature. After 10 hours the solution was cooled to 0°C and a saturated aqueous solution of ammonium chloride carefully added. The resultant two layers were separated and the aqueous phase extracted with ether. The combined organic phases were dried ($MgSO_4$) and

concentrated to give an oil. 32.6 g; 93%. Used without further purification. ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$) 131.13, 125.28, 39.50, 37.35, 32.35, 25.92, 25.77, 20.31, 19.74, 17.81, 14.60.

(R)-4-Methyl-heptanoic acid 99

To alkene **98** (20 g, 0.13 mol) in acetone (433 mL) was added a solution of CrO_3 (39 g, 0.39 mol) in H_2SO_4 (33 mL)/H_2O (146 mL) over 50 minutes. After 6 hours a further amount of CrO_3 (26 g, 0.26 mol) in H_2SO_4 (22 mL)/H_2O (100 mL) was added. After 12 hours the solution was diluted with brine and the solution extracted with ether. The combined organic phases were dried ($MgSO_4$) and concentrated. Flash chromatography (gradient of 6:1 to 2:1 hexane/EtOAc) gave the product **99** as an oil. 12.1 g; 65%. MS, *m/z* (relative intensity): 143 [M-H, 100%].

(4R,5S)-4-Methyl-3-((R)-4-methyl-heptanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one 100

To the acid **99** (19 g, 0.132 mol) and triethylamine (49.9 g, 0.494 mol) in THF (500 mL) at 0°C was added trimethylacetylchloride (20 g, 0.17 mol). After 1 hour LiCl (7.1 g, 0.17 mol) was added followed by the oxazolidinone (30 g, 0.17 mol). The mixture was warmed to room temperature and after 16 hours the filtrate was removed by filtration and the solution concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (7:1 hexane/EtOAc) gave the product **100** as an oil. 31.5 g; 79%. $[\alpha]_D$ = 5.5 (c 1 in $CHCl_3$). MS, *m/z* (relative intensity): 304 [M+H, 100%].

(3S,5R)-5-Methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-octanoic acid tert-butyl ester 101

To oxazolidinone **100** (12.1 g, 0.04 mol) in THF (200 ml) at -50°C was added NaHMDS (48 mL of a 1 M solution in THF). After 30 t-butylbromoaceate (15.6 g, 0.08 mol) was added. The solution was stirred for 4 hours at -50°C and then warmed to room temperature. After 16 hours a saturated aqueous solution of ammonium chloride was added and the two layers separated. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic phases dried ($MgSO_4$) and

concentrated. Flash chromatography (9:1 hexane/EtOAc) gave the product **101** as a white solid 12 g; 72%. $[\alpha]_D$ = 30.2 (c 1 in $CHCl_3$). ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$) 176.47, 171.24, 152.72, 133.63, 128.87, 125.86, 80.85, 78.88, 55.34, 39.98, 38.77, 38.15, 37.58, 30.60, 28.23, 20.38, 20.13, 14.50, 14.28.

(S)-2-((R)-2-Methyl-pentyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester 102

To ester **101** (10.8 g, 0.025 mol) in H_2O (73 mL) and THF (244 mL) at 0°C was added a premixed solution of LiOH (51.2 mL of a 0.8 M solution) and H_2O_2 (14.6 mL of a 30% solution). After 4 hours a further 12.8 mL LiOH (0.8 M solution) and 3.65 mL of H_2O_2 (30% solution) was added. After 30 minutes sodium bisulfite (7 g), sodium sulfite (13 g), and water (60 mL) was added followed by hexane (100 mL) and ether (100 mL). The two layers were separated and the aqueous layer extracted with ether. The combined organic phases were concentrated to an oil that was dissolved in heptane (300 mL). The resultant solid was filtered off and the filtrate dried ($MgSO_4$) and concentrated to afford an oil (6 g, 93%) which was used without further purification. MS, *m/z* (relative intensity): 257 [M+H, 100%].

(3S,5R)-3-Hydroxymethyl-5-methyl-octanoic acid tert-butyl ester 103

To acid **102** (3.68 g, 0.014 mol) in THF (100 mL) at 0°C was added $BH_3.Me_2$ (36 mL of a 2 M solution in THF, Aldrich) upon which the solution was warmed to room temperature. After 15 hours ice was **carefully** added (in order to control the effervescence) to the solution followed by brine. The solution was extracted with ether and the combined organic phases dried ($MgSO_4$) and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (4:1 hexane/EtOAc) gave alcohol **103** as an oil (2.0 g, 59%). ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$) 173.56, 80.85, 65.91, 39.74, 39.20, 38.90, 35.65, 29.99, 28.31, 20.18, 19.99, 14.56.

(3S,5R)-5-Methyl-3-(toluene-4-sulfonyloxymethyl)-octanoic acid tert-butyl ester 104

To alcohol **103** (1.98 g, 8.1 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) at room temperature was added triethylamine (2.4 g, 0.024 mol), DMAP (20 mg) and tosyl chloride (2.3 g, 0.012 mol). After 14 hours 1N HCl was added and the two layers separated. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic phases dried ($MgSO_4$) and concentrated. Flash chromatography (95% hexane/EtOAc) gave tosylate **104** as an oil (2.94 g, 91%). ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$) 171.60, 144.92, 133.07, 130.02, 128.12, 80.80, 72.15, 39.73, 38.09, 37.89, 32.67, 29.71, 28.22, 21.83, 20.10, 19.54, 14.49.

(3S,5R)-3-Azidomethyl-5-methyl-octanoic acid tert-butyl ester 105

Tosylate **104** (2.92 g, 7.3 mmol) and sodium azide (1.43 g, 0.02 mol) were warmed to ~50°C in DMSO (30 mL). After 2 hours the solution was cooled to room temperature and diluted with water. The solution was extracted with ether and the combined organic phases dried ($MgSO_4$) and concentrated to give an oil 1.54 g, 79%. Further purification by flash chromatography (95% hexane/EtOAc) gave an oil. $[\alpha]_D$ = -8.3 (c 1 in $CHCl_3$). ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$) 172.01, 80.73, 54.89, 39.73, 39.46, 39.00, 33.40, 29.85, 28.30, 20.15, 19.82, 14.52.

(S)-4-((R)-2-Methyl-pentyl)-pyrrolidin-2-one 107 and (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid tert-butyl ester 106

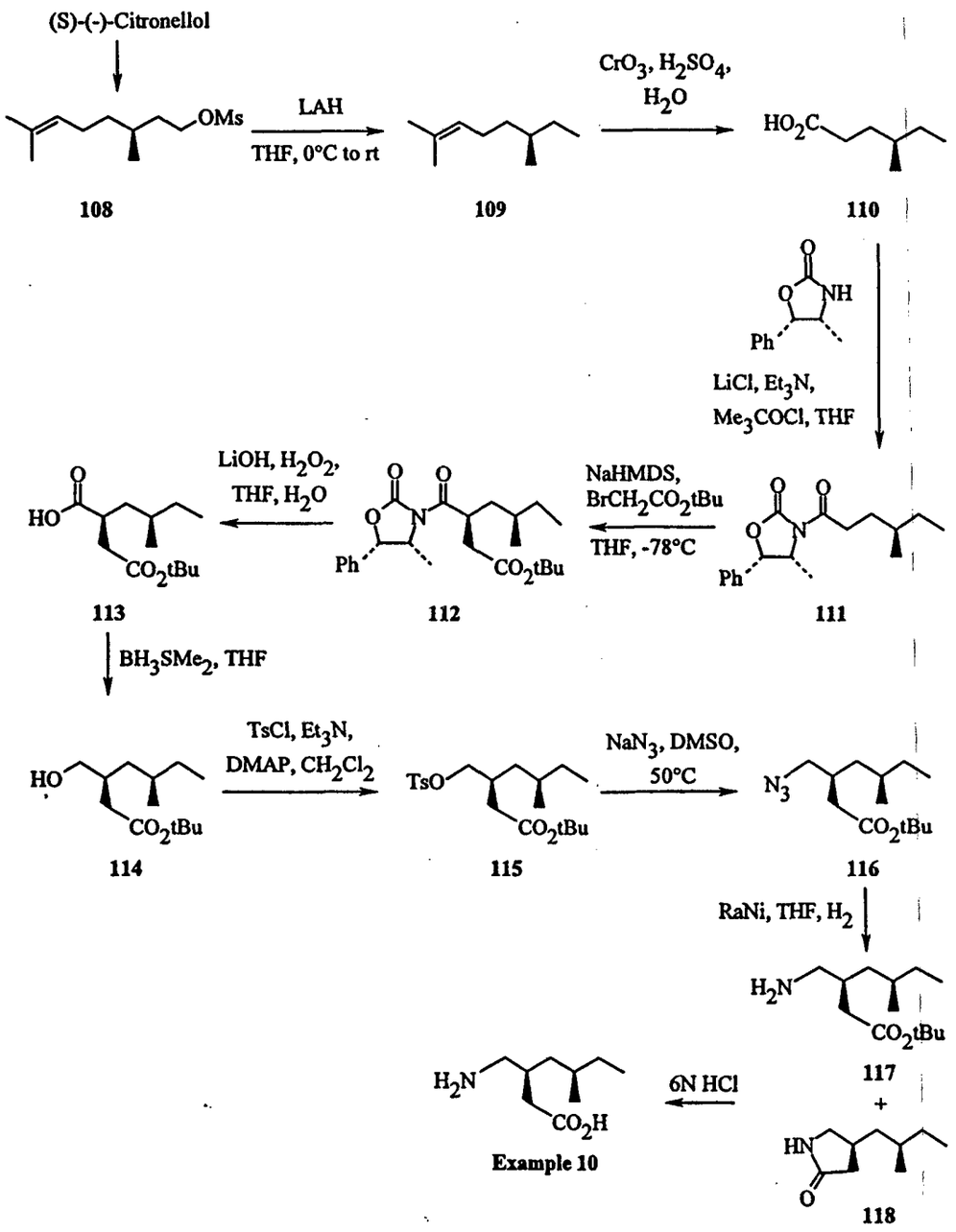
Azide **105** was treated with 5% Pd/C and shaken under an atmosphere of hydrogen for 20 hours where upon a further 200 mg of 5% Pd/C added. After 6 hours the filtrate was concentrated to afford an oil which by ^1H NMR was found to be a mixture of primary amine **106** and lactam **107** (1.75 g) which was used without further purification.

Example 9 (3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid hydrochloride

The mixture of the amine **106** and the lactam **107** (1.74 g) was treated with 3N HCl (40 mL) and the solution warmed to 50°C for 4 hours then cooled to room temperature. After 12 hours the solution was concentrated and the residue

recrystallized from ethyl acetate to give the amino acid as a white solid 605 mg. MS, *m/z* (relative intensity): 188 [M+H, 100%]. Anal. Calcd for $C_{10}H_{21}N_1O_2{:}H_1Cl_1$ C, 53.68; H, 9.91; N, 6.26. Found: C, 53.83; H, 10.12; N, 6.07.

Example 10: Synthesis of (3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid



Methanesulfonic acid (S)-3,7-dimethyl-oct-6-enyl ester 108

To S-(-)-citronellol (42.8 g, 0.274 mol) and triethylamine (91 mL, 0.657 mol) in CH_2Cl_2 (800 mL) at 0°C was added methanesulphonyl chloride (26 mL, 0.329 mol) in CH_2Cl_2 (200 mL). After 2 hours at 0°C the solution was washed with 1N HCl then brine. The organic phase was dried ($MgSO_4$) and concentrated to afford an oil (60.5 g, 94%) which was used without further

purification. ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) 5.05 (1H, m), 4.2 (2H, m), 2.95 (3H, s), 1.98 (2H, m), 1.75 (1H, m), 1.6 (3H,s), 1.5 (4H, m), 1.35 (2H, m), 1.2 (1H, m), 0.91 (3H, d, J = 6.5 Hz).

(R)-2,6-Dimethyl-oct-2-ene 109

To alkene **108** (60 g, 0.256 mol) in THF (1 L) at 0°C was added lithium aluminum hydride (3.8 g, 0.128 mol). After 7 hours, a further 3.8 g of lithium aluminum hydride was added and the solution warmed to room temperature. After 18 hours, a further 3.8 g of lithium aluminum hydride was added. After a further 21 hours, the reaction was carefully quenched with 1N citric acid and the solution diluted further with brine. The resultant two phases were separated and the organic phase was dried ($MgSO_4$) and concentrated to afford an oil which was used without further purification. MS, *m/z* (relative intensity): 139 [M-H, 100%].

(R)-4-Methyl-hexanoic acid 110

A procedure similar to the synthesis of (R)-4-methyl-heptanoic acid **99** was utilized giving the acid as an oil (9.3 g, 56%). MS, *m/z* (relative intensity): 129 [M-H, 100%].

(4R, 5S)-4-Methyl-3-((R)-4-methyl-hexanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one 111

A procedure similar to the synthesis of (4R,5S)-4-methyl-3-((R)-4-methyl-heptanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one **100** was utilized giving oxazolidinone **111** as an oil (35.7 g, 95%). MS, *m/z* (relative intensity): 290 [M+H, 100%].

(3S,5R)-5-Methyl-3-[1-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-yl)-methanoyl]-heptanoic acid tert-butyl ester 112

A procedure similar to the preparation of (3S,5R)-5-methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-octanoic acid tert-butyl ester **101** was followed giving **112** as an oil (7.48 g; 31%).

(S)-2-((R)-2-Methyl-butyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester 113

To ester **112** (7.26 g, 0.018 mol) in H_2O (53 mL) and THF (176 mL) at 0°C was added a premixed solution of LiOH (37 mL of a 0.8 M solution) and

H_2O_2 (10.57 mL of a 30% solution) and the solution warmed to room temperature. After 2 hours sodium bisulfite (7 g), sodium sulfite (13 g), and water (60 mL) was added and the two layers were separated and the aqueous layer extracted with ether. The combined organic phases were concentrated to an oil that was dissolved in heptane (200 mL). The resultant solid was filtered off and the filtrate dried ($MgSO_4$) and concentrated to afford an oil (4.4 g) that was used without further purification.

(3S,5R)-3-Hydroxymethyl-5-methyl-heptanoic acid tert-butyl ester 114

A procedure similar to the preparation of (3S,5R)-3-hydroxymethyl-5-methyl-octanoic acid tert-butyl ester **103** was utilized giving alcohol **114** as an oil (2.68 g, 69%). MS, *m/z* (relative intensity): 216 [89%], 174 [M-$(CH_3)_3C$, 100%].

