

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Abogado

MARIA ANGELICA RODRIGUEZ R.
Abogada

CARLOS ENRIQUE TAMAYO R.
Ingeniero Industrial

SANDRA CARDENAS
Química Farmacéutica



Rodriguez Madrid & Asociados
NIT. 830.038.010-1

PATENTES	PATENTS
MARCAS	TRADEMARKS
DERECHOS DE AUTOR	COPYRIGHTS
LICENCIAS DE USO	LICENSING
SOFTWARE	SOFTWARE PROTECTION
REGISTROS SANITARIOS	SANITARY PERMITS
NOMBRES DE DOMINIO	DOMAIN NAME

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Indicacion : CONFIRMACION
Fecha (CCP): 2003-12-04 16:40:45
Tramite : 602 NUESTRO D I REGISTRO DE DERECHOS
Folios : 72

REF : EXPEDIENTE No.000-79741 de Octubre 19 de 2000
PATENTE : "AMINOÁCIDOS BICICLICOS COMO AGENTES
FARMACEUTICOS"

Estimados señores :

Damos alcance al expediente citado en la referencia, para reivindicar Prioridad de la Patente solicitada, con fundamento jurídico en lo establecido en el Artículo 12 de la Decisión 344 de la comisión del Acuerdo de Cartagena y el Artículo 4 Lit. F del Decreto 117/94 referente a la fuente normativa de reciprocidad, esta se basa en :

- a.- El artículo 4 del Convenio de París, aprobado mediante Ley 178/94, declarado exequible por la Corte Constitucional en Sentencia del 18 de Enero/96.
- b.- Ley 170/94 en la cual Colombia aprobó el Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC) suscrito en Marrakech (Marruecos) el 15 de Abril de 1994, y sus Acuerdos multilaterales, los cuales incluyen los aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio; mejor conocido como el Trip'. Dicha Ley 170 de 1997 fue declarada exequible por la Corte Constitucional el 28 de Marzo de 1995.

El Artículo 2, Ord.1, del Trip's establece que la propiedad en el Mundo será reconocida, que los países miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París. A su vez, el artículo 4 del Convenio de París (es decir, uno de los artículos de cumplimiento obligatorio bajo Trip's) establece que la prioridad sobre la primera solicitud en el mundo será reconocida.

Por lo tanto anexamos:

- 1.- Copia de la Prioridad No.60/160.725 de Octubre 20 de 1999 Debidamente Legalizada por el Ministerio de Relaciones Exteriores

Transversal 6a. No. 27-10 *Edificio Antares - Pent House* *Teléfono: 283 09 42 *Tels. 334 72 84 - 341 7003
e-mail: rodriguez@andinet.com *Santafé de Bogotá, D. C.

184 ¹⁸⁸ 2



Rodriguez Madrid & Asociados
NIT. 830.038.010-1

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Abogado

MARIA ANGELICA RODRIGUEZ B.
Abogada

CARLOS ENRIQUE TAMAYO S.
Ingeniero Industrial

SANDRA CARDENAS
Química Farmacéutica

PATENTES	PATENTS
MARKAS,	TRADEMARKS
DERECHOS DE AUTOR	COPYRIGHTS
LICENCIAS DE USO	LICENSING
SOFTWARE	SOFTWARE PROTECTION
REQUISITOS SANITARIOS	SANITARY PERMITS
NOMBRES DE DOMINIO	DOMAIN NAME

2.- Traducción de las reivindicaciones de la primera solicitud de Patente efectuadas por Traductor Oficial avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores

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

Atentamente,

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

Anexo.- Lo anunciado.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA



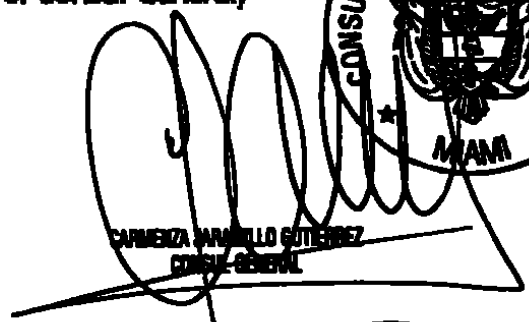
185

Miami, 21 Septiembre 2000

AUTENTICACION No. 6000

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,



CARMENZA JARAMILLO GUTIERREZ
CONSUL GENERAL

DERECHOS: Timbre US\$ 7.00
Fondo Rot. US\$ 15.00

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Guillermo
395943/1

COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS:

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2008 NOV 28 A 9 48

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

STATE OF FLORIDA DEPARTMENT OF STATE

Notary Commissions and Certification Section

I, Katherine Harris, Secretary of State, do hereby certify that:

Araceli Matus-Silva

was commissioned as a Notary Public in and for the State of Florida:

Commission number: CC576335

Term beginning: October 27, 1996

Term expiring: October 26, 2000



as shown by the records of this office.

Legal Qualifications and Authority of a Florida Notary Public

A Florida Notary Public is not licensed to practice law in the State of Florida, and may not give legal advice or accept fees for legal advice.

Legal Qualifications of a Florida Notary Public: A Florida Notary Public shall be at least 18 years of age and a legal resident of Florida. A Florida Notary Public must be able to read, write, and understand the English language.

Legal Authority of a Florida Notary Public: A Notary Public may administer an oath and make a certificate thereof when it is necessary for the execution of any writing or document to be published under the seal of a Notary Public. A Notary Public is authorized to take the acknowledgments of deeds and other instruments of writing for record. A Notary Public is authorized to solemnize the rites of matrimony. A Notary Public may supervise the making of a photocopy of an original document and attest to the trueness of the copy.

Given under my hand and the Great Seal of the State of Florida, at Tallahassee, the Capital, this the Twelfth day of September, A.D., 2000.



Katherine Harris

Secretary of State



DSDE 99 (1-99)

Columbip 5
187/94

PA 295403



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

September 08, 2000

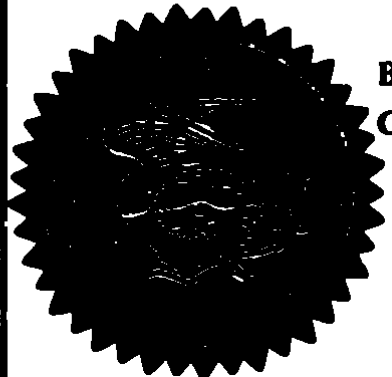
THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/160,725

FILING DATE: October 20, 1999



Araceli Matus-Silva
COMMISSION
No. CC578335
Expires October 26, 2000



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

N. WILLIAMS
Certifying Officer

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

DocId: Number: A00000002L-1-81EMA

A/PROV 1885

198
192

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

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

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)

Given Name (first and middle if any)	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)
Justin Stephen	Brynes	Dean Cottage, 3 West Wickham Road, Balsham CB1 6DZ United Kingdom
David Clive	Bilhamore	31 Holm Road, Cambridge CB1 8TH, United Kingdom

☒ Additional inventors are being named on page 2 attached hereto

TITLE OF THE INVENTION (200 characters max)

BICYCLIC AMINO ACIDS AS PHARMACEUTICAL AGENTS

Direct all correspondence to:

CORRESPONDENCE ADDRESS

☐ Customer Number

Place Customer Number
Bar Code Label here

☒ Firm or
Individual Name

Elizabeth M. Anderson

Address

Warner-Lambert Company

Address

2800 Plymouth Road

City

Ann Arbor

State

Michigan

ZIP

48106

Country

USA

Telephone

734-622-7304

Fax

734-622-1683

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)

☒

Specification

Number of Pages

47

☐

Drawing(s)

Number of Sheets

☒

Other (specify)

14 claims on 6 pages
abstract on 1 page

METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT (check one)

☐

A check or money order is enclosed to cover the filing fees

FILING FEE
AMOUNT (\$)

☒

The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or
credit any overpayment to Deposit Account Number:

23-0455

\$150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,

SIGNATURE

Elizabeth M. Anderson

DATE

October 20, 1999

TYPED or PRINTED NAME

Elizabeth M. Anderson

REGISTRATION NO.

31,885

(if appropriate)

TELEPHONE

734-622-7304

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

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

U.S. PRO
60/160725
EXPRESS MAIL NO. E388168625706

501 0725-102099

7
193

189

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

60160725-102099

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)		
Given Name (first and middle (if any))	Family Name or Surname	Residence (city and either State or Foreign Country)
Sharon Andrew	Osborne	48 Struders Way, Stalchworth, Newmarket, Suffolk CB8 9TZ, United Kingdom

Certificate of Mailing by Express Mail

I certify that this application and enclosed fee is being deposited on October 24, 1999 with the U.S. Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.
<i>Cindy Malocha</i>
Signature of Person Mailing Correspondence
Cindy Malocha
Typed or Printed Name of Person Mailing Correspondence
EJ00160625708
"Express Mail" Mailing Label Number

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

190 - 8
1934

EXPRESS MAIL NO. EJ881686257US

PD-A0000092L1-01EMA

60160725.102099

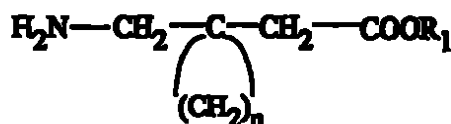
BICYCLIC AMINO ACIDS AS PHARMACEUTICAL AGENTS

DM_FILE/PD A0000092L1

BICYCLIC AMINO ACIDS AS PHARMACEUTICAL AGENTS

BACKGROUND OF THE INVENTION

Compounds of formula

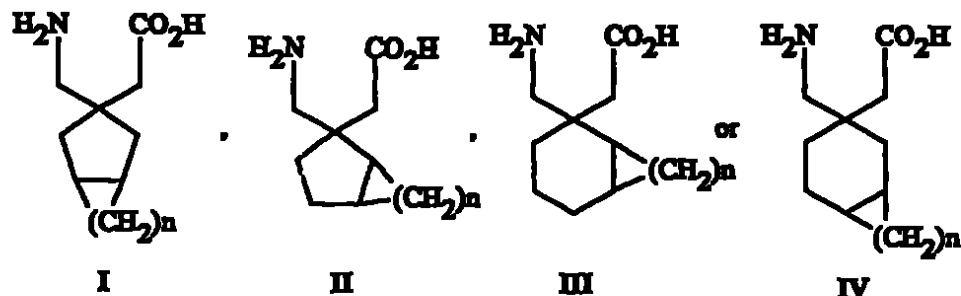


5 wherein R₁ is hydrogen or a lower alkyl radical and n is 4, 5, or 6 are known in United States Patent Number 4,024,175 and its divisional United States Patent Number 4,087,544. The uses disclosed are: protective effect against cramp induced by thiosemicarbazide; protective action against cardiazole 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.

SUMMARY OF THE INVENTION

The instant invention is a series of novel bicyclic amino acids, their pharmaceutically acceptable salts, and the prodrugs of the amino acids.

The compounds are those of formula:



wherein n is an integer of from 1 to 4, where there are stereocenters, each center may be independently R or S.

Preferred compounds of the invention are those of Formulae I-IV above wherein n is an integer of from 2 to 4.

60160725-102099

Other preferred compounds are those of Formula I above.

Especially preferred compounds are:

((1 α ,6 α ,8 β)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid;
(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid;
5 (2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid;
(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid;
(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid;
(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid; and
(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid.

Other preferred compounds are those selected from

(1 α ,5 β)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic acid,
(1 α ,5 β)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid,
(1 α ,5 β)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,6 β)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid,
15 (1 α ,7 β)(2-Aminomethyl-decahydro-azulen-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,5 β)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic acid,
(1 α ,5 β)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid,
(1 α ,5 β)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,6 β)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid,
20 (1 α ,7 β)(2-Aminomethyl-decahydro-azulen-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,3 α ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic acid,
(1 α ,3 α ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid,
(1 α ,3 α ,5 α)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,6 α ,8 α)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid,
25 (1 α ,7 α ,9 α)(2-Aminomethyl-decahydro-azulen-2-yl)-acetic acid,
((1 α ,3 β ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic acid,
((1 α ,3 β ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid,
((1 α ,3 β ,5 α)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid,
((1 α ,6 α ,8 β)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid,
30 ((1 α ,7 α ,9 β)(2-Aminomethyl-decahydro-azulen-2-yl)-acetic acid,
((1R,3R,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,

193
77
146
197

مركبات
مشتقة من
البنزين

- 5
 - ((1R,3S,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
 - ((1S,3S,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
 - ((1S,3R,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
 - ((1R,3R,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
 - ((1R,3S,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
 - ((1S,3S,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
 - ((1S,3R,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
 - ((3αR,5R,7αS)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
 - ((3αR,5S,7αS)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
- 10
 - ((3αS,5S,7αR)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
 - ((3αS,5R,7αR)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
 - ((2R,4αS,8αR)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
 - ((2S,4αS,8αR)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
 - ((2S,4αR,8αS)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
- 15
 - ((2R,4αR,8αS)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
 - ((2R,4αS,9αR)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocyclohepten-2-yl)-acetic acid,
 - ((2S,4αS,9αR)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocyclohepten-2-yl)-acetic acid,
- 20
 - ((2S,4αR,9αS)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocyclohepten-2-yl)-acetic acid,
 - ((2R,4αR,9αS)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocyclohepten-2-yl)-acetic acid,
- 25
 - ((1R,3R,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
 - ((1R,3S,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
 - ((1S,3S,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
 - ((1S,3R,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
 - ((1R,3R,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
 - ((1R,3S,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
- 30
 - ((1S,3S,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
 - ((1S,3R,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
 - ((3αR,5R,7αR)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,

194
12
198

60160725.102099

- 5 ((3 α R,5S,7 α R)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
- ((3 α S,5S,7 α S)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
- ((3 α S,5R,7 α S)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
- ((2R,4 α R,8 α R)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
- ((2S,4 α S,8 α R)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
- ((2S,4 α R,8 α S)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
- ((2R,4 α S,8 α S)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
- ((2R,4 α R,9 α R)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocyclohepten-2-yl)-acetic acid,
- 10 ((2S,4 α R,9 α R)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocyclohepten-2-yl)-acetic acid,
- ((2S,4 α S,9 α S)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocyclohepten-2-yl)-acetic acid, and
- 15 ((2R,4 α S,9 α S)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocyclohepten-2-yl)-acetic acid.

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

20 Intermediates useful in the preparation of the final products are also included in the scope of the invention.

DETAILED DESCRIPTION

25 The compounds of the instant invention, their prodrugs, and their pharmaceutically acceptable salts are as defined above in Formulas I-IV.

Pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formulas I-VIII above are included in the instant invention.

Methods of using the compounds of the invention as agents for treating epilepsy, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative

195
13
149

disorders, depression, anxiety, panic, pain, neuropathological disorders, sleep disorders, and premenstrual syndrome are part of the invention.

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 R., *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,

60160725.102099

196
72
144
200

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., $R-N^+(CH_3)_3$, 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.

Certain of the compounds of the present invention possess one or more chiral centers and each center may exist in the R(D) or S(L) configuration. The present invention includes all enantiomeric and epimeric forms as well as the appropriate mixtures thereof. For example, the compound of Example 2 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.

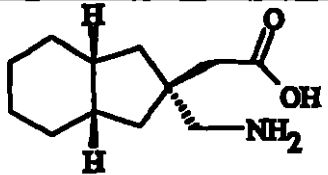
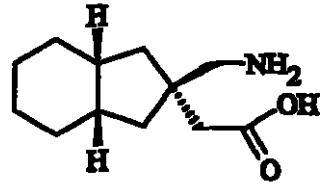
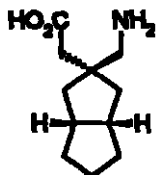
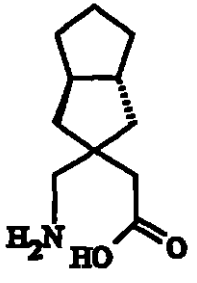
60160725-102099

197 201
5
200

The radioligand binding assay using [^3H]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).

5

TABLE 1

Compound	Structure	$\alpha_2\delta$ binding affinity (μM)
((1 α ,6 α ,8 β)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid		>10
(1 α ,6 α ,8 α)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid		0.72
(1 α ,3 α ,5 α)(2-Aminomethyl-pentalen-2-yl)-acetic acid		1.58
(+/-)-(1 α ,5 β)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid		>10

60160725.1 209

198
+6
202

-3-

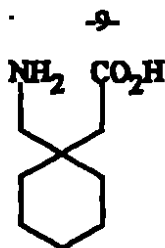
TABLE 1 (cont'd)

Compound	Structure	$\alpha_2\delta$ binding affinity (μM)
(1 α ,3 α ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid		0.038
(+/-)-(1 α ,5 β)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid		2.86
(+/-)-(1 α ,6 β)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid		>10
((1 α ,3 β ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid		0.332
((1 α ,3 β ,5 α)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid		

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)-cyclohexanecetic acid of structural formula

60160725-102099



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

60160725-102099

200
18
203

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, strokes 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

60160725-102099

201
+9
205

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

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

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

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

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

MATERIAL AND METHODS

20 Carrageenin-Induced Hyperalgesia

25 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
30 intraplantar injection into the right hind paw. Nociceptive thresholds were taken

60160725-102099

202
20
206

-12-

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.

5 (R)-2-Aza-spiro[4.5]decane-4-carboxylic acid hydrochloride was tested in the above carrageenin-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

10 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

15 Male Hooded Lister rats (200-250 g) are obtained from Interfluna (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.
20 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
25 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

60160725-102099

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

There is a 7.5 x 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," *Newman-Schlesberg'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 alert 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 Dunnnett's t-test. All drug treatments are carried

60160725.102099

204
22
200

out SC at least 2 hours after the first (control) threat. The pretreatment time for each compound is 40 minutes.

Rat Conflict Test

5 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
10 unpunished responding. Rats receive saline vehicle on training days.

DBA2 Mouse Model of Anticonvulsant Efficacy

15 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
20 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
25 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
30 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

160725-1 2099

205
23
209

and death in 80% or more of the mice. In vehicle-treated mice, the entire sequence of seizures to respiratory arrest lasts approximately 15 to 20 seconds. The incidence of all the seizure phases in the drug-treated and vehicle-treated mice was recorded, and the occurrence of tonic seizures were used for calculating anticonvulsant ED₅₀ values by probit analysis (Litchfield J.T., Wilcoxon F.
5 "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
10 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
15 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 episode, or recurring depression. They are also expected to be useful in treating and/or preventing bipolar disorder (United States Patent Number 5,510,381).

20 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
25 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.

30 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,

0160725-102099

2/0
27
206

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.

5 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.

10 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
15 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.

20 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 homogeneous mixture is then poured into convenient sized molds, allowed to cool, and thereby to solidify.

25 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.

30 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

60160725.10209

207 211
25

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.

5 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.

10 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 packed tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. Also, the unit dosage form can be a capsule, tablet, cachet, or lozenge itself, or it can be the appropriate number of any of these in packaged form.

15 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.

20 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.

25

30 For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day, if desired.

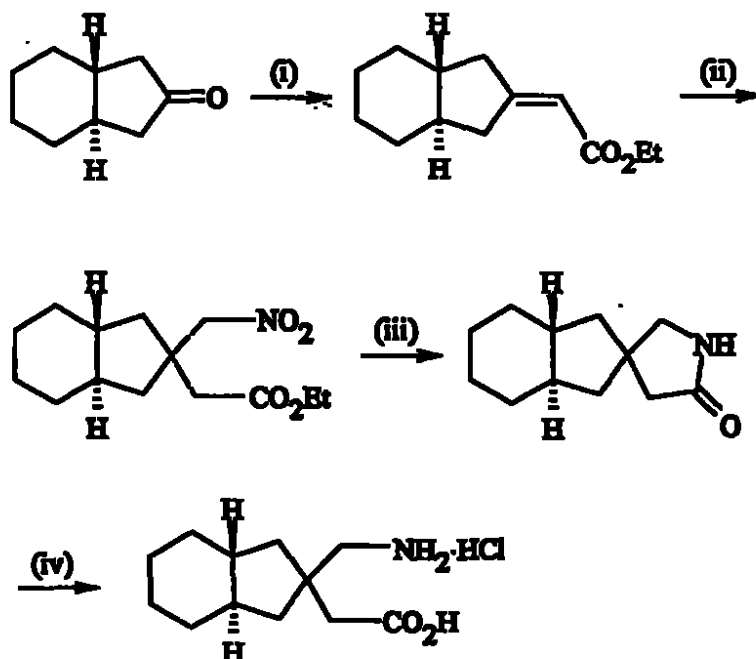
60160725-1 2099

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

EXAMPLE 1

(+/-)-(1 α ,6 β)-(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid hydrochloride

5



Step (i)

Sodium hydride (0.11 mg, 2.7 mmol) was stirred with THF (5 mL) at 0°C under argon. Triethylphosphonoacetate (0.5 mL) was added dropwise and the solution stirred for 10 minutes. The ketone (0.37 g, 7.7 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise with stirring and left to warm to room temperature. After 18 hours, the reaction mixture was separated between water (80 mL) and diethyl ether (3 x 20 mL). Solvent was removed *in vacuo* to give a yellow oil, which was purified via flash chromatography (silica, heptane/EtOAc 19:1). To give 0.34 g (62%) of the ester as a colorless oil:

¹H NMR (CDCl₃) (400 MHz): 1.05-1.29 (9H, m, ring protons + CH₃), 1.76-1.78 (2H, m, ring protons), 1.87-1.97 (2H, m, ring protons), 2.0-2.16 (2H, m,

209-27
27

-19-

ring protons), 2.51-2.56 (1H, dd, $J = 5.7, 27.5$ Hz, ring protons), 3.12-3.18 (1H, dd, $J = 5.4, 18.8$ Hz, ring protons), 4.12-4.20 (2H, m, CH_2), 5.77 (1H, s, CH).

MS (ES^+) m/e 209 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 100%.

Step (ii)

- 5 Ester (0.34 g, 1.63 mmol) was dissolved in THF (5 mL), with stirring under argon. Nitromethane (0.25 mL) was added and the reaction mixture heated to 60°C . TBAF (2.3 mL) was added dropwise to the hot solution over 1 hour and stirred for 4 hours. The reaction mixture was partitioned between 2N HCl and diethyl ether, and the diethyl ether layer was washed with brine. Solvent was removed *in vacuo* to give a yellow oil, which was purified via flash chromatography (silica, heptane/EtOAc, 19:1), to give 0.264 g (60%) of the product as a colorless oil.
- 10 ^1H NMR (CDCl_3) (400 MHz): δ 0.97-1.30 (11H, m, ring protons + CH_3), 1.73-1.95 (6H, m, $2 \times \text{CH} + 4$ ring protons), 2.5 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.7 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 4.12-4.18 (2H, m CH_2), 4.49-4.51 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, CH_2NO_2), 4.73-4.75 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, CH_2NO_2).
- 15

Step (iii)

- Nitroester (0.24 g, 0.9 mmol) was dissolved in methanol with Nickel sponge. Reaction was hydrogenated at 50 psi, 30°C for 15 hours. The reaction mixture was filtered through celite, and the solvent removed *in vacuo* to give the product
- 20 0.18 g (85%) as a yellow solid. This product was a mixture of lactam and amino ester.

Step (iv)

- Amino ester was taken up in 6N HCl (5 mL) and dioxane (2.5 mL), and heated to reflux for 4 hours. The solution was washed with dichloromethane (3×5 mL),
- 25 and the aqueous fraction was evaporated *in vacuo* to give 0.196 g (99%) of product as a colorless solid.

60160725.102099

-20-

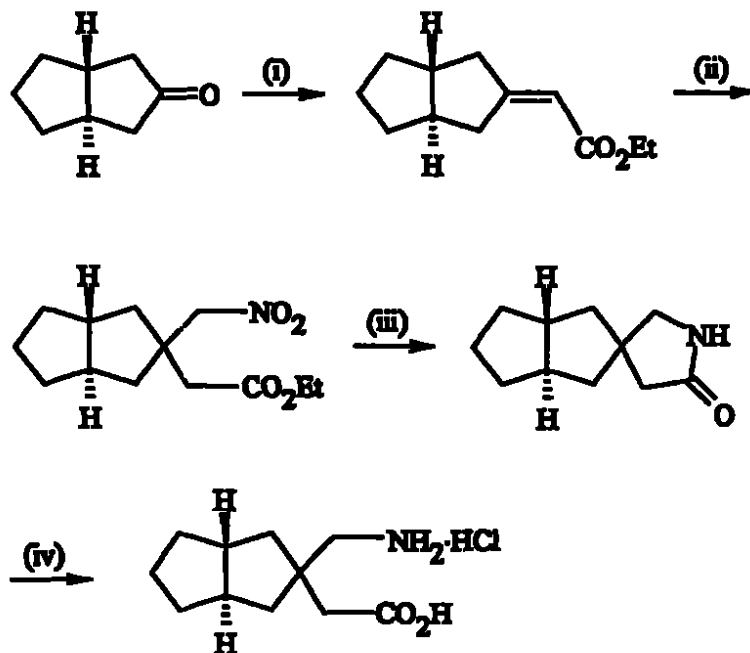
^1H NMR (DMSO) (400 MHz): δ 0.86-1.04 (2H, m), 1.08-1.17 (6H, m), 1.60-1.78 (6H, m), 2.35-2.39 (1H, d, $J = 16$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.46 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.83-2.87 (1H, d, $J = 13$ Hz, CH_2NH_2), 2.97-3.00 (1H, d, $J = 13$ Hz, CH_2NH_2), 7.91 (2H, br, NH_2).

5 MS (ES^+) m/e 212 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 100%.

HPLC, Prodigy C18 column, 5% methanol/acetonitrile. Retention time = 3.00 minutes, and a purity of 99%.

EXAMPLE 2

10 (+/-)-(1 α ,5 β)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid hydrochloride



Step (i)

15 Sodium hydride (0.6 g, 14.5 mmol) was stirred with THF (50 mL) at 0°C under argon. Triethylphosphonoacetate (2.9 mL) was added dropwise and the solution stirred for 10 minutes. The ketone (1.8 g, 14.5 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise with stirring and left to warm to room temperature. After 18 hours, the

60160725.102099

211 245 29

reaction mixture was separated between water (250 mL) and diethyl ether (3 x 50 mL). Solvent was removed *in vacuo* to give a yellow oil, which was purified via flash chromatography (silica, heptane/EtOAc 19:1). To give 1.95 g (69%) of the ester was a colorless oil:

5 ^1H NMR (CDCl_3) (400 MHz): δ 1.14-1.19 (2H, m, CH_2), 1.25-1.29 (3H, m, CH_3), 1.55-1.79 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2.03-2.10 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2.45-2.55 (1H, dd, CH), 3.05-3.15 (1H, dd, CH), 4.12-4.17 (2H, q, $J = 7.3, 14.4$ Hz, COCH_2), 5.76 (1H, m, CH).

Step (ii)

10 Ester (1.9 g, 10 mmol) was dissolved in THF (15 mL), with stirring under argon. Nitromethane (1.4 mL) was added, and the reaction mixture heated to 60°C . TBAF (14 mL) was added dropwise to the hot solution over 1 hour, and stirred for 5 hours. The reaction mixture was separated between 2N HCl and diethyl ether, and then the ether layer was washed with brine. Diethyl ether was removed *in vacuo* to give an orange oil, which was purified via flash chromatography (silica, heptane/EtOAc, 19:1), to give 1.59 g (64%) of the product as a colorless oil.

15 ^1H NMR (CDCl_3) (400 MHz): δ 1.14-1.31 (7H, m, CH_3 + ring protons), 1.64-1.72 (5H, m, ring protons), 1.03-1.09 (1H, m, ring protons), 2.00-2.05 (2H, m, ring protons), 2.57-2.61 (1H, d, $J = 16.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.71-2.75 (1H, d, $J = 16.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 4.12-4.18 (2H, q, $J = 7.1, 14.2$ Hz, OCH_2CH_3), 4.56-4.59 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, CH_2NO_2), 4.77-4.80 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, CH_2NO_2).

IR (neat) 2957, 2870, 1731, 1547, 1374, 1182, 1030 cm^{-1} .

Step (iii)

25 Nitroester (1.59 g, 5.9 mmol) was dissolved in methanol (40 mL) with Nickel sponge. Reaction was hydrogenated at 50 psi, 30°C for 5 hours. The reaction mixture was filtered through celite, and the solvent removed *in vacuo* to give the lactam 1.08 g (97%) as an off-white solid.

60160725.1 2099

21230²¹⁸

-22-

¹H NMR (CDCl₃) (400 MHz): δ 1.08-1.11 (2H, m, ring protons), 1.23-1.28 (2H, m, ring protons), 1.62-1.68 (4H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.30-2.40 (2H, m, CH₂CO), 3.29-3.30 (2H, M, CH₂NH), 5.45 (1H, br, NH).

