



QF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
Division de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-95022

EXPEDIENTE No

TITULO

AMINOÁCIDOS CON ACTIVIDAD POR LA PROTEÍNA

228.

CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/195

SOLICITANTE

WARNER LANBERT COMPANY LLC

DOMICILIO

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey
07950. Estados Unidos de America

APODERADO

BOGOTA, D C,

SEPTIEMBRE 21, 2004

QF

SS

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

04-128
1

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04035822-00000000 Folios: 261
Fecha (AND): 2004-09-24 09:25:00
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTIN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: WARNER LAMBERT COMPANY LLC

Dirección: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/IB03/00976

Fecha Marzo 17, 2003

Publicación Internacional No.

WO 03/082807

Fecha Octubre 09, 2003

4

Título (54) AMINOÁCIDOS CON AFINIDAD POR LA PROTEÍNA a2b.

Clasificación Internacional (51) C07C 229/08, // A61 K31/195.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 28, 2002

(31) Número de Solicitud

60/368,413

5

Comprobante de pago No. 74, 849

Fecha Septiembre 22, 2004

2

0

ANEXOS

x

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

x

Poderes, si fuere el caso.

x

Documento de cesión del Interventor al solicitante o a su causante.

Declaraciones.

x

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

Arte final 12 x 12.

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

x

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES PCT/IB03/00976

NANCY SUE BARTA /
2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, Michigan 48105,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

JACOB BRADLEY SCHWARZ /
2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, Michigan 48105,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

ANDREW JOHN THORPE /
2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, Michigan 48105,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Británica

DAVID JUERGEN WUSTROW /
2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, Michigan 48105,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

AP
4

NIT : 800174089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 261

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 74,949
FECHA : SEPTIEMBRE 22 DE 2004

Radicacion : 04095822 00000000
Fecha (MM): 2004-09-24 09:25:00
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

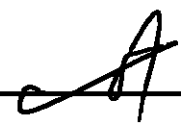
CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27051861	21/09/2004	1,777,000.00

CONCEPTO

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

53

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
WARNER- LAMBERT COMPANY LLC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

Sello: recibido el 21 julio de 2003 Departamento de Patentes NYD- Pfizer Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Secretario Asistente de Warner-Lambert Company LLC, con sede en Morris Plains, Nueva Jersey, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

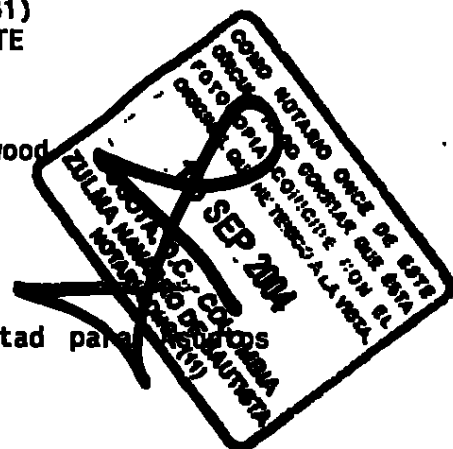
1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público 2.ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO 5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003

7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad.
8. No. G210433
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlen Neira C



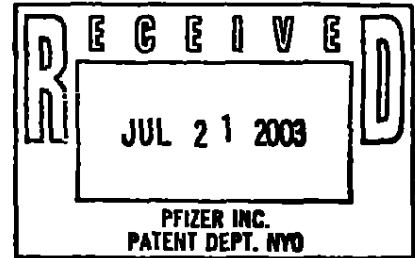
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 de 1998
Marlen Neira C.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com



Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,

Warner-Lambert Company LLC

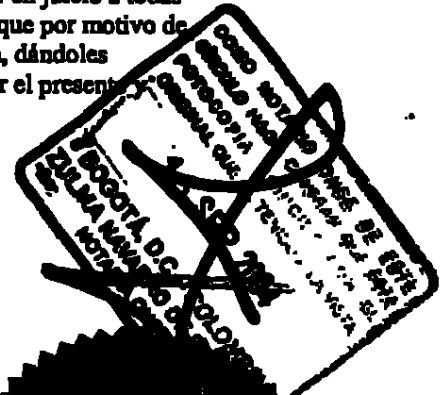
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA



1937

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant Secretary
of Warner-Lambert Company LLC

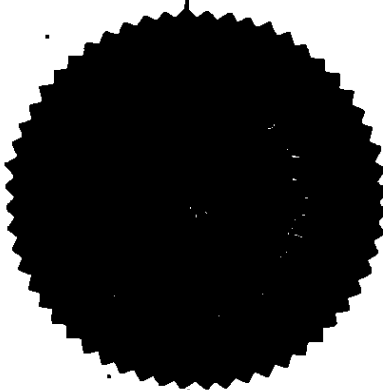
3. That Warner-Lambert Company LLC,
having its principal place of business located in
Morris Plains, New Jersey, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Bham In Surrey
This *14th* Day Of *July*
2003
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



8

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le 17 July 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G210433**

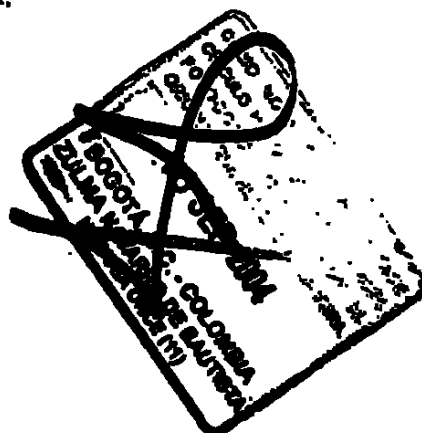
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Bawden



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'R. Bawden'.

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en AMINOACIDOS CON AFINIDAD POR LA PROTEINA $\alpha 2 \delta$, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada WARNER-LAMBERT COMPANY LLC de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

Ann Arbor, MI. 30-01-2003 (Fdo) Nancy Sue BARTA
Lugar, fecha y firma - Nancy Sue BARTA

Ann Arbor, MI. 30-01-2003 (Fdo) Jacob Bradley SCHWARZ
Lugar, fecha y firma - Jacob Bradley SCHWARZ

Ann Arbor, MI. 30-01-2003 (Fdo) Andrew John THORPE
Lugar, fecha y firma - Andrew John THORPE

Ann Arbor, MI. 30-01-2003 (Fdo) David Juergen WUSTROW
Lugar, fecha y firma - David Juergen WUSTROW

Certificado, verificado y autenticado
En la ciudad de Egham en Surrey
A los 13 días del mes de julio de 2003

(Fdo) Kenneth Greenwood
KENNETH GREENWOOD
NOTARIO PUBLICO
HORNE ENGALL AND FREEMAN

(Adherido, sello notarial)

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETANA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este es documento público

2. Ha sido firmado por **K. Greenwood**

3. Actuando en calidad de **Notario Público**

4. Lleva el sello/estampilla de **El antedicho Notario Público**

5. En Londres **Certificado**
6. El 14 de febrero de 2003

7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.

8. Número **G109114**

9. Sello/Estampilla 10. Firma

(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y de la
Mancomunidad

(Fdo) **J. M. A. MASON**
Por el secretario de Estado.

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by WARNER-LAMBERT COMPANY LLC a limited liability company organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in AMINO ACIDS WITH AFFINITY FOR THE $\alpha 2\delta$ -PROTEIN so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said WARNER-LAMBERT COMPANY LLC in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Ann Arbor MI 30 Jan 03 Nancy Sue Barta
Place, date and signature - Nancy Sue BARTA

Ann Arbor MI 30 Jan 03 Jacob Bradley Schwarz
Place, date and signature - Jacob Bradley SCHWARZ

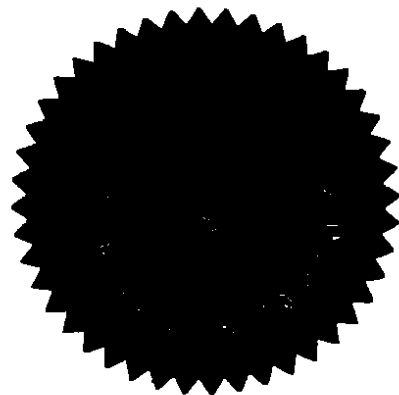
Ann Arbor MI 1/30/03 Andrew John Thorpe
Place, date and signature - Andrew John THORPE

Ann Arbor MI 1/30/03 David Juergen Wustrow
Place, date and signature - David Juergen WUSTROW

Certified Verified And Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 7th Day Of July 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 14 February 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G109114**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: J. M. A. Mason



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 October 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/082807 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07C 229/08,
229/28, A61K 31/195, A61P 25/00, 1/00

(74) Agent: LUMB, J., Trevor; Pfizer Inc., 301 Tabor Road,
Morris Plains, NJ 07950 (US).

(21) International Application Number: PCT/IB03/00976

(22) International Filing Date: 17 March 2003 (17.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 28 March 2002 (28.03.2002) US
60/368,413

(71) Applicant (for all designated States except US):
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC [US/US];
301 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BARTA, Nancy,
See [US/US]; Pfizer Global Research and Development,
Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor,
MI 48105 (US). SCHWARZ, Jacob, Bradley [US/US];
Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor
Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105
(US). THORPE, Andrew, John [GB/US]; Pfizer Global
Research and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800
Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). WUSTROW,
David, Juergen [US/US]; Pfizer Global Research and
Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth
Road, Ann Arbor, MI 48105 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

(88) Date of publication of the international search report:
24 December 2003

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

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

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

WO 03/082807 A3

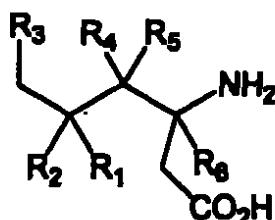
AMINO ACIDS WITH AFFINITY FOR THE $\alpha 2\delta$ -PROTEIN

Background of the invention

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

Summary of the invention

This invention relates to compounds of the formula I



wherein R_1 is hydrogen or (C_1 - C_6)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

R_2 is hydrogen or (C_1 - C_6)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms; or

R_1 and R_2 , together with the carbon to which they are attached, form a three to six membered cycloalkyl ring;

R_3 is (C_1 - C_6)alkyl, (C_3 - C_6)cycloalkyl, (C_3 - C_6)cycloalkyl- $(C_1$ - C_3)alkyl, phenyl, phenyl- $(C_1$ - C_3)alkyl, pyridyl, pyridyl- $(C_1$ - C_3)alkyl, phenyl-N(H)-, or pyridyl-N(H)-, wherein each of the foregoing alkyl moieties can be optionally substituted with from one to five fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and wherein said phenyl and said pyridyl and the phenyl and pyridyl moieties of said phenyl- $(C_1$ - C_3)alkyl and

14

2

said pyridyl (C₁-C₃)alkyl, respectively, can be optionally substituted with from one to three substituents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from chloro, fluoro, amino, nitro, cyano, (C₁-C₃)alkylamino, (C₁-C₃)alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms and (C₁-C₃)alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms,

R₄ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms,

R₅ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms, and

R₆ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl,

and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds

Specific embodiments of this invention include the following compounds of the formula I and their pharmaceutically acceptable salts

- 15 3 Amino-5,8 dimethyl-nonanoic acid,
 3-Amino-5,5,7-trimethyl-octanoic acid,
 3 Amino-5,5,8-trimethyl-nonanoic acid,
 3 Amino-5,5,6 trimethyl-heptanoic acid
 (3S,5S) 3 Amino-5,8-dimethyl-nonanoic acid,
20 (3S,5R) 3 Amino-5,8-dimethyl-nonanoic acid,
 (3S) 3-Amino 5,5,6-trimethyl-heptanoic acid,
 (3S)-3-Amino-5,5,7-trimethyl-octanoic acid,
 (3S) 3-Amino 5,5,8 trimethyl nonanoic acid, and
 (3S) 3-Amino-5,5,9-trimethyl-decanoic acid

-3-

Other examples of specific embodiments of this invention are the following compounds of the formula I and their pharmaceutically acceptable salts:

3-Amino-6-cyclobutyl-5-methyl-hexanoic acid;

5 3-Amino-7-cyclopropyl-5-methyl-heptanoic acid;

3-Amino-7-cyclobutyl-5-methyl-heptanoic acid;

3-Amino-7-cyclopentyl-5-methyl-heptanoic acid;

3-Amino-7-cyclohexyl-5-methyl-heptanoic acid;

3-Amino-8-cyclopropyl-5-methyl-octanoic acid;

10 3-Amino-8-cyclobutyl-5-methyl-octanoic acid;

3-Amino-8-cyclopentyl-5-methyl-octanoic acid;

3-Amino-8-cyclohexyl-5-methyl-octanoic acid;

3-Amino-6-cyclopropyl-5,5-dimethyl-hexanoic acid;

3-Amino-6-cyclobutyl-5,5-dimethyl-hexanoic acid;

15 3-Amino-6-cyclopentyl-5,5-dimethyl-hexanoic acid;

3-Amino-6-cyclohexyl-5,5-dimethyl-hexanoic acid;

3-Amino-7-cyclopropyl-5,5-dimethyl-heptanoic acid;

3-Amino-7-cyclobutyl-5,5-dimethyl-heptanoic acid;

3-Amino-7-cyclopentyl-5,5-dimethyl-heptanoic acid;

20 3-Amino-7-cyclohexyl-5,5-dimethyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Amino-6-cyclobutyl-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5R)-3-Amino-7-cyclopropyl-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Amino-7-cyclobutyl-5-methyl-heptanoic acid;

-4-

- (3S,5R)-3-Amino-7-cyclopentyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Amino-7-cyclohexyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Amino-8-cyclopropyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5R)-3-Amino-8-cyclobutyl-5-methyl-octanoic acid;
5 (3S,5R)-3-Amino-8-cyclopentyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5R)-3-Amino-8-cyclohexyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5S)-3-Amino-6-cyclobutyl-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Amino-7-cyclopropyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5S)-3-Amino-7-cyclobutyl-5-methyl-heptanoic acid;
10 (3S,5S)-3-Amino-7-cyclopentyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5S)-3-Amino-7-cyclohexyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5S)-3-Amino-8-cyclopropyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5S)-3-Amino-8-cyclobutyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5S)-3-Amino-8-cyclopentyl-5-methyl-octanoic acid;
15 (3S,5S)-3-Amino-8-cyclohexyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S)-3-Amino-6-cyclopropyl-5,5-dimethyl-hexanoic acid;
(3S)-3-Amino-6-cyclobutyl-5,5-dimethyl-hexanoic acid;
(3S)-3-Amino-6-cyclopentyl-5,5-dimethyl-hexanoic acid;
(3S)-3-Amino-6-cyclohexyl-5,5-dimethyl-hexanoic acid;
20 (3S)-3-Amino-7-cyclopropyl-5,5-dimethyl-heptanoic acid;
(3S)-3-Amino-7-cyclobutyl-5,5-dimethyl-heptanoic acid;
(3S)-3-Amino-7-cyclopentyl-5,5-dimethyl-heptanoic acid; and

12

-5-

(3S)-3-Amino-7-cyclohexyl-5,5-dimethyl-heptanoic acid;

Other specific embodiments of this invention include the following compounds of the formula I and their pharmaceutically acceptable salts:

3-Amino-5-methyl-heptanoic acid;

5 3-Amino-5-methyl-octanoic acid;

3-Amino-5-methyl-nonanoic acid;

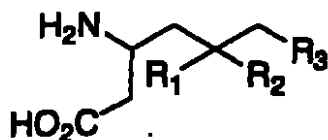
3-Amino-5,5-dimethyl-nonanoic acid;

3-Amino-5,5-dimethyl-decanoic acid;

(3S)-3-Amino-5,5-dimethyl-nonanoic acid; and

10 (3S)-3-Amino-5,5-dimethyl-decanoic acid.

This invention also relates to compounds of the formula IA:



IA

15 wherein R_1 is hydrogen or (C_1-C_3) alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

R_2 is hydrogen or (C_1-C_3) alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms; or

R_1 and R_2 , together with the carbon to which they are attached, form a three to six membered cycloalkyl ring;

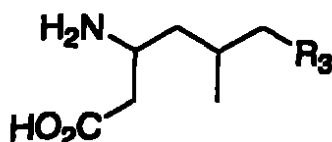
20 R_3 is (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl- (C_1-C_3) alkyl, phenyl, phenyl- (C_1-C_3) alkyl, pyridyl, pyridyl- (C_1-C_3) alkyl, phenyl-N(H)-, or pyridyl-N(H)-, wherein each of the foregoing alkyl moieties can be optionally substituted with from one to five fluorine atoms, preferably with

-6-

from zero to three fluorine atoms, and wherein said phenyl and said pyridyl and the phenyl and pyridyl moieties of said phenyl-(C₁-C₃)alkyl and said pyridyl-(C₁-C₃)alkyl, respectively, can be optionally substituted with from one to three substituents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from chloro, fluoro, amino, nitro, cyano, (C₁-C₃)alkylamino, (C₁-C₃)alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms and (C₁-C₃)alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms;

with the proviso that when R₁ is hydrogen, R₂ is not hydrogen; and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

This invention also relates to compounds of the formula IA-1



IA-1

wherein R₃ is defined as for formula I above, and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

Other specific embodiments of this invention include the following compounds of the formula IA and their pharmaceutically acceptable salts:

3-Amino-5-methyl-8-phenylamino-octanoic acid;

3-Amino-5-methyl-7-phenylamino-heptanoic acid;

3-Amino-5-methyl-6-phenylamino-hexanoic acid;

(3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-8-phenylamino-octanoic acid;

(3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-7-phenylamino-heptanoic acid;

(3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-6-phenylamino-hexanoic acid;

(3S, 5S)-3-Amino-5-methyl-8-phenylamino-octanoic acid;

19

-7-

(3S, 5S)-3-Amino-5-methyl-7-phenylamino-heptanoic acid;

(3S, 5S)-3-Amino-5-methyl-6-phenylamino-hexanoic acid;

3-Amino-5-methyl-8-phenyl-octanoic acid;

3-Amino-8-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

5 3-Amino-8-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

3-Amino-8-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

3-Amino-8-(2-trifluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

3-Amino-8-(3-trifluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

3-Amino-8-(4-trifluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

10 3-Amino-5-methyl-8-o-tolyl-octanoic acid;

3-Amino-5-methyl-8-m-tolyl-octanoic acid;

3-Amino-5-methyl-8-p-tolyl-octanoic acid;

3-Amino-5-methyl-8-p-tolyl-octanoic acid;

3-Amino-8-(2,3-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

15 3-Amino-8-(2,4-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

3-Amino-8-(2,5-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

3-Amino-8-(2,6-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5R)-3-Amino-5-methyl-8-phenyl-octanoic acid;

(3S,5S)-3-Amino-5-methyl-8-phenyl-octanoic acid;

20 (3S,5R)-3-Amino-8-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5S)-3-Amino-8-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

(3S, 5R)-3-Amino-8-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

-8-

(3S, 5S)-3-Amino-8-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

(3S, 5R)-3-Amino-8-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

(3S, 5S)-3-Amino-8-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

(3S, 5R)-3-Amino-8-(2-trifluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

5 (3S, 5S)-3-Amino-8-(2-trifluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

(3S, 5R)-3-Amino-8-(3-trifluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

(3S, 5S)-3-Amino-8-(3-trifluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

(3S, 5R)-3-Amino-8-(4-trifluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

(3S, 5S)-3-Amino-8-(4-trifluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

10 (3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-8-o-tolyl-octanoic acid;

(3S, 5S)-3-Amino-5-methyl-8-o-tolyl-octanoic acid;

(3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-8-m-tolyl-octanoic acid;

(3S, 5S)-3-Amino-5-methyl-8-m-tolyl-octanoic acid;

(3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-8-p-tolyl-octanoic acid

15 (3S, 5S)-3-Amino-5-methyl-8-p-tolyl-octanoic acid;

(3S, 5R)-3-Amino-8-(2,3-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

(3S, 5S)-3-Amino-8-(2,3-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

(3S, 5R)-3-Amino-8-(2,4-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

(3S, 5S)-3-Amino-8-(2,4-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

20 (3S, 5R)-3-Amino-8-(2,5-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

(3S, 5S)-3-Amino-8-(2,5-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

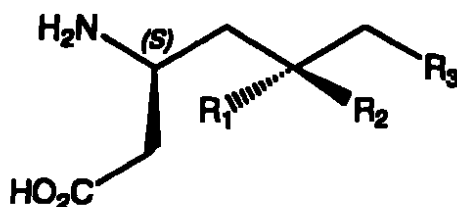
-9-

(3S, 5R)-3-Amino-8-(2,6-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;
and

(3S, 5S)-3-Amino-8-(2,6-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid.

Preferred compounds of this invention include those of the formula

5 IA-2,



IA-2

wherein R₁, R₂, and R₃ are defined as for formula I above.

10 Examples of more preferred compounds of this invention are compounds of the formula IA-2 wherein R₁ is hydrogen, R₂ is methyl and R₃ is defined as for formula I above.

Examples of specific embodiments of this invention are the following compounds of the formula IA-2 and their pharmaceutically acceptable salts:

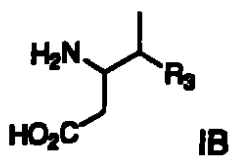
15

(3S,5R)-3-Amino-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid; and

(3S,5R)-3-Amino-5-methyl-nonanoic acid.

This invention also relates to compounds of the formula IB



22

-10-

and their pharmaceutically acceptable salts wherein R_3 is defined as above and wherein said compounds are selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts:

- 3-Amino-4,5-dimethyl-hexanoic acid;
- 5 3-Amino-4,6-dimethyl-heptanoic acid;
- 3-Amino-4,7-dimethyl-octanoic acid;
- 3-Amino-4,8-dimethyl-nonanoic acid;
- 3-Amino-4,9-dimethyl-decanoic acid;
- 3-Amino-4-cyclopropyl-pentanoic acid;
- 10 3-Amino-4-cyclobutyl-pentanoic acid;
- 3-Amino-4-cyclopentyl-pentanoic acid;
- 3-Amino-4-cyclohexyl-pentanoic acid;
- 3-Amino-5-cyclopropyl-4-methyl-pentanoic acid;
- 3-Amino-5-cyclobutyl-4-methyl-pentanoic acid;
- 15 3-Amino-5-cyclopentyl-4-methyl-pentanoic acid;
- 3-Amino-5-cyclohexyl-4-methyl-pentanoic acid;
- 3-Amino-6-cyclopropyl-4-methyl-hexanoic acid;
- 3-Amino-6-cyclobutyl-4-methyl-hexanoic acid;
- 3-Amino-6-cyclopentyl-4-methyl-hexanoic acid;
- 20 3-Amino-6-cyclohexyl-4-methyl-hexanoic acid;
- 3-Amino-7-cyclopropyl-4-methyl-heptanoic acid;
- 3-Amino-7-cyclobutyl-4-methyl-heptanoic acid;
- 3-Amino-7-cyclopentyl-4-methyl-heptanoic acid;

23

-11-

- 3-Amino-7-cyclohexyl-4-methyl-heptanoic acid;
- 3-Amino-8-cyclopropyl-4-methyl-octanoic acid;
- 3-Amino-8-cyclobutyl-4-methyl-octanoic acid;
- 3-Amino-8-cyclopentyl-4-methyl-octanoic acid;
- 5 3-Amino-8-cyclohexyl-4-methyl-octanoic acid;
- 3-Amino-9-cyclopropyl-4-methyl-nonanoic acid;
- 3-Amino-9-cyclobutyl-4-methyl-nonanoic acid;
- 3-Amino-9-cyclopentyl-4-methyl-nonanoic acid;
- 3-Amino-9-cyclohexyl-4-methyl-nonanoic acid;
- 10 3-Amino-4-methyl-octanoic acid;
- 3-Amino-4-methyl-nonanoic acid;
- 3-Amino-4-methyl-decanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-4,5-dimethyl-hexanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-4,6-dimethyl-heptanoic acid;
- 15 (3R, 4R)-3-Amino-4,7-dimethyl-octanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-4,8-dimethyl-nonanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-4,9-dimethyl-decanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-4-cyclopropyl-pentanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-4-cyclobutyl-pentanoic acid;
- 20 (3R, 4R)-3-Amino-4-cyclopentyl-pentanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-4-cyclohexyl-pentanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-5-cyclopropyl-4-methyl-pentanoic acid;

24

-12-

- (3R, 4R)-3-Amino-5-cyclobutyl-4-methyl-pentanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-5-cyclopentyl-4-methyl-pentanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-5-cyclohexyl-4-methyl-pentanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-6-cyclopropyl-4-methyl-hexanoic acid;
- 5 (3R, 4R)-3-Amino-6-cyclobutyl-4-methyl-hexanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-6-cyclopentyl-4-methyl-hexanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-6-cyclohexyl-4-methyl-hexanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-7-cyclopropyl-4-methyl-heptanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-7-cyclobutyl-4-methyl-heptanoic acid;
- 10 (3R, 4R)-3-Amino-7-cyclopentyl-4-methyl-heptanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-7-cyclohexyl-4-methyl-heptanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-8-cyclopropyl-4-methyl-octanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-8-cyclobutyl-4-methyl-octanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-8-cyclopentyl-4-methyl-octanoic acid;
- 15 (3R, 4R)-3-Amino-8-cyclohexyl-4-methyl-octanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-9-cyclopropyl-4-methyl-nonanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-9-cyclobutyl-4-methyl-nonanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-9-cyclopentyl-4-methyl-nonanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-9-cyclohexyl-4-methyl-nonanoic acid;
- 20 (3R, 4R)-3-Amino-4-methyl-octanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-4-methyl-nonanoic acid;
- (3R, 4R)-3-Amino-4-methyl-decanoic acid;

15

-13-

- (3R, 4S)-3-Amino-4,5-dimethyl-hexanoic acid;
- (3R, 4S)-3-Amino-4,6-dimethyl-heptanoic acid;
- (3R, 4S)-3-Amino-4,7-dimethyl-octanoic acid;
- (3R, 4S)-3-Amino-4,8-dimethyl-nonanoic acid;
- 5 (3R, 4S)-3-Amino-4,9-dimethyl-decanoic acid;
- (3R, 4S)-3-Amino-4-cyclopropyl-pentanoic acid;
- (3R, 4S)-3-Amino-4-cyclobutyl-pentanoic acid;
- (3R, 4S)-3-Amino-4-cyclopentyl-pentanoic acid;
- (3R, 4S)-3-Amino-4-cyclohexyl-pentanoic acid;
- 10 (3R, 4S)-3-Amino-5-cyclopropyl-4-methyl-pentanoic acid;
- (3R, 4S)-3-Amino-5-cyclobutyl-4-methyl-pentanoic acid;
- (3R, 4S)-3-Amino-5-cyclopentyl-4-methyl-pentanoic acid;
- (3R, 4S)-3-Amino-5-cyclohexyl-4-methyl-pentanoic acid;
- (3R, 4S)-3-Amino-6-cyclopropyl-4-methyl-hexanoic acid;
- 5 (3R, 4S)-3-Amino-6-cyclobutyl-4-methyl-hexanoic acid;
- (3R, 4S)-3-Amino-6-cyclopentyl-4-methyl-hexanoic acid;
- (3R, 4S)-3-Amino-6-cyclohexyl-4-methyl-hexanoic acid;
- (3R, 4S)-3-Amino-7-cyclopropyl-4-methyl-heptanoic acid;
- (3R, 4S)-3-Amino-7-cyclobutyl-4-methyl-heptanoic acid;
- 20 (3R, 4S)-3-Amino-7-cyclopentyl-4-methyl-heptanoic acid;
- (3R, 4S)-3-Amino-7-cyclohexyl-4-methyl-heptanoic acid;
- (3R, 4S)-3-Amino-8-cyclopropyl-4-methyl-octanoic acid;

26

-14-

(3R, 4S)-3-Amino-8-cyclobutyl-4-methyl-octanoic acid;

(3R, 4S)-3-Amino-8-cyclopentyl-4-methyl-octanoic acid;

(3R, 4S)-3-Amino-8-cyclohexyl-4-methyl-octanoic acid;

(3R, 4S)-3-Amino-9-cyclopropyl-4-methyl-nonanoic acid;

5 (3R, 4S)-3-Amino-9-cyclobutyl-4-methyl-nonanoic acid;

(3R, 4S)-3-Amino-9-cyclopentyl-4-methyl-nonanoic acid;

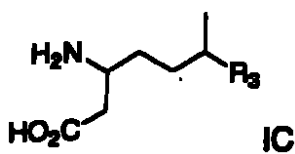
(3R, 4S)-3-Amino-9-cyclohexyl-4-methyl-nonanoic acid;

(3R, 4S)-3-Amino-4-methyl-octanoic acid;

(3R, 4S)-3-Amino-4-methyl-nonanoic acid; and

10 (3R, 4S)-3-Amino-4-methyl-decanoic acid.

This invention also relates to the compounds of the formula IC



and their pharmaceutically acceptable salts wherein R_3 is defined as
above and wherein said compounds are selected from the following
15 compounds and their pharmaceutically acceptable salts:

3-Amino-6-methyl-decanoic acid;

3-Amino-6-cyclopropyl-heptanoic acid;

3-Amino-6-cyclobutyl-heptanoic acid;

3-Amino-6-cyclopentyl-heptanoic acid;

20 3-Amino-6-cyclohexyl-heptanoic acid;

3-Amino-7-cyclopropyl-6-methyl-heptanoic acid;

72

-15-

- 3-Amino-7-cyclobutyl-6-methyl-heptanoic acid;
- 3-Amino-7-cyclopentyl-6-methyl-heptanoic acid;
- 3-Amino-7-cyclohexyl-6-methyl-heptanoic acid;
- 3-Amino-8-cyclopropyl-6-methyl-octanoic acid;
- 5 3-Amino-8-cyclobutyl-6-methyl-octanoic acid;
- 3-Amino-8-cyclopentyl-6-methyl-octanoic acid;
- 3-Amino-8-cyclohexyl-6-methyl-octanoic acid;
- 3-Amino-9-cyclopropyl-6-methyl-nonanoic acid;
- 3-Amino-9-cyclobutyl-6-methyl-nonanoic acid;
- 10 3-Amino-9-cyclopentyl-6-methyl-nonanoic acid;
- 3-Amino-9-cyclohexyl-6-methyl-nonanoic acid;
- 3-Amino-10-cyclopropyl-6-methyl-decanoic acid;
- 3-Amino-10-cyclobutyl-6-methyl-decanoic acid;
- 3-Amino-10-cyclopentyl-6-methyl-decanoic acid;
- 15 3-Amino-10-cyclohexyl-6-methyl-decanoic acid;
- 3-Amino-6-isopropyl-heptanoic acid;
- 3-Amino-6,8-dimethyl-nonanoic acid;
- 3-Amino-6,9-dimethyl-decanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-6-methyl-decanoic acid;
- 20 (3S, 6R)-3-Amino-6-cyclopropyl-heptanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-6-cyclobutyl-heptanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-6-cyclopentyl-heptanoic acid;

29

-16-

- (3S, 6R)-3-Amino-6-cyclohexyl-heptanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-7-cyclopropyl-6-methyl-heptanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-7-cyclobutyl-6-methyl-heptanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-7-cyclopentyl-6-methyl-heptanoic acid;
- 5 (3S, 6R)-3-Amino-7-cyclohexyl-6-methyl-heptanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-8-cyclopropyl-6-methyl-octanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-8-cyclobutyl-6-methyl-octanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-8-cyclopentyl-6-methyl-octanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-8-cyclohexyl-6-methyl-octanoic acid;
- 10 (3S, 6R)-3-Amino-9-cyclopropyl-6-methyl-nonanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-9-cyclobutyl-6-methyl-nonanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-9-cyclopentyl-6-methyl-nonanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-9-cyclohexyl-6-methyl-nonanoic acid;
- 15 (3S, 6R)-3-Amino-10-cyclopropyl-6-methyl-decanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-10-cyclobutyl-6-methyl-decanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-10-cyclopentyl-6-methyl-decanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-10-cyclohexyl-6-methyl-decanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-6-isopropyl-heptanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-6,8-dimethyl-nonanoic acid;
- 20 (3S, 6R)-3-Amino-6,9-dimethyl-decanoic acid;
- (3S, 6S)-3-Amino-6-methyl-octanoic acid;
- (3S, 6S)-3-Amino-6-methyl-nonanoic acid;

79

-17-

- (3S, 6S)-3-Amino-6-methyl-decanoic acid;
- (3S, 6S)-3-Amino-6-cyclopropyl-heptanoic acid;
- (3S, 6S)-3-Amino-6-cyclobutyl-heptanoic acid;
- (3S, 6S)-3-Amino-6-cyclopentyl-heptanoic acid;
- 5 (3S, 6S)-3-Amino-6-cyclohexyl-heptanoic acid;
- (3S, 6S)-3-Amino-7-cyclopropyl-6-methyl-heptanoic acid;
- (3S, 6S)-3-Amino-7-cyclobutyl-6-methyl-heptanoic acid;
- (3S, 6S)-3-Amino-7-cyclopentyl-6-methyl-heptanoic acid;
- (3S, 6S)-3-Amino-7-cyclohexyl-6-methyl-heptanoic acid;
- 10 (3S, 6S)-3-Amino-8-cyclopropyl-6-methyl-octanoic acid;
- (3S, 6S)-3-Amino-8-cyclobutyl-6-methyl-octanoic acid;
- (3S, 6S)-3-Amino-8-cyclopentyl-6-methyl-octanoic acid;
- (3S, 6S)-3-Amino-8-cyclohexyl-6-methyl-octanoic acid;
- (3S, 6S)-3-Amino-9-cyclopropyl-6-methyl-nonanoic acid;
- 15 (3S, 6S)-3-Amino-9-cyclobutyl-6-methyl-nonanoic acid;
- (3S, 6S)-3-Amino-9-cyclopentyl-6-methyl-nonanoic acid;
- (3S, 6S)-3-Amino-9-cyclohexyl-6-methyl-nonanoic acid;
- (3S, 6S)-3-Amino-10-cyclopropyl-6-methyl-decanoic acid;
- (3S, 6S)-3-Amino-10-cyclobutyl-6-methyl-decanoic acid;
- 20 (3S, 6S)-3-Amino-10-cyclopentyl-6-methyl-decanoic acid;
- (3S, 6S)-3-Amino-10-cyclohexyl-6-methyl-decanoic acid;
- (3S, 6S)-3-Amino-6-Isopropyl-heptanoic acid;

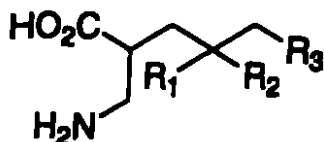
30

-18-

(3S, 6S)-3-Amino-6,8-dimethyl-nonanoic acid; and

(3S, 6S)-3-Amino-6,9-dimethyl-decanoic acid.

This invention also relates to compounds of the formula II:



5

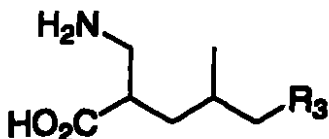
II

wherein R_1 , R_2 , and R_3 are defined as for formula I above, and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

Examples of specific embodiments of this invention are the following compound of formula IV and its pharmaceutically acceptable salts: 2-aminomethyl-4-propyl-heptanoic acid.

10

This invention also relates to compounds of the formula IIA



IIA

wherein R_3 is defined as for formula I above, and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

15

Other specific embodiments of this invention include the following compounds of the formula IIA and their pharmaceutically acceptable salts:

2-Aminomethyl-4-methyl-7-phenyl-heptanoic acid;

2-Aminomethyl-4-methyl-6-phenyl-hexanoic acid;

2-Aminomethyl-7-(4-fluoro-phenyl)-4-methyl-heptanoic acid;

20

2-Aminomethyl-7-(3-fluoro-phenyl)-4-methyl-heptanoic acid;

21

-19-

- 2-Aminomethyl-7-(2-fluoro-phenyl)-4-methyl-heptanoic acid;
- 2-Aminomethyl-7-(2,4-difluoro-phenyl)-4-methyl-heptanoic acid;
- 2-Aminomethyl-7-(3,4-difluoro-phenyl)-4-methyl-heptanoic acid;
- 2-Aminomethyl-4-methyl-7-(2-trifluoromethyl-phenyl)-heptanoic acid;
- 2-Aminomethyl-4-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-heptanoic acid;
- 2-Aminomethyl-4-methyl-7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-heptanoic acid;
- 2-Aminomethyl-4-methyl-6-phenylamino-hexanoic acid;
- 2-Aminomethyl-4-methyl-7-phenylamino-heptanoic acid;
- 2-Aminomethyl-4-methyl-8-phenylamino-octanoic acid;
- (2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-7-phenyl-heptanoic acid;
- (2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-6-phenyl-hexanoic acid;
- (2R,4R)-2-Aminomethyl-7-(4-fluoro-phenyl)-4-methyl-heptanoic acid;
- (2R,4R)-2-Aminomethyl-7-(3-fluoro-phenyl)-4-methyl-heptanoic acid;
- (2R,4R)-2-Aminomethyl-7-(2-fluoro-phenyl)-4-methyl-heptanoic acid;
- (2R,4R)-2-Aminomethyl-7-(2,4-difluoro-phenyl)-4-methyl-heptanoic acid;
- (2R,4R)-2-Aminomethyl-7-(3,4-difluoro-phenyl)-4-methyl-heptanoic acid;

32

-20-

(2R,4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-7-(2-trifluoromethyl-phenyl)-
heptanoic acid;

(2R,4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-
heptanoic acid;

5 (2R,4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-
heptanoic acid;

(2R,4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-6-phenylamino-hexanoic acid;

(2R,4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-7-phenylamino-heptanoic acid;

(2R,4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-8-phenylamino-octanoic acid;

10 (2R,4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-7-phenyl-heptanoic acid;

(2R,4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-6-phenyl-hexanoic acid;

(2R,4S)-2-Aminomethyl-7-(4-fluoro-phenyl)-4-methyl-heptanoic
acid;

15 (2R,4S)-2-Aminomethyl-7-(3-fluoro-phenyl)-4-methyl-heptanoic
acid;

(2R,4S)-2-Aminomethyl-7-(2-fluoro-phenyl)-4-methyl-heptanoic
acid;

(2R,4S)-2-Aminomethyl-7-(2,4-difluoro-phenyl)-4-methyl-heptanoic
acid;

20 (2R,4S)-2-Aminomethyl-7-(3,4-difluoro-phenyl)-4-methyl-heptanoic
acid;

(2R,4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-7-(2-trifluoromethyl-phenyl)-
heptanoic acid;

25 (2R,4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-
heptanoic acid;

33

-21-

(2R,4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-
heptanoic acid;

(2R,4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-6-phenylamino-hexanoic acid;

(2R,4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-7-phenylamino-heptanoic acid;

5 (2R,4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-8-phenylamino-octanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-6-cyclohexyl-4-ethyl-hexanoic acid;

2-Aminomethyl-3-(1-methyl-cyclopropyl)-propionic acid

2-Aminomethyl-3-(1-ethyl-cyclopropyl)-propionic acid

2-Aminomethyl-3-(1-propyl-cyclopropyl)-propionic acid

10 2-Aminomethyl-3-(1-isopropyl-cyclopropyl)-propionic acid

2-Aminomethyl-3-(1-butyl-cyclopropyl)-propionic acid

2-Aminomethyl-3-(1-isobutyl-cyclopropyl)-propionic acid

2-Aminomethyl-3-[1-(4-methyl-pentyl)-cyclopropyl]-propionic acid

2-Aminomethyl-3-(1-methyl-cyclobutyl)-propionic acid

15 2-Aminomethyl-3-(1-ethyl-cyclobutyl)-propionic acid

2-Aminomethyl-3-(1-propyl-cyclobutyl)-propionic acid

2-Aminomethyl-3-(1-methyl-cyclopentyl)-propionic acid

2-Aminomethyl-3-(1-ethyl-cyclopentyl)-propionic acid

2-Aminomethyl-3-(1-propyl-cyclopentyl)-propionic acid

20 2-Aminomethyl-3-(1-methyl-cyclohexyl)-propionic acid

2-Aminomethyl-3-(1-ethyl-cyclohexyl)-propionic acid

2-Aminomethyl-3-(1-propyl-cyclohexyl)-propionic acid

2-Aminomethyl-4-ethyl-hexanoic acid

34

-22-

- 2-Aminomethyl-4-ethyl-5-methyl-hexanoic acid
- 2-Aminomethyl-4-ethyl-heptanoic acid
- 2-Aminomethyl-4-ethyl-6-methyl-heptanoic acid
- 2-Aminomethyl-4-ethyl-octanoic acid
- 5 2-Aminomethyl-4-ethyl-7-methyl-octanoic acid
- 2-Aminomethyl-4-ethyl-nonanoic acid
- 2-Aminomethyl-4-ethyl-8-methyl-nonanoic acid
- 2-Aminomethyl-4,4-dimethyl-heptanoic acid
- 2-Aminomethyl-4,4,8-trimethyl-nonanoic acid
- 10 2-Aminomethyl-5-ethyl-heptanoic acid
- 2-Aminomethyl-5-ethyl-6-methyl-heptanoic acid
- 2-Aminomethyl-7-cyclopropyl-5-ethyl-heptanoic acid
- 2-Aminomethyl-7-cyclobutyl-5-ethyl-heptanoic acid
- 2-Aminomethyl-7-cyclopentyl-5-ethyl-heptanoic acid
- 15 2-Aminomethyl-7-cyclohexyl-5-ethyl-heptanoic acid
- 2-Aminomethyl-5-ethyl-octanoic acid
- 2-Aminomethyl-5-ethyl-7-methyl-octanoic acid
- 2-Aminomethyl-5-ethyl-nonanoic acid
- 2-Aminomethyl-5-ethyl-8-methyl-nonanoic acid
- 20 2-Aminomethyl-4-cyclopropyl-butyric acid
- 2-Aminomethyl-4-(1-methyl-cyclopropyl)-butyric acid
- 2-Aminomethyl-4-(1-ethyl-cyclopropyl)-butyric acid

39

-23-

2-Aminomethyl-4-cyclobutyl-butyric acid

2-Aminomethyl-4-(1-methyl-cyclobutyl)-butyric acid

2-Aminomethyl-4-(1-ethyl-cyclobutyl)-butyric acid

2-Aminomethyl-4-cyclopentyl-butyric acid

5 2-Aminomethyl-4-(1-methyl-cyclopentyl)-butyric acid

2-Aminomethyl-4-(1-ethyl-cyclopentyl)-butyric acid

2-Aminomethyl-4-cyclohexyl-butyric acid

2-Aminomethyl-4-(1-methyl-cyclohexyl)-butyric acid

2-Aminomethyl-4-(1-ethyl-cyclohexyl)-butyric acid

10 (2R, 4S)-2-Aminomethyl-6-cyclopentyl-4-ethyl-hexanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-6-cyclobutyl-4-ethyl-hexanoic acid; and

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-6-cyclopropyl-4-ethyl-hexanoic acid.