(3S,5R)-5-Methyl-3-(toluene-4-sulfonyloxymethyl)-heptanoic acid tert-butyl ester 115

To **114** alcohol (2.53 g, 0.011 mmol) in CH_2Cl_2 (140 mL) at 0°C was added pyridine (2.6 g, 0.033 mol), DMAP (100 mg), and tosyl chloride (3.15 g, 0.016 mol) and the solution warmed to room temperature for 3.5 hours whereupon more DMAP and TsCl (3.15 g) were added. After 14 hours 1N HCl was added and the two layers separated. The organic phase was washed with brine then or dried ($MgSO_4$) and concentrated. Flash chromatography (95% to 86% hexane/EtOAc) gave tosylate **115** as an oil (1.53 g, 36%). ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$) 130.03, 128.12, 72.18, 37.89, 37.71, 32.67, 31.49, 29.88, 28.22, 21.83, 19.07, 11.37.

(3S,5R)-3-Azidomethyl-5-methyl-heptanoic acid tert-butyl ester 116

A procedure similar to the preparation of (3S,5R)-3-azidomethyl-5-methyl-octanoic acid tert-butyl ester **105** was utilized giving an oil 0.956 g, 97%. MS, *m/z* (relative intensity): 228 [M-N_2, 80%].

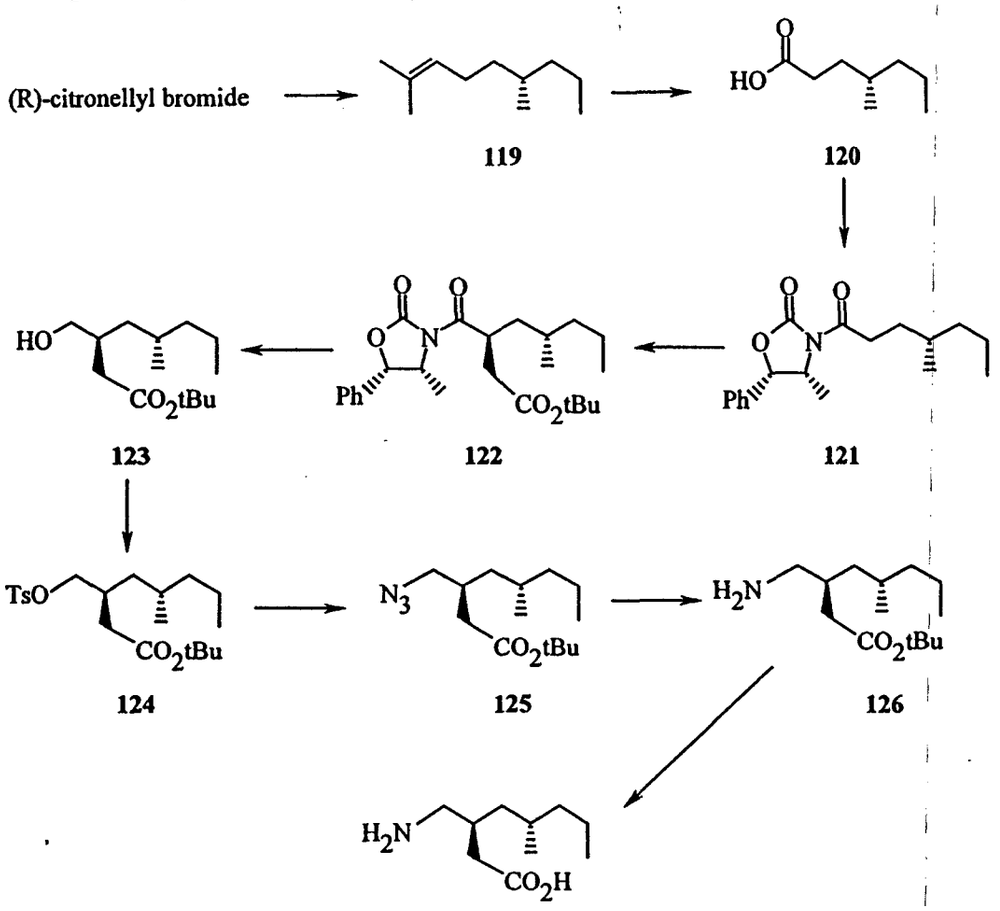
(S)-4-((R)-2-Methyl-butyl)-pyrrolidin-2-one 118 and (3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid tert-butyl ester 117

Azide **116** (689 mg) was treated with 20% Pd/C (90 mg) in THF (20 mL) and shaken under an atmosphere of hydrogen for 36 hours. The catalyst was removed by filtration and the resultant oil used without further purification.

Example 10 (3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid

The mixture of amine **117** and lactam **118** was treated with 6N HCl and the solution warmed to 50°C for 17 hours then cooled to room temperature and concentrated. The resultant oil was subjected to ion-exchange chromatography (Dowex, strongly acidic resin) using 5% ammonium hydroxide to give a cream solid which was recrystallized from methanol/ethyl acetate to give (3S, 5R)-3-aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid, example 10. MS, *m/z* (relative intensity): 174 [M+H, 100%]. Anal. Calcd for $C_{19}H_{19}N_1O_2$. C, 62.39; H, 11.05; N, 8.08. Found: C, 62.23; H, 11.33; N, 7.89.

Example 11: Synthesis of (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid



(S)-2,6-Dimethyl-non-2-ene 119

$CuCl_2$ (5.36 g, 39.7 mmol) and LiCl (3.36, 80.0 mmol) were stirred together in dry THF (40 mL) for 15 minutes. The resulting solution was added to methylmagnesium chloride, 3.0 M in THF (168 mL) at 0°C under nitrogen atmosphere and stirred at that temperature for 15 minutes. To the reaction suspension was added slowly (R)-(-)-Citronellyl bromide (55.16 g, 251.8 mmol) in THF (100 mL), and stirred at 0°C for 2.5 hours. It was warmed to room temperature and stirring was continued for an additional 1 hour. The mixture was cooled to 0°C and quenched with saturated ammonium chloride solution. The suspension was then extracted into ether, washed with water, and dried over $MgSO_4$. The solution was concentrated under reduced pressure to afford 36.3 g;

94% of (S)-2,6-Dimethyl-non-2-ene as an oil. MS, *m/z* (relative intensity): 153 [M-1H, 100%], 194 [M-1H+CH_3CN, 45%].

(S)-4-Methyl-heptanoic acid 120

To the (S)-2,6-Dimethyl-non-2-ene **119** (39.0 g, 253.2 mmol) in acetone (1L) at 0°C was added Jones reagent (2.7 M, 600 mL) dropwise over 1.5 hours and let stir at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was poured into a saturated solution of Na_2SO_4 and extracted into ether. It was washed with brine and concentrated in vacuo. The oily residue was dissolved in methanol (70 mL) and 1 M NaOH (700 mL) and then stirred for 30 minutes. The aqueous solution was washed with CH_2Cl_2, acidified with 10% HCl and extracted into CH_2Cl_2. The solution was dried over $MgSO_4$ and concentrated to dryness to give 24.22 g; 66% of (S)-4-Methyl-heptanoic acid as an oil. MS, *m/z* (relative intensity): 143 [M-1H, 100%].

(4R,5S)-4-Methyl-3-((S)-4-methyl-heptanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one 121

A procedure similar to the preparation of (4R,5S)-4-methyl-3-((R)-4-methyl-heptanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one **100** was utilized giving (4R,5S)-4-methyl-3-((S)-4-methyl-heptanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one **121** 6.2 g ; 80.0%, as an oil. MS, *m/z* (relative intensity): 304 [M+1H, 90%], 355 [M+1H+CH_3CN, 60%].

(3S,5S)-5-Methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-octanoic acid tert-butyl ester 122

n-BuLi, 1.6 M in Hexane (18.0 mL, 30.1 mmol) was added dropwise to a solution of diisopropylamine (4.6 mL, 32.6 mmol) in dry THF (50 mL) under nitrogen at -5°C keeping the temperature below 0°C during addition. The mixture was let stir at -5°C for 20 minutes and then cooled to -78°C. **121** (7.6 g, 25.1 mmol) in dry THF (12 mL) was added to the LDA solution and stirred at -78°C for 30 minutes. *t*-Butylbromo acetate (4.8 mL, 32.6 mmol) as added to the reaction and stirring at -78°C was continued for 2 hours. It was let warm to room temperature before stirring for an additional 18 hours. The reaction was quenched

with a saturated solution NaH_2PO_4, extracted into ethylacetate, and dried over $MgSO_4$. The solution was concentrated to give a solid residue which was dissolved in hot hexane. The hexane solution was allowed to cool to room temperature before cooling further in an ice bath. The resulting precipitate was collected and allowed to air dry to give **122** as a fluffy white solid. 4.3 g; 41%. MS, *m/z* (relative intensity): 362 [M-$C(CH_3)_3$+1H, 100%], 418 [M+1H, 20%].

(S)-2-((S)-2-Methyl-pentyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester and (3S,5S)-3-Hydroxymethyl-5-methyl-octanoic acid tert-butyl ester 123

To the ester **122** in a mixture of THF (203.0 mL) and water (61.0 mL) at 0°C was added a premixed solution of 30% H_2O_2 (12.2 mL) and LiOH (0.8 M, 42.7 mL). The resulting solution was stirred at 0°C for 4 hours. To the reaction was added sodium bisulfite (7 g), sodium sulfite (13 g), and water (60 mL). A 1:1 mixture of ether/hexane (200 mL) was then added and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extract was dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in heptane and let stir for 5 minutes. The resulting precipitate was filtered and the filtrate was concentrated to dryness to give as an oil.

(3S,5S)-3-Hydroxymethyl-5-methyl-octanoic acid tert-butyl ester 123

A procedure similar to the preparation of (3S,5R)-3-hydroxymethyl-5-methyl-octanoic acid tert-butyl ester **103** was followed giving **123** as an oil. 4.0 g; 76.0%. MS, *m/z* (relative intensity): 230 [M-$C(CH_3)_3$+1H+CH_3CN, 100%], 189 [M-$C(CH_3)_3$+1H, 70%].

(3S,5S)-5-Methyl-3-(toluene-4-sulfonyloxymethyl)-octanoic acid tert-butyl ester 124

A procedure similar to the preparation of (3S,5R)-5-methyl-3-(toluene-4-sulfonyloxymethyl)-octanoic acid tert-butyl ester **104** was followed giving 6.9 g of **124**. MS, *m/z* (relative intensity): 343 [M-$C(CH_3)_3$ +1H, 70%], 384 [M-$C(CH_3)_3$+1H+CH_3CN, 100%].

(3S,5S)-3-Azidomethyl-5-methyl-heptanoic acid tert-butyl ester 125

A procedure similar to the preparation of (3S,5R)-3-azidomethyl-5-methyl-octanoic acid tert-butyl ester **105** was followed giving 2.9 g; 66% of **125** as an oil. MS, *m/z* (relative intensity): 212 [M-C(CH_3)$_3$ -1H, 45%].

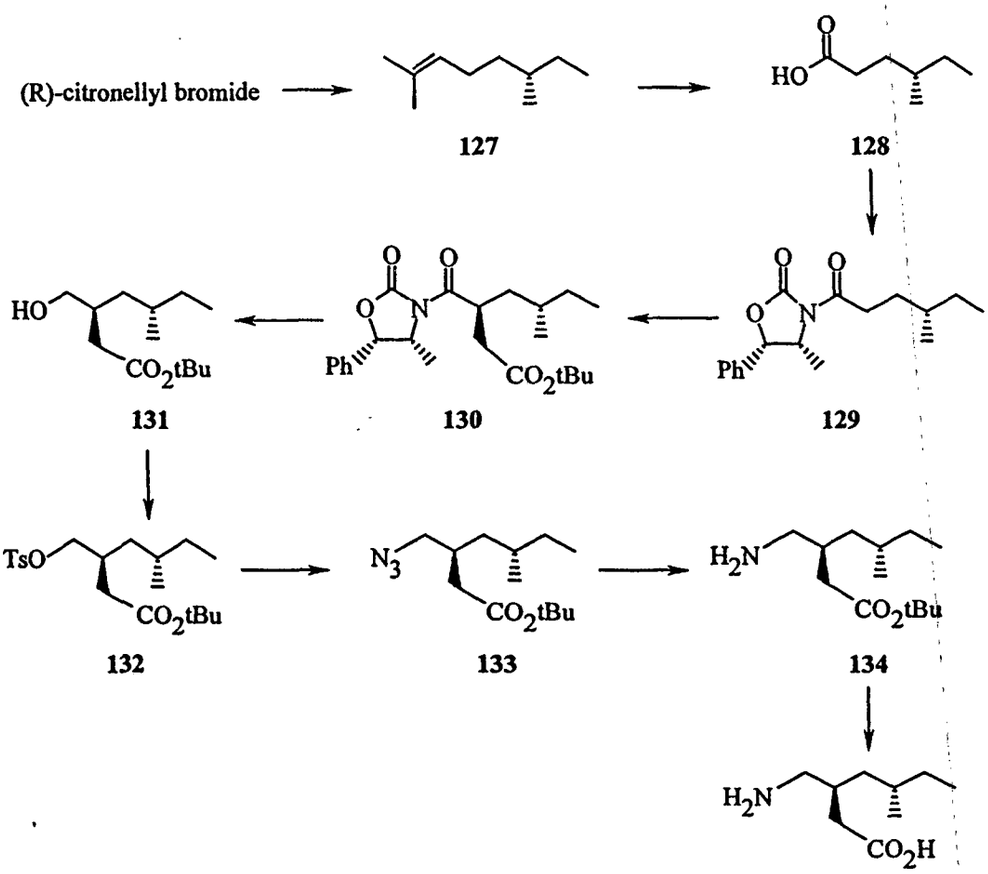
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid tert-butyl ester 126

A mixture of **125** (2.8 g, 10.4 mmol) and 10% Pd/C (1.0 g) in methanol (50.0 mL) was hydrogenated at 41 PSI for 96 hours. The solution was filtered to give 1.7 g of crude **126** which was used in the next step without further purification. MS, *m/z* (relative intensity): 244 [M +1H, 100%], 285 [M+1H+CH_3CN, 25%].

Example 11 (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid

A procedure similar to the preparation of example 10 (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid was followed giving example 11. 380 mg; 29.0%. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.90 (dd, J = 3.9, 8.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 3.2, 12.51 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.30 (m, 3H), 1.10 (m, 2H), 0.85 (m, 6H); MS, *m/z* (relative intensity): 187 [M+1H, 100%], 211 [M+1H+CH_3CN, 30%].