MS (ES⁺) m/e 180 [M + H]⁺ 3%, 359 [2M + H]⁺ 21%, 381 [2M + Na]⁺ 100%.

5 Step (iv)

Lactam was taken up in 6N HCl (20 mL) and dioxane (8 mL), and heated to reflux for 4 hours. The solution was washed with dichloromethane (3 x 10 mL), and the aqueous fraction was evaporated *in vacuo* to give 0.65 g (84%) of product as a colorless solid.

10 ¹H NMR (DMSO) (400 MHz): δ 1.0-1.18 (4H, m, ring protons), 1.52-1.72 (6H, m, ring protons), 1.95-2.02 (2H, m, ring protons), 2.33-2.67 (2H, m, CH₂CO₂H), 2.90-2.94 (1H, d, J = 12.9 Hz, CH₂NH₂), 3.00-3.03 (1H, d, J = 12.7 Hz, CH₂NH₂), 7.94 (2H, br, NH₂).

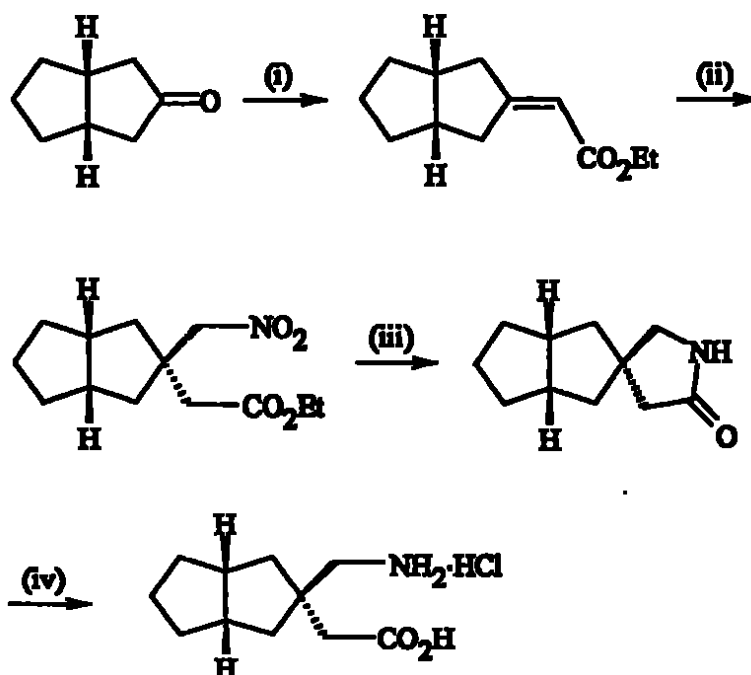
MS (ES⁺) m/e 198 [M + H]⁺ 100%.

15 LCMS (ELSD) Prodigy ODS3 50 mm x 2 mm column, 5%-50% MeCN/H₂O.

Retention time = 2.30 minutes, mass found = 198. 100% purity.

60160725-102099

EXAMPLE 3

(1 α ,3 α ,5 α)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid hydrochloride

Step (i)

- 5 To a suspension of NaH (0.45 g, 11.3 mmol) in THF (25 mL), at 0°C under argon, was slowly added (over ~10 minutes) triethylphosphonoacetate (2.3 mL, 11.6 mmol), followed by 5 (1.29 g, 10.4 mmol in 2 x 3 mL THF). The reaction was allowed to warm to room temperature and left to stir for 4 hours, after which it was diluted with water (100 mL), extracted with ether (2 x 200 mL), washed with saturated brine (50 mL), and dried (MgSO₄). Column chromatography (9:1 heptane/ethyl acetate) gave the product as a colorless oil, 1.75 g, 86%.
- 10 IR (thin film) (cm⁻¹) ν = 2964, 1713, 1655, 1371, 1208, 1125, 1040.
- ¹H NMR (CDCl₃): δ 5.72 (1H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.2), 3.02-2.92 (1H, m), 2.72-2.54 (3H, m), 2.52-2.42 (1H, m), 2.28-2.20 (1H, m), 1.85-1.31 (6H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.2).
- 15 m/z AP⁺ 195 (M⁺ + 1) at 100%.

Step (ii)

To a solution of 6 (2.75 g, 22.2 mmol) in THF (22 mL) was added TBAF (24 mL, 24.0 mmol) followed by nitromethane (4.4 mL, 8.14 mmol). The reaction was heated (oil bath at 60°C) for 4.75 hours, after which it was diluted with ethyl acetate (100 mL) and washed with 2M HCl (30 mL), followed by saturated brine (40 mL), dried (MgSO₄), and concentrated under reduced pressure. Column chromatography (9:1 heptane/ethyl acetate) gave the product as a colorless oil, 0.73 g, 20%. The product was found by ¹H NMR to be a 9:1 mixture of diastereoisomers.

¹H NMR (CDCl₃): δ 4.67 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.2), 4.14 (2H, q, J = 7.2), 2.58 (2H, s), 2.49 (2H, s), 2.12-2.0 (2H + 2H, m), 1.63-1.49 (4H + 4H, m), 1.44-1.36 (2H + 2H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.2), 1.27 (3H, t, J = 7), 1.16-1.04 (2H + 2H, m).

Step (iii)

Compound 7 (0.88 g, 3.45 mmol) in methanol (100 mL) with nickel sponge catalyst underwent hydrogenation at 30°C and a pressure of 56 psi; this was left for 5 hours. Before use, the nickel sponge catalyst was washed several times, first with water and then methanol. After hydrogenation was complete, the reaction mixture was filtered through celite and the resulting solution concentrated *in vacuo* to give a yellow solid, 0.62 g, 80%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 5.43 (1H, br s), 3.15 (2H, s), 2.56-2.44 (3H, m), 1.99 (2H, dd, J = 12.6, 8.2), 1.64-1.50 (2H, m), 1.44-1.34 (3H, m), 1.22-1.14 (2H, m).
m/z ES⁺ 226 (M⁺ + 1) at 100%.

Step (iv)

Compound 8 (0.61 g, 2.7 mmol) in dioxane (10 mL) and 6 M HCl (30 mL) was heated to reflux (oil bath at 100°C) for 4 hours. After cooling, the reaction was diluted with water (40 mL) and the reaction mixture washed with dichloromethane (3 × 40 mL) and concentrated *in vacuo* to yield a white crystalline product as a

32²⁷⁹

215

-25-

6:1 ratio of diastereoisomers. The product was recrystallized twice from ethyl acetate/methanol to give a 10:1 mixture of diastereoisomers.

m/z ES⁺ 198 (M⁺ + 1) at 100%.

¹H NMR (D₂O): δ 3.03 (2H, s), 2.50-2.36 (4H, m), 1.84 (2H, dd, $J = 12, 8$),

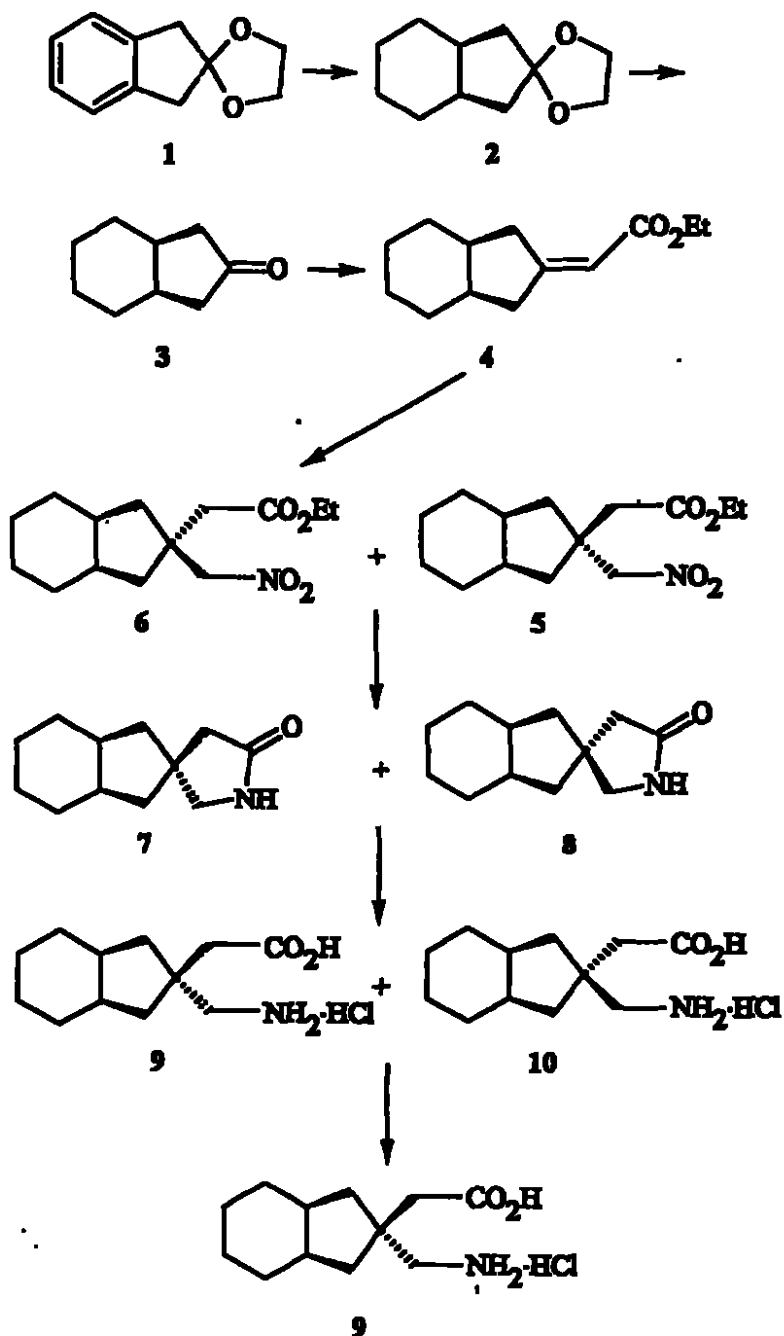
5 1.41 (4H, s), 1.26 (2H, s), 1.02 (2H, m).

HPLC column = Prodigy ODS 3, room temperature = 0.87, Purity = 100%.

60160725-102099

EXAMPLE 4

(1 α ,6 α ,8 α)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid hydrochloride



Synthesis of compound 1

- 5 Indan-2-one (1.0 g, 7.6 mmol), ethylene glycol (0.43 mL, 7.6 mmol), and *para*-toluene sulphonic acid were refluxed in benzene (40 mL) using a Dean-Stark trap

217

for 6 hours. The mixture was allowed to cool and was then diluted with ethyl acetate (100 mL) and washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution (60 mL). The organic layer was separated off, and the aqueous layer was extracted further with ethyl acetate (2 x 50 mL). The combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO₂, heptane/ethyl acetate, 97:3) to give the *acetal* 1 (1.14 g, 85%) as a colorless oil; R_f (heptane/ethyl acetate, 8:2) 0.36; $\nu_{\text{max}}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 1483, 1331, 1291, 1105; δ_{H} (400 MHz, CDCl₃): 7.19-7.14 (4H, m, Ph), 4.02 (4H, s, 2 x CH₂CO₂), 3.18 (4H, s, 2 x CH₂O).

10 Synthesis of compound 2

Acetal 1 (0.5 g, 2.84 mmol) in ethanol (50 mL) was shaken over a catalytic amount of 5% rhodium on alumina under a hydrogen atmosphere (70 Psi, 50°C) for 16 hours. The catalyst was filtered off, and the solvent was evaporated under reduced pressure to give the *acetal* 2 (0.51 g, 99%) as a colorless oil; $\nu_{\text{max}}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 2923, 1449, 1337, 1192, 1115, 1089; δ_{H} (400 MHz, CDCl₃): 3.89-3.86 (4H, m, 2 x CH₂O), 2.10-2.00 (2H, m), 1.88 (2H, dd, J = 13.9, 7.6), 1.81 (2H, dd, J = 13.7, 7.0), 1.56-1.26 (6H, m).

Synthesis of compound 3

Acetal 2 (1.01 g, 5.54 mmol) was stirred in a mixture of 2N hydrochloric acid (10 mL) and acetone (10 mL) for 24 hours. After this time, tlc showed complete consumption of the starting acetal. Saturated sodium carbonate solution (20 mL) was added, and the mixture was extracted with ether (3 x 25 mL). The combined ether fractions were washed with brine, dried (MgSO₄), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO₂, pentane/ether, 95:5) to give the *ketone* 3 (0.75 g, 97%) as a colorless oil; R_f (heptane/ethyl acetate, 8:2) 0.42; $\nu_{\text{max}}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 1743 (C = O); δ_{H} (400 MHz;

60160725-102099

22
36
218

CDCl₃): 2.37-2.28 (2H, m), 2.20 (2H, dd, $J = 18.5, 7.5$), 2.12 (2H, dd, $J = 18.7, 6.3$), 1.65-1.24 (10H, m).

Synthesis of compound 4

Triethyl phosphonoacetate (1.13 mL, 5.70 mmol) was added dropwise to a stirring
5 suspension of sodium hydride (0.22 g of a 60% dispersion in oil, 5.43 mmol) in
THF (15 mL) at 0°C under argon. After 20 minutes, ketone 3 (0.75 g, 5.43 mmol)
in THF (6 mL) was added dropwise. The mixture was allowed to warm to room
temperature and stirred for 16 hours. Water (5 mL) was added, and the mixture
was extracted with ether (15 mL $\times$ 3). The combined organic fractions were
10 washed with brine and dried (MgSO₄). The solvent was evaporated under reduced
pressure. The residue was chromatographed (SiO₂, heptane/ethyl acetate, 95:5) to
give the ester 4 (0.81 g, 72%) as a colorless oil; R_f (heptane/ethyl acetate, 8:2)
0.66; $\nu_{\max}$ (film)/cm⁻¹ 1715 (C=O), 1652 (C=C); δ_H (400 MHz; CDCl₃):
5.80 (1H, quin, $J = 2.2$, CHCO₂Et), 4.15 (2H, q, $J = 7.1$, CO₂CH₂Me), 2.79 (1H,
15 dd, $J = 19.5, 8.1$), 2.69 (1H, ddt, $J = 19.8, 7.3, 2.3$), 2.47 (1H, dd, $J = 17.3, 7.2$),
2.34 (1H, ddt, $J = 17.3, 5.6, 1.8$), 2.14 (1H, m), 2.02 (1H, m), 1.60-1.22 (8H, m);
 m/z (ES⁺) 209 (M + H, 57%), 455 (2M + K, 67).

Synthesis of compounds 5 and 6

Ester 4 (0.45 g, 2.16 mmol), nitromethane (0.24 mL, 4.31 mmol), and tetra-
20 butylammonium fluoride (3.10 mmol of a 1 M solution in THF, 3.10 mmol) were
heated to 65°C in THF for 4 hours. The mixture was allowed to cool, diluted with
ethyl acetate (20 mL), and acidified with dilute hydrochloric acid (15 mL). The
organic layer was separated off, and the aqueous layer was further extracted with
ethyl acetate (2 $\times$ 15 mL). The combined organic fractions were washed with
25 brine, dried (MgSO₄), and the solvent was evaporated under reduced pressure.
The residue was chromatographed (SiO₂, heptane/ethyl acetate, 98:2) to give a
9:1 ratio of nitro-esters 5 and 6 (0.35 g, 60%) as a yellow oil; R_f (heptane/ethyl
acetate, 9:1) 0.28; $\nu_{\max}$ (film)/cm⁻¹ 1732 (C=O), 1547 (NO₂), 1375 (NO₂);

60160725-102099

223
37
219

major isomer 5: δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 4.61 (2H, s, CH_2NO_2), 4.15 (2H, q, $J = 7.2$, OCH_2Me), 2.70 (2H, s, CH_2CO_2Et), 2.06 (2H, m), 1.81 (2H, dd, $J = 13.9$, 7.1), 1.56 (2H, dd, $J = 13.1$, 6.8), 1.51-1.22 (8H, m) 1.28 (3H, t, $J = 7.2$).

Synthesis of compounds 7 and 8

- 5 The mixture of 5 and 6 (0.81 g, 3.01 mmol) in methanol (30 mL) was shaken over a catalytic amount of nickel sponge catalyst under a hydrogen atmosphere (50 Psi, 30°C) for 12 hours. The mixture was filtered, and the solvent was evaporated under reduced pressure to give a 9:1 mixture of *amino-esters* 7 and 8 (0.42 g, 72%) as a white solid; $\nu_{max}(\text{film})/cm^{-1}$ 3214 (NH), 1706 (C=O); major isomer
- 10 7: δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 5.57 (1H, br s, NH), 3.20 (2H, s, CH_2NH), 2.36 (2H, s, CH_2CO), 2.04-1.94 (2H, m), 1.77 (2H, dd, $J = 13.2$, 7.0), 1.62 (2H, dd, $J = 13.4$, 6.7), 1.60-1.20 (8H, m); m/z (ES^+) 387 (2M + H, 97%).

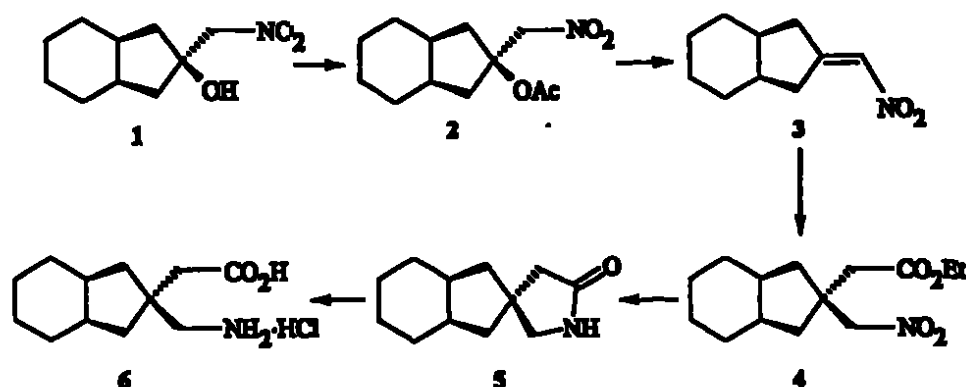
Synthesis of compounds 9 and 10 and resolution of compound 9

- (1 α ,6 α ,8 α)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid hydrochloride
- 15 The mixture of 7 and 8 (0.42 g, 2.17 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (8 mL) and hydrochloric acid (20 mL of a 6N solution), and the mixture was refluxed for 6 hours. After cooling, the mixture was diluted with water (20 mL) and washed with dichloromethane (2 x 15 mL). The aqueous layer was evaporated under reduced pressure to give a 9:1 mixture of *acids* 9 and 10 (0.43 g, 79%) as a white
- 20 solid. Recrystallization using ethyl acetate/methanol gave acid 9 exclusively (0.27 g); δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO): 12.3 (1H, br s, CO_2H), 7.94 (2H, br s, NH_2), 2.90 (2H, s, CH_2NH_2), 2.52 (2H, s, CH_2CO_2H), 1.97 (2H, br s), 1.65 (2H, dd, $J = 13.5$, 6.7), 1.54-1.20 (10H, m); m/z (ES^+) 212 (M + H, 100%); (Found: C, 56.4; H, 8.74; N, 5.43 $C_{12}H_{21}NO_2 \cdot 1HCl \cdot 0.5H_2O$ requires C, 56.1; H, 9.03; N, 5.45%); LCMS (Prodigy C18 50 mm x 4.6 mmid column, 5%-50% Acetonitrile/water); Retention Time = 1.53 minutes, 98% purity.
- 25

660201.52209109

EXAMPLE 5

((1 α ,6 α ,8 β)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid hydrochloride



Synthesis of compound 1

n-Butyllithium (5.1 mL of a 2.5 M solution in hexanes, 12.75 mmol) was added dropwise to a stirring mixture of nitromethane (0.34 mL, 6.3 mmol) in THF (20 mL) and HMPA (2 mL) at -78°C under argon. The mixture was allowed to warm to -60°C and stirred for 1 hour. The mixture was cooled to -78°C and 3 (0.79 g, 5.73 mmol) was added. The mixture was allowed to warm to -60°C and stirred for a further 2 hours. The mixture was quenched by addition of saturated ammonium chloride solution (5 mL). After warming to room temperature, dilute hydrochloric acid (10 mL) and ether (30 mL) were added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was further extracted with ether (2×25 mL). The combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO_4), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO_2 , heptane/ethyl acetate, 95:5) to give the *nitro-alcohol* 1 (0.50 g, 43%) as a white solid; R_f (heptane/ethyl acetate, 9:1) 0.14; $\nu_{\text{max}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)/\text{cm}^{-1}$ 3424 (OH), 1548 (NO_2), 1379 (NO_2); δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 4.45 (2H, s, CH_2NO_2), 3.26 (1H, s, OH), 2.04-1.95 (2H, m), 1.85-1.80 (4H, m), 1.64-1.24 (8H, m).

Synthesis of compound 2

A mixture of 1 (0.50 g, 2.49 mmol) and concentrated sulphuric acid (1 drop) was heated to 50°C in acetic anhydride (1 mL) for 5 minutes. The mixture was allowed to cool and then partitioned between ether (100 mL) and water (50 mL). The ether layer was washed with brine, dried (MgSO₄), and the solvent was evaporated under reduced pressure to give the *nitro-acetate* 2 (0.49 g, 82%) as a colorless oil; *R*_F (heptane/ethyl acetate, 9:1) 0.44; ν_{max} (film)/cm⁻¹ 1739 (C=O), 1551 (NO₂), 1375 (NO₂); δ_{H} (400 MHz; CDCl₃): 4.88 (2H, s, CH₂NO₂), 2.38-2.00 (8H, m), 2.07 (3H, s, MeCO), 1.62-1.32 (6H, m).

Synthesis of compound 3

Potassium methoxide (0.15 g, 2.04 mmol) in methanol (3 mL) was added dropwise to a stirring solution of 2 (0.49 g, 2.04 mmol) in methanol (5 mL) at 0°C. After 10 minutes, the mixture was partitioned between ether (100 mL) and water (50 mL). The ether layer was washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO₂, pentane/ether, 98:2) to give the *nitro-alkene* 3 (0.21 g, 57%) as a pale yellow oil; *R*_F (heptane/ethyl acetate, 8:2) 0.54; ν_{max} (film)/cm⁻¹ 1643 (C=C), 1509 (NO₂), 1342 (NO₂); δ_{H} (400 MHz; CDCl₃): 7.12 (1H, quin, *J* = 2.0, CHNO₂), 3.01 (1H, ddt, *J* = 20.5, 8.0, 2.1), 2.90 (1H, ddt, *J* = 20.5, 7.3, 2.1), 2.54 (1H, ddt, *J* = 17.8, 7.1, 2.0), 2.43 (1H, ddt, *J* = 17.7, 5.6, 1.9), 2.21 (1H, m), 2.12 (1H, m), 1.60-1.24 (8H, m).

Synthesis of compound 4

Ethyl acetate (0.12 mL, 1.22 mmol) in THF (2 mL) was added dropwise to a stirring solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.22 mL of a 1 M solution in THF, 1.22 mmol) at -78°C under argon. After 20 minutes, 3 (0.21 g, 1.16 mmol) in THF (1 mL) was added, and the mixture was stirred for 2 hours. The mixture was quenched by addition of saturated ammonium chloride solution (3 mL) and allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted with ether

824
40
222

-32-

(20 mL) and dilute hydrochloric acid (15 mL) was added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was further extracted with ether (2 x 10 mL). The combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO₂, heptane/ethyl acetate, 99:1) to give the *nitro-ester* 4 (0.13 g, 41%) as a colorless liquid; R_f (heptane/ethyl acetate, 9:1) 0.32; ν_{max} (film)/cm⁻¹ 1731 (C = O), 1547 (NO₂), 1375 (NO₂); δ_{H} (400 MHz, CDCl₃): 4.73 (2H, s, CH₂NO₂), 4.14 (2H, q, *J* = 7.1, CO₂CH₂Me), 2.58 (2H, s, CH₂CO₂Et), 2.07 (2H, m), 1.71-1.66 (4H, m), 1.60-1.24 (8H, m), 1.26 (3H, t, *J* = 7.2, CO₂CH₂Me); *m/z* (ES⁺) 270 (M + H, 100%).

Synthesis of compound 5

4 (0.122 g, 0.45 mmol) in methanol (40 mL) was shaken over a catalytic amount of nickel sponge catalyst under a hydrogen atmosphere (60 Psi, 30°C) for 6 hours. The mixture was filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure to give *amino-ester* 5 (0.084 g, 96%) as a white solid; ν_{max} (film)/cm⁻¹ 3228 (NH), 1665 (C = O); δ_{H} (400 MHz, CDCl₃): 5.49 (1H, br s, NH), 3.34 (2H, s, CH₂NH), 2.25 (2H, s, CH₂CO), 2.10-1.98 (2H, m), 1.77 (2H, dd, *J* = 13.2, 7.1), 1.65 (2H, dd, *J* = 13.2, 6.8), 1.62-1.20 (8H, m).

Synthesis of compound 6

(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid
5 (0.083 g, 0.43 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (2 mL) and hydrochloric acid (8 mL of a 6N solution), and the mixture was refluxed for 5 hours. After cooling, the mixture was diluted with water (20 mL) and washed with dichloromethane (2 x 15 mL). The aqueous layer was evaporated under reduced pressure to give the *acid* 6 (0.097 g, 91%) as a white solid. This was recrystallized using ethyl acetate/methanol to give pure 10 (0.057 g); δ_{H} (400 MHz, d₆-DMSO): 7.90 (2H, br s, NH₂), 3.02 (2H, s, CH₂NH₂), 2.43 (2H, s, CH₂CO₂H), 2.00 (2H, br s), 1.53-1.24 (12H, m); *m/z* (ES⁺) 212 (M + H, 100%); LCMS (Prodigy

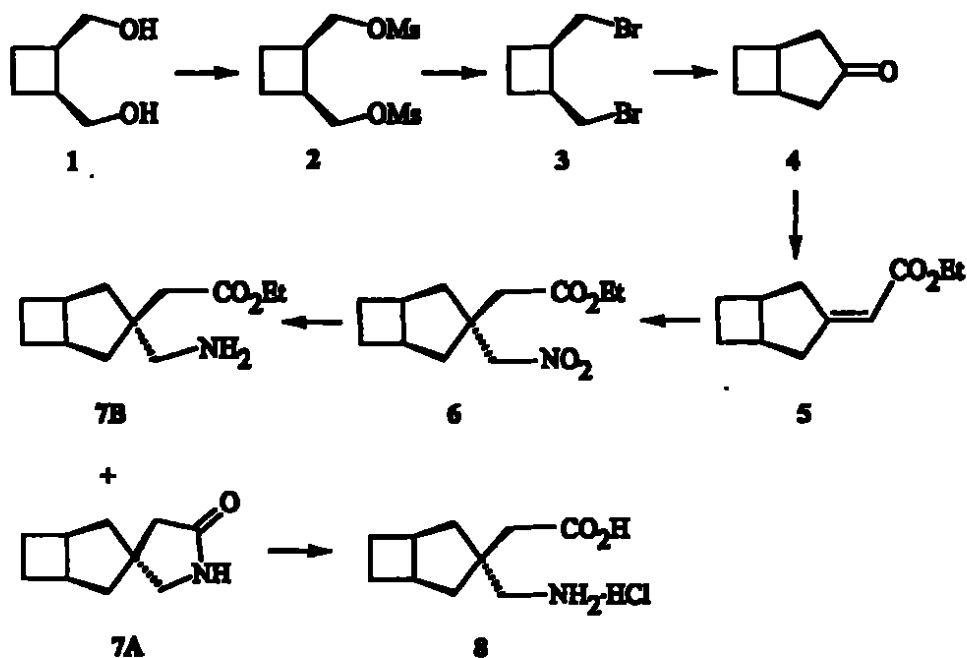
60160725-102099

227
41
223

C18 50 mm x 4.6 mmid column, 5%-50% Acetonitrile/water) Retention
Time = 1.12 minutes, 100% purity.