Other specific embodiments of this invention include the following compounds of the formula IIA and their pharmaceutically acceptable salts:

5 2-Aminomethyl-4-methyl-hexanoic acid;

2-Aminomethyl-4-methyl-heptanoic acid;

2-Aminomethyl-4-methyl-octanoic acid;

2-Aminomethyl-4-methyl-nonanoic acid;

2-Aminomethyl-4-methyl-decanoic acid;

20 (2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-hexanoic acid;

(2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-heptanoic acid;

(2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-octanoic acid;

36

-24-

- (2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-nonanoic acid;
(2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-decanoic acid;
(2R, 4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-hexanoic acid;
(2R, 4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-heptanoic acid;
5 (2R, 4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-octanoic acid;
(2R, 4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-nonanoic acid;
(2R, 4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-decanoic acid;
2-Aminomethyl-5-cyclopropyl-4-methyl-pentanoic acid;
2-Aminomethyl-5-cyclobutyl-4-methyl-pentanoic acid;
10 2-Aminomethyl-5-cyclopentyl-4-methyl-pentanoic acid;
2-Aminomethyl-5-cyclohexyl-4-methyl-pentanoic acid;
2-Aminomethyl-6-cyclopropyl-4-methyl-hexanoic acid;
2-Aminomethyl-6-cyclobutyl-4-methyl-hexanoic acid;
2-Aminomethyl-6-cyclopentyl-4-methyl-hexanoic acid;
15 2-Aminomethyl-6-cyclohexyl-4-methyl-hexanoic acid;
2-Aminomethyl-7-cyclopropyl-4-methyl-heptanoic acid;
2-Aminomethyl-7-cyclobutyl-4-methyl-heptanoic acid;
2-Aminomethyl-7-cyclopentyl-4-methyl-heptanoic acid;
2-Aminomethyl-7-cyclohexyl-4-methyl-heptanoic acid;
20 2-Aminomethyl-8-cyclopropyl-4-methyl-octanoic acid;
2-Aminomethyl-8-cyclobutyl-4-methyl-octanoic acid;
2-Aminomethyl-8-cyclopentyl-4-methyl-octanoic acid;

2
4

-25-

2-Aminomethyl-8-cyclohexyl-4-methyl-octanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-5-cyclopropyl-4-methyl-pentanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-5-cyclobutyl-4-methyl-pentanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-5-cyclopentyl-4-methyl-pentanoic acid;

5 (2R, 4S)-2-Aminomethyl-5-cyclohexyl-4-methyl-pentanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-6-cyclopropyl-4-methyl-hexanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-6-cyclobutyl-4-methyl-hexanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-6-cyclopentyl-4-methyl-hexanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-6-cyclohexyl-4-methyl-hexanoic acid;

10 (2R, 4S)-2-Aminomethyl-7-cyclopropyl-4-methyl-heptanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-7-cyclobutyl-4-methyl-heptanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-7-cyclopentyl-4-methyl-heptanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-7-cyclohexyl-4-methyl-heptanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-8-cyclopropyl-4-methyl-octanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-8-cyclobutyl-4-methyl-octanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-8-cyclopentyl-4-methyl-octanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-8-cyclohexyl-4-methyl-octanoic acid;

(2R, 4R)-2-Aminomethyl-5-cyclopropyl-4-methyl-pentanoic acid;

(2R, 4R)-2-Aminomethyl-5-cyclobutyl-4-methyl-pentanoic acid;

20 (2R, 4R)-2-Aminomethyl-5-cyclopentyl-4-methyl-pentanoic acid;

(2R, 4R)-2-Aminomethyl-5-cyclohexyl-4-methyl-pentanoic acid;

(2R, 4R)-2-Aminomethyl-6-cyclopropyl-4-methyl-hexanoic acid;

28

-26-

(2R, 4R)-2-Aminomethyl-6-cyclobutyl-4-methyl-hexanoic acid;

(2R, 4R)-2-Aminomethyl-6-cyclopentyl-4-methyl-hexanoic acid;

(2R, 4R)-2-Aminomethyl-6-cyclohexyl-4-methyl-hexanoic acid;

(2R, 4R)-2-Aminomethyl-7-cyclopropyl-4-methyl-heptanoic acid;

5 (2R, 4R)-2-Aminomethyl-7-cyclobutyl-4-methyl-heptanoic acid;

(2R, 4R)-2-Aminomethyl-7-cyclopentyl-4-methyl-heptanoic acid;

(2R, 4R)-2-Aminomethyl-7-cyclohexyl-4-methyl-heptanoic acid;

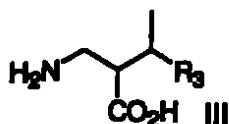
(2R, 4R)-2-Aminomethyl-8-cyclopropyl-4-methyl-octanoic acid;

(2R, 4R)-2-Aminomethyl-8-cyclobutyl-4-methyl-octanoic acid;

10 (2R, 4R)-2-Aminomethyl-8-cyclopentyl-4-methyl-octanoic acid; and

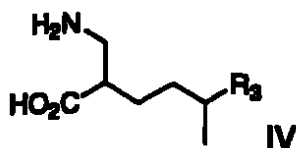
(2R, 4R)-2-Aminomethyl-8-cyclohexyl-4-methyl-octanoic acid.

This invention also relates to compounds of the formula III



15 and their pharmaceutically acceptable salts, wherein R_3 is defined as for formula I above.

This invention also relates to compounds of the formula IV



and their pharmaceutically acceptable salts, wherein R_1 and R_3 are defined as for compounds of the formula I above.

20 Other specific embodiments of this invention include the following compounds of the formula IV and their pharmaceutically acceptable salts:

23a

-27-

- 2-Aminomethyl-6-cyclopropyl-5-methyl-hexanoic acid;
- 2-Aminomethyl-6-cyclobutyl-5-methyl-hexanoic acid;
- 2-Aminomethyl-6-cyclopentyl-5-methyl-hexanoic acid;
- 2-Aminomethyl-6-cyclohexyl-5-methyl-hexanoic acid;
- 5 2-Aminomethyl-7-cyclopropyl-5-methyl-heptanoic acid;
- 2-Aminomethyl-7-cyclobutyl-5-methyl-heptanoic acid;
- 2-Aminomethyl-7-cyclopentyl-5-methyl-heptanoic acid;
- 2-Aminomethyl-7-cyclohexyl-5-methyl-heptanoic acid;
- 2-Aminomethyl-8-cyclopropyl-5-methyl-octanoic acid;
- 10 2-Aminomethyl-8-cyclobutyl-5-methyl-octanoic acid;
- 2-Aminomethyl-8-cyclopentyl-5-methyl-octanoic acid;
- 2-Aminomethyl-8-cyclohexyl-5-methyl-octanoic acid;
- 2-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid;
- 2-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid;
- 15 2-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid;
- 2-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid;
- (2R, 6S)-2-Aminomethyl-6-cyclopropyl-5-methyl-hexanoic acid;
- (2R, 6S)-2-Aminomethyl-6-cyclobutyl-5-methyl-hexanoic acid;
- (2R, 6S)-2-Aminomethyl-6-cyclopentyl-5-methyl-hexanoic acid;
- 20 (2R, 6S)-2-Aminomethyl-6-cyclohexyl-5-methyl-hexanoic acid;
- (2R, 6S)-2-Aminomethyl-7-cyclopropyl-5-methyl-heptanoic acid;
- (2R, 6S)-2-Aminomethyl-7-cyclobutyl-5-methyl-heptanoic acid;

20

-28-

(2R, 6S)-2-Aminomethyl-7-cyclopentyl-5-methyl-heptanoic acid;

(2R, 6S)-2-Aminomethyl-7-cyclohexyl-5-methyl-heptanoic acid;

(2R, 6S)-2-Aminomethyl-8-cyclopropyl-5-methyl-octanoic acid;

(2R, 6S)-2-Aminomethyl-8-cyclobutyl-5-methyl-octanoic acid;

5 (2R, 6S)-2-Aminomethyl-8-cyclopentyl-5-methyl-octanoic acid;

(2R, 6S)-2-Aminomethyl-8-cyclohexyl-5-methyl-octanoic acid;

(2R, 6S)-2-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid;

(2R, 6S)-2-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid;

(2R, 6S)-2-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid;

10 (2R, 6S)-2-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid;

(2R, 6R)-2-Aminomethyl-6-cyclopropyl-5-methyl-hexanoic acid;

(2R, 6R)-2-Aminomethyl-6-cyclobutyl-5-methyl-hexanoic acid;

(2R, 6R)-2-Aminomethyl-6-cyclopentyl-5-methyl-hexanoic acid;

(2R, 6R)-2-Aminomethyl-6-cyclohexyl-5-methyl-hexanoic acid;

15 (2R, 6R)-2-Aminomethyl-7-cyclopropyl-5-methyl-heptanoic acid;

(2R, 6R)-2-Aminomethyl-7-cyclobutyl-5-methyl-heptanoic acid;

(2R, 6R)-2-Aminomethyl-7-cyclopentyl-5-methyl-heptanoic acid;

(2R, 6R)-2-Aminomethyl-7-cyclohexyl-5-methyl-heptanoic acid;

(2R, 6R)-2-Aminomethyl-8-cyclopropyl-5-methyl-octanoic acid;

20 (2R, 6R)-2-Aminomethyl-8-cyclobutyl-5-methyl-octanoic acid;

(2R, 6R)-2-Aminomethyl-8-cyclopentyl-5-methyl-octanoic acid;

(2R, 6R)-2-Aminomethyl-8-cyclohexyl-5-methyl-octanoic acid;

-29-

(2R, 6R)-2-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid;

(2R, 6R)-2-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid;

(2R, 6R)-2-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid; and

(2R, 6R)-2-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid.

5 This invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, or IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

10 This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from epilepsy, faintness attacks, fibromyalgia, hypokinesia, cranial disorders, hot flashes, essential tremor, chemical dependencies and addictions, (e.g., dependencies on or addictions to alcohol, amphetamines (or amphetamine-like substances) caffeine, cannabis, cocaine, heroin, hallucinogens, tobacco, inhalants and aerosol
15 propellants, nicotine, opioids, phenylglycidine derivatives, sedatives, hypnotics, benzodiazepines and other anxiolytics), and withdrawal symptoms associated with such dependencies or addictions, addictive behaviors such as gambling; migraine, spasticity, arthritis, irritable bowel syndrome (IBS), chronic pain, acute pain, neuropathic pain, vascular
20 headache, sinus headache, inflammatory disorders (e.g., rheumatoid arthritis, osteoarthritis, psoriasis) diuresis, premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, tinnitus, and gastric damage in a mammal, including a human, comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound
25 of the formula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, or IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

A2

-30-

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, such as those that occur in patients undergoing carotid endarterectomy or other cerebrovascular or vascular surgical procedures, or diagnostic vascular procedures including cerebral angiography and the like.

Compounds of the formulas I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, and IV, are also useful in the treatment of head trauma, spinal cord trauma, or injury from general anoxia, hypoxia, hypoglycemia, hypotension as well as similar injuries seen during procedures from embolus, hyperfusion, and hypoxia. They are also useful in preventing neuronal damage that occurs during cardiac bypass surgery, in incidents of intracranial hemorrhage, in perinatal asphyxia, in cardiac arrest, and status epilepticus.

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of delirium, dementia, and amnesic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, memory disorder, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple aetiologies; movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, PALSYS and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremor; Down's syndrome; demyelinating diseases such as multiple sclerosis (MS) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS), peripheral

23

-31-

neuropathy, for example diabetic and chemotherapy-induced-neuropathy, and postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, segmental or intercostal neuralgia and other neuralgias; and cerebral vascular disorders due to acute or chronic cerebrovascular damage such as cerebral infarction, subarachnoid haemorrhage or cerebral oedema in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, or IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

10 Pain refers to acute as well as chronic pain. Acute pain is usually short-lived and is associated with hyperactivity of the sympathetic nervous system. Examples are postoperative pain and allodynia. Chronic pain is usually defined as pain persisting from 3 to 6 months and includes somatogenic pain and psychogenic pain. Other pain is nociceptive.

15 Examples of the types of pain that can be treated with the compounds of formulas I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, and IV of the present invention and their pharmaceutically acceptable salts include pain resulting from soft tissue and peripheral damage, such as acute trauma, pain associated with osteoarthritis and rheumatoid arthritis, musculo-
20 skeletal pain, such as pain experienced after trauma; spinal pain, dental pain, myofascial pain syndromes, episiotomy pain, and pain resulting from burns; deep and visceral pain, such as heart pain, muscle pain, eye pain, orofacial pain, for example, odontalgia, abdominal pain, gynaecological pain, for example, dysmenorrhoea, labour pain and pain associated with
25 endometriosis; pain associated with nerve and root damage, such as pain associated with peripheral nerve disorders, for example, nerve entrapment and brachial plexus avulsions, amputation, peripheral neuropathies, tic douloureux, atypical facial pain, nerve root damage, trigeminal neuralgia, neuropathic lower back pain, HIV related neuropathic pain, cancer related
30 neuropathic pain, diabetic neuropathic pain, and arachnoiditis; neuropathic and non-neuropathic pain associated with carcinoma, often referred to as cancer pain; central nervous system pain, such as pain due to spinal cord

44

-32-

or brain stem damage; lower back pain; sciatica; phantom limb pain, headache, including migraine and other vascular headaches, acute or chronic tension headache, cluster headache, temporomandibular pain and maxillary sinus pain; pain resulting from ankylosing spondylitis and gout; pain caused by increased bladder contractions; post operative pain; scar pain; and chronic non-neuropathic pain such as pain associated with fibromyalgia, HIV, rheumatoid and osteoarthritis, anthralgia and myalgia, sprains, strains and trauma such as broken bones; and post surgical pain .

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, fibromyalgia, 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.

The compounds of the invention are also 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

-33-

5 validated rating scales, such as the Hamilton Depression Rating Scale or the Brief Psychiatric Rating Scale. Numerous other scales have been developed to quantify and measure the degree of mood alterations in patients with depression, such as insomnia, difficulty with concentration, lack of energy, feelings of worthlessness, and guilt. The standards for diagnosis of depression as well as all psychiatric diagnoses are collected in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition) referred to as the DSM-IV-R manual published by the American Psychiatric Association, 1994.

10 This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of mood disorders, such as depression, or more particularly, depressive disorders, for example, single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurosis and neurotic depression, melancholic depression,
15 including anorexia, weight loss, insomnia, early morning waking and psychomotor retardation, atypical depression (or reactive depression), including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder and pediatric depression; or bipolar disorders or manic depression, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; conduct disorder and disruptive
20 behavior disorder; anxiety disorders, such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social phobia, obsessive-compulsive disorder, stress disorders, including post-traumatic stress disorder and acute stress disorder, and generalized
25 anxiety disorders; borderline personality disorder; schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or
30 hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as

acute mania and depression associated with bipolar disorder, mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, or IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

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

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of sleep disorders (e.g., insomnia, drug-associated sleeplessness, REM sleep disorders, hypersomnia, narcolepsy, sleep-wake cycle disorders, sleep apnea syndromes, parasomnias, and sleep disorders associated with shift work and irregular work hours) a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, or IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

Compounds of formulas I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, and IV contain at least one chiral center and therefore may exist in different enantiomeric and diastereomeric forms. This invention relates to all optical isomers and all stereoisomers of compounds of the formulas I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, and IV, both as racemic mixtures and as individual enantiomers and diastereoisomers of such compounds, and mixtures thereof, and to all pharmaceutical compositions and methods of treatment defined above that contain or employ them, respectively. Individual isomers can be obtained by known methods, such as optical resolution, optically selective reaction, or chromatographic separation in

AX

-35-

the preparation of the final product or its intermediate. Individual enantiomers of the compounds of this invention may have advantages, as compared with the racemic mixtures of these compounds, in the treatment of various disorders or conditions.

5 The present invention also includes isotopically labelled compounds, which are identical to those recited in formulas I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, and IV, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples
10 of isotopes that can be incorporated into compounds of the present invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, sulfur, fluorine and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , and ^{36}Cl , respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts
15 of said compounds or of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, *i.e.*, ^3H , and carbon-14, *i.e.*, ^{14}C , isotopes
20 are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.*, ^2H , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances.
25 Isotopically labelled compounds of formula I of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples and Preparations below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.
30

The term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight,

JCB

-36-

branched or cyclic moieties or combinations thereof. Examples of "alkyl" groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, iso- sec- and tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, 3-ethylbutyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, norbornyl, and the like.

The term "alkoxy", as used herein, unless otherwise indicated, means "alkyl-O-", wherein "alkyl" is as defined above. Examples of "alkoxy" groups include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy and pentoxy.

The term "treating", as used herein, refers to reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or preventing one or more symptoms of such condition or disorder. The term "treatment", as used herein, refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above.

Because amino acids are amphoteric, pharmacologically compatible salts 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.

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 that 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.

-37-

This chemically modified drug, or prodrug, should have a different pharmacokinetic profile than the parent drug, 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

5

1) ester or amide derivatives which may be cleaved by, for example, esterases or lipases. For ester derivatives, the ester is derived from the carboxylic acid moiety of the drug molecule by known means. For amide derivatives, the amide may be derived from the carboxylic acid moiety or the amine moiety of the drug molecule by known means.

10

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.

15

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 upon hydrolysis.

20

"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

25



-38-

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.

5 Prodrugs of compounds of formulas I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, and IV are included within the scope of this invention. Prodrugs and soft drugs are known in the art (Palomino E., *Drugs of the Future*, 1990;15(4):361-368). The last two citations are hereby incorporated by reference.

10 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.

15

Detailed Description of the Invention

The compounds of this invention can be prepared as described below. In the reaction schemes and discussion that follow, structural formulas I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, and IV, and the radicals R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆, unless otherwise indicated, are defined as above.

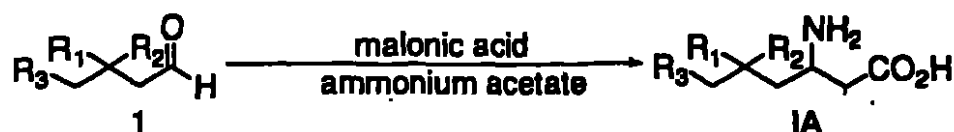
20

Diverse methods exist for the preparation of chiral and racemic β -amino acids. Such methods can be found in "Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids", Juaristi, Eusebio; Editor. USA, 1997, Wiley-VCH, New York, N.Y.

25

The methods described below are illustrative of methods that can be utilized for the preparation of such compounds but are not limiting in scope.

51

Method A

According to the procedure of Lázár, *et al*, *Synth. Commun.*, 1998, 28(2), 219-224, compounds of the formula IA can be prepared by heating to reflux compounds of the formula 1 in a alcoholic solvent such as ethanol, in the presence of malonic acid and ammonium acetate. Aldehydes of the formula 1 can be prepared from commercially available materials using methods well known to those of skill in the art.

Compounds that can be made by the above method include, but are not limited to the following:

3-Amino-6-cyclopropyl-5-methyl-hexanoic acid;

3-Amino-6-cyclobutyl-5-methyl-hexanoic acid;

3-Amino-6-cyclopentyl-5-methyl-hexanoic acid;

3-Amino-6-cyclohexyl-5-methyl-hexanoic acid;

3-Amino-7-cyclopropyl-5-methyl-heptanoic acid;

3-Amino-7-cyclobutyl-5-methyl-heptanoic acid;

3-Amino-7-cyclopentyl-5-methyl-heptanoic acid;

3-Amino-7-cyclohexyl-5-methyl-heptanoic acid;

3-Amino-8-cyclopropyl-5-methyl-octanoic acid

3-Amino-8-cyclobutyl-5-methyl-octanoic acid;

3-Amino-8-cyclopentyl-5-methyl-octanoic acid;

3-Amino-8-cyclohexyl-5-methyl-octanoic acid;

3-Amino-6-cyclopropyl-5,5-dimethyl-hexanoic acid;

52

-40-

3-Amino-6-cyclobutyl-5,5-dimethyl-hexanoic acid;

3-Amino-6-cyclopentyl-5,5-dimethyl-hexanoic acid;

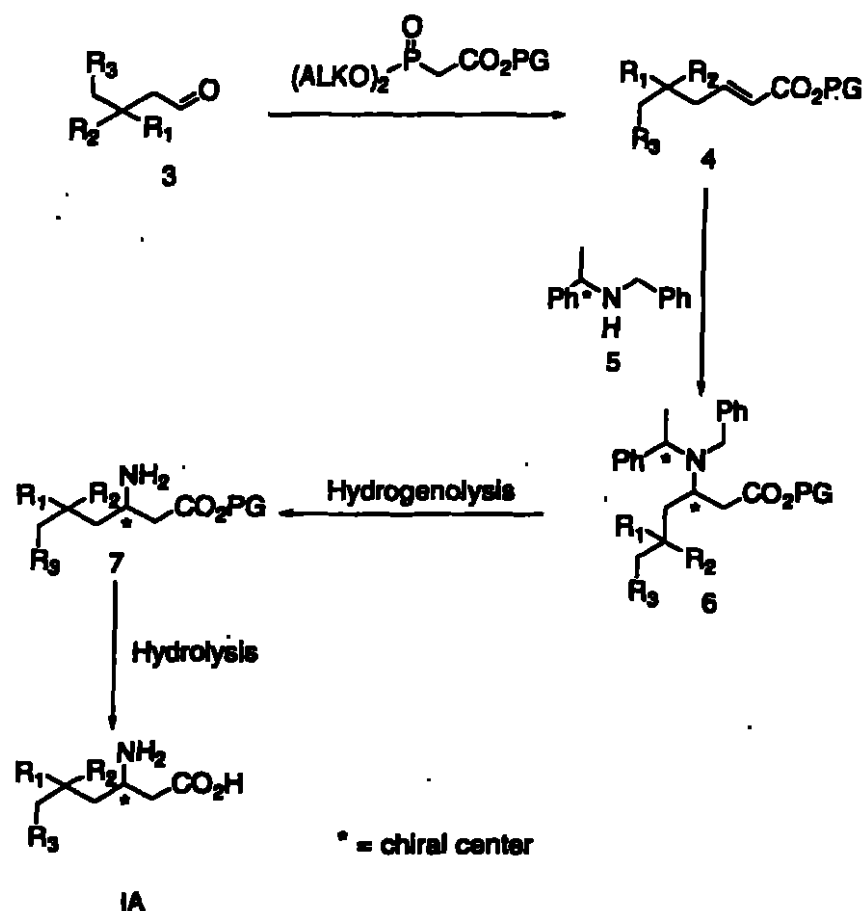
3-Amino-6-cyclohexyl-5,5-dimethyl-hexanoic acid;

3-Amino-7-cyclopropyl-5,5-dimethyl-heptanoic acid;

5 3-Amino-7-cyclobutyl-5,5-dimethyl-heptanoic acid;

3-Amino-7-cyclopentyl-5,5-dimethyl-heptanoic acid; and

3-Amino-7-cyclohexyl-5,5-dimethyl-heptanoic acid.

Method B

- 5 The use of chiral amine additions to α,β -unsaturated systems as a synthetic approach to β -amino acids, as illustrated in Method B above, has been described previously (see, e.g., S. G. Davies *et al*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, 1153, 1993; S. G. Davies, *Synlett*, 1994, 117; Ishikawa *et al*, *Synlett*, 1998, 1291; Hawkins, *J. Org. Chem.*, 1985, 51, 2820).
- 10 Referring to Method B above, compounds of the formula 1A can be prepared from the corresponding compounds of the formula 7, wherein PG represents a suitable ester protecting group that can be removed by hydrolysis or hydrogenolysis, using conditions well known to those of skill in the art. (See T. W. Greene and P. G. M. Wuts., "*Protective groups in*

54
54

-42-

organic synthesis^a, Wiley, 1991 for a detailed description for the formation and removal of suitable protecting groups). For example, this reaction can be conducted under hydrolytic conditions by treatment with an appropriate acid, such as hydrochloric acid or sulfuric acid, at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the reaction mixture, preferably at the reflux temperature, or by treatment with an appropriate inorganic base, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, or lithium hydroxide, preferably sodium hydroxide, at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature, preferably at about room temperature. This reaction is preferably carried out using hydrochloric acid at the reflux temperature. When PG is t-butyl, however, the reaction is preferably carried out in trifluoroacetic acid (TFA). When PG is a basic group, the hydrolysis can be carried out under basic conditions, using methods well known to those of skill in the art, for example, using sodium or potassium hydroxide.

Compounds of the formula 7 can be prepared from the corresponding compounds of the formula 6 using hydrogenolysis conditions that are well known to those of skill in the art. For example, this reaction can be carried out by treating the compounds of formula 6 with a palladium metal catalyst, such as, for example, palladium hydroxide on carbon, or palladium on carbon, or with Raney Nickel, in a solvent such as, for example, methanol, ethanol or tetrahydrofuran, under an atmosphere of hydrogen (between about 1 and 5 atmospheres of pressure) to give the desired compound of formula 7. Preferably, the reaction is carried out using palladium on carbon in ethanol under about 1 atmosphere of hydrogen.

Compounds of the formula 6 can be prepared by treating the corresponding compounds of formula 4 with an appropriate amine such as (R)-(+)-N-benzyl- α -methylbenzylamine, (S)-(-)-N-benzyl- α -methylbenzylamine after treatment with an appropriate base such as lithium diisopropylamide, n-butyl lithium, or lithium or potassium

-43-

bis(trimethylsilyl)amide, in a solvent such as ethyl ether, or, preferably, tetrahydrofuran (THF), at a temperature from about -80°C to about 25°C, and then adding the appropriate compound of formula 4. The stereochemistry about the nitrogen of the amine will determine the stereochemistry about the nitrogen of the final product. Preferably, this reaction is carried out using either (R)-(+)-N-benzyl- α -methylbenzylamine, (S)-(-)-N-benzyl- α -methylbenzylamine, after deprotonation with n-butyl-lithium in tetrahydrofuran, at a temperature of about -78 °C, according to method described by Bull, Steven D.; Davies, Stephen G.; and Smith, Andrew D, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 22, 2931-2938. Preferably, this reaction is carried out using either (R)-(+)-N-benzyl- α -methylbenzylamine, or (S)-(-)-N-benzyl- α -methylbenzylamine, after deprotonation with n-butyl-lithium in tetrahydrofuran, at a temperature of about -78 °C, according to method described by Bull, Steven D.; Davies, Stephen G.; and Smith, Andrew D, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 22, 2931-2938.

Compounds of the formula 4 can be prepared from the corresponding compounds of formula 3 by treating them with an appropriate phosphonate ester in the presence of a suitable base such as sodium hydride, lithium diisopropylamide, or triethyl amine and either lithium chloride or lithium bromide, in a solvent such as ether or THF. Preferably, the compound of formula 3 is reacted with a phosphonate ester (ALK = methyl, ethyl, isopropyl, benzyl or the like) in the presence of lithium bromide and triethylamine in tetrahydrofuran at about room temperature. Compounds of the formula 3 can be prepared from commercially available materials using methods well known to those of skill in the art. It will be appreciated that compounds of the formula 3 may possess one or more stereogenic centers. Using the above described method, compounds with specific stereochemical configurations can be prepared.

46

~~44~~

Compounds that can be made by this method include, but are not limited to the following:

(3S,5R)-3-Amino-6-cyclopropyl-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5R)-3-Amino-6-cyclobutyl-5-methyl-hexanoic acid;

5 (3S,5R)-3-Amino-6-cyclopentyl-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5R)-3-Amino-6-cyclohexyl-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5R)-3-Amino-8-cyclopropyl-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5R)-3-Amino-8-cyclobutyl-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5R)-3-Amino-8-cyclopentyl-5-methyl-octanoic acid;

10 (3S,5R)-3-Amino-8-cyclohexyl-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5S)-3-Amino-6-cyclopropyl-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Amino-6-cyclobutyl-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Amino-6-cyclopentyl-5-methyl-hexanoic acid;

(3S,5S)-3-Amino-6-cyclohexyl-5-methyl-hexanoic acid;

15 (3S,5S)-3-Amino-8-cyclopropyl-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5S)-3-Amino-8-cyclobutyl-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5S)-3-Amino-8-cyclopentyl-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5S)-3-Amino-8-cyclohexyl-5-methyl-octanoic acid;

(3S)-3-Amino-6-cyclopropyl-5,5-dimethyl-hexanoic acid;

20 (3S)-3-Amino-6-cyclobutyl-5,5-dimethyl-hexanoic acid;

(3S)-3-Amino-6-cyclopentyl-5,5-dimethyl-hexanoic acid;

(3S)-3-Amino-6-cyclohexyl-5,5-dimethyl-hexanoic acid;

5X

-45-

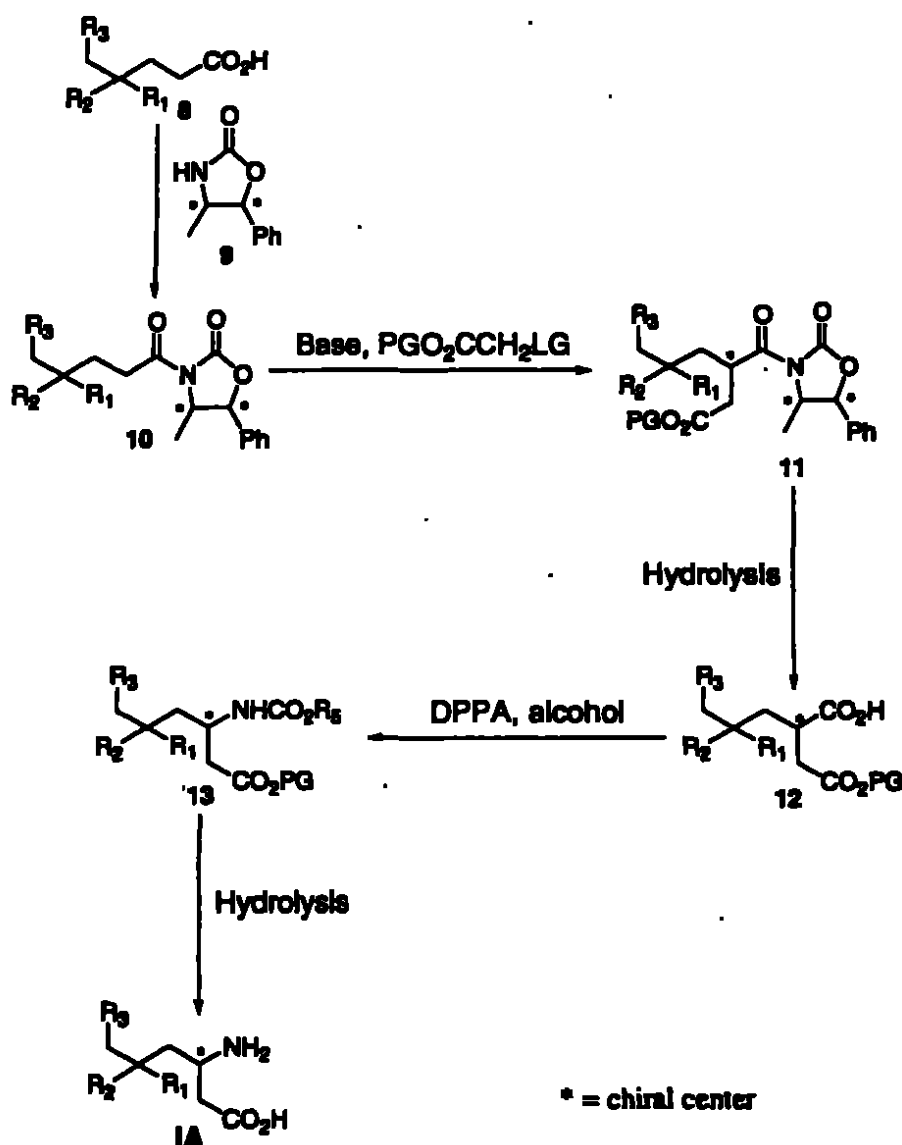
(3S)-3-Amino-7-cyclopropyl-5,5-dimethyl-heptanoic acid;

(3S)-3-Amino-7-cyclobutyl-5,5-dimethyl-heptanoic acid;

(3S)-3-Amino-7-cyclopentyl-5,5-dimethyl-heptanoic acid; and

(3S)-3-Amino-7-cyclohexyl-5,5-dimethyl-heptanoic acid.

5

Method C

The diastereoalkylation of imides such as those of formula 10 to afford chiral succinate analogs such as those of formula 11 has been previously described as an approach to preparing β -amino acids (see,

10

56

-46-

e.g., Evans *et al*, *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 6411; Sibi and Deshpande, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, 2000, 1461; Arvanitis *et al*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, 1998, 521).

5 Compounds of structure 11 can be prepared from compounds of structure 10 in the presence of a suitably derived ester (PG as defined above, LG = Br or I or Cl) such as, for example, t-butyl bromoacetate, benzyl bromoacetate with an organometallic base such as, for example, lithium diisopropylamide or lithium bis(trimethylsilyl)amide or sodium bis(trimethylsilyl)amide and the like in a solvent such as, for example, 10 tetrahydrofuran, ether, and the like. The reaction can be carried out using sodium bis(trimethylsilyl)amide in tetrahydrofuran at -78°C and treatment of the resultant anion intermediate with t-butyl bromoacetate at -78°C to -30°C.

15 Compounds of the formula 12 can be prepared by hydrolysing the corresponding compounds of formula 11 in the presence of lithium hydroxide and hydrogen peroxide in a solvent such as water or THF, at a temperature from about 0 °C to about room temperature. Preferably, this reaction is carried out using hydrogen peroxide and lithium hydroxide in aqueous tetrahydrofuran at about 0°C according to the method described 20 in the literature (See Yuen P-W., Kanter G.D., Taylor C.P., and Vartanian M.G., *Bioorganic and Medicinal Chem. Lett.*, 1994;4(6):823-826).

25 Treatment of a compound of the formula 12 with diphenylphosphorylazide in the presence of a suitable alcohol such as t-butanol, benzyl alcohol or p-methoxybenzyl alcohol, in a suitable solvent such as toluene, benzene, or THF, at a temperature from about 50 °C to about the reflux temperature of the reaction mixture yields the corresponding compound of formula 13 wherein R₅ is methyl, ethyl, t-butyl, benzyl, or p-methoxybenzyl. R₅ is dependent on the choice of the alcohol

5d

-47-

used. Preferably, this reaction is carried out using a toluene solvent in the presence of p-methoxybenzyl alcohol under refluxing conditions.

Compounds of the formula 13 can be converted into the desired compounds of formula 1A by hydrolysis or hydrogenolysis, using conditions well known to those of skill in the art. (See T. W. Greene and P. G. M. Wuts., *"Protective groups in organic synthesis"*, Wiley, 1991 for a detailed description for the formation and removal of suitable protecting groups). For example, this reaction can be conducted under hydrolytic conditions by treatment with an appropriate acid, such as hydrochloric acid or sulfuric acid, at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the reaction mixture, preferably at the reflux temperature, or by treatment with an appropriate inorganic base, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, or lithium hydroxide, preferably sodium hydroxide, at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature, preferably at about room temperature. This reaction is preferably carried out using hydrochloric acid at the reflux temperature. When PG is t-butyl, however, the reaction is preferably carried out in trifluoroacetic acid (TFA). When PG is a basic group, the hydrolysis can be carried out under basic conditions, using methods well known to those of skill in the art, for example, using sodium or potassium hydroxide.

Compounds of the formula 10 can be prepared by treating the corresponding compounds of formula 8 with an amine base such as triethylamine, in the presence of trimethylacetylchloride, in an ethereal solvent such as THF, and then treating the intermediates formed by this reaction [*in situ*] with a chiral oxazolidinone of the formula 9. Examples of other oxazolidonones that can be used in this method are: (4S)-(-)-4-isopropyl-2-oxazolidinone; (S)-(-)-4-benzyl-2-oxazolidinone; (4S,5R)-(-)-4-methyl-5-phenyl-2-oxazolidinone; (R)-(+)-4-benzyl-2-oxazolidinone, (S)-(+)-4-phenyl-2-oxazolidinone; (R)-(-)-4-phenyl-2-oxazolidinone; (R)-4-isopropyl-2-oxazolidinone; and (4R,5S)-(+)-4-methyl-5-phenyl-2-oxazolidinone)) and lithium chloride. Preferably, this reaction is carried out

60

-48-

by treating an acid of the formula 8 with trimethylacetylchloride and triethylamine in tetrahydrofuran at about -20°C, followed by treatment of the intermediate formed in such reaction with an oxazolidinone of the formula 9 and lithium chloride at about room temperature according to literature procedures (See Ho G-J. and Mathre D.J., *J. Org. Chem.*, 1995;60:2271-2273).

Alternatively, compounds of the formula 10 can be prepared by treating the corresponding compounds of the formula 9 with the acid chloride derived from treatment of the corresponding compound of the formula 8 with oxalyl chloride, in a solvent such as dichloromethane, in the presence of dimethylformamide (DMF). Acids of the formula 8 can be prepared from commercially available materials using methods well known to those of skill in the art. These acids may possess one or more chiral centers. The use of citronellyl bromide and citronellol in the synthesis of such acids is described in Examples 1, 2 and 3 of this application.

Compounds that can be prepared by the above Method C include, but are not limited to the following:

(3S,5R)-3-Amino-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5R)-3-Amino-5-methyl-nonanoic acid;

(3S,5R)-3-Amino-5-methyl-decanoic acid;

(3S,5S)-3-Amino-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid;

(3S,5S)-3-Amino-5-methyl-nonanoic acid;

(3S,5S)-3-Amino-5-methyl-decanoic acid;

(3S)-3-Amino-5,5 -dimethyl-heptanoic acid;

61

-49-

- (3S)-3-Amino-5,5-dimethyl-octanoic acid;
- (3S)-3-Amino-5,5-dimethyl-nonanoic acid;
- (3S)-3-Amino-5,5-dimethyl-decanoic acid;
- (3S,5R)-3-Amino-7-cyclopropyl-5-methyl-heptanoic acid;
- 5 (3S,5R)-3-Amino-7-cyclobutyl-5-methyl-heptanoic acid;
- (3S,5R)-3-Amino-7-cyclopentyl-5-methyl-heptanoic acid;
- (3S,5R)-3-Amino-7-cyclohexyl-5-methyl-heptanoic acid;
- (3S,5S)-3-Amino-7-cyclopropyl-5-methyl-heptanoic acid;
- (3S,5S)-3-Amino-7-cyclobutyl-5-methyl-heptanoic acid;
- 10 (3S,5S)-3-Amino-7-cyclopentyl-5-methyl-heptanoic acid; and
- (3S,5S)-3-Amino-7-cyclohexyl-5-methyl-heptanoic acid.