Example 12: Synthesis of (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid



Example 12

(S)-2,6-Dimethyl-oct-2-ene 127

(R)-(-)-Citronellyl bromide (49.1 g, 224.2 mmol) was dropwise added to a solution of LAH 1.0 M in THF (336 mL, 336 mmol) at 0°C over a 45-minute period. Stirring was continued for an additional 4 hours at 0°C. The reaction was slowly quenched with a saturated solution of ammonium chloride followed by the addition of ether (100 mL). The resulting white slurry was filtered and the filtrate was dried over $MgSO_4$. The solution was concentrated under reduced pressure to afford 26.2 g; 83% of **127** as an oil. MS, *m/z* (relative intensity):
180 [M-1H+CH_3CN, 100%], 139 [M-1H, 90%].

(S)-4-Methyl-hexanoic acid 128

A procedure similar to that used to prepare compound **120** was used giving 15.9 g of **128** as an oil. MS, *m/z* (relative intensity): 129 [M-1H, 100%], 170 [M-1H+CH_3CN, 70%].

(4R,5S)-4-Methyl-3-((S)-4-methyl-hexanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one 129

A procedure similar to that used to prepare (4R,5S)-4-Methyl-3-((S)-4-methyl-heptanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one **121** was used giving 35.0 g of crude (4R,5S)-4-methyl-3-((S)-4-methyl-hexanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one **129** as an oil. It was used in the next step without further purification. MS, *m/z* (relative intensity): 290 [M+1H, 100%], 331 [M+1H+CH_3CN, 20%].

(3S,5S)-5-Methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-heptanoic acid tert-butyl ester 130

A procedure similar to that used to prepare (3S,5S)-5-methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-octanoic acid tert-butyl ester **122** was used to give 4.6.0 g, 25.4% of **130** as a white solid. MS, *m/z* (relative intensity): 348 [M-$C(CH_3)_3$+1H, 100%], 443 [M-1H+CH_3CN, 100%], 402 [M-1H, 55%], 404 [M+1H, 45%].

(3S,5S)-3-Hydroxymethyl-5-methyl-heptanoic acid tert-butyl ester 131

A procedure similar to that used to prepare (3S,5S)-3-Hydroxymethyl-5-methyl-octanoic acid tert-butyl ester **123** was giving 1.2 g, 52.1% of **131** as an oil. MS, *m/z* (relative intensity): 175 [M-$C(CH_3)_3$+1H, 100%], 173 [M-$C(CH_3)_3$-1H, 100%], 216 [M-$C(CH_3)_3$+1H +CH_3CN, 95%].

(3S,5S)-5-Methyl-3-(toluene-4-sulfonyloxymethyl)-heptanoic acid tert-butyl ester 132

A procedure similar to the preparation of (3S,5R)-5-methyl-3-(toluene-4-sulfonyloxymethyl)-octanoic acid tert-butyl ester **104** was followed giving 2.1 g of **132** as an oil. The product was used in the next step without further

purification. MS, *m/z* (relative intensity): 329 [M-C(CH_3)$_3$+1H, 85%], 370 [M-C(CH_3)$_3$+1H +CH_3CN, 65%].

(3S,5S)-3-Azidomethyl-5-methyl-heptanoic acid tert-butyl ester 133

A procedure similar to the preparation of (3S,5R)-3-azidomethyl-5-methyl-octanoic acid tert-butyl ester **105** was followed giving 0.76 g, 54.0% of **133** as an oil. MS, *m/z* (relative intensity): 198 [M-C(CH_3)$_3$-1H, 100%]

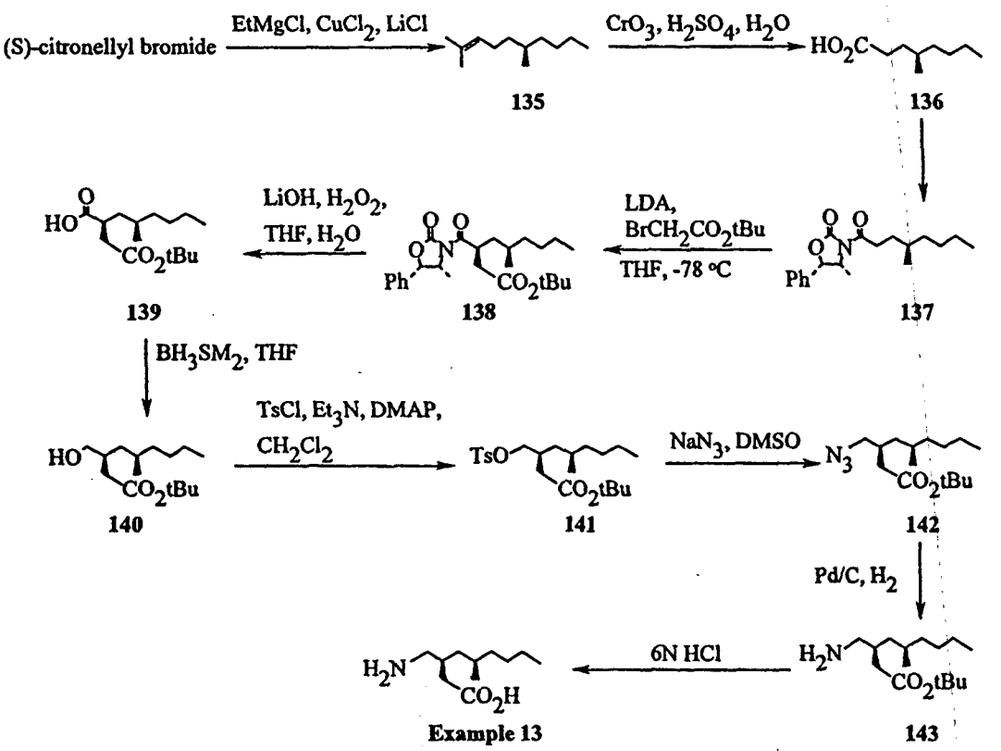
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid tert-butyl ester 134

A procedure similar to that used for (3S,5S)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid tert-butyl ester **126** was used giving 0.62 g of **134** as an oil. The product was used in the next step without further purification. MS, *m/z* (relative intensity): 230 [M+1H, 100%], 271 [M+1H +CH_3CN, 45%].

Example 12 (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid

A procedure similar to that used for Example 11 was used giving (3S,5S)-3-aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid (0.3 g, 65.1%) as a white solid. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.80-3.00 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.30-1.50 (m, 3H), 1.00-1.20 (m, 2H), 0.9 (m, 6H); MS, *m/z* (relative intensity): 187 [M+1H, 100%], 211 [M+1H+CH_3CN, 30%]. MS, *m/z* (relative intensity): 174 [M+1H, 100%], 172 [M-1H, 100%], 215 [M+1H +CH_3CN, 20%].

Example 13: Synthesis of (3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid hydrochloride



(R)-4-Methyl-octanoic acid 136

Lithium chloride (0.39 g, 9.12 mmol) and copper (I) chloride (0.61 g, 4.56 mmol) were combined in 45 ml THF at ambient temperature and stirred 15 minutes, then cooled to 0°C at which time ethylmagnesium bromide (1 M solution in THF, 45 mL, 45 mmol) was added. (*S*)-citronellyl bromide (5.0 g, 22.8 mmol) was added dropwise and the solution was allowed to warm slowly to ambient temperature with stirring overnight. The reaction was quenched by cautious addition of sat. NH_4Cl (aq), and stirred with Et_2O and sat. NH_4Cl (aq) for 30 minutes. The phases were separated and the organic phase dried ($MgSO_4$) and concentrated. The crude product was used without purification.

To a solution of alkene **135** (3.8 g, 22.8 mmol) in 50 mL acetone at 0°C was added Jones' reagent (2.7 M in H_2SO_4 (aq), 40 mL, 108 mmol) and the solution was allowed to warm slowly to ambient temperature with stirring overnight. The mixture was partitioned between Et_2O and H_2O, the phases were

separated, and the organic phase washed with brine, dried ($MgSO_4$), and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (8:1 hexanes:EtOAc) to afford 2.14 g (59%) of acid **136** as a colorless oil: LRMS: *m/z* 156.9 (M+); ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.33 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.23 (m, 5H), 1.10 (m, 1H), 0.86 (m, 6H). Jones' reagent was prepared as a 2.7M solution by combining 26.7g CrO_3, 23 mL H_2SO_4, and diluting to 100 mL with H_2O.

(4R, 5S)-4-Methyl-3-((R)-4-methyl-octanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one 137

To acid **136** (2.14 g, 13.5 mmol) in 25 mL CH_2Cl_2 at 0°C was added 3 drops DMF, followed by oxalyl chloride (1.42 mL, 16.2 mmol) resulting in vigorous gas evolution. The solution was warmed directly to ambient temperature, stirred 30 minutes, and concentrated. Meanwhile, to a solution of the oxazolidinone (2.64 g, 14.9 mmol) in 40 mL THF at -78°C was added *n*-butyllithium (1.6 M soln in hexanes, 9.3 mL, 14.9 mmol) dropwise. The mixture was stirred for 10 minutes at which time the acid chloride in 10 mL THF was added dropwise. The reaction was stirred 30 minutes at -78°C, then warmed directly to ambient temperature and quenched with sat. NH_4Cl. The mixture was partitioned between Et_2O and sat. NH_4Cl (aq), the phases were separated, and the organic phase dried ($MgSO_4$), and concentrated to furnish 3.2 g of oxazolidinone **137** as a colorless oil. LRMS: *m/z* 318.2 (M+); ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.34 (m, 5H), 5.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.73 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.26 (m, 5H), 1.13 (m, 1H), 0.88 (m, 9H). The crude product was used without purification.

(3S,5R)-5-Methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-nonanoic acid tert-butyl ester 138

To a solution of diisopropylamine (1.8 mL, 12.6 mmol) in 30 mL THF at -78°C was added *n*-butyllithium (1.6 M soln in hexanes, 7.6 mL, 12.1 mmol), and the mixture stirred 10 minutes at which time oxazolidinone **137** (3.2 g, 10.1 mmol) in 10 mL THF was added dropwise. The solution was stirred for

30 minutes, *t*-butyl bromoacetate (1.8 mL, 12.1 mmol) was added quickly dropwise at -50°C, and the mixture was allowed to warm slowly to 10°C over 3 hours. The mixture was partitioned between Et_2O and sat. NH_4Cl (aq), the phases were separated, and the organic phase dried ($MgSO_4$), and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (16:1 to 8:1 hexanes:EtOAc) to provide 2.65 g (61%) of ester **138** as a colorless crystalline solid, mp = 84-86°C. $[\alpha]_D^{23}$ +17.1 (c = 1.00, $CHCl_3$); ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.34 (m, 5H), 5.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.73 (quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 9.8, 16.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 5.1, 16.4 Hz, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.28 (m, 7H), 1.08 (m, 1H), 0.88 (m, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 176.45, 171.22, 152.71, 133.64, 128.86, 125.86, 80.83, 78.87, 55.33, 40.02, 38.21, 37.59, 36.31, 30.86, 29.29, 28.22, 23.14, 20.41, 14.36, 14.26. Anal. Calcd for $C_{25}H_{37}NO_5$: C, 69.58; H, 8.64; N, 3.25. Found: C, 69.37; H, 8.68; N, 3.05.

(S)-2-((R)-2-Methyl-hexyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester 139

To a solution of ester **138** (2.65 g, 6.14 mmol) in 20 mL THF at 0°C was added a precooled (0°C) solution of LiOH monohydrate (1.0 g, 23.8 mmol) and hydrogen peroxide (30 wt% aqueous soln, 5.0 mL) in 10 mL H_2O. The mixture was stirred vigorously for 90 minutes, then warmed to ambient temperature and stirred 90 minutes. The reaction was quenched at 0°C by addition of 100 mL 10% $NaHSO_3$ (aq), then extracted with Et_2O. The phases were separated, and the organic phase washed with brine, dried ($MgSO_4$), and concentrated. The crude acid **139** was used without purification.

(3S,5R)-3-Hydroxymethyl-5-methyl-nonanoic acid tert-butyl ester 140

To a solution of the crude acid **139** (6.14 mmol) in 30 mL THF at 0°C was added borane-dimethyl sulfide complex (2.0 M soln in THF, 4.6 mL, 9.2 mmol), and the mixture was allowed to warm slowly to ambient temperature overnight. Additional BH_3-DMS was added until the acid was completely consumed (ca. 5 mL). The reaction was quenched by addition of MeOH, then partitioned between Et_2O and sat. $NaHCO_3$ (aq). The phases were separated, and the organic

phase washed with brine, dried ($MgSO_4$), and concentrated to provide alcohol **140**. LRMS: *m/z* 226.1; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 3.63 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 11.0, 6.8 Hz, 1H), 2.30 (dd, *J* = 14.9, 7.6 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 14.9, 5.6 Hz, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (m, 6H), 1.02 (m, 2H), 0.85 (m, 6H). The crude product was used without purification.

(3S,5R)-5-Methyl-3-(toluene-4-sulfonyloxymethyl)-nonanoic acid tert-butyl ester 141

To alcohol **140** (6.14 mmol) in 30 mL CH_2Cl_2 at 0°C was added DMAP (0.1 g), *p*-toluenesulfonyl chloride (1.37 g, 7.2 mmol), and then triethylamine (1.8 mL, 13 mmol) was added quickly dropwise. The mixture was warmed immediately to ambient temperature following addition and stirred overnight, and did not proceed to completion. The mixture was partitioned between Et_2O and 1N HCl (aq), the phases were separated, and the organic phase washed with sat. $NaHCO_3$ (aq), dried ($MgSO_4$), and concentrated to provide tosylate **141**. The product was used without further purification.