EXAMPLE 6

(1 α ,3 α ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid hydrochloride



Synthesis of compound 1

Lithium aluminum hydride (69.4 mL of a 1 M solution in ether, 69.4 mmol) was added dropwise to a stirring solution of *cis*-cyclobutane-1,2-dicarboxylic acid (5 g, 34.7 mmol) in THF (60 mL) at 0°C under argon. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 hours. The mixture was cooled to 0°C and quenched by careful addition of water (2.7 mL), sodium hydroxide solution (2.7 mL of a 15% w/v solution), and water (8.1 mL). The mixture was stirred for 15 minutes, and the precipitate was removed by filtration. The solvent was evaporated under reduced pressure to give the *alcohol* 1 as a colorless oil (4.0 g, 98%); δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 3.85 (2H, m), 3.6 (2H, m), 3.2 (2H, s), 2.7 (2H, m), 2 (2H, m); δ_C (400 MHz; $CDCl_3$): 63.15, 37.83, 20.40.

60160725-102099

228
42
224

Synthesis of compound 2

Mesylyl chloride (6.2 mL, 79.1 mmol) was added dropwise to a stirring solution of 1 (4.0 g, 34.4 mmol) in dichloromethane (150 mL) at -40°C under argon.

5 Triethylamine (12.0 mL, 86.0 mmol) was then added dropwise, and the mixture was allowed to warm slowly to room temperature. After stirring for 16 hours, the mixture was quenched by addition of dilute hydrochloric acid (50 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was further extracted with dichloromethane (2 x 50 mL). The combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄), and the solvent was evaporated under reduced pressure.

10 The residue was chromatographed (SiO₂, heptane/ethyl acetate, 6:4) to give the *mesylate* 2 (6.1 g, 73%) as a white solid; *R_f* (heptane/ethyl acetate, 1:1) 0.18. δ_{H} (400 MHz; CDCl₃): 4.3 (4H, m), 3.05 (6H, s), 2.9 (2H, m), 2.2 (2H, m), 1.8 (2H, m); δ_{C} (400 MHz; CDCl₃): 69.51, 37.45, 35.28, 21.09.

Synthesis of compound 3

15 Anhydrous lithium bromide (10.6 g, 121.8 mmol) was added to a stirring mixture of 2 (5.95 g, 24.4 mmol) in acetone (50 mL) under argon and the mixture was refluxed for 2 hours. After cooling, the acetone was evaporated under reduced pressure and the residue was taken up in ether (50 mL), washed with water (50 mL), brine, dried (MgSO₄), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO₂, heptane/ethyl acetate, 95:5) to give the *dibromide* 3 (5.36 g, 86%) as an orange liquid; *R_f* (heptane-ethyl acetate, 8:2), 0.82. δ_{H} (400 MHz; CDCl₃): 3.6 (2H, m), 3.45 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.1 (2H, m), 1.7 (2H, m); δ_{C} (400 MHz; CDCl₃): 39.70, 33.79, 23.95.

Synthesis of compound 4

25 To a cooled (0°C) suspension of potassium hydride (1.58 g, 39.5 mmol) (previously washed 3 times with pentane) in tetrahydrofuran (22 mL) was added, under an argon atmosphere, a solution of methyl methylthiomethyl sulfoxide

(1.36 mL, 13.04 mmol, previously dried over molecular sieves for 3 hours) in tetrahydrofuran (3 mL) over 1 hour. After stirring for a further 30 minutes, a solution of 3 (3.17 g, 13.1 mmol) in THF (2 mL) was added, at 0°C, over 1 hour. The reaction mixture was then allowed to warm up to room temperature and was stirred overnight. The mixture was quenched by addition of aqueous ammonium chloride (6 mL, 25%). After 10 minutes, the solid was filtered off and the filtrate concentrated. The residue was taken up in ether (20 mL) and 9N sulfuric acid (0.05 mL) was added. After stirring for 30 hours, saturated sodium hydrogen carbonate was added. The ether phase was separated and concentrated to 5 mL. Saturated sodium hydrogen sulphite (1.5 g) solution was added and the mixture stirred for 30 minutes. The phases were separated. The ethereal phase was stirred for further 30 minutes with a saturated sodium hydrogen sulphite (0.5 g) solution. The phases were separated and the collected aqueous phases were treated with aqueous sodium hydroxide (5 mL, 20%) and extracted with ether. The ether phase was dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to give 4 as a yellow liquid (0.16 g, 11%). δ_H (400 MHz; CDCl₃): 3.0 (2H, m), 2.15-2.45 (6H, m), 1.65 (2H, m).

Synthesis of compound 5

Triethyl phosphonoacetate (0.32 mL, 1.61 mmol) was added dropwise to a stirring suspension of sodium hydride (0.059 g of a 60% dispersion in oil, 1.47 mmol) in THF (2 mL) at 0°C under argon. After 20 minutes, ketone 4 (0.16 g, 1.45 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 hours. Water (5 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic fractions were washed with brine and dried (MgSO₄). The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO₂, heptane/ethyl acetate, 95:5) to give the ester 5 (0.166 g, 0.92 mmol, 64%) as a colorless oil; δ_H (400 MHz; CDCl₃): 5.9 (1H, s), 4.2 (2H, q), 3.15 (1H, d), 2.9 (1H, m), 2.8 (1H, m); 2.65 (2H, m), 2.3 (1H, d), 2.15 (2H, m), 1.5 (2H, m), 1.3 (3H, t); δ_C (400 MHz; CDCl₃): 169.51, 166.98, 113.37, 59.62, 43.23, 38.79, 38.45, 36.20, 25.62, 24.95, 14.44.

226

Synthesis of compound 6

Ester 5 (0.152 g, 0.84 mmol), nitromethane (0.092 mL, 1.7 mmol), and tetrabutylammonium fluoride (1.03 mL of a 1 M solution in THF, 1.03 mmol) were heated to 65°C in THF (1 mL) for 4 hours. The mixture was allowed to cool, diluted with ether (30 mL), and acidified with 2N hydrochloric acid (5 mL). The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO₂, heptane/ether, 95:5) to give *nitro-ester* 6 (0.085 g, 0.35 mmol, 41%) as a colorless liquid; δ_H (400 MHz, CDCl₃): 4.4 (2H, s), 4.15 (2H, q), 2.75 (2H, bs), 2.7 (2H, s), 2.3 (2H, m); 2.1 (2H, m), 1.65 (4H, m), 1.15 (3H, t); δ_C (400 MHz, CDCl₃): 171.48, 79.68, 60.52, 50.10, 44.15, 41.06, 37.36, 25.76, 14.28.

Synthesis of compounds 7A and 7B

Nitro-ester 6 (0.076 g, 0.31 mmol) in methanol (10 mL) was shaken over a catalytic amount of nickel sponge catalyst under a hydrogen atmosphere (50 Psi, 30°C) for 12 hours. The mixture was filtered, and the solvent was evaporated under reduced pressure to give a mixture of *lactam* 7A and *amino-ester* 7B (0.05 g) as a white solid. This was used without further purification and characterization.

Synthesis of compound 8

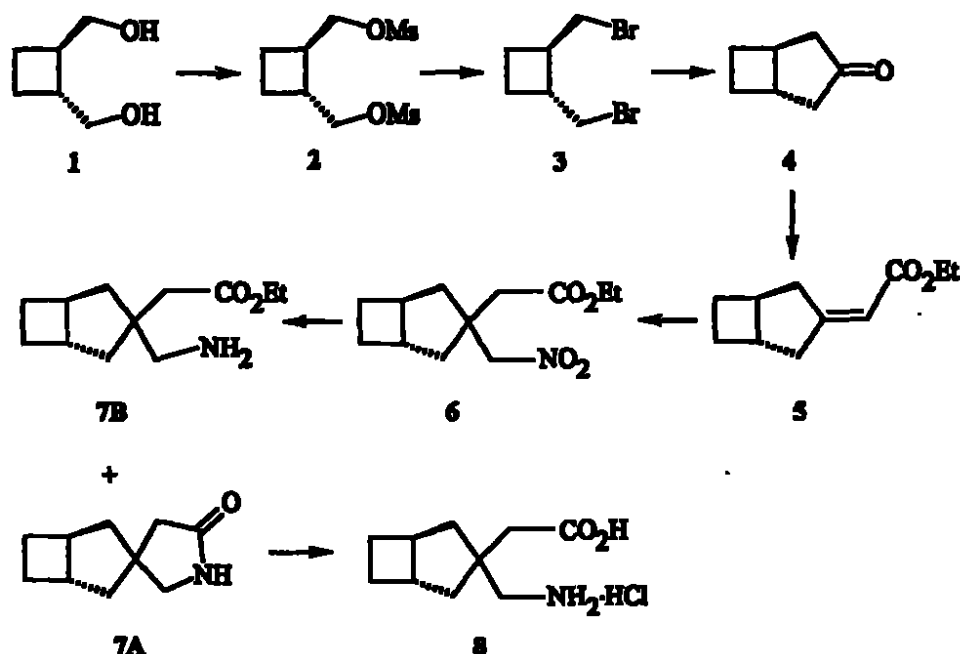
7A and 7B (0.05 g) were dissolved in hydrochloric acid (2 mL of a 6N solution), and the mixture was refluxed for 4 hours. After cooling, solvent was evaporated under reduced pressure to give the *acid* as a white solid. This was recrystallized using ethyl acetate/methanol to give pure 8 (0.045 g, 0.2 mmol, 64%); δ_H (400 MHz, D₂O): 3 (2H, s), 2.85 (4H, m + s), 2.35 (2H, m), 2.1 (2H, m), 1.75 (4H, m). δ_C (400 MHz, D₂O): 167.5, 46.64, 43.89, 42.03, 40.89, 36.08, 23.91. *m/z* (ES⁺) 184 (M + H, 100%).

0160725-102099

237
45
227

EXAMPLE 7

(+/-)-(1 α , 5 β) (3-aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hepty-3-yl)-acetic acid hydrochloride.



5 **Synthesis of compound 1**

Lithium aluminum hydride (134.8 mL of a 1 M solution in ether, 134.8 mmol) was added dropwise to a stirring solution of *cis*-cyclobutane-1,2-dicarboxylic acid (9.71 g, 67.39 mmol) in THF (120 mL) at 0°C under argon. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 hours. The mixture was cooled to 0°C and quenched by careful addition of water (5.2 mL), sodium hydroxide solution (5.2 mL of a 15% w/v solution), and water (15.7 mL). The mixture was stirred for 15 minutes, and the precipitate was removed by filtration. The solvent was evaporated under reduced pressure to give the *alcohol* 1 as a pale yellow oil (6.73 g, 57.64 mmol, 85%); δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 3.85 (2H, m), 3.6 (2H, m), 2.9 (2H, s), 2.7 (2H, m), 2 (2H, m); 1.55 (2H, m).

60160725.102099

228

Synthesis of compound 2

Mesyl chloride (29.3 mL, 373.8 mmol) was added dropwise to a stirring solution of 1 (8.85 g, 75.8 mmol) in dichloromethane (500 mL) at -40°C under argon. Triethylamine (63.4 mL, 454.4 mmol) was then added dropwise, and the mixture was allowed to warm slowly to room temperature. After stirring for 16 hours, the mixture was quenched by addition of dilute hydrochloric acid (100 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was further extracted with dichloromethane (2 x 100 mL). The combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO₂, heptane/ethyl acetate, 6:4) to give the mesylate 2 (15.89 g, 58.3 mmol, 77%) as a white solid; δ_H (400 MHz, CDCl₃): 3.0 (6H, m), 2.6 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.8 (2H, m).

Synthesis of compound 3

Anhydrous lithium bromide (25 g, 287.3 mmol) was added to a stirring mixture of 2 (15.84 g, 57.4 mmol) in acetone (150 mL) under argon, and the mixture was refluxed for 2 hours. After cooling, the acetone was evaporated under reduced pressure, and the residue was taken up in ether (100 mL), washed with water (100 mL), brine, dried (MgSO₄), and the solvent was evaporated under reduced pressure to give the dibromide 3 (13.5 g, 55.8 mmol, 97%) as an orange liquid; δ_H (400 MHz, CDCl₃): 3.5 (4H, m), 2.45 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.6 (2H, m).

Synthesis of compound 4

To a cooled (0°C) suspension of potassium hydride (1.08 g, 27 mmol) (previously washed 3 times with pentane) in THF (15 mL) was added, under an argon atmosphere, a solution of methyl methylthiomethyl sulfoxide (0.93 mL, 8.92 mmol, previously dried over molecular sieves for 3 hours) in THF (2 mL) over a period of 1 hour. After stirring for a further 30 minutes, a solution of 3 (2.16 g, 8.93 mmol) in THF (1 mL) was added, at 0°C, over a period of 1 hour. The reaction mixture was then allowed to warm up to room temperature and was

60160725-102099

233
47
221

stirred overnight. The mixture was quenched by addition of aqueous ammonium chloride (6 mL, 25%). After 10 minutes, the solid was filtered off and the filtrate concentrated. The residue was taken up in ether (20 mL), and 9N sulfuric acid (0.03 mL) was added. After stirring for 30 hours, saturated sodium hydrogen carbonate was added. The ether phase was separated and concentrated to 5 mL. Saturated sodium hydrogen sulphite (1.5 g) solution was added and the mixture stirred for 30 minutes. The phases were separated. The ethereal phase was stirred for further 30 minutes with a saturated sodium hydrogen sulphite (0.5 g) solution. The phases were separated and the collected aqueous phases were treated with aqueous sodium hydroxide (5 mL, 20%) and extracted with ether. The ether phase was dried (MgSO_4) and the solvent was evaporated under reduced pressure to give 4 as a yellow liquid (0.141 g, 15%); δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 2.25 (4H, m), 2.0 (4H, m), 1.7 (2H, m).

Synthesis of compound 5

Triethyl phosphonoacetate (0.28 mL, 1.41 mmol) was added dropwise to a stirring suspension of sodium hydride (0.052 g of a 60% dispersion in oil, 1.29 mmol) in THF (2 mL) at 0°C under argon. After 20 minutes, ketone 4 (0.141 g, 1.28 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 hours. Water (5 mL) was added, and the mixture was extracted. The combined organic fractions were washed with brine and dried (MgSO_4). The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO_2 , heptane/ethyl acetate, 95:5) to give the ester 5 (0.092 g, 0.51 mmol, 40%) as a colorless oil; δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 5.85 (1H, s), 4.1 (2H, q), 3.1 (1H, d.d), 2.45 (1H, d.d), 2.2 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.4 (2H, m), 1.25 (3H, t); δ_{C} (400 MHz, CDCl_3): 170.53, 166.57, 115.13, 59.62, 47.06, 45.69, 39.89, 37.24, 28.52, 28.17, 14.44.

Synthesis of compound 6

Ester 5 (0.09 g, 0.5 mmol), nitromethane (0.055 mL, 1.02 mmol), and tetrabutylammonium fluoride (0.61 mL of a 1 M solution in THF, 0.61 mmol) were

60160725.1 2099

heated to 65°C in THF (1 mL) for 4 hours. The mixture was allowed to cool, diluted with ether (30 mL), and acidified with 2N hydrochloric acid (5 mL). The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO₂, heptane/ether, 95:5) to give *nitro-ester* 6 (0.063 g, 0.26 mmol, 52%) as a colorless liquid. δ_{H} (400 MHz, CDCl₃): 4.65 (2H, [AB]q), 4.15 (2H, q), 2.65 (2H, [AB]q), 1.2-1.95 (3H, t and m, 13H); δ_{C} (400 MHz, CDCl₃): 171.28, 82.42, 60.56, 49.97, 45.80, 45.32, 42.88, 40.19, 40.09, 27.64, 14.26.

Synthesis of compounds 7A and 7B

Nitro-ester 6 (0.063 g, 0.26 mmol) in methanol (10 mL) was shaken over a catalytic amount of nickel sponge catalyst under a hydrogen atmosphere (50 Psi, 30°C) for 12 hours. The mixture was filtered, and the solvent was evaporated under reduced pressure to give a mixture of lactam 7A and amino-ester 7B (0.051 g) as a white solid. This was used without further purification and characterization.

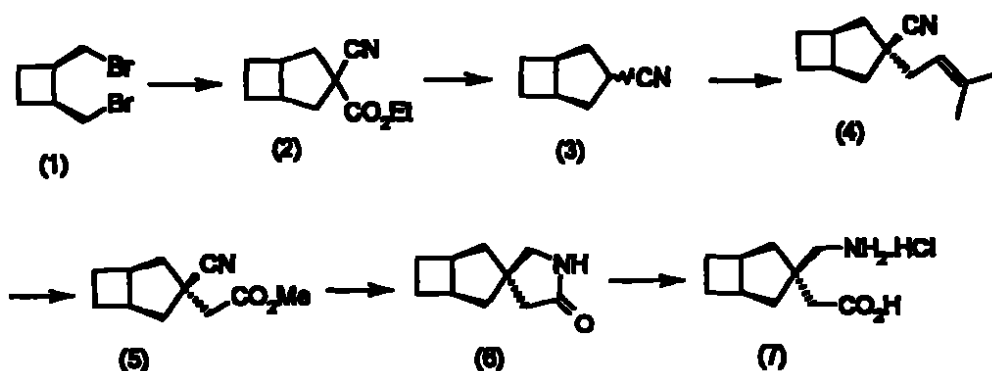
Synthesis of compound 8

7A and 7B (0.051 g) were dissolved in hydrochloric acid (2 mL of a 6N solution) and the mixture was refluxed for 4 hours. After cooling, solvent was evaporated under reduced pressure to give the *acid* as a white solid. This was recrystallized using ethyl acetate/methanol to give pure 8 (0.046 g, 0.21 mmol, 81%); δ_{H} (400 MHz, D₂O): 3.3 (2H, [AB]q), 2.7 (2H, [AB]q), 2 (2H, m), 1.35-1.85 (8H, m); δ_{C} (400 MHz, D₂O): 174.8, 47.50, 46.59, 44.28, 43.61, 41.64, 38.37, 38.09, 25.88. *m/z* (ES⁺) 184 (M + H, 100%).

235
231

Example 8

((1 α ,3 β ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid hydrochloride



5 Synthesis of compound (2)

Dibromide 1 (5.7 g, 22.3 mmol), ethyl cyanoacetate (4.8 ml, 44.5 mmol) and potassium carbonate (6.15 g, 44.5 mmol) were stirred together in DMF (100 ml) for 48 hrs. Dilute hydrochloric acid (100 ml) was added and the mixture was extracted with ether (3 x 100 ml). The combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO₂, heptane-ethyl acetate, 98:2) to give the cyanoester 2 (4.3 g, 100%) as a 68:32 mixture of diastereoisomers; R_f(heptane-ethyl acetate, 9:1) 0.28; ν_{max} (film)/cm⁻¹ 2241 (CN), 1741 (C=O); Major diastereoisomer: δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 4.30 (2H, q, *J* 7.1, CO₂CH₂Me), 2.98 (2H, m), 2.56-2.22 (6H, m), 1.70 (2H, m), 1.35 (3H, t, *J* 7.1, Me); Minor diastereoisomer: δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 4.26 (2H, q, *J* 7.1, CO₂CH₂Me), 3.05 (2H, m), 2.56-2.22 (6H, m), 1.99 (2H, m), 1.33 (3H, t, *J* 7.1, Me).

Synthesis of compound (3)

20 Cyanoester 2 (0.76 g, 3.91 mmol), water (0.14 ml, 7.82 mmol) and lithium chloride (0.66 g, 15.6 mmol) were heated to 150 °C in DMSO (40 ml) for 22 hrs. The mixture was allowed to cool, diluted with water (150 ml) and extracted with ether (3 x 50 ml). The combined ether fractions were washed with brine, dried

50160725.102099

236
50
232

(MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO₂, heptane-ethyl acetate, 95:5) to give the *cyanide* 3 (0.21 g, 44%) as a 60:40 mixture of diastereoisomers; *R_f*(heptane-ethyl acetate, 9:1) 0.44; ν_{max} (film)/cm⁻¹ 2238 (CN); Major diastereoisomer: δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 2.97 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.32-2.18 (2H, m), 2.10-1.96 (3H, m), 1.92-1.78 (2H, m), 1.48-1.38 (1H, m); Minor diastereoisomer: δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 3.13 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.32-2.18 (2H, m), 2.10-1.96 (3H, m), 1.92-1.78 (2H, m), 1.48-1.38 (1H, m).

Synthesis of compound (4)

Cyanide 3 (0.86 g, 7.1 mmol) in THF (30 ml) was added dropwise over 1 hr to a stirring mixture of lithium hexamethyldisilazide (7.8 ml of a 1 M solution in THF, 7.8 mmol) in THF (40 ml) at -78 °C under argon. The mixture was allowed to warm to -40 °C and stirred for 2 hrs. The mixture was cooled to -78 °C and dimethylallyl bromide (1.3 ml, 10.6 mmol) was added. The mixture was stirred for a further 2 hrs at -78 °C and then allowed to warm to room temperature over night. Saturated ammonium chloride solution (20 ml) was added and the mixture was diluted with ether (50 ml) and dilute hydrochloric acid (30 ml). The aqueous layer was further extracted with ether (2 x 50 ml) and the combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (SiO₂, heptane-ethyl acetate, 98:2) to give the *cynnoalkene* 4 (0.96 g, 72%) as a colourless oil; *R_f*(heptane-ethyl acetate, 95:5) 0.38; ν_{max} (film)/cm⁻¹ 2230 (CN), 1673 (C=C); δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 5.27 (1H, t, *J* 7.6, 1.3, CHCMe₂), 2.89 (2H, m), 2.30-2.22 (4H, m), 2.10 (2H, d, *J* 14.2), 1.94 (2H, m), 1.84-1.62 (2H, m), 1.65 (3H, s, Me), 1.55 (3H, s, Me); *m/z* (AP⁺) 190 (M+H, 100%).

Synthesis of compound (5)

60160725-102099

Cyanoalkene 4 (0.96g, 5.1 mmol) and sodium hydroxide (10.2 ml of a 2.5 M solution in methanol, 25.5 mmol) were stirred together in dichloromethane (80 ml) at -78°C . Ozone was passed through the mixture which immediately went orange. After 2 hrs, the mixture turned to a green colour and the solution was
 5 purged with oxygen for 5 mins and then with nitrogen. The stirring mixture was diluted with ether (100 ml) and water (100 ml) and allowed to warm to room temperature overnight. The aqueous layer was further extracted with ether (2 x 50 ml) and the combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO_4) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was
 10 chromatographed (SiO_2 , heptane-ethyl acetate, 95:5) to give the cyanoester 5 (0.70 g, 71%) as a yellow oil; R_f (heptane-ethyl acetate, 8:2) 0.36; $\nu_{\text{max}}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 2233 (CN), 1740 (C=O); $\delta_{\text{H}}(400 \text{ MHz}; \text{CDCl}_3)$ 3.75 (3H, s, OMe), 2.94 (2H, m), 2.63 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.35-2.21 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.86 (2H, m); m/z (AP⁺) 194 (M+H, 95%).

Synthesis of compound (6)

Cyanoester 5 (0.81 g, 4.2 mmol) in methanol (100 ml) was shaken over a catalytic amount of nickel sponge catalyst under a hydrogen atmosphere (60 Psi, 30°C) for 6 h. The mixture was filtered and the solvent was evaporated under reduced
 20 pressure to give lactam 6 (0.64 g, 92%) as a white solid; $\nu_{\text{max}}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 1692 (C=O); $\delta_{\text{H}}(400 \text{ MHz}; \text{CDCl}_3)$ 5.52 (1H, br s, NH), 3.54 (2H, s, CH_2NH), 2.80 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.16 (2H, s, CH_2CO), 1.93 (2H, ddd, J 13.4, 8.1, 2.4), 1.74 (2H, dd, J 13.0, 3.2), 1.64 (2H, m).

25 Synthesis of ((1 α ,3 β ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid hydrochloride.

Lactam 6 (0.64 g, 3.87 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (4 ml) and hydrochloric acid (16 ml of a 6N solution) and the mixture was refluxed for 6 h. After cooling, the mixture was diluted with water (20 ml) and washed with

dichloromethane (2 x 15 ml). The aqueous layer was evaporated under reduced pressure to give *acid 7* (0.67 g, 79%) as a white solid. Recrystallisation using ethyl acetate / methanol gave *acid 7* exclusively (0.26 g); δ_H (400 MHz; d_6 -DMSO) 7.98 (2H, br s, NH_2), 3.13 (2H, s, CH_2NH_2), 2.70 (2H, s), 2.17-2.14 (4H, m), 1.85 (2H, dd, J 13.3, 8.0), 1.63 (2H, m), 1.55 (2H, dd, J 12.9, 5.1); m/z (ES⁺) 184 (M+H, 100%); LCMS (Prodigy C18 50 mm x 4.6 mmid column, 5-50% Acetonitrile / water) Retention Time = 2.40 min, 98% purity.

The following compounds are made by one of the above methods:

- (1 α ,5 β)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic acid,
10 (1 α ,5 β)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid,
(1 α ,5 β)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,6 β)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,7 β)(2-Aminomethyl-decahydro-azulen-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,5 β)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic acid,
15 (1 α ,5 β)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid,
(1 α ,5 β)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,6 β)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,7 β)(2-Aminomethyl-decahydro-azulen-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,3 α ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic acid,
20 (1 α ,3 α ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid,
(1 α ,3 α ,5 α)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,6 α ,8 α)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,7 α ,9 α)(2-Aminomethyl-decahydro-azulen-2-yl)-acetic acid,
((1 α ,3 β ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic acid,
25 ((1 α ,3 β ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid,
((1 α ,3 β ,5 α)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid,
((1 α ,6 α ,8 β)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid,
((1 α ,7 α ,9 β)(2-Aminomethyl-decahydro-azulen-2-yl)-acetic acid,
((1R,3R,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
30 ((1R,3S,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
((1S,3S,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,

60160725.102099

- ((1S,3R,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
- ((1R,3R,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
- ((1R,3S,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
- ((1S,3S,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
- 5 ((1S,3R,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
- ((3αR,5R,7αS)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
- ((3αR,5S,7αS)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
- ((3αS,5S,7αR)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
- ((3αS,5R,7αR)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
- 10 ((2R,4αS,8αR)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
- ((2S,4αS,8αR)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
- ((2S,4αR,8αS)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
- ((2R,4αR,8αS)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
- ((2R,4αS,9αR)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocyclohepten-2-yl)-acetic acid,
- 15 ((2S,4αS,9αR)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocyclohepten-2-yl)-acetic acid,
- ((2S,4αR,9αS)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocyclohepten-2-yl)-acetic acid,
- ((2R,4αR,9αS)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocyclohepten-2-yl)-acetic acid,
- ((1R,3R,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
- ((1R,3S,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
- 20 ((1S,3S,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
- ((1S,3R,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
- ((1R,3R,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
- ((1R,3S,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
- ((1S,3S,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
- 25 ((1S,3R,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
- ((3αR,5R,7αR)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
- ((3αR,5S,7αR)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
- ((3αS,5S,7αS)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
- ((3αS,5R,7αS)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
- 30 ((2R,4αR,8αR)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
- ((2S,4αS,8αR)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,

240
236

-46-

((2S,4αR,8αS)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,

((2R,4αS,8αS)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,

((2R,4αR,9αR)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocycloheptan-2-yl)-acetic acid,

((2S,4αR,9αR)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocycloheptan-2-yl)-acetic acid,

5 ((2S,4αS,9αS)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocycloheptan-2-yl)-acetic acid,

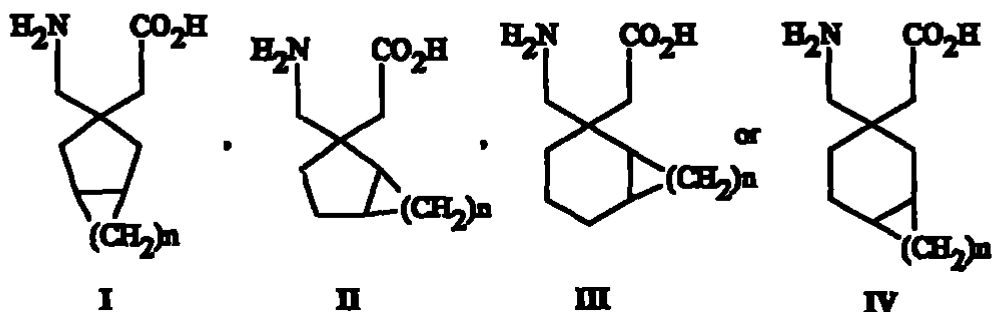
and

((2R,4αS,9αS)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocycloheptan-2-yl)-acetic acid.

60160725-102099

-47-
CLAIMS

1. A compound of formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
or a prodrug thereof,
wherein n is an integer of from 1 to 4.