Alternatively, referring to the reaction scheme (Method D) below, compounds of the formula 11 can be treated with an appropriate acid (for example, trifluoroacetic acid (TFA) when the t-butyl ester is used) to yield the corresponding compounds of formula 14, which can then be subjected to a Curtius rearrangement (where R_5 is defined as above) to yield the corresponding compounds of formula 15 (See Arvanitis *et al*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, 1998, 521 for a description of this approach). Further hydrolysis of the imide group (to yield the corresponding compound of formula 16) and the carbamate group gives the desired β -amino acids of formula II.

15

20

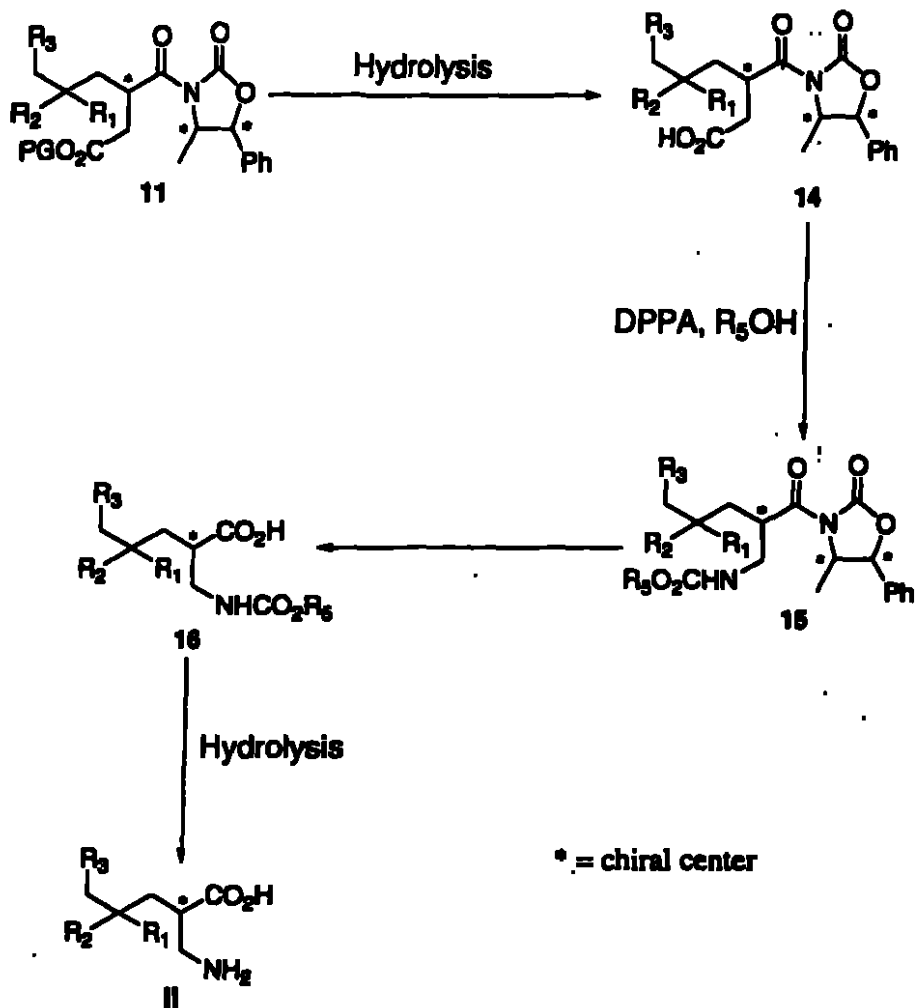
Compound 16 can be derived from compound 15 as described above for the conversion of compounds of the formula 11 into compounds of the formula 12. Compounds of the formula 17 can be prepared from corresponding compounds of the formula 16 through treatment with a strong acid, such as hydrochloric acid or the like, or a strong base, such

25

62

-50-

as sodium or potassium hydroxide or, if R₅ is benzyl or p-methoxybenzyl, through hydrogenolytic conditions, using palladium on carbon in ethanol or THF under a hydrogen atmosphere. This approach, which preserves the stereochemistry about the chiral center in the compounds of formula 11, which is also present in the product of formula II, is described in Example 4 of this application.

Method D

Compounds that can be made by this method include, but are not limited to the following:

(2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-hexanoic acid;

(2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-heptanoic acid;

(2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-octanoic acid;

(2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-nonanoic acid;

(2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-decanoic acid;

64

-52-

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-hexanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-heptanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-octanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-nonanoic acid;

5 (2R, 4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-decanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-6-cyclopropyl-4-methyl-hexanoic acid;

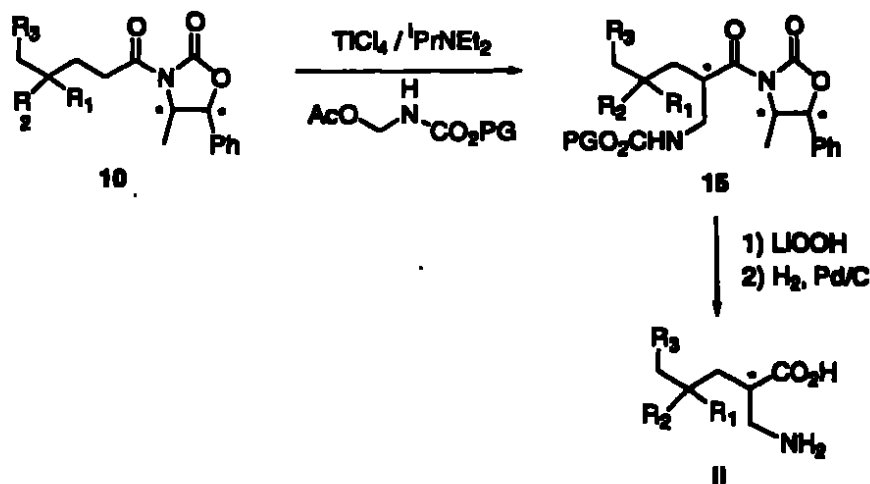
(2R, 4S)-2-Aminomethyl-6-cyclobutyl-4-methyl-hexanoic acid;

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-6-cyclopentyl-4-methyl-hexanoic acid; and

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-6-cyclohexyl-4-methyl-hexanoic acid;

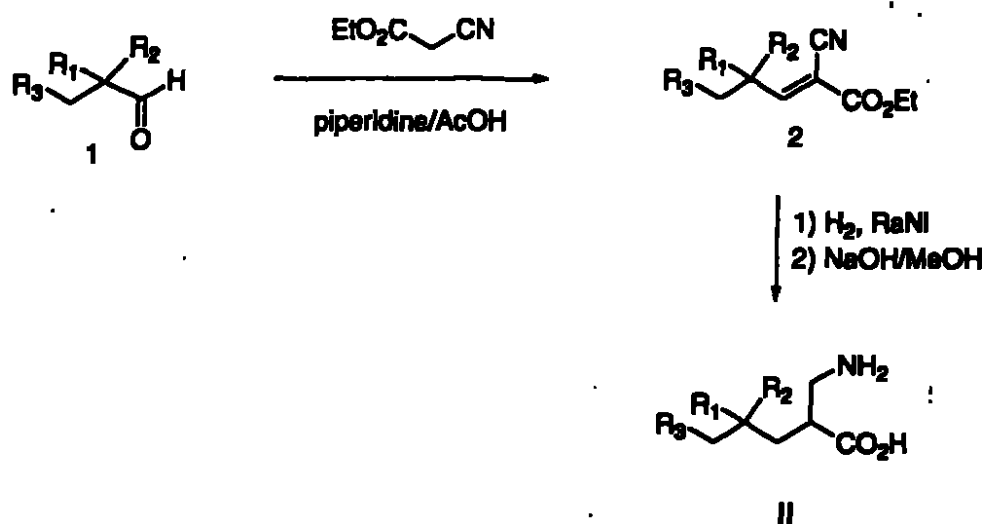
10 Other alternative approaches to synthesizing α -substituted β -amino acids that can be utilized for preparing the compounds of this invention include those described by Juaristi *et al Tetrahedron Asymm.*, 7, (8), 1996, 2233 and Seebach *et al, Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 335, or by Arvanitis *et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, 1998, 521, as shown in Method E

15 below:

Method E

Method F below illustrates an alternate method of preparing compounds of the formula II.

13

Method F

5

According to the procedure disclosed by Hoffmann-La Roche (FR 1377736 19641106), compounds of formula 3 can be prepared from unsaturated cyanoesters of formula 2 by reduction and hydrolysis. In turn, cyanoesters 2 can be prepared via Knoevenagel condensation of aldehydes 1 with cyanoacetic esters (e.g. Paine, J. B.; Woodward, R. B.; Dolphin, D., *J. Org. Chem.* 1976, 41, 2826). Aldehydes of the formula 1 can be prepared from commercially available materials by methods known to those skilled in the art.

10

15

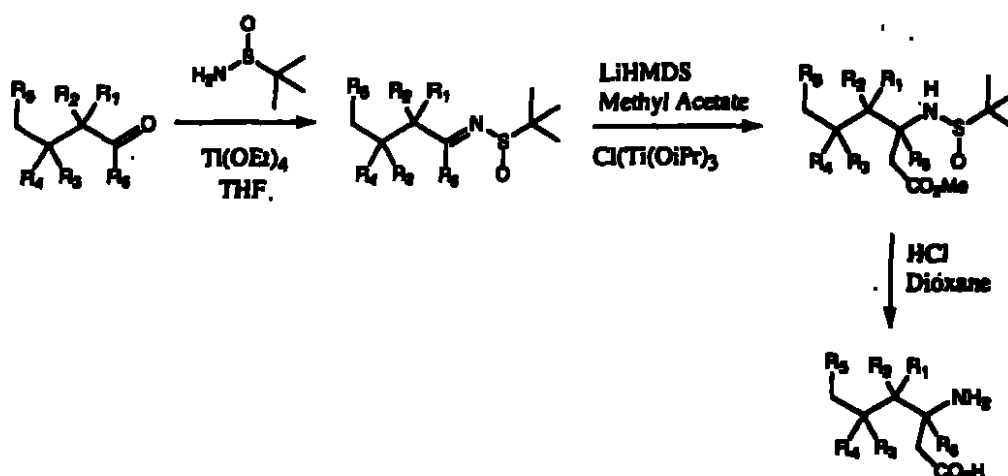
Compounds of the formulas III and IV can be prepared using procedures analogous to those of Method F that will be obvious to those of skill in the art. When synthesizing a compound of the formula III, the starting material should be a compound similar to formula 1 in Method F, but wherein the hydrogen attached to the carbonyl group in formula 1 is replaced by a methyl group.

20

-54-

The use of chiral imines to afford β -amino acids, as illustrated in Method G below, has been described previously (see, e.g. Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 12-13.).

62

Method G

5 The final step in the above scheme is a hydrolysis of both the sulfonamide and ester groups. This reaction is generally carried out using a strong acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid or sulfuric acid, in a solvent such as water or dioxane or a mixture of water and dioxane, at a temperature from about 20°C to about 50°C, preferably at about room temperature.

10 The preparation of compounds of this invention that are not specifically described in the foregoing experimental section can be accomplished using combinations of the reactions described above that will be apparent to those skilled in the art.

15 In each of the reactions discussed or illustrated above, pressure is not critical unless otherwise indicated. Pressures from about 0.5 atmospheres to about 5 atmospheres are generally acceptable, and ambient pressure, *i.e.*, about 1 atmosphere, is preferred as a matter of convenience.

20 The compounds of the formula 1 and the Group A compounds, and the intermediates shown in the above reaction schemes can be isolated and purified by conventional procedures, such as recrystallization or chromatographic separation.

-56-

The ability of compounds of the present invention to bind to the $\alpha 2\delta$ -subunit of a calcium channel can be determined using the following binding assay.

5 The radioligand binding assay using [^3H]-gabapentin and the $\alpha 2\delta$ -subunit derived from porcine brain tissue was used (See, Gee, Nicolas S *et al.* "The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha 2\delta$ subunit of a calcium channel". *J. Biol. Chem.* (1996), 271(10), 5768-76). Compounds of the invention bind with nanomolar to micromolar affinity for the $\alpha 2\delta$ protein. For example, R-3-amino-5,9-dimethyl-decanoic acid binds with 527 nM affinity to the $\alpha 2\delta$ protein, (3S, 5S)-3-amino-5-methyl-octanoic acid binds with 1 μM affinity, (2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-heptanoic acid binds with 29 nM affinity, 2-Aminomethyl-4,4-dimethyl-heptanoic acid binds with 83 nM affinity.

15 The *in vivo* activity of compounds of this invention can be determined in animal models of hyperalgesia (See Sluka, K., *et al.* 2001, "Unilateral Intramuscular Injections Of Acidic Saline Produce A Bilateral, Long-Lasting Hyperalgesia", *Muscle Nerve* 24: 37-46; Dixon, W., 1980, "Efficient analysis of experimental observations". *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 20:441-462; Randall L.O. and Selitto J.J., "A Method For Measurement Of Analgesic Activity On Inflamed Tissue," *Arch. Int. Pharmacodyn*, 1957;4:409-419; Hargreaves K., Dubner R., Brown F., Flores C., and Joris J. "A New And Sensitive Method For Measuring Thermal Nociception In Cutaneous Hyperalgesia". *Pain*. 32:77-88, 1988.), anxiety (Vogel JR, Beer B, and Clody DE, "A Simple And Reliable Conflict Procedure For Testing Anti-Anxiety Agents", *Psychopharmacologia* 21:1-7, 1971),

25 The compounds of the present invention, and their pharmaceutically acceptable salts, can be administered to mammals via either the oral, parenteral (such as subcutaneous, intravenous, intramuscular, intrasternal and infusion techniques), rectal, buccal or intranasal routes.

30

a

-57-

The novel compounds of the present invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by any of the routes previously indicated, and such administration may be carried out in single or multiple doses. More particularly, the novel therapeutic agents of this invention can be administered in a wide variety of different dosage forms, i.e., they may be combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets, capsules, lozenges, troches, hard candies, suppositories, jellies, gels, pastes, ointments, aqueous suspensions, injectable solutions, elixirs, syrups, and the like. Such carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and various non-toxic organic solvents, etc. Moreover, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored. In general, the weight ratio of the novel compounds of this invention to the pharmaceutically acceptable carrier will be in the range from about 1:6 to about 2:1, and preferably from about 1:4 to about 1:1.

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (and preferably corn, potato or tapioca starch), alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the active ingredient may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.



-58-

For parenteral administration, solutions of a compound of the present invention in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably pH greater than 8) if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intra-articular, intra-muscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

For intranasal administration or administration by inhalation, the novel compounds of the invention are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, *e.g.*, dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch. Formulations of the active compounds of this invention for treatment of the conditions referred to above in the average adult human are preferably arranged so that each metered dose or "puff" of aerosol contains 20 µg to 1000 µg of active compound. The overall daily dose with an aerosol will be within the range 100 µg to 10 mg. Administration may be several times daily, for example 2, 3, 4 or 8 times, giving for example, 1, 2 or 3 doses each time.

The compounds of the present invention can be prepared and administered in a wide variety of oral and parenteral dosage forms. Thus,

21

-59-

the compounds of the present invention can be administered by injection, that is, intravenously, intramuscularly, intracutaneously, subcutaneously, intraduodenally, or intraperitoneally. Also, the compounds of the present invention can be administered by inhalation, for example, intranasally.

5 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, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, or IV or a corresponding pharmaceutically acceptable salt of such compound.

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

15 agents, binders, preservatives, tablet disintegrating agents, or an encapsulating material. In powders, the carrier is a finely divided solid which is in a mixture with the finely divided active component. In tablets, the active component is mixed with the carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and

20 size desired.

The powders and tablets preferably contain from five or ten to about seventy percent of the active compound. Suitable carriers are magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium

25 carboxymethylcellulose, a low melting wax, cocoa butter, and the like. The term "preparation" is intended to include the formulation of the active compound with encapsulating material as a carrier providing a capsule in which the active component with or without other carriers, is surrounded by a carrier, which is thus in association with it. Similarly, cachets and

30 lozenges are included. Tablets, powders, capsules, pills, cachets, and

-60-

lozenges can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

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

10 Liquid form preparations include solutions, suspensions, and emulsions, for example, water or water propylene glycol solutions. For parenteral injection liquid preparations can be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution. 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
15 dispersing the finely divided active component in water with viscous material, such as natural or synthetic gums, resins, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and other well-known suspending agents.

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

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

23

-61-

lozenge itself, or it can be the appropriate number of any of these in packaged form.

5 The quantity of active component in a unit dose preparation may be varied or adjusted from 0.01 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.

10 In therapeutic use, the compounds utilized in the pharmaceutical method of this invention are administered at the initial dosage of about 0.1 mg to about 1g daily. 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
15 skill of the art. Generally, treatment is initiated with smaller dosages which are less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage is increased by small increments until the optimum effect under the circumstances is reached. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day, if desired.

20 The following Examples illustrate the preparation of the compounds of the present invention. They are not meant to be limiting in scope. Melting points are uncorrected. NMR data are reported in parts per million and are referenced to the deuterium lock signal from the sample solvent.

7d

-62-

Examples**Example 1. (3S,5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid hydrochloride**

(R)-2,6-Dimethyl-non-2-ene. To (S)-citronellyl bromide (50 g, 0.228 mol) in THF (800 mL) at 0°C was added LiCl (4.3 g) followed by CuCl₂ (6.8 g).
5 After 30 minutes methylmagnesium chloride (152 mL of a 3 M solution in THF, Aldrich) was added and the solution warmed to room temperature. After 10 hours the solution was cooled to 0°C and a saturated aqueous solution of ammonium chloride carefully added. The resultant two layers were separated and the aqueous phase extracted with ether. The
10 combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated to give (R)-2,6-dimethyl-non-2-ene. 32.6 g; 93%. Used without further purification. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 5.1 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 1.3 (m, 4H), 1.2 (m, 2H), 0.8 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃) δ 131.13, 125.28, 39.50, 37.35, 32.35, 25.92, 25.77, 20.31, 19.74, 17.81,
15 14.60.

(R)-4-Methyl-heptanoic acid. To (R)-2,6-dimethyl-non-2-ene (20 g, 0.13 mol) in acetone (433 mL) was added a solution of CrO₃ (39 g, 0.39 mol) in H₂SO₄ (33 mL)/H₂O (146 mL) over 50 minutes. After 6 hours a further amount of CrO₃ (26 g, 0.26 mol) in H₂SO₄ (22 mL)/H₂O
20 (100 mL) was added. After 12 hours the solution was diluted with brine and the solution extracted with ether. The combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated. Flash chromatography (gradient of 6:1 to 2:1 hexane/EtOAc) gave (R)-4-methyl-heptanoic acid as an oil. 12.1 g; 65%. MS, *m/z* (relative intensity): 143 [M-H, 100%]; ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 2.35 (m, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 1.3 (m, 4H), 1.1 (m, 1H),
25 0.85 (s, 6H).

(4R,5S)-4-Methyl-3-((R)-4-methyl-heptanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one. To (R)-4-methyl-heptanoic acid (19 g, 0.132 mol) and triethylamine (49.9 g, 0.494 mol) in THF (500 mL) at 0°C was added

S
X

-63-

trimethylacetylchloride (20 g, 0.17 mol). After 1 hour LiCl (7.1 g, 0.17 mol) was added followed by (4R,5S)-(+)-4-methyl-5-phenyl-2-oxazolidinone **3** (30 g, 0.17 mol). The mixture was warmed to room temperature and after 16 hours the filtrate was removed by filtration and the solution concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (7:1 hexane/EtOAc) gave (4R,5S)-4-methyl-3-((R)-4-methyl-heptanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one as an oil. 31.5 g; 79%. $[\alpha]_D = +5.5$ (c 1 in CHCl_3). MS, m/z (relative intensity): 304 [M+H, 100%]; ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 5.6 (d, $J = 7.32$ Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.25 (m, 4H), 1.12 (m, 1H), 0.85 (m, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) δ 173.70, 153.23, 133.81, 133.59, 128.92, 128.88, 128.92, 128.88, 125.83, 79.12, 54.93, 39.24, 33.66, 32.32, 31.47, 27.18, 26.52, 20.25, 19.57, 14.75, 14.52.

(3S,5R)-5-Methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-octanoic acid tert-butyl ester. To (4R,5S)-4-methyl-3-((R)-4-methyl-heptanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one (12.1 g, 0.04 mol) in THF (200 ml) at -50°C was added sodium bis(trimethylsilyl)amide (48 mL of a 1 M solution in THF). After 30 min t-butylbromoacetate (15.6 g, 0.08 mol) was added. The solution was stirred for 4 hours at -50°C and then warmed to room temperature. After 16 hours a saturated aqueous solution of ammonium chloride was added and the two layers separated. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic phases dried (MgSO_4) and concentrated. Flash chromatography (9:1 hexane/EtOAc) gave (3S,5R)-5-methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-octanoic acid tert-butyl ester as a white solid 12 g; 72%. $[\alpha]_D = +30.2$ (c 1 in CHCl_3). ^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) δ 176.47, 171.24, 152.72, 133.63, 128.87, 125.86, 80.85, 78.88, 55.34, 39.98, 38.77, 38.15, 37.58, 30.60, 28.23, 20.38, 20.13, 14.50, 14.28.

(S)-2-((R)-2-Methyl-pentyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester. To (3S,5R)-5-methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-

76

-64-

octanoic acid *tert*-butyl ester (10.8 g, 0.025 mol) in H₂O (73 mL) and THF (244 mL) at 0°C was added a premixed solution of LiOH (51.2 mL of a 0.8 M solution) and H₂O₂ (14.6 mL of a 30% solution). After 4 hours a further 12.8 mL LiOH (0.8 M solution) and 3.65 mL of H₂O₂ (30% solution) was added. After 30 minutes sodium bisulfite (7 g), sodium sulfite (13 g), and water (60 mL) was added followed by hexane (100 mL) and ether (100 mL). The two layers were separated and the aqueous layer extracted with ether. The combined organic phases were concentrated to an oil that was dissolved in heptane (300 mL). The resultant solid was filtered off and the filtrate dried (MgSO₄) and concentrated to afford (S)-2-((R)-2-methyl-pentyl)-succinic acid 4-*tert*-butyl ester (6 g, 93%) which was used immediately without further purification. MS, *m/z* (relative intensity): 257 [M+H, 100%].

(3S, 5R)-3-Benzoyloxycarbonylamino-5-methyl-octanoic acid, *tert*-butyl ester. A solution of (S)-2-((R)-2-methyl-pentyl)-succinic acid 4-*tert*-butyl ester (6.0 g, 23.22 mmol) and triethylamine (3.64 mL, 26.19 mmol) in toluene (200 mL) was treated with diphenylphosphoryl azide (5.0 mL, 23.22 mmol) and stirred at room temperature for 0.5 hours. After the reaction mixture was then heated at reflux for 3h and cooled briefly, benzyl alcohol was added (7.2 mL, 69.7 mmol) and the solution heated for another 3 h. After the reaction mixture was allowed to cool, it was diluted with ethyl ether (200 mL) and the combined organic layer was washed successively with saturated NaHCO₃ and brine and dried (Na₂SO₄). The concentrated organic component was purified by chromatography (MPLC) eluting with 8:1 hexanes: ethyl acetate to provide (3S, 5R)-3-benzoyloxycarbonylamino-5-methyl-octanoic acid, *tert*-butyl ester (6.4 g, 75.8%). MS: M+1: 364.2, 308.2. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.83 (t, 3H, *J* = 6.59 Hz), 0.87 (d, 3H, *J* = 6.59 Hz), 1.08-1.34 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.41-1.52 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.09 (m, 1H), and 7.24-7.32 (m, 5H) ppm.

-65-

(3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid, *tert*-butyl ester. A solution of (3S, 5R)-3-benzyloxycarbonylamino-5-methyl-octanoic acid, *tert*-butyl ester (2.14g, 5.88 mmol) in THF (50 mL) was treated with Pd/C (0.2 g) and H₂ at 50 psi for 2 hours. The reaction mixture was then filtered and concentrated to an oil in vacuo to give (3S, 5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, *tert*-butyl ester in quantitative yield. MS: M+1: 230.2, 174.1. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.85-0.86 (overlapping t and d, 6H), 1.13-1.40 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 2.31 (dd, 1H, J = 7.81 and 15.86 Hz), 2.38(dd, 1H, J = 5.13 and 15.86 Hz), 3.31(m, 1H), and 3.45(br s, 2H) ppm.

(3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid hydrochloride. A slurry of (3S, 5R)-amino-5-methyl-octanoic acid, *tert*-butyl ester (2.59g, 11.3 mmol) in 6N HCl (100 mL) was heated under reflux 18 hours, cooled, and filtered over Celite. The filtrate was concentrated in vacuo to 25 mL and the resulting crystals were collected and dried to provide (3S, 5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid hydrochloride, mp 142.5-142.7°C (1.2g, 50.56%). A second crop (0.91g) was obtained from the filtrate. Anal. Calc'd for C₉H₁₉NO₂·HCl: C: 51.55, H: 9.61, N: 6.68, Cl: 16.91. Found: C: 51.69, H: 9.72, N: 6.56, Cl: 16.63. MS: M+1: 174.1. ¹HNMR (CD₃OD) δ 0.89 (t, 3H, J = 7.32 Hz), 0.92 (d, 3H, J = 6.35 Hz), 1.12-1.18 (m, 1H), 1.25-1.35 (m, 2H), 1.35-1.42 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 2H), 2.50 (dd, 1H, J = 7.81 and 17.33 Hz), 2.65 (dd, 1H, J = 4.64 and 17.32 Hz), and 3.52 (m, 1H) ppm.

Example 2. (3S, 5R)-Amino-5-methyl-heptanoic acid

Methanesulfonic acid (S)-3,7-dimethyl-oct-6-enyl ester. To S-(-)-citronellol (42.8 g, 0.274 mol) and triethylamine (91 mL, 0.657 mol) in CH₂Cl₂ (800 mL) at 0°C was added methanesulphonyl chloride (26 mL, 0.329 mol) in CH₂Cl₂ (200 mL). After 2 hours at 0°C the solution was washed with 1N HCl then brine. The organic phase was dried (MgSO₄) and concentrated to afford the titled compound an oil (60.5 g, 94%) which was used without further purification. MS, m/z (relative intensity): 139 [100%], 143 [100%]. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 5.05 (1H, m), 4.2 (2H,

-66-

m), 2.95 (3H, s), 1.98 (2H, m), 1.75 (1H, m), 1.6 (3H, s), 1.5 (4H, m), 1.35 (2H, m), 1.2 (1H, m), 0.91 (3H, d, $J = 6.5$ Hz).

5 (R)-2,6-Dimethyl-oct-2-ene. To methanesulfonic acid (S)-3,7-dimethyl-oct-6-enyl ester (60 g, 0.256 mol) in THF (1 L) at 0°C was added lithium aluminum hydride (3.8 g, 0.128 mol). After 7 hours, a further 3.8 g of lithium aluminum hydride was added and the solution warmed to room temperature. After 18 hours, a further 3.8 g of lithium aluminum hydride was added. After a further 21 hours, the reaction was carefully quenched
10 with 1N citric acid and the solution diluted further with brine. The resultant two phases were separated and the organic phase was dried (MgSO_4) and concentrated to afford the titled compound as an oil which was used without further purification. MS, m/z (relative intensity): 139 [$\text{M}+\text{H}$, 100%].

15 (R)-4-Methyl-hexanoic acid. A procedure similar to the synthesis of (R)-4-methyl-heptanoic acid was utilized giving the acid as an oil (9.3 g, 56%). IR (film) 2963, 2931, 2877, 2675, 1107, 1461, 1414 cm^{-1} ; MS, m/z (relative intensity): 129 [$\text{M}-\text{H}$, 100%]; ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 2.35 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.37 (m, 4H), 1.29 (m, 1H), 0.86 (m, 6H); ^{13}C NMR (100
20 MHz; CDCl_3) δ 181.02, 34.09, 32.12, 31.39, 29.29, 18.94, 11.44.

(4R,5S)-4-Methyl-3-((R)-4-methyl-hexanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one. A procedure similar to the synthesis of (4R,5S)-4-methyl-3-((R)-4-methyl-heptanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one was utilized giving the titled
25 compound as an oil (35.7 g, 95%). MS, m/z (relative intensity): 290 [$\text{M}+\text{H}$, 100%]; ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 7.4-7.25 (m, 5H), 5.6 (d, $J = 7.32$ Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 0.87 (m, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) δ 173.71, 153.24, 133.56, 128.94, 128.90, 125.83, 79.14, 54.95, 34.22, 33.72, 31.07, 29.45,
30 27.20, 26.52, 19.19, 19.15, 14.77, 14.53, 11.54.

21

-67-

(3S,5R)-5-Methyl-3-[1-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-yl)-methanoyl]-heptanoic acid tert-butyl ester. A procedure similar to the preparation of (3S,5R)-5-methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-octanoic acid tert-butyl ester was followed giving
5 the titled compound as an oil (7.48 g; 31%). IR (film) 2967, 2934, 1770, 1716, 1696, 1344, 1148, 1121, 1068, 1037, 947 cm^{-1} ; MS, m/z (relative intensity): 178 [100%], 169 [100%]; $[\alpha]_D = +21.6$ (c 1 in CHCl_3).

(S)-2-((R)-2-Methyl-butyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester. (3S,5R)-5-Methyl-3-[1-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-yl)-methanoyl]-heptanoic acid tert-butyl ester (7.26 g, 0.018 mol) in H_2O (53 mL) and THF (176 mL) at 0°C was added a premixed solution of LiOH (37 mL of a 0.8 M solution) and H_2O_2 (10.57 mL of a 30% solution) and the solution warmed to room temperature. After 2 hours sodium bisulfite (7 g), sodium sulfite (13 g), and water (60 mL) was added and the two layers were
15 separated and the aqueous layer extracted with ether. The combined organic phases were concentrated to an oil that was dissolved in heptane (200 mL). The resultant solid was filtered off and the filtrate dried (MgSO_4) and concentrated to afford the titled compound as an oil (4.4 g) that was
20 used without further purification. MS, m/z (relative intensity): 243 [100%]; ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 2.88 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.20 (m, 4H), 0.84 (m, 6H)

(3S, 5R)-3-Benzoyloxycarbonylamino-5-methyl-heptanoic acid, tert-butyl ester-This compound was prepared as described above starting
25 with (S)-2-((R)-2-methyl-butyl) succinic acid, 4-tert-butyl ester to give (3S, 5R)-3-benzyloxycarbonylamino-5-methyl-heptanoic acid, tert-butyl ester as an oil (73.3% yield). ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 0.84(t, 3H, $J = 7.33$ Hz), 0.89(d, 3H, $J = 6.60$ Hz), 1.12-1.38 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.43-1.59 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 5.07 (t, 2H $J = 12.95$ Hz), and 7.28-7.34
30 (m, 5H).

40

-68-

(3S, 5R)-Amino-5-methyl-heptanoic acid, *tert*-butyl ester- This compound was prepared as described above starting with (3S, 5R)-3-benzyloxycarbonylamino-5-methyl-heptanoic acid, *tert*-butyl ester instead of (3S, 5R)-3-benzyloxycarbonylamino-5-methyl-octanoic acid, *tert*-butyl ester to give the titled compound. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 0.84 (overlapping t and d, 6H), 1.08-1.16(m, 2H), 1.27-1.30(m, 2H), 1.42(s, 9H), 1.62 (br s, 2H), 2.15 (dd, 1H, *J* = 8.54 and 15.62 Hz), 2.29(dd, 1H, *J* = 4.15 and 15.37 Hz), and 3.20(br s, 2H).

(3S, 5R)-Amino-5-methyl-heptanoic acid hydrochloride-A slurry of (3S, 5R)-amino-5-methyl-heptanoic acid, *tert*-butyl ester (1.44g, 6.69 mmol) in 3N HCl was heated at reflux for 3 hours, filtered hot over Celite, and concentrated to dryness. Trituration of the resulting solid in ethyl ether provided (3S, 5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid hydrochloride, (0.95g, 85%) mp 126.3-128.3°C. ¹H NMR (400 MHz; CD₃OD) δ 0.92 (t, 3H, *J* = 7.32 Hz), 0.92 (d, 3H, *J* = 6.35 Hz), 1.15-1.24 (m, 1H), 1.33-1.43 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.60-1.67 (m, 1H), 2.57 (ddd, 1H, *J* = 7.32 17.67 and 5.12 Hz), 2.69 (ddd, 1H, *J* = 0.97, 4.88 and 17.32 Hz), and 3.28 (m, 1H). Anal. Calc'd for C₈H₁₇NO₂·HCl·0.1H₂O: C: 48.65, H: 9.29, N: 7.09, Cl: 17.95. Found: C: 48.61, H: 9.10, N: 7.27, Cl: 17.87MS: M+1: 160.2

20 Example 3. (3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-nonanoic acid

(R)-4-Methyl-octanoic acid. Lithium chloride (0.39 g, 9.12 mmol) and copper (I) chloride (0.61 g, 4.56 mmol) were combined in 45 ml THF at ambient temperature and stirred 15 minutes, then cooled to 0°C at which time ethylmagnesium bromide (1 M solution in THF, 45 mL, 45 mmol) was added. (S)-citronellyl bromide (5.0 g, 22.8 mmol) was added dropwise and the solution was allowed to warm slowly to ambient temperature with stirring overnight. The reaction was quenched by cautious addition of sat. NH₄Cl (aq), and stirred with Et₂O and sat. NH₄Cl (aq) for 30 minutes. The phases were separated and the organic phase dried (MgSO₄) and concentrated. The crude (R)-2,6-dimethyl-dec-2-ene was used without purification. To a solution of (R)-2,6-dimethyl-dec-2-ene (3.8 g, 22.8

81

-69-

mmol) in 50 mL acetone at 0°C was added Jones' reagent (2.7 M in H₂SO₄ (aq), 40 mL, 108 mmol) and the solution was allowed to warm slowly to ambient temperature with stirring overnight. The mixture was partitioned between Et₂O and H₂O, the phases were separated, and the organic phase washed with brine, dried (MgSO₄), and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (8:1 hexanes:EtOAc) to afford 2.14 g (59%) of the titled compound as a colorless oil. LRMS: *m/z* 156.9 (M⁺); ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 2.33 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.23 (m, 5H), 1.10 (m, 1H), 0.86 (m, 6H). Jones' reagent was prepared as a 2.7M solution by combining 26.7g CrO₃, 23 mL H₂SO₄, and diluting to 100 mL with H₂O.

(4R, 5S)-4-Methyl-3-((R)-4-methyl-octanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one.
To (R)-4-methyl-octanoic acid (2.14 g, 13.5 mmol) in 25 mL CH₂Cl₂ at 0°C was added 3 drops DMF, followed by oxalyl chloride (1.42 mL, 16.2 mmol) resulting in vigorous gas evolution. The solution was warmed directly to ambient temperature, stirred 30 minutes, and concentrated. Meanwhile, to a solution of the oxazolidinone (2.64 g, 14.9 mmol) in 40 mL THF at -78°C was added *n*-butyllithium (1.6 M soln in hexanes, 9.3 mL, 14.9 mmol) dropwise. The mixture was stirred for 10 minutes at which time the acid chloride in 10 mL THF was added dropwise. The reaction was stirred 30 minutes at -78°C, then warmed directly to ambient temperature and quenched with sat. NH₄Cl. The mixture was partitioned between Et₂O and sat. NH₄Cl (aq), the phases were separated, and the organic phase dried (MgSO₄), and concentrated to furnish 3.2 g of the titled compound as a colorless oil. LRMS: *m/z* 318.2 (M⁺); ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.34 (m, 5H), 5.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.73 (quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.26 (m, 5H), 1.13 (m, 1H), 0.88 (m, 9H). The crude product was used without purification.

49

-70-

(3S,5R)-5-Methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-nonanoic acid tert-butyl ester. To a solution of diisopropylamine (1.8 mL, 12.6 mmol) in 30 mL THF at -78°C was added *n*-butyllithium (1.6 M soln in hexanes, 7.6 mL, 12.1 mmol), and the mixture stirred 10 minutes at which time (4R, 5S)-4-Methyl-3-((R)-4-methyl-octanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one (3.2 g, 10.1 mmol) in 10 mL THF was added dropwise. The solution was stirred for 30 minutes, *t*-butyl bromoacetate (1.8 mL, 12.1 mmol) was added quickly dropwise at -50°C, and the mixture was allowed to warm slowly to 10°C over 3 hours. The mixture was partitioned between Et₂O and sat. NH₄Cl (aq), the phases were separated, and the organic phase dried (MgSO₄), and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (16:1 to 8:1 hexanes:EtOAc) to provide 2.65 g (61%) of the titled compound as a colorless crystalline solid, mp = 84-86°C. $[\alpha]_D^{23} +17.1$ (c = 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.34 (m, 5H), 5.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.73 (quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 9.8, 16.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 5.1, 16.4 Hz, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.28 (m, 7H), 1.08 (m, 1H), 0.88 (m, 9H); ¹³C NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 176.45, 171.22, 152.71, 133.64, 128.86, 125.86, 80.83, 78.87, 55.33, 40.02, 38.21, 37.59, 36.31, 30.86, 29.29, 28.22, 23.14, 20.41, 14.36, 14.26. Anal. Calcd for C₂₅H₃₇NO₅: C, 69.58; H, 8.64; N, 3.25. Found: C, 69.37; H, 8.68; N, 3.05.

(S)-2-((R)-2-Methyl-hexyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester. To a solution of (3S,5R)-5-Methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-nonanoic acid tert-butyl ester (2.65 g, 6.14 mmol) in 20 mL THF at 0°C was added a precooled (0°C) solution of LiOH monohydrate (1.0 g, 23.8 mmol) and hydrogen peroxide (30 wt% aqueous soln, 5.0 mL) in 10 mL H₂O. The mixture was stirred vigorously for 90 minutes, then warmed to ambient temperature and stirred 90 minutes.

483

-71-

The reaction was quenched at 0°C by addition of 100 mL 10% NaHSO₃ (aq), then extracted with Et₂O. The phases were separated, and the organic phase washed with brine, dried (MgSO₄), and concentrated. The titled compound was used without purification.

5

(3S, 5R)-3-Benzoyloxycarbonylamino-5-methylnonanoic acid, tert-butyl ester-This compound was prepared similarly as described above starting with (S)-2-((R)-2-methylhexyl) succinic acid, 4-*tert*-butyl ester instead of (S)-2-((R)-2-methylpentyl) succinic acid, 4-*tert*-butyl ester to provide the titled compound as an oil (71.6% yield). ¹HNMR (400 MHz; CDCl₃) δ 0.81(t, 3H, J = 4.40 Hz), 0.85(d, 3H, J = 6.55 Hz), 1.06-1.20(m, 7H), 1.36(s, 9H), 1.38-1.50(m, 2H), 2.36(m, 2H), 3.99(m, 1H), 5.02(m+s, 3H), and 7.28-7.28(m, 5H).

10

(3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-nonanoic acid, tert-butyl ester- This compound was prepared as described above starting with (3S, 5R)-benzyloxycarbonylamino-5-methyl-nonanoic acid, *tert*-butyl ester instead of (3S, 5R)-3-benzyloxycarbonylamino-5-methyl-octanoic acid, *tert*-butyl ester. Yield = 97%. ¹HNMR (400 MHz; CDCl₃) δ 0.82(overlapping d and t, 6H), 1.02-1.08(m, 1H), 1.09-1.36(m, 6H), 1.39(s, 9H), 1.47(br s, 1H), 1.80(s, 2H), 2.13(dd, 1H, J = 8.54 and 15.61 Hz), and 2.27(dd, 1H, J = 4.15 and 15.38 Hz).