(3S,5R)-3-Azidomethyl-5-methyl-nonanoic acid tert-butyl ester 142

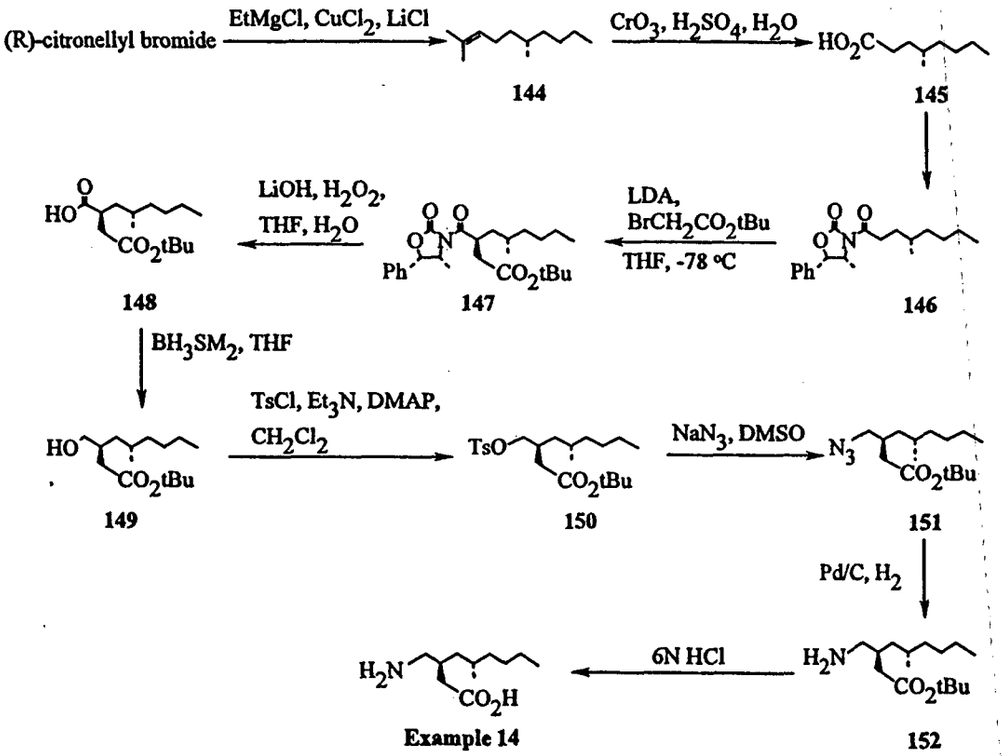
A procedure similar to the preparation of (3S,5R)-3-azidomethyl-5-methyl-octanoic acid tert-butyl ester **105** was followed giving azide **142** as a colorless oil. LRMS: *m/z* 200.1; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 3.31 (dd, *J* = 12.2, 4.2 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 12.2, 5.9 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.21 (m, 8H), 1.00 (m, 2H), 0.81 (m, 6H).

Example 13 (3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid hydrochloride

The azide **142** (1.0 g) was hydrogenated in the presence of 20% Pd/C, EtOH, at 45 psi of H_2 for 15 hours to provide the crude amino ester **143** which was concentrated and used without purification. To the amino ester **143** was added 6 mL 6N HCl (aq) and the mixture was heated to reflux 90 minutes, cooled, and concentrated. Recrystallization from EtOAc:hexanes provided 0.38 g (45% from azide) of (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid hydrochloride as a colorless crystalline solid (HCl salt), and a second crop of 82 mg (10% from

azide) was also obtained. mp = 146-156°C. LRMS: *m/z* 200.1 (M+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.87 (dd, *J* = 13.2, 5.4 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 13.2, 7.3 Hz, 1H), 2.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.09 (m, 7H0, 0.92 (m, 1H), 0.68 (m, 6H). Anal. Calcd for $C_{11}H_{24}NO_2Cl$: C, 55.57; H, 10.17; N, 5.89. Found: C, 55.69; H, 10.10; N, 5.86.

Example 14: Synthesis of (3S, 5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid



The (*S*)-acid **145** was prepared from (*R*)-citronellyl bromide according to the procedure outlined above for (R)-4-methyl-octanoic acid **136**. The yield was comparable and the ^{1}H NMR spectrum was identical to that of the (*R*)-acid enantiomer. LRMS: *m/z* 158.9 (M+1).

Oxazolidinone **146** was prepared from acid **145** as described above for (4R, 5S)-4-methyl-3-((R)-4-methyl-octanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one **137**. LRMS: *m/z* 290.1 (M-27); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.38 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 5.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.74 (quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.92 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.42 (m, 7H), 1.18 (m, 1H), 0.88 (m, 9H).

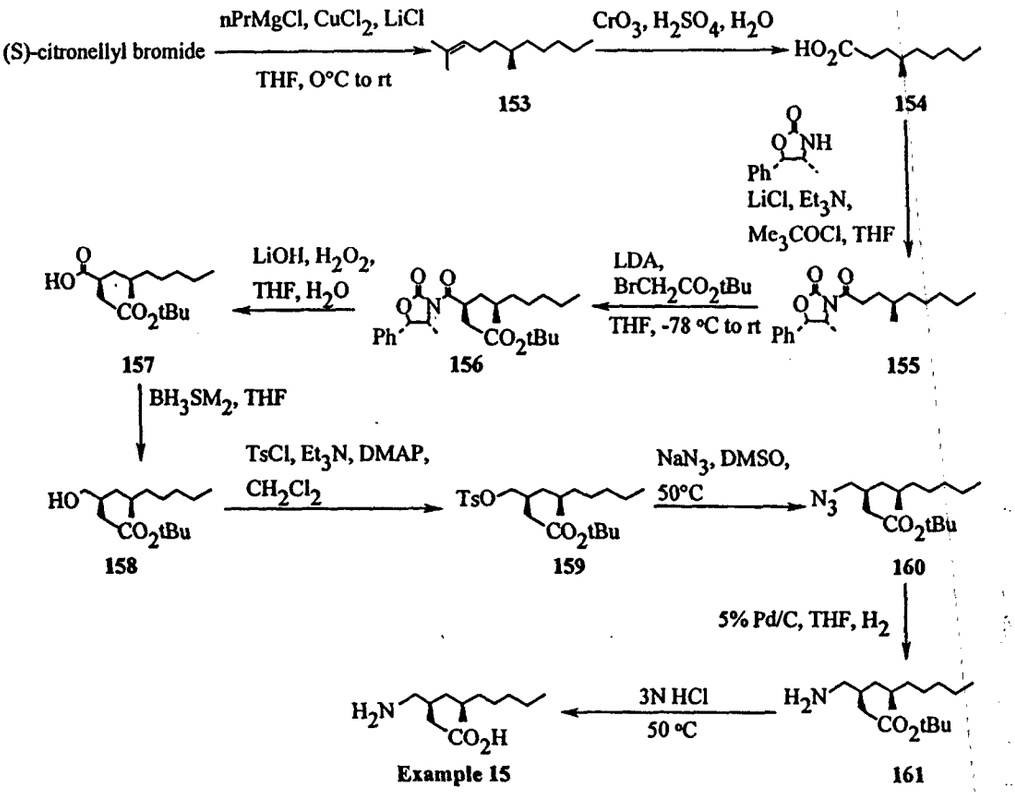
t-Butyl ester **147** was prepared from oxazolidinone **146** as described above for compound **138**. LRMS: *m/z* 348.1 (M-83).

Alcohol **149** was prepared from the *t*-butyl ester **147** as described above for (3S,5R)-3-hydroxymethyl-5-methyl-nonanoic acid tert-butyl ester **140**. LRMS: *m/z* 156.9 (M-100); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3.60 (dd, *J* = 11.0, 4.6 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 11.0, 6.8 Hz, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.17-1.38 (m, 7H), 1.11 (m, 1H), 0.84 (m, 6H).

Example 14: (3S, 5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid

(3S, 5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid was obtained from **149** as described above for (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid hydrochloride. The crude HCl salt thus obtained was purified by ion exchange chromatography on Dowex 50WX8 50-100 mesh, H-Form resin, using 10%NH_4OH as eluant to provide the free base. The waxy solid was washed twice with Et_2O and dried to furnish an amorphous white solid, mp 144-146°C. LRMS: *m/z* 172.0 (M-28); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.76 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.12 (m, 6H), 0.96 (m, 2H), 0.66 (m, 6H).

Example 15: Synthesis of (3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-decanoic acid



(R)-2,6-Dimethylundec-2-ene 153

A procedure similar to the preparation of (S)-2,6-dimethyl-non-2-ene **119** was used giving **153** as a colorless oil (20.16 g, 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.10-5.06 (m, 1H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.34-1.23 (m, 4H), 1.15-1.06 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 11H).

(R)-4-methylnonanoic acid 154

(R)-2,6-Dimethylundec-2-ene **153** (10.03 g, 55.03 mmol) was dissolved in acetone (270 mL) and cooled to 0°C. Jones reagent (CrO_3/H_2SO_4) (2.7 M, 120 mL) was added dropwise, and the reaction allowed to warm to room temperature over 18 hours. The reaction was poured on to water/Na_2SO_4 (200 mL), and the aqueous layer extracted with ethyl acetate (4 × 100 mL). The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and rotovapped to give an oil. The crude oil was dissolved in CH_2Cl_2 (400 mL) and cooled to -78°C. Ozone was

bubbled into reaction until blue to remove traces of the impurity (6E)(3S)-3,7-dimethylocta-1,6-diene. Dimethylsulfide (5 mL) was added, and the reaction stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was removed, and the crude material chromatographed on silica eluting with 20% EtOAc/hex to give oil. The oil was dissolved in ether (100 mL) and extracted with 10% NaOH (2 × 25 mL). The aqueous layers were combined and extracted with ether (50 mL). The aqueous layer was cooled to 0°C and acidified with HCl. The acidic layer was extracted with EtOAc (3 × 100 mL), and the combined extracts dried over $MgSO_4$, filtered and rotovapped to give **154** as an oil (6.86 g, 54%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40-2.25 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.47-1.11 (m, 8H), 0.87-0.84 (m, 6H); $[\alpha]_D$ = -11.4 (c1 in $CHCl_3$).

(4R,5S)-4-Methyl-3-((R)-4-methyl-nonanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one 155

Compound **154** (6.504 g, 37.76 mmol) was dissolved in THF (95 mL) and cooled to 0°C. Triethylamine (19.74 mL, 141.6 mmol) was added dropwise, followed by dropwise addition of trimethylacetyl chloride (6.98 mL, 56.64 mmol). The thick white suspension was stirred at 0°C for 90 minutes. LiCl (1.86 g, 41.54 mmol), (4R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (6.824 g, 38.51 mmol), and THF (70 mL) were added, and the reaction warmed to room temperature overnight. The solvent was evaporated. The solids were taken up in EtOAc, filtered off, and washed generously with EtOAc. The filtrate was washed with water (2 × 50 mL), and brine. The organics were dried over $MgSO_4$, filtered, and rotovapped. The crude material was chromatographed on silica eluting with 10% EtOAc/hexanes to give **155** as an oil (10.974 g, 88%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.35 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 2H), 5.66 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 4.76 (quin, J = 7.03 Hz, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.52-1.47 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.27-1.16 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 8H); $[\alpha]_D$ = +34.1 (c1 in $CHCl_3$).

(3S,5R)-5-Methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-decanoic acid tert-butyl ester 156

A procedure similar to the preparation of (3S,5S)-5-methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-octanoic acid tert-butyl ester **122** was followed giving (3S,5R)-5-methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-decanoic acid tert-butyl ester **156** as an oil (0.668g, 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.28 (m, 5H), 5.63 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 4.74 (quin, J = 6.84 Hz, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 16.4, 9.77 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 16.6, 4.88 Hz, 1H), 1.68 (quin, J = 6.6 Hz, 1H), 1.50-1.32 (m, 10H), 1.28-1.21 (m, 1H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.90-0.86 (m, 9H); MS (APCI) *m/z* 348 (M^+-97, 100%); $[\alpha]_D$ = +18.8 (c1 in $CHCl_3$).

(S)-2-((R)-2-Methyl-heptyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester 157

Compound **156** (5.608 b, 12.59 mmol) was dissolved in THF/H_2O (60 mL/14 mL) and cooled to 0°C. LiOH (1N, 18.89 mL) and H_2O_2 (35%, 4.45 mL, 50.4 mmol) were combined, and then added to the reaction dropwise keeping T <5°C. the reaction was stirred at 0°C for 4 hours, and quenched with Na_2SO_3 (6.3 g) and $NaHSO_3$ (3.4 g) in 50 mL H_2O added dropwise. The reaction was stirred for 15 minutes, and the layers separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 100 mL), and the combined extracts dried over $MgSO_4$, filtered, and rotovapped to give an oil. The crude material was dissolved in EtOAc (10 mL) and added dropwise to heptane (250 mL). The suspension was stirred for 20 minutes, and the solids filtered and washed with heptane. The filtrate was washed with 60°C H_2O (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and rotovapped to give **157** as an oil (3.52 g). the material was used directly in the next step.

(3S,5R)-3-Hydroxymethyl-5-methyl-decanoic acid tert-butyl ester 158

Compound **157** (3.52 g, 12.3 mmol) was dissolved in anhydrous THF (123 mL) and cooled to 0°C. Borane dimethylsulfide complex (10 M, 3.69 mL) was added dropwise, and the reaction then warmed to room temperature and

stirred for 1 hour. the reaction was cooled to 0°C, and quenched with MeOH (20 mL) added dropwise. The reaction was stirred for 18 hours, and the solvent rotovapped off. The crude material was chromatographed on silica eluting with 20% EtOAc/hexanes to give **158** (2.28 g, 68%) as an oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.65-3.59 (m, 1H), 3.43 (dd, J = 11.1, 6.96 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 14.9, 7.57 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 15.1, 5.62 Hz, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.40-1.25 (m, 4H), 1.07-1.13 (m, 1H), 1.03-0.96 (m, 1H), 0.86-0.84 (m, 6H); MS (APCI) *m/z* 216 (M^+-56, 100%).

(3S,5R)-5-Methyl-3-(toluene-4-sulfonyloxymethyl)-decanoic acid tert-butyl ester 159

Compound **158** (2.27 g, 8.33 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (30 mL) and cooled to 0°C. Tosyl chloride (1.91 g, 10.0 mmol) and catalytic DMAP were added, followed by dropwise addition of triethylamine (2.55 mL, 18.33 mmol). The reaction was then stirred at 0°C for 18 hours. The solvent was rotovapped off (removed under reduced pressure), and the crude material washed with EtOAc and filtered. The solids were washed with EtOAc, and the filtrate washed with 0.5N HCl (20 mL), brine (30 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and rotovapped. The oil was chromatographed on silica eluting with a 5% EtOAc/hexanes gradient to 10% EtOAc/hexanes to give **159** (3.399 g, 96%) as an oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 9.65, 3.54 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 9.52, 5.37 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (dd, J = 14.7, 6.23 Hz, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.10 (dd, J = 14.9, 6.35 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.31-1.17 (m, 3H), 1.08-0.81 (m, 2H), 0.79-0.76 (m, 6H); $[\alpha]_D$ = -10.1 (c1 in $CHCl_3$).