2. A compound according to Claim 1 wherein n is an integer of from 2 to 4.
3. A compound according to Claim 1 wherein the compound is a compound of Formula I.
4. A compound according to Claim 1 and selected from: add name for ((1 α ,6 α ,8 β)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid; (2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid; (2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid; (2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid; (3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid; (3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid; and (2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid.
5. A compound according to Claim 1 and selected from:
(1 α ,5 β)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic acid,
(1 α ,5 β)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid,
(1 α ,5 β)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,6 β)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid,

-
-
-
-
- 5 (1 α ,7 β)(2-Aminomethyl-decahydro-azulen-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,5 β)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic acid,
(1 α ,5 β)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid,
(1 α ,5 β)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,6 β)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,7 β)(2-Aminomethyl-decahydro-azulen-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,3 α ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic acid,
(1 α ,3 α ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid,
(1 α ,3 α ,5 α)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid,
- 10 (1 α ,6 α ,8 α)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,7 α ,9 α)(2-Aminomethyl-decahydro-azulen-2-yl)-acetic acid,
((1 α ,3 β ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic acid,
((1 α ,3 β ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid,
((1 α ,3 β ,5 α)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid,
- 15 ((1 α ,6 α ,8 β)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid,
((1 α ,7 α ,9 β)(2-Aminomethyl-decahydro-azulen-2-yl)-acetic acid,
((1R,3R,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
((1R,3S,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
((1S,3S,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
- 20 ((1S,3R,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
((1R,3R,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
((1R,3S,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
((1S,3S,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
((1S,3R,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
- 25 ((3 α R,5R,7 α S)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
((3 α R,5S,7 α S)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
((3 α S,5S,7 α R)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
((3 α S,5R,7 α R)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
- 30 ((2R,4 α S,8 α R)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
((2S,4 α S,8 α R)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
((2S,4 α R,8 α S)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,

239

- 5 ((2R,4αR,8αS)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
((2R,4αS,9αR)-2-Aminomethyl-decahydro-
benzocyclophepten-2-yl)-acetic acid,
((2S,4αS,9αR)-2-Aminomethyl-decahydro-
benzocyclophepten-2-yl)-acetic acid,
((2S,4αR,9αS)-2-Aminomethyl-decahydro-
benzocyclophepten-2-yl)-acetic acid,
((2R,4αR,9αS)-2-Aminomethyl-decahydro-
benzocyclophepten-2-yl)-acetic acid,
10 ((1R,3R,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
((1R,3S,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
((1S,3S,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
((1S,3R,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
((1R,3R,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
15 ((1R,3S,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
((1S,3S,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
((1S,3R,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
((3αR,5R,7αR)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
((3αR,5S,7αR)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
20 ((3αS,5S,7αS)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
((3αS,5R,7αS)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
((2R,4αR,8αR)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
((2S,4αS,8αR)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
((2S,4αR,8αS)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
25 ((2R,4αS,8αS)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
((2R,4αR,9αR)-2-Aminomethyl-decahydro-
benzocyclophepten-2-yl)-acetic acid,
((2S,4αR,9αR)-2-Aminomethyl-decahydro-
benzocyclophepten-2-yl)-acetic acid,
30 ((2S,4αS,9αS)-2-Aminomethyl-decahydro-
benzocyclophepten-2-yl)-acetic acid, and

60160725-102099

240

-50-

**((2R,4aS,9aS)-2-Aminomethyl-decahydro-
benzocyclohepten-2-yl)-acetic acid.**

- 5
6. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
7. 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.
- 10
8. 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.
9. 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.
- 15
10. 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
11. 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.
12. 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.
- 25
13. 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.

60160725-102099

241^{24x}

-51-

14. 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.
- 5 15. A method for treating premenstrual syndrome comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 to a mammal in need of said treatment.

60160725.1020 9

242 2#
10

-52-

ABSTRACT

5 The compounds of the instant invention are bicyclic amino acids useful in the treatment of epilepsy, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, depression, anxiety, panic, pain, arthritis, neuropathological disorders, and sleep disorders. Processes for the preparation of the final products and intermediates useful in the process are included. Pharmaceutical compositions containing one or more of the compounds are also included.

60160725-102099

12.744
62 243
248

744
TRADUCCION-----

ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.-----

A quien corresponda: DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS
UNIDOS. Oficina de Marcas y Patentes de Estados Unidos.-----

-----8 de septiembre de 2000-----

Se certifica por el presente que el documento adjunto es una
copia fiel de los registros que obran en la Oficina de Marcas
y Patentes de los Estados Unidos de los papeles de la
solicitud de patente que se detalla más abajo, la cual ha
cumplido con los requisitos para otorgarse una fecha de
registro según 35 USC 111.-----

NUMERO DE SOLICITUD: 60/160.725-----

FECHA DE REGISTRO: 20 de octubre de 1999.-----

Por autoridad del Comisionado de Patentes y Marcas. [Hay una
firma ilegible] N. WILLIAMS, Funcionario de certificaciones.--

[Hay un sello al agua de color dorado que dice:] Oficina de
Patentes y Marcas, Estados Unidos de Norteamérica-----

Tipear Un signo más (+) dentro de este casillero → + -----

Caso Numero: A00000092L1-01EMA-----

CARATULA DE SOLICITUD PROVISIONAL PARA PATENTES (Gran
Empresa)-----

[Sobre el margen izquierdo aparece un código de barras con los
siguientes datos:] JC714 U. S. PTO 10/20/99-----

244
2
244

[Sobre el margen derecho aparece un código de barras con los
siguientes datos:] JC553 U. S. PTO 60/160725 10/20/99-----

[Sobre el mismo margen dice:] CORREO EXPRESO No.
EJ881686257US-----

La presente es una solicitud para presentar una SOLICITUD
PROVISIONAL según CFR 37 1.53 (c)-----

INVENTOR(ES) SOLICITANTE(S):-----

NOMBRE DE PILA: Justin Stephen-----

APELLIDO: Bryans-----

DOMICILIO (Ciudad y estado o país extranjero): Dean Cottrage,
3 West Wickham Road, Balsham CB 1 6DZ, Reino Unido.-----

NOMBRE DE PILA: David Clive-----

APELLIDO: Blakemore-----

DOMICILIO (Ciudad y estado o país extranjero): 31 Hulatt Road,
Cambridge, Cambridge CB 1 8TH, Reino Unido.-----

TITULO DE LA INVENCION: (Máximo 280 caracteres)-----

Aminoácidos bicíclicos como agentes farmacéuticos.-----

DOMICILIO POSTAL: -----

Dirigir Toda la correspondencia a [] Número de cliente [En
blanco] (por favor colocar la etiqueta con el código de barras
del número de cliente aquí) o,-----

[X] Nombre de la Compañía o individual: Elizabeth M. Anderson-----

20
64³
245

Warner Lambert Company-----

2800 Plymouth Road-----

Ann Arbor-----

Estado: Michigan; **Código postal:** 48105; **País:** Estados Unidos
de Norteamérica, Teléfono 734-622-7304; **Fax:** 735-622-1553-----

PARTES DE LA SOLICITUD QUE SE ADJUNTAN (tildar todas las que se presentan)-----

(X) Memoria descriptiva, Número de páginas: 47-----

(-) Dibujos, Número de páginas: [En blanco]-----

(X) Otros (especificar):-----

15 reivindicaciones en 5 páginas-----

Resumen en 1 página-----

FORMA DE PAGO (tildar una)-----

(-)Se adjunta un cheque u orden de dinero para cubrir el
arancel de presentacion-----

(X) El comisionado está autorizado por la presente a cambiar los aranceles y crédito de presentación y el Número de Cuenta de Depósito: 23-0455-----

MONTO DEL ARANCEL DE PRESENTACION PROVISIONAL (\$) 150.00-----

La invención fue realizada por una oficina del Gobierno de los Estados Unidos o según un contrato con una oficina del Gobierno de los Estados Unidos: (X) No; (-) Sí, el nombre de

25x
65
246

la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el número del
contrato del Gobierno son: (en blanco)-----

Saluda atentamente,-----

FIRMA (hay una firma ilegible). Fecha: 20 de octubre de
1999.-----

Nombre impreso o a máquina: Elizabeth M. Anderson-----

Número de matrícula: (si corresponde) 31.585-----

SOLAMENTE PRESENTACION DE SOLICITUD PROVISORIA-----

ENVIAR A: Casilla de Solicitud de Patentes Provisorias,
Comisionado Asistente para Patentes, Washington, D.C. 20231---
[Pagina 1 de 2]. P19LARGE/REV04-----

Caso Numero: A00000092L1-01EMA-----

CARATULA DE SOLICITUD PROVISIONAL PARA PATENTES (Gran
Empresa)-----

NOMBRE DE PILA: Simon Andrew-----

APELLIDO: Osborne-----

DOMICILIO (Ciudad y estado o país extranjero): 45 Strollers
Way, Stetchworth, Neumarket, Suffolk CB8 9TZ, Reino Unido.----

Certificado de Envío por correo Expreso:-----

Certifico que esta solicitud y el arancel que se adjunta se
deposita el día 20 de octubre de 1999, con el Servicio postal
de los Estados Unidos "Oficinal postal de Correo Expreso al
Destinatario", según C. F. R. 37, 1,10 y está dirigida al
Comisionado Asistente de Patentes, Washington, D. C. 20231----

5
66
247

Firma de la persona que envía la correspondencia: [Aparece una
firma ilegible]-----

Nombre impreso o a máquina de la persona que envía la
correspondencia: Cindy Malocha-----

Número de la etiqueta de Envío por "Correo Expreso": EJ
881686287US-----

SOLAMENTE PRESENTACION DE SOLICITUD PROVISORIA-----

ENVIAR A: Casilla de Solicitud de Patentes Provisorias,
Comisionado Asistente para Patentes, Washington, D.C. 20231---
[Pagina 2 de 2]. P19LARGE/REV04-----

Correo expreso No. EJ881686257US-----

PD-A0000092L1-01EMA-----

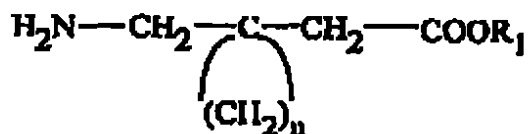
AMINOÁCIDOS BICÍCLICOS COMO AGENTES FARMACÉUTICOS.-----

621
248

AMINOÁCIDOS BICÍCLICOS COMO AGENTES FARMACÉUTICOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los compuestos de la fórmula



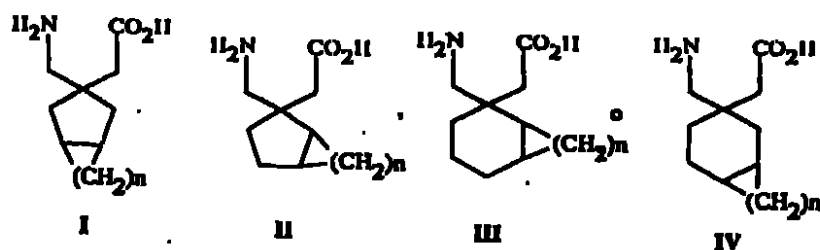
donde R_1 es hidrógeno o un radical de alquilo inferior y n es 4, 5 o 6 son conocidos en la Patente de los Estados Unidos Número 4.024.175 y su divisional de Patente de los Estados Unidos número 4.087.544. Los usos que se describen son: efecto protector contra calambres inducidos por tiosemicarbazida; acción protectora contra calambres de cardiazol; enfermedades cerebrales, epilepsia, ataques de desmayo, hipoquinesia, y traumas de cráneo; y mejora de las funciones cerebrales. Los compuestos son útiles en pacientes geriátricos. Las patentes se incorporan aquí a modo de referencia.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente se refiere a una serie de aminoácidos bicíclicos novedosos, sus sales farmacéuticamente aceptables, y las prodrogas de los aminoácidos.

254
2
68
249

Los compuestos son aquellos que tienen la fórmula:



donde n es un entero desde 1 hasta 4, donde hay estereocentros, cada estereocentro puede ser independientemente R o S.

Los compuestos preferidos de la invención son aquellos de las Fórmulas I-IV anteriores donde n es un entero desde 2 hasta 4.

Otros compuestos preferidos son aquellos de la Fórmula I anterior. Son especialmente preferidos los compuestos:

ácido $(1\alpha, 6\alpha, 8\beta)$ (2-Aminometil-octahidro-inden-2-il)-acético;

ácido (2-Aminometil-octahidro-inden-2-il)-acético;

ácido (2-Aminometil-octahidro-pentalen-2-il)-acético;

ácido (3-Aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético;

Otros compuestos preferidos son aquellos seleccionados de

3
69
250

ácido (1 α , 5 β) (3-Aminometil-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-
acético,
ácido (1 α , 5 β) (3-Aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-
acético,
ácido (1 α , 5 β) (2-Aminometil-octahidro-pentalen-2-il)-
acético,
ácido (1 α , 6 β) (2-Aminometil-octahidro-inden-2-il)-
acético,
ácido (1 α , 7 β) (2-Aminometil-decahidro-azulen-2-il)-
acético,
ácido (1 α , 5 β) (3-Aminometil-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-
acético,
ácido (1 α , 5 β) (3-Aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-
acético,
ácido (1 α , 5 β) (2-Aminometil-octahidro-pentalen-2-il)-
acético,
ácido (1 α , 6 β) (2-Aminometil-octahidro-inden-2-il)-
acético,
ácido (1 α , 7 β) (2-Aminometil-decahidro-azulen-2-il)-
acético,
ácido (1 α , 3 α , 5 α) (3-Aminometil-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-
acético,
ácido (1 α , 3 α , 5 α) (3-Aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-
acético,

70 84
251

ácido (1 α , 3 α , 5 α) (2-Aminometil-octahidro-pentalen-2-il)-
acético,

ácido (1 α , 6 α , 8 α) (2-Aminometil-octahidro-inden-2-il)-
acético,

ácido (1 α , 7 α , 9 α) (2-Aminometil-decahidro-azulen-2-il)-
acético,

ácido (1 α , 3 β , 5 α) (3-Aminometil-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-
acético,

ácido (1 α , 3 β , 5 α) (3-Aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-
acético,

ácido (1 α , 3 β , 5 α) (2-Aminometil-octahidro-pentalen-2-il)-
acético,

ácido (1 α , 6 α , 8 β) (2-Aminometil-octahidro-inden-2-il)-
acético,

ácido (1 α , 7 α , 9 β) (2-Aminometil-decahidro-azulen-2-il)-
acético,

ácido ((1R, 3R, 6R)-3-Aminometil-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-
acético,

ácido ((1R, 3S, 6R)-3-Aminometil-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-
acético,

ácido ((1S, 3S, 6S)-3-Aminometil-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-
acético,

ácido ((1S, 3R, 6S)-3-Aminometil-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-
acético,

524
21 252

ácido ((1R, 3R, 6S)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-il)-
acético,

ácido ((1R, 3S, 6S)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-il)-
acético,

ácido ((1S, 3S, 6R)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-il)-
acético,

ácido ((1S, 3R, 6R)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-il)-
acético,

ácido ((3 α R, 5S, 7 α S)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-il)-
acético,

ácido ((3 α R, 5S, 7 α S)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-il)-
acético,

ácido ((3 α S, 5R, 7 α R)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-il)-
acético,

ácido ((3 α S, 5R, 7 α R)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-il)-
acético,

ácido ((2R, 4 α S, 8 α R)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-2-
il)- acético,

ácido ((2S, 4 α S, 8 α R)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-2-
il)- acético,

ácido ((2S, 4 α R, 8 α S)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-2-
il)- acético,

ácido ((2R, 4 α R, 8 α S)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-2-
il)- acético,

6 258
72
253

ácido ((2R,4αS,9αR)-2-Aminometil-decahidro-
benzociclohepten-2-il)-acético,

ácido ((2S,4αS,9αR)-2-Aminometil-decahidro-
benzociclohepten-2-il)-acético,

ácido ((2S,4αR,9αS)-2-Aminometil-decahidro-
benzociclohepten-2-il)-acético,

ácido ((2R,4αR,9αS)-2-Aminometil-decahidro-
benzociclohepten-2-il)-acético,

ácido ((1R,3R,6S)-3-Aminometil-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-
acético,

ácido ((1R,3S,6S)-3-Aminometil-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-
acético,

ácido ((1S,3S,6R)-3-Aminometil-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-
acético,

ácido ((1S,3R,6R)-3-Aminometil-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-
acético,

ácido ((1R,3R,6R)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-il)-
acético,

ácido ((1R,3S,6R)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-il)-
acético,

ácido ((1S,3S,6S)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-il)-
acético,

ácido ((1S,3R,6S)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-il)-
acético,

73
254

ácido ((3 α R, 5R, 7 α R)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-il)-
acético,

ácido ((3 α R, 5S, 7 α R)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-il)-
acético,

ácido ((3 α R, 5S, 7 α S)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-il)-
acético,

ácido ((3 α S, 5R, 7 α S)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-il)-
acético,

ácido ((2R, 4 α R, 8 α R)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-2-
il)- acético,

ácido ((2S, 4 α S, 8 α R)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-2-
il)- acético,

ácido ((2S, 4 α R, 8 α S)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-2-
il)- acético,

ácido ((2R, 4 α S, 8 α S)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-2-
il)- acético,

ácido ((2R, 4 α R, 9 α R)-2-Aminometil-decahidro-
benzociclohepten-2-il)-acético,

ácido ((2S, 4 α R, 9 α R)-2-Aminometil-decahidro-
benzociclohepten-2-il)-acético,

ácido ((2S, 4 α S, 9 α S)-2-Aminometil-decahidro-
benzociclohepten-2-il)-acético, y

ácido ((2R, 4 α S, 9 α S)-2-Aminometil-decahidro-
benzociclohepten-2-il)-acético.

8 260
74
255

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

Los intermediarios de síntesis útiles en la preparación de los productos finales también se incluyen en el alcance de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los compuestos de la presente invención, sus prodrogas y sus sales farmacéuticamente aceptables son como se definieron anteriormente para las Fórmulas I-IV.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las Fórmulas I-VIII anteriores se incluyen en la presente invención.

Los métodos de utilizar los compuestos de la invención como agentes para el tratamiento de la epilepsia, los ataques de desmayo, hipoquinesia, trastornos craneanos, trastornos

9 287
75
256

neurodegenerativos, depresión, ansiedad, pánico, dolor, trastornos neuropatológicos, trastornos del sueño, y síndrome premenstrual son parte de la invención.

Dado que los aminoácidos son anfóteros, las sales farmacológicamente compatibles donde R es hidrógeno pueden ser sales de ácidos orgánicos o inorgánicos apropiados, por ejemplo, ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, oxálico, láctico, cítrico, málico, salicílico, malínico, maleico, succínico, y ascórbico. Comenzando con los hidróxidos o carbonatos correspondientes, se forman las sales con metales alcalinos o metales alcalino térreos, por ejemplo, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las sales con iones de amonio cuaternario pueden también ser preparadas con, por ejemplo, el ion de tetrametil-amonio.

Las prodrogas de los compuestos I-VIII se incluyen en el alcance de la presente invención. Los ésteres de aminoacilglicólico y láctico son conocidos como prodrogas de los aminoácidos (Wermuth C. G., *Chemistry and Industry*, 1980: 433-435). El grupo carbonilo de los aminoácidos puede ser esterificado 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 dos últimas citas se incorporan aquí a modo de referencia.

10-267
26
257

La efectividad de una droga administrada en forma oral es dependiente del transporte eficiente de la droga en el epitelio mucoso y su estabilidad en la circulación entero-hepática. Las drogas que son efectivas luego de la administración parenteral pero que son menos efectivas en forma oral, o cuya vida media en el plasma es considerada demasiado corta, pueden ser modificadas químicamente en forma de prodroga.

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

Esta droga modificada químicamente, o prodroga, debe tener un perfil farmacocinético diferente a la madre, permitiendo una absorción más fácil en el epitelio mucoso, una mejor formulación y/o solubilidad de la sal, mejor estabilidad sistémica (para un aumento de la vida media en el plasma, por ejemplo). Estas modificaciones químicas pueden ser

- 1) derivados de éster o amida que pueden ser disociados por, por ejemplo, esterasas o lipasas. Para los

derivados de éster, el éster deriva del grupo funcional de ácido carboxílico de la molécula de la droga mediante medios conocidos. Para los derivados de amida, la amida puede derivar del grupo funcional de ácido carboxílico o el grupo funcional de amina de la molécula de la droga mediante medios conocidos.

- 2) péptidos que pueden ser reconocidos por las proteinazas específicas o no específicas. Un péptido puede estar acoplado a la molécula de la droga mediante la formación de la unión de la amida con el grupo funcional de amina o ácido carboxílico de la molécula de la droga mediante medios conocidos.
- 3) derivados que se acumulan en un sitio de acción a través de la selección de la membrana de una forma de prodroga o una forma de prodroga modificada,
- 4) cualquier combinación de 1 a 3.

Las investigaciones actuales en los experimentos en animales ha demostrado que la absorción oral de ciertas drogas puede ser aumentada por la preparación de sales cuaternarias "suaves". La sal cuaternaria es denominada una sal cuaternaria "suave" dado que, a diferencia de las sales cuaternarias normales, por ejemplo $R-N^+(CH_3)_3$, la misma puede liberar la droga activa por hidrólisis.

259¹² 28
78

Las sales cuaternarias "suaves" tienen propiedades físicas útiles si se compara con la droga básica o sus sales. La solubilidad en agua puede ser aumentada si se compara con otras sales, como el clorhidrato, pero como más importante puede haber una mayor absorción de la droga desde el intestino. La absorción aumentada se debe probablemente al hecho de que la sal cuaternaria "suave" tiene propiedades de agente tensoactivo y es capaz de formar micelas y pares de iones no ionizados con ácidos biliares, etc., que son capaces de penetrar en el epitelio intestinal más rápidamente. La prodroga, luego de la absorción, es hidrolizada rápidamente con la liberación de la droga activa madre.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar, como también formas solvatadas, incluyendo las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, incluidas las formas hidratadas, son equivalentes a las formas sin solvato y están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de la presente invención poseen uno o más centros quirales y cada centro puede existir en la configuración de R(D) o S(L). La presente invención incluye todas las formas enantioméricas y epiméricas como también las mezclas apropiadas de ellas. Por ejemplo, el compuesto del

260¹³
74 265

Ejemplo 2 es una mezcla de los cuatro estereoisómeros posibles. El compuesto del Ejemplo 6 es uno de los isómeros. La configuración de los centros del anillo de carbono de ciclohexano pueden ser R o S en estos compuestos, donde se puede definir una configuración.

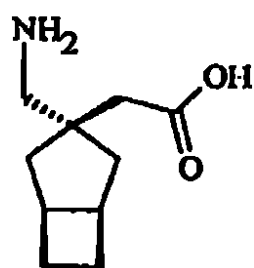
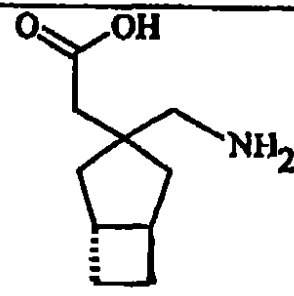
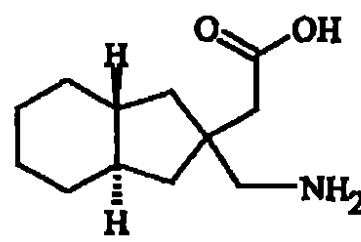
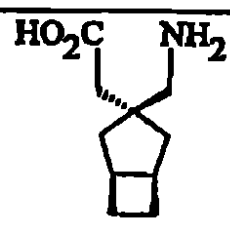
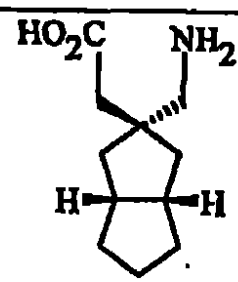
Se utilizó el estudio de unión al radioligando mediante el uso de [³H]gabapentina y la subunidad $\alpha 2\delta$ derivada del tejido del cerebro porcino (Gee N. S., Brown J. P., Dissanayake V. U. K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G. N., "The Novel Anti-convulsant Drug, Gabapentin, Binds to the $\alpha 2\delta$ Subunit of a Calcium Channel," *J. Biol. Chem.*, 1996; 271:5879-5776).

267
14 266
20

TABLA 1

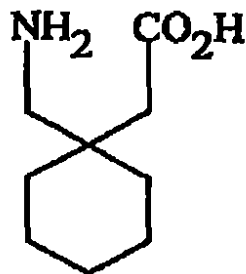
Compuesto	Estructura	Afinidad de unión de $\alpha 25$ (μM)
ácido ((1 α , 6 α , 8 β) (2-Aminometil-octahidro-inden-2-il)- acético		>10
ácido (1 α , 6 α , 8 α) (2-Aminometil-octahidro-inden-2-il)- acético		0.72
ácido (1 α , 3 α , 5 α) (2-Aminometil-octahidro-pentalen-2-il)- acético		1.58
ácido (+/-)-(1 α , 5 β) (2-Aminometil-octahidro-pentalen-2-il)- acético		>10

262
15
81

ácido (1 α , 3 α , 5 α) (3-Aminometil-biciclo [3.2.0]hept-3-il)-acético		0.038
ácido (+/-)-(1 α , 5 β) (3-Aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético		2.86
ácido (+/-)-(1 α , 6 β) (2-Aminometil-octahidro-inden-2-il)-acético		>10
ácido ((1 α , 3 β , 5 α) (3-Aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético		0.332
ácido ((1 α , 3 β , 5 α) (2-Aminometil-octahidropentalen-2-il)-acético		

La tabla 1 anterior muestra la afinidad de unión de los compuestos de la invención con la sub-unidad $\alpha 2\delta$.

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)-ciclohexanacético de la fórmula estructural



La gabapentina (Neurontin®) es de aproximadamente 0,10 hasta 0,12 μM en este estudio. Se espera que los compuestos de la presente invención muestren, por lo tanto, propiedades farmacológicas comparables con la gabapentina. Por ejemplo, como agentes para el tratamiento de las convulsiones, la ansiedad y el dolor.

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

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

La presente invención también cubre el tratamiento de los trastornos neurodegenerativos mencionados como lesión aguda del cerebro. Estos incluyen, aunque no están limitados a: ataque, trauma de la cabeza, y asfixia.

Los ataques se refieren a la enfermedad cerebro vascular y también puede referirse a un incidente cerebro vascular (CVA) e incluye el ataque tromboembólico agudo. El ataque incluye tanto la isquemia focal como global. Además, se incluyen los ataques isquémico cerebrales transitorios y otros problemas cerebro vasculares, acompañados por la isquemia cerebral. Un paciente que se somete a una endarterectomía de la carótida en forma específica u otros procedimientos quirúrgicos cerebrovasculares o vasculares en general, o a procedimientos diagnósticos vasculares incluida la angiografía y similares.

Otros incidentes son el trauma de la cabeza, el trauma de la médula espinal, o lesiones de anoxia general, hipoxia, hipoglicemia, hipotensión como también lesiones similares

265 18 2/2
84

observadas durante los procedimientos de embolia, hiperfusión e hipoxia.

La presente invención sería útil en una gama de incidentes, por ejemplo, durante la cirugía de bypass cardíaco, en incidentes de hemorragia intracraneana, en asfixia perinatal, en un ataque cardíaco, y en estados de epilepsia.

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

El dolor agudo usualmente tiene escasa duración y está asociado con la hiperactividad del sistema nervioso simpático. Algunos ejemplos son el dolor postoperatorio y la alodinia. El dolor crónico usualmente se define como un dolor que persiste desde 3 hasta 6 meses y que incluye los dolores somatogénicos y los dolores psicogénicos. Otros dolores son nociceptivos.

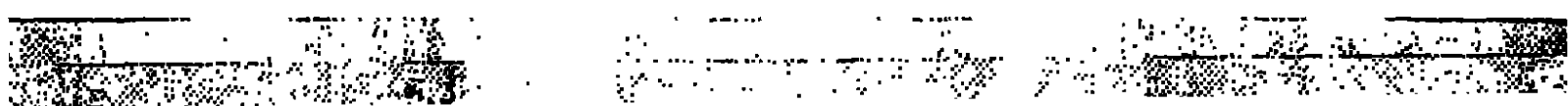
Aún otro dolor es provocado por la lesión o infección de los nervios sensoriales periféricos. Este incluye, aunque no está limitado a, dolor por trauma del nervio periférico, infección por virus del herpes, diabetes mellitus, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de miembro, y

vasculitis. El dolor neuropático también es provocado por daño en el nervio provocado por el alcoholismo crónico, infección por virus de inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia o deficiencias vitamínicas. El dolor neuropático incluye, aunque no está limitado a dolor causado por lesiones en el nervio, como por ejemplo, el dolor que sufren los diabéticos.