15

20

(3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-nonanoic acid hydrochloride-A mixture of (3S, 5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid, *tert*-butyl ester (1.50g, 6.16 mmol) in 3N HCl (100 mL) was heated at reflux for 3 hours, filtered hot over Celite, and concentrated to 30mL in vacuo. The resulting crystals were collected, washed with additional 3N HCl, and dried to provide the title compound, mp 142.5-143.3°C. Additional crops were obtained from the filtrate to provide 1.03g (70.4%). ¹HNMR (400 MHz; CD₃OD) δ=0.91(t, 3H, J = 6.84 Hz), 0.92(d, 3H, J = 6.35 Hz), 1.16-1.26(m, 1H), 1.27-1.35(m, 4H), 1.38-1.45(m, 1H), 1.61(br s, 1H), 1.63-1.68(m, 1H), 2.58 (dd, 1H, J =

25

30

44

-72-

7.32 and 17.34 Hz), 2.69(dd, 1H, $J = 5.13$ and 17.59 Hz), and 3.59(m, 1H). Anal. Calc'd for $C_{10}H_{21}NO_2 \cdot HCl$: C: 53.68, H: 9.91, N: 6.26, Cl: 15.85. Found: C: 53.89, H: 10.11, N: 6.13. MS: $M+1$: 188.1.

5 **Example 4. (2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-heptanoic acid**

5R-Methyl-3R-(4S-methyl-2-oxo-5R-phenyloxazolidine-3-

carbonyl)octanoic acid. A solution of (3R,5R)-5-Methyl-3-((4S,5R)-4-

methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-octanoic acid tert-butyl

ester(3.9 g, 9.34 mmol) in dichloromethane (150 mL) was treated with

10 trifluoroacetic acid (7.21 mL, 93.4 mL) and stirred 18 hours at ambient

temperature. After the solvents and reagent were removed in vacuo, the

resulting residue was triturated in 100 mL hexanes to provide 3.38g of the

title compound (100%) mp 142-143°C. MS $M+1 = 362.1$. ^1H NMR (400

MHz; $CDCl_3$) δ 0.85(2t, 6H, $J=7.1$ Hz), 0.93(d, 3H, $J = 6.1$ Hz), 1.14(m, 1H),

15 1.2-1.49(m, 6H), 2.56(dd, 1H, $J = 4.15$ and 17.57 Hz), 2.81(dd, 1H, $J =$

17.33 and 10.74 Hz), 4.28(m, 1H), 4.74(quint, 1H, $J = 6.84$ Hz), 5.64(d, 1H,

$J = 7.32$ Hz), 7.29-7.43(m, 5H).

[4R-Methyl-2R-(4S-methyl-2-oxo-5R-phenyloxazolidine-3-

20 **carbonyl)heptyl]carbamic acid benzyl ester.** A solution of 5R-methyl-

3R-(4S-methyl-2-oxo-5R-phenyloxazolidine-3-carbonyl)octanoic acid (1.98

g, 5.48 mmol) and triethylamine (0.92mL, 6.57 mmol) was treated with

diphenylphosphorylazide (1.2 mL, 5.48 mmol), stirred 30 min at ambient

temperature and then heated at reflux for 3 hours. After cooling briefly, the

25 reaction mixture was treated with benzyl alcohol (2.8 mL, 27.4 mmol) and

heated for an additional 3 h at reflux. The reaction mixture was cooled,

diluted with ethyl ether (150 mL), washed successively with sat'd $NaHCO_3$

and brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to an oil.

Chromatography (MPLC, elution with 4:1 hexanes:ethyl acetate) provided

30 the title compound (2.0 g, 78.3%) as an oil. MS $M+1 = 467.1$. ^1H NMR

(400 MHz; $CDCl_3$) δ 0.86(2t, 6H, $J = 7.1$ Hz), 0.93(d, 3H, $J = 5.9$ Hz),

1.14(m, 1H), 1.09-1.36(m, 6H), 1.50(d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 3.49(t, 1H, $J = 6.1$

45

-73-

Hz), 4.10(m, 1H), 4.71(quint, 1H, $J = 6.61$ Hz), 5.06(d, 2H, $J = 3.42$ Hz), 5.20(t, 1H, $J = 5.61$ Hz), 5.64(d, 1H, $J = 7.08$ Hz), 7.29-7.43(m, 10H).

5 **2R-(Benzyloxycarbonylaminomethyl)-4R-methylheptanoic acid.** A solution of 4R-methyl-2R-(4S-methyl-2-oxo-5R-phenyloxazolidine-3-carbonyl)heptyl]carbamic acid benzyl ester (4.12 g, 8.83 mmol) in 3:1 THF:water (100 mL) was cooled to 0°C and treated with a mixture of 0.8 N LiOH (17.5 mL, 14 mmol) and 30% H₂O₂ (4.94 mL, 44 mmol). After the reaction mixture was stirred in the cold 3 hours, it was quenched with a
10 slurry of NaHSO₃ (2.37g) and Na₂SO₃ (4.53g) in water (30 mL) and stirred 1 hour. The reaction mixture was diluted with ethyl ether (200 mL), partitioned, and the organic layer washed with brine and dried (MgSO₄). The concentrated organic extract was chromatographed (MPLC) eluting with ethyl acetate to give 1.25g of 2R-(benzyloxycarbonylaminomethyl)-
15 4R-methylheptanoic acid (46%). MS $M+1 = 308.1$. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 0.83(t, 3H, $J = 6.84$ Hz), 0.87(t, 3H, $J = 6.35$ Hz), 1.14(m, 1H), 1.06-1.54(m, 7H), 2.7(br s, 1H), 3.30(m, 2H), 5.05(q, 2H, $J = 12.2$ Hz), 5.14(t, 1H, $J = 5.61$ Hz), 7.30(br s, 5H).

20 **(2R,4R)-2-Amino-4-methyl-heptanoic acid hydrochloride.** A mixture of 2R-(benzyloxycarbonylaminomethyl)-4R-methyl-heptanoic acid (1.25g, 4.07 mmol) and Pd/C (20%, 0.11 g) in methanol (50 mL) was hydrogenated at 50 psi for 18 hours. After the catalyst was removed by filtration, the solvent was removed in vacuo and the resulting solid
25 triturated in ether to provide (2S, 4R)-2-amino-4-methyl-heptanoic acid hydrochloride (0.28g, 40%) mp 226.3-228.0°C. MS $M+1 = 174.0$. ¹H NMR (400 MHz; CD₃OD) δ 0.89(t+d, 6H, $J = 6.35$ Hz), 1.11(m, 1H), 1.25-1.40(m, 4H), 1.47-1.62(m, 2H), 2.48(br s, 1H), 2.93(m, 2H). Anal. Calc'd for C₉H₁₉NO₂·0.1 H₂O C: 61.75 H: 11.06 N: 8.00. Found C: 61.85 H:
30 10.83 N: 8.01.

46

-74-

Example 5. 2-Aminomethyl-4,4-dimethyl-heptanoic acid hydrochloride.

2-Cyano-4,4-dimethyl-hepta-2,6-dienoic acid ethyl ester. A solution of 2,2-dimethyl-pent-4-enal (5.0g, 44 mmol), cyano-acetic acid ethyl ester (5.12 mL, 48 mmol), piperidine (1.3 mL, 14 mmol) and acetic acid (4.52 mL, 80 mmol) in 170 mL of toluene was heated under reflux for 18 hours in a flask equipped with a Dean-Stark separator. Several mL of water was collected in the trap. The reaction was cooled and washed with 1N HCl, NaHCO₃ and brine, successively. The organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated to an oil. This oil was chromatographed eluting with 20% of EtOAc in hexane to give a combination of two lots total 8.3g (91%). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) 1.28 (s, 6H), 1.32 (t, 3H, J = 7 Hz), 2.26 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 4.27 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 5.08 (d, 1H, J = 12 Hz), 5.10 (d, 1H, J = 4 Hz), 5.72 (m, 1H).

2-Aminomethyl-4,4-dimethyl-heptanoic acid hydrochloride. 2-Cyano-4,4-dimethyl-hepta-2,6-dienoic acid ethyl ester (5.88g, 28 mmol) was dissolved in the mixture of 91 mL of ethanol and 6 mL of HCl and treated with 0.4g of PtO₂. The reaction was carried out under 100 psi of hydrogen pressure at room temperature for 15 hours. The catalyst was filtered and filtrate was concentrated to give 3.8g of the desired product 2-aminomethyl-4,4-dimethyl-heptanoic acid ethyl ester as an oil. MS (APCI): 216.2 (M+1)⁺. This oil was refluxed in 75 mL of 6N HCl for 18 hours. While the reaction was cooled, a precipitate formed. The solid was filtered, washed with additional HCl solution and triturated with ether to give the clean title compound. MS (APCI): 188.1 (M+1)⁺. 186.1 (M-1)⁺. ¹H NMR (400 MHz; CD₃OD): 0.91 (9H, m), 1.30 (5H, m), 1.81 (dd, 1H, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz), 2.72 (1H, m), 3.04 (2H, m); Anal. Calc'd for C₁₀H₂₁NO₂·HCl: C: 53.68, H: 9.91, N: 6.26, Cl: 15.85; Found: C: 53.83, H: 10.15, N: 6.22, Cl: 15.40. MP: 229.5-231.0°C.

Example 6. (S)-3-Amino-5,5-dimethyl-octanoic acid.

42

-75-

3-(4,4-Dimethyl-heptanoyl)-(R)-4-methyl-(S)-5-phenyl-oxazolidin-2-one: A solution of 4,4-dimethyl-heptanoic acid (1.58g, 10mmol) and triethylamine (4.6 mL) in 50 mL THF was cooled to 0°C and treated with 2,2-dimethyl-propionyl chloride (1.36 mL). After one hour, 4R-methyl-5S-phenyl-oxazolidin-2-one (1.95g, 11mmol) and lithium chloride (0.47g, 11 mmol) was added and the mixture was stirred for 18 hours. The precipitate was filtered and washed thoroughly with additional THF. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give an oily solid. This solid was dissolved in 200 mL Et₂O, washed successively with saturated NaHCO₃, 0.5N HCl and saturated NaCl, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the title compound as an oil (3.0g, 95%). ¹HNMR (400 MHz; CDCl₃): 0.73-0.84 (m, 12H), 1.10-1.22 (m, 4H), 1.46-1.54 (m, 2H), 2.75-2.87 (m, 2H), 4.70 (m, 1H, *J* = 7 Hz), 5.59 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 7.22-7.37 (m, 5H).

5,5-Dimethyl-(S)-3-((R)-4-methyl-2-oxo-(S)-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-octanoic acid tert-butyl ester: According to example 1, 5.07g (16 mmol) of 3-(4,4-dimethyl-heptanoyl)-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-one, 18 mL (1N, 18 mmol) of NaHMDS solution and 4.72 mL (32 mmol) of bromo-acetic acid tert-butyl ester gave 3.40g (49.3%) of the title compound as a crystalline solid. ¹HNMR (400 MHz; CDCl₃): 0.85-0.89 (m, 12H), 1.18-1.32 (m, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.88 (dd, 1H, *J* = 6 Hz, 8.4 Hz), 2.41 (dd, 1H, *J* = 6 Hz, 16 Hz), 2.62 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, 16 Hz), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.62 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 7.30-7.40 (m, 5H). m.p.: 83-85°C.

(S)-2-(2,2-Dimethyl-pentyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester: According to example 1, 3.4g (7.9 mmol) of 5,5-dimethyl-3-(4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-octanoic acid tert-butyl ester, 16 mL (12.8 mmol) of 0.8N LiOH and 4.5 mL of 30% H₂O₂ gave 2.42g (>100%) of the title compound as an oil. ¹HNMR (400 MHz; CDCl₃): 0.77-0.82 (m, 9H), 1.14-1.29 (m, 5H), 1.42 (s, 9H), 1.77 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, 16 Hz), 2.36 (dd, 1H, *J* = 6 Hz, 16 Hz), 2.59 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, 16 Hz), 2.75-2.85 (m, 1H).

48

-76-

(S)-3-Benzoyloxycarbonylamino-5,5-dimethyl-octanoic acid tert-butyl ester: According to example 1, 2.14g (7.9 mmol) of 2-(2,2-dimethyl-pentyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester, 1.7 mL of DPPA, 1.1 mL of Et₃N and 2.44 mL of BnOH provided 1.63g (54.8% in two steps) of the title compound as an oil. ¹HNMR (400 MHz; CDCl₃): 0.78-0.89 (m, 9H), 1.10-1.30 (m, 5H), 1.36 (s, 9H), 2.39 (t, 2H, J = 5 Hz), 4.95-4.05 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.09 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.22-7.30 (m, 5H).

10 (S)-3-Amino-5,5-dimethyl-octanoic acid tert-butyl ester: According to example 1, 1.63g of 3-benzoyloxycarbonylamino-5,5-dimethyl-octanoic acid tert-butyl ester and 0.2g of 20% Pd/C furnished the title compound. ¹HNMR (400 MHz; CDCl₃): 0.84-0.89 (m, 9H), 1.13-1.39 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 2.25 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, 15.6 Hz), 2.35 (dd, 1H, J = 4.4 Hz, 15.6 Hz), 15 2.79 (s, br, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H). MS, m/z, 244.2 (M+1)⁺.

(S)-3-Amino-5,5-dimethyl-octanoic acid hydrochloride: According to example 1, 3-amino-5,5-dimethyl-octanoic acid tert-butyl ester was treated with 3N HCl to provide 286mg of the title compound as a solid. ¹HNMR (400 MHz; CD₃OD): 0.87-0.93 (m, 9H), 1.18-1.31 (m, 4H), 1.51 (dd, 1H, J = 4 Hz, 14.4 Hz), 1.62 (dd, 1H, J = 6.8 Hz, 14.4 Hz), 2.60 (dd, 1H, J = 8 Hz, 17.6 Hz), 2.73 (dd, 1H, J = 4 Hz, 7.6 Hz), 3.55-3.60 (m, 1H). MS (APCI), m/z 188.1 (M+1)⁺, 186.1 (M-1)⁺. Anal. Calc'd for C₁₀H₂₁NO₂·HCl·0.12H₂O: C: 53.17, H: 9.92, N: 6.20, Cl: 15.69; Found: C: 20 53.19, H: 10.00, N: 6.08, Cl: 15.25. α = +20° (MeOH). MP: 194.2-195.2°C.

Example 7. 2-Aminomethyl-3-(1-methyl-cyclopropyl)-propionic acid. 2-Cyano-3-(1-methyl-cyclopropyl)-acrylic acid ethyl ester. To 1-methylcyclopropane-methanol (Aldrich, 1.13mL, 11.6mmol) in 50mL CH₂Cl₂ was added neutral alumina (2.5g) and then PCC (2.5g, 11.6 mmol), and the mixture stirred 3h at ambient temperature. The mixture was filtered through a 1cm plug of silica gel under vacuum, and rinsed with 30

4a

-77-

Et₂O: The filtrate was concentrated to ca. 5mL total volume. To the residue was added THF (10mL), ethyl cyanoacetate (1.2mL, 11.3 mmol), piperidine (5 drops), and finally acetic acid (5 drops). The whole was stirred at ambient temperature overnight, then partitioned between Et₂O and sat. aq. NaHCO₃. The phases were separated and the organic phase washed with brine, dried (MgSO₄), and concentrated. Flash chromatography of the residue (10→15% EtOAc/hexanes) provided 0.53g (25%) of the ester as a colorless oil that crystallized on standing; mp 35-37 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.99 (s, 1H), 4.27 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.14 (s, 2H), 1.07 (s, 2H). ¹³C NMR δ 170.44, 162.90, 115.17, 103.69, 62.52, 21.24, 21.07 (2C), 20.71, 14.35. Anal. Calcd for C₁₀H₁₃NO₂: C, 67.02; H, 7.31; N, 7.82. Found: C, 66.86; H, 7.47; N, 7.70.

2-Aminomethyl-3-(1-methyl-cyclopropyl)-propionic acid ethyl ester. To 2-cyano-3-(1-methyl-cyclopropyl)-acrylic acid ethyl ester (0.45g, 2.51mmol) in 16 mL EtOH:THF (1:1) was added R₄NI (0.4g), and the mixture was hydrogenated in a Parr shaker at 48 psi for 15.5 h. Pearlman's catalyst (0.5g) was then added and hydrogenation was continued for an additional 15h. The mixture was filtered and concentrated. Flash chromatography of the residue 2→3→4→5→6→8% MeOH/CH₂Cl₂ provided 0.25g (54%) of the aminoester as a colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.97 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 1.28 (d, J = 7.3Hz, 2H), 1.19 (bs, 2H), 1.09 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.04 (m, 4H). LRMS: m/z 186.1 (M+1).

2-Aminomethyl-3-(1-methyl-cyclopropyl)-propionic acid. To a solution of 2-aminomethyl-3-(1-methyl-cyclopropyl)-propionic acid ethyl ester (0.25g, 1.35mmol) in 10mL methanol at 0°C was added 10% aq. NaOH (10mL). The mixture was stirred at ambient temperature overnight, then concentrated to remove the methanol. The residue was cooled to 0°C and acidified to pH 2 with conc. HCl. After allowing to warm to ambient

90

-78-

temperature the mixture was loaded onto DOWEX-50WX8-100 ion-exchange resin and eluted with H₂O until neutral to litmus. Elution was continued with 5% aq. NH₄OH (100mL) and the alkaline fractions concentrated to provide 0.15g (71%) of the amino acid as a colorless solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.72 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.34 (dd, J = 8.5, 13.9 Hz, 1H), 1.19 (dd, J = 6.1, 13.9 Hz, 1H), 0.82 (s, 3H), 0.05 (m, 4H). LRMS: m/z 158.0 (M+1).

Example 8. (3*S*,5*R*)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid.

10 (5*S*)-5-Methyl-octa-2,6-dienoic acid tert-butyl ester. To a solution of (5*S*)-3-methyl-hex-4-enoic acid ethyl ester* (1.0g, 6.4mmol) in 30mL toluene at -78 °C was added DIBALH (1.0M in THF, 6.4mL) dropwise over 5 min. The mixture was stirred at -78 °C 45 min at which time 5 drops of methanol were added, resulting in vigorous H₂ evolution. Methanol was
15 added until no more gas evolution was observed (ca. 5mL). At this time the cold bath was removed and ca. 5mL of sat. aq. Na⁺K⁺ tartrate was added. When the mixture reached room temperature, additional sat. aq. Na⁺K⁺ tartrate and Et₂O were added and stirring was continued until the phases were mostly clear (ca. 1h). The phases were separated, and the
20 organic phase washed with brine, dried (MgSO₄), and concentrated to ca. 10mL total volume owing to volatility concerns. The crude mixture was combined with an additional batch of aldehyde prepared from 10mmol of the ester by the method described above and the whole used without purification. To a suspension of sodium hydride (60% dispersion in
25 mineral oil) in 25mL THF was added *t*-butyl-*P,P*-dimethylphosphonoacetate (3.0mL, 15mmol) dropwise over 1h such that the evolution of H₂ was under control. After the addition was complete, the crude aldehyde in toluene (ca. 20mL total volume) was added quickly dropwise and the mixture stirred at ambient temperature overnight. The
30 mixture was partitioned between Et₂O and sat. aq. NH₄Cl, the phases separated, the organic phase washed with brine, dried (MgSO₄), and concentrated. Flash chromatography of the residue (0→3→5%

d1

-79-

EtOAc/hexanes) afforded 1.0g (29%, two steps) of the unsaturated ester. as a pale yellow oil: ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.75 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.30 (m, 2H), 2.03-2.29 (m, 3H), 1.58 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

5

*(*S*)-3-methyl-hex-4-enoic acid ethyl ester was prepared from (*S*)-*trans*-3-Penten-2-ol [Liang, J.; Hoard, D. W.; Van Khau, V.; Martinelli, M. J.; Moher, E. D.; Moore, R. E.; Tius, M. A. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 1459] via Johnson-Claisen rearrangement with triethylorthoacetate according to the literature protocol [Hill, R. K.; Soman, R.; Sawada, S., *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 3737].

10

15

20

25

30

(3*R*,5*S*)-3-[Benzyl-(1-phenyl-ethyl)-amino]-5-methyl-oct-6-enoic acid tert-butyl ester. To a solution of (*S*)-(-)-*N*-benzyl- α -methylbenzylamine (0.60mL, 2.85mmol) in 9.0mL THF at -78°C was added *n*-butyllithium (1.6M in hexanes, 1.6 mL) quickly dropwise resulting in a deep pink color. The mixture was stirred at -78°C for 30 min at which time (5*S*)-5-Methyl-octa-2,6-dienoic acid tert-butyl ester (0.5g, 2.38mmol) in 1.0mL THF was added slowly dropwise, resulting in a pale tan color which darkened over 3h. The mixture was stirred 3h at -78°C , then quenched with sat. aq. NH_4Cl . The mixture was allowed to warm to rt and stirred overnight, then partitioned between EtOAc and sat. aq. NH_4Cl . The phases were concentrated, and the organic phase dried (MgSO_4), and concentrated. Flash chromatography of the residue (3 $\rightarrow$ 5% EtOAc/hexanes) provided 0.52g (52%) of the aminoester as a yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.34 (m, 2H), 7.20 (m, 8H), 5.27 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.98 (dd, $J = 3.7, 14.2$ Hz, 1H), 1.81 (dd, $J = 9.3, 14.4$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.24 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.99 (m, 2H), 0.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

(3*S*,5*R*)-3-Amino-5-methyl-octan ic acid. To a solution of (3*R*,5*S*)-3-[Benzyl-(1-phenyl-ethyl)-amino]-5-methyl-oct-6-enoic acid tert-butyl ester

-80-

(0.92g, 2.18mmol) in 50mL MeOH was added 20% Pd/C (0.20g), and the mixture was hydrogenated in a Parr shaker at 48 psi for 23 h. The mixture was filtered and concentrated. To the crude aminoester in 10mL CH₂Cl₂ was added 1.0mL trifluoroacetic acid, and the solution stirred at ambient temperature overnight. The mixture was concentrated, and the residue dissolved in the minimum amount of H₂O, and loaded onto DOWEX-50WX8-100 ion exchange resin. The column was eluted with H₂O until neutral to litmus, then continued with 5% aq. NH₄OH (100mL). The alkaline fractions were concentrated to provide 0.25g (66%, two steps) of the amino acid as an off-white solid. ¹H NMR (CD₃OD) δ 3.41 (m, 1H), 2.36 (dd, *J* = 5.1, 16.6 Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = 8.1, 16.6 Hz, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 1.00 (m, 1H), 0.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). LRMS: *m/z* 172.1 (M-1).

Example 9. 2-Aminomethyl-8-methyl-nonanoic acid.

A procedure similar to that of 2-Aminomethyl-4,4,8-trimethyl-nonanoic acid was utilized to prepare 2-Aminomethyl-8-methyl-nonanoic acid from 6-methyl-1-heptanol *m/z* 202.1 (M+).

2-Aminomethyl-4,8-dimethyl-nonanoic acid

(R)-2,6-dimethyl heptan-1-ol: Magnesium turnings (2.04 g, 84 mmol) and a crystal of iodine were suspended in 5 mL THF for the addition of 1-bromo-3-methyl butane (0.3 mL, neat). The mixture was heated to start the Grignard formation. The remaining 1-bromo-3-methyl butane (8.63 mL, 72 mmol) was diluted in THF (60 mL) and added dropwise. The mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours and cooled to -5 °C. A solution of copper chloride (1.21 g, 9 mmol) and LiCl (0.76 g, 18 mmol) in THF (50 mL) was added dropwise keeping the temperature below 0 °C. The resulting mixture was stirred for 20 min, and (R)-3-bromo-2-methylpropanol in THF (20 mL) was added dropwise while keeping the temperature below 0 °C. The mixture was allowed to slowly reach ambient temperature overnight. The reaction mixture was

a3

-81-

quenched with ammonium hydroxide and water. The mixture was diluted with EtOAc and extracted with 3x20 mL EtOAc. The organics were washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and concentrated. The residual oil was purified via silica gel chromatography (90/10 Hexane/EtOAc) to give 2.67 g (R)-2,6-dimethyl heptan-1-ol.

(R)-1-iodo-2,6-dimethyl heptane: To a mixture of supported triphenyl phosphine (6.55 g, 19.67 mmol) in CH_2Cl_2 at 0 °C was added iodine (4.99 g, 19.67 mmol) and imidazole (1.33 g, 19.67 mmol). The mixture was warmed to ambient temperature, stirred for 1 h and cooled to 0 °C for the dropwise addition of (R)-2,6-dimethyl heptan-1-ol in CH_2Cl_2 (5 mL). The mixture was allowed to reach ambient temperature and stirred for 1 h, at which time it was filtered through a pad of celite and the solids were washed with CH_2Cl_2 . The filtrate was concentrated, and the crude product was purified via silica gel chromatography to give (R)-1-iodo-2,6-dimethyl heptane (2.44 g).

(4R)-4,8-dimethyl nonanoic acid t-butyl ester: To diisopropyl amine (0.827 mL, 5.9 mmol) in THF (8 mL) at -78 °C was added nBuLi (2.65 mL of a 2.6 M solution in pentane). The solution was stirred for 30 min at -78 °C, followed by the addition of t-butyl acetate (0.8 mL, 5.9 mmol). The mixture was stirred at -78 °C for 2 h, and then (R)-1-iodo-2,6-dimethyl heptane (0.3 g, 1.18 mmol) and HMPA (1.5 mL) in THF (1 mL) was added. The reaction was stirred at -78 °C and allowed to slowly reach ambient temperature overnight, then heated at 35 °C to drive the reaction to completion. The reaction was quenched by the addition of ammonium chloride (saturated aqueous solution), and the mixture was extracted with EtOAc (2x10 mL). The organics were combined, washed with water, dried (MgSO_4), filtered and concentrated. Silica gel chromatography (98/2 hexane/EtOAc) provided 0.25 g of (4R)-4,8-dimethyl nonanoic acid t-butyl ester.

94

-82-

5 (4R)-4,8-dimethyl nonanoic acid: (4R)-4,8-dimethyl nonanoic acid t-butyl ester in 25 mL CH₂Cl₂ at 0 °C was treated with TFA (6 mL). The mixture was allowed to reach ambient temperature and stir overnight. The solvent was removed by rotary evaporation, and the mixture was purified by silica gel chromatography (95/5 hexane/EtOAc) to give 0.962 g (4R)-4,8-dimethyl nonanoic acid. *m/z* 185 (M⁻).

10 3-(4R,8-Dimethyl-nonanoyl)-4(S)-methyl-5(R)-phenyl-oxazolidin-2-one: A procedure similar to (4R,5S)-4-Methyl-3-(R)-4-methyl-heptanoyl)-5-oxazolidin-2-one was utilized to give 3-(4R,8-Dimethyl-nonanoyl)-4(S)-methyl-5(R)-phenyl-oxazolidin-2-one (1.35 g) *m/z* 346.5 (M⁺).

15 [4R,8-Dimethyl-2R-(4R-methyl-2-oxo-5R-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-nonyl]-carbamic acid benzyl ester: To a solution of 3-(4(R),8-Dimethyl-nonanoyl)-4(S)-methyl-5(R)-phenyl-oxazolidin-2-one (1.05 g, 3.04 mmol) in CH₂Cl₂ (12 mL) and TiCl₄ (3.04 mL of a 1 M solution in CH₂Cl₂) was added diisopropyl ethyl amine (0.55 mL, 3.19 mmol) at -20 °C. The resulting dark red solution was stirred at -20 °C for 30 min prior to the addition of a solution of N-methoxymethyl benzyl carbamate (0.652 g, 3.34 mmol) in CH₂Cl₂ (3.5 mL) and TiCl₄ (3.34 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 4 h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous ammonium chloride solution. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x15 mL). The organics were combined and washed with 1 N HCl and neutralized with NaOH, followed by washing with brine. The organics were dried (MgSO₄), filtered, concentrated and purified by silica gel chromatography (95/5 hexane /EtOAc) to give 0.555 g [4R,8-Dimethyl-2R-(4R-methyl-2-oxo-5R-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-nonyl]-carbamic acid benzyl ester.

30 2(R)-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-4(R),8-dimethyl-nonanoic acid: A procedure similar to that of (S)-2-((R)-2-Methyl-pentyl)succinic

-83-

acid t-butyl ester was utilized to provide 0.198 g 2(R)-
(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-4(R),8-dimethyl-nonanoic acid.

5 2-aminomethyl-4,8-dimethyl nonanoic acid: 2(R)-
(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-4(R),8-dimethyl-nonanoic acid (0.148 g,
0.566 mmol) was treated with hydrogen in the presence of 20% pd/C to
give 0.082 g of 2-aminomethyl-4,8-dimethyl nonanoic acid after filtration
and purification via silica gel chromatography (85/15 CH₂Cl₂/MeOH). *m/z*
216.3 (M⁺).

Example 10. 2-Aminomethyl-4,4,8-trimethyl-nonanoic acid.

2,2,6-Trimethyl-heptanoic acid methyl ester: To diisopropyl amine (1.54
mL, 11.03 mmol) in THF (22 mL) at -78 °C was added nBuLi (6.89 mL of
a 1.6 M solution in hexane). The solution was stirred for 30 min at -78 °C,
15 followed by the addition of methyl isobutyrate (0.97 mL, 8.48 mmol). The
mixture was stirred at -78 °C for 2 h, and then 1-iodo-4-methyl pentane
(1.8 g, 8.48 mmol) and DMPU (0.55 mL, 4.24 mmol) in THF (6 mL) was
added. The reaction was stirred at -78 °C and allowed to slowly reach
ambient temperature over 16 h. The reaction was quenched by the
20 addition of ammonium chloride (saturated aqueous solution), and the
mixture was extracted with EtOAc (2x10 mL). The organics were
combined, washed with water, dried (MgSO₄), filtered and concentrated.
Silica gel chromatography (99/1 hexane/EtOAc) provided 1.57 g of 2,2,6-
Trimethyl-heptanoic acid methyl ester.

25

2,2,6-Trimethyl-heptan-1-ol: 2,2,6-Trimethyl-heptanoic acid methyl ester
(1.97 g, 10.6 mmol) was taken up in toluene (65 mL) and cooled to -78
°C. DIBALH (12.7 mL of a 1 N solution in toluene) was added dropwise.
After 45 min, 1.5 mL DiBALH was added. After 2 h, the reaction was
30 quenched by the addition of 15 mL MeOH at -78 °C. The mixture was
warmed to ambient temperature, and then cooled again to -78 °C for the
addition of 10 mL 1 N HCl. The mixture was extracted with EtOAc (3x15

ab

-84-

mL). The combined organics were washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and concentrated. The residual oil was purified via silica gel chromatography (95/5 Hexane/EtOAc) to give 2,2,6-Trimethyl-heptan-1-ol (0.88 g). m/z 159 (M^+).

5

2,2,6-Trimethyl-heptanal: Pyridinium chlorochromate (PCC, 4.17 g, 19.4 mmol) was combined with neutral alumina (14.6 g) in CH_2Cl_2 and stirred at ambient temperature for 15 min. The alcohol was diluted in CH_2Cl_2 , and the mixture was stirred at ambient temperature for 2h. The solution was filtered through a pad of silica, and the solids were washed with CH_2Cl_2 . The filtrate was evaporated to give 1.05 g m/z 157 (M^+). 2,2,6-Trimethyl-heptanal which was carried on without further purification.

15

2-Cyano-4,4,8-trimethyl-non-2-enoic acid benzyl ester: To a mixture of 2,2,6-Trimethyl-heptanal (1.05 g, 6.73 mmol), piperidine (0.19 mL, 2.01 mmol) and benzyl cyanoacetate (1.29 g, 7.4 mmol) in toluene (50 mL) was added glacial acetic acid (0.72 g, 12.1 mmol). The flask was fitted with a Dean-Stark trap, and the mixture was heated at reflux for 18. The mixture was cooled, treated with dilute HCl, and the layers were separated. The organics were washed with a saturated sodium bicarbonate solution followed by brine, and dried (MgSO_4), filtered and concentrated. The residual oil was purified by silica gel chromatography (98/2 hexane/EtOAc) to give 1.3 g of 2-Cyano-4,4,8-trimethyl-non-2-enoic acid benzyl ester m/z 314 (M^+).

20

25

2-aminomethyl-4,4,8-trimethyl-nonanoic acid: 2-Cyano-4,4,8-trimethyl-non-2-enoic acid benzyl ester (1.3 g, 4.14 mmol) in THF (50 mL) was treated with hydrogen in the presence of 20% Pd/C to give a mixture of the cyano acid and the cyano methyl ester. The mixture was purified by silica gel chromatography to give 278 mg of 80105x41-1-2. The acid was then treated with hydrogen in the presence of Raney Ni in MeOH/ NH_4OH

30

d7

-85-

to give 0.16 g of 2-aminomethyl-4,4,8-trimethyl-nonanoic acid. m/z 230.3 (M+).

Example 11. 2-Aminomethyl-4-ethyl-octanoic acid.

5 A procedure similar to that of 2-Aminomethyl-4,4,8-trimethyl-nonanoic acid was utilized to prepare 2-Aminomethyl-4-ethyl-octanoic acid from 2-ethylhexanal. m/z 202.1 (M+).

Example 12. 2-Aminomethyl-4-ethyl-8-methyl-nonanoic acid.

10 A procedure similar to that of 2-Aminomethyl-4,4,8-trimethyl-nonanoic acid was utilized to prepare 2-Aminomethyl-8-methyl-nonanoic acid from 2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenyl cyclopropylcarboxylate. m/z 230.2 (M+).

Example 13. 3-Amino-2-[1-(4-methyl-pentyl)-cyclopropylmethyl]-propionic acid.

15 A procedure similar to that of 2-Aminomethyl-4,4,8-trimethyl-nonanoic acid was utilized to prepare 2-Aminomethyl-8-methyl-nonanoic acid from 2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenyl cyclopropylcarboxylate. m/z 228.2 (M+).

Example 14. 2-Aminomethyl-4-ethyl-hexanoic acid.

20 A procedure similar to 2-aminomethyl-4,8-dimethyl-nonanoic acid was used to prepare 2-aminomethyl-4-ethyl-hexanoic acid from 4-ethyl hexanoic acid. m/z 174.1.

Example 15. 3(S)-Amino-3,5-dimethyl-heptanoic acid.

2-Methyl-propane-2(S)-sulfinic acid (1,3-dimethyl-pentylidene)-amide:

25 A solution of (S)-(-)-2-methyl-2-propanesulfonamide (500 mg, 4.1 mmol), 4-methyl-2-hexanone (470 mg, 4.1 mmol), and Titanium(IV) ethoxide (1.7 mL, 8.3 mmol) was heated at reflux for 18 h. The reaction mixture was
30 poured into 20 mL brine with rapid stirring. The resulting solution was filtered through celite, and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2x20 mL). The combined organics

AB

-86-

were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated. The resultant oil was purified by silica gel chromatography (25% EtOAc in hexane) to give 575 mg of 2-Methyl-propane-2(S)-sulfinic acid (1,3-dimethyl-pentylidene)-amide as a yellow oil.

5

3,5-Dimethyl-3-(2-methyl-propane-2(S)-sulfinylamino)-heptanoic acid methyl ester: To a -78°C solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide (5.1 ml of a 1 M solution in THF) in THF (6 mL) was added methyl acetate ((0.41 mL, 5.1 mmol) dropwise. After stirring for 20 min, a solution of chlorotitanium triisopropoxide (2.5 ml, 10 mmol) in THF (3 mL) was added dropwise. After 1 hour, 2-Methyl-propane-2(S)-sulfinic acid (1,3-dimethyl-pentylidene)-amide (560 mg, 2.6 mmol) in THF (3 mL) was added dropwise at -78°C . The reaction was stirred at -78°C for 5 h, and then quenched by the addition of 10 mL ammonium chloride solution and warmed to room temperature. The mixture was diluted with 10 mL water, and filtered. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2x20 mL). The combined organics were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated. The resultant oil was purified by silica gel chromatography (30% EtOAc in hexane) to give 360 mg of 3,5-Dimethyl-3-(2-methyl-propane-2(S)-sulfinylamino)-heptanoic acid methyl ester.

10

15

20

3(S)-Amino-3,5-dimethyl-heptanoic acid: 3,5-Dimethyl-3-(2-methyl-propane-2(S)-sulfinylamino)-heptanoic acid methyl ester (360 mg, 1.2 mmol) was dissolved in 6 N HCl (2 mL) and dioxane (2 mL) and heated at 100 C for 6 h. The mixture was cooled to room temperature, diluted with water, and extracted with EtOAc (15 mL). The organics were purified by ion exchange chromatography to give 3(S)-Amino-3,5-dimethyl-heptanoic acid (270 mg) and then repurification by silica gel chromatography (70:25:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) to give 203 mg of 3(S)-Amino-3,5-dimethyl-heptanoic acid as a white solid. m/z 174 ($\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2+\text{H}$).

25

30

Example 16. 3(S)-Amino-3,5-dimethyl-nonanoic acid.

-87-

A procedure similar to that of 3(S)-Amino-3,5-dimethyl-heptanoic acid was used to prepare 3(S)-Amino-3,5-dimethyl-nonanoic acid. m/z 202.1 ($C_{11}H_{23}NO_2+H$).

5 **Example 17. 3(S)-Amino-3,5-dimethyl-octanoic acid.**

A procedure similar to that of 3(S)-Amino-3,5-dimethyl-heptanoic acid was used to prepare 3(S)-Amino-3,5-dimethyl-nonanoic acid. m/z 188.1 ($C_{10}H_{21}NO_2+H$).