(3S,5R)-3-Azidomethyl-5-methyl-decanoic acid tert-butyl ester 160

Compound **159** (3.01 g, 7.05 mmol), sodium azide (1.26 g, 19.40 mmol) and DMSO (12 mL) were combined and heated to 60°C for 3 hours. EtOAc (100 mL) was added to the reaction and filtered. The solids were washed with EtOAc (20 mL), and the filtrated evaporated. The crude material was

chromatographed on silica eluting with 5% EtOAc/hexanes to give **160** as an oil (1.86 g, 89%).

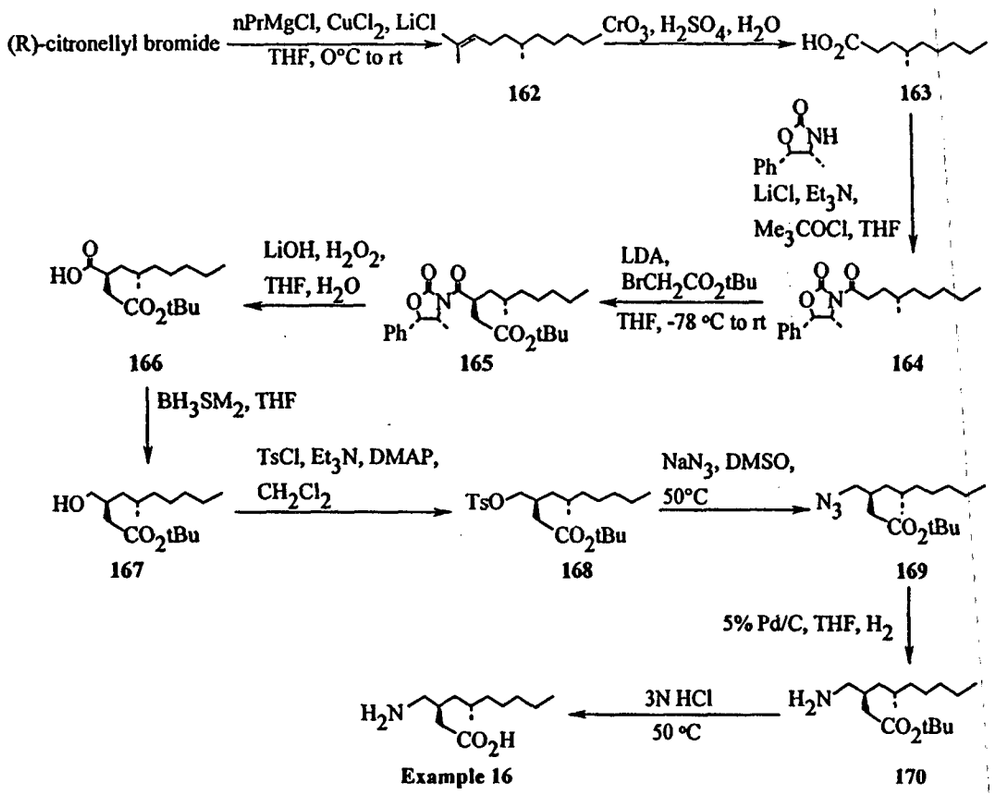
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-decanoic acid tert-butyl ester 161

A solution of compound **160** (1.86 g, 6.25 mmol) in THF (50 mL) was shaken over 5% Pd/C under hydrogen and pressure for 8 hours with three purges of hydrogen. The catalyst was filtered off and the filtrate evaportated. The crude material was chromatographed on silica eluting with methanol to give **161** as an oil (1.21 g, 71%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.70 (dd, J = 12.9, 4.40 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 12.7, 6.59 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 14.5, 6.96, 1H), 2.12 (dd, J = 14.5, 6.47 Hz, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.43 (s, 12H), 1.39-1.25 (m, 4H), 1.14-1.07 (m, 1H), 1.03-0.97 (m, 1H), 0.86-0.82 (m, 6H).

Example 15 (3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-decanoic acid

Compound **161** (1.20 g, 4.44 mmol) was heated to 50°C in 3N HCl (30 mL) for 4 hours. The solvent was evaporated, and the oil washed with toluene, and evaporated. The crude material was passed through an ion exchange column (Dowex 50WX8-100, strongly acidic) eluting with water, then 0.5N NH_4OH. Isolate (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-decanoic acid as a white solid (0.725 g, 75%): mp = 174-175°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.83 (dd, J = 12.69, 4.88 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 13.1, 7.45 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 6.59 Hz, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 1H), 1.19-1.09 (m, 2H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.66 (m, 6H); MS (APCI) *m/z* 215 (M^+, 10%), 174 (M^+-41, 100%); $[\alpha]_D$ = -5.7 (c1.025 in H_2O).

Example 16: Synthesis of (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-decanoic acid



(S)-2,6-Dimethyl-undec-2-ene 162

nPropylmagnesium chloride/ether solution (2.0 M, 228 mL) was cooled to -20°C under a N_2 atmosphere. LiCl (3.87 g, 91.25 mmol), $CuCl_2$ (6.13 g, 45.63 mmol), and distilled THF (456 mL) were combined and stirred for 30 minutes. The Li_2CuCl_4 solution was added via cannula to the Grignard reagent, and the resulting solution stirred for 30 minutes at -20°C. R-(-)-Citronellyl bromide (50 g, 228.1 mmol) was dissolved in THF (60 mL) and added dropwise to the Grignard solution. The reaction was stirred at 0°C for 1 hour. The reaction was cooled to -40°C and quenched with NH_4Cl (sat'd, 200 mL) added dropwise. The layers were separated and the aqueous layer extracted with ether (3 × 100 mL). The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered, and rotovapped to give an oil. The crude material was chromatographed on silica eluting with hexanes to give **162** as a colorless oil (9.15 g, 22%). ^1H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 5.10-5.06 (m, 1H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.34-1.23 (m, 4H), 1.15-1.06 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 11H).

(S)-4-Methylnonanoic acid 163

Compound **162** (7.97 g, 43.7 mmol) was dissolved in acetone (214 mL) and cooled to 0°C. Jones reagent (CrO_3/H_2SO_4) (2.7 M, 95 mL) was added dropwise, and the reaction allowed to warm to room temperature over 18 hours. The reaction was poured on to water/Na_2SO_4 (200 mL), and the aqueous layer extracted with ethyl acetate (4 × 100 mL). The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered, and rotovapped to give an oil. The crude oil was chromatographed on silica eluting with hexanes to give **163** as an oil (5.56 g, 74%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40-2.25 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.47-1.11 (m, 8H), 0.87-0.84 (m, 6H); MS APCI *m/z* 170.9 (M—1, 100%).

(4R,5S)-4-Methyl-3-((S)-4-methyl-nonanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one 164

A procedure similar to that used to prepare compound **155** was used except that (S)-4-methylnonanoic acid **163** (5.56 g, 32.27 mmol) was used as a reactant to give **164** as an oil (10.70 g 100%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.34 (m, 3H), 7.28 (d, J = 6.59 Hz, 2H), 5.64 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 4.74 (quin, J = 6.78 Hz, 1H), 2.94-2.85 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.47-1.43 (m, 1H), 1.39-1.22 (m, 7H), 0.90-0.84 (m, 8H).

(3S,5S)-5-Methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-decanoic acid tert-butyl ester 165

A procedure similar to that used to prepare compound **156** was used to give **165** as a solid (4.25 g, 61%). MS (APCI) *m/z* 446 (M^++1, 10%), 390 (M^+-55, 100%, -tBu).

(S)-2-((S)-2-Methyl-heptyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester 166

A procedure similar to that used for compound **157** was used except that ester **165** (8.42 g, 18.89 mmol) was used as a reactant to give **166** as an oil

(5.81 g). The material was used directly in the next step. MS (APCI) *m/z* 285 (M—1, 100%).

(3S,5S)-3-Hydroxymethyl-5-methyl-decanoic acid tert-butyl ester 167

A procedure similar to that used to prepare compound **158** was used except that (S)-2-((S)-2-methyl-heptyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester **166** (5.78 g, 20.18 mmol) was used as a reactant to give **167** as an oil (4.18 g, 76%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.64-3.58 (m, 1H), 3.84-3.42 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.26-1.18 (m, 8H), 1.11-1.04 (m, 2H), 0.87-0.83 (m, 6H); MS (APCI) *m/z* 217 (M^+-55, 50%, -tBu).

(3S,5S)-5-Methyl-3-(toluene-4-sulfonyloxymethyl)-decanoic acid tert-butyl ester 168

A procedure similar to that used to prepare compound **159** was used except that (3S,5S)-3-Hydroxymethyl-5-methyl-decanoic acid tert-butyl ester **167** (4.164 g, 15.29 mmol) was used as a reactant to give **168** as an oil (4.17 g, 64%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 9.52, 4.15 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 9.52, 5.13 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28, 2.19-2.13 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.27-1.01 (m, 11H), 0.85 (t, J = 7.08 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.35 Hz, 3H).

(3S,5S)-3-Azidomethyl-5-methyl-decanoic acid tert-butyl ester 169

A procedure similar to that used to prepare compound **160** was used except (3S,5S)-5-methyl-3-(toluene-4-sulfonyloxymethyl)-decanoic acid tert-butyl ester **168** (4.155 g, 9.74 mmol) was used as a reactant to give **169** as an oil (2.77 g, 96%). MS (APCI) *m/z* 270 (M^+-27, 30%, -N_2), 214 (M^+-87, 100%, -tBu, -N_2).

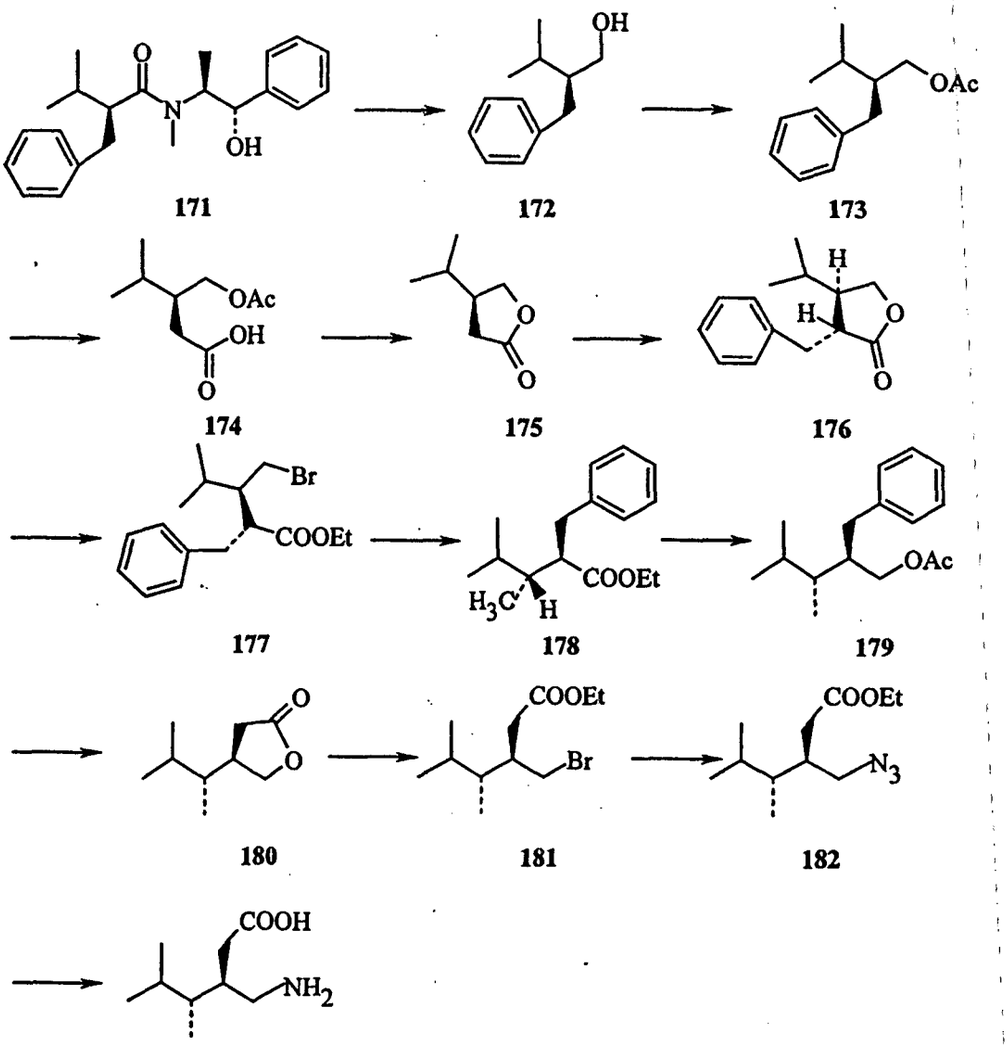
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-decanoic acid tert-butyl ester 170

A procedure similar to that used to prepare compound **161** was used except that (3S,5S)-3-Azidomethyl-5-methyl-decanoic acid tert-butyl ester **169** (2.50 g, 8.405 mmol) was used as a reactant to give **170** as an oil (1.648 g, 72%). MS (APCI) *m/z* 272 (M^++1, 100%).

Example 14 (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-decanoic acid

A procedure similar to that used for Example 15 was used except tert-butyl (3S,5S)-3-(aminomethyl)-5-methyldecanoate **170** (1.6 g, 6.00 mmol) was used as a reactant to give Example **16** as a white solid (72%). MS (APCI) *m/z* 272 (M^++1, 100%). mp = 174-175 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.91 (dd, *J* = 12.9, 3.91 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 12.7, 7.57 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 15.6, 3.17 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 15.6, 8.80 Hz, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.38-1.27 (m, 7H), 1.78-1.03 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 6H), 0.66 (m, 6H); MS (APCI) *m/z* 216 (M^++1, 100%), 214 (M^{-1}, 100%); $[\alpha]_D$ = +21.4 (c1 in MeOH).

Example 17: Synthesis of (3R,4R)-3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid



(S)-2-Benzyl-3-methyl-butan-1-ol 172

Ref. *JACS* 1997;119:6510. Amide 171.