El dolor psicogénico es el que ocurre sin un origen orgánico como el dolor de la parte baja de la espalda, dolor facial atípico, y dolor de cabeza crónico.

Otros tipos de dolores son: el dolor inflamatorio, el dolor osteoartrítico, la neuralgia trigeminal, el dolor provocado por el cáncer, la neuropatía diabética, el síndrome de la pierna sin descanso, la neuralgia por herpes o posterior al herpes, causalgia, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, gota, miembro fantasma, quemaduras, y otras formas de neuralgia, síndrome del dolor neuropático o idiopático.

Un médico con experiencia será capaz de determinar la situación apropiada en la cual los sujetos están susceptibles a o con riesgo de, por ejemplo, un ataque como también de sufrir un ataque para la administración mediante los métodos de la presente invención.



267²⁰ 872
86

También se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de la depresión. La depresión puede ser el resultado de una enfermedad orgánica, secundaria al estrés asociado con una pérdida personal, o de origen idiopático. Existe una fuerte tendencia a la ocurrencia familiar de algunas formas de depresión, lo que sugiere una causa mecanística para por lo menos algunas formas de la depresión. El diagnóstico de la depresión se realiza principalmente por la cuantificación de las alteraciones en el estado de ánimo del paciente. Estas evaluaciones sobre el estado de ánimo generalmente son realizadas por un médico o cuantificadas por un neurofisiólogo con el uso de escalas de evaluación válidas, como la Escala de Evaluación de la Depresión de Hamilton o la Escala de Evaluación Psiquiátrica Breve. Otra gran cantidad de escalas han sido desarrolladas para cuantificar y medir el grado de alteraciones en el estado de ánimo en pacientes con depresión, como el insomnio, la dificultad con la concentración, la falta de energía, sentimientos de inutilidad, y culpa. Los estándares para el diagnóstico de la depresión, como también los diagnósticos psiquiátricos, se obtienen en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition) mencionado como manual DSM-IV-R publicado por la American Psychiatric Association, en 1994.

268²¹ 223
87

GABA es un neurotransmisor inhibitor con el sistema nervioso central. Dentro del contexto general de la inhibición, parece probable que los GABA-miméticos puedan disminuir o inhibir la función cerebral y por lo tanto podrían hacer más lenta la función y disminuir el estado de ánimo conduciendo a la depresión.

Los compuestos de la presente invención pueden producir un efecto anticonvulsivo a través del aumento del GABA recientemente creado en el empalme sináptico. Si la gabapentina realmente aumenta los niveles de GABA o la efectividad de GABA en el empalme sináptico, entonces podría ser clasificada como un GABA mimético y podría disminuir o inhibir la función cerebral y, podría, por lo tanto, hacer más lenta la función y disminuir el estado de ánimo, conduciendo a la depresión.

El hecho de que un agonista GABA o un GABA- mimético podría trabajar exactamente del modo opuesto mediante el aumento del estado de ánimo, y por lo tanto, ser antidepresivo, es un nuevo concepto, diferente de la opinión prevalente de la actividad del GABA hasta el momento.

269 22 224
BB

También se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de la ansiedad y de dolor como se demuestra mediante los procedimientos farmacológicos estándar.

MATERIALES Y METODOS

Híperalgesia Inducida por la Carragenina

Los límites de la presión nociceptiva fueron medidos en la prueba de la presión de la pata de la rata mediante el uso de un analgesímetro (método de Randall-Selitto: Randall L. O. y Selitto J. J., "A method for the measurement of analgesic activity on inflamed tissue," *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1957; 4:409-419). Se entrenaron ratas de Sprague-Dawley macho (70-90 g) en este aparato antes del día de la prueba. Se aplicó presión en forma gradual a la pata posterior de cada rata y se determinaron los límites nociceptivos como la presión (g) requerida para mostrar el retiro de la pata. Se utilizó un punto límite de 250 g para evitar cualquier daño en el tejido de la pata. En el día de la prueba, dos de las tres mediciones de base fueron tomadas antes de que los animales recibieran 100 µL de carragenina al 2% por inyección intraplantar en la pata posterior derecha. Los límites nociceptivos fueron

270% ~~275~~
89

tomados nuevamente 3 horas después de la carragenina para establecer que los animales mostraron hiperalgesia. Los animales recibieron una dosis tanto con gabapentina (3-300 mg, s.c.), morfina (3 mg/kg, s.c.) o solución salina a las 3,5 horas después de la carragenina y se examinaron los límites nociceptivos a las 4, 4,5 y 5 horas después de la aplicación de la carragenina.

Se sometió a prueba el clorhidrato de ácido (R)-2-Aza-espiro[4,5]decan-4-carboxílico en el modelo anterior de hiperalgesia inducido por carragenina. El compuesto fue aplicado en una dosis oral de 30 mg/kg, y una hora después de la dosis suministró un porcentaje de efecto máximo posible (MPE) de 53%. A las dos horas posteriores a la dosis, suministró un MPE de 4,6%.

Ataques tónicos inducidos por semicarbazida

Los ataques tónicos en los ratones son inducidos por administración subcutánea de semicarbazida (750 mg/kg). Se nota la latencia de la extensión tónica de las patas anteriores. Cualquier ratón que no tenga convulsiones dentro de las dos horas posteriores a la aplicación de semicarbazida se considera protegido y recibe un puntaje máximo de latencia de 120 minutos.

Animales

Se obtienen ratas de Hooded Lister macho (200-250 g) de Interfauna (Huntingdon, Reino Unido) y ratones TO macho (20-25 g) de Bantin and Kingman (Hull, Reino Unido). Ambas especies de roedores se albergan en grupos de seis. Diez tities comunes (*Callithrix Jacchus*) que pesan entre 280 y 360 g, que nacieron en Manchester University Medical School (Manchester, Reino Unido) son albergadas en pares. Todos los animales son albergados bajo un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad (las luces se encienden a las 07.00) con agua y alimento a voluntad.

Administración de la droga.

Las drogas son administradas tanto en forma intraperitoneana (IP) como subcutánea (SC) 40 minutos antes de la prueba en un volumen de 1 mL/kg para las ratas y los tities y 10 mL/kg para los ratones.

Caja Luz/oscuridad para Ratones

El aparato es una caja con la parte superior abierta, de 45 cm de largo, 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 extendía 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. Bioche. Beba.*, 1989;32:777-785).

Hay una abertura de 7,5 X 7,5 mc en el centro de la división a nivel del piso. El compartimiento pequeño está iluminado por una lámpara de tungsteno de 60-W. El laboratorio está iluminado por luz roja. Cada ratón es sometido a prueba al colocarlo en el centro del área blanca y permitiéndole explorar el nuevo ambiente durante 5 minutos. Se mide el tiempo que pasa en el lado iluminado (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 ratas

Un laberinto X elevado estándar (Nandley S. L., et al., "Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in maze-exploration model of "fear"-motivated behaviour," *Naunyn-Schiedebert's Arch. Pharmacol.*, 1984;327:1-5), fue automatizado como se describió previamente (Field, et al., "Automation of the rat elevated X-maze test of anxiety," *Br.*

J. Pharmacol., 1991;102 (Suppl.):304P). Los animales se colocaron en el centro del laberinto-X de cara a uno de los brazos abiertos. Para determinar los efectos ansiolíticos las entradas y el tiempo transcurrido en las medio-secciones finales de los brazos abiertos se miden durante el periodo de prueba de 5 minutos (Costall, et al., "Use of the elevated plus maze to assess anxiolytic potential in the rat," Br. J. Pharmacol., 1989; 96 (Supl.):312 p).

Prueba de amenaza humana a los Titíes

El número total de posturas corporales que mostró el animal hacia el estímulo de la amenaza (un humano parado aproximadamente a 0,5 m de distancia de la jaula del tití y mirando directamente a sus ojos) se registró durante el periodo de prueba de 2 minutos. Las posturas corporales registradas son miradas cortadas, posturas de la cola, rastreo con el olfato de la jaula/perchas, piloerección, retiradas, y arqueado de la espalda. Cada animal es expuesto al estímulo de la amenaza dos veces en el día de la prueba antes y después del tratamiento con la droga. La diferencia entre los dos puntajes se analiza utilizando un análisis de un solo sentido de variación seguido por la prueba t de Dunnett. Todos los tratamientos con droga se realizan SC por lo menos dos horas

274

después de la primera amenaza (control). El tiempo de pretratamiento para cada compuesto es de 40 minutos.

Prueba de conflicto de la rata.

Se entrenó a las ratas para que presione palancas para obtener una recompensa de alimento en cámaras operativas. El esquema consiste en alternaciones de cuatro periodos de 4 minutos sin castigo en intervalos variables de 30 segundos señalizados por las luces de la cámara encendidas y tres periodos de tres minutos con castigo en una relación fija 5 (por golpe en la pata en forma concomitante con la entrega del alimento) señalizados por las luces de la cámara apagadas. El grado de golpe en las patas se ajusta para cada rata para obtener aproximadamente un 80% a un 90% de supresión de la respuesta en comparación con la respuesta sin castigo. Las ratas reciben vehículo de salina en los días de entrenamiento.

Modelo de Ratón DBA2 de Eficacia Anticonvulsiva

Todos los procedimientos se realizaron en cumplimiento con la Guía de NIH para el Cuidado y el Uso de Animales de Laboratorio bajo un protocolo aprobado por el Comité de Uso de Animales de Parke-Davis. Se obtuvieron ratones DBA/2 macho, de 3 a 4 semanas de edad, de Jackson Laboratories, Bar

Harbour, Maine. Inmediatamente antes de la prueba de anticonvulsiones, los ratones se colocaron sobre una malla de alambre, de 4 pulgadas cuadradas, suspendida de una vara de acero. El cuadrado fue invertido lentamente a 180° y se observó a los ratones durante 30 segundos. Cualquier ratón que cayera de la malla de alambre era registrado 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.*, 1997;6(3):351-3). Los ratones fueron colocados en una cámara de plástico acrílico cerrada (21 cm de alto, aproximadamente 30 cm de diámetro) con un parlante de alta frecuencia (4 cm de diámetro) en el centro de una tapa deslizante superior. Un generador de señal de audio (Protek, modelo B-810) se utilizó para producir un tono sinusoidal continuo que fue barrido en forma lineal en frecuencia entre 8 kHz y 16 kHz una vez cada 10 mseg. El nivel de presión promedio del sonido (SPL) durante la estimulación fue de aproximadamente 100 dB en el piso de la cámara. Se colocaron los ratones dentro de la cámara y se los dejó aclimatar durante un minuto. Los ratones DBA/2 en el grupo tratado con vehículo respondió al estímulo de sonido (aplicado hasta que ocurrió la extensión tónica, durante un máximo de 60 seg) con una secuencia de ataque característico que consistía en correr salvajemente seguido de ataques clónicos, y después por la extensión tónica, y finalmente por

paro respiratorio y la muerte en el 80% o más de los ratones. En los ratones tratados con vehículo, la secuencia total de ataques hasta el paro respiratorio dura aproximadamente 15 a 20 segundos. La incidencia de todas las fases de los ataques en los ratones tratados con vehículo y los tratados con droga fue registrada, y la ocurrencia de los ataques tónicos fue utilizada para calcular los valores de ED_{50} anticonvulsivo del análisis de Probit (Litchfield J. T., Wilcoxon F. "A simplified method for evaluating dose-effect experiments," *J. Pharmacol.*, 1949;96:99-113). Los ratones solamente fueron utilizados una vez para la prueba en cada punto de la dosis. Los grupos de ratones DBA/2 ($n = 5-10$ por dosis) fueron sometidos a prueba de respuestas de ataque inducidos por el sonido 2 horas (previamente determinado el tiempo del efecto pico) después de recibir la droga en forma oral. Todas las drogas en el presente estudio fueron disueltas en agua destilada y se administraron por gavaje oral en un volumen de 10 mL/kg de peso corporal. Los compuestos que son insolubles serán suspendidos en 1% de carboximetilcelulosa. Las dosis se expresan como peso del grupo funcional de la droga activa.

También se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de 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 síntomas de depresión maniaca, aguda o crónica, simple en ascenso, o recurrente. También se espera que sean útiles en el tratamiento y/o la prevención de trastorno bipolar (Patente de los Estados Unidos Número 5.510.381).

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados y administrados en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral. Por eso, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados por inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal, o intraperitoneana. Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados por vía transdérmica. Resultará obvio para aquellos que tienen experiencia en el arte que las siguientes formas de dosificación pueden comprender como componente activo tanto un compuesto de la Fórmula I como una sal correspondiente farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I.

Para la preparación de composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los

portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser tanto sólidos como líquidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, supositorios, y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que pueden también actuar como diluyentes, agentes saborizantes, ligantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas, o un material encapsulante.

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

En las tabletas, el componente activo está mezclado con el portador que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones apropiadas y está compactado en la forma y el tamaño deseado.

Los polvos y las tabletas preferiblemente contienen desde cinco o diez hasta aproximadamente setenta por ciento del compuesto activo. Los portadores apropiados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de baja temperatura de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" incluye la formulación del compuesto

activo con el material encapsulante como un portador que provee una cápsula en la que el componente activo con o sin otros portadores, está rodeado por un portador, que se encuentra, por lo tanto, en asociación con el mismo. De un modo similar, las cápsulas y grageas están incluidas. Las tabletas, los polvos, las cápsulas, las píldoras, y las grageas pueden ser utilizadas como formas de dosificación sólidas para administración oral.

Para la preparación de supositorios, una cera de baja temperatura de fusión, como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, se mezcla primero y el compuesto activo se dispersa en forma homogénea en ella, por ejemplo por agitación. La mezcla homogénea derretida luego se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y por consiguiente se deja solidificar.

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

Las soluciones acuosas apropiadas para uso oral pueden ser preparadas por disolución del componente activo en agua y

32-23
291

la incorporación de colorantes apropiados, saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes según se desee.

Las suspensiones acuosas apropiadas para uso oral pueden realizarse mediante la dispersión del componente activo dividido finamente en agua con un material viscoso, como gomas sintéticas o naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión conocidos.

También se incluyen las preparaciones de forma sólida que serán convertidas, apenas después del uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen las soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, reguladores de pH, endulzantes naturales o artificiales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

La preparación farmacéutica preferiblemente está en la forma de dosis unitaria. En tal forma la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades individuales de la preparación, como

202 ~~2428~~
+100

tabletas envasadas, cápsulas y polvos en frascos ampolla o ampolletas. Además, la forma de dosis unitaria puede ser una cápsula, tableta, o gragea misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de ellas en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variar o ser ajustada desde 0,1 mg hasta 1 g de acuerdo con la aplicación en particular y la potencia del componente activo. En el uso médico la droga puede ser administrada tres veces por día como, por ejemplo, cápsulas de 100 o 300 mg. La composición puede, si se desea, además contener otros agentes terapéuticos compatibles.

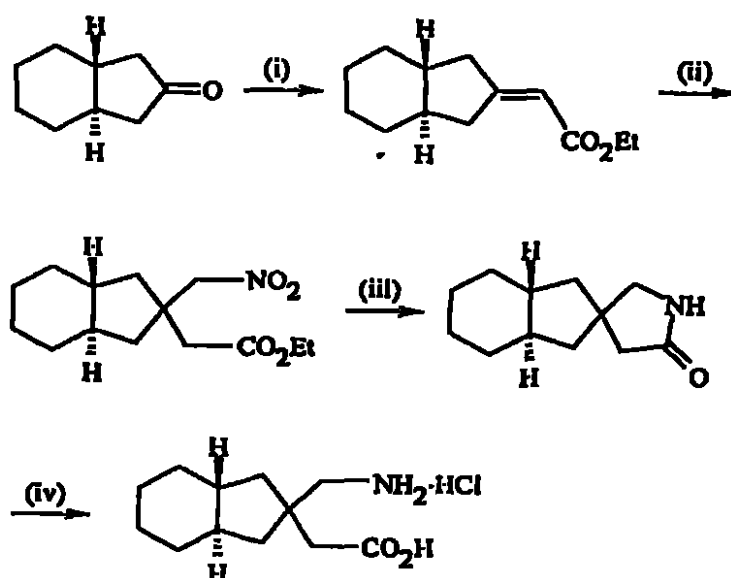
En el uso terapéutico, los compuestos utilizados en el método farmacéutico de esta invención son administrados en la dosis inicial de aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 100 mg/kg por día. Una dosis diaria en el orden desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 100 mg/kg es la más preferida. Las dosis, sin embargo, pueden variar dependiendo de los requerimientos del paciente, la severidad de la condición que se debe tratar, y el compuesto empleado. La determinación de la dosis apropiada para una situación en particular se encuentra dentro de la habilidad en el arte. En general, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas que son menos que la dosis óptima del compuesto. De allí en

adelante, la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcance el efecto óptimo bajo las circunstancias. Para fines de conveniencia, la dosis diaria total puede ser dividida y administrada en porciones durante el día, si se desea.

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

EJEMPLO 1

Clorhidrato de ácido $(\pm)$ -(1 α ,6 β)-(2-Aminometil-octahidro-inden-2-il)-acético



Paso (i)

Se agitó hidruro de sodio (0,11 mg, 2,7 mmol) con THF (5 mL) a 0°C bajo argón. Se incorporó por goteo trietilfosfonoacetato (0,5 mL) y la solución se agitó durante 10 minutos. La cetona (0,37 g, 7,7 mmol) en THF (5 mL) fue incorporada por goteo con agitación y se dejó entibiar a temperatura ambiente. Luego de 18 horas, la mezcla de la reacción fue separada entre agua (80 mL) y éter de dietilo (3 x 20 mL). Se eliminó el solvente *in vacuo* para producir un aceite amarillo, que fue purificado mediante cromatografía con flash (sílice, heptano / EtOAC 19:1). Para producir 0,34 g (62%) del éster como un aceite sin color:

¹H NMR (CDCl₃) (400 MHz): 1,05 - 1,29 (9H, m, protones de anillo + CH₃), 1,76 - 1,78 (2H, m, protones de anillo), 1,87 - 1,97 (2H, m, protones de anillo), 2,0 - 2,16 (2H, m, Protones de anillo), 2,51-2,56 (1H; dd, J = 5,7, 27,5 Hz, protones de anillo), 3,12-3,18 (1H, dd, J = 5,4, 18,8 Hz, protones de anillo) 4,12-4,20 (2H, m, CH₂), 5,77 (1H, s, CH).

MS (ES⁺) m/e 209 [M + H]⁺ 100%

Paso (ii)

Se disolvió el éster (0,34 g, 1,63 mmol) en THF (5 mL), con agitación bajo argón. Se incorporó nitrometano (0,25 mL)

y la mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar los 60°C. TBAF (2,3 mL) se incorporó por goteo a la solución caliente durante 1 hora y se agitó durante 4 horas. La mezcla de la reacción fue dividida entre 2N HCl y éter de dietilo, y la capa de éter de dietilo fue lavada con salmuera. Se eliminó el solvente in vacuo para producir un aceite amarillo, que fue purificado vía cromatografía flash (Sílice, heptano / EtOAc, 19:1), para producir 0,264 g (60%) del producto como un aceite sin color.

¹H NMR (CDCl₃) (400 MHz): δ 0,97-1,30 (1 1H, m, protones de anillo + CH₃), 1,73-1,95 (6H, m, 2 x CH + 4 protones de anillo), 2,5 (1H, d, J = 16,6 Hz, CH₂CO₂Et), 2,7 (1H, d, J = 16,6 Hz, CH₂CO₂Et), 4,12-4,18 (2H, m CH₂), 4,49-4,51 (1H, d, J = 11,5 Hz, CH₂NO₂), 4,73-4,75 (1H, d, J = 11,5 Hz, CH₂NO₂).

Paso (iii)

Se disolvió el nitroéster (0,24 g, 0,9 mmol) en metanol con esponja de níquel. La reacción fue hidrogenada a 50 psi, 30°C durante 15 horas. La mezcla de la reacción fue filtrada por celite, y el solvente fue eliminado in vacuo para producir el producto 0,18 g (85%) como un sólido amarillo. Este producto fue una mezcla de lactama y amino éster.

Paso (iv)

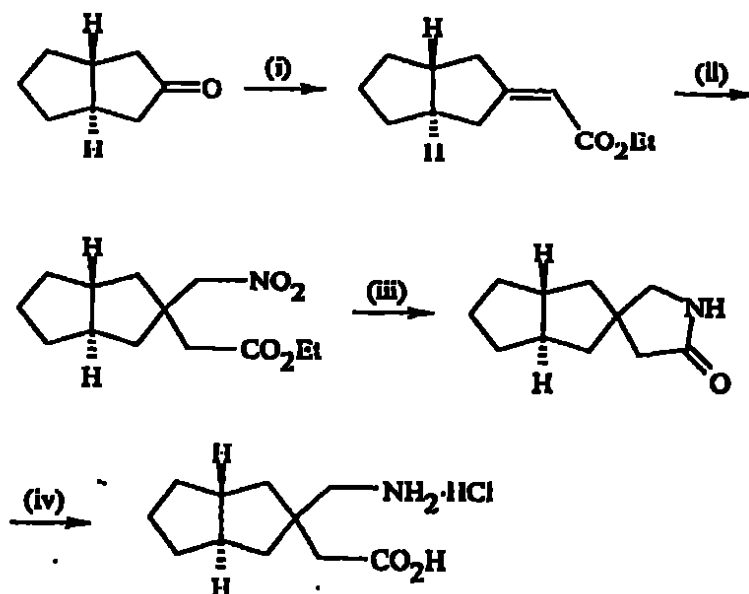
El aminoéster se absorbió en 6N HCl (5 mL) y dioxano (2,5 mL), y se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución fue lavada con diclorometano (3 x 5 mL), y la fracción acuosa fue evaporada in vacuo para producir 0,196 g (99%) de producto como un sólido sin color.

^1H NMR (DMSO) (400 MHz): δ 0,86-1,04 (2H, m), 1,08-1,17 (6H, m), 1,60-1,78 (6H, m), 2,35-2,39 (1H, d, $J = 16$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2,46 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2,83-2,87 (1H, d, $J = 13$ Hz, CH_2NH_2), 2,97-3,00 (1H, d, $J = 13$ Hz, CH_2NH_2), 7,91 (2H, bs, NH_2).

MS (ES^+) m/e 212 $[\text{M} + \text{H}]^+ 100\%$.

EJEMPLO 2

Clorhidrato de ácido ($\pm$) -(1 α ,5 β)(2-Aminometil-octahidropentalen-2-il)-acético



Paso (i)

Se agitó hidruro de sodio (0,6 g, 14,5 mmol) con THF (50 mL) a 0°C bajo argón. Se incorporó trietilfosfonoacetato (2,9 mL) por goteo y la solución se agitó durante 10 minutos. La cetona (1,8 g, 14,5 mmol) en THF (10 mL) fue incorporada por goteo con agitación y se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente. Luego de 18 horas, la mezcla de la reacción fue separada entre agua (250 mL) y éter de dietilo (3 x 50 mL). El solvente fue eliminado in vacuo para producir un aceite amarillo, que fue purificado vía cromatografía flash (Sílice, Heptano / EtOAc 19:1). Para producir 1,95 g (69%) de éster fue un aceite sin color:

^1H NMR (CDCl_3) (400 MHz): δ 1,14-1,19 (2H, m, CH_2), 1,25-1,29 (3 H, m, CH_3), 1,55-1,79 (4H, m, 2 x CH_2), 2,03-2,10 (4H, m, 2 x CH_2), 2,45-2,55 (1 H, dd, CH), 3,05-3,15 (1 H, dd, CH), 4,12-4,17 (2H, q, $J = 7,3, 14,4$ Hz, COCH_2), 5,76 (1H, m, CH).

Paso (ii)

Se disolvió el éster (1,9 g, 10 mmol) en THF (15 mL), con agitación bajo argón. Se incorporó nitrometano (1,4 mL) y la mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar los 60°C . TBAF (14 mL) se incorporó por goteo a la solución caliente durante 1 hora y se agitó durante 5 horas. La mezcla de la reacción fue dividida entre 2N HCl y éter de dietilo, y la capa de éter fue lavada con salmuera. Se eliminó el éter de dietilo in vacuo para producir un aceite naranja, que fue purificado vía cromatografía flash (Silice, heptano / EtOAc, 19:1), para producir 1,59 g (64%) del producto como un aceite sin color.

^1H NMR (CDCl_3) (400 MHz): δ 1,14-1,31 (7H, m, CH_3 + protones de anillo), 1,64-1,72 (5H, m, protones de anillo), 1,03-1,09 (1H, m, protones de anillo), 2,00-2,05 (2H, m, protones de anillo), 2,57-2,61 (1H, d, $J = 16,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2,71-2,75 (1H, d, $J = 16,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 4,12-4,18 (2H, q, $J = 7,1, 14,2$ Hz, OCH_2CH_3), 4,56-4,59 (1H, d, $J = 11,5$ Hz, CH_2NO_2), 4,77-4,80 (1H, d, $J = 11,5$ Hz, CH_2NO_2).

44-243
289

IR(neto) 2957, 2870, 1731, 1547, 1374, 1182, 1030 cm^{-1} .

Paso (iii)

Se disolvió el nitroéster (1,59 g, 5,9 mmol) en metanol con esponja de Níquel. La reacción fue hidrogenada a 50 psi, 30°C durante 5 horas. La mezcla de la reacción fue filtrada por celite, y el solvente fue eliminado in vacuo para producir el producto 1,08 g (97%) como un sólido blanco grisáceo.

^1H NMR (CDCl_3) (400 MHz): δ , 1,08-1,11 (2H, m, protones de anillo), 1,23-1,28 (2H, m, protones de anillo), 1,62-1,68 (4H, m), 1,82-1,89 (2H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,30-2,40 (2H, m, CH_2CO), 3,29-3,30 (2H, m, CH_2NH), 5,45 (1H, bs, NH).

MS (ES+) m/e 180 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 3%, 359 $[2\text{M} + \text{H}]^+$ 21%, 381 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ 100%.

Paso (iv)

La lactama se absorbió en 6N HCl (20 mL) y dioxano (8 mL), y se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución fue lavada con diclorometano (3 x 10 mL), y la fracción acuosa fue evaporada in vacuo para producir 0,65 g (84%) de producto como un sólido sin color.

^1H NMR (DMSO) (400 MHz): δ 1,0-1,18 (4H, m, protones de anillo), 1,52-1,72 (6H, m, protones de anillo), 1,95-2,02 (2H, m, protones de anillo), 2,33-2,67 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2,90-2,94 (1 H, d, $J = 12,9$ Hz, CH_2NH_2), 3,00-3,03 (1 H, d, $J = 12,7$ Hz, CH_2NH_2), 7,94 (2H, bs, NH_2),

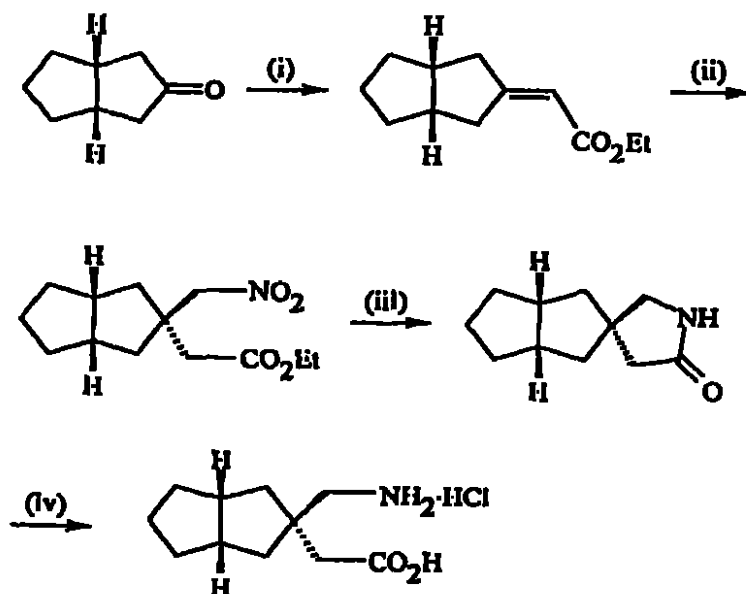
MS (ES+) m/e 198 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 100%.

LCMS (ELSD) Prodigy ODS3 columna de 50 mm x 2 mm, 5%-50% MeCN/ H_2O .

Tiempo de retención = 2,30 minutos, masa encontrada = 198, 100% de pureza.