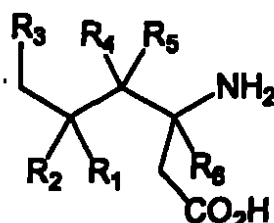
10

100

-88-

CLAIMS

1. This invention relates to compounds of the formula I



- 5 wherein R₁ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

R₂ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms; or

- 10 R₁ and R₂, together with the carbon to which they are attached, form a three to six membered cycloalkyl ring;

- 15 R₃ is (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl-(C₁-C₃)alkyl, phenyl, phenyl-(C₁-C₃)alkyl, pyridyl, pyridyl-(C₁-C₃)alkyl, phenyl-N(H)-, or pyridyl-N(H)-, wherein each of the foregoing alkyl moieties can be optionally substituted with from one to five fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and wherein said phenyl and said pyridyl and the phenyl and pyridyl moieties of said phenyl-(C₁-C₃)alkyl and said pyridyl-(C₁-C₃)alkyl, respectively, can be optionally substituted with from one to three substituents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from chloro, fluoro, amino, nitro, cyano, (C₁-C₃)alkylamino, (C₁-C₃)alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms and (C₁-C₃)alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms;
- 20

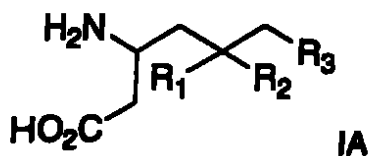
R₄ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

- 25 R₅ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms; and

R_6 is hydrogen or (C_1-C_6) alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

2. A compound according to claim 1 having the formula IA



- 5 wherein R_1 is hydrogen or (C_1-C_3) alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

R_2 is hydrogen or (C_1-C_3) alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms; and

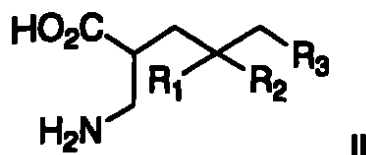
- 10 R_3 is (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl- (C_1-C_3) alkyl, phenyl, phenyl- (C_1-C_3) alkyl, pyridyl, pyridyl- (C_1-C_3) alkyl, phenyl-N(H)-, or pyridyl-N(H)-, wherein each of the foregoing alkyl moieties can be optionally substituted with from one to five fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and wherein said phenyl and said pyridyl and the phenyl and pyridyl moieties of said phenyl- (C_1-C_3) alkyl and said pyridyl- (C_1-C_3) alkyl, respectively, can be optionally substituted with
- 15 from one to three substituents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from chloro, fluoro, amino, nitro, cyano, (C_1-C_3) alkylamino, (C_1-C_3) alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms and (C_1-C_3) alkoxy optionally substituted with from
- 20 one to three fluorine atoms;

with the proviso that when R_1 is hydrogen, R_2 is not hydrogen;
or a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

3. A compound of the formula II:

102

-90-



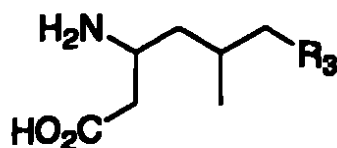
wherein R_1 is hydrogen or (C_1-C_3) alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

R_2 is hydrogen or (C_1-C_3) alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

R_3 is (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl- (C_1-C_3) alkyl, phenyl, phenyl- (C_1-C_3) alkyl, pyridyl, pyridyl- (C_1-C_3) alkyl, phenyl-N(H)-, or pyridyl-N(H)-, wherein each of the foregoing alkyl moieties can be optionally substituted with from one to five fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and wherein said phenyl and said pyridyl and the phenyl and pyridyl moieties of said phenyl- (C_1-C_3) alkyl and said pyridyl- (C_1-C_3) alkyl, respectively, can be optionally substituted with from one to three substituents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from chloro, fluoro, amino, nitro, cyano, (C_1-C_3) alkylamino, (C_1-C_3) alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms and (C_1-C_3) alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms;

with the proviso that when R_1 is hydrogen, R_2 is not hydrogen; or a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

4. A compound according to claim 2 having the formula IA-1



IA-1

wherein R_3 is (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl- (C_1-C_3) alkyl, phenyl, phenyl- (C_1-C_3) alkyl, pyridyl, pyridyl- (C_1-C_3) alkyl, phenyl-

103

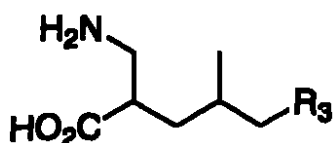
-91-

N(H)-, or pyridyl-N(H)-, wherein each of the foregoing alkyl moieties can be optionally substituted with from one to five fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and wherein said phenyl and said pyridyl and the phenyl and pyridyl moieties of said phenyl-(C₁-C₃)alkyl and

5 said pyridyl-(C₁-C₃)alkyl, respectively, can be optionally substituted with from one to three substituents, preferably with from zero to two substituents, selected from chloro, fluoro, amino, nitro, cyano, (C₁-C₃)alkylamino, (C₁-C₃)alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms and (C₁-C₃)alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms;

or a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

5. A compound according to claim 3 having the formula IIA



IIA

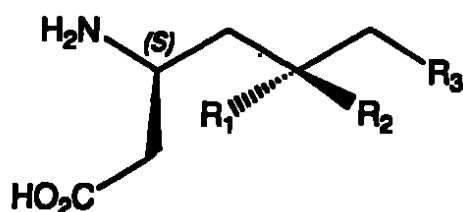
15 wherein R₃ is (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl-(C₁-C₃)alkyl, phenyl, phenyl-(C₁-C₃)alkyl, pyridyl, pyridyl-(C₁-C₃)alkyl, phenyl-N(H)-, or pyridyl-N(H)-, wherein each of the foregoing alkyl moieties can be optionally substituted with from one to five fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and wherein said phenyl and said

20 pyridyl and the phenyl and pyridyl moieties of said phenyl-(C₁-C₃)alkyl and said pyridyl-(C₁-C₃)alkyl, respectively, can be optionally substituted with from one to three substituents, preferably with from zero to two substituents, selected from chloro, fluoro, amino, nitro, cyano, (C₁-C₃)alkylamino, (C₁-C₃)alkyl optionally substituted with from one to three

25 fluorine atoms and (C₁-C₃)alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms;

or a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

6. A compound according to claim 2 having the formula IA-2.



1A-2

wherein R₁ is hydrogen or (C₁-C₃)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms:

R₂ is hydrogen or (C₁-C₃)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms; and

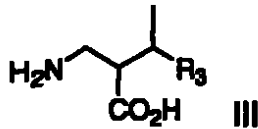
R₃ is (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl-(C₁-C₃)alkyl, phenyl, phenyl-(C₁-C₃)alkyl, pyridyl, pyridyl-(C₁-C₃)alkyl, phenyl-N(H)-, or pyridyl-N(H)-, wherein each of the foregoing alkyl moieties can be optionally substituted with from one to five fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and wherein said phenyl and said pyridyl and the phenyl and pyridyl moieties of said phenyl-(C₁-C₃)alkyl and

said pyridyl-(C₁-C₃)alkyl, respectively, can be optionally substituted with from one to three substituents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from chloro, fluoro, amino, nitro, cyano, (C₁-C₃)alkylamino, (C₁-C₃)alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms and (C₁-C₃)alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms:

with the proviso that when R_1 is hydrogen, R_2 is not hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

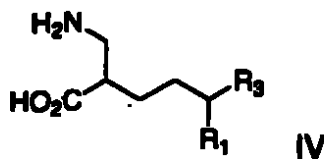
7. A compound of the formula III



wherein R_3 is wherein R_3 is (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl- (C_1-C_3) alkyl, phenyl, phenyl- (C_1-C_3) alkyl, pyridyl, pyridyl- (C_1-C_3) alkyl, phenyl-N(H)-, or pyridyl-N(H)-, wherein each of the foregoing alkyl moieties can be optionally substituted with from one to five fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and wherein said phenyl and said pyridyl and the phenyl and pyridyl moieties of said phenyl- (C_1-C_3) alkyl and said pyridyl- (C_1-C_3) alkyl, respectively, can be optionally substituted with from one to three substituents, preferably with from zero to two substituents, selected from chloro, fluoro, amino, nitro, cyano, (C_1-C_3) alkylamino, (C_1-C_3) alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms and (C_1-C_3) alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A compound of the formula IV



wherein R_1 is hydrogen or (C_1-C_6) alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms; and

R_3 is wherein R_3 is (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl- (C_1-C_3) alkyl, phenyl, phenyl- (C_1-C_3) alkyl, pyridyl, pyridyl- (C_1-C_3) alkyl, phenyl-N(H)-, or pyridyl-N(H)-, wherein each of the foregoing alkyl moieties can be optionally substituted with from one to five fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and wherein said phenyl and said pyridyl and the phenyl and pyridyl moieties of said phenyl- (C_1-C_3) alkyl and said pyridyl- (C_1-C_3) alkyl, respectively, can be optionally substituted with from one to three substituents, preferably with from zero

406

-84-

to two substituents, selected from chloro, fluoro, amino, nitro, cyano, (C₁-C₃)alkylamino, (C₁-C₃)alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms and (C₁-C₃)alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms;

5 or a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

9. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1 through 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

10 10. A method of treating a disorder or condition selected from, faintness attacks, fibromyalgia, hypokinesia, cranial disorders, hot flashes, essential tremor, chemical dependencies and addictions, (e.g., dependencies on or addictions to alcohol, amphetamines (or amphetamine-like substances) caffeine, cannabis, cocaine, heroin, 15 hallucinogens, tobacco, inhalants and aerosol propellants, nicotine, opioids, phenylglycidine derivatives, sedatives, hypnotics, benzodiazepines and other anxiolytics), and withdrawal symptoms associated with such dependencies or addictions, addictive behaviors such as gambling; migraine, spasticity, arthritis, irritable bowel syndrome (IBS), 20 chronic pain, acute pain, neuropathic pain, vascular headache, sinus headache, inflammatory disorders (e.g., rheumatoid arthritis, osteoarthritis, psoriasis) diuresis, premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, tinnitus, and gastric damage in a mammal, including a human, comprising administering to a mammal in need of such treatment 25 a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1 - 8 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30 11. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of delirium, dementia, and amnesic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, senile dementia,

107

-95-

dementia of the Alzheimer's type, memory disorder, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple aetiologies; movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, PALSYS and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremour; Down's syndrome; demyelinating diseases such as multiple sclerosis (MS) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS), peripheral neuropathy, for example diabetic and chemotherapy-induced-neuropathy, and postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, segmental or intercostal neuralgia and other neuralgias; and cerebral vascular disorders due to acute or chronic cerebrovascular damage such as cerebral infarction, subarachnoid haemorrhage or cerebral oedema in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to any of claims 1 – 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

12. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of sleep disorders (e.g., insomnia, drug-associated sleeplessness, REM sleep disorders, hypersomnia, narcolepsy, sleep-wake cycle disorders, sleep apnea syndromes, parasomnias, and sleep disorders associated with shift work and irregular work hours) a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to any of claims 1 – 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

NOB

-96-

13. A method of treating a disorder or condition selected from mood disorders, such as depression, or more particularly, depressive disorders, for example, single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurosis and neurotic depression, melancholic depression, including anorexia, weight loss, insomnia, early morning waking and psychomotor retardation, atypical depression (or reactive depression), including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder and pediatric depression; or bipolar disorders or manic depression, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder, conduct disorder and disruptive behavior disorder; anxiety disorders, such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social phobia, obsessive-compulsive disorder, stress disorders, including post-traumatic stress disorder and acute stress disorder, and generalized anxiety disorders; borderline personality disorder; schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder, mood disorders associated with schizophrenia; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to any of claims 1 – 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

14. A compound or salt selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts:

109

-97-

3-Amino-5-methyl-octanoic acid;

3-Amino-5-methyl-nonanoic acid;

(3S,5R)-3-Amino-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid;

5 (3S,5R)-3-Amino-5-methyl-nonanoic acid;

3-Amino-7-cyclopentyl-5-methyl-heptanoic acid;

3-Amino-7-cyclohexyl-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Amino-7-cyclopentyl-5-methyl-heptanoic acid;

(3S,5R)-3-Amino-7-cyclohexyl-5-methyl-heptanoic acid;

10 3-Amino-5-methyl-7-phenyl-heptanoic acid;

3-Amino-5-methyl-7-(2,4-difluoro-phenyl)-heptanoic acid;

3-Amino-8-(2,3-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

3-Amino-8-(2,4-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;

2-Aminomethyl-4-methyl-heptanoic acid;

15 (2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-heptanoic acid

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-heptanoic acid;

2-Aminomethyl-3-[1-4-methyl-pentyl]-cyclopropyl]-propionic acid;

2-Aminomethyl-4-ethyl-8-methyl-nonanoic acid;

2-Aminomethyl-3-(1-methyl-cyclopropyl)-propionic acid;

20 2-Aminomethyl-4,4-dimethyl-8-methyl-nonanoic acid;

2-Aminomethyl-4-cyclohexyl-3-methyl-butyric acid; and

2-Aminomethyl-4,6-dimethyl-heptanoic acid.

110

PC25053A

AMINOÁCIDOS CON AFINIDAD POR LA PROTEÍNA $\alpha 2\delta$

Antecedentes de la Invención

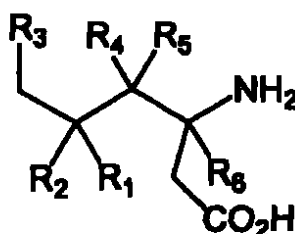
5

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

10

Sumario de la Invención

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula I



15 en la que R₁ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor;

R₂ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor; o

20

R₁ y R₂, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de tres a seis miembros;

9/11

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

15 R₄ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a
cinco átomos de flúor;

R₅ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a
cinco átomos de flúor; y

20

R₆ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

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

- 5 Ácido 3-amino-5,8-dimetilnonanoico;
- ácido 3-amino-5,5,7-trimetiloctanoico;
- ácido 3-amino-5,5,8-trimetilnonanoico;
- 10 ácido 3-amino-5,5,6-trimetilheptanoico;
- ácido (3S,5S)-3-amino-5,8-dimetilnonanoico;
- ácido (3S,5R)-3-amino-5,8-dimetilnonanoico;
- 15 ácido (3S)-3-amino-5,5,6-trimetilheptanoico;
- ácido (3S)-3-amino-5,5,7-trimetiloctanoico;
- 20 ácido (3S)-3-amino-5,5,8-trimetilnonanoico; y
- ácido (3S)-3-amino-5,5,9-trimetildecanoico.

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

- Ácido 3-amino-6-ciclobutil-5-metilhexanoico;
- ácido 3-amino7-ciclopropil-5-metilheptanoico;
- 5 ácido 3-amino-7-ciclobutil-5-metilheptanoico;
- ácido 3-amino-7-ciclopentil-5-metilheptanoico;
- 10 ácido 3-amino-7-ciclohexil-5-metilheptanoico;
- ácido 3-amino-8-ciclopropil-5-metiloctanoico;
- ácido 3-amino-8-ciclobutil-5-metiloctanoico;
- 15 ácido 3-amino-8-ciclopentil-5-metiloctanoico;
- ácido 3-amino-8-ciclohexil-5-metiloctanoico;
- 20 ácido 3-amino-6-ciclopropil-5,5-dimetilhexanoico;
- ácido 3-amino-6-ciclobutil-5,5-dimetilhexanoico;
- ácido 3-amino-6-ciclopentil-5,5-dimetilhexanoico;
- 25

114

ácido 3-amino-6-ciclohexil-5,5-dimetilhexanoico;

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

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

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

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

10

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-6-ciclobutil-5-metilhexanoico;

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

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

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

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

20

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

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

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

- ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-ciclohexil-5-metiloctanoico;
- 5 ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-6-ciclobutil-5-metilhexanoico;
- ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-7-ciclopropil-5-metilheptanoico;
- ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-7-ciclobutil-5-metilheptanoico;
- 10 ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-7-ciclopentil-5-metilheptanoico;
- ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-7-ciclohexil-5-metilheptanoico;
- ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-ciclopropil-5-metiloctanoico;
- 15 ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-ciclobutil-5-metiloctanoico;
- ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-ciclopentil-5-metiloctanoico;
- 20 ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-ciclohexil-5-metiloctanoico;
- ácido (3*S*)-3-amino-6-ciclopropil-5,5-dimetilhexanoico;
- ácido (3*S*)-3-amino-6-ciclobutil-5,5-dimetilhexanoico;
- 25

ácido (3S)-3-amino-6-ciclopentil-5,5-dimetilhexanoico;

ácido (3S)-3-amino-6-ciclohexil-5,5-dimetilhexanoico;

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

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

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

10

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

Otras realizaciones preferidas de esta invención incluyen los siguientes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables:

15

Ácido 3-amino-5-metilheptanoico;

ácido 3-amino-5-metiloctanoico;

20

ácido 3-amino-5-metilnonanoico;

ácido 3-amino-5,5-dimetilnonanoico;

ácido 3-amino-5,5-dimetildecanoico; y

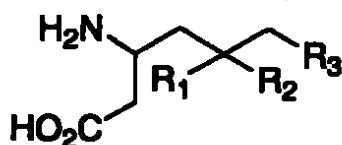
25

117

ácido (3S)-3-amino-5,5-dimetilnonanoico; y

ácido (3S)-3-amino-5,5-dimetildecanoico.

5 Esta invención se refiere también a compuestos de fórmula IA



IA

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

10

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

R₁ y R₂, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo
15 cicloalquilo de tres a seis miembros;

R₃ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)alquilo (C₁-C₃), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃), piridilo, piridilalquilo (C₁-C₃), fenil-N(H)- o piridil-N(H)-, en las que cada uno de los restos alquilo anteriores puede estar
20 opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y en las que el citado fenilo y el citado piridilo y los restos fenilo y piridilo del citado fenilalquilo (C₁-C₃) y el citado piridilalquilo (C₁-C₃), respectivamente, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes

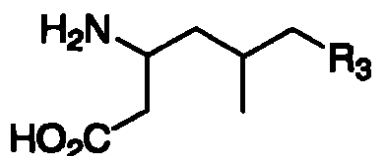
MS

independientemente seleccionados de cloro, fluoro, amino, nitro, ciano, alquil (C₁-C₃)amino, alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor;

5

con la condición de que cuando R₁ es hidrógeno, R₂ no sea hidrógeno; y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Esta invención se refiere también a compuestos de fórmula IA-1



10

IA-1

en la que R₃ se define como para la fórmula I anterior, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

15

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

Ácido 3-amino-5-metil-8-fenilaminooctanoico;

20

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

ácido 3-amino-5-metil-6-fenilaminohexanoico;

Ad

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

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-7-fenilaminoheptanoico;

5 ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-6-fenilaminohexanoico;

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

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

10

ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-5-metil-6-fenilaminohexanoico;

ácido 3-amino-5-metil-8-feniloctanoico;

15

ácido 3-amino-8-(2-fluorofenil)-5-metiloctanoico;

ácido 3-amino-8-(3-fluorofenil)-5-metiloctanoico;

ácido 3-amino-8-(4-fluorofenil)-5-metiloctanoico;

20

ácido 3-amino-8-(2-trifluorofenil)-5-metiloctanoico;

ácido 3-amino-8-(3-trifluorofenil)-5-metiloctanoico;

25

ácido 3-amino-8-(4-trifluorofenil)-5-metiloctanoico;

120

ácido 3-amino-5-metil-8-*o*-toliloctanoico;

ácido 3-amino-5-metil-8-*m*-toliloctanoico;

5

ácido 3-amino-5-metil-8-*p*-toliloctanoico;

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

10

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

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

ácido 3-amino-8-(2,6-difluorofenil)-5-metiloctanoico;

15

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

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

20

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-(2-fluorofenil)-5-metiloctanoico;

ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-(2-fluorofenil)-5-metiloctanoico;

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

25

121

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

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-(4-fluorofenil)-5-metiloctanoico;

5 ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-(4-fluorofenil)-5-metiloctanoico;

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-(2-trifluorofenil)-5-metiloctanoico;

ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-(2-trifluorofenil)-5-metiloctanoico;

10

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

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

15 ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-(4-trifluorofenil)-5-metiloctanoico;

ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-(4-trifluorofenil)-5-metiloctanoico;

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-8-*o*-toliloctanoico;

20

ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-5-metil-8-*o*-toliloctanoico;

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-8-*m*-toliloctanoico;

25 ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-5-metil-8-*m*-toliloctanoico;

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-8-*p*-toliloctanoico;

ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-5-metil-8-*p*-toliloctanoico;

5

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-(2,3-difluorofenil)-5-metiloctanoico;

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

10

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-(2,4-difluorofenil)-5-metiloctanoico;

ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-(2,4-difluorofenil)-5-metiloctanoico;

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-(2,5-difluorofenil)-5-metiloctanoico;

15

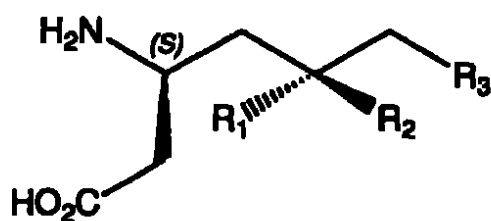
ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-(2,5-difluorofenil)-5-metiloctanoico;

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-8-(2,6-difluorofenil)-5-metiloctanoico; y

20

ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-8-(2,6-difluorofenil)-5-metiloctanoico.

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



IA-2

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

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

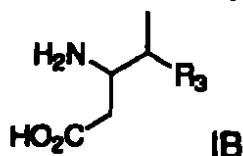
10 Son ejemplos de realizaciones específicas de esta invención los siguientes compuestos de fórmula IA-2 y sus sales farmacéuticamente aceptables:

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

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

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

Esta invención se refiere también a compuestos de fórmula IB



124

y a sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R_3 se define como anteriormente y en los que los citados compuestos se seleccionan de los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

- 5 **Ácido 3-amino-4,5-dimetilhexanoico;**
- ácido 3-amino-4,6-dimetilheptanoico;**
- ácido 3-amino-4,7-dimetiloctanoico;**
- 10 **ácido 3-amino-4,8-dimetilnonanoico;**
- ácido 3-amino-4,9-dimetildecanoico;**
- 15 **ácido 3-amino-4-ciclopropilpentanoico;**
- ácido 3-amino-4-ciclobutilpentanoico;**
- ácido 3-amino-4-ciclopentilpentanoico;**
- 20 **ácido 3-amino-4-ciclohexilpentanoico;**
- ácido 3-amino-5-ciclopropil-4-metilpentanoico;**
- 25 **ácido 3-amino-5-ciclobutil-4-metilpentanoico;**

127

- ácido 3-amino-5-ciclopentil-4-metilpentanoico;
- 5 ácido 3-amino-5-ciclohexil-4-metilpentanoico;
- ácido 3-amino-6-ciclopropil-4-metilhexanoico;
- ácido 3-amino-6-ciclobutil-4-metilhexanoico;
- 10 ácido 3-amino-6-ciclopentil-4-metilhexanoico;
- ácido 3-amino-6-ciclohexil-4-metilhexanoico;
- ácido 3-amino-7-ciclopropil-4-metilheptanoico;
- 15 ácido 3-amino-7-ciclobutil-4-metilheptanoico;
- ácido 3-amino-7-ciclopentil-4-metilheptanoico;
- 20 ácido 3-amino-7-ciclohexil-4-metilheptanoico;
- ácido 3-amino-8-ciclopropil-4-metiloctanoico;
- ácido 3-amino-8-ciclobutil-4-metiloctanoico;
- 25

- ácido 3-amino-8-ciclopentil-4-metiloctanoico;
- ácido 3-amino-8-ciclohexil-4-metiloctanoico;
- 5 ácido 3-amino-9-ciclopropil-4-metilnonanoico;
- ácido 3-amino-9-ciclobutil-4-metilnonanoico;
- ácido 3-amino-9-ciclopentil-4-metilnonanoico;
- 10 ácido 3-amino-9-ciclohexil-4-metilnonanoico;
- ácido 3-amino-4-metiloctanoico;
- 15 ácido 3-amino-4-metilnonanoico;
- ácido 3-amino-4-metildecanoico;
- ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-4,5-dimetilhexanoico;
- 20 ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-4,6-dimetilheptanoico;
- ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-4,7-dimetiloctanoico;
- 25 ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-4,8-dimetilnonanoico;

127

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-4,9-dimetildecanoico;

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-4-ciclopropilpentanoico;

5

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-4-ciclobutilpentanoico;

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-4-ciclopentilpentanoico;

10

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-4-ciclohexilpentanoico;

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-5-ciclopropil-4-metilpentanoico;

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-5-ciclobutil-4-metilpentanoico;

15

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-5-ciclopentil-4-metilpentanoico;

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-5-ciclohexil-4-metilpentanoico;

20

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-6-ciclopropil-4-metilhexanoico;

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-6-ciclobutil-4-metilhexanoico;

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-6-ciclopentil-4-metilhexanoico;

25

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-6-ciclohexil-4-metilhexanoico;

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-7-ciclopropil-4-metilheptanoico;

5 ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-7-ciclobutil-4-metilheptanoico;

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-7-ciclopentil-4-metilheptanoico;

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-7-ciclohexil-4-metilheptanoico;

10

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-8-ciclopropil-4-metiloctanoico;

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-8-ciclobutil-4-metiloctanoico;

15 ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-8-ciclopentil-4-metiloctanoico;

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-8-ciclohexil-4-metiloctanoico;

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-9-ciclopropil-4-metilnonanoico;

20

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-9-ciclobutil-4-metilnonanoico;

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-9-ciclopentil-4-metilnonanoico;

25 ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-9-ciclohexil-4-metilnonanoico;

429

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-4-metiloctanoico;

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-4-metilnonanoico;

5

ácido (3*R*,4*R*)-3-amino-4-metildecanoico;

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-4,5-dimetilhexanoico;

10

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-4,6-dimetilheptanoico;

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-4,7-dimetilnonanoico;

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-4,8-dimetilheptanoico;

15

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-4,9-dimetildecanoico;

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-4-ciclopropilpentanoico;

20

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-4-ciclobutilpentanoico;

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-4-ciclopentilpentanoico;

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-4-ciclohexilpentanoico;

25

20

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-5-ciclopropil-4-metilpentanoico;

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-5-ciclobutil-4-metilpentanoico;

5 ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-5-ciclopentil-4-metilpentanoico;

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-5-ciclohexil-4-metilpentanoico;

10

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-6-ciclopropil-4-metilhexanoico;

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-6-ciclobutil-4-metilhexanoico;

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-6-ciclopentil-4-metilhexanoico;

15

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-6-ciclohexil-4-metilhexanoico;

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-7-ciclopropil-4-metilheptanoico;

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-7-ciclobutil-4-metilheptanoico;

20

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-7-ciclopentil-4-metilheptanoico;

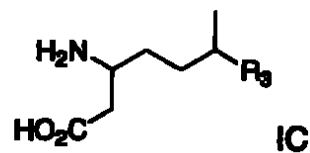
ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-7-ciclohexil-4-metilheptanoico;

25

ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-8-ciclopropil-4-metiloctanoico;

- ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-8-ciclobutil-4-metiloctanoico;
- ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-8-ciclopentil-4-metiloctanoico;
- 5 ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-8-ciclohexil-4-metiloctanoico;
- ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-9-ciclopropil-4-metilnonanoico;
- 10 ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-9-ciclobutil-4-metilnonanoico;
- ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-9-ciclopentil-4-metilnonanoico;
- ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-9-ciclohexil-4-metilnonanoico;
- 15 ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-4-metiloctanoico;
- ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-4-metilnonanoico; y
- 20 ácido (3*R*,4*S*)-3-amino-4-metildecanoico.

Esta invención se refiere también a los compuestos de fórmula IC



y a sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R_3 se define como anteriormente y en los que los citados compuestos se seleccionan de los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

- 5 **Ácido 3-amino-6-metildecanoico;**
- ácido 3-amino-6-ciclopropilheptanoico;**
- ácido 3-amino-6-ciclobutilheptanoico;**
- 10 **ácido 3-amino-6-ciclopentilheptanoico;**
- ácido 3-amino-6-ciclohexilheptanoico;**
- 15 **ácido 3-amino-7-ciclopropil-6-metilheptanoico;**
- ácido 3-amino-7-ciclobutil-6-metilheptanoico;**
- ácido 3-amino-7-ciclopentil-6-metilheptanoico;**
- 20 **ácido 3-amino-7-ciclohexil-6-metilheptanoico;**
- ácido 3-amino-8-ciclopropil-6-metiloctanoico;**
- 25 **ácido 3-amino-8-ciclobutil-6-metiloctanoico;**

- ácido 3-amino-8-ciclopentil-6-metiloctanoico;
- ácido 3-amino-8-ciclohexil-6-metiloctanoico;
- 5 ácido 3-amino-9-ciclopropil-6-metilnonanoico;
- ácido 3-amino-9-ciclobutil-6-metilnonanoico;
- 10 ácido 3-amino-9-ciclopentil-6-metilnonanoico;
- ácido 3-amino-9-ciclohexil-6-metilnonanoico;
- ácido 3-amino-10-ciclopropil-6-metildecanoico;
- 15 ácido 3-amino-10-ciclobutil-6-metildecanoico;
- ácido 3-amino-10-ciclopentil-6-metildecanoico;
- 20 ácido 3-amino-10-ciclohexil-6-metildecanoico;
- ácido 3-amino-6-isopropilheptanoico;
- ácido 3-amino-6,8-dimetilnonanoico;
- 25

ácido 3-amino-6,9-dimetildecanoico;

ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-6-metildecanoico;

5 ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-6-ciclopropilheptanoico;

ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-6-ciclobutilheptanoico;

ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-6-ciclopentilheptanoico;

10

ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-6-ciclohexilheptanoico;

ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-7-ciclopropil-6-metilheptanoico;

15 ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-7-ciclobutil-6-metilheptanoico;

ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-7-ciclopentil-6-metilheptanoico;

ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-7-ciclohexil-6-metilheptanoico;

20

ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-8-ciclopropil-6-metiloctanoico;

ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-8-ciclobutil-6-metiloctanoico;

25 ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-8-ciclopentil-6-metiloctanoico;

135

- ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-8-ciclohexil-6-metiloctanoico;
- 5 ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-9-ciclopropil-6-metilnonanoico;
- ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-9-ciclobutil-6-metilnonanoico;
- ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-9-ciclopentil-6-metilnonanoico;
- 10 ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-9-ciclohexil-6-metilnonanoico;
- ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-10-ciclopropil-6-metildecanoico;
- ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-10-ciclobutil-6-metildecanoico;
- 15 ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-10-ciclopentil-6-metildecanoico;
- ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-10-ciclohexil-6-metildecanoico;
- 20 ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-6-isopropilheptanoico;
- ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-6,8-dimetilnonanoico;
- ácido (3*S*,6*R*)-3-amino-6,9-dimetildecanoico;
- 25

ácido (3S,6S)-3-amino-6-metiloctanoico;

ácido (3S,6S)-3-amino-6-metilnonanoico;

5 ácido (3S,6S)-3-amino-6-metildecanoico;

ácido (3S,6S)-3-amino-6-ciclopropilheptanoico;

ácido (3S,6S)-3-amino-6-ciclobutilheptanoico;

10

ácido (3S,6S)-3-amino-6-ciclopentilheptanoico;

ácido (3S,6S)-3-amino-6-ciclohexilheptanoico;

15 ácido (3S,6S)-3-amino-7-ciclopropil-6-metilheptanoico;

ácido (3S,6S)-3-amino-7-ciclobutil-6-metilheptanoico;

ácido (3S,6S)-3-amino-7-ciclopentil-6-metilheptanoico;

20

ácido (3S,6S)-3-amino-7-ciclohexil-6-metilheptanoico;

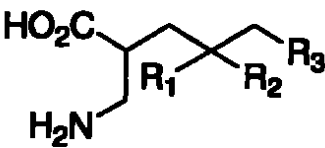
ácido (3S,6S)-3-amino-8-ciclopropil-6-metiloctanoico;

25 ácido (3S,6S)-3-amino-8-ciclobutil-6-metiloctanoico;

- ácido (3S,6S)-3-amino-8-ciclopentil-6-metiloctanoico;
- ácido (3S,6S)-3-amino-8-ciclohexil-6-metiloctanoico;
- 5 ácido (3S,6S)-3-amino-9-ciclopropil-6-metilnonanoico;
- ácido (3S,6S)-3-amino-9-ciclobutil-6-metilnonanoico;
- 10 ácido (3S,6S)-3-amino-9-ciclopentil-6-metilnonanoico;
- ácido (3S,6S)-3-amino-9-ciclohexil-6-metilnonanoico;
- ácido (3S,6S)-3-amino-10-ciclopropil-6-metildecanoico;
- 15 ácido (3S,6S)-3-amino-10-ciclobutil-6-metildecanoico;
- ácido (3S,6S)-3-amino-10-ciclopentil-6-metildecanoico;
- 20 ácido (3S,6S)-3-amino-10-ciclohexil-6-metildecanoico;
- ácido (3S,6S)-3-amino-6-isopropilheptanoico;
- ácido (3S,6S)-3-amino-6,8-dimetilnonanoico, y

ácido (3S,6S)-3-amino-6,9-dimetildecanoico.

Esta invención se refiere también a compuestos de fórmula II:



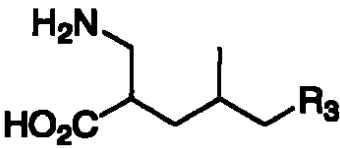
5

II

en la que R₁, R₂ y R₃ se definen como para la fórmula I anterior, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

10 Son ejemplos de realizaciones específicas de esta invención el siguiente compuesto de fórmula IV y sus sales farmacéuticamente aceptables: ácido 2-aminometil-4-propilheptanoico.

Esta invención se refiere también a compuestos de fórmula IIA



15

IIA

en la que R₃ se define como para la fórmula I anterior, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

20 Otras realizaciones específicas de esta invención incluyen los siguientes compuestos de fórmula IIA y sus sales farmacéuticamente aceptables:

Ácido 2-aminometil-4-metil-7-fenilheptanoico;

139

ácido 2-aminometil-4-metil-6-fenilhexanoico;

ácido 2-aminometil-7-(4-fluorofenil)-4-metilheptanoico;

5

ácido 2-aminometil-7-(3-fluorofenil)-4-metilheptanoico;

ácido 2-aminometil-7-(2-fluorofenil)-4-metilheptanoico;

10

ácido 2-aminometil-7-(2,4-difluorofenil)-4-metilheptanoico;

ácido 2-aminometil-7-(3,4-difluorofenil)-4-metilheptanoico;

ácido 2-aminometil-4-metil-7-(2-trifluorometilfenil)heptanoico;

15

ácido 2-aminometil-4-metil-7-(3-trifluorometilfenil)heptanoico;

ácido 2-aminometil-4-metil-7-(4-trifluorometilfenil)heptanoico;

20

ácido 2-aminometil-4-metil-6-fenilaminohexanoico;

ácido 2-aminometil-4-metil-7-fenilaminoheptanoico;

ácido 2-aminometil-4-metil-8-fenilaminooctanoico;

25

140

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-4-metil-7-fenilheptanoico;

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-4-metil-6-fenilhexanoico;

5 ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-7-(4-fluorofenil)-4-metilheptanoico;

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-7-(3-fluorofenil)-4-metilheptanoico;

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-7-(2-fluorofenil)-4-metilheptanoico;

10

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-7-(2,4-difluorofenil)-4-metilheptanoico;

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-7-(3,4-difluorofenil)-4-metilheptanoico;

15 ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-4-metil-7-(2-trifluorometilfenil)heptanoico;

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-4-metil-7-(3-trifluorometilfenil)heptanoico;

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-4-metil-7-(4-trifluorometilfenil)heptanoico;

20

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-4-metil-6-fenilaminohexanoico;

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-4-metil-7-fenilaminoheptanoico;

25 ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-4-metil-8-fenilaminooctanoico;

21

- ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-4-metil-7-fenilheptanoico;
- 5 ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-4-metil-6-fenilhexanoico;
- ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-7-(4-fluorofenil)-4-metilheptanoico;
- ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-7-(3-fluorofenil)-4-metilheptanoico;
- 10 ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-7-(2-fluorofenil)-4-metilheptanoico;
- ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-7-(2,4-difluorofenil)-4-metilheptanoico;
- ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-7-(3,4-difluorofenil)-4-metilheptanoico;
- 15 ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-4-metil-7-(2-trifluorometilfenil)heptanoico;
- ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-4-metil-7-(3-trifluorometilfenil)heptanoico;
- 20 ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-4-metil-7-(4-trifluorometilfenil)heptanoico;
- ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-4-metil-6-fenilaminoxanoico;
- ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-4-metil-7-fenilaminoxanoico;
- 25

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-4-metil-8-fenilaminooctanoico;

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-6-ciclohexil-4-etilhexanoico;

5 ácido 2-aminometil-3-(1-metilciclopropil)propiónico;

ácido 2-aminometil-3-(1-etilciclopropil)propiónico;

ácido 2-aminometil-3-(1-propilciclopropil)propiónico;

10

ácido 2-aminometil-3-(1-isopropilciclopropil)propiónico;

ácido 2-aminometil-3-(1-butilciclopropil)propiónico;

15 ácido 2-aminometil-3-(1-isobutilciclopropil)propiónico;

ácido 2-aminometil-3-[1-(4-metilpentil)ciclopropil]propiónico;

ácido 2-aminometil-3-(1-metilciclobutil)propiónico;

20

ácido 2-aminometil-3-(1-etilciclobutil)propiónico;

ácido 2-aminometil-3-(1-propilciclobutil)propiónico;

25 ácido 2-aminometil-3-(1-metilciclopentil)propiónico;

13

- ácido 2-aminometil-3-(1-etilciclopentil)propiónico;
- 5 ácido 2-aminometil-3-(1-propilciclopentil)propiónico;
- ácido 2-aminometil-3-(1-metilciclohexil)propiónico;
- ácido 2-aminometil-3-(1-etilciclohexil)propiónico;
- 10 ácido 2-aminometil-3-(1-propilciclohexil)propiónico;
- ácido 2-aminometil-4-etilhexanoico;
- ácido 2-aminometil-4-etil-5-metilhexanoico;
- 15 ácido 2-aminometil-4-etilheptanoico;
- ácido 2-aminometil-4-etil-6-metilheptanoico;
- 20 ácido 2-aminometil-4-etil-octanoico;
- ácido 2-aminometil-4-etil-7-metiloctanoico;
- ácido 2-aminometil-4-etil-nonanoico;
- 25

244

ácido 2-aminometil-4-etil-8-metilnonanoico;

ácido 2-aminometil-4,4-dimetilheptanoico;

5 ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetilnonanoico;

ácido 2-aminometil-5-etilheptanoico;

ácido 2-aminometil-5-etil-6-metilheptanoico;

10

ácido 2-aminometil-7-ciclopropil-5-etilheptanoico;

ácido 2-aminometil-7-ciclobutil-5-etilheptanoico;

15

ácido 2-aminometil-7-ciclopentil-5-etilheptanoico;

ácido 2-aminometil-7-ciclohexil-5-etilheptanoico;

ácido 2-aminometil-5-etiloctanoico;

20

ácido 2-aminometil-5-etil-7-metiloctanoico;

ácido 2-aminometil-5-etilnonanoico;

25

ácido 2-aminometil-5-etil-8-metilnonanoico;

126

ácido 2-aminometil-4-ciclopropilbutírico;

ácido 2-aminometil-4-(1-metilciclopropil)butírico;

5

ácido 2-aminometil-4-(1-etilciclopropil)butírico;

ácido 2-aminometil-4-ciclobutilbutírico;

10

ácido 2-aminometil-4-(1-metilciclobutil)butírico;

ácido 2-aminometil-4-(1-etilciclobutil)butírico;

ácido 2-aminometil-4-ciclopentilbutírico;

15

ácido 2-aminometil-4-(1-metilciclopentil)butírico;

ácido 2-aminometil-4-(1-etilciclopentil)butírico;

20

ácido 2-aminometil-4-ciclohexilbutírico;

ácido 2-aminometil-4-(1-metilciclohexil)butírico;

ácido 2-aminometil-4-(1-etilciclohexil)butírico;

25

16

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-6-ciclopentil-4-etilhexanoico;

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-6-ciclobutil-4-etilhexanoico; y

5 ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-6-ciclopropil-4-etilhexanoico.

Otras realizaciones específicas de esta invención incluyen los siguientes compuestos de fórmula IIA y sus sales farmacéuticamente aceptables:

10 Ácido 2-aminometil-4-metilhexanoico;

ácido 2-aminometil-4-metilheptanoico;

ácido 2-aminometil-4-metiloctanoico;

15 ácido 2-aminometil-4-metilnonanoico;

ácido 2-aminometil-4-metildecanoico;

20 ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-4-metilhexanoico;

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-4-metilheptanoico;

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-4-metiloctanoico;

25

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-4-metilnonanoico;

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-4-metildecanoico;

5 ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-4-metilhexanoico;

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-4-metilheptanoico;

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-4-metiloctanoico;

10

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-4-metilnonanoico;

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-4-metildecanoico;

15

ácido 2-aminometil-5-ciclopropil-4-metilpentanoico;

ácido 2-aminometil-5-ciclobutil-4-metilpentanoico;

ácido 2-aminometil-5-ciclopentil-4-metilpentanoico;

20

ácido 2-aminometil-5-ciclohexil-4-metilpentanoico;

ácido 2-aminometil-6-ciclopropil-4-metilhexanoico;

25

ácido 2-aminometil-6-ciclobutil-4-metilhexanoico;

- ácido 2-aminometil-6-ciclopentil-4-metilhexanoico;
- 5 ácido 2-aminometil-6-ciclohexil-4-metilhexanoico;
- ácido 2-aminometil-7-ciclopropil-4-metilheptanoico;
- ácido 2-aminometil-7-ciclobutil-4-metilheptanoico;
- 10 ácido 2-aminometil-7-ciclopentil-4-metilheptanoico;
- ácido 2-aminometil-7-ciclohexil-4-metilheptanoico;
- ácido 2-aminometil-8-ciclopropil-4-metiloctanoico;
- 15 ácido 2-aminometil-8-ciclobutil-4-metiloctanoico;
- ácido 2-aminometil-8-ciclopentil-4-metiloctanoico;
- 20 ácido 2-aminometil-8-ciclohexil-4-metiloctanoico;
- ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-5-ciclopropil-4-metilpentanoico;
- ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-5-ciclobutil-4-metilpentanoico;
- 25

Handwritten signature or mark.

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-5-ciclopentil-4-metilpentanoico;

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-5-ciclohexil-4-metilpentanoico;

5 ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-6-ciclopropil-4-metilhexanoico;

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-6-ciclobutil-4-metilhexanoico;

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-6-ciclopentil-4-metilhexanoico;

10

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-6-ciclohexil-4-metilhexanoico;

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-7-ciclopropil-4-metilheptanoico;

15 ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-7-ciclobutil-4-metilheptanoico;

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-7-ciclopentil-4-metilheptanoico;

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-7-ciclohexil-4-metilheptanoico;

20

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-8-ciclopropil-4-metiloctanoico;

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-8-ciclobutil-4-metiloctanoico;

25 ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-8-ciclopentil-4-metiloctanoico;

(50)

- ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-8-ciclohexil-4-metiloctanoico;
- 5 ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-5-ciclopropil-4-metilpentanoico;
- ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-5-ciclobutil-4-metilpentanoico;
- ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-5-ciclopentil-4-metilpentanoico;
- 10 ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-5-ciclohexil-4-metilpentanoico;
- ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-6-ciclopropil-4-metilhexanoico;
- ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-6-ciclobutil-4-metilhexanoico;
- 15 ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-6-ciclopentil-4-metilhexanoico;
- ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-6-ciclohexil-4-metilhexanoico;
- 20 ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-7-ciclopropil-4-metilheptanoico;
- ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-7-ciclobutil-4-metilheptanoico;
- ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-7-ciclopentil-4-metilheptanoico;
- 25

151

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-7-ciclohexil-4-metilheptanoico;

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-8-ciclopropil-4-metiloctanoico;

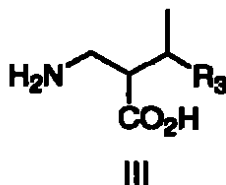
5 ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-8-ciclobutil-4-metiloctanoico;

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-8-ciclopentil-4-metiloctanoico; y

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-8-ciclohexil-4-metiloctanoico.