Large scale procedure for the synthesis of acetic acid (S)-2-benzyl-3-methyl-butyl ester 173 from 171

A of n-butyl lithium (10 M in hexane, 100 mL, 1000 mmol, 3.9 equiv.) was added to a solution of diisopropylamine (108.9 g, 150.9 mL, 1.076 mol, 4.20 equiv.) in THF (600 mL), at -78°C. The resulting solution was stirred for 10 minutes and warmed to 0°C, and hold at the temperature for 10 minutes. Borane-ammonia complex (31.65 g, 1.025 mmol, and 4.0 equiv) was added in one portion, and the suspension was stirred at 0°C for 15 minutes, and at 23°C for 15 minutes, and then cooled to 0°C. A solution of amide **171** (86 g, 256.41 mmol, 1 equiv.) in THF was added to the cold hydride via a cannula over 3 minutes. The reaction was stirred at 23°C for overnight, then cooled to 0°C. Excess hydride was quenched by the slow addition of 3N HCl (700 mL). The reaction mixture was diluted with more aqueous HCl (3N, 200 mL), and brine and then extracted with ether (4 × 15 mL). The ether solution was concentrated to a small volume, and 200 mL 2N NaOH was added, and stirred at 23°C for 2.5 hours. More ether was added and the layers were separated. The aqueous layer was saturated with salt and extracted with ether (3 × 200 mL). The combined organic was washed with brine and dried on sodium sulfate. The residue was flash chromatographed (Pet. ether-25% ether -TEA) to give alcohol **172**, 50 g. NMR ($CDCl_3$) δ 7.35-7.16 (m, 5H, C_6H_5), 3.55 (app. t, 2H, -CH_2OH), 2.71 (dd, 1H, ArCH_2CH-), 2.52 (dd, 1H, ArCH_2CH), 1.87 (m, 1H, C*H*CH(Me), 1.67 (m, 1H, C*H*(Me)$_2$), 0.98 (d, 3H, CH_3) and 0.96 (d, 3H, CH_3).

A sample 3.3 g was saved for characterization and the rest was immediately acetylated (triethylamine 50 mL, DMAP 4.6 g, acetic acid anhydride 32 mL) overnight at room temperature. Work up followed by chromatography on silica gel eluted with pet ether and then 10% ether in pet ether gave 62 g of **173**. NMR ($CDCl_3$) δ 7.30-7.14 (m, 5H, C_6H_5), 3.98 (m, 2H, -CH_2OAc), 2.71 (dd,

1H, ArC*H*$_2$CH-), 2.51 (dd, 1H, ArC*H*$_2$CH), 1.99 (s, 3H, C*H*$_3$C=O), 1.82 (m, 1H, C*H*CH(Me) and C*H*(Me)$_2$), 0.97 (d, 3H, C*H*$_3$) and 0.95 (d, 3H, C*H*$_3$).

(S)-Acetoxymethyl-4-methyl-pentanoic acid 174 and (S)-4-Isopropyl-dihydro-furan-2-one 175

Acetate **173** (15 g, 68.18 mmol) was dissolved in CH_3CN (150 mL), carbon tetrachloride (150 mL) and HPLC grade water (300 mL) and stirred. Sodium periodate (262.50 g, 1220 mmol) was added followed by ruthenium chloride (650 mg, 3.136 mmol). After overnight stirring it was diluted with ether and water, and filtered through a pad of Celite. The organic portion was separated and the aqueous phase was further extracted with ether. After drying on magnesium sulfate the solvent was evaporated. Potassium carbonate (42 g) was added to the residue and refluxed overnight in methanol (250 mL) and cooled to room temperature. After evaporation, water was added to dissolve the solid, and conc. HCl was added to bring the pH to 2. Chloroform was added and extracted overnight. The organic phase was separated, and aqueous was further extracted with chloroform. The combined organic extracts were dried, evaporated , and the product was purified on a silica gel column and the compound was eluted with 20% ether in methylene chloride. Fractions were monitored by tlc, and spots were detected with I_2/KI solution. Fractions were combined to give 4.6 g of lactone **175**. NMR ($CDCl_3$) δ 4.38 (dd, 1H, C*H*$_a$H$_b$O), 3.93 (app. t, 1H, CH$_a$*H*$_b$O), 2.54 (dd, 1H, C*H*$_c$H$_d$ C=O), 2.23 (m, 2H, C*H*CH(Me) and CH$_c$*H*$_d$ C=O), 1.60 (m, 1H, C*H*(Me)$_2$), 0.92 (d, 3H, C*H*$_3$) and 0.85 (d, 3H, C*H*$_3$).

(3R,4R)-3-Benzyl-4-isopropyl-dihydro-furan-2-one 176

Lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M solution in THF, 92 mL, 92 mmol) was added in 3-5 minutes to a solution of (S)-β-(2-propyl)-γ-butyrolactone **175** (11.68 g, 91.25 mmol) in dry THF 100 mL at -78°C under argon atmosphere. It was stirred for 1 h and a solution of benzyl iodide (21.87 g, 100.37 mmol)in dry THF was added rapidly. Stirring was continued for 1.5 hours and quenched at -78°C by the addition of a solution of brine followed by ethyl acetate. The organic phase was separated and the aqueous was further extracted

with ether. Chromatography on silica gel first eluted with 5% methylene chloride in pet ether, and finally with 10% ether in pet ether gave desired compound 11.6 g, 58%. NMR ($CDCl_3$) δ 7.19 (m, 5H, C_6H_5), 4.02 (app. t, 1H, CH_aH_bO), 3.87 (dd, 1H, CH_aH_bO), 2.98 (d, 2H, $ArCH_2$), 2.57 (q, 1H, $BnCHC{=}O$), 2.05 (m, 1H, $CHCH(Me)_2$, 1.55 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 0.81 (d, 3H, CH_3) and 0.72 (d, 3H, CH_3).

(2R,3R)-2-Benzyl-3-bromomethyl-4-methyl-pentanoic acid ethyl ester 177

Lactone **176** (6.5 g, 29.8 mmol) was dissolved in abs. ethanol (80 mL) and cooled in ice bath. Anhydrous HBr was bubbled through the solution for 1 hour and stirred at room temperature overnight while maintaining reaction under dry atmosphere. It was poured onto ice cooled mixture of pet ether and brine. The organic phase was separated, and the aqueous was further extracted with pet ether. The combined organic solution was washed repeatedly with cold water and dried. Solvent was removed *in vacuo* to give crude compound 7.0 g. NMR ($CDCl_3$) δ 7.27 (m, 5H, C_6H_5), 4.02 (m, 2H, CH_3CH_2O), 3.70 (dd, 1H, CH_aH_bBr), 3.55 (dd, 1H, CH_aH_bBr), 2.97 (m, 2H, $ArCH_2$), 2.83 (q, 1H, $BnCHC{=}O$), 2.11 (m, 1H, $CHCH(Me)_2$, 1.97 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 1.10 (t, 3H, CH_3CH_2O), 0.96 (d, 3H, CH_3) and 0.93 (d, 3H, CH_3).

(2R,3R)-2-Benzyl-3,4-dimethyl-pentanoic acid ethyl ester 178

Bromoester **177** (7.25 g, about 80% pure), in ethanol (100 mL) containing triethylamine (3.2 mL) was hydrogenated overnight in the presence of 20% Pd/C (1.0 g). It was filtered through a pad of Celite, and the cake was washed with ethanol. Solvent was evaporated, and the residue was taken up in ether, whereupon solid ($Et_3N.HCl$) separated. The solid was removed by filtration. The filtrate was concentrated, and the procedure was repeated to eliminate all hydrochloride salt. Product was chromatographed on a silica gel column which was eluted with pet ether to give the desired debrominated compound 3.35 g. NMR ($CDCl_3$) δ 7.21 (m, 5H, C_6H_5), 3.95 (m, 2H, CH_3CH_2O), 2.85 (m, 2H, $ArCH_2$), 2.64 (q, 1H, $BnCHC{=}O$), 1.85 (m, 1H, $CHCH(Me)_2$, 1.62 (m, 1H,

$CH(Me)_2$), 1.05 (t, 3H, CH_3CH_2O), 0.95 (d, 3H, CH_3) 0.84 (d, 3H, CH_3) and 0.82 (d, 3H, CH_3). MS gave 290 (M + CH_3CN), 249 (M + 1), and others at 203. Further elution with ether gave lactone (2.25 g) that was carried over from previous step.

Acetic acid (2R,3R)-2-benzyl-3,4-dimethyl-pentyl-ester 179

Ethyl ester **178** (3.20 g, 12.85 mmol) was dissolved in anhydrous ether and cooled in ice bath under inert atmosphere. Lithium aluminum hydride (500 mg, 13.15 mmol) was added, and the suspension was stirred at room temperature overnight. Excess LAH was destroyed by careful addition of ethyl acetate while the reaction was stirred in ice bath. Saturated sodium sulfate was added cautiously to coagulate the alumina that separated at room temperature as white precipitate. The reaction mixture was diluted with methylene chloride, and anhydrous sodium sulfate was added to dry the mixture. After filtration the solution was concentrated to give an oil 3.0 g.

The material (3.0 g) was dissolved in dichloromethane (30 mL) and triethylamine (2.5 mL), DMAP (200 mg), and acetic anhydride (1.5 mL) were added. It was stirred at room temperature for 3 hours, and diluted with ether. The ether solution was washed with waster, 1N HCl, saturated sodium bicarbonate, brine and dried. The solution was concentrated in vacuo to give the acetoxy compound **179** 3.16 g. NMR ($CDCl_3$) δ 7.19 (m, 5H, C_6H_5), 4.03 (m, 2H, CH_3CH_2O), 2.69 (m, 2H, $ArCH_2$), 2.09 (m, 1H, $BnCHCH_2O$), 2.02 (s, 3H, $CH_3C{=}O$), 1.68 (m, 1H, $CH_3CHCH(Me)_2$, 1.23 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 0.87 (d, 3H, CH_3) , 0.84 (d, 3H, CH_3) and 0.81 (d, 3H, CH_3).

(R)-4-((R)-1,2-Dimethyl-propyl)-dihydro-furan-2-one 180

To a solution of aromatic compound **179** (5.0 g, 20.16 mmol) in HPLC grade acetonitrile (60 mL), carbon tetrachloride (60 mL), and water (120 mL) was added sodium periodate (86.24 g, 403.32 mmol, 20 equiv.), followed by $RuCl_3$ (414 mg, 10 mol %). The mixture was stirred vigorously overnight at room temperature, and diluted with methylene chloride (400 mL). The mixture was filtered through a pad of Celite to remove the solid precipitate. The organic

portion was separated, and the aqueous was further extracted with methylene chloride. After the combined organic portions concentrated, the residue was dissolved in ether and applied to a column of Florisil. The compound was eluted with 3% methanol in ether, evaporated to a paste that was dissolved in methanol (100 mL). Potassium carbonate (8.0 g) was added, and the mixture was refluxed for 6 hours. The solvent was evaporated, and the solid residue was dissolved in water. The pH was adjusted to 2 by the careful addition of concentrated HCl while being cooled in ice water bath and stirred. Chloroform (200 mL) was added to the solution and stirred as such overnight at room temperature. The organic phase was separated, and the aqueous portion was further extracted with chloroform. After drying, the solvent was evaporated to give the lactone **180** 5.0 g. NMR ($CDCl_3$) δ 4.36 (app. t, 1H, CH_aH_bO), 3.85 (app. t, 1H, CH_aH_bO), 2.46 (m, 2H, CH_cH_d C=O), 2.13 (m, 2H, $CHCH_2C$=O), 1.60 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 1.35 (m, 1H, $CH_3CHCH(Me)_2$), 0.86 (d, 3H, CH_3) and 0.72 (t, 3H, CH_3).

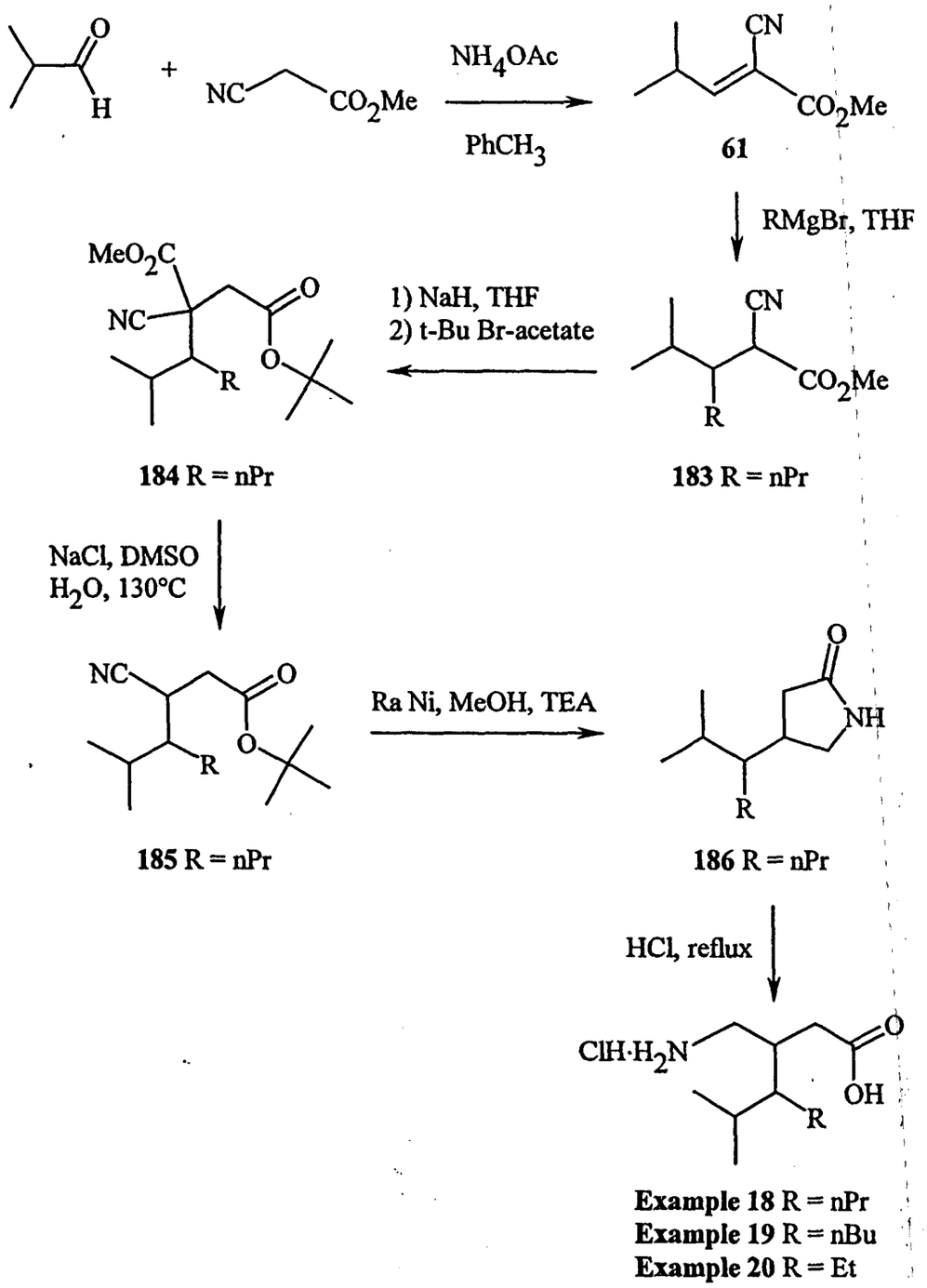
(3R,4R)-3-Bromomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid ethyl ester 181

Lactone **180** (5.0 g) was dissolved in absolute ethanol (25 mL) and flushed with argon. While being cooled in ice water bath, anhydrous HBr gas was bubbled through the mixture for 45 minutes and allowed to stand at room temperature overnight. The mixture was poured into ice-salt water and hexane. The organic phase was separated, and the aqueous was further extracted with hexane. The combined organic extract was dried and evaporated. Flash chromatography with 10% ether in pet ether on a silica gel column gave the bromoester **181** 3.54 g. NMR ($CDCl_3$) δ 4.14 (q, 2H, CH_3H_2O), 3.60 (dd, 1H, CH_aH_bBr), 3.41 (dd, 1H, CH_cH_b Br), 2.54 (dd, 1H, CH_aH_bC=O), 2.44 (dd, 1H, CH_aH_bC=O), 2.22 (m, 1H, O=CCH_2CHCH_2Br), 1.67 (m, 1H, $CHCH_3CH(Me)_2$, 1.37 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 1.26 (t, 3H, CH_3CH_2O), 0.94 (d, 3H, $CHCH_3CH(Me)_2$, 0.81 (d, 3H, $((CH_3)_2)CHCH_3CH$) and 0.79 (d, 3H, $((CH_3)_2)CHCH_3CH$).

(3R,4R)-3-Azidomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid ethyl ester 182 and Example 17 (3R,4R)-3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid

Bromoester **181** (3.54 g, 13.34 mmol), sodium azide (1.04 g, 16.13 mmol) in anhydrous DMF (8.0 mL) was stirred at room temperature overnight. Water (16 mL) and hexane were added, the organic portion was separated, and the aqueous portion was further extracted with hexane. It was dried and evaporated to give azido ester 3.0 g. NMR ($CDCl_3$) δ 4.14 (q, 2H, CH_3H_2O), 3.48 (dd, 1H, $CH_aH_bN_3$), 3.21 (dd, 1H, $CH_cH_b N_3$), 2.34 (m 2H, $CH_aH_bC{=}O$), 2.20 (m, 1H, $O{=}CCH_2CHCH_2 N_3$), 1.60 (m, 1H, $CHCH_3CH(Me)_2$. Compound was submitted for hydrogenation (HPL, 66480 × 100). The hydrogenated crude was dissolved in 6N HCl and refluxed overnight. The solvent was evaporated in vacuo the residue was azeotroped with toluene. The crude was further purified by loading onto an ion exchange column chromatography (Dowex 50Wb × 8-100), washed to neutral eluent with HPLC grade water followed by elution of compound with 0.5N NH_4OH solution. Crystallization of product from methanol gave 720 mg. NMR (CD_3OD) δ 3.04 (dd, 1H, $CH_aH_bNH_2$), 2.82 (dd, 1H, $CH_cH_b NH_2$), 2.52 (dd, 1H, $CH_aH_bC{=}O$), 2.40 (dd, 1H, $CH_aH_bC{=}O$), 2.07 (m, 1H, $O{=}CCH_2CHCH_2NH_2$), 1.67 (m, 1H, $CHCH_3CH(Me)_2$, 1.35 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 0.97 (d, 3H, $CHCH_3CH(Me)_2$, 0.88 (d, 3H, $((CH_3)_2)CHCH_3CH$) and 0.83 (d, 3H, $((CH_3)_2)CHCH_3CH$). $[\alpha]_D$ -5.3 (c, MeOH, 1.9 mg/mL). Anal. Calcd for $C_9H_{19}NO_2$: C 62.39, H 11.05, N 8.08. Found C 62.01, H 11.35, N 7.88. MS showed ions at 215 (M + CH_3CN), 197 (M + Na^+), 174 (M + H^+). Analysis of derivative by reverse phase HPLC, Hypersil BDS C_{18} 5 micron and mobile phase 50/50 CH_3CN-water containing 0.1%TFA gave 99.93% purity at retention time of 8.21 minutes.

Examples 18-20: Synthesis of 3-Aminomethyl-4-isopropyl-heptanoic acid



2-Cyano-4-methyl-2-pentenoic acid methyl ester 61

A solution of isobutyraldehyde (30.0 g, 416 mmol), methyl-cyano-acetate (20.6 g, 208 mmol), ammonium hydroxide (3.2 g, 41.6 mmol) and acetic acid (5.0 g, 83.2 mmol) in 500 mL of toluene is warmed to reflux under a Dean-Stark

trap for 12 hours. The mixture is cooled to room temperature and extracted with saturated $NaHSO_3$ (3 × 100 mL), saturated $NaHCO_3$ (3 × 100 mL), and 100 mL of brine. The organic layer is dried over Na_2SO_4, and the solvent is evaporated. The remaining oil is distilled under high vacuum (0.5 mm Hg, B.P. = 115-120°C) to give 28.8 g of 2-cyano-4-methyl-2-pentenoic acid methyl ester **61** as an oil (90% yield).

2-Cyano-3-isopropyl-hexanoic acid methyl ester 183

A 2.0 M solution of propyl magnesium chloride in Et_2O (9.8 mL, 19.6 mmol) is added to a solution of 2-cyano-4-methyl-2-pentenoic acid (3.0 g, 19.6 mmol) in 50 mL of THF which is cooled in an IPA/dry ice bath to -40°C under argon. The solution is stirred for 4 hours, and the reaction is quenched by addition of 50 mL of saturated KH_2PO_4. The THF is evaporated, and the remaining oil is chromatographed under medium pressure over silica gel with 50% CH_2Cl_2/hexane. Yield = 1.9 g (50%) of 2-cyano-3-isopropyl-hexanoic acid methyl ester as an oil.

2-Cyano-2-(1-isopropyl-butyl)-succinic acid 4-*tert*-butyl ester 1-methyl ester 184

A solution of 2-cyano-3-isopropyl-hexanoic acid methyl ester (1.9 g, 9.6 mmol) in 10 mL of THF is added to a slurry of NaH (washed with hexane, 0.23 g, 9.6 mmol) in 20 mL of THF which is cooled in an ice water bath under argon. The solution is stirred for 10 minutes, and t-butyl bromoacetate (2.1 g, 10.6 mmol) is added. The solution is warmed to room temperature. After 12 hours, the reaction is quenched by addition of 50 mL of saturated KH_2PO_4 and the THF is evaporated. The organic products are extracted into Et_2O (3 × 50 mL), and the combined organic layers are dried over $MgSO_4$. The solvent is evaporated, and the remaining oil is chromographed under medium pressure over silica gel in 25% hexane/CH_2Cl_2. Yield of 2-cyano-2-(1-isopropyl-butyl)-succinic acid 4-*tert*-butyl ester 1-methyl ester = 1.3 g (42%) as an oil.

3-Cyano-4-isopropyl-heptanoic acid t-butyl ester 185

A mixture of 2-cyano-2-(1-isopropyl-butyl)-succinic acid 4-*tert*-butyl ester 1-methyl ester (1.3 g, 4.2 mmol), NaCl (0.25 g, 4.2 mmol), and H_2O (0.15 g, 8.3 mmol) in 25 mL of DMSO is warmed to 130°C for 12 hours. The mixture is cooled to room temperature and diluted with 100 mL of brine. The organic products are extracted into Et_2O (3 × 50 mL). The organic layers are combined and washed with 50 mL of H_2O and 50 mL of brine. Drying over Na_2SO_4 and evaporation of the solvent gives 0.8 g (75% yield) of 3-cyano-4-isopropyl-heptanoic acid t-butyl ester as an oil.

4-(1-Isopropyl-butyl)-2-pyrrolidone 186

3-Cyano-4-isopropyl-heptanoic acid t-butyl ester (0.8 g, 3.2 mmol) is reduced under 50 psi of H_2 in MeOH containing TEA and Ra Ni. When the theoretical amount of H_2 is taken up, the catalyst is removed by filtration, and the solvent is evaporated to give 0.6 g (100% yield) of 4-(1-isopropyl-butyl)-2-pyrrolidone as an oil.

Example 18: 3-Aminomethyl-4-isopropyl-heptanoic acid

4-(1-Isopropyl-butyl)-2-pyrrolidone (0.6 g, 2.3 mmol) is warmed to reflux in 50 mL of 6.0 M HCl for 12 hours. The solution is cooled to room temperature and filtered through Celite. The filtrate is evaporated, and the solid remaining is recrystallized from MeOH/EtOAc. Yield 0.035 g (6% yield) of 3-aminomethyl-4-isopropyl-heptanoic acid as an HCl salt, mp 160-170°C. ^1H NMR (CD_3OD) δ 0.9 (m, 9H), 1.30 (m, 5H), 1.78 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.95 (m, 2H). MS (APCI, CH_3CN, H_2O) 201 (M^+, 100%).

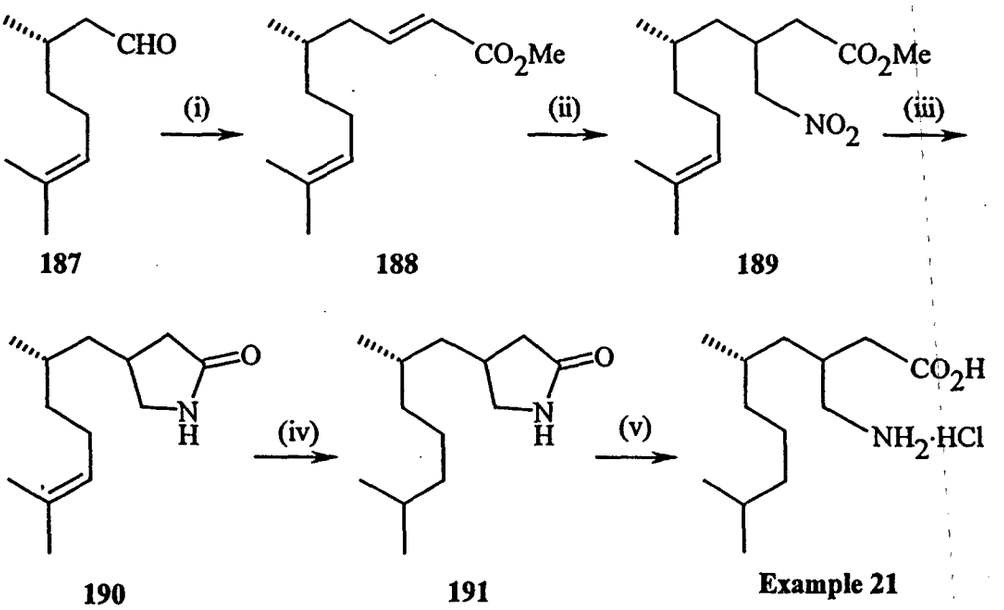
Example 19: 3-Aminomethyl-4-isopropyl-octanoic acid

Prepared according to the procedure of Example 18. Yield = 0.13 g (15%) of 3-aminomethyl-4-isopropyl-octanoic acid. mp = 160-170°C. ^1H NMR (CD_3OD) δ 0.9 (m, 9H), 1.30 (m, 7H), 1.78 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.95 (m, 2H). MS (APCI, CH_3CN, H_2O) 198 (M-17, 100%), 216 (M^+, 50%).

Example 20: 3-Aminomethyl-4-isopropyl-hexanoic acid

Prepared according to the procedure of Example 18. Yield = 0.11 g (42%) of 3-aminomethyl-4-isopropyl-hexanoic acid. mp = 170-180°C. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 0.9 (m, 9H), 1.18 (m, 1H), 1.39 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.95 (m, 2H). MS (APCI, CH_3CN, H_2O) 188 (M^+, 100%).

Example 21



(i) $MeO_2CCH{=}PPh_3$, THF, 40°C; (ii) $MeNO_2$, DBU; (iii) Raney Nickel, H_2, MeOH; (iv) Pd-C, MeOH, H_2; (v) 6N HCl

Synthesis of the unsaturated ester 188

(S)-(-)-citronellal **187** (2.0 mL, 11.03 mmol) was stirred at 40°C in dry tetrahydrofuran (30 mL) with methyl triphenylphosphoranylidene acetate (3.69 g, 11.03 mmol). After 8 hours the mixture was cooled to room temperature and stirred overnight. The solvent was removed in vacuo and the residue stirred with n-pentane (50 mL). After 1 hour the solid was removed by filtration and the solvent removed in vacuo to give an oil which was purified by flash chromatography (silica, ethyl acetate:heptane 1:9) to give 2.05 g (88%) of **188** as a clear oil. ^{1}H NMR (400 MHz) ($CDCl_3$) δ 0.90 (3H, d, J = 6 Hz); 1.12-1.40 (2H, m); 1.60 (3H, s); 1.62 (1H, m); 1.68 (3H, s); 2.01 (3H, m); 2.21 (1H, m);

3.73 (3H, s); 5.08 (1H, m); 5.82 (1H, d, J = 16 Hz); 6.94 (1H, m).

MS (CI^+) (m/z): 211 (MH^+, 75%), 179 (78%), 151 (100%).

IR (thin film) (cm^{-1}) ν: 1271, 1436, 1728, 2917.

Synthesis of the nitroester 189

The ester **188** (2.02 g, 9.6 mmol) was dissolved in nitromethane (25 mL) with 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (1.44 mL, 9.6 mmol) and stirred at room temperature. After 23 hours the mixture was diluted with diethyl ether (150 mL) and washed with water (50 mL) and then 2N HCl (50 mL). The organic phase was collected, dried ($MgSO_4$), and the solvent removed in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (silica, ethyl acetate:heptane 3:7) to give 2.26 g (87%) of **189** as a clear oil. Note that this and all subsequent compounds are equimolar mixtures of 2 diastereoisomers. ^1H NMR (400 MHz) ($CDCl_3$) δ 0.90 (2 × 3H, each d, J = 6 Hz); 1.09-1.58 (10H, m); 1.602 (6H, s); 1.685 (6H, s); 1.94 (4H, m); 2.42 (4H, m); 2.66 (2H, m); 3.70 (6H, s); 4.42 (4H, m); 5.07 (2H, m).

MS (CI^+) (m/z): 272 (MH^+, 90%), 240 (100%), 151 (100%).

IR (thin film) (cm^{-1}) ν: 1554, 1739, 2918.

Synthesis of the lactam 191

The nitro ester **189** (2.09 g, 7.7 mmol) was dissolved in methanol (75 mL) and shaken over Raney Nickel (catalytic, prewashed with water and then methanol) under an atmosphere of hydrogen gas (39 psi) at 35°C. After 17 hours the mixture was filtered through Celite. The solvent was removed in vacuo to give an oil. ^1H NMR showed there had been partial reduction of the double bond so this was carried on without further purification. A sample of this partial reduced product (440 mg, 2.1 mmol) was dissolved in methanol (40 mL) and shaken over 5% Pd-C under an atmosphere of hydrogen gas. After 18 hours the catalyst was removed by filtration through Celite to obtain 442 mg (99% from partial reduced material) as a clear oil which did not need purification. Note that this and all subsequent compounds are equimolar mixtures of 2 diastereoisomers. ^1H NMR (400 MHz) ($CDCl_3$) δ: 0.88 (18H, m); 1.04-1.58 (20H, m); 1.96 (2H, m);

2.40 (2H, m); 2.58 (2H, m); 2.98 (2H, m); (3.45 (2H, m), 5.82 (2H, br s).

MS (CI^+) (m/z): 212 (MH^+, 100%).

Synthesis of Example 21

The lactam **191** (428 mg, 2.0 mmol) was heated to reflux in 6N HCl (20 mL). After 5 hours the mixture was cooled to room temperature and washed with dichloromethane (2 × 10 mL). The aqueous phase was collected and the solvent removed in vacuo. The residue was dissolved in water (10 mL) and freeze-dried to give 382 mg (71%) of Example 34 as a white solid. Note that this compound is an equimolar mixture of 2 diastereoisomers. ^1H NMR (400 MHz) (d_6-DMSO) δ 0.82 (18H, m); 0.95-1.55 (20H, m); 2.05-2.45 (6H, m); 2.75 (4H, m); 7.98 (6H, br s).

MS (CI^+) (m/z): 230 ($[MH-HCl]^+$, 90%), 212 (100%).

Microanalysis: Calculated for $C_{13}H_{28}NO_2Cl$:

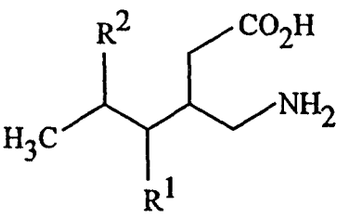
C 58.74; H 10.62; N 5.27.

Found: C 58.46; H 10.50; N 5.33.

To one skilled in the art, the use of (R)-(+)-citronellal would afford compounds of opposite C5-stereochemistry to Example 21.

CLAIMS

1. A compound of Formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

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

R^2 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,
alkoxy of from 1 to 6 carbon atoms,
- alkylcycloalkyl,
- alkylalkoxy,
- alkyl OH,
- alkylphenyl,
- alkylphenoxy,
- phenyl or substituted phenyl; and

R^1 is straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbon atoms or phenyl when R^2 is methyl.

2. A compound according to Claim 1 wherein R^1 is hydrogen, and R^2 is alkyl.

3. A compound according to Claim 1 wherein R^1 is methyl, and R^2 is alkyl.

4. A compound according to Claim 1 wherein R^1 is methyl, and R^2 is methyl or ethyl.

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;
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;
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.

6. A compound according to Claim 1 and 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;
(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.

7. A compound according to Claim 1 and selected from:
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid.

8. A compound according to Claim 1 and selected from:
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid.

9. A compound according to Claim 1 and selected from:
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid.

10. A compound according to Claim 1 and selected from:
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-decanoic acid.

11. A compound according to Claim 1 and selected from:
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-undecanoic acid.

12. A compound according to Claim 1 and selected from:
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-dodecanoic acid.

13. A compound according to Claim 1 and selected from:
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5,9-dimethyl-decanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5,7-dimethyl-octanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5,10-dimethyl-undecanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5,8-dimethyl-nonanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-6-cyclopropyl-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-6-cyclobutyl-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-6-cyclopentyl-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-6-cyclohexyl-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-cyclopropyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-cyclobutyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-cyclopentyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-cyclohexyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-cyclopropyl-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-cyclobutyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-cyclopentyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-cyclohexyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-fluoro-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-fluoro-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-fluoro-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-9-fluoro-5-methyl-nonanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-7,7,7-trifluoro-5-methyl-heptanoic acid;
and
(3S,5R)-3-Aminomethyl-8,8,8-trifluoro-5-methyl-octanoic acid.

14. A compound according to Claim 1 and selected from:
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methoxy-hexanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-hydroxy-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-ethoxy-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-propoxy-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-isopropoxy-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-*tert*-butoxy-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-fluoromethoxy-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(2-fluoro-ethoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-phenoxy-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(4-chloro-phenoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(3-chloro-phenoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(2-chloro-phenoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(4-fluoro-phenoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(3-fluoro-phenoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(2-fluoro-phenoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(4-methoxy-phenoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(3-methoxy-phenoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(2-methoxy-phenoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(4-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(3-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(2-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-hydroxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-methoxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-ethoxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-propoxy-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-isopropoxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-*tert*-butoxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-fluoromethoxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-fluoro-ethoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-phenoxy-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-chloro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-chloro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-chloro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-fluoro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-fluoro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-fluoro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-methoxy-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-methoxy-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-methoxy-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(2-trifluoromethyl-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(4-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(3-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl 6-(2-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-benzyloxy-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-hydroxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-methoxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-ethoxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-propoxy-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-isopropoxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-*tert*-butoxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-fluoromethoxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(2-fluoro-ethoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-benzyloxy-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-phenoxy-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(4-chloro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(3-chloro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(2-chloro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(4-fluoro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(3-fluoro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(2-fluoro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(4-methoxy-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(3- methoxy-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(2- methoxy-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(2-trifluoromethyl-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(4-nitro-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(3-nitro-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(2-nitro-phenoxy)-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-phenyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-chloro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-chloro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-phenyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(4-chloro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(2-chloro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-hept-6-enoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-oct-7-enoic acid;

(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-8-enoic acid;

(E)-(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-oct-6-enoic acid;

(Z)-(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-oct-6-enoic acid;

(Z)-(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-6-enoic acid;

(E)-(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-6-enoic acid;
(E)-(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-7-enoic acid;
(Z)-(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-7-enoic acid;
(Z)-(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-dec-7-enoic acid;
(E)-(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-undec-7-enoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5,6, 6-trimethyl-heptanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5,6-dimethyl-heptanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-cyclopropyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-cyclobutyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-cyclopentyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-cyclohexyl-hexanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-8-phenyl-octanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-phenyl-hexanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-phenyl-heptanoic acid;
(3R,4R,5R)-3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-heptanoic acid; and
(3R,4R,5R)-3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-octanoic acid.

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

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

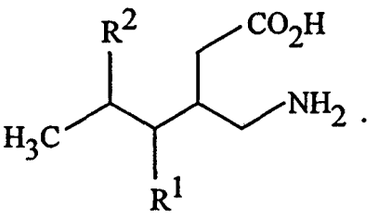
23. A method for treating neuropathological disorders comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 to a mammal in need of said treatment.

24. 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.

25. A method for treating IBS and/or gastric damage comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 to a mammal in need of said treatment.

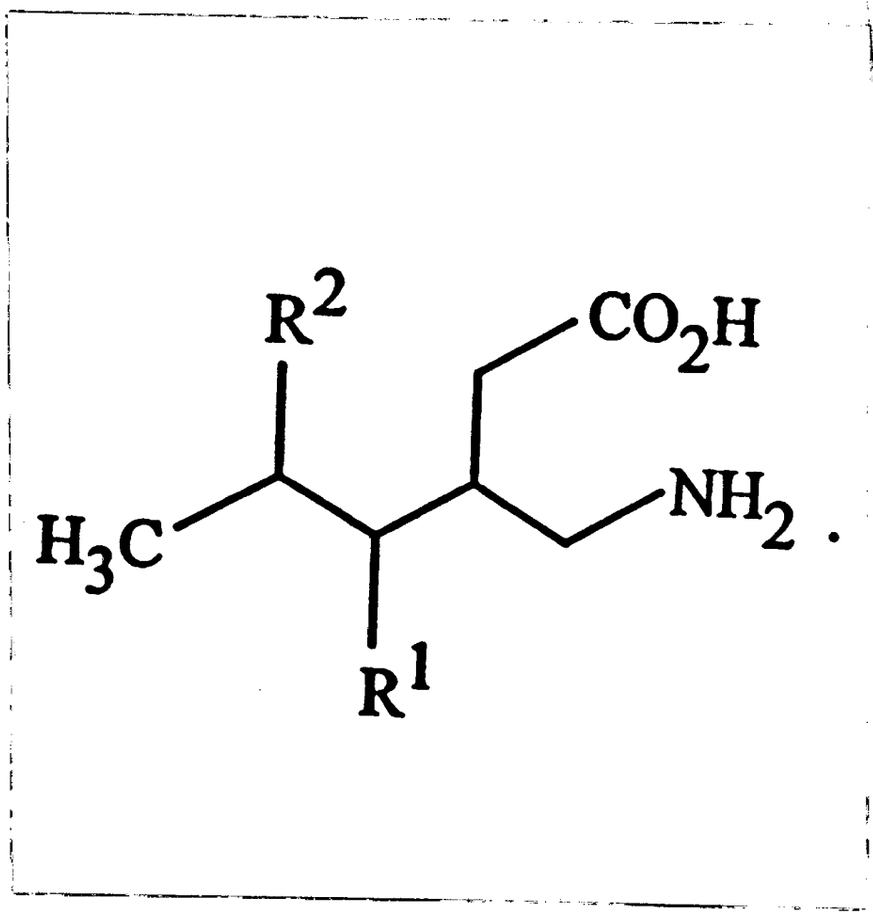
ABSTRACT

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



I

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, arthritis, sleep disorders, IBS, and gastric damage. Methods of preparing the compounds and useful intermediates are also part of the invention.


R2
CO2H
NH2
H3C
R1

Se retiró arte final
tamaño 12 x 12 cm

202041
1 abril 02

327
328

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00043867 00000000 Folios: 331
Fecha (AMD): 2000-06-09 16:36:11
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 00107.007 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 35,722
FECHA : JUNIO 8 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CIUDAD	CUENTA	No. PAGO	V. PAGO
JUAN P. DEPULVEDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050 00110-4	2072516	100,000.00

***** C O N C E P T O S *****

NIT. PENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 00105 01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE I	100,000.00
	TOTAL :	$ 100,000.00

SON: SEISCIENTOS DOMO MIL PESOS

RECIBIDO:

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

332
329

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [X] **MODELO DE UTILIDAD** [ ]

- Nombre e identificación del Solicitante 1 [ ]
- Nombre e identificación del Inventor 1 [ ]
- Título o nombre de la Invención 1 [ ]
- Descripción 2 [ ]
- Reivindicaciones 184 [ ]
- Resumen 328 [ ]
- Comprobante de Pago 331 [ ]

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00843C67 00000000 Folios: 331
Fecha (AMD): 2003-06-09 16:36:11
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-43067

Fecha: 12 de Junio del 2000 .

Se certifica que:

Desde fecha 22 de octubre de 1997 ,
del folio 94.235 al folio 94.238 del
libro de Protocolo Nº 323 , obra el poder
Nº 17.877 conferido por WARNER-
LAMBERT COMPANY

domiciliado(a) en Morris Plains, New Jersey.
E.U.A.

RODRIGUEZ MADRID y/o
CARLOS JULIO BUITRAGO y/o MARINA RODRIGUEZ

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos .
Facultad para desistir y sustituir si .

Revisado .

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

3384.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO 331

2000-06-12

480

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE: 00-43067

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [X] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [X] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación (art. 13-f de la Decisión 344 y el Decreto 298 del 17 de febrero de 1999)

SI [X] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, de acuerdo con lo previsto en el art. 12 de la Decisión 344.

SI [X] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Indicó fuente normativa de reciprocidad (Decisión 344, art. 12; Decreto 117/94, art. 4 literal f).

SI [ ] **NO [X]** **NO APLICABLE [ ]** Contiene la copia de la solicitud de la cual reclama prioridad (art. 14-b Decisión 344).

SI [ ] **NO [X]** **NO APLICABLE [ ]** Contiene la traducción oficial de las reivindicaciones de la primera solicitud de patente, avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores (arts. 14-c Decisión 344, 4-e) Decreto 117/94, Circular externa número 004 de 1997).

SI [ ] **NO [X]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [X]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [X]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 12 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

formade.344

Folio ~~335~~ 332

2000-07-26
430

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1183
EXPEDIENTE 00 043.067
IPC A61K 31/19 // 31/13

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ] Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI [X] NO [ ] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI [X] NO [ ] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [ ] NO [X] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Julio 26 del 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

1-9
388
333

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Miami, 17 Mayo 2000 AUTENTICACION No. 3214

El Cónsul General CERTIFICA que el(la) señor(a) KATHERINE HARRIS *** que autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente en la fecha allí expresada las funciones de SECRETARIO ESTADO y que la firma y sello que aparecen en el documento como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

El Consulado no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Por el Cónsul General,

LUZ ESTELA PEÑA
VICE-CONSUL

DERECHOS: Timbre US$ 7.00
Fondo Rot. US$ 15.00

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

283264
LUZ PEÑA
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 JUN 19 A 11:48

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

A black and white copy of this document is not official

12.612 334

334

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by Araceli Matus-Silva

3. acting in the capacity of Notary Public of Florida

4. bears the seal/stamp of Notary Public, State of Florida

Certified

5. at Tallahassee, Florida

6. the Sixteenth day of May, A.D., 2000

7. by Secretary of State, State of Florida

8. No. 2000-10676

9. Seal/Stamp:

GREAT SEAL OF THE STATE OF FLORIDA
IN GOD WE TRUST

10. Signature:

Katherine Harris
Secretary of State

DSDE 99 (1-99)

This document contains an artificial watermark on REVERSE. Hold at 45°. DO NOT ACCEPT UNLESS VIEWED.

If photocopied or chemically altered, the word "VOID" will appear.

"State of Florida" appears in small letters across the face of this 8½ X 11" document.