EJEMPLO 3

Clorhidrato de ácido (1 α ,3 α ,5 α) (2-Aminometil-octahidro-pentalen-2-il)acético



43-295
201

Paso (i)

A una suspensión de NaH (0,45 g, 11,3 mmol) en THF (25 mL), a 0°C bajo argón, se incorporó lentamente (durante ~10 minutos) trietilfosfonoacetato (2,3 mL, 11,6 mmol), seguido de 5 (1,29 g, 10,4 mmol en 2 x 3 mL de THF). La reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dejó agitar durante 4 horas, luego de las cuales se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con éter (2 x 200 mL), se lavó con salmuera saturada (50 mL), y se secó (MgSO₄). La cromatografía en columna (9:1 heptano /acetato de etilo) dió el producto como un aceite sin color, 1,75 g, 86%, IR (película delgada) (cm⁻¹) ν = 2964, 1713, 1655, 1371, 1208, 1125, 1040, ¹H NMR (CDCl₃): δ 5,72 (1 H, m), 4,14 (2H, q, J = 7,2), 3,02-2,92 (1 H, m), 2,72-2,54 (3H, m), 2,52-2,42 (1H, m), 2,28-2,20 (1H, m), 1,85-1,31 (6H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,2).

m/z AP⁺ 195 (MI + 1) al 100%.

Paso (ii)

A una solución de 6 (2,75 g, 22,2 mmol) en THF (22 mL) se incorporó TBAF (24 mL, 24,0 mmol) seguido de nitrometano (4,4 mL, 8,14 mmol). La reacción fue calentada (baño de aceite a 60°C) durante 4,75 horas, luego de las cuales se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con 2M HCl (30 mL), seguido de salmuera saturada (40 mL), secado (MgSO₄) y

Paso (i)

A una suspensión de NaH (0,45 g, 11,3 mmol) en THF (25 mL), a 0°C bajo argón, se incorporó lentamente (durante ~10 minutos) trietilfosfonoacetato (2,3 mL, 11,6 mmol), seguido de 5 (1,29 g, 10,4 mmol en 2 x 3 mL de THF). La reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dejó agitar durante 4 horas, luego de las cuales se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con éter (2 x 200 mL), se lavó con salmuera saturada (50 mL), y se secó (MgSO₄). La cromatografía en columna (9:1 heptano /acetato de etilo) dió el producto como un aceite sin color, 1,75 g, 86%, IR (película delgada) (cm⁻¹) ν = 2964, 1713, 1655, 1371, 1208, 1125, 1040, ¹H NMR (CDCl₃): δ 5,72 (1 H, m), 4,14 (2H, q, J = 7,2), 3,02-2,92 (1 H, m), 2,72-2,54 (3H, m), 2,52-2,42 (1H, m), 2,28-2,20 (1H, m), 1,85-1,31 (6H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,2)

m/z AP⁺ 195 (M⁺ + 1) al 100%

Paso (ii)

A una solución de 6 (2,75 g, 22,2 mmol) en THF (22 mL) se incorporó TBAF (24 mL, 24,0 mmol) seguido de nitrometano (4,4 mL, 8,14 mmol). La reacción fue calentada (baño de aceite a 60°C) durante 4,75 horas, luego de las cuales se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con 2M HCl (30 mL), seguido de salmuera saturada (40 mL), secado (MgSO₄) y

292
44-89
110

concentrado bajo presión reducida. La cromatografía en columna (9:1 heptano / acetato de etilo) suministró el producto como un aceite sin color, 0,73 g, 20%. Se encontró que el producto era como una mezcla de diastereoisómeros al 9:1 por ^1H NMR.

^1H NMR (CDCl_3): δ 4,67 (1H, s), 4,60 (1H, s), 4,15 (2H, q, $J = 7,2$), 4,14 (2H, q, $J = 7,2$), 2,58 (2H, s), 2,49 (2H, s), 2,12-2,0 (2H + 2H, m), 1,63-1,49 (4H + 4H, m), 1,44-1,36 (2H + 2H, m), 1,28 (3 H, t, $J = 7,2$), 1,27 (3H, t, $J = 7$), 1,16-1,04 (2H + 2H, m).

Paso (iii)

El compuesto 7 (0,88 g, 3,45 mmol) en metanol (100 mL) con catalizador de esponja de níquel fue sometido a hidrogenación a 30°C y una presión de 56 psi; esto se dejó durante 5 horas. Antes de su uso, el catalizador de esponja de níquel fue lavado varias veces, primero con agua y luego con metanol. Luego de que la hidrogenación estuvo completa, la mezcla de la reacción fue filtrada a través de celite y la solución resultante se concentró *in vacuo* para producir un sólido color amarillo, 0,62 g, 80%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 5,43 (1 H, br s), 3,15 (2H, s), 2,56-2,44 (3H, m), 1,99 (2H, dd, $J = 12,6, 8,2$), 1,64-1,50 (2H, m),

45 ~~89~~
293

1,44-1,34 (3 H, m), 1,22-1,14 (2H, m), m/z ES+ 226 (MI + 1) a 100%.

Paso (iv)

El compuesto 8 (0,61 g, 2,7 mmol) en dioxano (10 mL) y 6M HCl (30 mL) fue calentado a reflujo (baño de aceite a 100°C) durante 4 horas. Luego de enfriar, la reacción se diluyó con agua (40 mL) y la mezcla de la reacción se lavó con diclorometano (3 x 40 mL) y se concentró in vacuo para producir un producto cristalino blanco como una relación de 6:1 de diastereoisómeros. El producto fue cristalizado nuevamente dos veces a partir de acetato de etilo / metanol para producir 10:1 de mezcla de diastereoisómeros.

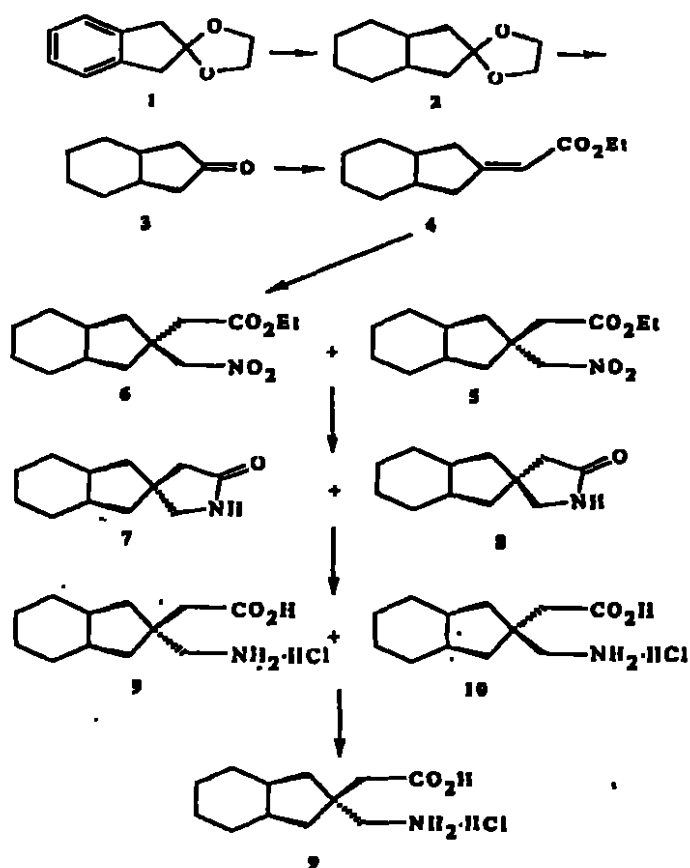
m/z ES+ 198 (MI + 1) a 100%.

¹HNMR(D₂O): δ 3,03 (2H, s), 2,50-2,36 (4H, m), 1,84 (2H, dd, J= 12,8), 1,41 (4H, s), 1,26 (2H, s), 1,02 (2H, m)

Columna de HPLC = Prodigy ODS 3, temperatura ambiente = 0,87, Pureza = 100%.

EJEMPLO 4

Clorhidrato de ácido (1α,6α,8α) (2-Aminometil-octahidro-inden-2-il)-acético



Síntesis del compuesto 1

Indan-2-ona (1,0 g, 7,6 mmol), etilenglicol (0,43 mL, 7,6 mmol), y ácido para-toluensulfónico fueron sometidos a reflujo en benceno (40 mL) usando una trampa de Dean-Stark durante 6 horas. La mezcla se dejó enfriar y luego se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con solución de carbonato de hidrógeno sódico saturado (60 mL). La capa orgánica fue separada, y la capa acuosa fue extraída además con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fracciones orgánicas fueron lavadas

con salmuera, secadas (MgSO_4) y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía (SiO_2 , heptano / acetato de etilo, 9/1) para producir el acetal 1 (1,14 g, 85%) como un aceite sin color; R_f (heptano / acetato de etilo, 8:2) 0,36; $\nu_{\text{max}}(\text{película})/\text{cm}^{-1}$ 1483, 1331, 1291, 1105; δ H (400 MHz; CDCl_3): 7,19-7,14 (4H, m, F), 4,02 (4H, s, 2 x CH_2CO_2), 3,18 (4H, s, 2 x CH_2O).

Síntesis del Compuesto 2

El acetal 1 (0,5 g, 2,84 mmol) en etanol (50 mL) fue agitado en una cantidad catalítica de 5% de rodio en alúmina bajo una atmósfera de argón (70 Psi, 50°C) durante 16 horas. El catalizador fue eliminado por filtración, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida para producir el acetal 2 (0,51 g, 99%) como un aceite sin color;

$\nu_{\text{max}}(\text{película})/\text{cm}^{-1}$ 2923, 1449, 1337, 1192, 1115, 1089; δ H (400 MHz; CDCl_3): 3,89-3,86 (4H, m, 2 x CH_2O), 2,10-2,00 (2H, m), 1,88 (2H, dd, $J = 13,9, 7,6$), 1,81 (2H, dd, $J = 13,7, 7,0$), 1,56-1,26 (6H, m).

Síntesis del compuesto 3

El Acetal 2 (1,01 g, 5,54 mmol) fue agitado en mezcla con 2N de ácido clorhídrico (10 mL) y acetona (10 mL) durante 24

horas. Luego de este tiempo, tlc mostró un consumo completo del acetal inicial. Se incorporó solución saturada de carbonato de sodio (20 mL) y la mezcla fue extraída con éter (3 x 25 mL). Las fracciones combinadas de éter fueron lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4), y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía (SiO_2 pentano /éter, 95:5) para producir la cetona 3 (0,75 g 97%) como un aceite sin color; R_f (heptano / acetato de etilo, 8:2) 0,42; ν_{max} (película)/ cm^{-1} 1743 (C = O); δ H (400 MHz; CDCl_3): 2,37-2,28 (2H, m), 2,20 (2H, dd, $J = 18,5, 7,5$), 2,12 (2H, dd, $J = 18,7, 6,3$), 1,65-1,24 (10H, m).

Síntesis del compuesto 4

El fosfonoacetato de trietilo (1,13 mL; 5,70 mmol) se incorporó por goteo a una suspensión en agitación de hidruro de sodio (0,22 g de una dispersión al 60% en aceite, 5,43 mmol) en THF (15 mL) a 0°C bajo argón. Luego de 20 minutos, la cetona 3 (0,75 g, 5,43 mmol) en THF 6 mL) se incorporó por goteo. La mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se incorporó agua (5 mL), y la mezcla fue extraída con éter (15 mL x 3). Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas (Mg SO_4). El solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado (SiO_2 ,

heptano / acetato de etilo, 95:5) para producir el éster 4 (0,81 g, 72%) como un aceite sin color; RF (heptano / acetato de etilo, 8:2) 0,66; $\nu_{\text{max}}(\text{película})/\text{cm}^{-1}$ 1715 (C = O), 1652 (C = C); δ H (400 MHz; CDCl_3): 5,80 (1 H, quin, $J = 2,2$, CHCO_2Et), 4,15 (2H, q, $J = 7,1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 2,79 (1 H, dd, $J = 19,5, 8,1$), 2,69 (1 H, ddt, $J = 19,8, 7,3, 2,3$), 2,47 (1 H, dd, $J = 17,3, 7,2$), 2,34 (1 H, ddt, $J = 17,3, 5,6, 1,8$), 2,14 (1 H, m), 2,02 (1 H, m), 1,60-1,22 (8H, m); m/z (ES^+) 209 ($\text{M} + \text{H}$, 57%), 455 ($2\text{M} + \text{K}$, 67).

Síntesis de los compuestos 5 y 6

El éster 4 (0,45 g, 2,16 mmol), nitrometano (0,24 mL, 4,31 mmol), y fluoruro de tetra-butilamonio (3,10 mmol de una solución de 1M en THF, 3,10 mmol) se calentaron hasta alcanzar los 65° C en THF durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo (20 mL), y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (15 mL). La capa orgánica fue eliminada, y la capa acuosa fue extraída en forma adicional con acetato de etilo (2 x 15 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía (SiO_2 , heptano / acetato de etilo, 98:2) para producir una relación de 9:1 de nitro-esteres 5 y 6 (0,35 g, 60%) como un aceite amarillo; 0,28; $\nu_{\text{max}}(\text{película})/\text{cm}^{-1}$

¹ 1732 (C = O), 1547 (NO₂), 1375 (NO₂); isómero mayor 5: δ H (400 MHz; CDCl₃): 4,61 (2H, s, CH₂NO₂), 4,15 (2H, q, J = 7,2, OCH₂Me), 2,70 (2H, s, CH₂CO₂Et), 2,06 (2H, m), 1,81 (2H, dd, J = 13,9, 7,1), 1,56 (2H, dd, J = 13,1, 6,8), 1,51-1,22 (8H, m) 1,28 (3H, t, J = 7,2).

Síntesis de los compuestos 7 y 8

La mezcla de 5 y 6 (0,81 g, 3,01 mmol) en metanol (30 mL) fue agitada en una cantidad catalítica de catalizador de esponja de níquel bajo una atmósfera de hidrógeno (50 Psi, 30°C) durante 12 horas. La mezcla fue filtrada, el solvente fue evaporado bajo presión reducida para producir una mezcla de 9:1 de amino-ésteres 7 y 8 (0,42 g, 72%) como un sólido de color blanco; ν_{max} (película)/cm⁻¹ 3214 (NH), 1706 (C = O); isómero mayor 7: δ H (400 MHz; CDCl₃): 5,57 (1 H, br s, NH), 3,20 (2H, s, CH₂NH), 2,36 (2H, s, CH₂CO), 2,04-1,94 (2H, m), 1,77 (2H, dd, J = 13,2, 7,0), 1,62 (2H, dd, J = 13,4, 6,7), 1,60-1,20 (8H, m); m/z (ES⁺) 387 (2M + H, 97%).

Síntesis de los compuestos 9 y 10 y resolución del compuesto 9

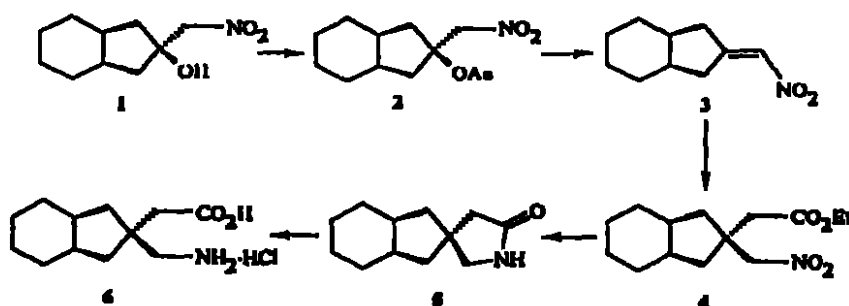
Clorhidrato de ácido (1α,6α,8α) (2-Aminometil-octahidro-inden-2-il)-acético

302
51
299

La mezcla de 7 y 8 (0,42 g, 2,17 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (8 mL) y ácido clorhídrico (20 mL de una solución de 6 N), la mezcla fue sometida a reflujo durante 6 horas. Luego de enfriar, la mezcla fue diluida con agua (20 mL) y lavada diclorometano (2 x 15 mL). La capa acuosa fue evaporada bajo presión reducida para producir una mezcla de 9:1 de los ácidos 9 y 10 (0,43 g, 79%) como un sólido de color blanco. La recristalización con el uso de acetato de etilo / metanol produjo el ácido 9 en forma exclusiva. (0,27 g); δ H (400 MHz; d_6 -DMSO): 12,3 (1H, br s, CO_2H), 7,94 (2H, br s, NH_2), 2,90 (2H, s, CH_2NH_2), 2,52 (2H, s, CH_2CO_2H), 1,97 (2H, br s), 1,65 (2H, dd, $J = 13,5, 6,7$), 1,54-1,20 (1 OH, m); m/z (ES^+) 212 ($M + H$, 100%); (encontrado: C, 56,4; H, 8,74; N, 5,43 $C_{12}H_{21}NO_2 \cdot 1HCl \cdot 0,5H_2O$ requiere C, 56,1; H, 9,03; N, 5,45%); LCMS (columna de Prodigy de C18 de 50 mm x 4,6 mm, 5%-50% acetonitrilo / agua); Tiempo de Retención = 1,53 minutos, 98% pureza.

EJEMPLO 5

Clorhidrato de ácido (1 α ,6 α ,8 β)-(2-Aminometil-octahidro-inden-2-il)-acético



Síntesis del Compuesto 1

n-butillitio (5,1 mL de una solución de 2,5 M en hexanos, 12,75 mmol) se incorporó por goteo a una mezcla con agitación de nitrometano (0,34 mL, 6,3 mmol) en THF (20 mL) y HMPA (2 mL) a -78°C bajo argón. La mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar los -60°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta alcanzar los -78°C y se incorporó 3 (0,79 g, 5,73 mmol). La mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar los 60°C y se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla fue desactivada por la incorporación de una solución de cloruro de amonio saturado (5 mL). Luego de entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente, se incorporó el ácido clorhídrico diluido (10 mL) y éter (30 mL). La capa orgánica fue separada, y la capa acuosa fue extraída en forma adicional con éter (2 x 25 mL). Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4) y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía (SiO_2 , heptano / acetato de etilo, 95:5) para

producir *nitro-alcohol 1* (0,50 g 43%) como un sólido blanco; Rf (heptano / acetato de etilo, 9:1) 0,14; $\nu_{\text{max}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)/\text{cm}^{-1}$ 3424 (OH), 1548 (NO_2), 1379 (NO_2); δ H (400 MHz; CDCl_3): 4,45 (2H, s, CH_2NO_2), 3,26 (1H, s, OH), 2,04-1,95 (2H, m), 1,85-1,80 (4H, m), 1,64-1,24 (8H, m).

Síntesis del compuesto 2

Una mezcla de 1 (0,50 g 2,49 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (1 gota) fue calentada hasta alcanzar los 50°C en anhídrido acético (1 mL) durante 5 minutos. La mezcla se dejó enfriar y luego se dividió entre el éter (100 mL) y agua (50 mL). La capa de éter fue lavada con salmuera, secada (MgSO_4) y el solvente fue evaporado bajo presión reducida para producir el *nitro-acetato 2* (0,49 g, 82%) como un aceite sin color; Rf (heptano / acetato de etilo, 9:1) 0,44; ν_{max} (película)/ cm^{-1} 1739 (C = O), 1551 (NO_2), 1375 (NO_2); δ H (400 MHz; CDCl_3): 4,88 (2H, s, CH_2NO_2), 2,38-2,00 (8H, m), 2,07 (3H, s, MeCO); 1,62-1,32 (6H, m)

Síntesis del compuesto 3

Se incorporó por goteo metóxido de potasio (0,15 g, 2,04 mmol) en metanol (3 mL) a una solución en agitación de 2 (0,49 g, 2,04 mmol) en metanol (5 mL) a 0°C. Luego de 10 minutos la

302-38
54
120

mezcla se dividió entre el éter (100 mL) y agua (50 mL). La capa de éter fue lavada con salmuera, secada (MgSO_4) y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía (SiO_2 , heptano / Acetato de etilo, 8:2) para producir el nitro-alceno 3 (0,21 g, 57%) como un líquido de color amarillo pálido; RF (heptano / acetato de etilo, 8:2) 0,54; $\nu_{\text{max}}(\text{película})/\text{cm}^{-1}$ 1643 (C = C), 1509 (NO_2), 1342 (NO_2); δ H (400 MHz; CDCl_3): 7,12 (1 H, quin, $J = 2,0$, CHNO_2), 3,01 (1 H, ddt, $J = 20,5$, 8,0, 2,1), 2,90 (1 H, ddt, $J = 20,5$, 7,3, 2,1), 2,54 (1 H, ddt, $J = 17,7$, 5,6, 1,9), 2,21 (1 H, m), 2,12 (1H, m), 1,60-1,24 (8H, m).

Síntesis del compuesto 4

Se incorporó por goteo acetato de etilo (0,12 mL, 1,22 mmol) en THF (1 mL) a una solución en agitación de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,22 mL de una solución de 1 M en THF, 1,22 mmol) a -78°C bajo argón. Luego de 20 minutos, se incorporó 3 (0,21 g, 1,16 mmol) en THF (1 mL), y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla fue desactivada por la incorporación de solución de cloruro de amonio saturado (3 mL) y se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter (20 mL) y ácido clorhídrico diluido (15 mL) fueron incorporados. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída en forma adicional con éter (2 x

10 mL). Las fracciones combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4) y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía (SiO_2 , heptano / Acetato de etilo, 99:1) para producir el *nitro-éster 4* (0,13 g, 41%) como un líquido sin color; R_f (heptano / acetato de etilo, 9:1) 0,32; ν_{max} (película)/ cm^{-1} 1731 (C = O), 1547 (NO_2), 1375 (NO_2); δ H (400 MHz; CDCl_3): 4,73 (2H, s, CH_2NO_2), 4,14 (2H, q, $J = 7, 1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 2,58 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2,07 (2H, m), 1,71-1,66 (4H, m), 1,60-1,24 (8H, m), 1,26 (3H, t, $J = 7, 2$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); m/z (ES^+) 270 (M + H, 100%).

Síntesis del Compuesto 5

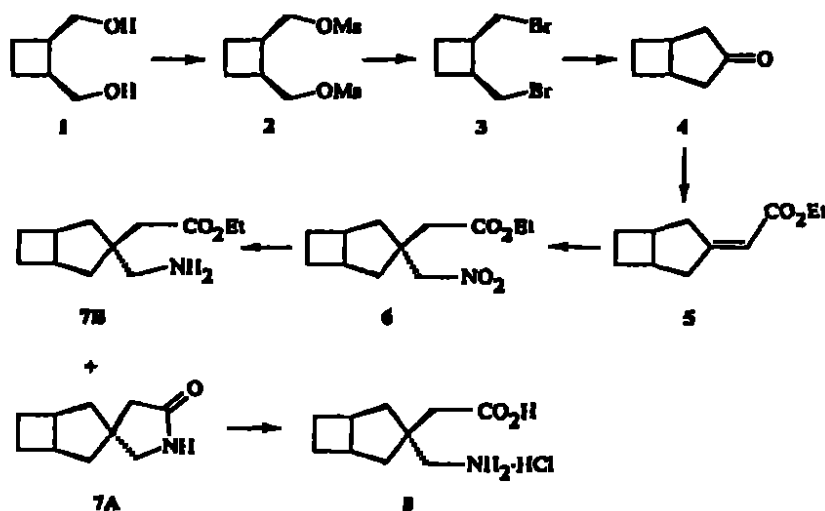
Se sacudió **4** (0,122 g, 0,45 mmol) en metanol (40 mL) sobre una cantidad catalítica de catalizador de esponja de níquel bajo una atmósfera de hidrógeno (60 Psi, 30 °C) durante 6 horas. La mezcla fue filtrada y el solvente fue evaporado bajo presión reducida para producir *amino-éster 5* (0,084 g, 96%) como un sólido de color blanco; ν_{max} (película)/ cm^{-1} 3228 (NH), 1665 (C = O); δ H (400 MHz; CDCl_3): 5,49 (1 H, br s, NH), 3,34 (2H, s, CH_2NH), 2,25 (2H, s, CH_2CO), 2,10-1,98 (2H, m), 1,77 (2H, dd, $J = 13, 2, 7, 1$), 1,65 (2H, dd, $J = 13, 2, 6, 8$), 1,62-1,20 (8H, m).

Síntesis del compuesto 6

Acido (2-aminometil-octahidro-inden-2-il)-acético 5 (0,083 g, 0,43 mmol) fue disuelto en 1,4-dioxano (2 mL) y ácido clorhídrico (8 mL de una solución de 6N), y la mezcla se dejó a reflujo durante 5 horas. Luego de enfriar, la mezcla fue diluida con agua (20 mL) y se lavó con diclorometano (2 x 15 mL). La capa acuosa fue evaporada bajo presión reducida para producir el ácido 6 (0,097 g, 91%) como un sólido de color blanco. Este fue recrystalizado usando acetato de etilo / metanol para producir el 10 puro (0,057 g); δ H (400 MHz; d_6 -DMSO): 7,90 (2H, br s, NH₂), 3,02 (2H, s, CH₂NH₂), 2,43 (2H, s, CH₂CO₂H), 2,00 (2H, br s), 1,53-1,24 (12H, m); m/z (ES⁺) 212 (M + H, 100%); LCMS (Columna de Prodigy C18 de 50 mm x 4,6 mm, 5%-50% Acetonitrilo/agua) tiempo de retención = 1,12 minutos, 100% de pureza.

EJEMPLO 6

Clorhidrato de ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-Aminometil-biciclo [3,2,0]hept-3-il)-acético



Síntesis del Compuesto 1

Se incorporó por goteo hidruro doble de aluminio y litio (69,4 mL de una solución de 1M en éter, 69,4 mmol) a una solución en agitación de ácido *cis*-ciclobutan-1,2-dicarboxílico (5 g, 34,7 mmol) en THF (60 mL) a 0°C bajo argón. La mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla fue enfriada hasta alcanzar los 0°C y desactivada por la incorporación cuidadosa de agua (2,7 mL), solución de hidróxido de sodio (2,7 mL de una solución al 15% p/v), y agua (8,1 mL). La mezcla fue agitada durante 15 minutos, y el precipitado fue eliminado por filtración. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para producir el alcohol 1 como un aceite sin color (4,0 g, 98%); δ H (400 MHz; CDCl₃): 3,85 (2H, m), 3,6 (2H, m), 3,2 (2H, s), 2,7 (2H, m), 2 (2H, m); 1,55 (2H, m); δ C (400 MHz; CDCl₃): 63,15, 37,83, 20,40.

Síntesis del compuesto 2

Se incorporó por goteo cloruro de mesilo (6,2 mL, 79,1 mmol) a una solución en agitación de 1 (4,0 g, 34,4 mmol) en diclorometano (150 mL) a -40°C bajo argón. Se incorporó trietilamina (12,0 mL, 86,0 mmol) por goteo y la mezcla se dejó entibiar lentamente hasta alcanzar la temperatura

306

ambiente. Luego de agitar durante 16 horas, la mezcla fue desactivada por la incorporación de ácido clorhídrico diluido (50 mL). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída en forma adicional con diclorometano (2 x 50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4) y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía (SiO_2 , heptano / acetato de etilo, 6:4) para producir el mesilato 2 (6,1 g, 73%) como un sólido blanco; Rf (heptano / acetato de etilo, 1:1) 0,18, δ H (400 MHz; CDCl_3): 4,3 (4H, m), 3,05 (6H, s), 2,9 (2H, m), 2,2 (2H, m), 1,8 (2H, m); δ C (400 MHz; CDCl_3): 69,51, 37,45, 35,28, 21,09.

Síntesis del compuesto 3

Se incorporó bromuro de litio anhidro (10,6 g, 121,8 mmol) a una mezcla con agitación de 2 (5,95 g, 24,4 mmol) en acetona (50 mL) bajo argón y la mezcla se dejó a reflujo durante 2 horas. Luego de enfriar, se evaporó la acetona bajo presión reducida y el residuo se absorbió en éter (50 mL), se lavó con agua (50 mL), y salmuera (50 mL), se secó (MgSO_4) y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía (SiO_2 , heptano / acetato de etilo, 95:5) para producir el dibromuro 3 (5,36 g, 86%) como un líquido de color naranja; Rf (heptano - acetato de etilo, 8:2) 0,82, δ H (400

MHz; CDCl₃): 3,6 (2H, m), 3,45 (2H, m), 2,85 (2H, m), 2,1 (2H, m), 1,7 (2H, m); δ C (400 MHz; CDCl₃): 39,70, 33,79, 23,95.