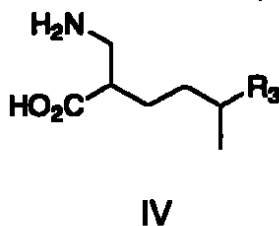
10

Esta invención se refiere también a compuestos de fórmula III



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R₃ se define como para la
15 fórmula I anterior.

Esta invención se refiere también a compuestos de fórmula IV



20 y a sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R₁ y R₃ se definen como para los compuestos de fórmula I anterior.

Otras realizaciones específicas de esta invención incluyen los siguientes compuestos de fórmula IV y sus sales farmacéuticamente aceptables:

- 5 **Ácido 2-aminometil-6-ciclopropil-5-metilhexanoico;**
- ácido 2-aminometil-6-ciclobutil-5-metilhexanoico;**
- ácido 2-aminometil-6-ciclopentil-5-metilhexanoico;**
- 10 **ácido 2-aminometil-6-ciclohexil-5-metilhexanoico;**
- ácido 2-aminometil-7-ciclopropil-5-metilheptanoico;**
- ácido 2-aminometil-7-ciclobutil-5-metilheptanoico;**
- 15 **ácido 2-aminometil-7-ciclopentil-5-metilheptanoico;**
- ácido 2-aminometil-7-ciclohexil-5-metilheptanoico;**
- 20 **ácido 2-aminometil-8-ciclopropil-5-metiloctanoico;**
- ácido 2-aminometil-8-ciclobutil-5-metiloctanoico;**
- ácido 2-aminometil-8-ciclopentil-5-metiloctanoico;**
- 25

153

ácido 2-aminometil-8-ciclohexil-5-metiloctanoico;

ácido 2-aminometil-5-metilheptanoico;

5 ácido 2-aminometil-5-metilheptanoico;

ácido 2-aminometil-5-metilnonanoico;

10 ácido (2*R*,6*S*)-2-aminometil-6-ciclopropil-5-metilhexanoico;

ácido (2*R*,6*S*)-2-aminometil-6-ciclobutil-5-metilhexanoico;

ácido (2*R*,6*S*)-2-aminometil-6-ciclopentil-5-metilhexanoico;

15 ácido (2*R*,6*S*)-2-aminometil-6-ciclohexil-5-metilhexanoico;

ácido (2*R*,6*S*)-2-aminometil-7-ciclopropil-5-metilheptanoico;

ácido (2*R*,6*S*)-2-aminometil-7-ciclobutil-5-metilheptanoico;

20 ácido (2*R*,6*S*)-2-aminometil-7-ciclopentil-5-metilheptanoico;

ácido (2*R*,6*S*)-2-aminometil-7-ciclohexil-5-metilheptanoico;

25 ácido (2*R*,6*S*)-2-aminometil-8-ciclopropil-5-metiloctanoico;

154

- ácido (2*R*,6*S*)-2-aminometil-8-ciclobutil-5-metiloctanoico;
- 5 ácido (2*R*,6*S*)-2-aminometil-8-ciclopentil-5-metiloctanoico;
- ácido (2*R*,6*S*)-2-aminometil-8-ciclohexil-5-metiloctanoico;
- ácido (2*R*,6*S*)-2-aminometil-5-metilheptanoico;
- 10 ácido (2*R*,6*S*)-2-aminometil-5-metiloctanoico;
- ácido (2*R*,6*S*)-2-aminometil-5-metilnonanoico;
- ácido (2*R*,6*R*)-2-aminometil-6-ciclopropil-5-metilhexanoico;
- 15 ácido (2*R*,6*R*)-2-aminometil-6-ciclobutil-5-metilhexanoico;
- ácido (2*R*,6*R*)-2-aminometil-6-ciclopentil-5-metilhexanoico;
- 20 ácido (2*R*,6*R*)-2-aminometil-6-ciclohexil-5-metilhexanoico;
- ácido (2*R*,6*R*)-2-aminometil-7-ciclopropil-5-metilheptanoico;
- ácido (2*R*,6*R*)-2-aminometil-7-ciclobutil-5-metilheptanoico;
- 25

155
155

ácido (2*R*,6*R*)-2-aminometil-7-ciclopentil-5-metilheptanoico;

ácido (2*R*,6*R*)-2-aminometil-7-ciclohexil-5-metilheptanoico;

5 ácido (2*R*,6*R*)-2-aminometil-8-ciclopropil-5-metiloctanoico;

ácido (2*R*,6*R*)-2-aminometil-8-ciclobutil-5-metiloctanoico;

ácido (2*R*,6*R*)-2-aminometil-8-ciclopentil-5-metiloctanoico;

10

ácido (2*R*,6*R*)-2-aminometil-8-ciclohexil-5-metiloctanoico;

ácido (2*R*,6*R*)-2-aminometil-5-metilheptanoico;

15 ácido (2*R*,6*R*)-2-aminometil-5-metiloctanoico; y

ácido (2*R*,6*R*)-2-aminometil-5-metilnonanoico.

Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica que
20 comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula
I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable
del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento de
25 un trastorno o estado patológico seleccionado de epilepsia, ataques de

debilidad, fibromialgia, hipocinesia, trastornos craneales, sofocos, temblor esencial, dependencias y adicciones químicas (por ejemplo dependencias o adicciones a alcohol, anfetaminas (o sustancias de tipo anfetamina), cafeína, cannabis, cocaína, heroína, alucinógenos, tabaco, inhalantes y propelentes en aerosol, nicotina, opiáceos, derivados de fenciclidina, sedantes, hipnóticos, benzodiacepinas y otros ansiolíticos), y síntomas de abstinencia asociados a dichas dependencias o adicciones, comportamientos adictivos tales como ludopatía; migraña, espasticidad, artritis, síndrome del intestino irritable (SII), dolor crónico, dolor agudo, dolor neuropático, dolor de cabeza vascular, cefalea del seno, trastornos inflamatorios (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis), diuresis, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, tinitis y lesión gástrica en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a un mamífero necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención cubre también el tratamiento de los trastornos neurodegenerativos denominados lesión cerebral aguda. Estos incluyen, pero sin limitación: apoplejía, traumatismo cerebral y asfixia.

20

La apoplejía designa un trastorno vascular cerebral y puede designarse también como un incidente vascular cerebral (IVC), e incluye apoplejía tromboembólica aguda. La apoplejía incluye tanto isquemia focal como global. Además, se incluyen ataques isquémicos cerebrales transitorios y otros problemas vasculares cerebrales acompañados de isquemia cerebral, tales

25

157

como los que aparecen en pacientes que experimentan endarterectomía carotídea u otros procedimientos quirúrgicos cerebrovasculares o vasculares, o procedimientos vasculares de diagnóstico incluyendo angiografía cerebral y similares.

5

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

Esta invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento de un trastorno o estado patológico seleccionado del grupo constituido por delirio, demencia y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington (EH), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia de tipo Alzheimer, trastornos de memoria, demencia vascular y otras demencias, por ejemplo debidas a enfermedad por VIH, traumatismo cerebral, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o debidas a múltiples etiologías; trastornos de movimiento tales como acinesias, discinesias, incluyendo discinesias paroxísmicas familiares, espasticidades, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, PARÁLISIS y síndrome acinético rígido; trastornos de movimiento

extrapiramidales tales como trastornos de movimiento inducidos por medicación, por ejemplo parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome neuroleptico maligno, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, discinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicamentos; síndrome de Down; enfermedades desmielizantes tales como esclerosis múltiple (EM) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA), neuropatía periférica, por ejemplo neuropatía diabética e inducida por quimioterapia, y neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuralgia segmental o intercostal y otras neuralgias; y trastornos vasculares cerebrales debidos a lesión cerebrovascular aguda o crónica tal como infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea o edema cerebral en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar al citado mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz para tratar dicho trastorno o estado patológico.

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

Los ejemplos de los tipos de dolor que pueden tratarse con los compuestos de fórmulas I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III y IV de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen dolor resultante

de lesión de tejido blando y periférica, tal como traumatismo agudo, dolor asociado a osteoartritis y artritis reumatoide, dolor musculoesquelético, tal como el dolor experimentado después de traumatismo; dolor medular, dolor dental, síndromes de dolor miofascial, dolor por episiotomía y dolor resultante de quemaduras; dolor profundo y visceral, tal como dolor cardíaco, dolor muscular, dolor ocular, dolor orafacial, por ejemplo odontalgia, dolor abdominal, dolor ginecológico, por ejemplo dismenorrea, dolor de parto y dolor asociado a endometriosis; dolor asociado a la lesión de nervios y raíces, tal como el dolor asociado a trastornos nerviosos periféricos, por ejemplo pinzamiento nervioso y avulsiones del plexo braquial, amputación, neuropatías periféricas, tic doloroso, dolor facial atípico, dolor de la raíz nerviosa, neuralgia del trigémino, dolor lumbar neuropático, dolor neuropático relacionado con el VIH, dolor neuropático relacionado con el cáncer, dolor neuropático diabético y aracnoiditis; dolor neuropático y no neuropático asociado a carcinoma, a menudo designado como dolor del cáncer; dolor del sistema nervioso central, tal como dolor debido a lesión de la médula espinal o del tallo cerebral; dolor lumbar, ciática; dolor del miembro fantasma, dolor de cabeza, incluyendo migraña y otros dolores de cabeza vasculares, dolor de cabeza tensional agudo o crónico, dolor de cabeza de racimo, dolor temperomandibular y dolor del seno maxilar; dolor resultante de espondilitis anquilosante y gota; dolor causado por un aumento de las contracciones de la vejiga; dolor postoperatorio; dolor de cicatriz; y dolor crónico no neuropático tal como dolor asociado a fibromialgia, VIH, artritis reumatoide y osteoartritis, artralgia y mialgia, distensiones musculares y traumatismos tales como huesos rotos; y dolor postquirúrgico.

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

10

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

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

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de la depresión. La depresión puede ser el resultado de enfermedades orgánicas, resultante del estrés asociado a pérdida personal o de origen idiopático. Existe una fuerte tendencia a la aparición familiar de algunas formas de depresión, sugiriendo una causa mecánica para al menos algunas formas de depresión. El diagnóstico de la depresión se realiza principalmente mediante la

cuantificación de las alteraciones del ánimo de los pacientes. Estas evaluaciones del ánimo se realizan generalmente por un médico o se cuantifican por un neuropsicólogo utilizando escalas de evaluación validadas, tales como la escala de evaluación de la depresión de Hamilton o la escala de evaluación psiquiátrica breve. Se han desarrollado numerosas escalas distintas para cuantificar y medir el grado de alteraciones del ánimo en pacientes con depresión, tales como insomnio, dificultad de concentración, falta de energía, sentimientos de inutilidad y culpa. Los patrones para el diagnóstico de la depresión, así como todos los diagnósticos psiquiátricos, se recogen en el Manual de diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (Cuarta edición), designado como el manual DSM-IV-R publicado por la American Psychiatric Association, 1994.

Esta invención se refiere también un procedimiento de tratamiento de un trastorno o estado patológico seleccionado del grupo constituido por trastornos del ánimo, tales como depresión, o más particularmente, trastornos depresivos, por ejemplo trastorno depresivo mayor de episodio único o recurrente, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica, incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio, vigilia de madrugada y retardo psicomotor, depresión atípica (o depresión reactiva), incluyendo aumento de apetito, hipersomnia, agitación o irritabilidad psicomotora, trastorno afectivo estacional y depresión pediátrica; o trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno de la conducta y trastorno disruptivo del comportamiento; trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o

sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo fobias a animales específicos, ansiedad social, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés, incluyendo trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de

5 ansiedad generalizada; trastornos de la personalidad límite; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos ilusorios, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastornos psicóticos con ilusiones o alucinaciones, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada a psicosis,

10 trastornos psicóticos del ánimo tales como trastorno depresivo mayor grave; trastornos del ánimo asociados a trastornos psicóticos tales como manía aguda y depresión asociada a trastorno bipolar, trastornos del ánimo asociados a esquizofrenia; alteraciones del comportamiento asociadas a retardo mental, trastorno autístico y trastorno de la conducta en un mamífero, incluyendo un

15 humano, que comprende administrar al citado mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o estado patológico.

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

25 hipersomnia, narcolepsia, síndromes de apnea del sueño y parasomnias.

163

Esta invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento de un trastorno o estado patológico seleccionado del grupo constituido por trastornos del sueño (por ejemplo insomnio, insomnio asociado a fármacos, 5 trastornos del sueño REM, hipersomnia, narcolepsia, trastornos del ciclo sueño-vigilia, síndromes de apnea del sueño, parasomnias y trastornos del sueño asociados con el trabajo por turnos y los horarios de trabajo irregulares) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar al citado mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I, IA, IA-1, IA-2, IB, 10 IC, II, IIA, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz para tratar dicho trastorno o estado patológico.

Los compuestos de fórmula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III y IV contienen al menos un centro quiral, y por tanto pueden existir en diferentes 15 formas enantioméricas y diastereoisoméricas. Esta invención se refiere a todos los isómeros ópticos y a todos los estereoisómeros de compuestos de fórmulas I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III y IV, tanto como mezclas racémicas como enantiómeros y diastereoisómeros individuales de dichos compuestos, y mezclas de los mismos, y a todas las composiciones farmacéuticas y 20 procedimientos de tratamiento definidos anteriormente que los contienen o emplean, respectivamente. Los isómeros individuales pueden obtenerse mediante procedimientos conocidos, tales como resolución óptica, reacción ópticamente selectiva o separación cromatográfica en la preparación del producto final o su intermedio. Los enantiómeros individuales de los 25 compuestos de esta invención pueden tener ventajas, en comparación con las

164

mezclas racémicas de estos compuestos, en el tratamiento de diversos trastornos o estados patológicos.

La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los indicados en las fórmulas I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III y IV, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados con un átomo con una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos o de los citados profármacos que contienen los isótopos anteriormente citados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo aquellos en que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. Los isótopos de tritio, concretamente ^3H , y carbono 14, concretamente ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, concretamente ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semivida *in vivo* aumentada o requisitos reducidos de dosificación y, por ello, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos

165

marcados isotópicamente de fórmula I de esta invención y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos y preparaciones siguientes, sustituyendo con un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible un reactivo marcado no isotópicamente.

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

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

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

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

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

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

Este fármaco químicamente modificado, o profármaco, debe tener un perfil farmacocinético diferente que el fármaco original, posibilitando una absorción más sencilla a través del epitelio mucoso, una mejor formulación de

sal y/o solubilidad, una estabilidad sistémica mejorada (para un aumento de la semivida plasmática, por ejemplo). Estas modificaciones químicas pueden ser:

- 5 1) derivados éster o amida que pueden escindirse, por ejemplo, mediante esterazas o lipasas. Para derivados éster, el éster se deriva del resto ácido carboxílico de la molécula de fármaco mediante medios conocidos. Para derivados amida, la amida puede derivarse del resto ácido carboxílico o del resto amina de la molécula de fármaco mediante medios conocidos.
- 10 2) péptidos que pueden reconocerse por proteinasas específicas o no específicas. Un péptido puede acoplarse a la molécula de fármaco mediante la formación de un enlace amida con el resto amina o ácido carboxílico de la molécula de fármaco mediante medios conocidos.
- 15 3) derivados que se acumulan en un sitio de acción mediante la selección por membrana de una forma de profármaco o forma de profármaco modificada.
- 20 4) cualquier combinación de 1 a 3.

La investigación actual en experimentos animales ha mostrado que la absorción oral de ciertos fármacos puede aumentarse mediante la preparación de sales cuaternarias "blandas". La sal cuaternaria se denomina una sal

cuaternaria "blanda" cuando, al contrario que las sales cuaternarias normales, por ejemplo $RN^+(CH_3)_3$, puede liberar el fármaco activo tras hidrólisis.

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

Los profármacos de compuestos de fórmulas I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II,
15 IIA, III y IV están incluidos dentro del alcance de esta invención. Los profármacos y fármacos blandos son conocidos en la técnica (Palomino, E., Drugs of the Future, 1990; 15 (4): 361-368). Las dos últimas citas se incorporan a la presente memoria como referencia.

20 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, incluyendo las formas hidratadas, son equivalentes a las formas no solvatadas, y se pretende que estén comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de esta invención pueden prepararse como se describe a continuación. En los esquemas de reacción y la discusión siguientes, las fórmulas estructurales I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III y IV y los radicales R₁,
 5 R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆, a menos que se indique otra cosa, se definen como anteriormente.

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

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

Procedimiento A



Según el procedimiento de Lázár *et al.*, Synth. Commun., 1998, 28(2),
 20 219-224, los compuestos de fórmula IA pueden prepararse calentando a reflujo los compuestos de fórmula 1 en un disolvente alcohólico tal como etanol, en presencia de ácido malónico y acetato de amonio. Los aldehídos de fórmula 1

pueden prepararse a partir de materiales comercialmente disponibles utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

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

Ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-metilhexanoico;

ácido 3-amino-6-ciclobutil-5-metilhexanoico;

10

ácido 3-amino-6-ciclopentil-5-metilhexanoico;

ácido 3-amino-6-ciclohexil-5-metilhexanoico;

15

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

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

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

20

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

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

25

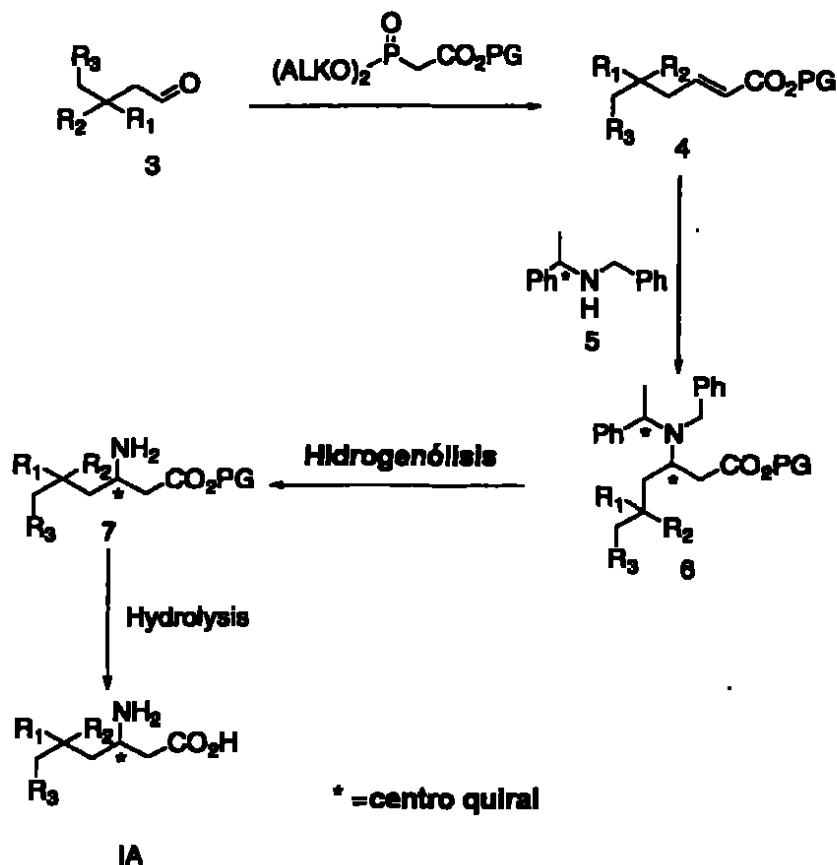
ácido 3-amino-8-ciclobutil-5-metiloctanoico;

121

- ácido 3-amino-8-ciclopentil-5-metiloctanoico;**
- ácido 3-amino-8-ciclohexil-5-metiloctanoico;**
- 5 ácido 3-amino-6-ciclopropil-5,5-dimetilhexanoico;**
- ácido 3-amino-6-ciclobutil-5,5-dimetilhexanoico;**
- 10 ácido 3-amino-6-ciclopentil-5,5-dimetilhexanoico;**
- ácido 3-amino-6-ciclohexil-5,5-dimetilhexanoico;**
- ácido 3-amino-7-ciclopropil-5,5-dimetilheptanoico;**
- 15 ácido 3-amino-7-ciclobutil-5,5-dimetilheptanoico;**
- ácido 3-amino-7-ciclopentil-5,5-dimetilheptanoico; y**
- 20 ácido 3-amino-7-ciclohexil-5,5-dimetilheptanoico.**

172

Procedimiento B



Se ha descrito aproximación el uso de adiciones de amina quiral a sistemas α,β -insaturados como aproximación sintético a los β -aminoácidos, como se ilustra en el procedimiento B anterior (véase, por ejemplo, S.G. Davies *et al.*, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1153, 1993; S.G. Davies, Synlett, 1994, 117; Ishikawa *et al.*, Synlett, 1998, 1291; Hawkins, J. Org. Chem., 1985, 51, 2820). Respecto al procedimiento B anterior, los compuestos de fórmula IA pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de fórmula 7, en la que PG representa un grupo protector de éster adecuado que puede eliminarse mediante hidrólisis o hidrogenólisis, utilizando condiciones bien conocida por los expertos en la técnica. (Véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts,

123

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

Los compuestos de fórmula 7 pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de fórmula 6 utilizando condiciones de hidrogenólisis que son bien conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, esta reacción puede llevarse a cabo tratando los compuestos de fórmula 6 con un catalizador metálico de paladio, tal como por ejemplo hidróxido de paladio sobre carbono, o paladio sobre carbono, o con níquel Raney, en un disolvente tal como, por ejemplo, metanol, etanol o

174

tetrahidrofurano, en atmósfera de hidrógeno (entre aproximadamente 101 y 505 kPa de presión), proporcionando el compuesto deseado de fórmula 7. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo utilizando paladio sobre carbono en etanol aproximadamente a 101 kPa de hidrógeno.

5

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

10

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

20 22, 2931-2938. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo utilizando (*R*)-(+)-*N*-bencil- α -metilbencilamina o (*S*)-(-)-*N*-bencil- α -metilbencilamina, después de la desprotonación con *n*-butillitio en tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -78°C, según el procedimiento descrito por Bull, Steven D.; Davies, Stephen G.; y Smith, Andrew D., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001,

25 22, 2931-2938.

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

15

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

Ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-6-ciclopropil-5-metilhexanoico;

20

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-6-ciclobutil-5-metilhexanoico;

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-6-ciclopentil-5-metilhexanoico;

25

ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-6-ciclohexil-5-metilhexanoico;

126

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

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

5

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

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

10

ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-6-ciclopropil-5-metilhexanoico;

ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-6-ciclobutil-5-metilhexanoico;

ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-6-ciclopentil-5-metilhexanoico;

15

ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-6-ciclohexil-5-metilhexanoico;

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

20

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

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

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

25

ácido (3S)-3-amino-6-ciclopropil-5,5-dimetilhexanoico;

ácido (3S)-3-amino-6-ciclobutil-5,5-dimetilhexanoico;

5 ácido (3S)-3-amino-6-ciclopentil-5,5-dimetilhexanoico;

ácido (3S)-3-amino-6-ciclohexil-5,5-dimetilhexanoico;

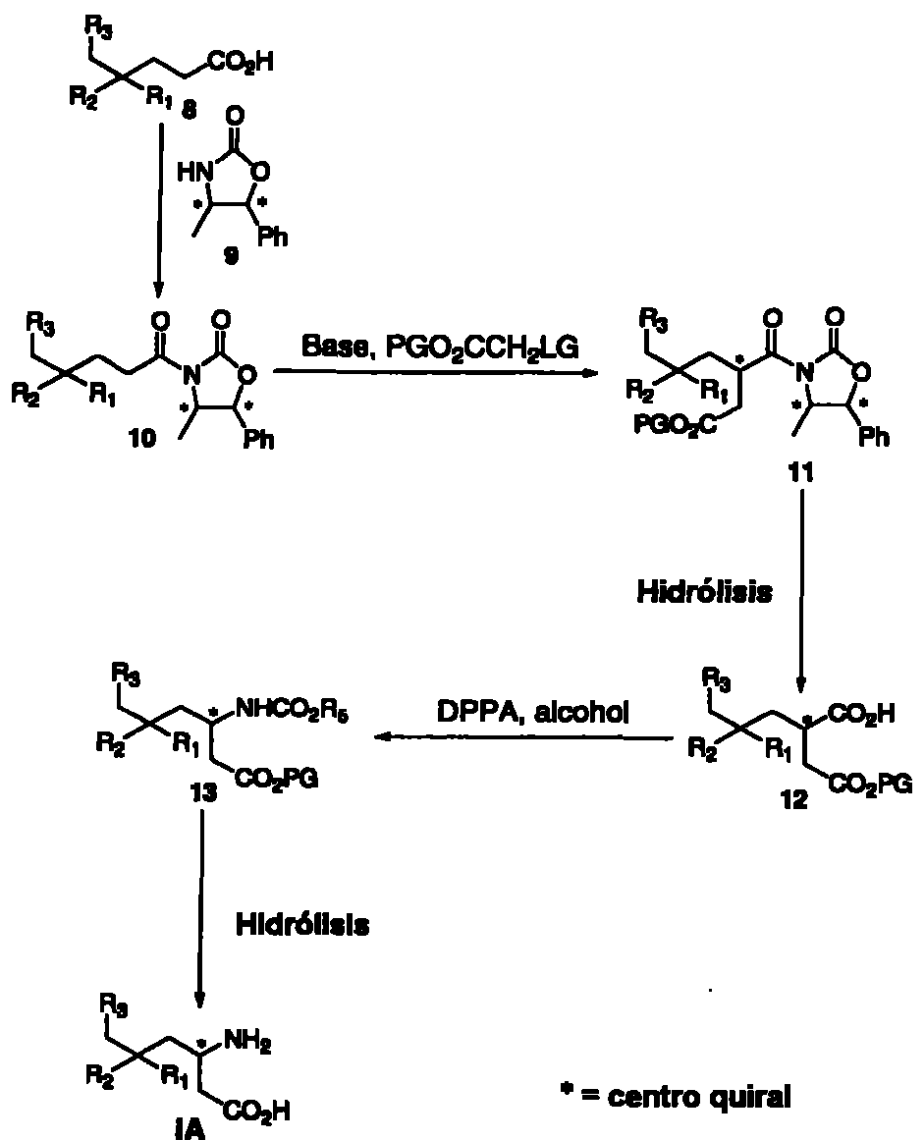
ácido (3S)-3-amino-7-ciclopropil-5,5-dimetilheptanoico;

10

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

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

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

Procedimiento C

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

199

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

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

El tratamiento de un compuesto de fórmula 12 con difenilfosforilazida en presencia de un alcohol adecuado tal como *t*-butanol, alcohol bencilico o alcohol *p*-metoxibencilico en un disolvente adecuado tal como tolueno,

180

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

Los compuestos de fórmula 13 pueden convertirse en los compuestos deseados de fórmula 1A mediante hidrólisis o hidrogenolisis, utilizando condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica. (Véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective groups in organic synthesis", Wiley, 1991 para una descripción detallada de la formación y eliminación de grupos protectores adecuados). Por ejemplo, esta reacción puede realizarse en condiciones hidrolíticas mediante tratamiento con un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a la temperatura de reflujo, o mediante tratamiento con una base inorgánica apropiada, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio, preferiblemente hidróxido de sodio, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente utilizando ácido clorhídrico a la temperatura de reflujo. Cuando PG es *t*-butilo, sin embargo, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en

181

ácido trifluoroacético (TFA). Cuando PG es un grupo básico, la hidrólisis puede llevarse a cabo en condiciones básicas utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo utilizando hidróxido de sodio o potasio.

5

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

10

15

20

Como alternativa, los compuestos de fórmula 10 pueden prepararse tratando los correspondientes compuestos de fórmula 9 con el cloruro de ácido derivado del tratamiento del correspondiente compuesto de fórmula 8 con

25

cloruro de oxalilo, en un disolvente tal como diclorometano, en presencia de dimetilformamida (DMF). Los ácidos de fórmula 8 pueden prepararse a partir de materiales comercialmente disponibles utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Estos ácidos pueden poseer uno o
5 más centros quirales. El uso de bromuro de citronelilo y citronelol en la síntesis de dichos ácidos se describe en los ejemplos 1, 2 y 3 de esta solicitud.

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

10

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

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

15

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

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

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

20

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

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

25

ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-5-metildecanoico;

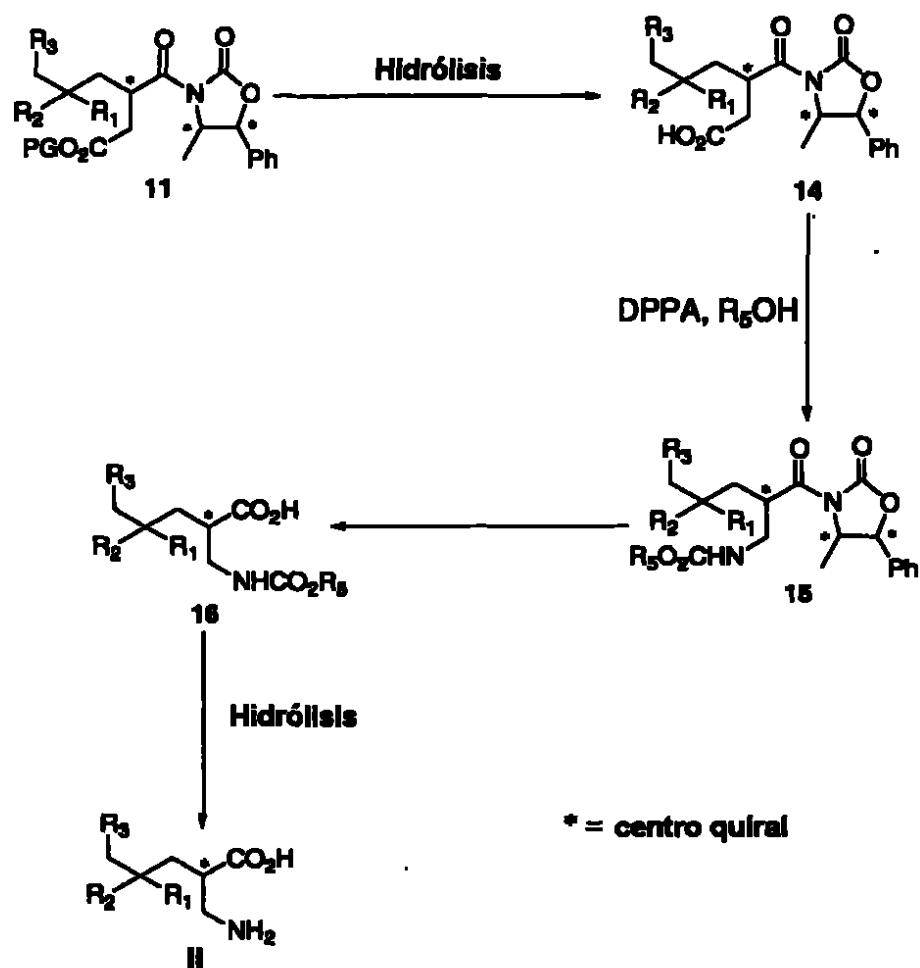
- ácido (3*S*)-3-amino-5,5-dimetilheptanoico;
- ácido (3*S*)-3-amino-5,5-dimetiloctanoico;
- 5 ácido (3*S*)-3-amino-5,5-dimetilnonanoico;
- ácido (3*S*)-3-amino-5,5-dimetildecanoico;
- 10 ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-7-ciclopropil-5-metilheptanoico;
- ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-7-ciclobutil-5-metilheptanoico;
- ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-7-ciclopentil-5-metilheptanoico;
- 15 ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-7-ciclohexil-5-metilheptanoico;
- ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-7-ciclopropil-5-metilheptanoico;
- 20 ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-7-ciclobutil-5-metilheptanoico;
- ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-7-ciclopentil-5-metilheptanoico; y
- ácido (3*S*,5*S*)-3-amino-7-ciclohexil-5-metilheptanoico.
- 25

104

Como alternativa, respecto al esquema de reacción (procedimiento D) siguiente, los compuestos de fórmula 11 pueden tratarse con un ácido apropiado (por ejemplo ácido trifluoroacético (TFA) cuando se utiliza éster *t*-butílico) proporcionando los correspondientes compuestos de fórmula 14, que
5 pueden someterse después a transposición de Curtius (en la que R₅ se define como anteriormente), proporcionando los correspondientes compuestos de fórmula 15 (véase Arvanitis *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1., 1998, 521 para una descripción de este enfoque). La hidrólisis posterior del grupo imida (proporcionando el correspondiente compuesto de fórmula 16) y el grupo
10 carbamato proporciona los β -aminoácidos deseados de fórmula II.

El compuesto 16 puede derivarse del compuesto 15 como se describe anteriormente para la conversión de compuestos de fórmula 11 en compuestos de fórmula 12. Los compuestos de fórmula 17 pueden prepararse a partir de los
15 correspondientes compuestos de fórmula 16 mediante tratamiento con un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico o similares, o una base fuerte, tal como hidróxido de sodio o potasio o, si R₅ es bencilo o *p*-metoxibencilo, mediante condiciones hidrogenolíticas, utilizando paladio sobre carbono en etanol o THF en atmósfera de hidrógeno. Este enfoque, que conserva la estereoquímica del
20 centro quiral en los compuestos de fórmula 11, que está también presente en el producto de fórmula II, se describe en el ejemplo 4 de esta solicitud.

Procedimiento D



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

5

Ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-4-metilhexanoico;

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-4-metilheptanoico;

10

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-4-metiloctanoico;

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-4-metilnonanoico;

ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-4-metildecanoico;

5

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-4-metilhexanoico;

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-4-metilheptanoico;

10

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-4-metiloctanoico;

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-4-metilnonanoico;

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-4-metildecanoico;

15

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-6-ciclopropil-4-metilhexanoico;

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-6-ciclobutil-4-metilhexanoico;

20

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-6-ciclopentil-4-metilhexanoico; y

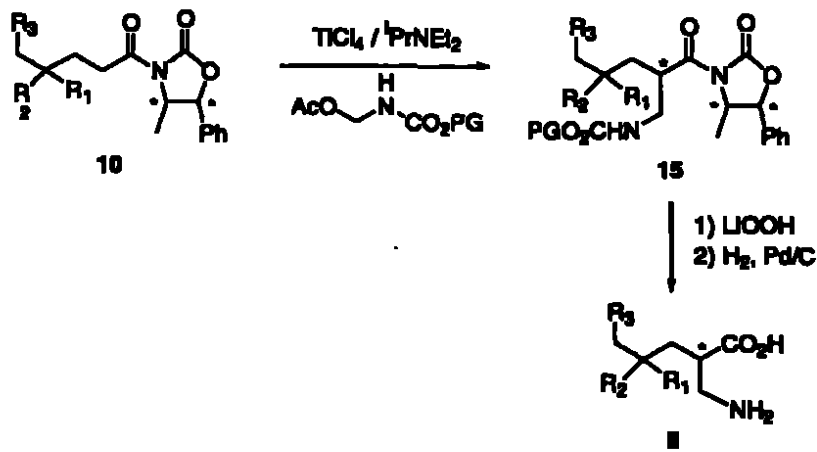
ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-6-ciclohexil-4-metilhexanoico.

Otros enfoques alternativos para sintetizar β -aminoácidos α -sustituidos
25 que pueden utilizarse para preparar los compuestos de esta invención incluyen

los descritos por Juaristi *et al.*, Tetrahedron Asymm., 7, (8), 1996, 2233 y Seebach *et al.*, Eur. J. Org. Chem., 1999, 335 o por Arvanitis *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1998, 521, como se muestran en el procedimiento E siguiente:

5

Procedimiento E

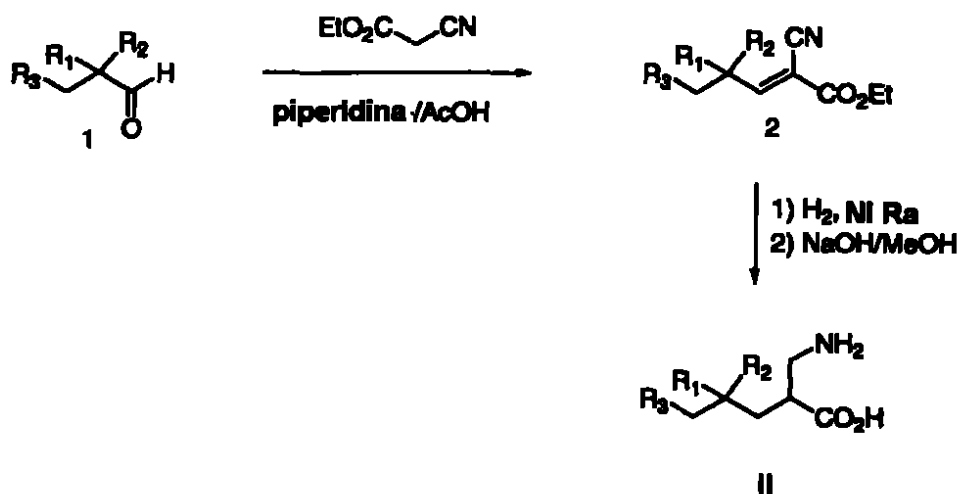


El procedimiento F siguiente ilustra un procedimiento alternativo de preparación de compuestos de fórmula II.

10

186

Procedimiento F



Según el procedimiento descrito por Hoffman-La Roche (documentos FR 1377736, 19641106), los compuestos de fórmula 3 pueden prepararse a partir de cianoésteres insaturados de fórmula 2 mediante reducción e hidrólisis. A su vez, los cianoésteres 2 pueden prepararse mediante condensación de Knoevenagel de aldehídos 1 con ésteres cianoacéticos (por ejemplo Paine, J.B.; Woodward, R.B.; Dolphin, D., J. Org. Chem., 1976, 41, 2826). Los aldehídos de fórmula 1 pueden prepararse a partir de materiales comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

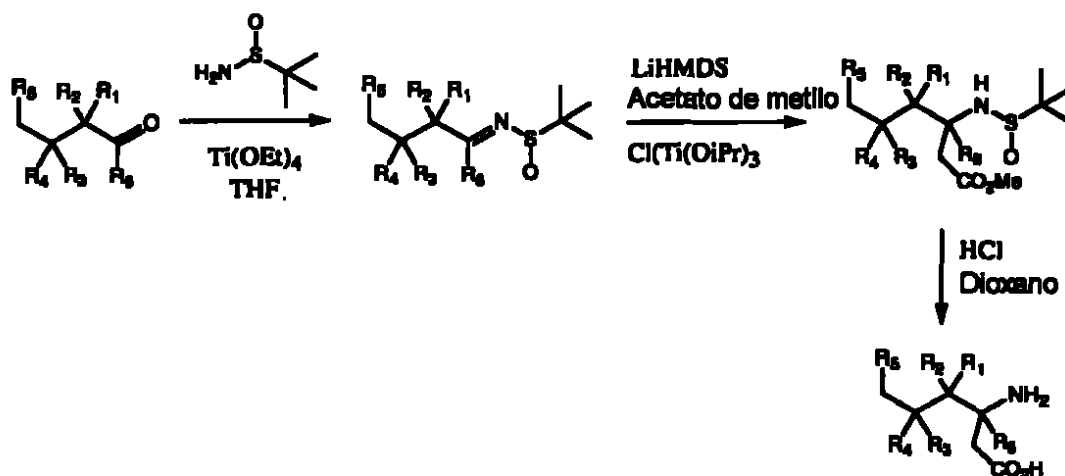
Los compuestos de fórmulas III y IV pueden prepararse utilizando procedimientos análogos a los del procedimiento F, que resultarán obvios para los expertos en la técnica. Cuando se sintetiza un compuesto de fórmula III, el material de partida debe ser un compuesto similar a la fórmula 1 en el procedimiento F, pero en la que el hidrógeno unido al grupo carbonilo en la fórmula 1 esté reemplazado con un grupo metilo.

184

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

5

Procedimiento G



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

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

100

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

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

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

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

metilheptanoico se une con afinidad de 29 nM, el ácido 2-aminometil-4,4-dimetilheptanoico se une con afinidad de 83 nM.

La actividad *in vivo* de compuestos de esta invención puede determinarse en modelos animales de hiperalgesia (véase Sluka, K., *et al.*, 2001, "Unilateral intramuscular Injections of Acidic Saline Produce A Bilateral, Long-Lasting Hyperalgesia", Muscle Nerve, 24: 37-46; Dixon, W., 1980, "Efficient analysis of experimental observations", Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 20: 441-462; Randall L.O. y Selitto J.J., "A Method for Measurement of Analgesic Activity On Inflamed Tissue", Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 4: 409-419; Hargreaves K., Dubner R., Brown, F., Flores C. y Joris J. "A New and Sensitive Method For Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia", Pain, 32: 77-88, 1988) y ansiedad (Vogel J.R., Beer B., y Clody D.E., "A Simple and Reliable Conflict Procedure For Testing Anti-Anxiety Agents", Psychopharmacologia, 21: 1-7, 1971).

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

Los nuevos compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables mediante cualquiera de las vías indicadas anteriormente, y dicha administración puede llevarse a cabo en dosis única o múltiples. Más

192

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

15 Para administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de dicalcio y glicina, junto con diversos disgregantes tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y diversos silicatos complejos, junto con aglutinantes de
20 granulación como poli(pirrolidona de vinilo), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, son a menudo muy útiles agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco con fines de compresión. Pueden emplearse también composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos a este respecto incluyen
25 también lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso

10/3

molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, material colorante o tintes, y si se desea, también agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes
5 tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

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

Para administración intranasal o administración mediante inhalación, los
20 nuevos compuestos de la invención se liberan convenientemente en forma de una solución o suspensión a partir de un envase de pulverización a presión que el paciente aprieta o bombea o de una presentación de pulverizador en aerosol a partir de un envase a presión o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano,
25 diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de

244

un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. El envase a presión o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y cartuchos (preparados por ejemplo con gelatina), para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para 5 contener una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Las formulaciones de los compuestos activos de esta invención para tratamiento de los estados patológicos designados anteriormente en el humano adulto medio se disponen 10 preferiblemente de modo que cada dosis medida o "ráfaga" de aerosol contenga de 20 μ g a 1000 μ g de compuesto activo. La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 100 μ g a 10 mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando por ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

15

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse y administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, 20 intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal. Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante inhalación, por ejemplo por vía intranasal. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía transdérmica. Resultará obvio para los expertos en la técnica que las siguientes formas de dosificación 25 pueden comprender como componente activo un compuesto de fórmula I, IA,

145

IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III o IV o una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente de dicho compuesto.

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

15

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

25

796

sellos y pastillas masticables pueden utilizarse como formas de dosificación sólida adecuadas para administración oral.

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

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

20

Se incluyen también preparaciones de forma sólida que se pretenden convertir, poco antes del uso, en preparaciones de forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente

197

activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

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

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

20

En el uso terapéutico, los compuestos utilizados en el procedimiento farmacéutico de esta invención se administran a la dosificación inicial de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 g al día. Sin embargo, las dosificaciones pueden variar dependiendo de las necesidades del paciente, la gravedad del estado patológico que se esté tratando y el compuesto que se

25

148

esté empleando. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia de la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Después de éstas, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta alcanzar el efecto óptimo en esas circunstancias. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, si se desea.

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

15

Ejemplos

Ejemplo 1. Clorhidrato del ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico

(*R*)-2,6-Dimetilnon-2-eno. Se añadió LiCl (4,3 g) a bromuro de (*S*)-citronelilo (50 g, 0,228 mol) en THF (800 ml) a 0°C, seguido de CuCl₂ (6,8 g). Después de 30 minutos, se añadió cloruro de metilmagnesio (152 ml de una solución 3M en THF, Aldrich) y la solución se calentó a temperatura ambiente. Después de 10 horas, la solución se enfrió a 0°C y se añadió cuidadosamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las dos fases resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron, proporcionando (*R*)-2,6-dimetilnon-2-eno,

149

32,6 g, 93%. Se utilizó sin purificación adicional. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,1 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 1,3 (m, 4H), 1,2 (m, 2H), 0,8 (s, 6H); ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 131,13, 125,28, 39,50, 37,35, 32,35, 25,92, 25,77, 20,31, 19,74, 17,81, 14,60.

5

Ácido (*R*)-4-metilheptanoico. Se añadió una solución de CrO_3 (39 g, 0,39 mol) en H_2SO_4 (33 ml)/ H_2O (146 ml) durante 50 minutos a (*R*)-2,6-dimetilnon-2-eno (20 g, 0,13 mol) en acetona (433 ml). Después de 6 horas, se añadió una cantidad adicional de CrO_3 (26 g, 0,26 mol) en H_2SO_4 (22 ml)/ H_2O (100 ml).

10 Después de 12 horas, la solución se diluyó con salmuera y la solución se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (gradiente de 6:1 a 2:1 de hexano en AcOEt) proporcionó ácido (*R*)-4-metilheptanoico en forma de un aceite. 12,1 g; 65%. EM, m/z (intensidad relativa): 143 $[\text{M}-\text{H}, 100\%]$; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,35 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 1,3 (m, 4H), 1,1 (m, 1H), 0,85 (s, 6H).

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

25

202

feniloxazolidin-2-ona en forma de un aceite. 31,5 g, 79%. $[\alpha]_D = +5,5$ ($c = 1$ en CHCl_3). EM, m/z (intensidad relativa): 304 $[M+H, 100\%]$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,4-7,2 (m, 5H), 5,6 (d, $J = 7,32$ Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,25 (m, 4H), 1,12 (m, 1H), 0,85 (m, 9H); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173,70, 153,23, 133,81, 133,59, 128,92, 128,88, 125,83, 79,12, 54,93, 39,24, 33,66, 32,32, 31,47, 27,18, 26,52, 20,25, 19,57, 14,75, 14,52.

10 **Éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-5-metil-3-((4*R*,5*S*)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-carbonil)octanoico.** Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (48 ml de una solución 1M en THF) a (4*R*,5*S*)-4-metil-3-((*R*)-4-metilheptanoil)-5-feniloxazolidin-2-ona (12,1 g, 0,04 mol) en THF (200 ml) a -50°C. Después de 30 minutos, se añadió bromoacetato de *t*-butilo (15,6 g, 0,08 mol). La solución se agitó durante 4 horas a -50°C y después se calentó a 15 temperatura ambiente. Después de 16 horas, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo con éter y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (hexano/AcOEt 9:1) proporcionó éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-5-metil-3-((4*R*,5*S*)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-carbonil)octanoico en forma de un sólido blanco, 12 g, 72%. 20 $[\alpha]_D = +30,2$ ($c = 1$ en CHCl_3). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 176,47, 171,24, 152,72, 133,63, 128,87, 125,86, 80,85, 78,88, 55,34, 39,98, 38,77, 38,15, 37,58, 30,60, 28,23, 20,38, 20,13, 14,50, 14,28.

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

15

Éster *terc*-butílico del ácido (3S,5R)-3-bencilloxycarbonilamino-5-metiloctanolco. Se trató una solución de éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-((R)-2-metilpentil)succínico (6,0 g, 23,22 mmol) y trietilamina (3,64 ml, 26,19 mmol) en tolueno (200 ml) con difenilfosforilazida (5,0 ml, 23,22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de calentar la mezcla de reacción a reflujo durante 3 horas y enfriar brevemente, se añadió alcohol bencilico (7,2 ml, 69,7 mmol) y la solución se calentó durante otras 3 horas. Después de permitir enfriar la mezcla de reacción, se diluyó con éter etílico (200 ml) y la fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado y salmuera y se secó (Na₂SO₄). El componente orgánico concentrado

25

702

se purificó mediante cromatografía (MPLC) eluyendo con hexanos:acetato de etilo 8:1, proporcionando éster *terc*-butilico del ácido (3*S*,5*R*)-3-benciloxycarbonilamino-5-metiloctanoico (6,4 g, 75,8%). EM: M+1: 364,2, 308,2. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,83 (t, 3H, *J*= 6,59 Hz), 0,87 (m, 3H, *J*= 6,59 Hz), 1,08-1,34 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,41-1,52 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,09 (m, 1H) y 7,24-7,32 (m, 5H) ppm.

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

Clorhidrato del ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanolco. Se calentó a reflujo durante 18 horas una suspensión de éster *terc*-butilico del ácido (3*S*,5*R*)-amino-5-metiloctanoico (2,59 g, 11,3 mmol) en HCl 6N (100 ml), se enfrió y se filtró con celita. El filtrado se concentró a vacío hasta 25 ml y los cristales resultantes se recogieron y secaron, proporcionando clorhidrato del ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico, p.f.: 142,5-142,7°C (1,2 g, 50,56%). Se obtuvo una segunda recogida (0,91 g) del filtrado. Anal. calculado para C₉H₁₉NO₂·HCl: C 51,55, H 9,61, N 6,68, Cl 16,91. Encontrado: C 51,69, H 9,72,

N 6,56, Cl 16,63. EM: M+1, 174,1. ^1H -RMN (CD_3OD) δ 0,89 (t, 3H, J = 7,32 Hz), 0,92 (d, 3H, J = 6,35 Hz), 1,12-1,18 (m, 1H), 1,25-1,35 (m, 2H), 1,35-1,42 (m, 2H), 1,54-1,64 (m, 2H), 2,50 (dd, 1H, J = 7,81 y 17,33 Hz), 2,65 (dd, 1H, J = 4,64 y 17,32 Hz) y 3,52 (m, 1H) ppm.

5

Ejemplo 2. Ácido (3*S*,5*R*)-amino-5-metilheptanoico

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

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (26 ml, 0,329 mol) en CH_2Cl_2 (200 ml) a
10 (S)-(-)-citronelol (42,8 g, 0,274 mol) y trietilamina (91 ml, 0,657 mol) en CH_2Cl_2
(800 ml) a 0°C. Después de 2 horas a 0°C, la solución se lavó con HCl 1N y
después salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró,
proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (60,5 g, 94%),
que se utilizó sin purificación adicional. EM, m/z (intensidad relativa): 139
15 [100%], 143 [100%]. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,05 (1H, m), 4,2 (2H, m),
2,95 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,75 (1H, m), 1,6 (3H, s), 1,5 (4H, m), 1,35 (2H, m),
1,2 (1H, m), 0,91 (3H, d, J = 6,5 Hz).

(*R*)-2,6-Dimetiloct-2-eno. Se añadió hidruro de litio y aluminio (3,8 g, 0,128
20 mol) a éster (S)-3,7-dimetiloct-6-enílico del ácido metansulfónico (60 g, 0,256
mol) en THF (1 l) a 0°C. Después de 7 horas, se añadieron 3,8 g adicionales de
hidruro de litio y aluminio y la solución se calentó a temperatura ambiente.
Después de 18 horas, se añadieron 3,8 g adicionales de hidruro de litio y
aluminio. Después de 21 horas adicionales, la reacción se inactivó
25 cuidadosamente con ácido cítrico 1N y la solución se diluyó adicionalmente con

704

salmuera. Las dos fases resultantes se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite, que se utilizó sin purificación adicional. EM, m/z (intensidad relativa): 139 [$\text{M}+\text{H}$, 100%].

5

Ácido (*R*)-4-metilhexanoico. Se utilizó un procedimiento similar a la síntesis del ácido (*R*)-4-metilheptanoico, proporcionando el ácido en forma de un aceite (9,3 g, 56%). IR (película) 2963, 2931, 2877, 2675, 1107, 1461, 1414 cm^{-1} ; EM, m/z (intensidad relativa): 129 [$\text{M}-\text{H}$, 100%]; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,35 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,37 (m, 4H), 1,29 (m, 1H), 0,86 (m, 6H); ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 181,02, 34,09, 32,12, 31,39, 29,29, 18,94, 11,44.

(4*R*,5*S*)-4-Metil-3-((*R*)-4-metilhexanol)-5-feniloxazolidin-2-ona. Se utilizó un procedimiento similar al de la síntesis de (4*R*,5*S*)-4-metil-3-((*R*)-4-metilheptanol)-5-feniloxazolidin-2-ona, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (35,7 g, 95%). EM, m/z (intensidad relativa): 290 [$\text{M}+\text{H}$, 100%]; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,4-7,25 (m, 5H), 5,6 (d, $J=7,32$ Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 0,87 (m, 9H); ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 173,71, 153,24, 133,56, 128,94, 128,90, 125,83, 79,14, 54,95, 34,22, 33,72, 31,07, 29,45, 27,20, 26,52, 19,19, 19,15, 14,77, 14,53, 11,54.

Éster *tert*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-5-metil-3-[1-((4*R*,5*S*)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-il)metanol]heptanoico. Se siguió un procedimiento similar a la preparación del éster *tert*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-5-metil-3-((4*R*,5*S*)-4-

metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-carbonil)octanoico, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (7,48 g, 31%). IR (película) 2967, 2934, 1770, 1716, 1696, 1344, 1148, 1121, 1068, 1037, 947 cm^{-1} ; EM, m/z (intensidad relativa): 178 [100%], 169 [100%]; $[\alpha]_D^{25} = +21,6$ ($c = 1$ en CHCl_3).

5

Éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-((R)-2-metilbutil)succínico. Se añadió una solución premezclada de LiOH (37 ml de una solución 0,8M) y H_2O_2 (10,57 ml de una solución al 30%) a éster *terc*-butílico del ácido (3S,5R)-5-metil-3-[1-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-il)metanoil]heptanoico (7,26 g, 0,018 mol) en H_2O (53 ml) y THF (176 ml) a 0°C , y la solución se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadieron bisulfito de sodio (7 g), sulfito de sodio (13 g) y agua (60 ml), las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta un aceite que se disolvió en heptano (200 ml). El sólido resultante se filtró y el filtrado se secó (MgSO_4) y se concentró, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (4,4 g), que se utilizó sin purificación adicional. EM, m/z (intensidad relativa): 243 [100%]; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,88 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,20 (m, 4H), 0,84 (m, 6H).

20

Éster *terc*-butílico del ácido (3S,5R)-3-bencilloxycarbonilamino-5-metilheptanoico. Este compuesto se preparó como se describe anteriormente empezando con éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-((R)-2-metilbutil)succínico, proporcionando el éster *terc*-butílico del ácido (3S,5R)-3-bencilloxycarbonilamino-5-metilheptanoico en forma de un aceite (73,3% de

25

rendimiento). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,84 (t, 3H, $J=7,33$ Hz), 0,89 (d, 3H, $J=6,60$ Hz), 1,12-1,38 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,43-1,59 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 5,07 (t, 2H, $J=12,95$ Hz), y 7,28-7,34 (m, 5H).

- 5 **Éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-amino-5-metilheptanoico.** Se preparó este compuesto como se describe anteriormente empezando con éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-3-benciloxycarbonilamino-5-metilheptanoico en lugar de éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-3-benciloxycarbonilamino-5-metiloctanoico, proporcionando el compuesto del título. ^1H -RMN (400 MHz, 10 CDCl_3) δ 0,84 (solapamiento de t y d 6H), 1,08-1,16 (m, 2H), 1,27-1,30 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,62 (s a, 2H), 2,15 (dd, 1H, $J=8,54$ y $15,62$ Hz), 2,29 (dd, 1H, $J=4,15$ y $15,37$ Hz) y 3,20 (s a, 2H).

- Clorhidrato del ácido (3*S*,5*R*)-amino-5-metilheptanoico.** Se calentó a reflujo 15 durante 3 horas una suspensión de éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-amino-5-metilheptanoico (1,44 g, 6,69 mmol) en HCl 3N, se filtró en caliente con celita y se concentró hasta sequedad. La trituración del sólido resultante en éter 16 etílico proporcionó clorhidrato del ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilheptanoico (0,95 g, 85%), p.f.: 126,3-128,3°C. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 0,92 (t, 3H, $J=7,32$ Hz), 0,92 (d, 3H, $J=6,35$ Hz), 1,15-1,24 (m, 1H), 1,33-1,43 (m, 2H), 1,44-1,52 (m, 1H), 1,60-1,67 (m, 1H), 2,57 (ddd, 1H, $J=7,32$, $17,67$ y $5,12$ Hz), 2,69 (ddd, 1H, $J=0,97$, $4,88$ y $17,32$ Hz), y 3,28 (m, 1H). Anal. calculado para $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}\cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$: C 48,65, H 9,29, N 7,09, Cl 17,95. Encontrado: C 48,61, H 9,10, N 7,27, Cl 17,87. EM: $M+1$: 160,2.

209

Ejemplo 3: Ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanolco

Ácido (R)-4-metiloctanolco. Se combinaron cloruro de litio (0,39 g, 9,12 mmol) y cloruro de cobre (I) (0,61 g, 4,56 mmol) en 45 ml de THF a temperatura ambiente y se agitaron durante 15 minutos, después se enfriaron a 0°C, después de lo cual se añadió bromuro de etilmagnesio (solución 1M en THF, 45 ml, 45 mmol). Se añadió gota a gota bromuro de (S)-citronelilo (5,0 g, 22,8 mmol) y la solución se permitió calentar lentamente hasta temperatura ambiente con agitación durante una noche. La reacción se inactivó mediante la cuidadosa adición de NH₄Cl acuoso saturado y se agitó con Et₂O y NH₄Cl acuoso saturado durante 30 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El (R)-2,6-dimetildec-2-eno bruto se utilizó sin purificación. Se añadió reactivo de Jones (2,7M en H₂SO₄ (ac), 40 ml, 108 mmol) a una solución de (R)-2,6-dimetildec-2-eno (3,8 g, 22,8 mmol) en 50 ml de acetona a 0°C, y la solución se permitió calentar lentamente hasta temperatura ambiente con agitación durante una noche. La mezcla se repartió entre Et₂O y H₂O, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos:AcOEt 8:1), proporcionando 2,14 g (59%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro: EMBR: *m/z* 156,9 (M⁺); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,33 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,23 (m, 5H), 1,10 (m, 1H), 0,86 (m, 6H). El reactivo de Jones se preparó en forma de una solución 2,7M combinando 26,7 g de CrO₃, 23 ml de H₂SO₄ y diluyendo a 100 ml con H₂O.

208

(4R,5S)-4-Metil-3-((R)-4-metiloctanoil)-5-feniloxazolidin-2-ona. Se añadieron 3 gotas de DMF a ácido (R)-4-metiloctanoico (2,14 g, 13,5 mmol) en 25 ml de CH₂Cl₂ a 0°C, seguido de cloruro de oxalilo (1,42 ml, 16,2 mmol), dando como resultado un vigoroso desprendimiento de gas. La solución se calentó directamente a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y se concentró. Mientras tanto, se añadió gota a gota n-butilitio (solución 1,6M en hexanos, 9,3 ml, 14,9 mmol) a una solución de la oxazolidinona (2,64 g, 14,9 mmol) en 40 ml de THF a -78°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos, después de lo cual se añadió gota a gota el cloruro de ácido en 10 ml de THF. La reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C, después se calentó directamente a temperatura ambiente y se inactivó con NH₄Cl saturado. La mezcla se repartió entre Et₂O y NH₄Cl acuoso saturado, las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y concentró, proporcionando 3,2 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. EMBR: *m/z* 318,2 (M⁺); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (m, 5H), 5,64 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,73 (quint., *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,26 (m, 5H), 1,13 (m, 1H), 0,88 (m, 9H). El producto bruto se utilizó sin purificación.

Éster *terc*-butilico del ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-carbonil)nonanolco. Se añadió n-butilitio (solución 1,6M en hexanos, 7,6 ml, 12,1 mmol) a una solución de diisopropilamina (1,8 ml, 12,6 mmol) en 30 ml de THF a -78°C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos, después de lo cual se añadió gota a gota (4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metiloctanoil)-5-feniloxazolidin-2-ona (3,2 g, 10,1 mmol) en 10 ml de THF. La solución se agitó durante 30 minutos, se añadió gota a gota rápidamente a -

209

- 50°C bromoacetato de *terc*-butilo (1,8 ml, 12,1 mmol) y la mezcla se permitió calentar lentamente hasta 10°C durante 3 horas. La mezcla se repartió entre Et₂O y NH₄Cl acuoso saturado, las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos:AcOEt 16:1 a 8:1), proporcionando 2,65 g (61%) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino incoloro, p.f.: 84-86°C. $[\alpha]_D^{23} +17,1$ (c= 1,00, CHCl₃); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (m, 5H), 5,62 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 4,73 (quint., J= 6,8 Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 2,67 (dd, J= 9,8, 16,4 Hz, 1H), 2,40 (dd, J= 5,1, 16,4 Hz, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,28 (m, 7H), 1,08 (m, 1H), 0,88 (m, 9H); ¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 176,45, 171,22, 152,71, 133,64, 128,86, 125,86, 80,83, 78,87, 55,33, 40,02, 38,21, 37,59, 36,31, 30,86, 29,29, 28,22, 23,14, 20,41, 14,36, 14,26. Anal. calculado para C₂₅H₃₇NO₅: C 69,58, H 8,64, N 3,25. Encontrado: C 69,37, H 8,68, N 3,05.
- 15 **Éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-((R)-2-metilhexil)succínico.** Se añadió una solución preenfriada (0°C) de LiOH monohidratado (1,0 g, 23,8 mmol) y peróxido de hidrógeno (solución acuosa al 30%, en peso 5,0 ml) en 10 ml de H₂O a una solución de éster *terc*-butílico del ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-carbonil)nonanoico (2,65 g, 6,14 mmol) en 20 ml de THF a 0°C. La mezcla se agitó vigorosamente durante 90 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. La reacción se inactivó a 0°C mediante la adición de 100 ml de NaHSO₃ al 10% (ac), después se extrajo con Et₂O. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El compuesto del título se utilizó sin purificación.

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

10

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

15

Clorhidrato del ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilnonanoico. Se calentó a reflujo durante 3 horas una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilnonanoico (1,50 g, 6,16 mmol) en HCl 3N (100 ml), se filtró en caliente con celita y se concentró hasta 30 ml a vacío. Los cristales resultantes se recogieron, se lavaron con HCl 3N adicional y se secaron, proporcionando el compuesto del título, p.f.: 142,5-143,3°C. Se obtuvieron recogidas adicionales del filtrado, proporcionando 1,03 g (70,4%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ=

20

25

211

0,91 (t, 3H, $J = 6,84$ Hz), 0,92 (d, 3H, $J = 6,35$ Hz), 1,16-1,26 (m, 1H), 1,27-1,35 (m, 4H), 1,38-1,45 (m, 1H), 1,61 (s a, 1H), 1,63-1,68 (m, 1H), 2,58 (dd, 1H, $J = 7,32$ y $17,34$ Hz), 2,69 (dd, 1H, $J = 5,13$ y $17,59$ Hz) y 3,59 (m, 1H). Anal. calculado para $C_{10}H_{21}NO_2 \cdot HCl$: C 53,68, H 9,91, N 6,26, Cl: 15,85. Encontrado:
5 C 53,89, H 10,11, N 6,13. EM: $M+1$: 188,1.

Ejemplo 4. Ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metilheptanolco

Ácido 5R-metil-3R-(4S-metil-2-oxo-5R-feniloxazolidin-3-carbonil)octanolco. Se trató una solución de éster *terc*-butílico del ácido
10 (3R,5R)-5-metil-3-((4S,5R)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-carbonil)octanoico (3,9 g, 9,34 mmol) en diclorometano (150 ml) con ácido trifluoroacético (7,21 ml, 93,4 mmol) y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de eliminar a vacío los disolventes y el reactivo, el residuo resultante se trituró en 100 ml de hexanos, proporcionando 3,38 g del compuesto del título (100%),
15 p.f.: 142-143°C. EM $M+1 = 362,1$. ^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,85 (2t, 6H, $J = 7,1$ Hz), 0,93 (d, 3H, $J = 6,1$ Hz), 1,14 (m, 1H), 1,2-1,49 (m, 6H), 2,56 (dd, 1H, $J = 4,1$ y $17,57$ Hz), 2,81 (dd, 1H, $J = 17,33$ y $10,74$ Hz), 4,28 (m, 1H), 4,74 (quint., 1H, $J = 6,84$ Hz), 5,64 (d, 1H, $J = 7,32$ Hz), 7,29-7,43 (m, 5H).

20 **Éster bencilico del ácido [4R-metil-2R-(4S-metil-2-oxo-5R-feniloxazolidin-3-carbonil)heptil]carbámico.** Se trató una solución de ácido 5R-metil-3R-(4S-metil-2-oxo-5R-feniloxazolidin-3-carbonil)octanoico (1,98 g, 5,48 mmol) y trietilamina (0,92 ml, 6,57 mmol) con difenilfosforilazida (1,2 ml, 5,48 mmol), se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo
25 durante 3 horas. Después de enfriar brevemente, la mezcla de reacción se trató

742

con alcohol bencílico (2,8 ml, 27,4 mmol) y se calentó durante 3 horas adicionales a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con éter etílico (150 ml), se lavó sucesivamente con disolución saturada de NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío hasta un aceite. La

5 cromatografía (MPLC, elución con hexanos:acetato de etilo 4:1) proporcionó el compuesto del título (2,0 g, 78,3%) en forma de un aceite. EM M+1= 467,1. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,86 (2t, 6H, J= 7,1 Hz), 0,93 (d, 3H, J= 5,9 Hz), 1,14 (m, 1H), 1,09-1,36 (m, 6H), 1,50 (d, 1H, J= 5,2 Hz), 3,49 (t, 1H, J= 6,1 Hz), 4,10 (m, 1H), 4,71 (quint., 1H, J= 6,61 Hz), 5,06 (d, 2H, J= 3,42 Hz), 5,20 (t, 1H, J=

10 5,61 Hz), 5,64 (d, 1H, J= 7,08 Hz), 7,29-7,43 (m, 10H).

Ácido 2R-(benciloxycarbonilaminometil)-4R-metilheptanoico. Se enfrió a 0°C una solución de éster bencílico del ácido 4R-metil-2R-(4S-metil-2-oxo-5R-feniloxazolidin-3-carbonil)heptil]carbámico (4,12 g, 8,83 mmol) en THF:agua 3:1

15 (100 ml), y se trató con una mezcla de LiOH 0,8N (17,5 ml, 14 mmol) y H₂O₂ al 30% (4,94 ml, 44 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción en frío durante 3 horas, se inactivó con una suspensión de NaHSO₃ (2,37 g) y Na₂SO₃ (4,53 g) en agua (30 ml) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con éter etílico (200 ml), se repartió y la fase orgánica se lavó con

20 salmuera y se secó (MgSO₄). El extracto orgánico concentrado se cromatografió (MPLC) eluyendo con acetato de etilo, proporcionando 1,25 g de ácido 2R-(benciloxycarbonilaminometil)-4R-metilheptanoico (46%). EM M+1= 308,1. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,83 (t, 3H, J= 6,84 Hz), 0,87 (t, 3H, J= 6,35 Hz), 1,14 (m, 1H), 1,06-1,54 (m, 7H), 2,7 (s a, 1H), 3,30 (m, 2H), 5,05 (c,

25 2H, J= 12,2 Hz), 5,14 (t, 1H, J= 5,61 Hz), 7,30 (s a, 5H).

213

Clorhidrato del ácido (2*R*,4*R*)-2-amino-4-metilheptanoico. Se hidrogenó a 345 kPa durante 18 horas una mezcla de ácido 2*R*-(benciloxycarbonilaminometil)-4*R*-metilheptanoico (1,25 g, 4,07 mmol) y Pd/C (20%, 0,11 g) en metanol (50 ml). Después de eliminar el catalizador por filtración, el disolvente se eliminó a vacío y el sólido resultante se trituró con éter, proporcionando el clorhidrato del ácido (2*S*,4*R*)-2-amino-4-metilheptanoico (0,28 g, 40%), p.f.: 226,3-228,0°C. EM $M+1 = 174,0$. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 0,89 (t+d, 6H, $J = 6,35$ Hz), 1,11 (m, 1H), 1,25-1,40 (m, 4H), 1,47-1,62 (m, 2H), 2,48 (s a, 1H), 2,93 (m, 2H). Anal. calculado para $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot 0,1 \text{H}_2\text{O}$ C 61,75, H 11,06, N 8,00. Encontrado: C 61,85, H 10,83, N 8,01.

Ejemplo 5. Clorhidrato del ácido 2-aminometil-4,4-dimetilheptanoico

Éster etílico del ácido 2-ciano-4,4-dimetilheptan-2,6-dienolco. Se calentó a reflujo durante 18 horas una solución de 2,2-dimetilpent-4-enal (5,0 g, 44 mmol), éster etílico del ácido cianoacético (5,12 ml, 48 mmol), piperidina (1,3 ml, 14 mmol) y ácido acético (4,52 ml, 80 mmol) en 170 ml de tolueno en un matraz equipado con un separador Dean-Stark. Se recogieron varios ml de agua en la trampa. La reacción se enfrió y se lavó con HCl 1N, NaHCO_3 y salmuera, sucesivamente. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta un aceite. Este aceite se cromatografió eluyendo con 20% de AcOEt en hexano, proporcionando una combinación de dos lotes, total 8,3 g (91%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 1,28 (s, 6H), 1,32 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 2,26 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 4,27 (c, 2H, $J = 7,2$ Hz), 5,08 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 5,10 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 5,72 (m, 1H).

214

Clorhidrato del ácido 2-aminometil-4,4-dimetilheptanoico. Se disolvió éster etílico del ácido 2-ciano-4,4-dimetilhepta-2,6-dienoico (5,88 g, 28 mmol) en la mezcla de 91 ml de etanol y 6 ml de HCl, y se trató con 0,4 g de PtO₂. La
5 reacción se llevó a cabo a 690 kPa de presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 horas. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando 3,8 g del producto deseado éster etílico del ácido 2-aminometil-4,4-dimetilheptanoico en forma de un aceite. EM (IQPA): 216,2 (M+1)⁺. Este aceite se calentó a reflujo en 75 ml de HCl 6N durante 18 horas. Mientras la
10 reacción se enfriaba, se formó un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con una solución adicional de HCl y se trituró con éter, proporcionando el compuesto del título limpio. EM (IQPA): 188,1 (M+1)⁺, 186,1 (M-1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 0,91 (9H, m), 1,30 (5H, m), 1,81 (dd, 1H, J= 7,2 Hz, 14,4 Hz), 2,72 (1H, m), 3,04 (2H, m). Anal. calculado para C₁₀H₂₁NO₂·HCl: C 53,68, H 9,91, N
15 6,26, Cl 15,85; encontrado: C 53,83, H 10,15, N 6,22, Cl 15,40. P.f.: 229,5-231,0°C.

Ejemplo 6. Ácido (S)-3-amino-5,5-dimetilheptanoico.

3-(4,4-Dimetilheptanol)-(R)-4-metil-(S)-5-feniloxazolidin-2-ona. Se enfrió a
20 0°C una solución de ácido 4,4-dimetilheptanoico (1,58 g, 10 mmol) y trietilamina (4,6 ml) en 50 ml de THF y se trató con cloruro de 2,2-dimetilpropionilo (1,36 ml). Después de una hora, se añadieron 4R-metil-5S-feniloxazolidin-2-ona (1,95 g, 11 mmol) y cloruro de litio (0,47 g, 11 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 horas. El precipitado se filtró y se lavó concienzudamente con THF
25 adicional. El filtrado se concentró a vacío, proporcionando un sólido oleoso.

25

Este sólido se disolvió en 200 ml de Et₂O, se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado, HCl 0,5N y NaCl saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (3,0 g, 95%). ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): 0,73-0,84 (m, 12H), 1,10-1,22 (m, 4H), 1,46-1,54 (m, 2H), 2,75-2,87 (m, 2H), 4,70 (m, 1H, J= 7 Hz), 5,59 (d, 1H, J= 7 Hz), 7,22-7,37 (m, 5H).

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

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

216

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

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

15

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

25

7/17

Ejemplo 7. Ácido 2-aminometil-3-(1-metilciclopropil)propiónico

Éster etílico del ácido 2-ciano-3-(1-metilciclopropil)acrilico. Se añadió alúmina neutra (2,5 g) y después PCC (2,5 g, 11,6 mmol) a 1-metilciclopropanometanol (Aldrich, 1,13 ml, 11,6 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂, y la
5 mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice de 1 cm a vacío, y se lavó con Et₂O. El filtrado se concentró hasta aproximadamente 5 ml de volumen total. Se añadió al residuo THF (10 ml), cianoacetato de etilo (1,2 ml, 11,3 mmol), piperidina (5 gotas) y finalmente ácido acético (5 gotas). Se agitó el conjunto a temperatura
10 ambiente durante una noche, después se repartió entre Et₂O y NaHCO₃ acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo (10 → 15% de AcOEt/hexanos) proporcionó 0,53 g (25%) del éster en forma de un aceite incoloro que cristalizó en reposo, p.f.: 35-37°C. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 6,99 (s, 1H), 4,27 (c, J= 7,3 Hz, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,32 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,14 (s, 2H), 1,07 (s, 2H). ¹³C-RMN δ 170,44, 162,90, 115,17, 103,69, 62,52, 21,24, 21,07 (2C), 20,71, 14,35. Anal. calculado para C₁₀H₁₃NO₂: C 67,02, H 7,31, N 7,82. Encontrado: C 66,86, H 7,47, N 7,70.

20 **Éster etílico del ácido 2-aminometil-3-(1-metilciclopropil)propiónico.** Se añadió Ni Raney (0,4 g) a éster etílico del ácido 2-ciano-3-(1-metilciclopropil)acrilico (0,45 g, 2,51 mmol) en 16 ml de EtOH:THF (1:1), y la mezcla se hidrogenó en un agitador Parr a 331 kPa durante 15,5 horas. Se añadió después catalizador de Pearlman (0,5 g) y la hidrogenación se continuó
25 durante 15 horas adicionales. La mezcla se filtró y se concentró. La

216

cromatografía ultrarrápida del residuo 2 → 3 → 4 → 5 → 6 → 8% de MeOH/CH₂Cl₂ proporcionó 0,25 g (54%) del aminoéster en forma de un aceite incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 3,97 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 1,28 (d, J= 7,3 Hz, 2H), 1,19 (s a, 2H), 1,09 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,04 (m, 4H). EMBR: m/z 186,1 (M+1).

Ácido 2-aminometil-3-(1-metilciclopropil)propiónico: Se añadió NaOH acuoso al 10% (10 ml) a una solución de éster etílico del ácido 2-aminometil-3-(1-metilciclopropil)propiónico (0,25 g, 1,35 mmol) en 10 ml de metanol a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró eliminando el metanol. El residuo se enfrió a 0°C y se acidificó a pH 2 con HCl conc. Después de permitir calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla se cargó sobre una resina de intercambio iónico DOWEX-50WX8-100 y se eluyó con H₂O hasta neutralidad por tornasol. La elución se continuó con NH₄OH acuoso al 5% (100 ml) y las fracciones alcalinas se concentraron, proporcionando 0,15 g (71%) del aminoácido en forma de un sólido incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 2,72 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,34 (dd, J= 8,5, 13,9 Hz, 1H), 1,19 (dd, J= 6,1, 13,9 Hz, 1H), 0,82 (s, 3H), 0,05 (m, 4H). EMBR: m/z 158,0 (M+1).

20

Ejemplo 8: Ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanolco

Éster terc-butílico del ácido (5S)-5-metilocta-2,6-dienolco. Se añadió gota a gota DIBAH (1,0 M en THF, 6,4 ml) durante 5 minutos a una solución de éster etílico del ácido (S)-3-metilhex-4-enoico* (1,0 g, 6,4 mmol) en 30 ml de tolueno a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 45 minutos, después de lo cual se

25

219

añadieron 5 gotas de metanol, dando como resultando un vigoroso desprendimiento de H_2 . Se añadió metanol hasta que no se observó más desprendimiento de gas (aproximadamente 5 ml). En ese momento, se retiró el baño de refrigeración y se añadieron aproximadamente 5 ml de tartrato de Na^+K^+ acuoso saturado. Cuando la mezcla alcanzó la temperatura ambiente, se añadió tartrato de Na^+K^+ acuoso saturado adicional y Et_2O , y se continuó la agitación hasta que las fases fueron mayoritariamente transparentes (aproximadamente 1 hora). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró aproximadamente a 10 ml del volumen total debido a problemas de volatilidad. La mezcla bruta se combinó con una carga adicional de aldehído preparado a partir de 10 mmol del éster mediante el procedimiento descrito anteriormente, y se utilizó el conjunto sin purificación. Se añadió gota a gota *P,P*-dimetilfosfonoacetato de *terc*-butilo (3,0 ml, 15 mmol) durante 1 hora a una suspensión de hidruro sódico (dispersión en aceite mineral al 60%) en 25ml de THF de tal modo que el desprendimiento de H_2 estuviera bajo control. Después de completar la adición, se añadió gota a gota rápidamente el aldehído bruto en tolueno (aproximadamente 20 ml de volumen total) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se repartió entre Et_2O y NH_4Cl acuoso saturado, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo (0 → 3 → 5% de $AcOEt$ en hexanos) proporcionó 1,0 g (29%, dos etapas) del éster insaturado en forma de un aceite amarillo pálido: ^1H -RMN ($CDCl_3$) δ 6,75 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 5,30 (m, 2H), 2,03-2,29 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

290

*El éster etílico del ácido (S)-3-metilhex-4-enoico se preparó a partir de (S)-*trans*-3-penten-2-ol [Liang, J.; Hoard, D.W.; Van Khau, V.; Martinelli, M.J.; Moher, E.D.; Moore, R.E.; Tius, M.A., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1459] mediante
5 transposición de Johnson-Claisen con ortoacetato de trietiló según el protocolo de la bibliografía [Hill, R.K.; Soman, R.; Sawada, S.; *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 3737].

Éster *terc*-butilico del ácido (3*R*,5*S*)-3-[bencil(1-feniletíl)amino]-5-metiloct-
10 **6-enolco.** Se añadió gota a gota rápidamente *n*-butil-litio (1,6M en hexanos, 1,6 ml) a una solución de (S)-(-)-*N*-bencil- α -metilbencilamina (0,60 ml, 2,85 mmol) en 9,0 ml de THF a -78°C, dando como resultado un color rosa oscuro. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, después de lo cual se añadió gota a gota lentamente éster *terc*-butilico del ácido (5*S*)-5-metilocta-2,6-dienoico (0,5
15 g, 2,38 mmol) en 1,0 ml de THF, dando como resultado un color tostado pálido que se oscureció durante 3 horas. La mezcla se agitó durante 3 horas a -78°C, después se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se permitió calentar hasta ta y se agitó durante una noche, después se repartió entre AcOEt y NH₄Cl acuoso saturado. Las fases se concentraron y la fase orgánica se secó
20 (MgSO₄), y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo (3 → 5% de AcOEt en hexanos) proporcionó 0,52 g (52%) del aminoéster en forma de un aceite amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,34 (m, 2H), 7,20 (m, 8H), 5,27 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,72 (d, *J*= 15,9 Hz, 1H), 3,41 (d, *J*≈ 14,9 Hz, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,98 (dd, *J*= 3,7, 14,2 Hz, 1H), 1,81 (dd, *J*= 9,3, 14,4 Hz, 1H).

791

1,54 (d, $J=4,9$ Hz, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,24 (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 0,99 (m, 2H), 0,74 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

Ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanolco. Se añadió Pd/C al 20% (0,20 g) a una solución de éster *terc*-butilico del ácido (3R,5S)-3-[bencil-(1-feniletil)amino]-5-metiloct-6-enoico (0,92 g, 2,18 mmol) en 50 ml de MeOH, y la mezcla se hidrogenó en un agitador Parr a 331 kPa durante 23 horas. La mezcla se filtró y concentró. Se añadió 1,0 ml de ácido trifluoroacético al aminoéster bruto en 10 ml de CH₂Cl₂, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en la cantidad mínima de H₂O y se cargó sobre una resina de intercambio iónico DOWEX-50WX8-100. La columna se eluyó con H₂O hasta neutralidad por tomasol, después se continuó con NH₄OH acuoso al 5% (100 ml). Las fracciones alcalinas se concentraron, proporcionando 0,25 g (66% en dos etapas) del aminoácido en forma de un sólido blanquecino. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 3,41 (m, 1H), 2,36 (dd, $J=5,1, 16,6$ Hz, 1H), 2,25 (dd, $J=8,1, 16,6$ Hz, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,12 (m, 2H), 1,00 (m, 1H), 0,73 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 0,68 (t, $J=6,8$ Hz, 3H). EMBR: m/z 172,1 (M-1).

20 Ejemplo 9. Ácido 2-aminometil-8-metilnonanolco

Se utilizó un procedimiento similar al del ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetilnonanoico para preparar ácido 2-aminometil-8-metilnonanoico a partir de 6-metil-1-heptanol m/z 202,1 (M+).

Ácido 2-aminometil-4,8-dimetilnonanoico

(R)-2,6-Dimetilheptan-1-ol. Se suspendieron virutas de magnesio (2,04 g, 84 mmol) y un cristal de yodo en 5 ml de THF para la adición de 1-bromo-3-metilbutano (0,3 ml, puro). La mezcla se calentó para empezar la formación del
5 compuesto de Grignard. El 1-bromo-3-metilbutano restante (8,63 ml, 7,2 mmol) se diluyó en THF (60 ml) y se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se enfrió a -5°C. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de cobre (1,21 g, 9 mmol) y LiCl (0,76 g, 18 mmol) en THF (50 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 0°C. La mezcla
10 resultante se agitó durante 20 minutos y se añadió gota a gota (R)-3-bromo-2-metilpropanol en THF (20 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 0°C. La mezcla se permitió alcanzar lentamente la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con hidróxido de amonio y agua. La mezcla se diluyó con AcOEt y se extrajo con 3 x 20 ml de AcOEt. Los
15 extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El aceite residual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/AcOEt 90/10), proporcionando 2,67 g de (R)-2,6-dimetilheptan-1-ol.

20 **(R)-1-Yodo-2,6-dimetilheptano.** Se añadieron yodo (4,99 g, 19,67 mmol) e imidazol (1,33 g, 19,67 mmol) a una mezcla de trifenilfosfina soportada (6,55 g, 19,67 mmol) en CH₂Cl₂ a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se enfrió a 0°C para la adición gota a gota de (R)-2,6-dimetilheptan-1-ol en CH₂Cl₂ (5 ml). La mezcla se permitió alcanzar la
25 temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, después de lo cual se filtró a

través de una capa de celita y los sólidos se lavaron con CH_2Cl_2 . El filtrado se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando (*R*)-1-yodo-2,6-dimetilheptano (2,44 g).

- 5 **Éster *terc*-butilico del ácido (4*R*)-4,8-dimetilnonanoico.** Se añadió nBuLi (2,65 ml de una solución 2,6M en pentano) a diisopropilamina (0,827 ml, 5,9 mmol) en THF (8 ml) a -78°C . La solución se agitó durante 30 minutos a -78°C , seguido de la adición de acetato de *terc*-butilo (0,8 ml, 5,9 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas, y después se añadió (*R*)-1-yodo-2,6-
- 10 dimetilheptano (0,3 g, 1,18 mmol) y HMPA (1,5 ml) en THF (1 ml). La reacción se agitó a -78°C y se permitió alcanzar lentamente la temperatura ambiente durante una noche, después se calentó a 35°C para impulsar a la reacción a su terminación. La reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada) y la mezcla se extrajo con AcOEt (2 x 10 ml). Los
- 15 extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice (hexano/ AcOEt 98/2) proporcionó 0,25 g de éster *terc*-butilico del ácido (4*R*)-4,8-dimetilnonanoico.
- 20 **Ácido (4*R*)-4,8-dimetilnonanoico:** Se trató éster *terc*-butilico del ácido (4*R*)-4,8-dimetilnonanoico en 25 ml de CH_2Cl_2 a 0°C con TFA (6 ml). La mezcla se permitió alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó mediante evaporación con rotavapor, y la mezcla se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/ AcOEt 95/5),
- 25 proporcionando 0,962 g de ácido (4*R*)-4,8-dimetilnonanoico, m/z 185 (M^-).

224

3-(4*R*,8-Dimetilnonanoil)-4(*S*)-metil-5(*R*)-feniloxazolidin-2-ona: Se utilizó un procedimiento similar al de la (4*R*,5*S*)-4-metil-3-(*R*)-4-metilheptanoil-5-oxazolidin-2-ona, proporcionando 3-(4*R*,8-dimetilnonanoil)-4(*S*)-metil-5(*R*)-
5 feniloxazolidin-2-ona (1,35 g) *m/z* 346,5 (M⁺).

Éster bencilico del ácido [4*R*,8-dimetil-2*R*-(4*R*-metil-2-oxo-5*R*-feniloxazolidin-3-carbonil)nonil]carbámico: Se añadió diisopropiletilamina (0,55 ml, 3,19 mmol) a -20°C a una solución de 3-(4(*R*),8-dimetilnonanoil)-4(*S*)-
10 metil-5(*R*)-feniloxazolidin-2-ona (1,05 g, 3,04 mmol) en CH₂Cl₂ (12 ml) y TiCl₄ (3,04 ml de una solución 1M en CH₂Cl₂). La solución roja oscura resultante se agitó a -20°C durante 30 minutos antes de la adición de una solución de carbamato de *N*-metoximetilbencilo (0,652 g, 3,34 mmol) en CH₂Cl₂ (3,5 ml) y TiCl₄ (3,34 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 4 horas. La reacción se
15 inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con HCl 1N y se neutralizaron con NaOH, seguido de lavado con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de
20 sílice (hexano/AcOEt 95/5), proporcionando 0,555 g de éster bencilico de ácido [4*R*,8-dimetil-2*R*-(4*R*-metil-2-oxo-5*R*-feniloxazolidin-3-carbonil)nonil]carbámico.

Ácido 2(*R*)-(bencilloxycarbonilaminometil)-4(*R*),8-dimetilnonanolco: Se utilizó un procedimiento similar al del éster *terc*-butílico del ácido (*S*)-2-((*R*)-2-

925

metilpentil)succínico, proporcionando 0,198g del ácido 2(R)-(benciloxicarbonilaminometil)-4(R),8-dimetilnonanoico.

5 **Ácido 2-aminometil-4,8-dimetilnonanoico:** Se trató ácido 2(R)-(benciloxicarbonilaminometil)-4(R),8-dimetilnonanoico (0,148 g, 0,566 mmol) con hidrógeno en presencia de Pd/C al 20%, proporcionando 0,082 g de ácido 2-aminometil-4,8-dimetilnonanoico después de filtración y purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 85/15). *M/z* 216,3 (M⁺).

10 **Ejemplo 10. Ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetilnonanoico**

Éster metílico del ácido 2,2,6-trimetilheptanoico: Se añadió *n*BuLi (6,89 ml de una solución 1,6M en hexano) a diisopropilamina (1,54 ml, 11,03 mmol) en THF (22 ml) a -78°C. La solución se agitó durante 30 minutos a -78°C, seguido de la adición de isobutirato de metilo (0,97 ml, 8,48 mmol). La mezcla se agitó a
15 -78°C durante 2 horas, y después se añadieron 1-yodo-4-metilpentano (1,8 g, 8,48 mmol) y DMPU (0,55 ml, 4,24 mmol) en THF (6 ml). La reacción se agitó a -78°C y se permitió alcanzar lentamente la temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada) y la mezcla se extrajo con AcOEt (2 x 10 ml). Los
20 extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 99/1) proporcionó 1,57 g de éster metílico del ácido 2,2,6-trimetilheptanoico.

2,2,6-Trimetilheptan-1-ol: Se recogió éster metílico del ácido 2,2,6-trimetilheptanoico (1,97 g, 10,6 mmol) en tolueno (65 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota DIBALH (12,7 ml de una solución 1N en tolueno). Después de 45 minutos, se añadieron 1,5 ml de DIBALH. Después de 2 horas, la reacción se inactivó mediante la adición de 15 ml de MeOH a -78°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, y después se enfrió de nuevo a -78°C para la adición de 10 ml de HCl 1N. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El aceite residual se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 95/5), proporcionando 2,2,6-trimetilheptan-1-ol (0,88 g). *m/z* 159 (M⁺).

2,2,6-Trimetilheptanal: Se combinó clorocromato de piridinio (PCC, 4,17 g, 19,4 mmol) con alúmina neutra (14,6 g) en CH₂Cl₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El alcohol se diluyó en CH₂Cl₂ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se filtró a través de una capa de sílice, y los sólidos se lavaron con CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó, proporcionando 1,05 g de 2,2,6-trimetilheptanal, *m/z* 157 (M⁺), con el que se continuó sin purificación adicional.

20

Éster bencillico del ácido 2-ciano-4,4,8-trimetilnon-2-enoico: Se añadió ácido acético glacial (0,72 g, 12,1 mmol) a una mezcla de 2,2,6-trimetilheptanal (1,05 g, 6,73 mmol), piperidina (0,19 ml, 2,01 mmol) y cianoacetato de bencilo (1,29 g, 7,4 mmol) en tolueno (50 ml). El matraz se equipó con una trampa Dean-Stark y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se

25

997

enfrió, se trató con HCl diluido y las fases se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio seguida de salmuera, y se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El aceite residual se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 98/2), proporcionando 1,3 g de éster bencilico del ácido 2-ciano-4,4,8-trimetilnon-2-enoico, m/z 314 (M^+).

Ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetilnonanoico: Se trató éster bencilico del ácido 2-ciano-4,4,8-trimetilnon-2-enoico (1,3 g, 4,14 mmol) en THF (50 ml) con hidrógeno en presencia de Pd/C al 20%, proporcionando una mezcla del cianoácido y el éster cianometílico. La mezcla se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando 278 mg de 80105x41-1-2. El ácido se trató después con hidrógeno en presencia de Ni Raney en MeOH/ NH_4OH , proporcionando 0,16 g del ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetilnonanoico, m/z 230,3 (M^+).

Ejemplo 11. Ácido 2-aminometil-4-etiloctanoico

Se utilizó un procedimiento similar al del ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetilnonanoico para preparar el ácido 2-aminometil-4-etiloctanoico a partir de 2-etilhexanal, m/z 202,1 (M^+).

Ejemplo 12. Ácido 2-aminometil-4-etil-8-metilnonanoico

Se utilizó un procedimiento similar al del ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetilnonanoico para preparar el ácido 2-aminometil-8-metilnonanoico a partir de ciclopropilcarboxilato de 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenilo, m/z 230,2 (M^+).

298

Ejemplo 13. Ácido 3-amino-2-[1-(4-metilpentil)ciclopropilmetil]propiónico

Se utilizó un procedimiento similar al del ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetilnonanoico para preparar el ácido 2-aminometil-8-metilnonanoico a partir
5 de ciclopropilcarboxilato de 2,6-diterc-butil-4-metilfenilo. M/z 228,2 (M^+).

Ejemplo 14. Ácido 2-aminometil-4-etilhexanoico.

Se utilizó un procedimiento similar al del ácido 2-aminometil-4,8-dimetilnonanoico para preparar ácido 2-aminometil-4-etilhexanoico a partir de
10 ácido 4-etilhexanoico. M/z 174,1.

Ejemplo 15. Ácido 3(S)-amino-3,5-dimetilheptanoico.

(1,3-Dimetilpentiliden)amida del ácido 2-metilpropan-2(S)-sulfinico: Se calentó a reflujo durante 18 horas una solución de (S)-(-)-2-metil-2-propansulfonamida (500 mg, 4,1 mmol), 4-metil-2-hexanona (470 mg, 4,1
15 mmol) y etóxido de titanio (IV) (1,7 ml, 8,3 mmol). La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de salmuera con agitación rápida. La solución resultante se filtró a través de celita, y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron
20 (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (25% de AcOEt en hexano), proporcionando 575 mg de (1,3-dimetilpentiliden)amida del ácido 2-metilpropan-2(S)-sulfinico en forma de un aceite amarillo.

29d

Ester metílico del ácido 3,5-dimetil-3-(2-metilpropan-2(S)sulfinilamino)heptanoico: Se añadió gota a gota acetato de metilo (0,41 ml, 5,1 mmol) a una solución a -78°C de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (5,1 ml de una solución 1M en THF) en THF (6 ml). Después de agitar durante 20 minutos, se añadió gota a gota a -78° una solución de trisopropóxido de clorotitanio (2,5 ml, 10 mmol) en THF (3 ml). Después de 1 hora, se añadió gota a gota (1,3-dimetilpentiliden)amida del ácido 2-metilpropan-2(S)sulfinico (560 mg, 2,6 mmol) en THF (3 ml). La reacción se agitó a -78°C durante 5 horas, y después se inactivó mediante la adición de 10 ml de solución de cloruro de amonio y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 10 ml de agua y se filtró. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt al 30% en hexano), proporcionando 360 mg de éster metílico del ácido 3,5-dimetil-3-(2-metilpropan-2(S)sulfinilamino)heptanoico.

Ácido 3(S)-amino-3,5-dimetilheptanoico: Se disolvió éster metílico del ácido 3,5-dimetil-3-(2-metilpropan-2(S)sulfinilamino)heptanoico (360 mg, 1,2 mmol) en HCl 6N (2 ml) y dioxano (2 ml), y se calentó a 100°C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt (15 ml). Los extractos orgánicos se purificaron mediante cromatografía de intercambio iónico proporcionando ácido 3(S)-amino-3,5-dimetilheptanoico (270 mg) y después repurificación mediante cromatografía sobre gel de sílice

(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 70:25:5), proporcionando 203 mg de ácido 3(S)-amino-3,5-dimetilheptanoico en forma de un sólido blanco. *M/z* 174 (C₉H₁₉NO₂+H).

Ejemplo 16. Ácido 3(S)-amino-3,5-dimetilnonanoico

- 5 Se utilizó un procedimiento similar al del ácido 3(S)-amino-3,5-dimetilheptanoico para preparar ácido 3(S)-amino-3,5-dimetilnonanoico. *M/z* 202,1 (C₁₁H₂₃NO₂+H).

Ejemplo 17. Ácido 3(S)-amino-3,5-dimetiloctanoico

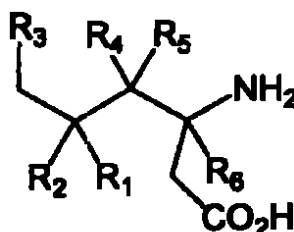
- 10 Se utilizó un procedimiento similar al del ácido 3(S)-amino-3,5-dimetilheptanoico para preparar el ácido 3(S)-amino-3,5-dimetilnonanoico. *M/z* 188,1 (C₁₀H₂₁NO₂+H).

231

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REVINDICACIONES

- 5 1. Esta invención se refiere a compuestos de fórmula I



en la que R₁ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor;

- 10 R₂ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor; o

R₁ y R₂, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de tres a seis miembros;

15

R₃ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)alquilo (C₁-C₃), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃), piridilo, piridilalquilo (C₁-C₃), fenil-N(H)- o piridil-N(H)-, en las que cada uno de los restos alquilo anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con
20 cero a tres átomos de flúor, y en las que el citado fenilo y el citado piridilo y los restos fenilo y piridilo del citado fenilalquilo (C₁-C₃) y el citado piridilalquilo (C₁-C₃), respectivamente, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres

232

sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes independientemente seleccionados de cloro, fluoro, amino, nitro, ciano, alquil (C₁-C₃)amino, alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor;

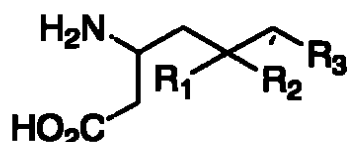
R₄ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor;

10 R₅ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor; y

R₆ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula IA



IA

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

233

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

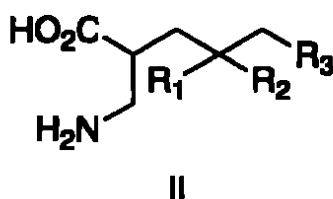
R_3 es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6)alquilo (C_1-C_3), fenilo, fenilalquilo (C_1-C_3), piridilo, piridilalquilo (C_1-C_3), fenil-N(H)- o piridil-N(H)-, en las que cada uno de los restos alquilo anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y en las que el citado fenilo y el citado piridilo y los restos fenilo y piridilo del citado fenilalquilo (C_1-C_3) y el citado piridilalquilo (C_1-C_3), respectivamente, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes independientemente seleccionados de cloro, fluoro, amino, nitró, ciano, alquil (C_1-C_3)amino, alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor;

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

20

3. Un compuesto de fórmula II:



934

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

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

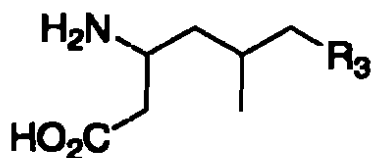
R_3 es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6)alquilo (C_1-C_3), fenilo, fenilalquilo (C_1-C_3), piridilo, piridilalquilo (C_1-C_3), fenil-N(H)- o piridil-N(H)-, en las que cada uno de los restos alquilo anteriores puede estar
10 opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y en las que el citado fenilo y el citado piridilo y los restos fenilo y piridilo del citado fenilalquilo (C_1-C_3) y el citado piridilalquilo (C_1-C_3), respectivamente, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres
15 sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes independientemente seleccionados de cloro, fluoro, amino, nitro, ciano, alquil (C_1-C_3)amino, alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor;

20 con la condición de que cuando R_1 sea hidrógeno, R_2 no sea hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

4. Un compuesto según la reivindicación 2 de fórmula IA-1

235



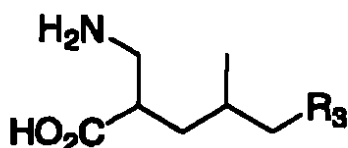
IA-1

en la que R_3 es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6)alquilo (C_1-C_3), fenilo, fenilalquilo (C_1-C_3), piridilo, piridilalquilo (C_1-C_3), fenil-
 5 N(H)- o piridil-N(H)-, en las que cada uno de los restos alquilo anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y en las que el citado fenilo y el citado piridilo y los restos fenilo y piridilo del citado fenilalquilo (C_1-C_3) y el citado piridilalquilo (C_1-C_3), respectivamente, pueden estar opcionalmente
 10 sustituidos con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes independientemente seleccionados de cloro, fluoro, amino, nitro, ciano, alquil (C_1-C_3)amino, alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor;

15

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

5. Un compuesto según la reivindicación 3 de fórmula IIA



IIA

20

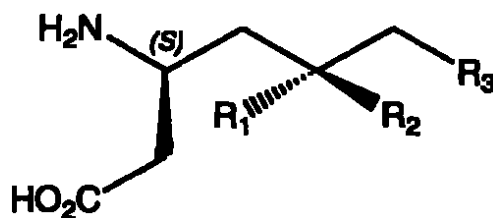
en la que R_3 es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6)alquilo (C_1-C_3), fenilo, fenilalquilo (C_1-C_3), piridilo, piridilalquilo (C_1-C_3), fenil-

236

N(H)- o piridil-N(H)-, en las que cada uno de los restos alquilo anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y en las que el citado fenilo y el citado piridilo y los restos fenilo y piridilo del citado fenilalquilo (C₁-C₃) y el
 5 citado piridilalquilo (C₁-C₃), respectivamente, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes independientemente seleccionados de cloro, fluoro, amino, nitro, ciano, alquil (C₁-C₃)amino, alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a tres
 10 átomos de flúor;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

6. Un compuesto según la reivindicación 2 de fórmula IA-2,



IA-2

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

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

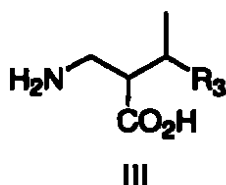
237

R_3 es alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquil (C_3-C_8)alquilo (C_1-C_3), fenilo, fenilalquilo (C_1-C_3), piridilo, piridilalquilo (C_1-C_3), fenil-N(H)- o piridil-N(H)-, en las que cada uno de los restos alquilo anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con
5 cero a tres átomos de flúor, y en las que el citado fenilo y el citado piridilo y los restos fenilo y piridilo del citado fenilalquilo (C_1-C_3) y el citado piridilalquilo (C_1-C_3), respectivamente, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes seleccionados de cloro, fluoro, amino, nitro, ciano, alquil (C_1-C_3)amino, alquilo (C_1-C_3)
10 opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor;

con la condición de que cuando R_1 sea hidrógeno, R_2 no sea hidrógeno;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

7. Un compuesto de fórmula III



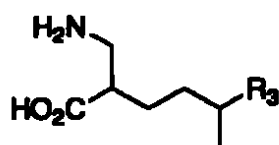
20 en la que R_3 es alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquil (C_3-C_8)alquilo (C_1-C_3), fenilo, fenilalquilo (C_1-C_3), piridilo, piridilalquilo (C_1-C_3), fenil-N(H)- o piridil-N(H)-, en las que cada uno de los restos alquilo anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco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

238

el citado piridilo y los restos fenilo y piridilo del citado fenilalquilo (C₁-C₃) y el citado piridilalquilo (C₁-C₃), respectivamente, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes seleccionados de cloro, fluoro, amino, nitro, ciano, alquil (C₁-C₃)amino, alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de fórmula IV



IV

en la que R₁ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor; y

15

R₃ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)alquilo (C₁-C₃), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₃), piridilo, piridilalquilo (C₁-C₃), fenil-N(H)- o piridil-N(H)-, en las que cada uno de los restos alquilo anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y en las que el citado fenilo y el citado piridilo y los restos fenilo y piridilo del citado fenilalquilo (C₁-C₃) y el citado piridilalquilo (C₁-C₃), respectivamente, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes

20

independientemente seleccionados de cloro, fluoro, amino, nitro, ciano, alquil (C₁-C₃)amino, alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor;

5

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno o estado patológico seleccionado de ataques de debilidad, fibromialgia, hipocinesia, trastornos craneales, sofocos, temblor esencial, dependencias y adicciones químicas (por ejemplo dependencias o adicciones a alcohol, anfetaminas (o sustancias de tipo anfetamina), cafeína, cannabis, cocaína, heroína, alucinógenos, tabaco, inhalantes y propelentes en aerosol, nicotina, opiáceos, derivados de fenciclidina, sedantes, hipnóticos, benzodiacepinas y otros ansiolíticos), y síntomas de abstinencia asociados a dichas dependencias o adicciones, comportamientos adictivos tales como ludopatía; migraña, espasticidad, artritis, síndrome del intestino irritable (SII), dolor crónico, dolor agudo, dolor neuropático, dolor de cabeza vascular, cefalea del seno, trastornos inflamatorios (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis), diuresis, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, tinitis y lesión

240

gástrica en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a un mamífero necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

11. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno o estado patológico seleccionado del grupo constituido por delirio, demencia y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington (EH), enfermedad de
10 Alzheimer, demencia senil, demencia de tipo Alzheimer, trastornos de memoria, demencia vascular y otras demencias, por ejemplo debidas a enfermedad por VIH, traumatismo cerebral, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o debidas a múltiples etiologías; trastornos de movimiento tales como acinesias,
15 discinesias, incluyendo discinesias paroxísmicas familiares, espasticidades, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, PARÁLISIS y síndrome acinético rígido; trastornos de movimiento extrapiramidales tales como trastornos de movimiento inducidos por medicación, por ejemplo parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome neuroleptico maligno, distonía aguda inducida por
20 neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, discinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicamentos; síndrome de Down; enfermedades desmielizantes tales como esclerosis múltiple (EM) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA), neuropatía periférica, por ejemplo neuropatía diabética e inducida por quimioterapia, y neuralgia
25 postherpética, neuralgia del trigémino, neuralgia segmental o intercostal y otras

2/21

neuralgias; y trastornos vasculares cerebrales debidos a lesión cerebrovascular aguda o crónica tal como infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea o edema cerebral en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar al citado mamífero una cantidad de un compuesto según cualquiera
5 de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz para tratar dicho trastorno o estado patológico.

12. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno o estado patológico seleccionado del grupo constituido por trastornos del sueño (por
10 ejemplo insomnio, insomnio asociado a fármacos, trastornos del sueño REM, hipersomnia, narcolepsia, trastornos del ciclo sueño-vigilia, síndromes de apnea del sueño, parasomnias y trastornos del sueño relacionados con el trabajo por turnos y horarios de trabajo irregulares) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar al citado mamífero una cantidad de
15 un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz para tratar dicho trastorno o estado patológico.

13. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno o estado
20 patológico seleccionado de trastornos del ánimo, tales como depresión, o más particularmente, trastornos depresivos, por ejemplo trastorno depresivo mayor de episodio único o recurrente, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica, incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio, vigilia de madrugada y retardo psicomotor, depresión atípica (o
25 depresión reactiva), incluyendo aumento de apetito, hipersomnia, agitación o

242

irritabilidad psicomotora, trastorno afectivo estacional y depresión pediátrica; o trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno de la conducta y trastorno disruptivo del comportamiento; trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo fobias a animales específicos, ansiedad social, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés, incluyendo trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizada; trastornos de la personalidad límite; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos ilusorios, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastornos psicóticos con ilusiones o alucinaciones, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada a psicosis, trastornos psicóticos del ánimo tales como trastorno depresivo mayor grave; trastornos del ánimo asociados a trastornos psicóticos tales como manía aguda y depresión asociada a trastorno bipolar, trastornos del ánimo asociados a esquizofrenia; alteraciones del comportamiento asociadas a retardo mental, trastorno autístico y trastorno de la conducta en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende administrar al citado mamífero una cantidad de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o estado patológico.

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

MB

Ácido 3-amino-5-metiloctanoico;

ácido 3-amino-5-metilnonanoico;

5

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

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

10

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

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

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

15

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

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

20

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

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

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

25

224

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

ácido 2-aminometil-4-metilheptanoico;

5 ácido (2*R*,4*R*)-2-aminometil-4-metilheptanoico;

ácido (2*R*,4*S*)-2-aminometil-4-metilheptanoico;

ácido 2-aminometil-3-[1-(4-metilpentil)ciclopropil]propiónico;

10

ácido 2-aminometil-4-etil-8-metilnonanoico;

ácido 2-aminometil-3-(1-metilciclopropil)propiónico;

15 ácido 2-aminometil-4,4-dimetil-8-metilnonanoico;

ácido 2-aminometil-4-ciclohexil-3-metilbutírico; y

ácido 2-aminometil-4,6-dimetilheptanoico.

MS

Resumen

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

5 variedad de trastornos psiquiátricos del dolor y otros.

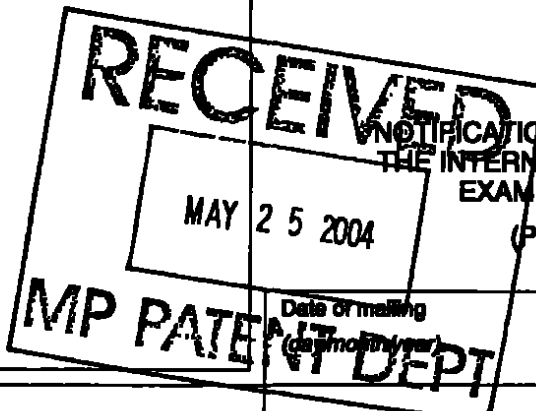
246

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Lumb, Trevor J.
PFIZER INC.
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

19.05.2004

Applicant's or agent's file reference
PC25053A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB 03/00976

International filing date (day/month/year)
17.03.2003

Priority date (day/month/year)
28.03.2002

Applicant

WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office - Glöckner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Authorized Officer

Geier, A

Tel. +49 30 25901-706



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

247

Applicant's or agent's file reference PC25053A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/B 03/00976	International filing date (day/month/year) 17.03.2003	Priority date (day/month/year) 28.03.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07C229/00		
Applicant WARNER-LAMBERT COMPANY LLC		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 22.04.2003	Date of completion of this report 19.05.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Authorized Officer Rufet, J Telephone No. +49 30 25901-332 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 03/00976**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).*)

Description, Pages

1-87 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the International preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the International application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 03/00976**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 1 partially, 3, 5, 7, 8, 9 partially, 10-13, 14 partially

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ the claims, or said claims Nos. 1 partially, 9 partially are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 3, 5, 7, 8, 9 partially, 10-13, 14 partially

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

see separate sheet

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

280

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/B 03/00976**

- ☐ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. .

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1 partially, 2, 4, 6, 9 partially, 14 partially
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1 partially, 2, 4, 6, 9 partially, 14 partially
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1 partially, 2, 4, 6, 9 partially, 14 partially
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

951

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. Claims 10-13 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (article 34(4)(a)(i) PCT).

2. The initial phase of the search for the subject-matter of claims 1 and 9 revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty (only a few of them have been cited in the search report). So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims may be said to define the subject-matter for which protection might legitimately be sought (Art. 6 PCT). Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful examination over the whole of the scope is impossible.

The international search report has not been established for the part of claims 1 and 9 which appear not to be supported and disclosed.

Consequently, the examination has only been carried out for those parts of claims which appear to be supported and disclosed (Art. 34(4)(a)(ii) PCT) and which have been searched (Rule 66.1(e) PCT), namely those parts relating to the compounds of formula (I) of claim 1, wherein when R1 is hydrogen, R2 is not hydrogen (see proviso of claim 2).

The Applicant is advised that the EPO cannot normally carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any International Preliminary Examination procedure.

Re Item IV

Lack of unity of invention

As outlined in the International Search Report (ISR) the International Searching Authority (ISA) found multiple inventions in this international application, which were considered not to be linked by a single inventive concept in the sense of Rule 13.1 and

13.2 PCT. Therefore, the requirements of Article 17(3)(a) PCT were considered not to be fulfilled. The International Examination Authority (IEA) fully supports the non-unity objection of the ISA.

Since the Applicant did not paid additional search fees the examination has been limited to the first invention mentioned.

Re Item V

**Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step
Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Reference is made to the following documents:

- D1: WO 98 40055 A
- D2: TETRAHEDRON., vol. 48, no. 12, 1992, pages 2313-2324
- D3: TETRAHEDRON LETTERS., vol. 34, no. 7, 1993, pages 1111-1114,
- D4: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 52, no. 15, 1958, abstract no. 12838f
- D5: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 45, no. 19, 1951, abstract no. 8453b,
- D6: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 49, no. 18, 1955, abstract no. 12291d
- D7: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 50, no. 20, 1956, abstract no. 14523i
- D8: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 96, no. 13, 1982, abstract no. 104715k
- D9: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 21, 1986, abstract no. 186897n
- D10: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online], Database-Accession no. 1723420 (BRN)
- D11: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online], Database-Accession no. 7914440 (BRN)
- D12: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online], Database-Accession no. 1770439 (BRN)
- D13: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online], Database-Accession no. 8073128 (BRN)
- D14: FR-A-1 377 736 cited in the application
- D15: WO 00 76958 A
- D16: WO 98 17627 A
- D17: WO 01 88101 A

1. Novelty

The present examination is based on the subject-matter of claims 1 and 9 wherein

when R1 is hydrogen, R2 is not hydrogen (see Item III, point 2), consequently documents D2-D14 are not considered to be novelty destroying documents anymore. Those documents refer to compounds according to formula (I) wherein R1 and R2 are both hydrogen. Document D1 describes compounds falling under the scope of claim 3 on file (invention 2). However, the present examination is based on the first invention (claims 1, 2, 4, 6, 9 partly and 14 partly) only, therefore it is not a novelty destroying document.

Documents D15-17 disclose gamma aminobutyric acid derivatives which differ from the claimed compounds by the presence of an additional -CH₂- group between the amino and the carboxylic group according to formula (I) of claim 1.

2. Inventive step

According to the application (see especially page 1, first paragraph and pages 29-32 of the description) the problem underlying the invention is to provide compounds useful in the treatment of a variety of psychiatric, pain, convulsive or neurodegenerative disorders. It should be noted that the mode of action of compounds is an intrinsic property of the compounds and cannot be a base for an inventive step acknowledgement.

Documents D1, D15-17 are relevant prior art for the evaluation of an inventive step, since these documents refer to amino carboxylic derivatives useful in the treatment of a variety of psychiatric, pain, convulsive or neurodegenerative disorders.

Document 17 represents the closest prior art, since it also discloses the ability of GABA, which is an amino carboxylic compound, to bind to the alpha-2-delta subunit of a calcium channel.

The application as filed does not contain any biological data showing that the problem as defined above has actually been solved by the claimed compounds in an unexpected manner. An inventive step for the subject-matter of claims 1, 2, 4, 6, 9 and 14 can therefore not be acknowledged.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB-03/00976

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C229/08 C07C229/28 A61K31/195 A61P25/00 A61P1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 40055 A (TAN CHRISTOPHER Y K ;CARRAN JOHN R (CA); UNIV KINGSTON (CA); MILNE) 17 September 1998 (1998-09-17) page 13 -page 20; claims 1,2,16-21; tables 1-3	1,2,4,9, 14
X	WILLIAM H. GERWICK ET AL.: "Total structure of homothammin A,..." TETRAHEDRON., vol. 48, no. 12, 1992, pages 2313-2324, XP002242302 OXFORD GB page 2321, paragraph 5	1

-/--



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 May 2003

Date of mailing of the international search report

16. 10. 2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 16 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 940-0040, Tx. 51 051 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-0016

Authorized officer

RUFET J.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB 03/00976

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHARLES W. JEFFORD ET AL.: "An enantiospecific synthesis of beta-amino acids" TETRAHEDRON LETTERS., vol. 34, no. 7, 1993, pages 1111-1114, XP002242303 OXFORD GB page 1112	1
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 52, no. 15, 1958 Columbus, Ohio, US; abstract no. 12838f, YA. L. GOL'DFARB ET AL.: "Synthesis of aliphatic amino acids from thiophene derivatives." page 12837; column 2; XP002242304 abstract & ZHUR. OBSHCHEI KHIM., vol. 28, 1958, pages 213-222,	1
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 45, no. 19, 1951 Columbus, Ohio, US; abstract no. 8453b, V. M. RODIONOV ET AL.: "The Hoffmann reaction..." page 8453; column 1; XP002242305 abstract & IZVEST. AKAD. NAUK S.S.S.R., OTDEL. KHIM. NAUK, 1950, pages 600-620,	1
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 49, no. 18, 1955 Columbus, Ohio, US; abstract no. 12291d, G. M. BORODINA ET AL.: "Synthesis of some derivatives of aliphatic beta-amino acids." page 12291; column 1; XP002242306 abstract & ZHUR. OBSHCHEI KHIM., vol. 24, 1954, pages 1205-1207,	1
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/IL 03/88976

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 50, no. 20, 1956 Columbus, Ohio, US; abstract no. 14523i, V. M. RODIONOV ET AL.: "Synthesis and separation of diastereoisomeric gamma-ethyl-beta-aminocaprylic acids and their derivatives." page 14523; column 1; XP002242307 abstract & ZHUR. OBSHCHEI KHIM., vol. 26, 1956, pages 793-797, ---	1
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 96, no. 13, 1982 Columbus, Ohio, US; abstract no. 104715k, SLOPIANKA, MARION ET AL.: "Thiocarbonyl olefination." page 757; column 2; XP002242308 abstract & LIEBIGS ANN. CHEM., vol. 12, 1981, pages 2258-2265, ---	1
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 21, 1986 Columbus, Ohio, US; abstract no. 186897n, GRIFFITH OWEN W. ET AL.: "Liquid chromatographic separation of enantiomers of beta-amino acids using a chiral stationary phase." page 357; column 1; XP002242309 abstract & J. CHROMATOGR., vol. 362, no. 3, 1986, pages 345-352, ---	1
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE Database-Accession no. 1723420 (BRN), XP002242310 & ZH. OBSHCHEI KHIM., vol. 26, 1956, page 793,796 ---	1

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IL 3/00976

29

G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE Database-Accession no. 7914440 (BRN), XP002242311 & SYNTH. COMMUN., vol. 28, no. 2, 1998, pages 219-224, ---	1
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE Database-Accession no. 1778439 (BRN), XP002242312 & ZH. OBSHCH. KHIM., vol. 24, 1954, page 1285 ---	1
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE Database-Accession no. 8873128 (BRN), XP002242313 & BIOORG. MED. CHEM., vol. 6, no. 10, 1998, pages 1707-1730, ---	1
X	FR 1 377 736 A (HOFFMANN LA ROCHE & COMPAGNIE) 6 November 1964 (1964-11-06) cited in the application claims 1,4 ---	1
A	WO 00 76958 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ;SHELKUN ROBERT MICHAEL (US); WARNER LAMBER) 21 December 2000 (2000-12-21) abstract; claims 1,15-25 ---	1,9
A	WO 98 17627 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ;HORNWELL DAVID CHRISTOPHER (GB); KNEEN CLARE) 30 April 1998 (1998-04-30) abstract ---	1,9
A	WO 01 88101 A (WARNER LAMBERT CO ;SU TI ZHI (US)) 22 November 2001 (2001-11-22) claims 1-18 -----	1,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. application No.
PCT/IB 83/00976

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 10-13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1 partially, 9 partially
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1,2,4,6,9,14 (partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 219

1. Claims: 1,2,4,6,9 partially, 14 partially

Provision of compounds according to formulae (I), IA, IA-1 and IA-2 useful for treating psychiatric, pain, convulsive or neurodegenerative disorders

2. Claims: 3,5,9 partially, 14 partially

Provision of compounds according to formulae (II) useful for treating psychiatric, pain, convulsive or neurodegenerative disorders

3. Claims: 7, 9 partially, 14 partially

Provision of compounds according to formula (III) useful for treating psychiatric, pain, convulsive or neurodegenerative disorders

4. Claims: 8, 9 partially, 14 partially

Provision of compounds according to formula (IV) useful for treating psychiatric, pain, convulsive or neurodegenerative disorders

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box 1.2

Claims Nos.: 1 partially , 9 partially

The initial phase of the search for the first invention revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty, only a few of them have been cited in the search report. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claim(s) may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of claim 1 and 9 is impossible. Consequently, the search has been restricted by introducing the disclaimer of claim 2 in claim 1 namely: when R1 is hydrogen, R2 is not hydrogen.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/IL 03/00976

261

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9840055 A	17-09-1998	AU 6492398 A	29-09-1998
		EP 0969823 A	12-01-2000
		JP 2001515483 T	18-09-2001
		NZ 337849 A	28-01-2000
		US 6306909 B	23-10-2001
		US 2002025949 A	28-02-2002
FR 1377736 A	06-11-1964	CH 415667 A	30-06-1966
		BE 641517 A	19-06-1964
		DE 1493814 A	22-05-1969
		DK 123092 B	15-05-1972
		GB 992737 A	19-05-1965
		NL 137819 C	
		NL 302183 A	
		SE 318860 B	22-12-1969
		US 3328436 A	27-06-1967
WO 0076958 A	21-12-2000	AU 5311900 A	02-01-2001
		BG 106292 A	31-05-2002
		BR 0011727 A	05-03-2002
		CA 2374755 A	21-12-2000
		CN 1355784 T	26-06-2002
		CZ 20014285 A	17-07-2002
		EE 200100672 A	17-02-2003
		EP 1192125 A	03-04-2002
		HU 0201601 A	28-10-2002
		JP 2003502300 T	21-01-2003
		NO 20015949 A	05-12-2001
		SK 17642001 A	08-10-2002
		TR 200103587 T	22-04-2002
		US 2003181523 A	25-09-2003
		ZA 200109711 A	20-03-2003
WO 9817627 A	30-04-1998	AU 733896 B	31-05-2001
		AU 4669797 A	15-05-1998
		BR 9712651 A	26-10-1999
		EP 0937032 A	25-08-1999
		HR 970560 A	31-08-1998
		JP 2002514187 T	14-05-2002
		NZ 334898 A	29-09-2000
		US 6153650 A	28-11-2000
		ZA 9709457 A	12-05-1998
WO 0188101 A	22-11-2001	AU 5962701 A	26-11-2001
		CA 2408246 A	22-11-2001
		EP 1294854 A	26-03-2003

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04035822 00000000 Folios: 261
Fecha (MM): 2004-09-24 09:25:00
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FREE INCI 411 PRESENTIN
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

USUARIO: RADICADOR

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

- Indicación de que se solicita la patente de invención
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Descripción de la invención
- Datos de ser sobre partes
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

COMPLETA

INCOMPLETA

DISEÑO INDUSTRIAL

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

COMPLETA

INCOMPLETA

ESQUEMA DE TRAZADO

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Representación gráfica del esquema de trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

COMPLETA

INCOMPLETA

Firma Responsable: Claudio M Nova

Fecha:

Folios 263-265
extracto.

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE.
Apoderado(a)
WARNER LAMBERT COMPANY LLC

REFERENCIA:	Radicación N°	04-95022
	Solicitud internacional	PCT/IB03/00976
	Fecha inicio fase nacional	28/10/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1496
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, 30 SET. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044