Síntesis del compuesto 4

A una suspensión fría (0°C) de hidruro de potasio (1,58 g, 39,5 mmol) (lavada previamente 3 veces con pentano) en tetrahidrofurano (22 mL) se incorporó, bajo atmósfera de argón, una solución de sulfóxido metílico de metiltiométilo (1,36 mL, 13,04 mmol, previamente secado con tamices moleculares durante 3 horas) en tetrahidrofurano (3 mL) durante 1 hora. Luego de agitar durante un adicional de 30 minutos, se incorporó una solución de 3 (3,17 g, 13,1 mmol) en THF (2 mL), a 0°C, durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y fue agitada durante la noche. La mezcla fue desactivada por la incorporación de cloruro de amonio acuoso (6 mL, 25%). Luego de 10 minutos, el sólido fue eliminado por filtración y el filtrado fue concentrado. El residuo fue absorbido en éter (20 mL) y se incorporó 9N de ácido sulfúrico. Luego de agitar durante 30 horas, se incorporó carbonato hidrógeno sódico saturado. La fase de éter fue separada y concentrada hasta los 5 mL. Se incorporó una solución de sulfito hidrógeno sódico saturado (1,5 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Las fases fueron separadas. La fase etérea fue

agitada durante 30 minutos adicionales con una solución de sulfito hidrógeno sódico saturado (0,5 g). Las fases fueron separadas y las fases acuosas obtenidas fueron tratadas con hidróxido de sodio acuoso (5 mL, 20%) y extraídas con éter. La fase de éter fue secada (MgSO_4) y evaporada bajo presión reducida para producir 4 como un líquido amarillo (0,16 g, 11%), δ H (400 MHz; CDCl_3): 3,0 (2H, m), 2,15-2,45 (6H, m), 1,65 (2H, m).

Síntesis del compuesto 5

El Fosfonoacetato de trietilo (0,32 mL; 1,61 mmol) se incorporó por goteo a una suspensión en agitación de hidruro de sodio (0,059 g de una dispersión al 60% en aceite, 1,47 mmol) en THF (2 mL) a 0°C bajo argón. Luego de 20 minutos, la cetona 4 (0,16 g, 1,45 mmol) en THF (1 mL) se incorporó por goteo. La mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se incorporó agua (5 mL), y la mezcla fue extraída con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas (MgSO_4). El solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado (SiO_2 , heptano / acetato de etilo, 95:5) para producir el éster 5 (0,166 g, 0,92 mmol, 64%) como un aceite sin color; δ H (400 MHz; CDCl_3): 5,9 (1H, s), 4,2 (2H, q), 3,15 (1 H, d), 2,9 (1

64 ~~33~~
309

H, m), 2,8 (1 H, l); 2,65 (2H, m), 2,3 (1H, d), 2,15 (2H, m), 1,5 (2H, m), 1,3 (3H, t); δ C (400 MHz; CDCl_3): 169,51, 166,98, 113,37, 59,62, 43,23, 38,79, 38,45, 36,20, 25,62, 24,95, 14,44.

Síntesis del compuesto 6

El éster 5 (0,152 g, 0,84 mmol), nitrometano (0,092 mL, 1,7 mmol), y fluoruro de tetra-butilamonio (1,03 mmol de una solución de 1M en THF, 1,03 mmol) se calentaron hasta alcanzar los 65° C en THF durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con éter (30 mL), y se acidificó con ácido clorhídrico diluido 2N (5 mL). La capa orgánica fue lavada con salmuera, se secó (MgSO_4) y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía (SiO_2 , heptano / éter, 95:5) el nitro-éster 6 (0,085 g, 0,35 mmol, 45%) como un aceite sin color; δ H (400 MHz; CDCl_3): 4,4 (2H, s), 4,15 (2H, q), 2,75 (2H, bs), 2,7 (2H, s), 2,3 (2H, m); 2,1 (2H, m), 1,65 (4H, m), 1,15 (3H, t); δ C (400 MHz; CDCl_3): 171,48, 79,68, 60,52, 50,10, 44,15, 41,06, 37,36, 25,76, 14,28.

Síntesis de los compuestos 7 A y 7B

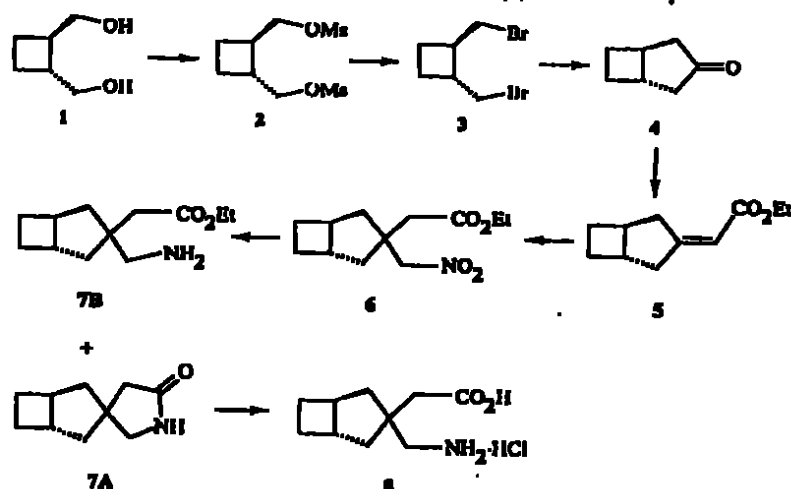
Se agitó el nitro-éster 6 (0,076 g, 0,31 mmol) en metanol (10 mL) en una cantidad catalítica de catalizador de esponja de níquel bajo una atmósfera de hidrógeno (50 Psi, 30°C) durante 12 horas. La mezcla fue filtrada, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida para producir una mezcla de lactama 7 A y el amino-éster 7B (0,05 g) como un sólido blanco. Este fue utilizado sin purificación y caracterización adicional.

Síntesis del Compuesto 8

Se disolvieron 7 A y 7B (0,05 g) en ácido clorhídrico (2 mL de una solución de 6N) y la mezcla se dejó a reflujo durante 4 horas. Luego de enfriar, el solvente fue evaporado bajo presión reducida para producir el ácido como un sólido blanco. Este fue recristalizado usando acetato de etilo / metanol para producir 8 puro (0,045 g, 0,2 mmol, 64%); δ H (400 MHz; D₂O): 3 (2H, s), 2,85 (4H, m + s), 2,35 (2H, m), 2,1 (2H, m), 1,75 (4H, m), δ C (400 MHz; D₂O): 167,5, 46,64, 43,89, 42,03, 40,89, 36,08, 23,91, m/z (ES⁺) 184 (M + H, 100%).

EJEMPLO 7

Clorhidrato de ácido (±)-(1 α -5 β)(3-aminometil-biciclo[3.2.0]heptil-3-il)-acético



Síntesis del compuesto 1

Se incorporó por goteo hidruro doble de aluminio y litio (134,8 mL de una solución de 1M en éter, 134,8 mmol) a una solución en agitación de ácido *cis*-ciclobutan-1,2-dicarboxílico (9,71 g, 67,39 mmol) en THF (120 mL) a 0°C bajo argón. La mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla fue enfriada hasta alcanzar los 0°C y desactivada por la incorporación cuidadosa de agua (5,2 mL), solución de hidróxido de sodio (5,2 mL de una solución al 15% p/v), y agua (15,7 mL). La mezcla fue agitada durante 15 minutos, y el precipitado fue eliminado por filtración. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para producir el alcohol 1 como un aceite amarillo pálido (6,73 g, 57,64 mmol, 85%); δ H

312 130

(400 MHz; CDCl_3): 3,85 (2H, m), 3,6 (2H, m), 2,9 (2H, s), 2,7 (2H, m), 2 (2H, m); 1,55 (2H, m).

Síntesis del compuesto 2

Se incorporó por goteo cloruro de mesilo (29,3 mL, 373,8 mmol) a una solución en agitación de 1 (8,85 g, 75,8 mmol) en diclorometano (500 mL) a -40°C bajo argón. Se incorporó trietilamina (63,4 mL, 454,4 mmol) por goteo y la mezcla se dejó entibiar lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente. Luego de agitar durante 16 horas, la mezcla fue desactivada por la incorporación de ácido clorhídrico diluido (100 mL). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída en forma adicional con diclorometano (2 x 100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4) y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía (SiO_2 , heptano / acetato de etilo, 6:4) para producir el mesilato 2 (15,89 g, 58,3 mmol, 77%) como un sólido blanco; δ H (400 MHz; CDCl_3): 3,0 (6H, m), 2,6 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,8 (2H, m).

Síntesis del compuesto 3

Se incorporó bromuro de litio anhidro (25 g, 287,3 mmol) a una mezcla con agitación de 2 (15,84 g, 57,4 mmol) en acetona (150 mL) bajo argón y la mezcla se dejó a reflujo durante 2 horas. Luego de enfriar, se evaporó la acetona bajo presión reducida y el residuo se absorbió en éter (100 mL), se lavó con agua (100 mL), y salmuera, se secó (MgSO_4) y el solvente fue evaporado bajo presión reducida para producir el dibromuro 3 (13,5 g, 55,8 mmol, 97%) como un líquido de color naranja; δ H (400 MHz; CDCl_3): 3,5 (4H, m), 2,45 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,6 (2H, m).

Síntesis del compuesto 4

A una suspensión fría (0°C) de hidruro de potasio (1,08 g, 27 mmol) (lavada previamente 3 veces con pentano) en THF (15 mL) se incorporó, bajo atmósfera de argón, una solución de sulfóxido metílico de metiltiométilo (0,93 mL, 8,92 mmol, previamente secado con tamices moleculares durante 3 horas) en THF (2 mL) durante 1 hora. Luego de agitar durante un adicional de 30 minutos, se incorporó una solución de 3 (2,16 g, 8,93 mmol) en THF (1 mL), a 0°C, durante un período de 1 hora. La mezcla de reacción luego se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y fue agitada durante la noche. La mezcla fue desactivada por la incorporación de cloruro de amonio acuoso (6 mL, 25%). Luego de 10 minutos, el

314

sólido fue eliminado por filtración y el filtrado fue concentrado. El residuo fue absorbido en éter (20 mL) y se incorporó de ácido sulfúrico 9N. Luego de agitar durante 30 horas, se incorporó carbonato hidrógeno sódico saturado. La fase de éter fue separada y concentrada hasta los 5 mL. Se incorporó una solución de sulfito hidrógeno sódico saturado (1,5 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Las fases fueron separadas. La fase etérea fue agitada durante 30 minutos adicionales con una solución de sulfito hidrógeno sódico saturado (0,5 g). Las fases fueron separadas y las fases acuosas obtenidas fueron tratadas con hidróxido de sodio acuoso (5 mL, 20%) y extraídas con éter. La fase de éter fue secada (MgSO_4) y evaporada bajo presión reducida para producir 4 como un líquido amarillo; (0,141 g, 15%); δH (400 MHz; CDCl_3): 2,25 (4H, m), 2,0 (4H, m), 1,7 (2H, m).

Síntesis del compuesto 5

El Fosfonoacetato de trietilo (0,28 mL; 1,41 mmol) se incorporó por goteo a una suspensión en agitación de hidruro de sodio (0,052 g de una dispersión al 60% en aceite, 1,29 mmol) en THF (2 mL) a 0°C bajo argón. Luego de 20 minutos, la cetona 4 (0,141 g, 1,28 mmol) en THF (1 mL) se incorporó por goteo. La mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se

87 3/4
315

incorporó agua (5 mL), y la mezcla fue extraída. Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas (Mg SO_4). El solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado (SiO_2 , heptano / acetato de etilo, 95:5) para producir el éster 5 (0,092 g, 0,51 mmol, 40%) como un aceite sin color; δ H (400 MHz; CDCl_3): 5,85 (1H, s), 4,1 (2H, q), 3,1 (1H, d,d), 2,45 (1H, d,d), 2,2 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,4 (2H, m), 1,25 (3H, t); δ C (400 MHz; CDCl_3): 170,53, 166,57, 115,13, 59,62, 47,06, 45,69, 39,89, 37,24, 28,52, 28,17, 14,44.

Síntesis del Compuesto 6

El éster 5 (0,09 g, 0,5 mmol), nitrometano (0,005 mL, 1,02 mmol), y fluoruro de tetra-butilamonio (0,61 mmol de una solución de 1M en THF, 0,61 mmol) se calentaron hasta alcanzar los 65° C en THF (1 mL) durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con éter (30 mL), y se acidificó con 2N de ácido clorhídrico (5 mL). La capa orgánica fue lavada con salmuera, se secó (MgSO_4) y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía (SiO_2 , heptano / acetato de etilo, 95:5) para producir el nitro-éster 6 (0,063 g, 0,26 mmol, 52%) como un líquido sin color; δ H (400 MHz; CDCl_3): 4,65 (2H, [AB]q), 4,15 (2H, q), 2,65 (2H, [AB]q), 1,2-1,95 (3H, t y m, 13H); δ C (400 MHz;

316

CDCl₃): 171,28, 82,42, 60,56, 49,97, 45,80, 45,32, 42,88,
40,19, 40,09, 27,64, 14,26.

Síntesis de los compuestos 7 A y 7B

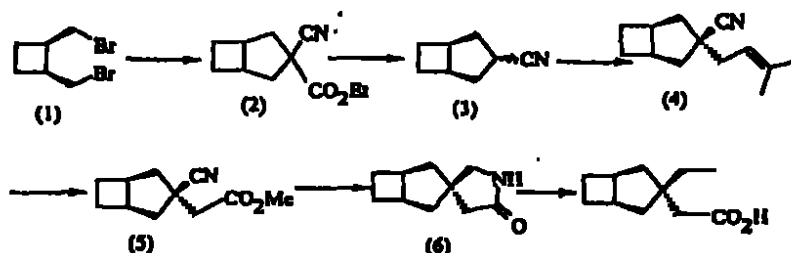
Se disolvió nitroéster (0,063 g, 0,26 mmol) en metanol (10 mL) con una cantidad catalítica de un catalizador de esponja de Níquel bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi, 30°C) durante 12 horas. La mezcla fue filtrada, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida para producir una mezcla de lactama 7 A y el amino éster 7B (0,051 g) como un sólido blanco. Esta fue utilizada sin purificación y caracterización adicional.

Síntesis del compuesto 8.

Se disolvieron 7 A y 7B (0,051 g) en ácido clorhídrico (2 mL de una solución de 6N) y la mezcla se dejó a reflujo durante 4 horas. Luego de enfriar, el solvente fue evaporado bajo presión reducida para producir el ácido como un sólido blanco. Este fue recristalizado usando acetato de etilo / metanol para producir 8 puro (0,046 g, 0,21 mmol, 81%); δ H (400 MHz; D₂O): 3,3 (2H, [AB]q), 2,7 (2H, [AB]q) 2 (2H, m), 1,35-1,85 (8H, m); δ C (400 D₂O): 174,8, 47,50, 46,59, 44,28, 43,61, 41,64, 38,37, 38,09, 25,88, m/z (ES⁺) 184 (M + H, 100%).

EJEMPLO 8

Clorhidrato de ácido (1 α ,3 β ,5 α) (3-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético.



Síntesis del compuesto (2)

El dibromuro 1 (5,7 g, 22,3 mmol), cianoacetato de etilo (4,8 mL, 44,5 mmol) y carbonato de potasio (6,15 g, 44,5 mmol) fueron agitados juntos en DMF (100 mL) durante 48 horas. Se incorporó ácido clorhídrico diluido (100 mL), y se extrajo la mezcla con éter (3 x 100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía (SiO₂, heptano / acetato de etilo, 98:2) para producir el cianoéster 2 (4,3 g, 100%) como una mezcla al 68:32 de diastereoisómeros; R_f (heptano - acetato de etilo, 9:1) 0,28; ν_{max} (película)/cm⁻¹ 2241 (CN), 1741 (C=O); diastereoisómero mayor: δ H(400 MHz; CDCl₃) 4,30 (2H, q, J 7, 1, CO₂CH₂Me), 2,98 (2H, m), 2,56-2,22 (6H, m), 1,70 (2H, m), 1,3 5

(3H, t, J 7, 1, Me); diasteroisómero mayor: δ H (400 MHz; CDCl_3) 4,26 (2H, q, J 7, 1, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 3,05 (2H, m), 2,56-2,22 (6H, m), 1,99 (2H, m), 1,33 (3H, t, J 7, 1, Me).

Síntesis del compuesto (3)

Se calentaron cianoéster 2 (0,76 g, 3,91 mmol), agua (0,14 mL, 7,82 mmol) y cloruro de litio (0,66 g, 15,6 mmol) hasta alcanzar los 150°C en DMSO (40 mL) durante 22 horas. Luego de enfriar, la reacción se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con éter (3 x 50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía (SiO_2 , heptano / acetato de etilo, 95:5) para producir el cianuro 3 (0,21 g, 44%) como una mezcla al 60:40 de diasteroisómeros; R_f (heptano - acetato de etilo, 9:1) 0,44; ν_{max} (película)/ cm^{-1} 2238 (CN); diasteroisómero mayor: δ H (400 MHz; CDCl_3) 2,97 (1H, m), 2,87, (2H, m), 2,32-2,18 (2H, m), 2,10-1,96 (3H, m), 1,92-1,78 (2H, m), 1,48-1,38 (1H, m); Diasteroisómero menor: δ H (400 MHz; CDCl_3) 3,13 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,32-2,18 (2H, m), 2,10-1,96 (3H, m), 1,92-1,78 (2H, m), 1,48-1,38 (1H, m).

Síntesis del compuesto (4)

El cianuro 3 (0,86 g, 7,1 mmol) en THF (30 mL) se incorporó por goteo durante 1 hora a una mezcla en agitación de hexametildisilazida de litio (7,8 mL de una solución de 1M en THF, 7,8 mmol) en THF (40 mL) a -78°C bajo argón. La mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar los -40°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta los -78°C y se incorporó bromuro de dimetilalilo (1,3 mL, 10,6 mmol). La mezcla se agitó durante dos horas adicionales a -78°C y luego se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente durante la noche. Se incorporó solución saturada de cloruro de amonio (20 mL) y la mezcla se diluyó con éter (50 mL) y ácido clorhídrico diluido (30 mL). La capa acuosa fue extraída éter (2 x 50 mL) y las fracciones orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4) y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía (SiO_2 , heptano / acetato de etilo, 98:2) para producir el cianoalqueno 4 (0,96 g, 72%) como un aceite sin color; R_f (heptano - acetato de etilo, 95:5) 0,38; ν_{max} (película)/ cm^{-1} 2230 (CN), 1673 (C=C); ^1H (400 MHz; CDCl_3) 5,27 (1 H, tt, J 7,6, 1,3, CHCMe_2), 2,89 (2H, m), 2,30-2,22 (4H, m), 2,10 (2H, d, J 14,2), 1,94 (2H, m), 1,84-1,62 (2H, m), 1,65 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me); m/z (AP^+) 190 ($\text{M}+\text{H}$, 100%).

Síntesis del compuesto (5)

El cianoalqueno 4 (0,96 g, 5,1 mmol) y el hidróxido de sodio (10,2 mL de una solución de 2,5 M en metanol, 25,5 mmol) se agitaron juntos en diclorometano (80 mL) a -78°C . Se pasó ozono a través de la mezcla que inmediatamente se tornó naranja. Luego de 2 horas, la mezcla se tornó de color verde, y la solución fue purgada con oxígeno durante 5 minutos y luego con nitrógeno. La mezcla de reacción fue diluida con éter (100 mL) y agua (100 mL) y se dejó entibiar hasta la temperatura ambiente durante la noche. La capa acuosa fue extraída éter (2 x 50 mL) y las fracciones orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4) y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía (SiO_2 , heptano / acetato de etilo, 95:5) para producir el cianoéster 5 (0,70 g, 71%) como un aceite de color amarillo; R_f (heptano - acetato de etilo, 8:2) 0,36; ν_{max} (película) cm^{-1} 2233 (CN), 1740 (C=O); δ H (400 MHz; CDCl_3) 3,75 (3H, s, OMe), 2,94 (2H, m), 2,63 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2,35-2,21 (4H, m), 2,00 (2H, m), 1,86 (2H, m); m/z (AP^+) 194 ($\text{M}+\text{H}$, 95%).

Síntesis del compuesto (6)

El cianoéster (0,81 g, 4,2 mmol) en metanol (100 mL) fue agitada en una cantidad catalítica de catalizador de esponja de níquel bajo una atmósfera de hidrógeno (60 Psi, 30°C)

32x
321

durante 6 horas. La mezcla fue filtrada, el solvente fue evaporado bajo presión reducida para producir la lactama 6 (0,64 g, 92%) como un sólido blanco; ν_{max} (película)/ cm^{-1} 1692 (C=O); δ H (400 MHz; CDCl_3) 5,52 (1 H, br s, NH), 3,54 (2H, s, CH_2NH), 2,80 (2H, m), 2,26 (2H, m), 2,16 (2H, s, CH_2CO), 1,93 (2H, ddd, J 13,4, 8,1, 2,4), 1,74 (2H, dd, J 13,0, 3,2), 1,64 (2H, m).

Síntesis de clorhidrato de ácido (1 α ,3 β ,5 α)(3-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético

La lactama 6 (0,64 g, 3,87 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (4 mL) y ácido clorhídrico (16 mL de una solución de 6 N), la mezcla fue sometida a reflujo durante 6 horas. Luego de enfriar, la mezcla fue diluida con agua (20 mL) y lavada diclorometano (2 x 15 mL). La capa acuosa fue evaporada bajo presión reducida para producir el ácido 7 (0,67 g, 79%) como un sólido de color blanco. La recristalización con el uso de acetato de etilo / metanol produjo el ácido 7 en forma exclusiva. (0,26 g); δ H (400 MHz; d_6 -DMSO) 7,98 (2H, br s, NH_2), 3,13 (2H, s, CH_2NH_2), 2,70 (2H, s), 2,17-2,14 (4H, m), 1,85 (2H, dd, J 13,3, 8,0), 1,63 (2H, m), 1,55 (2H, dd, J 12,9, 5, 1); m/z (ES^+) 184 ($\text{M}+\text{H}$, 100%); LCMS (Columna de Prodigy de C18 de 50 mm x 4,6 mm, 5-50% Acetonitrilo / agua) Tiempo de Retención = 2,40 minutos, 98% pureza.

322 74 328
140

Los siguientes compuestos se realizan mediante uno de los métodos que se detallaron anteriormente:

ácido (1 α , 5 β) (3-Aminometil-biciclo[3.1.0]hex-3-il)- acético,
ácido (1 α , 5 β) (3-Aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)- acético,
ácido (1 α , 5 β) (2-Aminometil-octahidro-pentalen-2-il)- acético,
ácido (1 α , 6 β) (2-Aminometil-octahidro-inden-2-il)- acético,
ácido (1 α , 7 β) (2-Aminometil-decahidro-azulen-2-il)- acético,
ácido (1 α , 3 α , 5 α) (3-Aminometil-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-
acético,
ácido (1 α , 3 α , 5 α) (3-Aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-
acético,
ácido (1 α , 3 α , 5 α) (2-Aminometil-octahidro-pentalen-2-il)-
acético,
ácido (1 α , 6 α , 8 α) (2-Aminometil-octahidro-inden-2-il)- acético,
ácido (1 α , 7 α , 9 α) (2-Aminometil-decahidro-azulen-2-il)- acético,
ácido (1 α , 3 β , 5 α) (3-Aminometil-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-
acético,
ácido (1 α , 3 β , 5 α) (3-Aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-
acético,
ácido (1 α , 3 β , 5 α) (2-Aminometil-octahidro-pentalen-2-il)-
acético,
ácido (1 α , 6 α , 8 β) (2-Aminometil-octahidro-inden-2-il)- acético,
ácido (1 α , 7 α , 9 β) (2-Aminometil-decahidro-azulen-2-il)- acético,

75 37
323

ácido ((1R,3R,6R)-3-Aminometil-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-
acético,

ácido ((1R,3S,6R)-3-Aminometil-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-
acético,

ácido ((1S,3S,6S)-3-Aminometil-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-
acético,

ácido ((1S,3R,6S)-3-Aminometil-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-
acético,

ácido ((1R,3R,6S)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-il)-
acético,

ácido ((1R,3S,6S)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-il)-
acético,

ácido ((1S,3S,6R)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-il)-
acético,

ácido ((1S,3R,6R)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-il)-
acético,

ácido ((3 α R,5R,7 α S)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-il)-
acético,

ácido ((3 α R,5R,7 α S)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-il)-
acético,

ácido ((3 α S,5R,7 α R)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-il)-
acético,

ácido ((3 α S,5R,7 α R)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-il)-
acético,

ácido ((2R,4αS,8αR)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-2-il)-
acético,

ácido ((2S,4αS,8αR)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-2-il)-
acético,

ácido ((2S,4αR,8αS)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-2-il)-
acético,

ácido ((2R,4αR,8αS)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-2-il)-
acético,

ácido ((2R,4αS,9αR)-2-Aminometil-decahidro-benzociclohepten-2-
il)-acético,

ácido ((2S,4αS,9αR)-2-Aminometil-decahidro-benzociclohepten-2-
il)-acético,

ácido ((2S,4αR,9αS)-2-Aminometil-decahidro-benzociclohepten-2-
il)-acético,

ácido ((2R,4αR,9αS)-2-Aminometil-decahidro-benzociclohepten-
2-il)-acético,

ácido ((1R,3R,6S)-3-Aminometil-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-
acético,

ácido ((1R,3S,6S)-3-Aminometil-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-
acético,

ácido ((1S,3S,6R)-3-Aminometil-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-
acético,

ácido ((1S,3R,6R)-3-Aminometil-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-
acético,

ácido ((1R, 3R, 6R)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-il)-
acético,

ácido ((1R, 3S, 6R)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-il)-
acético,

ácido ((1S, 3S, 6S)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-il)-
acético,

ácido ((1S, 3R, 6S)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-il)-
acético,

ácido ((3 α R, 5R, 7 α R)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-il)-
acético,

ácido ((3 α R, 5S, 7 α R)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-il)-
acético,

ácido ((3 α R, 5S, 7 α S)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-il)-
acético,

ácido ((3 α S, 5R, 7 α S)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-il)-
acético,

ácido ((2R, 4 α R, 8 α R)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-2-il)-
acético,

ácido ((2S, 4 α S, 8 α R)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-2-il)-
acético,

ácido ((2S, 4 α R, 8 α S)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-2-il)-
acético,

ácido ((2R, 4 α S, 8 α S)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-2-il)-
acético,

ácido ((2R,4αR,9αR)-2-Aminometil-decahidro-benzociclohepten-2-il)-acético,

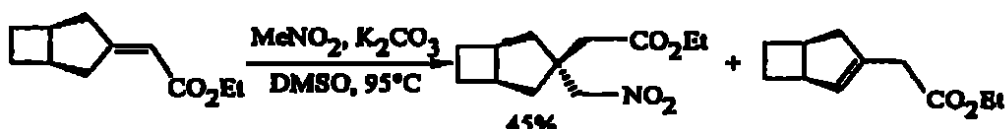
ácido ((2S,4αR,9αR)-2-Aminometil-decahidro-benzociclohepten-2-il)-acético,

ácido ((2S,4αS,9αS)-2-Aminometil-decahidro-benzociclohepten-2-il)-acético, y

ácido (2R,4αS,9αS) -2- Aminometil - decahidro - benzociclohepten-2-il)-acético.

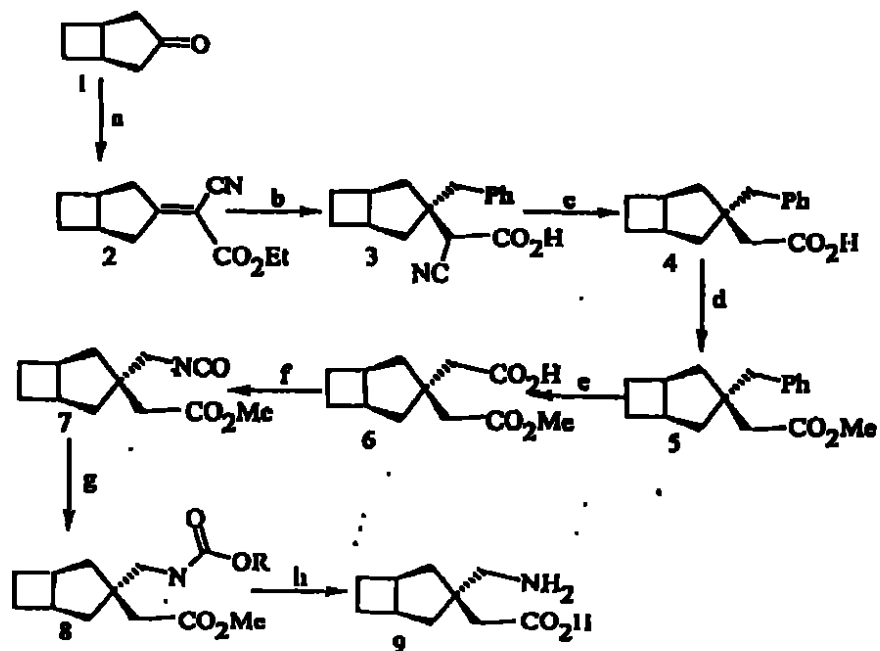
Los siguientes métodos se refieren específicamente a la preparación de ácido (1α,3α,5α) (3-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético

Método 1



Se incorpora nitrometano al éster no saturado en un solvente como dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida con una base como carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, a una temperatura desde 0°C hasta 120°C. Este proceso logra producciones más elevadas del nitroéster y reduce la producción del éster desconjugado si se compara con las vías anteriores.

Método 2 A



- a) Un cianoacetato de alquilo, por ejemplo cianoacetato de etilo, se incorpora a una mezcla de ciclopentanona de la fórmula (1) en un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, o n-heptano al cual el ácido acético y la β -alanina o acetato de amonio, o la piperidina se incorporan. La mezcla se agita a una temperatura que va desde 0°C hasta 150°C con la eliminación de agua con, por ejemplo, la trampa de Dean-Stark o los tamices moleculares activados para producir el alqueno de la fórmula (2);

- b) incorporación del producto del paso a) anterior a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio o bromuro de bencilmagnesio o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente seco seleccionado de tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, n-heptano, tolueno, éter de dietilo, o éter metílico de terc-butilo a una temperatura desde -100°C hasta 110°C para producir el producto de adición de la fórmula (3);
- c) incorporación del producto del paso b) anterior a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, o hidróxido de cesio en un solvente seleccionado de etilenglicol, éter 2-metoxietílico, 1,4-dioxano, o dietilenglicol y la agitación de la mezcla a una temperatura desde 25°C hasta 250°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (4);
- d) incorporación del producto del paso c) anterior a una mezcla de yodometano en un solvente seleccionado de diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, tolueno o 1,4-dioxano al cual

una base como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), trietilamina, o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) se incorpora y se agita a una temperatura desde -40°C hasta 110°C c para producir el éster de la fórmula (5); o la incorporación del producto del paso c) anterior a una mezcla de metanol y un ácido concentrado como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico a una temperatura que varía desde 0°C hasta 100°C; o la incorporación del producto del paso c) anterior a trimetilsilildiazometano y metanol en benceno o tolueno a una temperatura que varía desde -40°C hasta 100°C; o la incorporación del producto del paso c) anterior a diazometano en un solvente como benceno, tolueno, diclorometano o éter de dietilo a una temperatura desde -40°C hasta 40°C;

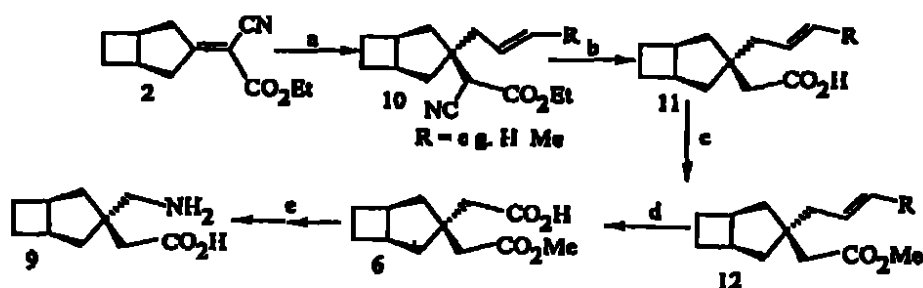
- e) incorporación del producto del paso d) anterior a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo y acetonitrilo al cual se incorporan agua, periodato de sodio, y cloruro de rutenio (III), y se agitan a una temperatura desde -40°C hasta 80°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6);

f) incorporar el producto del paso e) anterior a una mezcla de una base seleccionada de trietilamina o diisopropiletilamina y un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, tetrahidrofurano, éter de dietilo, n-heptano, al cual se incorpora azida de difenilfosforilo (DPPA) y se agita a una temperatura desde 0°C hasta 150°C para producir el isocianato de la fórmula (7); o la incorporación del producto del paso e) anterior a cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo y una base, como trietilamina o diisopropiletilamina en tetrahidrofurano o acetona o éter de dietilo a una temperatura desde -40°C hasta 78°C seguido de la incorporación de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona seguido de la incorporación de tolueno o benceno y someter a reflujo; y

g) incorporación del producto del paso f) anterior a un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, o n-heptano al cual se incorporó metanol o terc-butanol para producir (8) y luego

la incorporación de (8) a ácido clorhídrico acuoso a una concentración desde 0.01 M hasta 12 M en presencia o ausencia de un solvente como 1,4-dioxano, ácido acético o agua para producir el aminoácido (9) o la incorporación del producto del paso f) anterior a un solvente seleccionado de tolueno, benceno xilenos o n-heptano al cual se ha incorporado alcohol bencílico para producir (8) y luego la hidrogenación de (8) en níquel o paladio o platino para producir la lactama que luego fue hidrolizada usando ácido clorhídrico acuoso en una concentración desde 0.01 M hasta 12 M en presencia o ausencia de un solvente como 1,4-dioxano, ácido acético, o agua para producir el aminoácido (9)

Método 2B



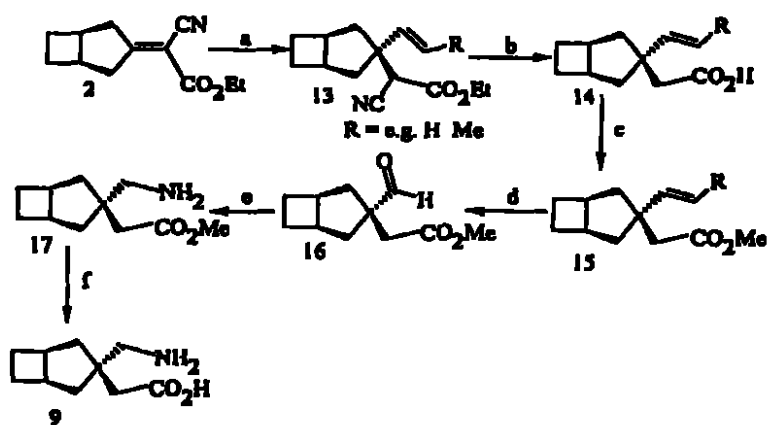
332 ~~435~~
652

- a) Se incorpora cianoéster (2) a cloruro de alilmagnesio o bromuro o cloruro de 2-butilmagnesio en un solvente seleccionado de tetrahidrofurano 1,4-dioxano n-heptano, tolueno éter de dietilo o éter terc-butilico a una temperatura desde -100°C hasta 110°C para producir el producto de adición de la fórmula (10)
- b) incorporación del producto del paso a) anterior a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio o hidróxido de cesio en un solvente seleccionado de etilenglicol éter 2-metoxietílico 1,4-dioxano o dietilenglicol y la agitación de la mezcla a una temperatura desde 25°C hasta 250°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (11)
- c) incorporación del producto del paso b) anterior a una mezcla de yodometano en un solvente seleccionado de diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, tolueno o 1,4-dioxano al cual una base como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) trietilamina o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) se incorpora y se agita a una temperatura desde -40°C hasta 110°C para producir el éster de la fórmula (11) o la incorporación del producto del paso b) anterior a una

mezcla de metanol y un ácido concentrado como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico a una temperatura que varía desde 0°C hasta 100°C o la incorporación del producto del paso b) anterior a trimetilsilildiazometano y metanol en benceno o tolueno a una temperatura que varía desde -40°C hasta 100°C o la incorporación del producto del paso b) anterior a diazometano en un solvente como benceno tolueno diclorometano o éter de dietilo a una temperatura desde -40°C hasta 40°C

- d) incorporación del producto del paso c) anterior a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo y acetonitrilo al cual se incorporan agua, periodato de sodio, y cloruro de rutenio (III), y se agitan a una temperatura desde -40°C hasta 80°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6)

Método 2C



- a) un reactivo organometálico como vinillitio o cloruro o bromuro de vinilmagnesio en un solvente como tetrahidrofurano o éter de dietilo a una temperatura desde -100°C hasta 0°C se incorpora al cianoéster (2) para producir (13)
- b) incorporación del producto del paso a) anterior a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, o hidróxido de cesio en un solvente seleccionado de etilenglicol, éter 2-metoxietílico, 1,4-dioxano, o dietilenglicol y la agitación de la mezcla a una temperatura desde 25°C hasta 250°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (11)
- c) incorporación del producto del paso b) anterior a una mezcla de yodometano en un solvente seleccionado de diclorometano, cloroformo tetrahidrofurano, tolueno o 1,4-dioxano al cual una base como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), trietilamina, o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) se incorpora y se agita a una temperatura desde -40°C hasta 110°C para producir el éster de la fórmula

(11) o la incorporación del producto del paso b) anterior a una mezcla de metanol y un ácido concentrado como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico a una temperatura que varía desde 0°C hasta 100°C o la incorporación del producto del paso b) anterior a trimetilsilildiazometano y metanol en benceno o tolueno a una temperatura que varía desde -40°C hasta 100°C o la incorporación del producto del paso b) anterior a diazometano en un solvente como benceno tolueno diclorometano o éter de dietilo a una temperatura desde -40°C hasta 40°C

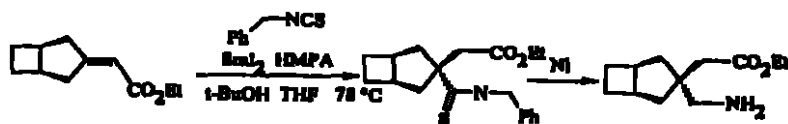
d) El producto del paso c) anterior es ozonolizado en un solvente como cloroformo o diclorometano o metanol seguido de la incorporación de un desactivante como trifenilfosfina o dimetilsulfuro a una temperatura desde -100°C hasta 0°C para producir (16)

e) El producto del paso d) anterior en un solvente como metanol o etanol se sometió a reacción con solución de amoníaco o gas de amoníaco seguido de la reducción con el uso de borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, o por la reacción por hidrogenación en

presencia de un catalizador como níquel, paladio o platino para producir (17) y

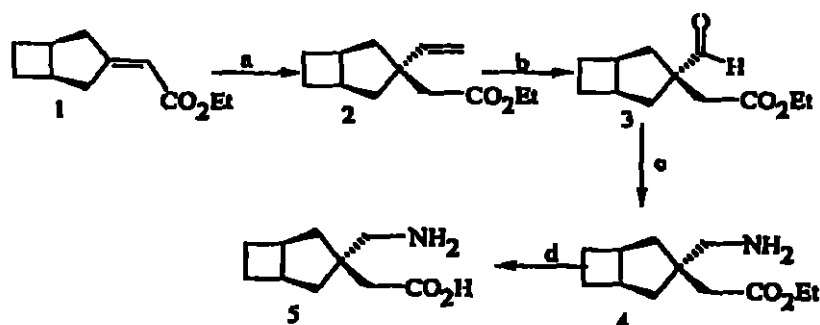
- f) El producto del paso e) anterior es hidrolizado usando ácido clorhídrico acuoso en una concentración desde 0,01 M hasta 12 M en presencia o ausencia de un solvente como 1,4-dioxano, ácido acético, o agua para producir el aminoácido (9)

Método 3



El éster no saturado y trisocianato de bencilo se agitan en una mezcla de solvente realizada con tetrahidrofurano, éter de dietilo o 1,4-dioxano y un solvente coordinante como HMPA o DMPU y un alcohol como terc-butanol con dióxido de samario a una temperatura desde -100°C hasta 0°C el éster resultante es hidrogenado en un solvente como metanol, etanol, acetato de etilo usando un catalizador como níquel, paladio, platino o rodio a una temperatura desde 20°C hasta 100°C para producir el aminoácido

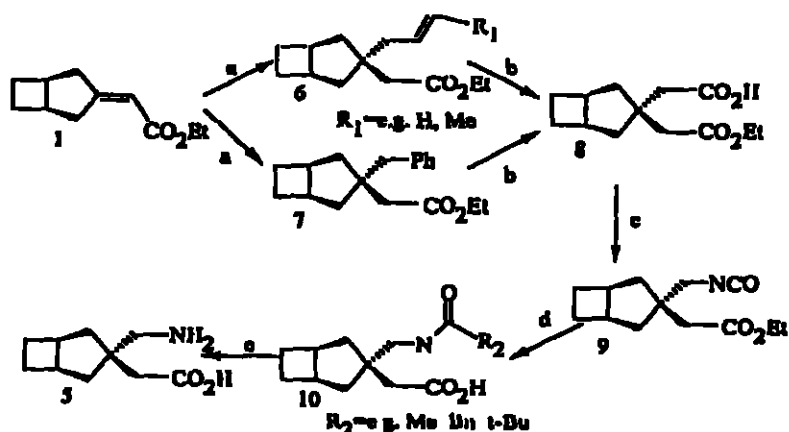
Método 4 A



- a) un reactivo organometálico como vinillitio, o cloruro o bromuro de vinilmagnesio se mezcla con dimetilzinc, cloruro de zinc, yoduro de cobre (I), complejo de sulfuro de dimetilo y bromuro de cobre (I) o cianuro de cobre (I) en presencia de un ácido de Lewis como un eterato de trifluoruro de boro o cloruro de aluminio en un solvente como tetrahidrofurano o éter de dietilo a una temperatura desde -100°C hasta 0°C y el éster no saturado (1) se incorpora para producir el producto de adición (2)
- b) El producto del paso c) anterior es ozonolizado en un solvente como cloroformo o diclorometano o metanol seguido de la incorporación de un desactivante como trifenilfosfina o dimetilsulfuro a una temperatura desde -100°C hasta 0°C para producir (3)

- c) El producto del paso d) anterior en un solvente como metanol o etanol se sometió a reacción con solución de amoníaco o gas de amoníaco seguido de la reducción con el uso de borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio o por la reacción por hidrogenación en presencia de un catalizador como níquel paladio o platino para producir (4) y
- d) El producto del paso e) anterior es hidrolizado usando ácido clorhídrico acuoso en una concentración desde 0,01 M hasta 12 M en presencia o ausencia de un solvente como 1,4-dioxano, ácido acético o agua para producir el aminoácido (5)

Método 4B



- a) un reactivo organometálico como vinillitio, o cloruro o bromuro de vinilmagnesio se mezcla con dimetilzinc cloruro de zinc yoduro de cobre (I), complejo de sulfuro de dimetilo y bromuro de cobre (I), o cianuro de cobre (I) en presencia de un ácido de Lewis como un eterato de trifluoruro de boro o cloruro de aluminio en un solvente como tetrahidrofurano o éter de dietilo a una temperatura desde -100°C hasta 0°C y el éster no saturado (1) se incorpora para producir el producto de adición (6) o un reactivo organometálico como vinillitio, o cloruro o bromuro de vinilmagnesio se mezcla con dimetilzinc, cloruro de zinc, yoduro de cobre (I), complejo de sulfuro de dimetilo y bromuro de cobre (I), o cianuro de cobre (I) en

presencia de un ácido de Lewis como un eterato de trifluoruro de boro o cloruro de aluminio en un solvente como tetrahidrofurano o éter de dietilo a una temperatura desde -100°C hasta 0°C y el éster no saturado (1) se incorpora para producir el producto de adición (7)

- b) incorporación del producto del paso d) anterior a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo y acetonitrilo al cual se incorporan agua, periodato de sodio y cloruro de rutenio (III) y se agitan a una temperatura desde -40°C hasta 80°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (8)
- c) incorporar el producto del paso b) anterior a una mezcla de una base seleccionada de trietilamina o diisopropiletilamina y un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, tetrahidrofurano, éter de dietilo, n-heptano, al cual se incorpora azida de difenilfosforilo (DPPA) y se agita a una temperatura desde 0°C hasta 150°C para producir el isocianato de la fórmula (9) o la incorporación del producto del paso b) anterior

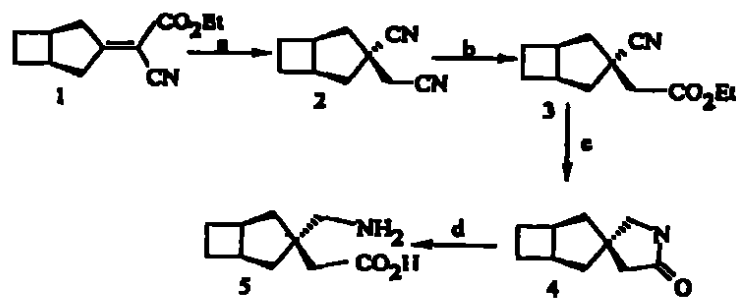
a cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo y una base como trietilamina o diisopropiletilamina en tetrahidrofurano o acetona o éter de dietilo a una temperatura desde -40°C hasta 78°C seguido de la incorporación de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona seguido de la incorporación de tolueno o benceno y someter a reflujo

- d) incorporación del producto del paso c) anterior a un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos o n-heptano al cual se incorporó metanol o terc-butanol para producir (10) y luego la incorporación de (10) a ácido clorhídrico acuoso a una concentración desde 0,01 M hasta 12 M en presencia o ausencia de un solvente como 1,4-dioxano, ácido acético o agua para producir el aminoácido (5) o la incorporación del producto del paso c) anterior a un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos o n-heptano al cual se ha incorporado alcohol bencílico para producir (10) y luego la hidrogenación de (10) en níquel o paladio o platino para producir la lactama que luego fue

342 ~~34~~ ~~34~~
760

hidrolizada usando ácido clorhídrico acuoso en una concentración desde 0,01 M hasta 12 M en presencia o ausencia de un solvente como 1,4-dioxano ácido acético o agua para producir el aminoácido (5)

Metodo 5



- a) El compuesto (1) y cianuro de potasio o cianuro de sodio y agua y etanol o metanol se dejan juntos a reflujo con la eliminación de agua mediante, por ejemplo, el uso de una trampa de Dean-Stark para producir (2)
- b) El producto del paso a) anterior se agita con etanol y tolueno o benceno, y la solución se satura con ácido clorhídrico gaseoso a una temperatura desde -30°C hasta 40°C para producir (3)

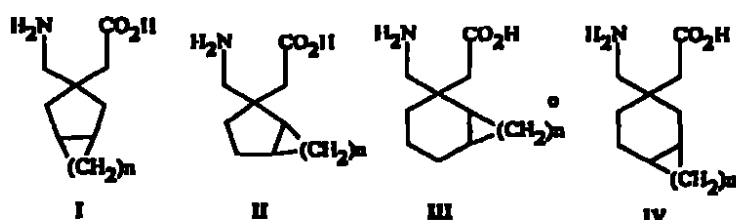
343 ~~95~~ ~~343~~
162

- c) El producto del paso b) anterior se hidrogena en metanol etanol o acetato de etilo usando un catalizador como níquel, paladio, platino o rodio a una temperatura desde 15°C hasta 60°C para producir (4)
- d) El producto del paso c) anterior es hidrolizado con el uso de ácido clorhídrico acuoso a una concentración desde 0,01 M hasta 12 M en presencia o ausencia de un solvente como 1,4-dioxano ácido acético o agua para producir el aminoácido (5)

344-96-378
468

REIVINDICACIONES

- 1 Un compuesto de la fórmula



o una sal del mismo aceptable a nivel farmacéutico,
o una prodroga del mismo,
donde n es un entero desde 1 hasta 4

- 2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1
caracterizado porque n es un entero desde 2 hasta 4
- 3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1
caracterizado porque el compuesto es un compuesto de
la Fórmula I
- 4 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1
caracterizado porque se selecciona de
ácido (2-Aminometil-octahidro-inden-2-il)- acético
ácido (2-Aminometil-octahidro-pentalen-2-il)-
acético y


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No 2839 Minjusticia 1 991

345 97 346
63

ácido (3-Aminometil-biciclo[3 2 0]hept-3-11)-
acético

- 5 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1
caracterizado porque se selecciona de
- ácido (1 α ,5 β) (3-Aminometil-biciclo[3 1 0]hex-3-11)-
acético,
- ácido (1 α ,5 β) (3-Aminometil-biciclo[3 2 0]hept-3-11)-
acético
- ácido (1 α ,5 β) (2-Aminometil-octahidro-pentalen-2-11)-
acético,
- ácido (1 α 6 β) (2-Aminometil-octahidro-inden-2-11)-
acético,
- ácido (1 α ,7 β) (2-Aminometil-decahidro-azulen-2-11)-
acético,
- ácido (1 α ,5 β) (3-Aminometil-biciclo[3 1 0]hex-3-11)-
acético,
- ácido (1 α ,5 β) (3-Aminometil-biciclo[3 2 0]hept-3-11)-
acético,
- ácido (1 α ,5 β) (2-Aminometil-octahidro-pentalen-2-11)-
acético,
- ácido (1 α ,6 β) (2-Aminometil-octahidro-inden-2-11)-
acético,
- ácido (1 α 7 β) (2-Aminometil-decahidro-azulen-2-11)-
acético,


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e intérprete Oficial
Resol No 2839 Minjusticia 1991

346-98-350
H64

ácido (1 α ,3 α 5 α) (3-Aminometil-biciclo[3 1 0]hex-3-
11)- acético

ácido (1 α 3 α ,5 α) (3-Aminometil-biciclo[3 2 0]hept-3-
11)- acético

ácido (1 α ,3 α ,5 α) (2-Aminometil-octahidro-pentalen-2-
11)- acético

ácido (1 α 6 α ,8 α) (2-Aminometil-octahidro-inden-2-11)-
acético,

ácido (1 α ,7 α 9 α) (2-Aminometil-decahidro-azulen-2-
11)- acético

ácido (1 α ,3 β ,5 α) (3-Aminometil-biciclo[3 1 0]hex-3-
11)- acético,

ácido (1 α ,3 β ,5 α) (3-Aminometil-biciclo[3 2 0]hept-3-
11)- acético,

ácido (1 α ,3 β ,5 α) (2-Aminometil-octahidro-pentalen-2-
11)- acético,

ácido (1 α ,6 α ,8 β) (2-Aminometil-octahidro-inden-2-11)-
acético

ácido (1 α ,7 α 9 β) (2-Aminometil-decahidro-azulen-2-
11)- acético,

ácido ((1R,3R,6R)-3-Aminometil-biciclo[4 1 0]hept-3-
-11)- acético,

ácido ((1R,3S,6R)-3-Aminometil-biciclo[4 1 0]hept-3-
11)- acético,


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e intérprete Oficial
Resol No 2839 Minjusticia 1991

347200 ~~25~~
165

ácido ((1S,3S,6S)-3-Aminometil-biciclo[4.1.0]hept-3-
il)- acético

ácido ((1S,3R,6S)-3-Aminometil-biciclo[4.1.0]hept-3-
il)- acético,

ácido ((1R,3R,6S)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-
il)- acético,

ácido ((1R,3S,6S)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-
il)- acético,

ácido ((1S,3S,6R)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-
il)- acético

ácido ((1S,3R,6R)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-
il)- acético,

ácido ((3 α R,5R,7 α S)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-
il)- acético,

ácido ((3 α R,5R,7 α S)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-
il)- acético,

ácido ((3 α S,5R,7 α R)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-
il)- acético,

ácido ((3 α S,5R,7 α R)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-
il)- acético

ácido ((2R,4 α S,8 α R)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-
2-il)- acético

ácido ((2S,4 α S,8 α R)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-
2-il)- acético


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No 2839 Minjusticia 1991

348⁴⁰⁰ 35
166

ácido ((2S,4αR,8αS)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-
2-11)- acético

ácido ((2R,4αR,8αS)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-
2-11)- acético

ácido ((2R,4αS,9αR)-2-Aminometil-decahidro-
benzociclohepten-2-11)-acético

ácido ((2S,4αS,9αR)-2-Aminometil-decahidro-
benzociclohepten-2-11)-acético,

ácido ((2S,4αR,9αS)-2-Aminometil-decahidro-
benzociclohepten-2-11)-acético,

ácido ((2R,4αR,9αS)-2-Aminometil-decahidro-
benzociclohepten-2-11)-acético

ácido ((1R,3R,6S)-3-Aminometil-biciclo[4 1 0]hept-
3-11)- acético,

ácido ((1R,3S,6S)-3-Aminometil-biciclo[4 1 0]hept-3-
11)- acético,

ácido ((1S,3S,6R)-3-Aminometil-biciclo[4 1 0]hept-3-
11)- acético,

ácido ((1S,3R,6R)-3-Aminometil-biciclo[4 1 0]hept-3-
11)- acético,

ácido ((1R,3R,6R)-3-Aminometil-biciclo[4 2 0]oct-3-
11)- acético,

ácido ((1R,3S,6R)-3-Aminometil-biciclo[4 2 0]oct-3-
11)- acético,


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDO/
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No 2839 Minjustria 1991

349 ~~104-352~~
164

ácido ((1S,3S,6S)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-
11)- acético

ácido ((1S,3R,6S)-3-Aminometil-biciclo[4.2.0]oct-3-
11)- acético,

ácido ((3αR,5R,7αR)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-
11)- acético,

ácido ((3αR,5S,7αR)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-
11)- acético

ácido ((3αR,5S,7αS)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-
11)- acético,

ácido ((3αS,5R,7αS)-5-Aminometil-octahidro-inden-5-
11)- acético,

ácido ((2R,4αR,8αR)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-
2-11)- acético,

ácido ((2S,4αS,8αR)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-
2-11)- acético,

ácido ((2S,4αR,8αS)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-
2-11)- acético,

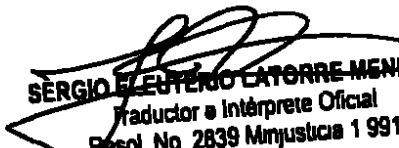
ácido ((2R,4αS,8αS)-2-Aminometil-decahidro-naftalen-
2-11)- acético

ácido ((2R,4αR,9αR)-2-Aminometil-decahidro-
benzociclohepten-2-11)-acético,

ácido ((2S,4αR,9αR)-2-Aminometil-decahidro-
benzociclohepten-2-11)-acético


SERGIO E. LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No 2839 Minjusticia 1991

- ácido ((2S,4αS,9αS)-2-Aminometil-decahidro-benzociclohepten-2-11)-acético, y
- ácido ((2R,4αS,9αS)-2-Aminometil-decahidro-benzociclohepten-2-11)-acético
- 6 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque se llama ácido (1α,3α,5α)-(3-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-11)-acético
- 7 Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador aceptable a nivel farmacéutico
- 8 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es para fabricar una composición farmacéutica para tratar la epilepsia que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto a un mamífero que necesita dicho tratamiento
- 9 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es para fabricar una composición farmacéutica para tratar ataques de desmayo, hipoquinesia y trastornos craneales que


SÉRGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No 2839 Minjusticia 1991

comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto a un mamífero que necesita dicho tratamiento

10 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es para fabricar una composición farmacéutica para tratar trastornos neurodegenerativos que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto a un mamífero que necesita dicho tratamiento

11 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es para fabricar una composición farmacéutica para tratar la depresión que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto a un mamífero que necesita dicho tratamiento

12 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es para fabricar una composición farmacéutica para tratar la ansiedad que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto a un mamífero que necesita dicho tratamiento


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No 2839 Minjusticia 1991

352 104 38
H70

- 13 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es para fabricar una composición farmacéutica para tratar el pánico que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto a un mamífero que necesita dicho tratamiento
- 14 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es para fabricar una composición farmacéutica para tratar el dolor que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto a un mamífero que necesita dicho tratamiento
- 15 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es para fabricar una composición farmacéutica para tratar trastornos neuropatológicos que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto a un mamífero que necesita dicho tratamiento
- 16 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque es para fabricar una


SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No 2839 Minjusticia 1991

353 195 35
77

composición farmacéutica para tratar el síndrome
premenstrual que comprende la administración de una
cantidad terapéuticamente efectiva de dicho
compuesto a un mamífero que necesita dicho
tratamiento

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

ESTE DOCUMENTO FUE LEGALIZADO BAJO EL No 395943 DE NOVIEMBRE 28
DEL 2000 ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES


SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No 2839 Mirjuscia 1 991

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
1991
11
10
1
Cuya firma aparece en el
documento que se presenta
LAS FUNCIONES DELEGADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 DEC - 1
11
48
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ C.

354 358
X 72

RESUMEN

Los compuestos de la presente invención son aminoácidos bicíclicos útiles en el tratamiento de la epilepsia ataques de desmayo, hipoquinesia trastornos craneanos trastornos neurodegenerativos depresión ansiedad, pánico, dolor, artritis, trastornos neuropatológicos, y trastornos del sueño también se incluyen los procesos para la preparación de los productos finales y los intermediarios útiles en el proceso También se incluyen las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos -----