



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-29601

TITULO: METODO PARA LA UTILIZACIÓN DE AMINOACIDOS CON AFINIDAD
PARA LA PROTEINA $\zeta 2\delta$.

CIP: A61K31/00, 31/197, C07C229/58, 229/28, 229/34, A61P25/00,
3/00, 19/02, 21/06

SOLICITANTE: WARNER LAMBERT COMPANY LLC

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Marzo 24 de 2006

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

25-04-2006

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: WARNER LAMBERT COMPANY LLC

IDENTIFICACIÓN

Dirección: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A.C.C. ☐ NIT ☐Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSEC.E. ☐ Otro ☐Lugar de Constitución: Estados Unidos de América.

Cual

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTE

IDENTIFICACIÓN

Dirección: World Trade Center Torre A,C.C. ☒ NIT ☐Calle 100 No. 8A-37 Piso 10C.E. ☐ Otro ☐Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

Cual

E-mail: office@olarteraisbeck.comNúmero 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: CANDACE ROSKOPH BRAMSON, GEORGE MICHAEL HAIG, DENIS J. SCHRIER, FONG WANGDirección: 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, Michigan 48105, Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/TB2004/002978Fecha Septiembre 13, 2004Publicación Internacional No. WO 2005/030184Fecha Abril 7, 2005

4

Título (54) METODO PARA UTILIZACION DE AMINOACIDOS CON AFINIDAD PARA LA PROTEINA #26.Clasificación Internacional (51) A61K 31/00, 31/07, C07C 229/58, 229/28,229/34, A61P 25/00, 3/00, 19/04, 3/06

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

Prioridad

US

Septiembre 25, 2003

50/506.003

SI

☒

NO

☐

5

Comprobante de pago No. 06-21.064

Fecha

Marzo 16, 2006

10

ANEXOS

☒

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.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 66829601 29823289 Folios: 169
Fecha (MZO): 2005-03-24 17:21:46
Trámite : 011 PET-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2920 DIVISION DE MARCAS ORIENTACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 04 - 21.084
FECHA : MARZO 16 DE 2006

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	NO. PAGO	FECHA FGO	VR. PAGO
OLARTE SAINSBURY	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-4	51156203	16/03/2006	3.953,000.00

CONCEPTOS

CANT.	DESCRIPTIVO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

**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 ejerce 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
2. Este documento Público ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

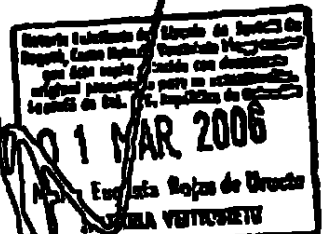
CERTIFICADO 5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003

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 archivada para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1999
Marlén Neira C.

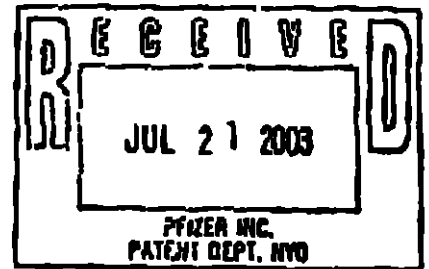


OLARTE RAISBECK

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

Warner-Lambert Company LLC

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

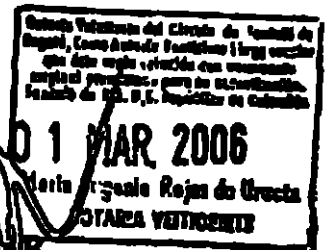
by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end 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 persons and revoke such substitutions.

El suscrito,

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, designar 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 al presente y revocar dichas sustituciones.

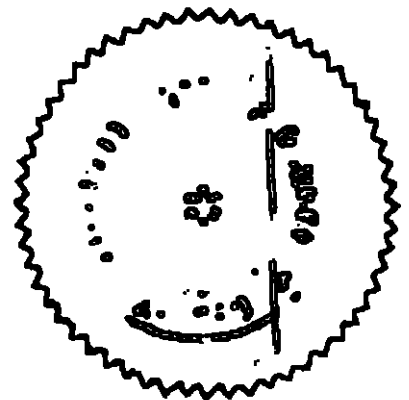


Signature/Firma:

Carlos R. Olarte

Date/Fecha: July 14, 2003

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



1937

OLARTERAISBECK

OLARTERAISBECK & FRIEDL, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, 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):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrita certifica:

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

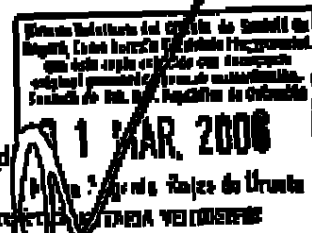
2. Que el otorgante ha suscrito el
documento en su carácter de

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 encuentran dentro de los que
comprenden su objeto social.

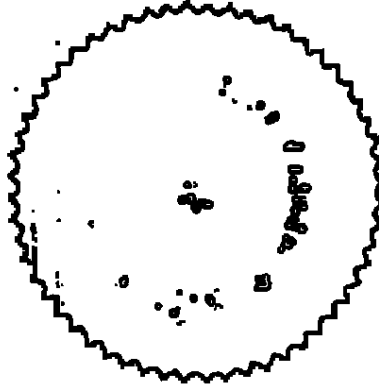
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

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):



NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified, Verified and authenticated
in the Town of Bogota in Surinam
This 14th Day Of July
2003
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGLISH AND FREEMAN



2

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTH 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 X Greenwood
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Notary Public
est revêtu du sceau/stamp de

5. at London/Londres
Certified/Attesté
à date 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 Étrangères et du Commonwealth,

8. Reference No G210433

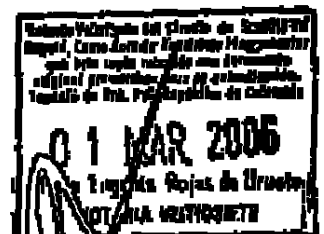
9. Stamp:
signature: 10. Signature: R. Burdett



R

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.



-1-

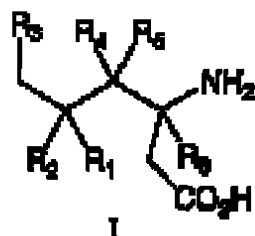
METHODS FOR USING AMINO ACIDS WITH AFFINITY FOR THE $\alpha 2\delta$ -PROTEIN

Background of the invention

This invention relates to certain β -amino acids that bind to the
5 α -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



10

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

15

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
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

-2-

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:

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-5,5,8-trimethyl-heptanoic acid;

(3S,5S)-3-Amino-5,8-dimethyl-nonanoic acid;

(3S,5R)-3-Amino-5,8-dimethyl-nonanoic acid;

(3S)-3-Amino-5,5,8-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.

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;

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;

A1
11

-3-

- 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;
5 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;
3-Amino-7-cyclobutyl-5,5-dimethyl-heptanoic acid;
10 3-Amino-7-cyclopentyl-5,5-dimethyl-heptanoic acid;
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;
15 (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;
(3S,5R)-3-Amino-8-cyclopentyl-5-methyl-octanoic acid;
20 (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;
(3S,5S)-3-Amino-7-cyclopentyl-5-methyl-heptanoic acid;
25 (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;
(3S,5S)-3-Amino-8-cyclohexyl-5-methyl-octanoic acid;
30 (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;

12

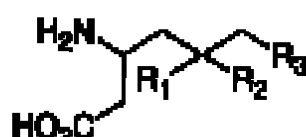
-4-

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

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

This invention also relates to compounds of the formula IA:



IA

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; or

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

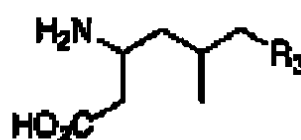
R₃ is (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₂-C₆)cycloalkyl-(C₁-C₃)alkyl, phenyl, phenyl-(C₁-C₃)alkyl, pyridyl, pyridyl-(C₁-C₃)alkyl, phenyl-N(H)-, or pyridyl-N(H)-, wherein each of the foregoing alkyl moieties can be optionally substituted with from one to five fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and wherein said phenyl and said pyridyl and the phenyl and pyridyl moieties of said phenyl-(C₁-C₃)alkyl and

-5-

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;

(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;

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;

-8-

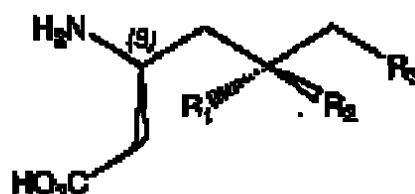
- 3-Amino-8-(4-trifluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;
 3-Amino-5-methyl-8-o-tolyl-octanoic acid;
 3-Amino-5-methyl-8-m-tolyl-octanoic acid;
 3-Amino-5-methyl-8-p-tolyl-octanoic acid;
 5 3-Amino-5-methyl-8-p-tolyl-octanoic acid;
 3-Amino-8-(2,3-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;
 3-Amino-8-(2,4-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;
 3-Amino-8-(2,5-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;
 3-Amino-8-(2,6-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;
 10 (3S,5R)-3-Amino-5-methyl-8-phenyl-octanoic acid;
 (3S,5S)-3-Amino-5-methyl-8-phenyl-octanoic acid;
 (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;
 15 (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;
 (3S, 5S)-3-Amino-8-(2-trifluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;
 20 (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;
 (3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-8-o-tolyl-octanoic acid;
 25 (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;
 (3S, 5S)-3-Amino-5-methyl-8-p-tolyl-octanoic acid;
 30 (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;

-7-

(3S, 5S)-3-Amino-8-(2,4-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;
 (3S, 5R)-3-Amino-8-(2,5-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;
 (3S, 5S)-3-Amino-8-(2,6-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;
 (3S, 5R)-3-Amino-8-(2,8-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid;
 and
 (3S, 5S)-3-Amino-8-(2,8-difluoro-phenyl)-5-methyl-octanoic acid.

Preferred compounds of this invention include those of the formula

IA-2,



IA-2

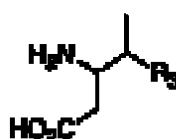
wherein R_1 , R_2 , and R_3 are defined as for formula I above.

Examples of more preferred compounds of this invention are compounds of the formula IA-2 wherein R_1 is hydrogen, R_2 is methyl and R_3 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:

(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



IB

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;
 3-Amino-4,6-dimethyl-heptanoic acid;

16

-B-

- 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;
5 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;
10 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;
15 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;
3-Amino-7-cyclohexyl-4-methyl-heptanoic acid;
20 3-Amino-8-cyclopropyl-4-methyl-octanoic acid;
3-Amino-8-cyclobutyl-4-methyl-octanoic acid;
3-Amino-8-cyclopentyl-4-methyl-octanoic acid;
3-Amino-8-cyclohexyl-4-methyl-octanoic acid;
3-Amino-9-cyclopropyl-4-methyl-nonanoic acid;
25 3-Amino-9-cyclobutyl-4-methyl-nonanoic acid;
3-Amino-9-cyclopentyl-4-methyl-nonanoic acid;
3-Amino-9-cyclohexyl-4-methyl-nonanoic acid;
3-Amino-4-methyl-octanoic acid;
3-Amino-4-methyl-nonanoic acid;
30 3-Amino-4-methyl-decanoic acid;
(3R, 4R)-3-Amino-4,5-dimethyl-hexanoic acid;
(3R, 4R)-3-Amino-4,6-dimethyl-heptanoic acid;

17

-9-

- (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;
5 (3R, 4R)-3-Amino-4-cyclobutyl-pentanoic acid;
(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;
(3R, 4R)-3-Amino-5-cyclobutyl-4-methyl-pentanoic acid;
10 (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;
(3R, 4R)-3-Amino-6-cyclobutyl-4-methyl-hexanoic acid;
(3R, 4R)-3-Amino-6-cyclopentyl-4-methyl-hexanoic acid;
15 (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;
(3R, 4R)-3-Amino-7-cyclopentyl-4-methyl-heptanoic acid;
(3R, 4R)-3-Amino-7-cyclohexyl-4-methyl-heptanoic acid;
20 (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;
(3R, 4R)-3-Amino-8-cyclohexyl-4-methyl-octanoic acid;
(3R, 4R)-3-Amino-9-cyclopropyl-4-methyl-nonanoic acid;
25 (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;
(3R, 4R)-3-Amino-4-methyl-octanoic acid;
(3R, 4R)-3-Amino-4-methyl-nonanoic acid;
30 (3R, 4R)-3-Amino-4-methyl-decanoic acid;
(3R, 4S)-3-Amino-4,5-dimethyl-hexanoic acid;
(3R, 4S)-3-Amino-4,6-dimethyl-heptanoic acid;

18

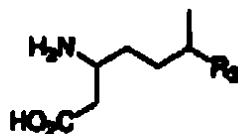
-10-

- (3R, 4S)-3-Amino-4,7-dimethyl-octanoic acid;
(3R, 4S)-3-Amino-4,8-dimethyl-nonanoic acid;
(3R, 4S)-3-Amino-4,9-dimethyl-decanoic acid;
(3R, 4S)-3-Amino-4-cyclopropyl-pentanoic acid;
5 (3R, 4S)-3-Amino-4-cyclobutyl-pentanoic acid;
(3R, 4S)-3-Amino-4-cyclopentyl-pentanoic acid;
(3R, 4S)-3-Amino-4-cyclohexyl-pentanoic acid;
(3R, 4S)-3-Amino-5-cyclopropyl-4-methyl-pentanoic acid;
(3R, 4S)-3-Amino-5-cyclobutyl-4-methyl-pentanoic acid;
10 (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;
(3R, 4S)-3-Amino-6-cyclobutyl-4-methyl-hexanoic acid;
(3R, 4S)-3-Amino-6-cyclopentyl-4-methyl-hexanoic acid;
15 (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;
(3R, 4S)-3-Amino-7-cyclopentyl-4-methyl-heptanoic acid;
(3R, 4S)-3-Amino-7-cyclohexyl-4-methyl-heptanoic acid;
20 (3R, 4S)-3-Amino-8-cyclopropyl-4-methyl-octanoic acid;
(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;
25 (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
30 (3R, 4S)-3-Amino-4-methyl-decanoic acid.

This invention also relates to the compounds of the formula IC

19

-11-



IC

and their pharmaceutically acceptable salts wherein R₃ is defined as above and wherein said compounds are selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts:

- 5 3-Amino-6-methyl-decanoic acid;
3-Amino-6-cyclopropyl-heptanoic acid;
3-Amino-6-cyclobutyl-heptanoic acid;
3-Amino-6-cyclopentyl-heptanoic acid;
10 3-Amino-6-cyclohexyl-heptanoic acid;
3-Amino-7-cyclopropyl-6-methyl-heptanoic acid;
3-Amino-7-cyclobutyl-6-methyl-heptanoic acid;
3-Amino-7-cyclopentyl-6-methyl-heptanoic acid;
3-Amino-7-cyclohexyl-6-methyl-heptanoic acid;
15 3-Amino-8-cyclopropyl-6-methyl-octanoic acid;
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;
20 3-Amino-9-cyclobutyl-6-methyl-nonanoic acid;
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;
25 3-Amino-10-cyclopentyl-6-methyl-decanoic acid;
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;
30 (3S, 6R)-3-Amino-6-methyl-decanoic acid;
(3S, 6R)-3-Amino-6-cyclopropyl-heptanoic acid;

20

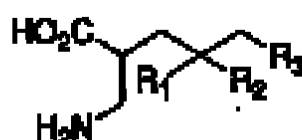
-12-

- (3S, 6R)-3-Amino-6-cyclobutyl-heptanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-6-cyclopentyl-heptanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-6-cyclohexyl-heptanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-7-cyclopropyl-6-methyl-heptanoic acid;
- 5 (3S, 6R)-3-Amino-7-cyclobutyl-6-methyl-heptanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-7-cyclopentyl-6-methyl-heptanoic acid;
- (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;
- 10 (3S, 6R)-3-Amino-8-cyclopentyl-6-methyl-octanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-8-cyclohexyl-6-methyl-octanoic acid;
- (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;
- 15 (3S, 6R)-3-Amino-9-cyclohexyl-6-methyl-nonanoic acid;
- (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;
- 20 (3S, 6R)-3-Amino-6-isopropyl-heptanoic acid;
- (3S, 6R)-3-Amino-6,8-dimethyl-nonanoic acid;
- (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;
- 25 (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;
- (3S, 6S)-3-Amino-6-cyclohexyl-heptanoic acid;
- 30 (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;

-13-

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



II

- 20 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.

- 25 This invention also relates to compounds of the formula IIA



IIA

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 II and their pharmaceutically acceptable salts:

- 5 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;
 2-Aminomethyl-7-(3-fluoro-phenyl)-4-methyl-heptanoic acid;
 2-Aminomethyl-7-(2-fluoro-phenyl)-4-methyl-heptanoic acid;
10 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
15 acid;
 2-Aminomethyl-4-methyl-7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-heptanoic
 acid;
 2-Aminomethyl-4-methyl-8-phenylamino-hexanoic acid;
 2-Aminomethyl-4-methyl-7-phenylamino-heptanoic acid;
20 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;
25 (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
30 acid;
 (2R, 4R)-2-Aminomethyl-7-(3,4-difluoro-phenyl)-4-methyl-heptanoic
 acid;

23

-15-

- (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;
- (2R,4S)-2-Aminomethyl-7-(3-fluoro-phenyl)-4-methyl-heptanoic acid;
- 15 (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;
- (2R,4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-heptanoic acid;
- 25 (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;
- 30 (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;

-18-

- 2-Aminomethyl-3-(1-ethyl-cyclopropyl)-propionic acid;
2-Aminomethyl-3-(1-propyl-cyclopropyl)-propionic acid;
2-Aminomethyl-3-(1-isopropyl-cyclopropyl)-propionic acid;
2-Aminomethyl-3-(1-butyl-cyclopropyl)-propionic acid;
1 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;
2-Aminomethyl-3-(1-ethyl-cyclobutyl)-propionic acid;
2-Aminomethyl-3-(1-propyl-cyclobutyl)-propionic acid;
10 2-Aminomethyl-3-(1-methyl-cyclopentyl)-propionic acid;
2-Aminomethyl-3-(1-ethyl-cyclopentyl)-propionic acid;
2-Aminomethyl-3-(1-propyl-cyclopentyl)-propionic acid;
2-Aminomethyl-3-(1-methyl-cyclohexyl)-propionic acid;
2-Aminomethyl-3-(1-ethyl-cyclohexyl)-propionic acid;
15 2-Aminomethyl-3-(1-propyl-cyclohexyl)-propionic acid;
2-Aminomethyl-4-ethyl-hexanoic acid;
2-Aminomethyl-4-ethyl-5-methyl-hexanoic acid;
2-Aminomethyl-4-ethyl-heptanoic acid;
2-Aminomethyl-4-ethyl-6-methyl-heptanoic acid;
20 2-Aminomethyl-4-ethyl-octanoic acid;
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;
25 2-Aminomethyl-4,4,8-trimethyl-nonanoic acid;
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;
30 2-Aminomethyl-7-cyclopentyl-5-ethyl-heptanoic acid;
2-Aminomethyl-7-cyclohexyl-5-ethyl-heptanoic acid;
2-Aminomethyl-5-ethyl-octanoic acid;

25

-17-

2-Aminomethyl-5-ethyl-7-methyl-octanoic acid;

2-Aminomethyl-5-ethyl-nonanoic acid;

2-Aminomethyl-5-ethyl-8-methyl-nonanoic acid;

2-Aminomethyl-4-cyclopropyl-butyric acid;

5 2-Aminomethyl-4-(1-methyl-cyclopropyl)-butyric acid;

2-Aminomethyl-4-(1-ethyl-cyclopropyl)-butyric acid;

2-Aminomethyl-4-cyclobutyl-butyric acid;

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

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

10 2-Aminomethyl-4-cyclopentyl-butyric acid;

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;

15 2-Aminomethyl-4-(1-ethyl-cyclohexyl)-butyric acid;

(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
20 compounds of the formula IIA and their pharmaceutically acceptable salts:

2-Aminomethyl-4-methyl-hexanoic acid;

2-Aminomethyl-4-methyl-heptanoic acid;

2-Aminomethyl-4-methyl-octanoic acid;

2-Aminomethyl-4-methyl-nonanoic acid;

25 2-Aminomethyl-4-methyl-decanoic acid;

(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;

30 (2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-decanoic acid;

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

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

26

-18-

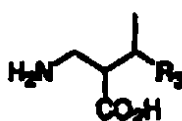
- (2R, 4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-octanoic acid;
(2R, 4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-nonanoic acid;
(2R, 4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-decanoic acid;
2-Aminomethyl-5-cyclopropyl-4-methyl-pentanoic acid;
5 2-Aminomethyl-5-cyclobutyl-4-methyl-pentanoic acid;
2-Aminomethyl-5-cyclopentyl-4-methyl-pentanoic acid;
2-Aminomethyl-5-cyclohexyl-4-methyl-pentanoic acid;
2-Aminomethyl-6-cyclopropyl-4-methyl-hexanoic acid;
2-Aminomethyl-6-cyclobutyl-4-methyl-hexanoic acid;
10 2-Aminomethyl-6-cyclopentyl-4-methyl-hexanoic acid;
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;
15 2-Aminomethyl-7-cyclohexyl-4-methyl-heptanoic acid;
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-Aminomethyl-8-cyclohexyl-4-methyl-octanoic acid;
20 (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;
(2R, 4S)-2-Aminomethyl-5-cyclohexyl-4-methyl-pentanoic acid;
(2R, 4S)-2-Aminomethyl-6-cyclopropyl-4-methyl-hexanoic acid;
23 (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;
(2R, 4S)-2-Aminomethyl-7-cyclopropyl-4-methyl-heptanoic acid;
(2R, 4S)-2-Aminomethyl-7-cyclobutyl-4-methyl-heptanoic acid;
30 (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;

29

-19-

(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;
5 (2R, 4R)-2-Aminomethyl-5-cyclobutyl-4-methyl-pentanoic acid;
(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;
(2R, 4R)-2-Aminomethyl-6-cyclobutyl-4-methyl-hexanoic acid;
10 (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;
(2R, 4R)-2-Aminomethyl-7-cyclobutyl-4-methyl-heptanoic acid;
(2R, 4R)-2-Aminomethyl-7-cyclopentyl-4-methyl-heptanoic acid;
15 (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;
(2R, 4R)-2-Aminomethyl-8-cyclopentyl-4-methyl-octanoic acid; and
(2R, 4R)-2-Aminomethyl-8-cyclohexyl-4-methyl-octanoic acid.

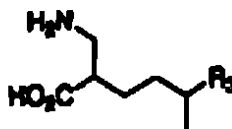
20 This invention also relates to compounds of the formula III



III

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

25 This invention also relates to compounds of the formula IV



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:

- 2-Aminomethyl-6-cyclopropyl-5-methyl-hexanoic acid;
2-Aminomethyl-6-cyclobutyl-5-methyl-hexanoic acid;
5 2-Aminomethyl-6-cyclopentyl-5-methyl-hexanoic acid;
2-Aminomethyl-6-cyclohexyl-5-methyl-hexanoic acid;
2-Aminomethyl-7-cyclopropyl-5-methyl-heptanoic acid;
2-Aminomethyl-7-cyclobutyl-5-methyl-heptanoic acid;
2-Aminomethyl-7-cyclopentyl-5-methyl-heptanoic acid;
10 2-Aminomethyl-7-cyclohexyl-5-methyl-heptanoic acid;
2-Aminomethyl-8-cyclopropyl-5-methyl-octanoic acid;
2-Aminomethyl-8-cyclobutyl-5-methyl-octanoic acid;
2-Aminomethyl-8-cyclopentyl-5-methyl-octanoic acid;
2-Aminomethyl-8-cyclohexyl-5-methyl-octanoic acid;
15 2-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid;
2-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid;
2-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid;
2-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid;
(2R, 6S)-2-Aminomethyl-6-cyclopropyl-5-methyl-hexanoic acid;
20 (2R, 6S)-2-Aminomethyl-6-cyclobutyl-5-methyl-hexanoic acid;
(2R, 6S)-2-Aminomethyl-6-cyclopentyl-5-methyl-hexanoic acid;
(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;
25 (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;
(2R, 6S)-2-Aminomethyl-8-cyclopentyl-5-methyl-octanoic acid;
30 (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;

29

-21-

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

20 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.

25 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 propellants, nicotine, opioids, phenylglycidine derivatives, sedatives,
30 hypnotics, benzodiazepines and other anxiolytics), and withdrawal symptoms associated with such dependencies or addictions, addictive behaviors such as gambling; migraine, spasticity including muscle

30

-22-

specificity and hypotonia with paralysis, arthritis, irritable bowel syndrome (IBS), chronic pain, acute pain, neuropathic pain, vascular headache, sinus headache, inflammatory disorders (e.g., rheumatoid arthritis, osteoarthritis, disease modification of osteoarthritis disease, cartilage damage, 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 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 relates to a method for cessation of smoking, abstinence from addictive substances and dependencies, promoting weight gain in a mammal having or suffering from anorexia, cancer, old age and/or frailty, in a mammal, including humans, comprising administering to a mammal in need of such treatment 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.

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

Stroke refers to a cerebral vascular disease and may also be referred to as a cerebral vascular incident (CVA) and includes acute thromboembolic stroke. Stroke includes both focal and global ischemia. Also, included are transient cerebral ischemic attacks and other cerebral vascular problems accompanied by cerebral ischemia, 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 emboli, hyperfusion, and hypoxia. They are also useful in preventing neuronal damage that occurs

31

-23-

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 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 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.

Cognition can also be enhanced in those having fibromyalgia, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease by enhancing sleep in a mammal, including a human, suffering therefrom by administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a

-24-

compound of the formula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, or IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 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.

10 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-
15 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 endometriosis; pain associated with nerve and root damage, such as pain associated with peripheral nerve disorders, for example, nerve entrapment
20 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 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
25 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;
30 pain caused by increased bladder contractions; post operative pain; scar pain; and chronic non-neuropathic pain such as pain associated with

33

-25-

fibromyalgia, HIV, rheumatoid and osteoarthritis, neuralgia 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 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

34

-26-

Edition) referred to as the DSM-IV-R manual published by the American Psychiatric Association, 1994.

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, 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, fear of flying, social anxiety disorder, 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 of the formula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, or IV, or a pharmaceutically

33

-27-

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, restless leg syndrome, jet lag, periodic limb movement disorder, altered sleep architecture, and sleep disorders associated with shift work and irregular work hours) 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.

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 the preparation of the final product or its intermediates. Individual enantiomers of the compounds of this invention may have advantages, as

36

-28-

compared with the racemic mixtures of these compounds, in the treatment of various disorders or conditions.

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 of isotopes that can be incorporated into compounds of the present invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, 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 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. Trilisted, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes 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. 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.

The term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight, branched or cyclic moieties or combinations thereof. Examples of "alkyl" groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl,

37

-28-

butyl, iso-sec- and tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, 3-ethylbutyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, norbornyl, and the like.

5 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.

10 The term "treating", as used herein, refers to protecting, 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.

15 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
20 prepared with, for example, the tetramethyl-ammonium ion.

25 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.

30 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,

5b

-30-

improved systemic stability (for an increase in plasma half-life, for example). These chemical modifications may be

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

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

"Soft" quaternary salts have useful physical properties compared with the basic drug or its salts. Water solubility may be increased compared with other salts, such as the hydrochloride, but more important there may be an increased absorption of the drug from the intestine. Increased absorption is probably due to the fact that the "soft" quaternary salt has surfactant properties and is capable of forming micelles and unionized ion pairs with bile acids, etc., which are able to penetrate the intestinal epithelium more effectively. The prodrug, after absorption, is rapidly hydrolyzed with release of the active parent drug.

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*,

39

-31-

1990;15(4):361-368). The last two citations are hereby incorporated by reference.

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.

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.

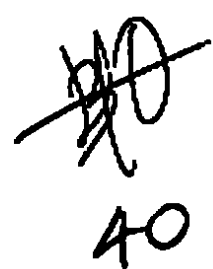
Diverse methods exist for the preparation of chiral and racemic β-amino acids. Such methods can be found in "Enantioselective Synthesis of β-Amino Acids", Juanisti, Eusebio; Editor. USA, 1997, Wiley-VCH, New York, N.Y.

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

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.



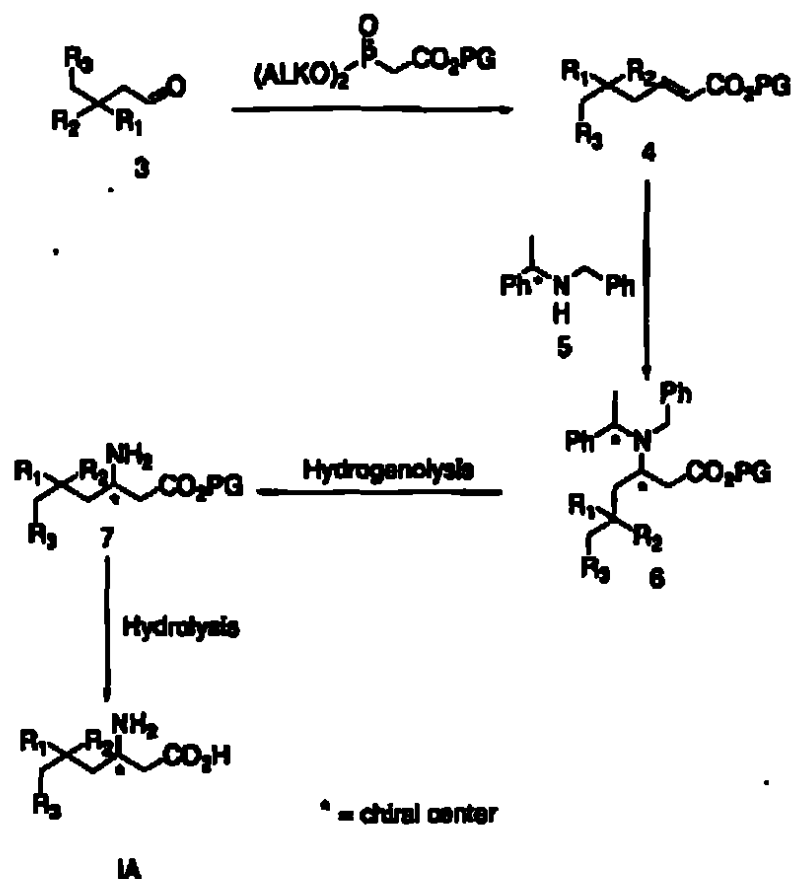
-32-

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

- 3-Amino-8-cyclopropyl-5-methyl-hexanoic acid;
3-Amino-8-cyclobutyl-5-methyl-hexanoic acid;
5 3-Amino-8-cyclopentyl-5-methyl-hexanoic acid;
3-Amino-8-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;
10 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;
15 3-Amino-6-cyclopropyl-5,5-dimethyl-hexanoic acid;
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;
20 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.

xl

-33-

Method B

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). Referring to Method B above, compounds of the formula IA 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 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

H2

-34-

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 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

JP3

-35-

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.

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;

(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;

H/H
44

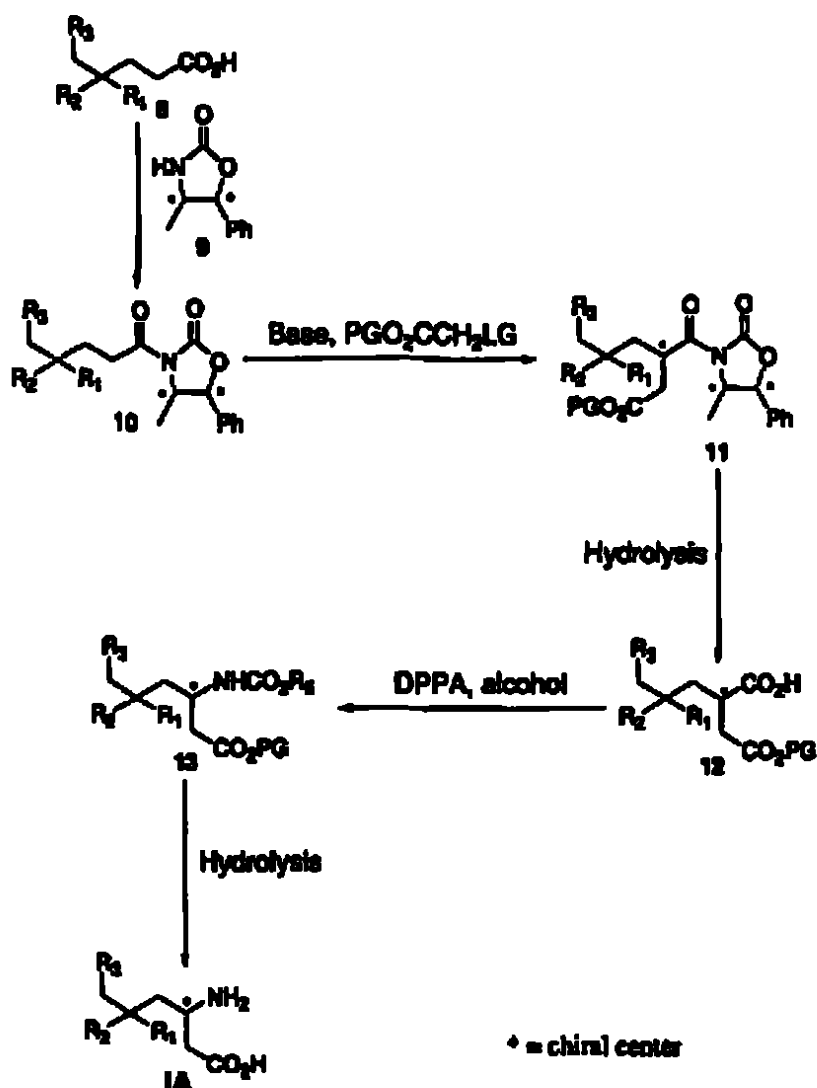
-38-

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

HS

-37-

Method C



5 The diastereosubstitution 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, 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).

10

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,

286

-38-

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, tetrahydrofuran, ether, and the like. The reaction can be carried out using
 5 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.

Compounds of the formula 12 can be prepared by hydrolysing the corresponding compounds of formula 11 in the presence of lithium
 10 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 in the literature (See Yuen P-W., Kanter G.D., Taylor C.P., and
 15 Vartanian M.G., *Bioorganic and Medicinal Chem. Lett.*, 1994;4(6):823-826).

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
 20 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 R₄ is methyl, ethyl, t-butyl, benzyl, or p-methoxybenzyl. R₅ is dependent on the choice of the alcohol used. Preferably, this reaction is carried out using a toluene solvent in the
 25 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
 30 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

27

-39-

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 oxazolidinones 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 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

VPS

-40-

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;
- 10 (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;
- 15 (3S,5S)-3-Amino-5-methyl-decanoic acid;
- (3S)-3-Amino-5,5-dimethyl-heptanoic acid;
- (3S)-3-Amino-5,5-dimethyl-octanoic acid;
- (3S)-3-Amino-5,5-dimethyl-nonanoic acid;
- (3S)-3-Amino-5,5-dimethyl-decanoic acid;
- 20 (3S,5R)-3-Amino-7-cyclopropyl-5-methyl-heptanoic acid;
- (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;
- 25 (3S,5S)-3-Amino-7-cyclobutyl-5-methyl-heptanoic acid;
- (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 R₃ is defined as above) to yield the

119

-41-

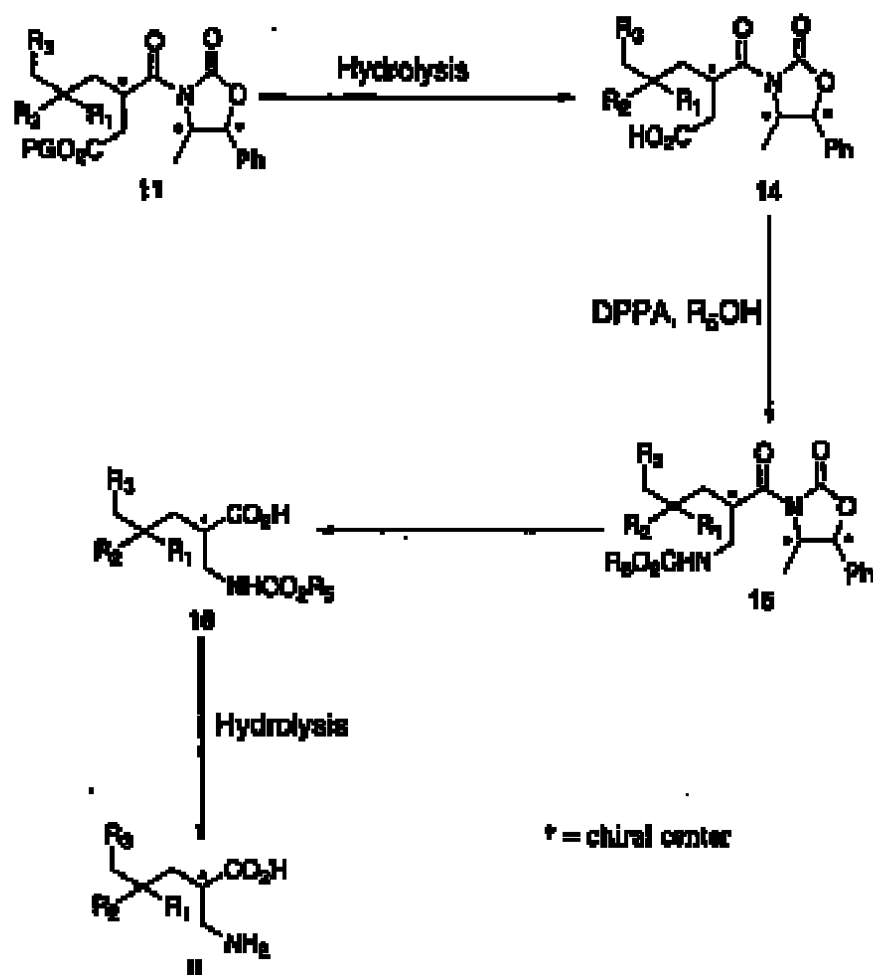
corresponding compounds of formula 15 (See Arvanitis *et al*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1998, 521 for a description of this approach). Further hydrolysis of the imide group (to yield the corresponding compound of formula 16) and the carbamate group gives the desired β -amino acids of formula II.

5 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
10 corresponding compounds of the formula 16 through treatment with a strong acid, such as hydrochloric acid or the like, or a strong base, such as sodium or potassium hydroxide or, if R_3 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,
15 which is also present in the product of formula II, is described in Example 4 of this application.

50

-42-

Method D



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

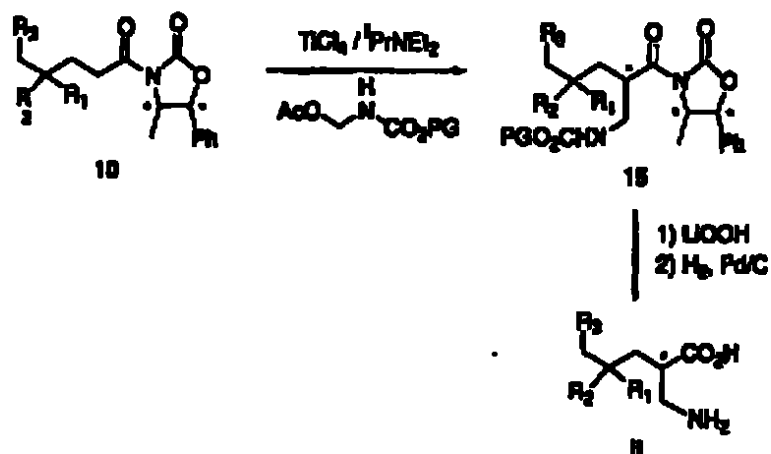
- (2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-hexanoic acid;
- (2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-heptanoic acid;
- (2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-octanoic acid;
- (2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-nonanoic acid;
- (2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-decanoic acid;
- (2R, 4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-hexanoic acid;
- (2R, 4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-heptanoic acid;
- (2R, 4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-octanoic acid;
- (2R, 4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-nonanoic acid;

5d

-43-

(2R, 4S)-2-Aminomethyl-4-methyl-decanic 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
5 (2R, 4S)-2-Aminomethyl-6-cyclohexyl-4-methyl-hexanoic acid.

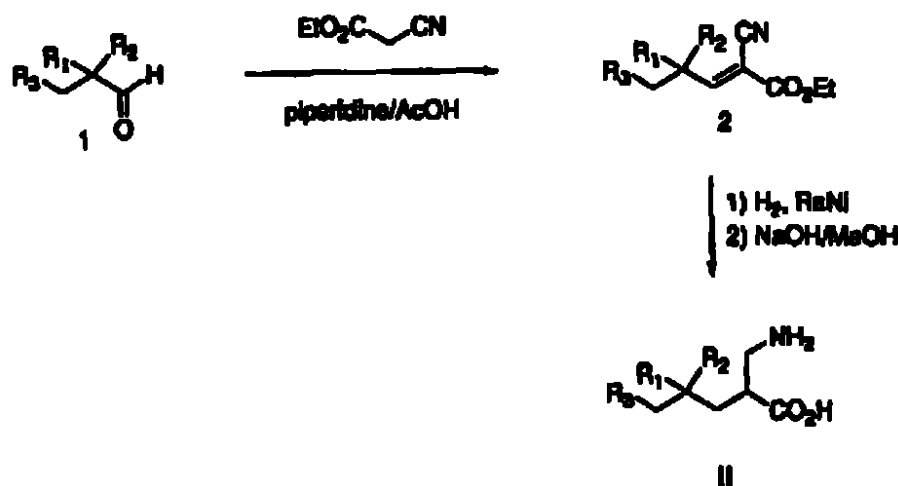
Other alternative approaches to synthesizing α -substituted β -amino acids that can be utilized for preparing the compounds of this invention include those described by Juaristi *et al* *Tetrahedron Asymm.*, 7, (8), 1996, 2233 and Seebach *et al*, *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 335, or by Arvanitis *et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

Method E

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

92

-44-

Method F

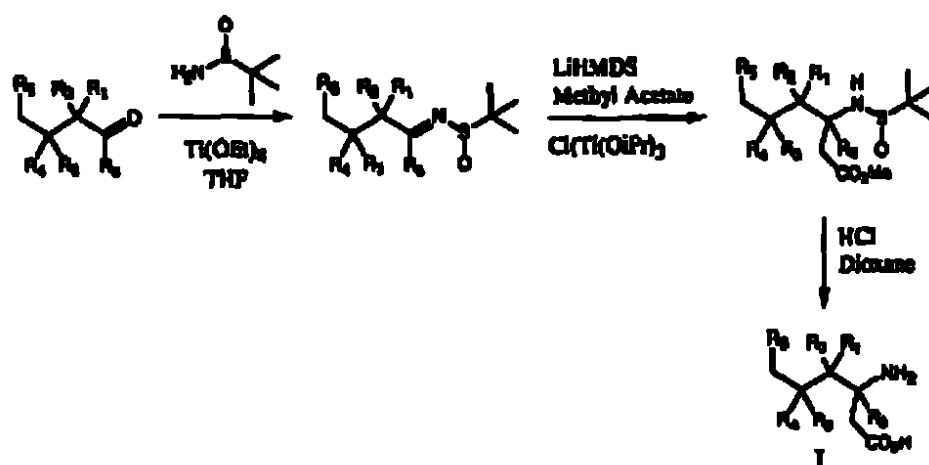
5 According to the procedure disclosed by Hoffmann-La Roche (FR 1377736 19841106), compounds of formula 3 can be prepared from unsaturated cyanoesters of formula 2 by reduction and hydrolysis. In turn, cyanoesters 2 can be prepared via Knoevenagel condensation of aldehydes 1 with cyanoacetic esters (e.g. Paine, J. B.; Woodward, R. B.;
 10 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.

Compounds of the formulas III and IV can be prepared using procedures analogous to those of Method F that will be obvious to those
 15 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.

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

53

-45-

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 formula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, or IV, and intermediates shown in the above reaction schemes can be isolated and purified by conventional procedures, such as recrystallization or chromatographic separation.

54

-46-

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.

The radioligand binding assay using [^{3} H]-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 μ M 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.

The *in vivo* activity of compounds of this invention can be determined in animal models. See, e.g., Stuka, K., *et al.* , "Unilateral Intramuscular Injections Of Acidic Saline Produce A Bilateral, Long-Lasting Hyperalgesia," *Muscle Nerve* 24: 37-46 (2001); Dixon, W., "Efficient analysis of experimental observations," *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 20:441-462, (1980); Randall L.O. and Selitto J.J., "A Method For Measurement Of Analgesic Activity On Inflamed Tissue," *Arch. Int. Pharmacodyn.*;4:409-419, (1957); 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)(hyperalgesia). See also, Vogel JR, Beer B, and Clody DE, "A Simple And Reliable Conflict Procedure For Testing Anti-Anxiety Agents," *Psychopharmacologia* 21:1-7 (1971) (anxiety).

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.

The novel compounds of the present invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or

25
55

-47-

5 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.

15 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.

30 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

56

-48-

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 μ g to 1000 μ g of active compound. The overall daily dose with an aerosol will be within the range 100 μ g 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, 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

57

-48-

Invention can be administered by inhalation, for example, intranasally. Additionally, the compounds of the present invention can be administered transdermally. It will be obvious to those skilled in the art that the following dosage forms may comprise as the active component, either a compound of formula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, or IV or a corresponding pharmaceutically acceptable salt of such compound.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds of the present invention, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, pills, capsules, cachets, suppositories, and dispersible granules. A solid carrier can be one or more substances which may also act as diluents, flavoring agents, binders, preservatives, tablet disintegrating agents, or an encapsulating material. In powders, the carrier is a finely divided solid which is in a mixture with the finely divided active component. In tablets, the active component is mixed with the carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

The powders and tablets preferably contain from five or ten to about seventy percent of the active compound. Suitable carriers are magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, a low melting wax, cocoa butter, and the like. The term "preparation" is intended to include the formulation of the active compound with encapsulating material as a carrier providing a capsule in which the active component with or without other carriers, is surrounded by a carrier, which is thus in association with it. Similarly, cachets and lozenges are included. Tablets, powders, capsules, pills, cachets, and lozenges can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

For preparing suppositories, a low melting wax, such as a mixture of fatty acid glycerides or cocoa butter, is first melted and the active component is dispersed homogeneously therein, as by stirring. The

58

-50-

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

Liquid form preparations include solutions, suspensions, and emulsions, for example, water or water propylene glycol solutions. For parenteral injection liquid preparations can be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution. Aqueous solutions suitable for oral use can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavors, stabilizing and thickening agents as desired. Aqueous suspensions suitable for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water with viscous material, such as natural or synthetic gums, resins, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and other well-known suspending agents.

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

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

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

59

-51-

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 skill of the art. Generally, treatment is initiated with smaller dosages which are less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage is increased by small increments until the optimum effect under the circumstances is reached. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day, if desired.

The following Examples 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.

Examples

Example 1. (3S,5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid hydrochloride (R)-2,6-Dimethyl-non-2-ene. To (*S*)-citronallyl 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). After 30 minutes methylmagnesium chloride (152 mL of a 3 M solution in THF, Aldrich) was added and the solution warmed to room temperature. After 10 hours the solution was cooled to 0°C and a saturated aqueous solution of ammonium chloride carefully added. The resultant two layers were separated and the aqueous phase extracted with ether. The combined organic phases were dried (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)

60

-52-

δ 131.13, 125.28, 39.50, 37.35, 32.35, 25.92, 25.77, 20.31, 19.74, 17.81, 14.60.

(R)-4-Methyl-heptanoic acid. To (R)-2,6-dimethyl-non-2-ene (20 g, 0.13 mol) in acetone (433 mL) was added a solution of CrO_3 (39 g, 0.39 mol) in H_2SO_4 (33 mL)/ H_2O (146 mL) over 50 minutes. After 6 hours a further amount of CrO_3 (26 g, 0.26 mol) in H_2SO_4 (22 mL)/ H_2O (100 mL) was added. After 12 hours the solution was diluted with brine and the solution extracted with ether. The combined organic phases were dried (MgSO_4) and concentrated. Flash chromatography (gradient of 6:1 to 2:1 hexane/EtOAc) gave (R)-4-methyl-heptanoic acid as an oil. 12.1 g; 85%. MS, m/z (relative intensity): 143 [M-H, 100%]; ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 2.35 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 1.3 (m, 4H), 1.1 (m, 1H), 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 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 (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.

61

-53-

(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-butylbromooacetate (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 (MgSO₄) 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%. $[\alpha]_D^{25} = +30.2$ (c 1 in CHCl₃). ¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃) δ 176.47, 171.24, 152.72, 133.63, 129.87, 125.86, 80.86, 78.86, 55.94, 39.88, 38.77, 36.15, 37.58, 30.80, 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)-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 (14.5 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%].

62

-54-

(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 mL) 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.

(3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid, *tert*-butyl ester. A solution of (3S, 5R)-3-benzoyloxycarbonylamino-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 0.85-0.88 (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-

63

-55-

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 $C_9H_{19}NO_2 \cdot HCl$: C: 51.55, H: 9.61, N: 6.68, Cl: 16.81. Found: C: 51.69, H: 9.72, N: 6.56, Cl: 16.63. MS: M+1: 174.1. ^1H NMR (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 and 17.33 Hz), 2.65 (dd, 1H, J = 4.64 and 17.32 Hz), and 3.52 (m, 1H) ppm.

(3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid hydrochloride acid salt. 5.3 g of 2S-(2R-methyl-pentyl)-succinic acid-4-tert-butyl ester contained in 30 mL methyltertbutyl ether is reacted at room temperature with 3.5 mL triethylamine followed by 6.4 g of diphenylphosphoryl azide. After allowing the reaction to exotherm to 45°C and stirring for at least 4 hours, the reaction mixture is allowed to cool to room temperature and stand while the phases separated. The lower layer is discarded and the upper layer is washed with water, followed by dilute aqueous HCl. The upper layer is then combined with 10 mL of 8 N aqueous HCl, and stirred at 45-65°C. The reaction mixture is concentrated by vacuum distillation to about 10-14 mL and allowed to crystallize while cooling to about 5°C. After collecting the product by filtration, the product is washed with toluene and restirred in toluene. The product is dried by heating under vacuum resulting in 2.9 g (67%) of white crystalline product. The product may be recrystallized from aqueous HCl. mp 137°C, ^1H NMR (400 MHz, D_6 DMSO) δ 0.84 - 0.88 (overlapping d and t, 6H), 1.03 - 1.13 (m, 1H), 1.16 - 1.37 (m, 4H), 1.57 - 1.68 (m, 2H), 2.55 (dd, 1H, J = 7, 17 Hz), 2.67 (dd, 1H, J = 6, 17 Hz), 3.40 (m, 1H), 6.1 (br s, 3H), 12.8 (br s, 1H).

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 CH_2Cl_2 (800 mL) at 0°C was added methanesulphonyl chloride (28 mL, 0.329 mol) in CH_2Cl_2 (200 mL). After 2 hours at 0°C the solution was

CH

-56-

washed with 1N HCl then brine. The organic phase was dried (MgSO₄) and concentrated to afford the titled compound as an oil (80.5 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, m), 2.85 (3H, s), 1.88 (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)-2,8-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 with 1N citric acid and the solution diluted further with brine. The resultant two phases were separated and the organic phase was dried (MgSO₄) and concentrated to afford the titled compound as an oil which was used without further purification. MS, *m/z* (relative intensity): 139 [M+H, 100%].

(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, 2831, 2877, 2875, 1107, 1461, 1414 cm⁻¹; MS, *m/z* (relative intensity): 129 [M-H, 100%]; ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 2.35 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.37 (m, 4H), 1.29 (m, 1H), 0.88 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃) δ 181.02, 34.08, 32.12, 31.39, 29.28, 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 compound as an oil (35.7 g, 95%). MS, *m/z* (relative intensity): 290 [M+H, 100%]; ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 7.4-7.25 (m, 5H), 5.6 (d, *J* = 7.32 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 0.87 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃) δ 173.71, 153.24,

-57-

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.

5 (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 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).

10 (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
15 warmed to room temperature. After 2 hours sodium bisulfite (7 g), sodium sulfite (13 g), and water (60 mL) was added and the two layers were separated and the aqueous layer extracted with ether. The combined organic phases were concentrated to an oil that was dissolved in heptane (200 mL). The resultant solid was filtered off and the filtrate dried (MgSO_4)
20 and concentrated to afford the titled compound as an oil (4.4 g) that was 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), 1.85 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.20 (m, 4H), 0.84 (m, 6H)

25 (3S,5R)-3-Benzoyloxycarbonylamino-5-methyl-heptanoic acid, tert-butyl ester-This compound was prepared as described above starting with (S)-2-((R)-2-methyl-butyl) succinic acid, 4-tert-butyl ester to give (3S, 5R)-3-benzoyloxycarbonylamino-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,

66

-58-

2H), 2.42 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 5.07 (t, 2H $J = 12.95$ Hz), and 7.28-7.34 (m, 5H).

(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; CDCl_3) 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), 2.28(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, 8.69 mmol) in 3N HCl was heated at reflux for 3 hours, filtered hot over Celite, and concentrated to dryness. Titration of the resulting solid in ethyl ether provided (3S, 5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid hydrochloride, (0.96g, 85%) mp 128.3-128.3°C. ^1H NMR (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), 1.44-1.62 (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, $J = 0.97$, 4.89 and 17.32 Hz), and 3.28 (m, 1H). Anal. Calc'd for $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}\cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C: 48.85, H: 9.29, N: 7.09, Cl: 17.85. Found: C: 48.61, H: 9.10, N: 7.27, Cl: 17.87MS: $M+1$: 160.2

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)-chloronellyl bromide (5.0 g, 22.8 mmol) was added dropwise and the solution was allowed to warm slowly to ambient temperature with stirring overnight. The reaction was quenched by cautious addition of sat. NH_4Cl (aq), and stirred with Et_2O and sat. NH_4Cl (aq) for 30 minutes. The

67

-59-

phases were separated and the organic phase dried (MgSO_4) 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 mmol) in 50 mL acetone at 0°C was added Jones' reagent (2.7 M in H_2SO_4 (aq), 40 mL, 108 mmol) and the solution was allowed to warm slowly to ambient temperature with stirring overnight. The mixture was partitioned between Et_2O and H_2O , the phases were separated, and the organic phase washed with brine, dried (MgSO_4), and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (8:1 hexanes: EtOAc) to afford 2.14 g (59%) of the titled compound as a colorless oil: LRMS: m/z 158.9 (M^+); ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 2.33 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.23 (m, 5H), 1.10 (m, 1H), 0.88 (m, 6H). Jones' reagent was prepared as a 2.7M solution by combining 26.7g CrO_3 , 23 mL H_2SO_4 , and diluting to 100 mL with H_2O .

(4R, 5S)-4-Methyl-3-((R)-4-methyl-octanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one. To (R)-4-methyl-octanoic acid (2.14 g, 13.5 mmol) in 25 mL CH_2Cl_2 at 0°C was added 3 drops DMF, followed by oxalyl chloride (1.42 mL, 16.2 mmol) resulting in vigorous gas evolution. The solution was warmed directly to ambient temperature, stirred 30 minutes, and concentrated. Meanwhile, to a solution of the oxazolidinone (2.64 g, 14.9 mmol) in 40 mL THF at -78°C was added *n*-butyllithium (1.6 M soln in hexanes, 9.3 mL, 14.9 mmol) dropwise. The mixture was stirred for 10 minutes at which time the acid chloride in 10 mL THF was added dropwise. The reaction was stirred 30 minutes at -78°C , then warmed directly to ambient temperature and quenched with sat. NH_4Cl . The mixture was partitioned between Et_2O and sat. NH_4Cl (aq), the phases were separated, and the organic phase dried (MgSO_4), and concentrated to furnish 3.2 g of the titled compound as a colorless oil. LRMS: m/z 318.2 (M^+); ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 7.34 (m, 5H), 5.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.73 (quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.86

68

-60-

(m, 1H), 2.88 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.26 (m, 6H), 1.13 (m, 1H), 0.88 (m, 9H). The crude product was used without purification.

(3S,5R)-5-Methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-nonanoic acid tert-butyl ester. 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-methyloctanoyl)-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, Methyl 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 (10:1 to 8:1 hexanes:EtOAc) to provide 2.65 g (61%) of the titled compound as a colorless crystalline solid, mp = 84-86°C. $[\alpha]_D^{25} +17.1$ (*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* = 6.6 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 2.87 (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), 1.26 (m, 7H), 1.08 (m, 1H), 0.88 (m, 9H); ¹³C NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 176.45, 171.22, 162.71, 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, 8.54; N, 3.25. Found: C, 69.37; H, 8.88; 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

69

-61-

soln, 5.0 mL) in 10 mL H₂O. The mixture was stirred vigorously for 60 minutes, then warmed to ambient temperature and stirred 90 minutes. 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
5 titled compound was used without purification.

(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
10 (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 = 6.56 Hz), 1.06-1.20(m, 7H), 1.36(s, 9H), 1.36-1.50(m, 2H), 2.36(m, 2H), 3.99(m, 1H), 5.02(m+s, 3H), and 7.29-7.28(m, 5H).

15 (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),
20 1.02-1.08(m, 1H), 1.06-1.36(m, 6H), 1.36(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).

(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, 6.18
25 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,
30 3H, J = 6.64 Hz), 0.92(d, 3H, J = 6.36 Hz), 1.16-1.26(m, 1H), 1.27-1.35(m,

-62-

4H), 1.38-1.45(m, 1H), 1.61(br s, 1H), 1.63-1.68(m, 1H), 2.58 (dd, 1H, $J = 7.32$ and 17.34 Hz), 2.69(dd, 1H, $J = 5.13$ and 17.59 Hz), and 3.59(m, 1H). Anal. Calc'd for $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$: C: 53.66, H: 9.91, N: 6.26, Cl: 15.86. Found: C: 53.88, 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,6R)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-octanoic acid tert-butyl ester (3.9 g, 9.94 mmol) in dichloromethane (150 mL) was treated with trifluoroacetic acid (7.21 mL, 98.4 mL) and stirred 16 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), 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(quin, 1H, $J = 6.84$ Hz), 5.64(d, 1H, $J = 7.32$ Hz), 7.29-7.43(m, 5H).

10

15

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

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 diphenylphosphoryl azide (1.2 mL, 5.48 mmol), stirred 30 min at ambient temperature and then heated at reflux for 3 hours. After cooling briefly, the 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 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),

20

25

30

21

-63-

1.14(m, 1H), 1.09-1.38(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), 5.08(d, 2H, $J = 3.42$ Hz), 5.20(t, 1H, $J = 5.61$ Hz), 5.84(d, 1H, $J = 7.08$ Hz), 7.29-7.43(m, 10H).

2R-(Benzyloxycarbonylaminoethyl)-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 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-(benzyloxycarbonylaminoethyl)-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).

(2R,4R)-2-Amino-4-methyl-heptanoic acid hydrochloride. A mixture of 2R-(benzyloxycarbonylaminoethyl)-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 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 C₈H₁₅NO₂·0.1 H₂O C: 61.75 H: 11.06 N: 8.00. Found C: 61.85 H: 10.83 N: 8.01.

30

72

-64-

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

2-Cyano-4,4-dimethyl-hepta-2,5-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-2,5-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 5N 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): 186.1 (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 8. (S)-3-Amino-5,5-dimethyl-octanoic acid.

23

-65-

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 (4.8 mL) in 50 mL THF was cooled to 0°C and treated with 2,2-dimethyl-propionyl chloride (1.38 mL). After one hour, 4R-methyl-5S-phenyl-oxazolidin-2-one (1.93g, 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, 85%). ¹HNMR (400 MHz; CDCl₃): 0.73-0.84 (m, 12H), 1.10-1.22 (m, 4H), 1.46-1.64 (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 (18 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), 1.16-1.32 (m, 8H), 1.41 (s, 9H), 1.88 (dd, 1H, J = 8 Hz, 8.4 Hz), 2.41 (dd, 1H, J = 8 Hz, 16 Hz), 2.82 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, 16 Hz), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.82 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.30-7.40 (m, 5H). mp.: 83-85°C.

(S)-2-(2,2-Dimethyl-pentyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester. According to example 1, 3.4g (7.8 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 = 8 Hz, 16 Hz), 2.59 (dd, 1H, J = 8 Hz, 16 Hz), 2.75-2.85 (m, 1H).

24

-58-

(*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).

(*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), 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: 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 Et₂O. The filtrate was concentrated to ca. 5mL total volume. To the residue was added THF (10mL), ethyl cyanoacetate (1.2mL, 11.3 mmol),

25

-87-

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 8.99 (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, 182.90, 115.17, 103.69, 62.52, 21.24, 21.07 (2C), 20.71, 14.35. Anal. Calcd for C₁₈H₁₅NO₂: 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 RanNi (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→6% 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), 1.26 (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 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

26
76

-58-

concentrated to provide 0.15g (71%) of the amino acid as a colorless solid. ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.72 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.84 (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 ($M+1$).

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

(5S)-5-Methyl-octa-2,6-dienolo acid tert-butyl ester. To a solution of (S)-3-methyl-hex-4-enoic acid ethyl ester* (1.0g, 6.4mmol) in 30mL toluene at -78°C was added DIBAL (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 H_2 evolution. Methanol was 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 Et_2O were added and stirring was continued until the phases were mostly clear (ca. 1h). The phases were separated, and the organic phase washed with brine, dried (MgSO_4), 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 (80% dispersion in mineral oil) in 25mL THF was added t-butyl-P,P-dimethylphosphonoacetate (3.0mL, 15mmol) dropwise over 1h such that the evolution of H_2 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 mixture was partitioned between Et_2O and sat. aq. NH_4Cl ; the phases separated, the organic phase washed with brine, dried (MgSO_4), and concentrated. Flash chromatography of the residue (0 $\rightarrow$ 3 $\rightarrow$ 5% EtOAc /hexanes) afforded 1.0g (29%, two steps) of the unsaturated ester as a pale yellow oil: ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.75 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.30

10

15

20

25

30

27

-58-

(m, 2H), 2.03-2.29 (m, 3H), 1.58 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.8$ 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.; Marinelli, M. J.; Maher, E. D.; Moore, R. E.; Tius, M. A. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 1456] 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 (3R,5S)-3-[Benzyl-(1-phenyl-ethyl)-amino]-5-methyl-oct-6-enoic acid tert-butyl ester. To a solution of (S)-(-)-N-benzyl- α -methylbenzylamine (0.60 mL, 2.65 mmol) in 9.0 mL 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 (8S)-5-Methyl-octa-2,6-dienoic acid tert-butyl ester (0.6g, 2.38 mmol) in 1.0 mL THF was
15 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.
20 Flash chromatography of the residue (3-5% 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), 0.89 (m, 2H), 0.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
25

(3S,5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid. To a solution of (3R,5S)-3-[Benzyl-(1-phenyl-ethyl)-amino]-5-methyl-oct-6-enoic acid tert-butyl ester (0.92g, 2.18 mmol) in 50 mL 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
30 was filtered and concentrated. To the crude aminoester in 10 mL CH_2Cl_2

-70-

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), 0.79 (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, 16 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 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 (MgSO₄), filtered and concentrated. The residual

-71-

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.

(4R)-4,8-dimethyl nonanoic acid. (4R)-4,8-dimethyl nonanoic acid t-butyl ester in 25 mL CH_2Cl_2 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

-72-

by silica gel chromatography (95/5 hexane/EtOAc) to give 0.952 g (4R)-4,8-dimethyl nonanoic acid. m/z 185 (M^+).

3-(4R,8-Dimethyl-nonanoyl)-4(S)-methyl-5(R)-phenyl-oxazolidin-2-one.

A procedure similar to (4R,8S)-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 348.5 (M^+).

[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 CH_2Cl_2 (12 mL) and $TiCl_4$ (3.04 mL of a 1 M solution in CH_2Cl_2) was added diisopropyl ethyl amine (0.66 mL, 3.19 mmol) at $-20^\circ C$. The resulting dark red solution was stirred at $-20^\circ C$ for 30 min prior to the addition of a solution of N-methoxymethyl benzyl carbamate (0.652 g, 3.34 mmol) in CH_2Cl_2 (3.5 mL) and $TiCl_4$ (3.34 mL). The mixture was stirred at $0^\circ C$ for 4 h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous ammonium chloride solution. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (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 ($MgSO_4$), 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.

2(R)-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-4(R),8-dimethyl-nonanoic

acid. A procedure similar to that of (S)-2-((R)-2-Methyl-pentyl)succinic acid t-butyl ester was utilized to provide 0.198 g 2(R)-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-4(R),8-dimethyl-nonanoic acid.

2-aminomethyl-4,8-dimethyl nonanoic acid. 2(R)-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-4(R),8-dimethyl-nonanoic acid (0.146 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

81

-73-

and purification via silica gel chromatography (85/15 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). m/z 218.9 (M^+).

Example 10. 2-Aminomethyl-4,4,6-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 $n\text{BuLi}$ (6.89 mL of a 1.6 M solution in hexane). The solution was stirred for 30 min at -78°C , 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 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 (99/1 hexane/EtOAc) provided 1.57 g of 2,2,6-Trimethyl-heptanoic acid methyl ester.

2,2,6-Trimethyl-heptan-1-ol. 2,2,6-Trimethyl-heptanoic acid methyl ester (1.87 g, 10.8 mmol) was taken up in toluene (85 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 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 (3x16 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^+).

2,2,6-Trimethyl-heptanal. Pyridinium chlorochromate (PCC, 4.17 g, 19.4 mmol) was combined with neutral alumina (14.8 g) in CH_2Cl_2 and stirred at ambient temperature for 15 min. The alcohol was diluted in CH_2Cl_2 , and

82

-74-

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-Trimethylheptanal which was carried on without further purification.

- 5 2-Cyano-4,4,8-trimethyl-non-2-enoic acid benzyl ester. To a mixture of 2,2,6-Trimethylheptanal (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
10 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
15 314 (M^+).

- 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
20 silica gel chromatography to give 278 mg of B0105x41-1-2. The acid was then treated with hydrogen in the presence of Raney Ni in MeOH/ NH_4OH 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.

- 25 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-ethylhexenal. m/z 202.1 (M^+).

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



-73-

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.

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.

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.

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 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 were dried (Na₂SO₄), 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.

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-

gh

-76-

pentylidene)-amide (580 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 380 mg of 3,5-Dimethyl-3-(2-methyl-propane-2(S)-sulfinylamino)-heptanoic acid methyl ester.

- 10 **3(S)-Amino-3,5-dimethyl-heptanoic acid.** 3,5-Dimethyl-3-(2-methyl-propane-2(S)-sulfinylamino)-heptanoic acid methyl ester (380 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
15 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 ($\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2+\text{H}$).

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

- 20 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 ($\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_2+\text{H}$).

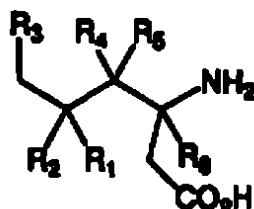
Example 17. 3(S)-Amino-3,5-dimethyl-octanoic acid.

- 25 A procedure similar to that of 3(S)-Amino-3,5-dimethyl-heptanoic acid was used to prepare 3(S)-Amino-3,5-dimethyl-octanoic acid. m/z 188.1 ($\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2+\text{H}$).

-77-

CLAIMS

1. A method of treating epilepsy, smoking cessation, abstinence from
addictive substances and dependencies, spasticity, muscle spasticity,
hypotonia with paralysis, post herpetic neuralgia, chronic headache, lower
back pain, surgical pain, cartilage damage, disease modification of
osteoarthritis disease, comprising administering to a mammal in need of
such treatment a therapeutically effective amount of a compound of
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 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;

-78-

R_4 is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

R_5 is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms; and

5 R_6 is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;
or a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

10 2. A method of treating cognition in neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, and fibromyalgia by enhancing sleep in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound as set forth in Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

15 3. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of sleep disorders including restless leg syndrome, jet lag, periodic limb movement disorder, and altered sleep architecture in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound as set forth in Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

20 4. A method of promoting weight gain in a mammal having a disorder or condition selected from anorexia, cancer, old age and/or frailty, in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound as set forth in Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or
25 condition.

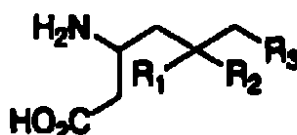
5. A method of treating a disorder or condition selected from social anxiety disorder and fear of flying in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound

67

-79-

according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

6. A method according to Claim 1, the compound having the formula IA



IA

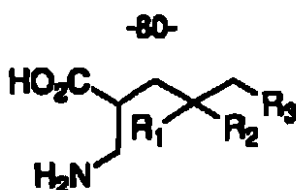
wherein R₁ is hydrogen or (C₁-C₃)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

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

R₃ is (C₁-C₈)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₃-C₈)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 R₁ is hydrogen, R₂ is not hydrogen; or a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

7. A method according to Claim 1, the compound having the formula II:



II

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

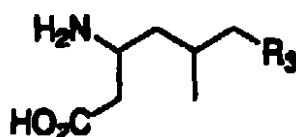
R_2 is hydrogen or (C_1-C_3) alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

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.

B. A method according to Claim 8, the compound 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-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

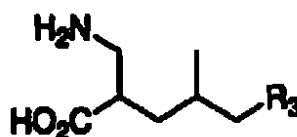
89

-81-

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, 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.

9. A method according to Claim 7, the compound having the formula IIA



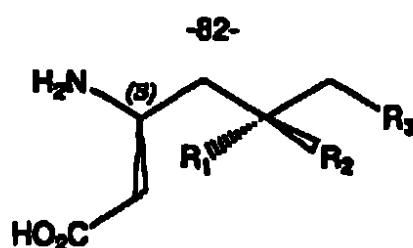
IIA

wherein R₃ is (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₄)cycloalkyl, (C₃-C₄)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, 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.

10. A method according to Claim 6, the compound having the formula IA-2

90



IA-2

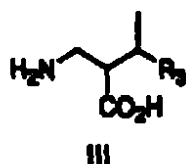
wherein R_1 is hydrogen or (C_1-C_3) alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

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

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;
20 or a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

11. A method according to Claim 1, the compound having the formula III



25 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

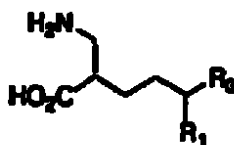
91

-83-

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, 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 thereof.

12. A method according to Claim 1, the compound having the formula IV



IV

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

R₃ is 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 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 fluorine atoms and (C₁-C₃)alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms;

or a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

92

PC26137A

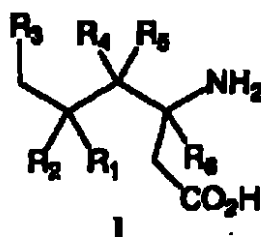
MÉTODOS PARA UTILIZACIÓN DE AMINOÁCIDOS CON AFINIDAD PARA LA
PROTEÍNA $\alpha 2\delta$

Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a ciertos β -aminoácidos que se fijan a la subunidad
5 alfa-2-delta ($\alpha 2\delta$) de un canal de calcio. Estos compuestos y sus sales farmacéutica-
mente aceptables son útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos psiquiá-
tricos, dolorosos y de otros tipos.

Sumario de la invención

Esta invención se refiere a compuestos de la fórmula I



10

en donde R_1 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno a cinco
átomos de flúor;

R_2 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno a cinco
átomos de flúor; o

15

R_1 y R_2 , junto con el carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo
de tres a seis miembros;

20

R_3 es alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6), cicloalquil- (C_2-C_6) -alquilo(C_1-C_3), fe-
nilo, fenil-alquilo(C_1-C_3), piridilo, piridil-alquilo(C_1-C_3), fenil-N(H)-, o piridil-N(H)-, en
donde cada uno de los restos alquilo que anteceden puede estar sustituido opcional-
mente con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de
flúor, y en donde dicho fenilo y dicho piridilo y los restos fenilo y piridilo de dicho fenil-
alquilo(C_1-C_3) y dicho piridil-alquilo(C_1-C_3), respectivamente, pueden estar sustituidos
opcionalmente con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustitui-
yentes, seleccionados independientemente de cloro, fluoro, amino, nitro, ciano, al-
quil(C_1-C_3)-amino, alquilo(C_1-C_3) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de
25 flúor y alcoxi(C_1-C_3) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor;

25

R_4 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno a cinco áto-
mos de flúor;

30

R_5 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno a cinco áto-
mos de flúor; y

Q3

R_6 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

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

- 5 ácido 3-amino-5,8-dimetil-nonanoico;
 ácido 3-amino-5,5,7-trimetil-octanoico;
 ácido 3-amino-5,5,8-trimetil-nonanoico;
 ácido 3-amino-5,5,8-trimetil-heptanoico;
 ácido (3S,5S)-3-amino-5,8-dimetil-nonanoico;
10 ácido (3S,5R)-3-amino-5,8-dimetil-nonanoico;
 ácido (3S)-3-amino-5,5,6-trimetil-heptanoico;
 ácido (3S)-3-amino-5,5,7-trimetil-octanoico;
 ácido (3S)-3-amino-5,5,8-trimetil-nonanoico; y
 ácido (3S)-3-amino-5,5,9-trimetil-decanoico.
- 15 Otros ejemplos de realizaciones específicas de esta invención son los compuestos siguientes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables:
- ácido 3-amino-6-ciclobutil-5-metil-hexanoico;
 ácido 3-amino-7-ciclopropil-5-metil-heptanoico;
 ácido 3-amino-7-ciclobutil-5-metil-heptanoico;
20 ácido 3-amino-7-ciclopentil-5-metil-heptanoico;
 ácido 3-amino-7-ciclohexil-5-metil-heptanoico;
 ácido 3-amino-8-ciclopropil-5-metil-octanoico;
 ácido 3-amino-8-ciclobutil-5-metil-octanoico;
 ácido 3-amino-8-ciclopentil-5-metil-octanoico;
25 ácido 3-amino-8-ciclohexil-5-metil-octanoico;
 ácido 3-amino-6-ciclopropil-5,5-dimetil-hexanoico;
 ácido 3-amino-6-ciclobutil-5,5-dimetil-hexanoico;
 ácido 3-amino-6-ciclopentil-5,5-dimetil-hexanoico;
 ácido 3-amino-6-ciclohexil-5,5-dimetil-hexanoico;
30 ácido 3-amino-7-ciclopropil-5,5-dimetil-heptanoico;
 ácido 3-amino-7-ciclobutil-5,5-dimetil-heptanoico;
 ácido 3-amino-7-ciclopentil-5,5-dimetil-heptanoico;
 ácido 3-amino-7-ciclohexil-5,5-dimetil-heptanoico;
 ácido (3S,5R)-3-amino-6-ciclobutil-5-metil-hexanoico;
35 ácido (3S,5R)-3-amino-7-ciclopropil-5-metil-heptanoico;

94

ácido (3S,5R)-3-amino-7-ciclobutil-5-metil-heptanoico;
ácido (3S,5R)-3-amino-7-ciclopentil-5-metil-heptanoico;
ácido (3S,5R)-3-amino-7-ciclohexil-5-metil-heptanoico;
ácido (3S,5R)-3-amino-8-ciclopropil-5-metil-octanoico;
5 ácido (3S,5R)-3-amino-8-ciclobutil-5-metil-octanoico;
ácido (3S,5R)-3-amino-8-ciclopentil-5-metil-octanoico;
ácido (3S,5R)-3-amino-8-ciclohexil-5-metil-octanoico;
ácido (3S,5S)-3-amino-6-ciclobutil-5-metil-hexanoico;
ácido (3S,5S)-3-amino-7-ciclopropil-5-metil-heptanoico;
10 ácido (3S,5S)-3-amino-7-ciclobutil-5-metil-heptanoico;
ácido (3S,5S)-3-amino-7-ciclopentil-5-metil-heptanoico;
ácido (3S,5S)-3-amino-7-ciclohexil-5-metil-heptanoico;
ácido (3S,5S)-3-amino-8-ciclopropil-5-metil-octanoico;
ácido (3S,5S)-3-amino-8-ciclobutil-5-metil-octanoico;
15 ácido (3S,5S)-3-amino-8-ciclopentil-5-metil-octanoico;
ácido (3S,5S)-3-amino-8-ciclohexil-5-metil-octanoico;
ácido (3S)-3-amino-8-ciclopropil-5,5-dimetil-hexanoico;
ácido (3S)-3-amino-6-ciclobutil-5,5-dimetil-hexanoico;
ácido (3S)-3-amino-6-ciclopentil-5,5-dimetil-hexanoico;
20 ácido (3S)-3-amino-6-ciclohexil-5,5-dimetil-hexanoico;
ácido (3S)-3-amino-7-ciclopropil-5,5-dimetil-heptanoico;
ácido (3S)-3-amino-7-ciclobutil-5,5-dimetil-heptanoico;
ácido (3S)-3-amino-7-ciclopentil-5,5-dimetil-heptanoico; y
ácido (3S)-3-amino-7-ciclohexil-5,5-dimetil-heptanoico.

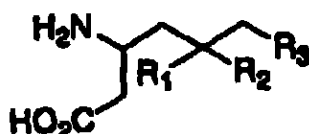
25 Otras realizaciones específicas de esta invención incluyen los compuestos siguientes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables:

ácido 3-amino-5-metil-heptanoico;
ácido 3-amino-5-metil-octanoico;
ácido 3-amino-5-metil-nonanoico;
30 ácido 3-amino-5,5-dimetil-nonanoico;
ácido 3-amino-5,5-dimetil-decanoico;
ácido (3S)-3-amino-5,5-dimetil-nonanoico; y
ácido (3S)-3-amino-5,5-dimetil-decanoico.

Esta invención se refiere también a compuestos de la fórmula IA:

35

95



IA

en donde R_1 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_2) sustituido opcionalmente con uno a cinco átomos de flúor;

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

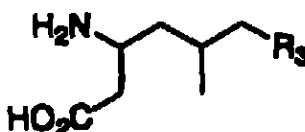
R_1 y R_2 junto con el carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros;

R_3 es alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6), cicloalquil- (C_1-C_2) -alquilo(C_1-C_2), fenilo, fenil-alquilo(C_1-C_3), piridilo, piridil-alquilo(C_1-C_3), fenil-N(H)-, o piridil-N(H)-, en donde cada uno de los restos alquilo que anteceden puede estar sustituido opcionalmente con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y en donde dicho fenilo y dicho piridilo y los restos fenilo y piridilo de dicho fenil-alquilo(C_1-C_3) y dicho piridil-alquilo(C_1-C_3), respectivamente, pueden estar sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de cloro, fluoro, amino, nitro, ciano, alquil(C_1-C_3)-amino, alquilo(C_1-C_3) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor y alcoxi(C_1-C_3) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor;

con la salvedad de que cuando R_1 es hidrógeno, R_2 no es hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

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



IA-1

en donde R_3 se define como para la fórmula I anterior, y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

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

ácido 3-amino-5-metil-8-fenilamino-octanoico;

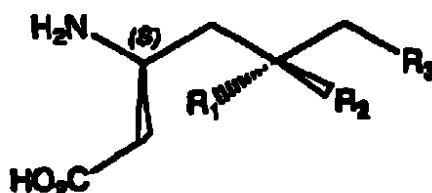
ácido 3-amino-5-metil-7-fenilamino-heptanoico;

96

- ácido 3-amino-5-metil-8-fenilamino-hexanoico;
ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-8-fenilamino-octanoico;
ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-7-fenilamino-heptanoico;
ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-6-fenilamino-hexanoico;
5 ácido (3S,5S)-3-amino-5-metil-8-fenilamino-octanoico;
ácido (3S,5S)-3-amino-5-metil-7-fenilamino-heptanoico;
ácido (3S,5S)-3-amino-5-metil-6-fenilamino-hexanoico;
ácido 3-amino-5-metil-8-fenil-octanoico;
ácido 3-amino-8-(2-fluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
10 ácido 3-amino-8-(3-fluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
ácido 3-amino-8-(4-fluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
ácido 3-amino-8-(2-trifluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
ácido 3-amino-8-(3-trifluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
ácido 3-amino-8-(4-trifluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
15 ácido 3-amino-5-metil-8-o-tolil-octanoico;
ácido 3-amino-5-metil-8-m-tolil-octanoico;
ácido 3-amino-5-metil-8-p-tolil-octanoico;
ácido 3-amino-5-metil-8-p-tolil-octanoico;
ácido 3-amino-8-(2,3-difluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
20 ácido 3-amino-8-(2,4-difluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
ácido 3-amino-8-(2,5-difluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
ácido 3-amino-8-(2,6-difluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-8-fenil-octanoico;
ácido (3S,5S)-3-amino-5-metil-8-fenil-octanoico;
25 ácido (3S,5R)-3-amino-8-(2-fluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
ácido (3S,5S)-3-amino-8-(2-fluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
ácido (3S,5R)-3-amino-8-(3-fluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
ácido (3S,5S)-3-amino-8-(3-fluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
ácido (3S,5R)-3-amino-8-(4-fluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
30 ácido (3S,5S)-3-amino-8-(4-fluoro-fenil)-5-metil-octanoico);
ácido (3S,5R)-3-amino-8-(2-trifluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
ácido (3S,5S)-3-amino-8-(2-trifluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
ácido (3S,5R)-3-amino-8-(3-trifluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
ácido (3S,5S)-3-amino-8-(3-trifluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
35 ácido (3S,5R)-3-amino-8-(4-trifluoro-fenil)-5-metil-octanoico;

97

- ácido (3S,5S)-3-amino-8-(4-trifluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
 ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-8-o-tolil-octanoico;
 ácido (3S,5S)-3-amino-5-metil-8-o-tolil-octanoico;
 ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-8-m-tolil-octanoico;
 5 ácido (3S,5S)-3-amino-5-metil-8-m-tolil-octanoico;
 ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-8-p-tolil-octanoico;
 ácido (3S,5S)-3-amino-5-metil-8-p-tolil-octanoico;
 ácido (3S,5R)-3-amino-8-(2,3-difluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
 ácido (3S,5S)-3-amino-8-(2,3-difluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
 10 ácido (3S,5R)-3-amino-8-(2,4-difluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
 ácido (3S,5S)-3-amino-8-(2,4-difluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
 ácido (3S,5R)-3-amino-8-(2,5-difluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
 ácido (3S,5S)-3-amino-8-(2,5-difluoro-fenil)-5-metil-octanoico;
 ácido (3S,5R)-3-amino-8-(2,6-difluoro-fenil)-5-metil-octanoico; y
 15 ácido (3S,5S)-3-amino-8-(2,6-difluoro-fenil)-5-metil-octanoico.
 Compuestos preferidos de esta invención incluyen los de la fórmula IA-2,



IA-2

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

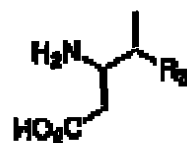
- Ejemplos de compuestos más preferidos de esta invención son compuestos de
 20 la fórmula IA-2 en la cual R_1 es hidrógeno, R_2 es metilo y R_3 se define como para la
 fórmula I anterior.

Ejemplos de realizaciones específicas de esta invención son los compuestos
 siguientes de la fórmula IA-2 y sus sales farmacéuticamente aceptables:

- ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico;
 25 ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico; y
 ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico.

Esta invención se refiere también a compuestos de la fórmula IB

98



IB

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R_3 se define como anteriormente y en donde dichos compuestos se seleccionan de los compuestos siguientes y sus sales farmacéuticamente aceptables:

- 5 ácido 3-amino-4,5-dimetil-hexanoico;
- ácido 3-amino-4,6-dimetil-heptanoico;
- ácido 3-amino-4,7-dimetil-octanoico;
- ácido 3-amino-4,8-dimetil-nonanoico;
- ácido 3-amino-4,9-dimetil-decanoico;
- 10 ácido 3-amino-4-ciclopropil-pentanoico;
- ácido 3-amino-4-ciclobutil-pentanoico;
- ácido 3-amino-4-ciclopentil-pentanoico;
- ácido 3-amino-4-ciclohexil-pentanoico;
- ácido 3-amino-5-ciclopropil-4-metil-pentanoico;
- 15 ácido 3-amino-5-ciclobutil-4-metil-pentanoico;
- ácido 3-amino-5-ciclopentil-4-metil-pentanoico;
- ácido 3-amino-5-ciclohexil-4-metil-pentanoico;
- ácido 3-amino-6-ciclopropil-4-metil-hexanoico;
- ácido 3-amino-6-ciclobutil-4-metil-hexanoico;
- 20 ácido 3-amino-6-ciclopentil-4-metil-hexanoico;
- ácido 3-amino-6-ciclohexil-4-metil-hexanoico;
- ácido 3-amino-7-ciclopropil-4-metil-heptanoico;
- ácido 3-amino-7-ciclobutil-4-metil-heptanoico;
- ácido 3-amino-7-ciclopentil-4-metil-heptanoico;
- 25 ácido 3-amino-7-ciclohexil-4-metil-heptanoico;
- ácido 3-amino-8-ciclopropil-4-metil-octanoico;
- ácido 3-amino-8-ciclobutil-4-metil-octanoico;
- ácido 3-amino-8-ciclopentil-4-metil-octanoico;
- ácido 3-amino-8-ciclohexil-4-metil-octanoico;
- 30 ácido 3-amino-9-ciclopropil-4-metil-nonanoico;
- ácido 3-amino-9-ciclobutil-4-metil-nonanoico;
- ácido 3-amino-9-ciclopentil-4-metil-nonanoico;

ad.

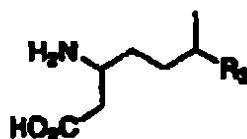
- ácido 3-amino-9-ciclohexil-4-metil-nonanoico;
ácido 3-amino-4-metil-octanoico;
ácido 3-amino-4-metil-nonanoico;
ácido 3-amino-4-metil-decanoico;
5 ácido (3R,4R)-3-amino-4,5-dimetil-hexanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-4,6-dimetil-heptanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-4,7-dimetil-octanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-4,8-dimetil-nonanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-4,9-dimetil-decanoico;
10 ácido (3R,4R)-3-amino-4-ciclopropil-pentanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-4-ciclobutil-pentanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-4-ciclopentil-pentanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-4-ciclohexil-pentanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-5-ciclopropil-4-metil-pentanoico;
15 ácido (3R,4R)-3-amino-5-ciclobutil-4-metil-pentanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-5-ciclopentil-4-metil-pentanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-5-ciclohexil-4-metil-pentanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-6-ciclopropil-4-metil-hexanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-6-ciclobutil-4-metil-hexanoico;
20 ácido (3R,4R)-3-amino-6-ciclopentil-4-metil-hexanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-6-ciclohexil-4-metil-hexanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-7-ciclopropil-4-metil-heptanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-7-ciclobutil-4-metil-heptanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-7-ciclopentil-4-metil-heptanoico;
25 ácido (3R,4R)-3-amino-7-ciclohexil-4-metil-heptanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-8-ciclopropil-4-metil-octanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-8-ciclobutil-4-metil-octanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-8-ciclopentil-4-metil-octanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-8-ciclohexil-4-metil-octanoico;
30 ácido (3R,4R)-3-amino-9-ciclopropil-4-metil-nonanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-9-ciclobutil-4-metil-nonanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-9-ciclopentil-4-metil-nonanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-9-ciclohexil-4-metil-nonanoico;
ácido (3R,4R)-3-amino-4-metil-octanoico;
35 ácido (3R,4R)-3-amino-4-metil-nonanoico;

100

- ácido (3R,4R)-3-amino-4-metil-decanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-4,5-dimetil-hexanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-4,6-dimetil-heptanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-4,7-dimetil-octanoico;
5 ácido (3R,4S)-3-amino-4,8-dimetil-nonanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-4,9-dimetil-decanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-4-ciclopropil-pentanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-4-ciclobutil-pentanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-4-ciclopentil-pentanoico;
10 ácido (3R,4S)-3-amino-4-ciclohexil-pentanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-5-ciclopropil-4-metil-pentanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-5-ciclobutil-4-metil-pentanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-5-ciclopentil-4-metil-pentanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-5-ciclohexil-4-metil-pentanoico;
15 ácido (3R,4S)-3-amino-6-ciclopropil-4-metil-hexanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-6-ciclobutil-4-metil-hexanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-6-ciclopentil-4-metil-hexanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-6-ciclohexil-4-metil-hexanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-7-ciclopropil-4-metil-heptanoico;
20 ácido (3R,4S)-3-amino-7-ciclobutil-4-metil-heptanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-7-ciclopentil-4-metil-heptanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-7-ciclohexil-4-metil-heptanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-8-ciclopropil-4-metil-octanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-8-ciclobutil-4-metil-octanoico;
25 ácido (3R,4S)-3-amino-8-ciclopentil-4-metil-octanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-8-ciclohexil-4-metil-octanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-9-ciclopropil-4-metil-nonanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-9-ciclobutil-4-metil-nonanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-9-ciclopentil-4-metil-nonanoico;
30 ácido (3R,4S)-3-amino-9-ciclohexil-4-metil-nonanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-4-metil-octanoico;
ácido (3R,4S)-3-amino-4-metil-nonanoico; y
ácido (3R,4S)-3-amino-4-metil-decanoico.

Esta invención se refiere también a los compuestos de la fórmula IC

101



IC

y sus sales farmacéuticamente aceptables en donde R_3 se define como anteriormente y en donde dichos compuestos se seleccionan de los compuestos siguientes y sus sales farmacéuticamente aceptables:

- 5 ácido 3-amino-6-metil-decanoico;
 ácido 3-amino-6-ciclopropil-heptanoico;
 ácido 3-amino-6-ciclobutil-heptanoico;
 ácido 3-amino-6-ciclopentil-heptanoico;
 ácido 3-amino-6-ciclohexil-heptanoico;
- 10 ácido 3-amino-7-ciclopropil-6-metil-heptanoico;
 ácido 3-amino-7-ciclobutil-6-metil-heptanoico;
 ácido 3-amino-7-ciclopentil-6-metil-heptanoico;
 ácido 3-amino-7-ciclohexil-6-metil-heptanoico;
 ácido 3-amino-8-ciclopropil-6-metil-octanoico;
- 15 ácido 3-amino-8-ciclobutil-6-metil-octanoico;
 ácido 3-amino-8-ciclopentil-6-metil-octanoico;
 ácido 3-amino-8-ciclohexil-6-metil-octanoico;
 ácido 3-amino-9-ciclopropil-6-metil-nonanoico;
 ácido 3-amino-9-ciclobutil-6-metil-nonanoico;
- 20 ácido 3-amino-9-ciclopentil-6-metil-nonanoico;
 ácido 3-amino-9-ciclohexil-6-metil-nonanoico;
 ácido 3-amino-10-ciclopropil-6-metil-decanoico;
 ácido 3-amino-10-ciclobutil-6-metil-decanoico;
 ácido 3-amino-10-ciclopentil-6-metil-decanoico;
- 25 ácido 3-amino-10-ciclohexil-6-metil-decanoico;
 ácido 3-amino-6-isopropil-heptanoico;
 ácido 3-amino-6,8-dimetil-nonanoico;
 ácido 3-amino-6,9-dimetil-decanoico;
 ácido (3S,6R)-3-amino-6-metil-decanoico;
- 30 ácido (3S,6R)-3-amino-6-ciclopropil-heptanoico;
 ácido (6S,3R)-3-amino-6-ciclobutil-heptanoico;
 ácido (3S,6R)-3-amino-6-ciclopentil-heptanoico;

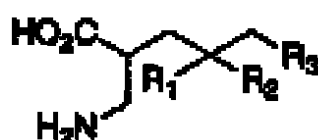
402

- ácido (3S,6R)-3-amino-6-ciclohexil-heptanoico;
- ácido (3S,6R)-3-amino-7-ciclopropil-6-metil-heptanoico;
- ácido (3S,6R)-3-amino-7-ciclobutil-6-metil-heptanoico;
- ácido (3S,6R)-3-amino-7-ciclopentil-6-metil-heptanoico;
- 5 ácido (3S,6R)-3-amino-7-ciclohexil-6-metil-heptanoico;
- ácido (3S,6R)-3-amino-8-ciclopropil-6-metil-octanoico;
- ácido (3S,6R)-3-amino-8-ciclobutil-6-metil-octanoico;
- ácido (3S,6R)-3-amino-8-ciclopentil-6-metil-octanoico;
- ácido (3S,6R)-3-amino-8-ciclohexil-6-metil-octanoico;
- 10 ácido (3S,6R)-3-amino-9-ciclopropil-6-metil-nonanoico;
- ácido (3S,6R)-3-amino-9-ciclobutil-6-metil-nonanoico;
- ácido (3S,6R)-3-amino-9-ciclopentil-6-metil-nonanoico;
- ácido (3S,6R)-3-amino-9-ciclohexil-6-metil-nonanoico;
- ácido (3S,6R)-3-amino-10-ciclopropil-6-metil-decanoico;
- 15 ácido (3S,6R)-3-amino-10-ciclobutil-6-metil-decanoico;
- ácido (3S,6R)-3-amino-10-ciclopentil-6-metil-decanoico;
- ácido (3S,6R)-3-amino-10-ciclohexil-6-metil-decanoico;
- ácido (3S,6R)-3-amino-6-isopropil-heptanoico;
- ácido (3S,6R)-3-amino-8,8-dimetil-nonanoico;
- 20 ácido (3S,6R)-3-amino-8,9-dimetil-decanoico;
- ácido (3S,6S)-3-amino-6-metil-octanoico;
- ácido (3S,6S)-3-amino-6-metil-nonanoico;
- ácido (3S,6S)-3-amino-6-metil-decanoico;
- ácido (3S,6S)-3-amino-6-ciclopropil-heptanoico;
- 25 ácido (3S,6S)-3-amino-6-ciclobutil-heptanoico;
- ácido (3S,6S)-3-amino-6-ciclopentil-heptanoico;
- ácido (3S,6S)-3-amino-6-ciclohexil-heptanoico;
- ácido (3S,6S)-3-amino-7-ciclopropil-6-metil-heptanoico;
- ácido (3S,6S)-3-amino-7-ciclobutil-6-metil-heptanoico;
- 30 ácido (3S,6S)-3-amino-7-ciclopentil-6-metil-heptanoico;
- ácido (3S,6S)-3-amino-7-ciclohexil-6-metil-heptanoico;
- ácido (3S,6S)-3-amino-8-ciclopropil-6-metil-octanoico;
- ácido (3S,6S)-3-amino-8-ciclobutil-6-metil-octanoico;
- ácido (3S,6S)-3-amino-8-ciclopentil-6-metil-octanoico;
- 35 ácido (3S,6S)-3-amino-8-ciclohexil-6-metil-octanoico;

103

- ácido (3S,6S)-3-amino-8-ciclopropil-6-metil-nonanoico;
 ácido (3S,6S)-3-amino-8-ciclobutil-6-metil-nonanoico;
 ácido (3S,6S)-3-amino-8-ciclopentil-6-metil-nonanoico;
 ácido (3S,6S)-3-amino-8-ciclohexil-6-metil-nonanoico;
 5 ácido (3S,6S)-3-amino-10-ciclopropil-6-metil-decanoico;
 ácido (3S,6S)-3-amino-10-ciclobutil-6-metil-decanoico;
 ácido (3S,6S)-3-amino-10-ciclopentil-6-metil-decanoico;
 ácido (3S,6S)-3-amino-10-ciclohexil-6-metil-decanoico;
 ácido (3S,6S)-3-amino-6-isopropil-heptanoico;
 10 ácido (3S,6S)-3-amino-6,8-dimetil-nonanoico; y
 ácido (3S,6S)-3-amino-6,9-dimetil-decanoico.

Esta invención se refiere también a compuestos de la fórmula II:



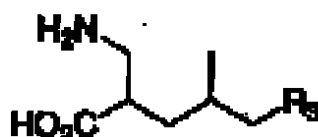
II

- en donde R_1 , R_2 , y R_3 se definen como para la fórmula I anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Ejemplos de realizaciones específicas de esta invención son el compuesto siguiente de fórmula IV y sus sales farmacéuticamente aceptables:

ácido 2-aminometil-4-propil-heptanoico.

Esta invención se refiere también a compuestos de la fórmula IIA



IIA

- 20 en donde R_3 se define como para la fórmula I anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

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

- 25 ácido 2-aminometil-4-metil-7-fenil-heptanoico;
 ácido 2-aminometil-4-metil-6-fenil-hexanoico;
 ácido 2-aminometil-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-heptanoico;
 ácido 2-aminometil-7-(3-fluoro-fenil)-4-metil-heptanoico;

104

- ácido 2-aminometil-7-(2-fluoro-fenil)-4-metil-heptanoico;
 ácido 2-aminometil-7-(2,4-difluoro-fenil)-4-metil-heptanoico;
 ácido 2-aminometil-7-(3,4-difluoro-fenil)-4-metil-heptanoico;
 ácido 2-aminometil-4-metil-7-(2-trifluorometil-fenil)-heptanoico;
 5 ácido 2-aminometil-4-metil-7-(3-trifluorometil-fenil)-heptanoico;
 ácido 2-aminometil-4-metil-7-(4-trifluorometil-fenil)-heptanoico;
 ácido 2-aminometil-4-metil-6-fenilamino-hexanoico;
 ácido 2-aminometil-4-metil-7-fenilamino-heptanoico;
 ácido 2-aminometil-4-metil-8-fenilamino-octanoico;
 10 ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-7-fenil-heptanoico;
 ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-6-fenil-hexanoico;
 ácido (2R,4R)-2-aminometil-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-heptanoico;
 ácido (2R,4R)-2-aminometil-7-(3-fluoro-fenil)-4-metil-heptanoico;
 ácido (2R,4R)-2-aminometil-7-(2-fluoro-fenil)-4-metil-heptanoico;
 15 ácido (2R,4R)-2-aminometil-7-(2,4-difluoro-fenil)-4-metil-heptanoico;
 ácido (2R,4R)-2-aminometil-7-(3,4-difluoro-fenil)-4-metil-heptanoico;
 ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-7-(2-trifluorometil-fenil)-heptanoico;
 ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-7-(3-trifluorometil-fenil)-heptanoico;
 ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-7-(4-trifluorometil-fenil)-heptanoico;
 20 ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-6-fenilamino-hexanoico;
 ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-7-fenilamino-heptanoico;
 ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-8-fenilamino-octanoico;
 ácido (2R,4S)-2-aminometil-4-metil-7-fenil-heptanoico;
 ácido (2R,4S)-2-aminometil-4-metil-6-fenil-hexanoico;
 25 ácido (2R,4S)-2-aminometil-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-heptanoico;
 ácido (2R,4S)-2-aminometil-7-(3-fluoro-fenil)-4-metil-heptanoico;
 ácido (2R,4S)-2-aminometil-7-(2-fluoro-fenil)-4-metil-heptanoico;
 ácido (2R,4S)-2-aminometil-7-(2,4-difluoro-fenil)-4-metil-heptanoico;
 ácido (2R,4S)-2-aminometil-7-(3,4-difluoro-fenil)-4-metil-heptanoico;
 30 ácido (2R,4S)-2-aminometil-4-metil-7-(2-trifluorometil-fenil)-heptanoico;
 ácido (2R,4S)-2-aminometil-4-metil-7-(3-trifluorometil-fenil)-heptanoico;
 ácido (2R,4S)-2-aminometil-4-metil-7-(4-trifluorometil-fenil)-heptanoico;
 ácido (2R,4S)-2-aminometil-4-metil-6-fenilamino-hexanoico;
 ácido (2R,4S)-2-aminometil-4-metil-7-fenilamino-heptanoico;
 35 ácido (2R,4S)-2-aminometil-4-metil-8-fenilamino-octanoico;

105

- ácido (2R,4S)-2-aminometil-6-ciclohexil-4-etil-hexanoico;
ácido 2-aminometil-3-(1-metil-ciclopropil)-propiónico;
ácido 2-aminometil-3-(1-etil-ciclopropil)-propiónico;
ácido 2-aminometil-3-(1-propil-ciclopropil)-propiónico;
5 ácido 2-aminometil-3-(1-isopropil)-ciclopropil)-propiónico;
ácido 2-aminometil-3-(1-butil-ciclopropil)-propiónico;
ácido 2-aminometil-3-(1-isobutil-ciclopropil)-propiónico;
ácido 2-aminometil-3-[1-(4-metil-pentil)-ciclopropil]-propiónico;
ácido 2-aminometil-3-(1-metil-ciclobutil)-propiónico;
10 ácido 2-aminometil-3-(1-etil-ciclobutil)-propiónico;
ácido 2-aminometil-3-(1-propil-ciclobutil)-propiónico;
ácido 2-aminometil-3-(1-metil-ciclopentil)-propiónico;
ácido 2-aminometil-3-(1-etil-ciclopentil)-propiónico;
ácido 2-aminometil-3-(1-propil-ciclopentil)-propiónico;
15 ácido 2-aminometil-3-(1-metil-ciclohexil)-propiónico;
ácido 2-aminometil-3-(1-etil-ciclohexil)-propiónico;
ácido 2-aminometil-3-(1-propil)-ciclohexil)-propiónico;
ácido 2-aminometil-4-etil-hexanoico;
ácido 2-aminometil-4-etil-5-metil-hexanoico;
20 ácido 2-aminometil-4-etil-heptanoico;
ácido 2-aminometil-4-etil-6-metil-heptanoico;
ácido 2-aminometil-4-etil-octanoico;
ácido 2-aminometil-4-etil-7-metil-octanoico;
ácido 2-aminometil-4-etil-nonanoico;
25 ácido 2-aminometil-4-etil-8-metil-nonanoico;
ácido 2-aminometil-4,4-dimetil-heptanoico;
ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-nonanoico;
ácido 2-aminometil-5-etil-heptanoico;
ácido 2-aminometil-5-etil-6-metil-heptanoico;
30 ácido 2-aminometil-7-ciclopropil-5-etil-heptanoico;
ácido 2-aminometil-7-ciclobutil-5-etil-heptanoico;
ácido 2-aminometil-7-ciclopentil-5-etil-heptanoico;
ácido 2-aminometil-7-ciclohexil-5-etil-heptanoico;
ácido 2-aminometil-5-etil-octanoico;
35 ácido 2-aminometil-5-etil-7-metil-octanoico;

106

- ácido 2-aminometil-5-etil-nonanoico;
ácido 2-aminometil-5-etil-8-metil-nonanoico;
ácido 2-aminometil-4-ciclopropil-butírico;
ácido 2-aminometil-4-(1-metil-ciclopropil)-butírico;
5 ácido 2-aminometil-4-(1-etil-ciclopropil)-butírico;
ácido 2-aminometil-4-ciclobutil-butírico;
ácido 2-aminometil-4-(1-metil-ciclobutil)-butírico;
ácido 2-aminometil-4-(1-etil-5-ciclobutil)-butírico;
ácido 2-aminometil-4-ciclopentil-butírico;
10 ácido 2-aminometil-4-(1-metil-ciclopentil)-butírico;
ácido 2-aminometil-4-(1-etil-ciclopentil)-butírico;
ácido 2-aminometil-4-ciclohexil-butírico;
ácido 2-aminometil-4-(1-metil-ciclohexil)-butírico;
ácido 2-aminometil-4-(1-etil-ciclohexil)-butírico;
15 ácido (2R,4S)-2-aminometil-6-ciclopentil-4-etil-hexanoico;
ácido (2R,4S)-2-aminometil-6-ciclobutil-4-etil-hexanoico; y
ácido (2R,4S)-2-aminometil-6-ciclopropil-4-etil-hexanoico.

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

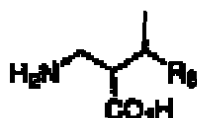
- 20 ácido 2-aminometil-4-metil-hexanoico;
ácido 2-aminometil-4-metil-heptanoico;
ácido 2-aminometil-4-metil-octanoico;
ácido 2-aminometil-4-metil-nonanoico;
ácido 2-aminometil-4-metil-decanoico;
25 ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-hexanoico;
ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-heptanoico;
ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-octanoico;
ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-nonanoico;
ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-decanoico;
30 ácido (2R,4S)-2-aminometil-4-metil-hexanoico;
ácido (2R,4S)-2-aminometil-4-metil-heptanoico;
ácido (2R,4S)-2-aminometil-4-metil-octanoico;
ácido (2R,4S)-2-aminometil-4-metil-nonanoico;
ácido (2R,4S)-2-aminometil-4-metil-decanoico;
35 ácido 2-aminometil-5-ciclopropil-4-metil-pentanoico;

107

- ácido 2-aminometil-5-ciclobutil-4-metil-pentanoico;
- ácido 2-aminometil-5-ciclopentil-4-metil-pentanoico;
- ácido 2-aminometil-6-ciclohexil-4-metil-pentanoico;
- ácido 2-aminometil-6-ciclopropil-4-metil-hexanoico;
- 5 ácido 2-aminometil-6-ciclobutil-4-metil-hexanoico;
- ácido 2-aminometil-6-ciclopentil-4-metil-hexanoico;
- ácido 2-aminometil-6-ciclohexil-4-metil-hexanoico;
- ácido 2-aminometil-7-ciclopropil-4-metil-heptanoico;
- ácido 2-aminometil-7-ciclobutil-4-metil-heptanoico;
- 10 ácido 2-aminometil-7-ciclopentil-4-metil-heptanoico;
- ácido 2-aminometil-7-ciclohexil-4-metil-heptanoico;
- ácido 2-aminometil-8-ciclopropil-4-metil-octanoico;
- ácido 2-aminometil-8-ciclobutil-4-metil-octanoico;
- ácido 2-aminometil-8-ciclopentil-4-metil-octanoico;
- 15 ácido 2-aminometil-8-ciclohexil-4-metil-octanoico;
- ácido (2R,4S)-2-aminometil-5-ciclopropil-4-metil-pentanoico;
- ácido (2R,4S)-2-aminometil-5-ciclobutil-4-metil-pentanoico;
- ácido (2R,4S)-2-aminometil-5-ciclopentil-4-metil-pentanoico;
- ácido (2R,4S)-2-aminometil-5-ciclohexil-4-metil-pentanoico;
- 20 ácido (2R,4S)-2-aminometil-6-ciclopropil-4-metil-hexanoico;
- ácido (2R,4S)-2-aminometil-6-ciclobutil-4-metil-hexanoico;
- ácido (2R,4S)-2-aminometil-6-ciclopentil-4-metil-hexanoico;
- ácido (2R,4S)-2-aminometil-6-ciclohexil-4-metil-hexanoico;
- ácido (2R,4S)-2-aminometil-7-ciclopropil-4-metil-heptanoico;
- 25 ácido (2R,4S)-2-aminometil-7-ciclobutil-4-metil-heptanoico;
- ácido (2R,4S)-2-aminometil-7-ciclopentil-4-metil-heptanoico;
- ácido (2R,4S)-2-aminometil-7-ciclohexil-4-metil-heptanoico;
- ácido (2R,4S)-2-aminometil-8-ciclopropil-4-metil-octanoico;
- ácido (2R,4S)-2-aminometil-8-ciclobutil-4-metil-octanoico;
- 30 ácido (2R,4S)-2-aminometil-8-ciclopentil-4-metil-octanoico;
- ácido (2R,4S)-2-aminometil-8-ciclohexil-4-metil-octanoico;
- ácido (2R,4R)-2-aminometil-5-ciclopropil-4-metil-pentanoico;
- ácido (2R,4R)-2-aminometil-5-ciclobutil-4-metil-pentanoico;
- ácido (2R,4R)-2-aminometil-5-ciclopentil-4-metil-pentanoico;
- 35 ácido (2R,4R)-2-aminometil-5-ciclohexil-4-metil-pentanoico;

108

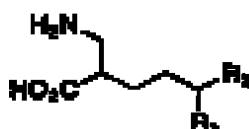
ácido (2R,4R)-2-aminometil-6-ciclopropil-4-metil-hexanoico;
 ácido (2R,4R)-2-aminometil-6-ciclobutil-4-metil-hexanoico;
 ácido (2R,4R)-2-aminometil-6-ciclopentil-4-metil-hexanoico;
 ácido (2R,4R)-2-aminometil-6-ciclohexil-4-metil-hexanoico;
 5 ácido (2R,4R)-2-aminometil-7-ciclopropil-4-metil-heptanoico;
 ácido (2R,4R)-2-aminometil-7-ciclobutil-4-metil-heptanoico;
 ácido (2R,4R)-2-aminometil-7-ciclopentil-4-metil-heptanoico;
 ácido (2R,4R)-2-aminometil-7-ciclohexil-4-metil-heptanoico;
 ácido (2R,4R)-2-aminometil-8-ciclopropil-4-metil-octanoico;
 10 ácido (2R,4R)-2-aminometil-8-ciclobutil-4-metil-octanoico;
 ácido (2R,4R)-2-aminometil-8-ciclopentil-4-metil-octanoico; y
 ácido (2R,4R)-2-aminometil-8-ciclohexil-4-metil-octanoico.
 Esta invención se refiere también a compuestos de la fórmula III



III

15 y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R_6 se define como para la fórmula I arriba mencionada.

Esta invención se refiere también a compuestos de la fórmula IV



IV

20 y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R_1 y R_2 se definen como para los compuestos de la fórmula I arriba mencionada.

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

ácido 2-aminometil-6-ciclopropil-5-metil-hexanoico;
 ácido 2-aminometil-6-ciclobutil-5-metil-hexanoico;
 25 ácido 2-aminometil-6-ciclopentil-5-metil-hexanoico;
 ácido 2-aminometil-6-ciclohexil-5-metil-hexanoico;
 ácido 2-aminometil-7-ciclopropil-5-metil-heptanoico;
 ácido 2-aminometil-7-ciclobutil-5-metil-heptanoico;
 ácido 2-aminometil-7-ciclopentil-5-metil-heptanoico;
 30 ácido 2-aminometil-7-ciclohexil-5-metil-heptanoico;

109

- ácido 2-aminometil-8-ciclopropil-5-metil-octanoico;
 ácido 2-aminometil-8-ciclobutil-5-metil-octanoico;
 ácido 2-aminometil-8-ciclopentil-5-metil-octanoico;
 ácido 2-aminometil-8-ciclohexil-5-metil-octanoico;
 5 ácido 2-aminometil-5-metil-heptanoico;
 ácido 2-aminometil-6-metil-octanoico;
 ácido 2-aminometil-5-metil-heptanoico;
 ácido 2-aminometil-5-metil-nonanoico;
 ácido (2R,6S)-2-aminometil-6-ciclopropil-5-metil-hexanoico;
 10 ácido (2R,6S)-2-aminometil-6-ciclobutil-5-metil-hexanoico;
 ácido (2R,6S)-2-aminometil-6-ciclopentil-5-metil-hexanoico;
 ácido (2R,6S)-2-aminometil-6-ciclohexil-5-metil-hexanoico;
 ácido (2R,6S)-2-aminometil-7-ciclopropil-5-metil-heptanoico;
 ácido (2R,6S)-2-aminometil-7-ciclobutil-5-metil-heptanoico;
 15 ácido (2R,6S)-2-aminometil-7-ciclopentil-5-metil-heptanoico;
 ácido (2R,6S)-2-aminometil-7-ciclohexil-5-metil-heptanoico;
 ácido (2R,6S)-2-aminometil-8-ciclopropil-5-metil-octanoico;
 ácido (2R,6S)-2-aminometil-8-ciclobutil-5-metil-octanoico;
 ácido (2R,6S)-2-aminometil-8-ciclopentil-5-metil-octanoico;
 20 ácido (2R,6S)-2-aminometil-8-ciclohexil-5-metil-octanoico;
 ácido (2R,6S)-2-aminometil-5-metil-heptanoico;
 ácido (2R,6S)-2-aminometil-5-metil-octanoico;
 ácido (2R,6S)-2-aminometil-5-metil-heptanoico;
 ácido (2R,6S)-2-aminometil-5-metil-nonanoico;
 25 ácido (2R,6R)-2-aminometil-6-ciclopropil-5-metil-hexanoico;
 ácido (2R,6R)-2-aminometil-6-ciclobutil-5-metil-hexanoico;
 ácido (2R,6R)-2-aminometil-6-ciclopentil-5-metil-hexanoico;
 ácido (2R,6R)-2-aminometil-6-ciclohexil-5-metil-hexanoico;
 ácido (2R,6R)-2-aminometil-7-ciclopropil-5-metil-heptanoico;
 30 ácido (2R,6R)-2-aminometil-7-ciclobutil-5-metil-heptanoico;
 ácido (2R,6R)-2-aminometil-7-ciclopentil-5-metil-heptanoico;
 ácido (2R,6R)-2-aminometil-7-ciclohexil-5-metil-heptanoico;
 ácido (2R,6R)-2-aminometil-8-ciclopropil-5-metil-octanoico;
 ácido (2R,6R)-2-aminometil-8-ciclobutil-5-metil-octanoico;
 35 ácido (2R,6R)-2-aminometil-8-ciclopentil-5-metil-octanoico;

110

ácido (2R,6R)-2-aminometil-8-ciclohexil-5-metil-octanoico;

ácido (2R,6R)-2-aminometil-5-metil-heptanoico;

ácido (2R,6R)-2-aminometil-5-metil-octanoico;

ácido (2R,6R)-2-aminometil-5-metil-heptanoico; y

5 ácido (2R,6R)-2-aminometil-8-metil-nonanoico.

Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III o IV, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Esta invención se refiere también a un método de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado de epilepsia, ataques de desmayo, fibromialgia, hip cinetia, trastornos urinales, sofocos de calor, temblor esencial, dependencias de y adicciones a productos químicos (v.g., dependencias de o adicciones a alcohol, anfetaminas (o sustancias parecidas a las anfetaminas), cafeína, cannabis, cocaína, heroína, aluci-
15 nógenos, tabaco, inhalantes y propelentes de aerosoles, nicotina, opioides, derivados de fenilglicina, sedantes, hipnóticos, benzodiazepinas y otros anxiolíticos), y síntomas de retirada asociados con tales dependencias o adicciones, comportamientos adictivos tales como el juego; migraña, espasticidad con inclusión de espasticidad muscular e hipotonía con parálisis, artritis, síndrome de colon irritable (IBS), dolor crónico, dolor
20 agudo, dolor neuropático, dolor de cabeza de origen vascular, dolor de cabeza sinusal, trastornos inflamatorios (v.g., artritis reumatoide, osteoartritis, modificación por enfermedad de la enfermedad de osteoartritis, deterioro de cartílagos, psoriasis), diuresis, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, zumbido, y lesión gástrica en un mamífero, con inclusión de un humano, que comprende administrar a un mamífero
25 que se encuentra en necesidad 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 de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere también a un método para la cesación del hábito de fumar, la abstinencia de sustancias y dependencias adictivas, la estimulación del
30 aumento de peso en un mamífero que padece o sufre anorexia, cáncer, edad avanzada y/o debilidad, en un mamífero, con inclusión de humanos, que comprende administrar a un mamífero que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, o IV, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención abarca también el tratamiento de los trastornos neurodegenerativos denominados lesión cerebral aguda. Estos incluyen, pero sin carácter limitante: ataque súbito, traumatismo craneal, y asfixia.

El ataque súbito hace referencia a una enfermedad cerebro-vascular y puede hacerse referencia también al mismo como un incidente cerebrovascular (CVA) e incluye el ataque tromboembólico agudo. El ataque cerebrovascular súbito incluye isquemia tanto focal como global. Asimismo, se incluyen ataques isquémicos cerebrales transitorios y otros problemas cerebrovasculares acompañados por isquemia cerebral, tales como los que se presentan en pacientes que sufren endarterectomía carotídea u otros procesos quirúrgicos cerebrovasculares o vasculares, o procedimientos diagnósticos vasculares que incluyen angiografía cerebral y análogos.

Los compuestos de las fórmulas I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, y IV son útiles también en el tratamiento de los traumatismos craneales, traumatismos de la médula espinal, o lesión producida por anoxia general, hipoxia, hipoglucemia, hipotensión así como lesiones similares observadas durante procesos de embolia, hiperfusión, e hipoxia. Aquéllos son útiles también en la prevención del deterioro neuronal que ocurre durante la cirugía cardíaca de by-pass, en incidentes de hemorragia intracraneal, en la asfixia perinatal, en la parada cardíaca, y en el status epilepticus.

Esta invención se refiere también a un método de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado del grupo constituido por delirio, demencia, y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo de Alzheimer, trastornos de la memoria, demencia vascular, y otras demencias, por ejemplo, debidas a enfermedad por HIV, traumatismo craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o debidas a etiologías múltiples; trastornos del movimiento tales como acinesias, discinesias, con inclusión de discinesias paroxísticas familiares; espasticidades, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, PALSYS y síndrome acinético-rígido; trastornos extra-piramidales del movimiento tales como trastornos del 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 medicación; síndrome de Down; enfermedades desmielinantes tales como esclerosis múltiple (MS) y esclerosis amiot lateral (ALS), neuropatía periférica, por ejemplo neuropatía diabética e inducida por quimioterapia, y

112

neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, neuralgia segmental o intercostal y otras neuralgias; y trastornos cerebrovasculares debidos a lesión cerebrovascular aguda o crónica tal como infarto cerebral, hemorragia subaracnoides o edema cerebral en un mamífero, con inclusión de un humano, que comprende administrar a dicho
5 mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, o IV, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es eficaz para tratar dicho trastorno o afección.

La cognición puede mejorarse también en aquéllos que padecan fibromialgia, enfermedad de Alzheimer, y enfermedad de Parkinson por mejora del sueño en un
10 mamífero, con inclusión de un humano, que sufre de dichas enfermedades, por administración a un mamífero que precisa dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, o IV, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

El dolor se refiere tanto a dolor agudo como a dolor crónico. El dolor agudo es
15 usualmente de duración corta y está asociado con hiperactividad del sistema nervioso simpático. Ejemplos son el dolor post-operatorio y la alodinia. El dolor crónico se define usualmente como dolor que persiste durante tres a seis meses e incluye dolor somatogénico y dolor psicógeno. Otro dolor es el dolor nociceptivo.

Ejemplos de los tipos de dolor que pueden tratarse con los compuestos de fórmula 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 tejidos blandos y dolor periférico, tal como traumatismo agudo, dolor asociado con osteoartritis y artritis reumatoide, dolor de la musculatura esquelética, tal como dolor experimentado después de traumatismo; dolor espinal, dolor dental, síndromes de dolor miofascial, dolor
20 por episiotomía, y dolor resultante de quemaduras; dolor profundo y visceral, tal como dolor cardíaco, dolor muscular, dolor de ojos, dolor orofacial, por ejemplo, odontalgia, dolor abdominal, dolor ginecológico, por ejemplo, dismenorrea, dolor de parto y dolor asociado con endometriosis; dolor asociado con lesión de nervios y raíces, tal como dolor asociado con trastornos de nervios periféricos, por ejemplo, pinzamiento de nervios y avulsiones del plexo braquial, amputación, neuropatías periféricas, tic doloroso,
25 dolor facial atípico, lesión de raíces nerviosas, neuralgia del trigémino, dolor neuropático en la parte inferior de la espalda, dolor neuropático relacionado con HIV, dolor neuropático relacionado con cáncer, dolor neuropático diabético, y aracnoiditis; dolor neuropático y no neuropático asociado con carcinomas, al que se hace referencia a
30 menudo como dolor de cáncer; dolor del sistema nervioso central, tal como dolor debi-

- do a lesión de la médula espinal o del tallo cerebral; dolor en la parte inferior de la espalda; ciática; dolor de miembro fantasma, dolor de cabeza, con inclusión de migraña y otros dolores de cabeza vasculares, dolor de cabeza agudo o crónico por tensión, dolor de cabeza en racimo, dolor temporomandibular y dolor del seno maxilar; dolor resultante de espondilitis anquilosante y gota; dolor causado por contracciones incrementadas de la vejiga; dolor post-operatorio; dolor por escaras; y dolor crónico no neuropático tal como dolor asociado con fibromialgia, HIV, artritis reumatoide y osteoartritis, neuralgia y migraña, torceduras, distensiones y traumatismos tales como huesos rotos; y dolor post-quirúrgico.
- 5.
- 10 Otros dolores están causados por lesión o infección de nervios sensoriales periféricos. Dichos dolores incluyen, pero sin carácter limitante, dolor debido a traumatismo de nervios periféricos, infección por virus de herpes, diabetes mellitus, fibromialgia, causalgia, avulsión de plexos, neuroma, amputación de miembros, y vasculitis. El dolor neuropático está causado también por deterioro de nervios debido a alcoholismo crónico, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia, o deficiencias vitamínicas. El dolor neuropático incluye, pero sin carácter limitante, dolor causado por lesión de nervios tal como, por ejemplo, el dolor que sufren los diabéticos.
- 15
- El dolor psicógeno es aquél que aparece sin un origen orgánico tal como dolor en la parte inferior de la espalda, dolor facial atípico, y dolor de cabeza crónico.
- 20 Otros tipos de dolor son: dolor inflamatorio, dolor osteoartítico, neuralgia del trigémino, dolor de cáncer, neuropatía diabética, síndrome de piernas inquietas, neuralgia herpética y post-herpética aguda, causalgia, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, gota, miembro fantasma, quemadura, y otras formas de neuralgia, y síndromas de dolor neuropático e idiopático.
- 25 Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de la depresión. La depresión puede ser resultado de enfermedad orgánica, secundaria a estrés asociado con pérdida personal, o de origen idiopático. Existe una fuerte tendencia a la aparición familiar de algunas formas de depresión, lo que sugiere una causa mecánica para al menos algunas formas de depresión. El diagnóstico de la depresión se
- 30 hace fundamentalmente por cuantificación de las alteraciones en el estado de ánimo de los pacientes. Estas evaluaciones del estado de ánimo se llevan a cabo generalmente por un médico o son cuantificados 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. Numerosas otras escalas han sido desarrolladas para cuantificar y medir el grado de alteraciones del estado de ánimo en los
- 35

pacientes con depresión, tales como insomnio, dificultad de concentración, falta de energía, sensaciones de inutilidad, y culpabilidad. Los patrones para el diagnóstico de la depresión así como todos los diagnósticos psiquiátricos se recogen en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (Cuarta Edición), al que se hace
5 referencia como el Manual DSM-IV-R, publicado por la American Psychiatric Association, 1994.

Esta invención se refiere también a un método de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado del grupo constituido por trastornos del estado de ánimo, tales como depresión, o más particularmente, trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos
10 depresivos mayores de un solo episodio o recurrentes, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica, con inclusión de anorexia, pérdida de peso, insomnio, despertar a primeras horas de la mañana y retardo psicomotor, depresión atípica (o depresión reactiva), con inclusión de apetito incrementado, hipersomnio, agitación o irritabilidad psicomotriz, trastorno afectivo estacional y depresión
15 pediátrica; o trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastornos de la conducta y trastorno disruptivo del comportamiento; trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias específicas a animales, miedo a volar, trastorno de ansiedad social, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés, con
20 inclusión de trastorno de estrés post-traumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizados; trastorno límite de la personalidad; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos de delirio, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastornos psicóticos con delirios o alucinaciones, episodios psicóticos de
25 ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo tales como trastorno depresivo mayor grave; trastornos del estado de ánimo asociados con trastornos psicóticos tales como manía y depresión agudas asociadas con trastorno bipolar, trastornos del estado de ánimo asociados con esquizofrenia; alteraciones
30 del comportamiento asociadas con retraso mental, trastorno autístico, y trastorno de la conducta en un mamífero, con inclusión de un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, o IV, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es eficaz para tratar dicho trastorno o afección.

15

Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de trastornos del sueño. Los trastornos del sueño son alteraciones que afectan a la capacidad para dormirse y/o quedarse dormido, lo que implica dormir demasiado, o que dan como resultado un comportamiento anormal asociado con el sueño. Los trastornos incluyen, por ejemplo, insomnio, imposibilidad de dormir asociada a fármacos, hipersomnio, narcolepsia, síndromes de apnea durante el sueño, y parasomnias.

La invención se refiere también a un método de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado del grupo constituido por trastornos del sueño (v.g., insomnio, imposibilidad de dormir asociada con fármacos, trastornos del sueño REM, hipersomnio, narcolepsia, trastornos del ciclo sueño-vigilia, síndromes de apnea durante el sueño, parasomnias, síndrome de piernas inquietas, alteración de los biorritmos por vuelos largos en el sentido de los paralelos ("jet lag"), trastorno del movimiento periódico de los miembros, arquitectura del sueño alterada, y trastornos del sueño asociados con el trabajo a turnos y horas de trabajo irregulares) en un mamífero, con inclusión de un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, o IV, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es eficaz para tratar dicho trastorno o afección.

Los compuestos de fórmulas I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, y IV contienen al menos un centro quiral y por consiguiente pueden existir en formas enantiómeras y diastereoisómeras diferentes. Esta invención se refiere a la totalidad de los isómeros ópticos y todos los estereo-isómeros de los compuestos de las fórmulas I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, y IV, como mezclas racémicas y como enantiómeros diastereoisómeros individuales de tales compuestos, y sus mezclas, y a todas las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento arriba definidos que contienen o emplean las mismas, respectivamente. Los isómeros individuales pueden obtenerse por métodos conocidos, tales como resolución óptica, reacción ópticamente selectiva, o separación cromatográfica en la preparación del producto final o su compuesto intermedio. Los enantiómeros individuales de los compuestos de esta invención pueden presentar ventajas, en comparación con las mezclas racémicas de estos compuestos, en el tratamiento de diversos trastornos o afecciones.

La presente invención incluye también compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los indicados en las fórmulas I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, y IV, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico

116

sico encontrado(a) usualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los 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 , ^{33}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, sus profármacos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o dichos profármacos que contienen los isótopos arriba mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los cuales están incorporados isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de los fármacos y/o ensayos de distribución en los tejidos sustrato. Los isótopos de tritio, es decir, ^3H , y los de carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semi-vida *in vivo* incrementada o requerimientos de dosificación reducidos y, por consiguiente, pueden preferirse en ciertas circunstancias. Los isótopos de fórmula I de esta invención marcados con isótopos y sus profármacos pueden prepararse generalmente por realización de los procedimientos expuestos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones que siguen, empleando un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible en lugar de un reactivo no marcado con isótopos.

A no ser que se indique otra cosa, el término "alquilo", tal como se utiliza en esta memoria, incluye radicales hidrocarbonados saturados monovalentes que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos o sus combinaciones. Ejemplos de grupos "alquilo" incluyen, pero sin carácter limitante, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-, sec- y *ter*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, 3-etilbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo, y análogos.

A no ser que se indique otra cosa, el término "alcoxi", tal como se utiliza en esta memoria, significa "alquil-O-", en donde "alquil" es como se define arriba. Ejemplos de grupos "alcoxi" incluyen, pero sin carácter limitante, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y pentoxi.

El término "tratar", tal como se utiliza en esta memoria, hace referencia a proteger, invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o la afección a la que se aplica dicho término, o prevenir uno o más síntomas de dicha afección o dicho trastorno. El término "tratamiento", tal como se utiliza en esta memoria, hace referencia al acto de tratar, tal como se define "tratar" inmediatamente arriba.

119

Dado 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. A partir de los hidróxidos o carbonatos correspondientes, se forman sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, potasio, magnesio, o calcio. También pueden prepararse sales con iones amonio cuaternarios, por ejemplo con el ion tetrametil-amonio.

La eficacia de un fármaco administrado por vía oral depende del transporte eficaz del fármaco a través del epitelio mucosal y su estabilidad en la circulación entero-hepática. Los fármacos que son eficaces después de administración parenteral pero menos eficaces por vía oral, o cuya semi-vida en plasma se considera demasiado corta, pueden modificarse químicamente en 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 por uno o más procesos enzimáticos u otros procesos in vivo para dar la forma bioactiva originaria.

Este fármaco típicamente modificado, o profármaco, debería tener un perfil farmacocinético diferente que el fármaco originario, permitiendo una absorción más fácil a través del epitelio mucosal, mejor formulación en forma de sal y/o solubilidad, estabilidad sistémica mejorada (para un aumento de la semi-vida en plasma, por ejemplo). Estas modificaciones químicas pueden ser

- 1) derivados éster o amida que pueden ser escindidos, por, por ejemplo, esterases o lipasas. Para los derivados éster, el éster se deriva del resto ácido carboxílico de la molécula de fármaco por medios conocidos. Para los derivados amida, la amida puede derivarse del resto ácido carboxílico o el resto amina de la molécula de fármaco por medios conocidos;
- 2) péptidos que pueden ser reconocidos por proteinasas específicas o inespecíficas. Un péptido puede acoplarse a la molécula de fármaco por formación de enlace amida con el resto amina o ácido carboxílico de la molécula de fármaco por medios conocidos;
- 3) derivados que se acumulan en un sitio de acción por selección de membrana de una forma profármaco o forma profármaco modificada;
- 4) cualquier combinación de 1 a 3.

La investigación actual en experimentos con animales ha demostrado que la absorción oral de ciertos fármacos puede incrementarse por la preparación de sales

18

cuaternarias "blandas". La sal cuaternaria se denomina sal cuaternaria "blanda" dado que, al contrario que las sales cuaternarias normales, v.g., $R-N^+(CH_3)_3$, puede liberar el fármaco activo por hidrólisis.

5 Las sales cuaternarias "blandas" tienen propiedades físicas útiles en comparación con el fármaco básico o sus sales. La solubilidad en agua puede estar incrementada en comparación con otras sales, tales como el hidrocloruro, pero, lo más importante en este caso es que puede existir una absorción incrementada del fármaco por el intestino. La absorción incrementada se debe probablemente al hecho de que la sal cuaternaria "blanda" tiene propiedades tensioactivas y es capaz de formar micelas
10 y pares iónicos no ionizados con ácidos biliares, etc., que son capaces de atravesar el epitelio intestinal más eficazmente. El profármaco, después de la absorción, se hidroliza rápidamente con liberación del fármaco activo originario.

Profármacos de los compuestos de fórmulas I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, y IV se incluyen dentro del alcance de esta invención. Profármacos y fármacos blandos
15 se conocen en la técnica (Palomino E., *Drugs of the Future*, 1990, 15(4): 361-368). Las dos últimas citas se incorporan en esta memoria por referencia.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas y en formas solvatadas, con inclusión de formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, con inclusión de formas hidratadas, son equivalentes a las for-
20 mas no solvatadas y deben considerarse abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Descripción Detallada de la Invención

Los compuestos de esta invención se pueden preparar como se describe a continuación. En los esquemas de reacción y la exposición que siguen, las fórmulas es-
25 tructurales I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, y IV, y los radicales R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 , a no ser que se indique otra cosa, se definen como arriba.

Existen diversos métodos para la preparación de β -aminoácidos quirales y racémicos. Tales métodos pueden encontrarse en "Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids", Juaristi, Eusebio; compilador. USA, 1997, Wiley-VCH, Nueva York, N.Y.

30 Los métodos descritos a continuación son ilustrativos de métodos que pueden utilizarse para la preparación de tales compuestos, pero no son limitantes en su alcance.

119

Método A



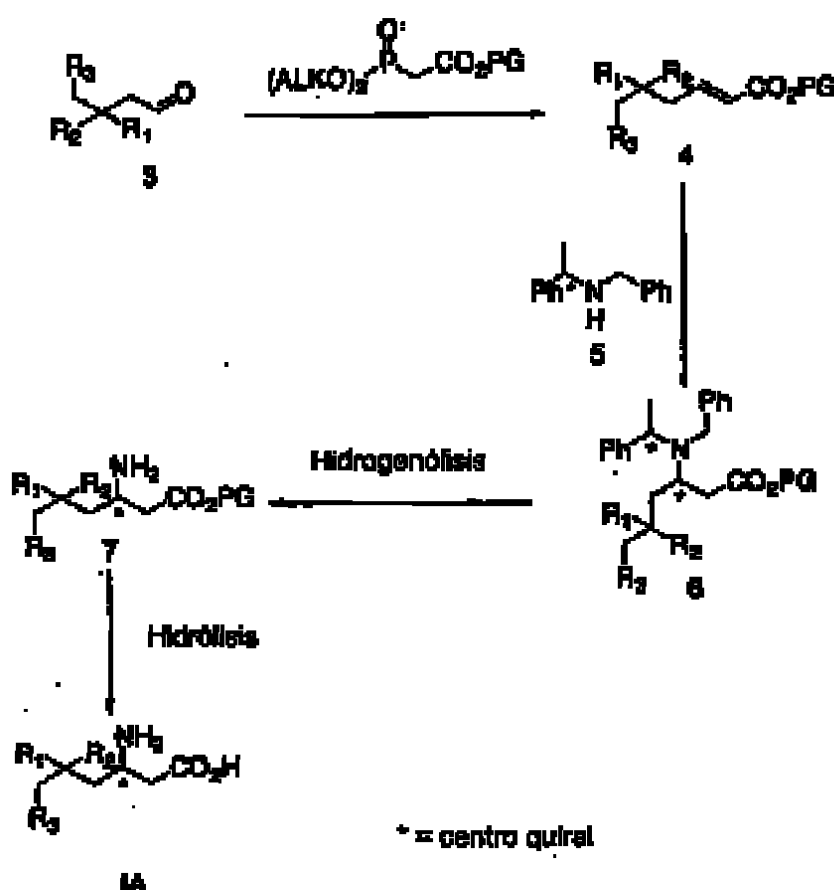
De acuerdo con el procedimiento de Lázár, et al., *Synth. Commun.*, 1998, 28(2), 219-224, los compuestos de la fórmula IA se pueden preparar por calentamiento a
 5 reflujo de compuestos de la fórmula 1 en un disolvente alcohólico tal como etanol, en presencia de ácido malónico y acetato de amonio. Los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

Compuestos que se pueden preparar por el método anterior incluyen, pero sin
 10 carácter limitante, los siguientes:

- ácido 3-amino-6-ciclopropil-5-metil-hexanoico,
- ácido 3-amino-6-ciclobutil-5-metil-hexanoico;
- ácido 3-amino-6-ciclopentil-5-metil-hexanoico,
- ácido 3-amino-6-ciclohexil-5-metil-hexanoico,
- 15 ácido 3-amino-7-ciclopropil-5-metil-heptanoico,
- ácido 3-amino-7-ciclobutil-5-metil-heptanoico,
- ácido 3-amino-7-ciclopentil-5-metil-heptanoico,
- ácido 3-amino-7-ciclohexil-5-metil-heptanoico,
- ácido 3-amino-8-ciclopropil-5-metil-octanoico,
- 20 ácido 3-amino-8-ciclobutil-5-metil-octanoico,
- ácido 3-amino-8-ciclopentil-5-metil-octanoico,
- ácido 3-amino-8-ciclohexil-5-metil-octanoico,
- ácido 3-amino-6-ciclopropil-5,5-dimetil-hexanoico,
- ácido 3-amino-6-ciclobutil-5,5-dimetil-hexanoico,
- 25 ácido 3-amino-6-ciclopentil-5,5-dimetil-hexanoico,
- ácido 3-amino-6-ciclohexil-5,5-dimetil-hexanoico;
- ácido 3-amino-7-ciclopropil-5,5-dimetil-heptanoico;
- ácido 3-amino-7-ciclobutil-5,5-dimetil-heptanoico;
- ácido 3-amino-7-ciclopentil-5,5-dimetil-heptanoico; y
- 30 ácido 3-amino-7-ciclohexil-5,5-dimetil-heptanoico.

170

Método B



El uso de adiciones de aminas quirales a sistemas α,β-insaturados como método de síntesis para β-aminoácidos, como se ilustra arriba en el Método B, ha sido descrito previamente (véase, v.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). Haciendo referencia al Método B anterior, los compuestos de la fórmula 1A se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula 7, en donde PG representa un grupo protector éster adecuado que puede eliminarse por hidrólisis o hidrogenólisis, utilizando condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica. (Véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 para una descripción detallada de la formación y eliminación de grupos protectores adecuados). Por ejemplo, esta reacción puede conducirse en condiciones hidrolíticas por tratamiento con un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a la temperatura de reflujo, o por 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 la

121

temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, con preferencia a aproximadamente la 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 métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, utilizando hidróxido de sodio o de potasio.

Los compuestos de la fórmula 7 se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula 6 utilizando condiciones de hidrogenólisis que son bien conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, esta reacción se puede llevar a cabo por tratamiento de los compuestos de fórmula 6 con un catalizador de paladio metálico, tal como, por ejemplo, hidróxido de paladio sobre carbono, o paladio sobre carbono, o con Niquel Raney, en un disolvente tal como, por ejemplo, metanol, etanol o tetrahidrofurano, en una atmósfera de hidrógeno (entre aproximadamente 1 y 5 atmósferas de presión) para dar el compuesto deseado de fórmula 7. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo utilizando paladio sobre carbono en etanol bajo aproximadamente 1 atmósfera de hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula 8 se pueden preparar por tratamiento de los compuestos correspondientes de fórmula 4 con una amina apropiada tal como (R)-(+)-N-bencil- α -metilbencilamina, (S)-(-)-N-bencil- α -metilbencilamina después de tratamiento con una base apropiada tal como diisopropilamido de litio, n-butil-litio, o bis(trimetil-silil)amido de litio o potasio, en un disolvente tal como etil-éter, o, preferiblemente, tetrahidrofurano (THF), a una temperatura de aproximadamente -80°C a aproximadamente 25°C, y adición posterior del compuesto apropiado de fórmula 4. La estereoquímica alrededor del nitrógeno de la amina determinará la estereoquímica alrededor del nitrógeno del producto final. Preferiblemente, esta reacción se lleva a cabo utilizando (R)-(+)-N-bencil- α -metilbencilamina, o (S)-(-)-N-bencil- α -metilbencilamina, después de desprotonación con n-butil-litio en tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -78°C, de acuerdo con el método descrito por Bull, Steven, D.; Davies, Stephen G.; y Smith, Andrew D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 22, 2931-2938. Preferiblemente, esta reacción se lleva a cabo utilizando (R)-(+)-N-bencil- α -metilbencilamina, o (S)-(-)-N-bencil- α -metilbencilamina, después de desprotonación con n-butil-litio en tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -78°C, de acuerdo con el método descrito por Bull, Steven, D.; Davies, Stephen G.; y Smith, Andrew D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 22, 2931-2938.

122

Los compuestos de la fórmula 4 se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes de fórmula 3 por tratamiento de los mismos con un éster fosfonato apropiado en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio, diisopropilamido de litio, o trietil-amina 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 análogo) en presencia de bromuro de litio y trietilamina en tetrahidrofurano a aproximadamente la temperatura ambiente. Los compuestos de la fórmula 3 se pueden preparar a partir de materiales disponibles comercialmente utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Se apreciará que los compuestos de la fórmula 3 pueden poseer uno o más centros estereógenos. Utilizando el método arriba descrito, pueden prepararse compuestos con configuraciones estereoquímicas específicas.

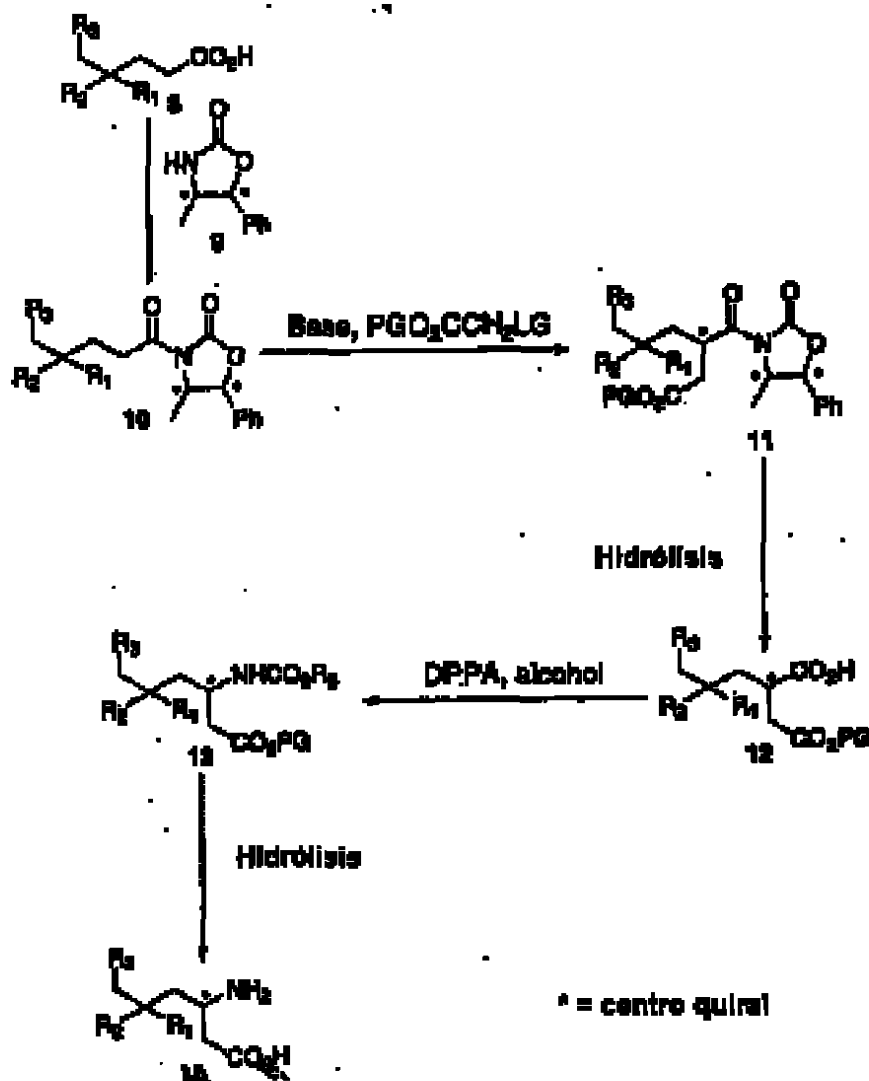
Compuestos que se pueden preparar por este método incluyen, pero sin carácter limitante, los siguientes:

- 15 ácido (3S,5R)-3-amino-6-ciclopropil-5-metil-hexanoico;
- ácido (3S,5R)-3-amino-6-ciclobutil-5-metil-hexanoico;
- ácido (3S,5R)-3-amino-6-ciclopentil-5-metil-hexanoico;
- ácido (3S,5R)-3-amino-6-ciclohexil-5-metil-hexanoico;
- ácido (3S,5R)-3-amino-6-ciclopropil-5-metil-octanoico;
- 20 ácido (3S,5R)-3-amino-6-ciclobutil-5-metil-octanoico;
- ácido (3S,5R)-3-amino-6-ciclopentil-5-metil-octanoico;
- ácido (3S,5R)-3-amino-6-ciclohexil-5-metil-octanoico;
- ácido (3S,5S)-3-amino-6-ciclopropil-5-metil-hexanoico;
- ácido (3S,5S)-3-amino-6-ciclobutil-5-metil-hexanoico;
- 25 ácido (3S,5S)-3-amino-6-ciclopentil-5-metil-hexanoico;
- ácido (3S,5S)-3-amino-6-ciclohexil-5-metil-hexanoico;
- ácido (3S,5S)-3-amino-6-ciclopropil-5-metil-octanoico;
- ácido (3S,5S)-3-amino-6-ciclobutil-5-metil-octanoico;
- ácido (3S,5S)-3-amino-6-ciclopentil-5-metil-octanoico;
- 30 ácido (3S,5S)-3-amino-6-ciclohexil-5-metil-octanoico;
- ácido (3S)-3-amino-6-ciclopropil-5,5-dimetil-hexanoico;
- ácido (3S)-3-amino-6-ciclobutil-5,5-dimetil-hexanoico;
- ácido (3S)-3-amino-6-ciclopentil-5,5-dimetil-hexanoico;
- ácido (3S)-3-amino-6-ciclohexil-5,5-dimetil-hexanoico;
- 35 ácido (3S)-3-amino-7-ciclopropil-5,5-dimetil-heptanoico;

123

ácido (3S)-3-amino-7-ciclobutil-5,5-dimetil-heptanoico;
 ácido (3S)-3-amino-7-ciclopentil-5,5-dimetil-heptanoico; y
 ácido (3S)-3-amino-7-ciclohexil-5,5-dimetil-heptanoico.

Método C



5

La diastereoselectividad de imidas tales como las de la fórmula 10 para proporcionar análogos quirales de succinato tales como los de fórmula 11 ha sido descrita previamente como un enfoque para preparar β -aminoácidos (véase, v.g., Evans *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 6411; Sibi y Deshpande, *J. chem. Soc. Perkin Trans 1.*, 2000, 1481; Arvanitis *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, 1998, 521).

Los compuestos de estructura 11 se pueden preparar a partir de compuestos de estructura 10 en presencia de un éster derivado convenientemente (PG como se define arriba, LG = Br o I o Cl) tal como, por ejemplo, bromoacetato de *t*-butilo, bromoacetato de bencilo con una base organometálica tal como, por ejemplo, diisopropilamido

15

124

da litio o bis(trimetilsilil)amiduro de litio o bis(trimetilsilil)-amiduro de sodio y análogos en un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter, y análogos. La reacción se puede llevar a cabo utilizando bis(trimetilsilil)amiduro de sodio en tetrahidrofurano a -78°C y tratamiento del compuesto intermedio aniónico resultante con bromoacetato de t-butilo a -78°C hasta -30°C.

Los compuestos de la fórmula 12 se pueden preparar por hidrólisis de los compuestos correspondientes 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 la temperatura ambiente. Preferiblemente, esta invención se lleva a cabo utilizando peróxido de hidrógeno e hidróxido de litio en tetrahidrofurano acuoso a aproximadamente 0°C de acuerdo con el método descrito en la bibliografía (véase Yuen P.-W., Kanter G.D., Taylor C.P. y Vartanian M.G., *Biorganic and Medicinal Chem. Lett.*, 1994; 4(6): 823-826).

El tratamiento de un compuesto de fórmula 12 con difenilfosfonazida en presencia de un alcohol adecuado tal como t-butanol, alcohol bencílico o alcohol p-metoxibencílico, en un disolvente adecuado tal como tolueno, benceno, o THF, a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción proporciona el compuesto correspondiente de fórmula 13 en la cual R₅ es metilo, etilo, t-butilo, bencilo, o p-metoxibencilo. R₆ depende de la elección del alcohol utilizado. Preferiblemente, esta reacción se lleva a cabo utilizando tolueno como disolvente en presencia de alcohol p-metoxibencílico en condiciones de reflujo.

Los compuestos de la fórmula 13 se pueden convertir en los compuestos deseados de fórmula 1A por hidrólisis o hidrogenólisis, utilizando condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica. (Véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 para una descripción detallada de la formación y eliminación de grupos protectores adecuados). Por ejemplo, esta reacción puede conducirse en condiciones hidrolíticas por tratamiento con un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente la temperatura de reflujo, o por tratamiento con una base inorgánica apropiada, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de litio, preferentemente hidróxido de sodio, a una temperatura que va desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo, con preferencia hasta aproximadamente la temperatura ambiente. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente utilizando ácido clorhídrico a la temperatura de reflujo. Cuando PG es

179

t-butilo, sin embargo, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en ácido trifluoroacético (TFA). Cuando PG es un grupo básico, la hidrólisis se puede llevar a cabo en condiciones básicas, utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, utilizando hidróxido de sodio o de potasio.

5 Los compuestos de la fórmula 10 se pueden preparar por tratamiento de los compuestos correspondientes de fórmula 8 con una base amínica tal como trietilamina, en presencia de cloruro de trimetilacetilo, en un disolvente etéreo tal como THF, y tratamiento posterior de los compuestos intermedios formados por esta reacción [*in situ*] con una oxazolidinona quiral de la fórmula 9. Ejemplos de otras oxazolidinonas
10 que se pueden utilizar en este método son: (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 por
15 tratamiento de un ácido de fórmula 8 con cloruro de trimetilacetilo y trietilamina en tetrahidrofurano a aproximadamente -20°C, seguido por tratamiento del compuesto intermedio formado en dicha reacción con una oxazolidinona de la fórmula 9 y cloruro de litio a aproximadamente la temperatura ambiente de acuerdo con procedimientos de la bibliografía (véase Ho G-J. y Mathre D.J. *J. Org. Chem.*, 1995; 60: 2271-2273).

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

Compuestos que se pueden preparar por el Método C anterior incluyen, pero sin
30 carácter limitante, los siguientes:

- ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico;
- ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico;
- ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico;
- ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-decanoico;
- 35 ácido (3S,5S)-3-amino-5-metil-heptanoico;

126

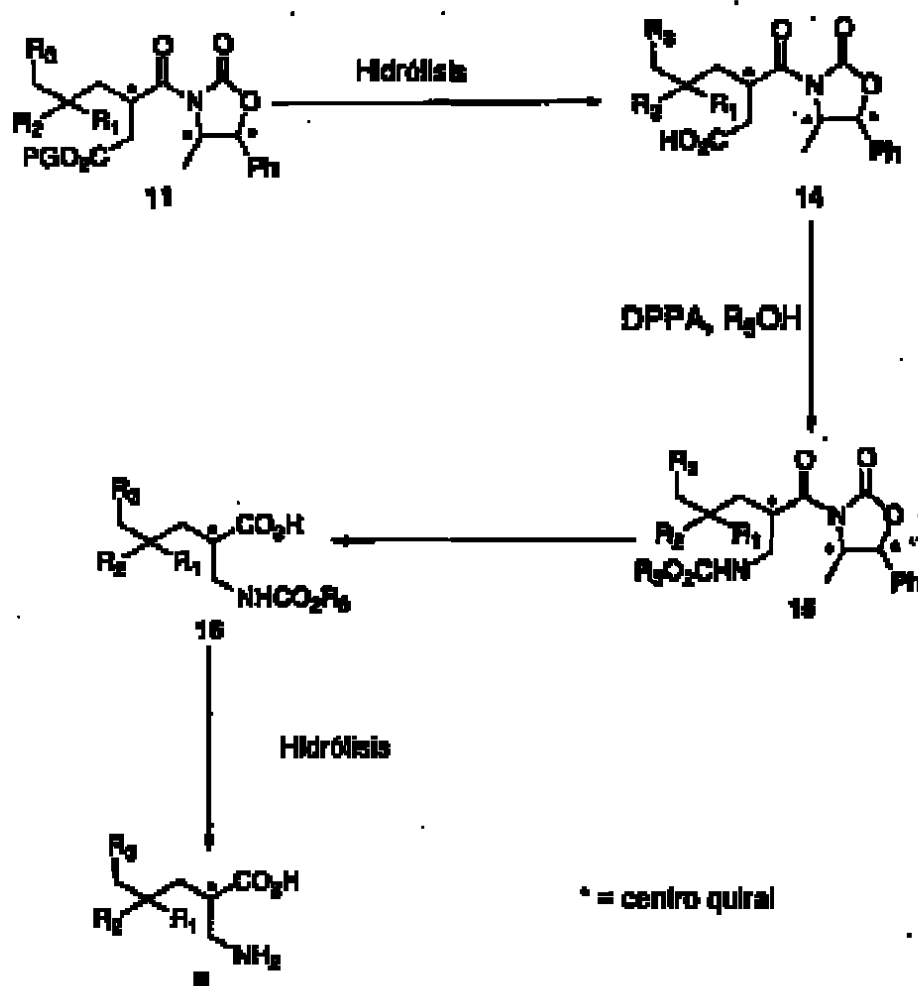
- ácido (3S,5S)-3-amino-5-metil-octanoico;
 ácido (3S,5S)-3-amino-5-metil-nonanoico;
 ácido (3S,5S)-3-amino-5-metil-decanoico;
 ácido (3S)-3-amino-5,5-dimetil-heptanoico;
 5 ácido (3S)-3-amino-5,5-dimetil-octanoico;
 ácido (3S)-3-amino-5,5-dimetil-nonanoico;
 ácido (3S)-3-amino-5,8-dimetil-decanoico;
 ácido (3S,5R)-3-amino-7-ciclopropil-5-metil-heptanoico;
 ácido (3S,5R)-3-amino-7-ciclobutil-5-metil-heptanoico;
 10 ácido (3S,5R)-3-amino-7-ciclopentil-5-metil-heptanoico;
 ácido (3S,5R)-3-amino-7-ciclohexil-5-metil-heptanoico;
 ácido (3S,5S)-3-amino-7-ciclopropil-5-metil-heptanoico;
 ácido (3S,5S)-3-amino-7-ciclobutil-5-metil-heptanoico;
 ácido (3S,5S)-3-amino-7-ciclopentil-5-metil-heptanoico; y
 15 ácido (3S,5S)-3-amino-7-ciclohexil-5-metil-heptanoico.

Alternativamente, haciendo referencia a la mezcla de reacción (Método D) siguiente, los compuestos de la fórmula 11 se pueden tratar con un ácido apropiado (por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA) cuando se utiliza el éster t-butílico) para proporcionar los compuestos correspondientes de fórmula 14, los cuales pueden someterse
 20 luego a una transposición de Curtius (donde R_1 se define como arriba) para dar los compuestos correspondientes de fórmula 15 (véase Arvanitis et al, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, 1996, 821 para una descripción de este método). La hidrólisis ulterior del grupo imida (para dar el compuesto correspondiente de fórmula 16) y el grupo carbamato da los β -aminoácidos deseados de fórmula 11.

25 El compuesto 16 puede derivarse del compuesto 15 como se describe arriba para la conversión de los compuestos de la fórmula 11 en compuestos de la fórmula 12. Los compuestos de la fórmula 17 se pueden preparar a partir de compuestos correspondientes de la fórmula 16 por tratamiento con un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico o análogos, o una base fuerte, tal como hidróxido de sodio o de potasio o,
 30 si R_2 es bencilo o p-metoxibencilo, por condiciones de hidrogenólisis, utilizando paladio sobre carbono en etanol o THF en atmósfera de hidrógeno. Este método, que preserva la estereoquímica alrededor del centro quiral en los compuestos de fórmula 11 que está presente también en el producto de fórmula 11, se describe en el Ejemplo 4 de esta solicitud.

129

Método D



Compuestos que se pueden preparar por este método incluyen, pero sin carácter

5 limitante, los siguientes:

ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-hexanoico;

ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-heptanoico;

ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-octanoico;

ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-nonanoico;

10 ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-decanoico;

ácido (2R,4S)-2-aminometil-4-metil-hexanoico;

ácido (2R,4S)-2-aminometil-4-metil-heptanoico;

ácido (2R,4S)-2-aminometil-4-metil-octanoico;

ácido (2R,4S)-2-aminometil-4-metil-nonanoico;

15 ácido (2R,4S)-2-aminometil-4-metil-decanoico;

ácido (2R,4S)-2-aminometil-6-ciclopropil-4-metil-hexanoico;

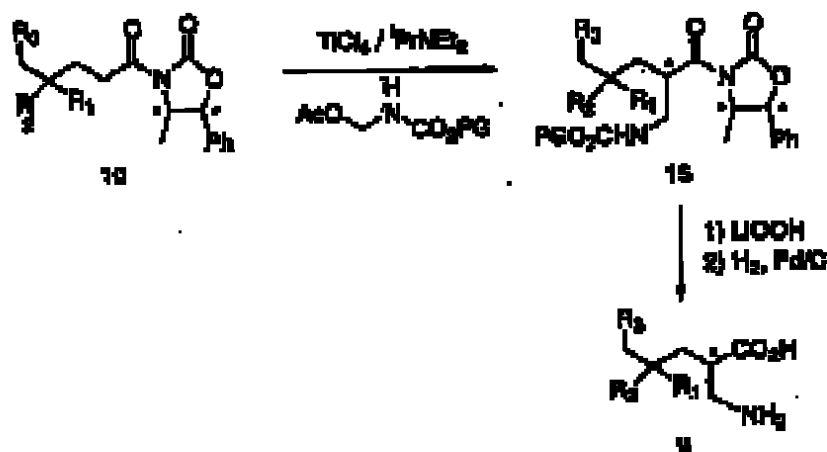
ácido (2R,4S)-2-aminometil-6-ciclobutil-4-metil-hexanoico;

MS

ácido (2R,4S)-2-aminometil-6-ciclopentil-4-metil-hexanoico; y
ácido (2R,4S)-2-aminometil-6-ciclohexil-4-metil-hexanoico.

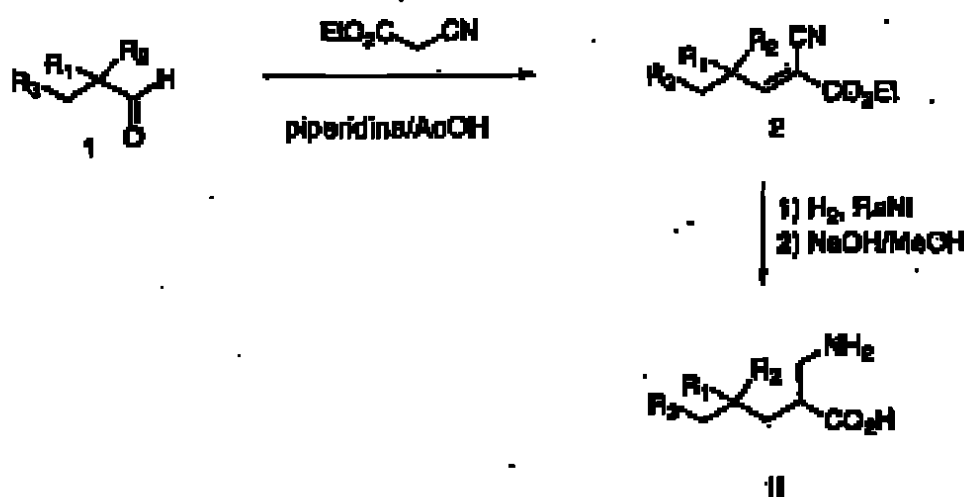
- Otros métodos alternativos para sintetizar β -aminoácidos sustituidos en α que se pueden utilizar para preparar los compuestos de esta invención incluyen los descritos por Juaristi *et al*, *Tetrahedron Asym.*, 7,(8), 1996, 2233 y Seebach *et al*, *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 335, o por Arvanitis *et al*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, 1998, 521, como se muestra a continuación en el Método E.

Método E



- El Método F siguiente ilustra un método alternativo de preparación de los compuestos de la fórmula II.

Método F



- De acuerdo con el procedimiento descrito por Hoffmann-La Roche (documento FR 1377736 19641106), los compuestos de fórmula 3 se pueden preparar a partir de cianoésteres insaturados de fórmula 2 por reducción e hidrólisis. A su vez, los cianoés-

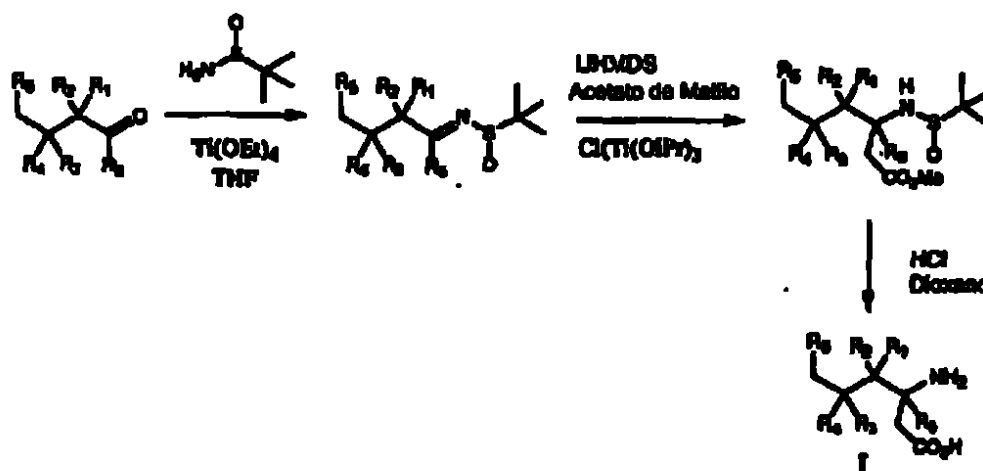
129
178

teros 2 se pueden preparar por condensación de Knoevenagel de los aldehídos 1 con ésteres clanoacéticos (v.g. Paine, J.B.; Woodward, R.B.; Dolphin, D., *J. Org. Chem.* 1976, 41, 2826). Los aldehídos de la fórmula 1 se pueden preparar a partir de materiales disponibles comercialmente por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

5 Los compuestos de las fórmulas III y IV se pueden preparar utilizando procedimientos análogos a los del Método F que serán obvios para los expertos en la técnica. Cuando se sintetiza un compuesto de la fórmula III, el material de partida debería ser un compuesto similar a la fórmula 1 en el Método F, pero en el cual el hidrógeno unido al grupo carbonilo en la fórmula 1 está reemplazado por un grupo metilo.

10 El uso de iminas quirales para proporcionar β-aminoácidos, como se ilustra a continuación en el Método G, ha sido descrito previamente (véase, v.g., Tang, T.P.; Ellman, J.A. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 12-13.).

Método G



15

El paso final en el esquema anterior es una hidrólisis a la vez de los grupos sulfonamida y 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, con preferencia aproximadamente a la temperatura ambiente.

20

La preparación de los compuestos de esta invención que no se describen específicamente en la descripción experimental que antecede puede realizarse utilizando combinaciones de las formulaciones arriba descritas que serán evidentes para los expertos en la técnica.

25

130

En cada una de las reacciones expuestas o ilustradas arriba, la presión no es crítica a no ser que se indique otra cosa. Presiones de aproximadamente 0,5 atmósferas a aproximadamente 5 atmósferas son aceptables generalmente, y como cuestión de conveniencia se prefiere la presión atmosférica, es decir, aproximadamente 1 atmósfera.

Los compuestos de fórmula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III, o IV, y los compuestos intermedios que se muestran en los esquemas de reacción anteriores pueden aislarse y purificarse por procedimientos convencionales, tales como recristalización o separación cromatográfica.

La aptitud de los compuestos de la presente invención para fijarse a la subunidad $\alpha 2\delta$ de un canal de calcio puede determinarse utilizando el ensayo de fijación siguiente.

Se utilizó el ensayo de fijación de radioligandos que utiliza [^{3} H]-gabapentina y la subunidad $\alpha 2\delta$ derivada de tejido cerebral de 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), 5768-76). Los compuestos de la invención se fijan con afinidad nanomolar a micromolar para la proteína $\alpha 2\delta$. Por ejemplo, el ácido R-3-amino-5,9-dimetil-decanoico se fija con afinidad 527 nM a la proteína $\alpha 2\delta$, el ácido (3S,8S)-3-amino-5-metil-octanoico se fija con afinidad 1 μ M, el ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-heptanoico se fija con afinidad 29 nM, y el ácido 2-aminometil-4,4-dimetil-heptanoico se fija con afinidad 83 nM.

La actividad *in vivo* de los compuestos de esta invención se puede determinar en modelos animales. Véase, v.g., Shuka, K., et al., "Unilateral Intramuscular Injections of Acidic Saline Produce A Bilateral, Long-Lasting Hyperalgesia", *Muscle Nerve* 24: 37-46 (2001); Dixon, W., "Efficient analysis of experimental observations", *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 20: 441-462, (1980); Randall L.O. y Selitto J.J., "A Method for Measurement of Analgesic Activity On Inflamed Tissue", *Arch. Int. Pharmacodyn.* 4: 400-419 (1957); Hargreaves K., Dubner R., Brown F., Flores G., y Joris J. "A New And Sensitive Method For Measuring Thermal Nociception In Cutaneous Hyperalgesia", *Pain*, 32: 77-88 (1988) (hiperalgesia). Véase también, Vogel JR, Bear B, y Clody DE, "A Simple And Reliable Conflict Procedure For Testing Anti-Anxiety Agents", *Psychopharmacologia* 21:1-7 (1971) (ansiedad).

Los compuestos de la presente invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar a mamíferos por las rutas oral, parenteral (tales como

(B)

las técnicas subcutáneas, intravenosas, intramuscular, intraarterial y de infusión), rectal, bucal o intranasal.

Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las rutas indicadas previamente, y dicha administración puede realizarse en dosis simples o múltiples. Más particularmente, los nuevos agentes terapéuticos de esta invención se pueden administrar en una gran diversidad de formas de dosificación diferentes, a saber, aquellos pueden combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en la forma de tabletas, cápsulas, pastillas, trociscos, caramelos duros, supositorios, jaleas, geles, pastas, ungüentos, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes, y formas análogas. Tales vehículos incluyen diluyentes o cargas sólidos, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o saborizarse convenientemente. En general, la relación en peso de los nuevos compuestos de esta invención al vehículo farmacéuticamente aceptable estará comprendida en el intervalo de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 2:1, y con preferencia desde aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:1.

Para administración oral, se pueden emplear tabletas que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, cloruro de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y glicina junto con diversos desintegrantes tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido alginico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril-sulfato de sodio y talco son a menudo muy útiles para propósitos de fabricación de tabletas. Composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse también como cargas en cápsulas de gelatina; materiales preferidos en este contexto incluyen también lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de peso molecular alto. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, materia colorante o tintes, y, en caso deseado, asimismo agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones análogas de los mismos.

Para administración parenteral, se pueden emplear soluciones de un compuesto de la presente invención en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas deberían estar tamponadas convenientemente (prefe-

riblemente a pH mayor que 8) en caso necesario, y el diluyente líquido debería hacerse isotónico en primer lugar. Estas soluciones acuosas son adecuadas para propósitos de inyección intravenosa. Las soluciones aceitosas son adecuadas para propósitos de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas

5 soluciones en condiciones estériles se realiza fácilmente por métodos farmacéuticos estándar bien conocidos por los expertos en la técnica.

Para administración intranasal o administración por inhalación, los nuevos compuestos de la invención se suministran convenientemente en la forma de una solución o suspensión desde un recipiente de pulverización a bomba que es presado o bom-

10 beado por el paciente o como una presentación de pulverización aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propolente adecuado, v.g., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula que suministre una cantidad medida.

15 El recipiente presurizado o nebulizador pueda contener una solución o suspensión del compuesto activo. Cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse de modo que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base de polvos adecuada tal como lactosa o almidón. Formulaciones de los compuestos activos de esta invención para

20 tratamiento de las condiciones a que se ha hecho referencia arriba en el adulto humano medio se preparan preferiblemente de tal manera que cada dosis medida o "bocanada" de aerosol contiene 20 µg a 1000 µg de compuesto activo. La dosis diaria total de un aerosol estará comprendida dentro del intervalo de 100 µg a 10 mg. La administración puede realizarse varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 ó 8 veces, dando por

25 ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar y administrar en una gran diversidad de formas de dosificación orales y parenterales. Así, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por inyección, a saber por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal, o intraperitoneal.

30 Asimismo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por inhalación, por ejemplo por vía intranasal. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía transdérmica. Será evidente para los expertos en la técnica que las formas de dosificación siguientes puedan comprender como el componente activo, o bien un compuesto de fórmula I, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III,

35 o IV o una sal correspondiente farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

133

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes saborizantes, ligantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas, o un material encapsulante. En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que se encuentra en mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el componente activo está mezclado con el vehículo que tiene las propiedades ligantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

Los polvos y tabletas contienen preferiblemente de cinco o diez hasta aproximadamente sesenta por ciento del compuesto activo. Vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, trececento, metilcelulosa, sodio-carboximetilcelulosa, una cera de punto de fusión bajo; manteca de cacao, etcétera. El término "preparación" tiene por objeto incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como vehículo, proporcionando una cápsula en la cual el componente activo, con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que se encuentra por tanto en asociación con él. Análogamente, se incluyen sellos y pastillas. Tabletillas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos, y pastillas pueden utilizarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

Para preparar supositorios, una cera de punto de fusión bajo, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se funde primeramente y se dispersa homogéneamente en ella el componente activo, por ejemplo por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte luego en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y se solidifica de este modo.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, soluciones en agua o agua-propilenglicol. Para inyección parenteral, pueden formularse preparaciones líquidas disueltas en solución acuosa de polietilenglicol. Soluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar por disolución del componente activo en agua y adición de colorantes, saborizantes, estabilizadores y agentes espesantes adecuados, según se desee. Suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse por dispersión del componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sinté-

licas, resinas, metilcelulosa, sodio-carboximetilcelulosa, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Se incluyen también preparaciones en forma sólida que tienen por objeto convertirse, poco tiempo antes de su utilización, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y análogos.

La preparación farmacéutica se encuentra preferiblemente en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, conteniendo el paquete cantidades discretas de preparación, tales como tabletas empaquetadas, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. Asimismo, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, tableta, sello, o patilla propiamente dicha, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstas en forma empaquetada.

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

En el uso terapéutico, los compuestos utilizados en el método farmacéutico de esta invención se administran a la dosis inicial de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 g diariamente. Las dosificaciones, sin embargo, pueden modificarse dependiendo de los requerimientos del paciente, la gravedad de la afección de que se trate, y el compuesto que se emplea. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia en la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Después de ello, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo dependiendo de las circunstancias. Por conveniencia, la dosificación total diaria puede dividirse y administrarse en porciones a lo largo del día, en caso deseado.

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención. Los mismos no tienen por objeto ser limitantes en su alcance. Los puntos

139

de fusión están sin corregir. Los datos NMR se consignan en partes por millón y se refieren a la señal de cierre del deuterio a partir del disolvente muestra.

Ejemplos

Ejemplo 1. Hidrocloruro del ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico

5 (R)-2,6-Dimetil-non-2-eno. A bromuro de (S)-citronelilo (50 g, 0,228 mol) en THF (800 ml) a 0°C se añadió LiCl (4,3 g) seguido por CuCl₂ (6,8 g). Después de 30 minutos se añadió cloruro de metilmagnesio (152 ml de una solución 3 M en THF, Aldrich) y la solución se calentó a la temperatura ambiente. Después de 10 horas, se enfrió la solución a 0°C y se añadió cuidadosamente una solución acuosa saturada de
10 cloruro de amonio. Las dos capas resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar (R)-2,6-dimetil-non-2-eno, 32,6 g; 93%. Se utilizó sin purificación ulterior.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 5,1 (n, 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,
15 37,35, 32,35, 25,92, 25,77, 20,31, 19,74, 17,81, 14,60.

Ácido (R)-4-metil-heptanoico. A (R)-2,6-dimetil-non-2-eno (20 g, 0,13 mmol) en acetona (433 ml) se añadió una solución de CrO₃ (39 g, 0,39 mol) en H₂SO₄ (33 ml)/H₂O (146 ml) durante 50 minutos. Después de 6 horas se añadió una cantidad adicional de CrO₃ (26 g, 0,26 mol) en H₂SO₄ (22 ml)/H₂O (100 ml). Después de 11
20 horas, la solución se diluyó con salmuera y la solución se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La cromatografía súbita (gradiente de 6:1 a 2:1 hexano/EtOAc) dio ácido (R)-4-metil-heptanoico como un aceite, 12,1 g; 65%. MS, m/z (intensidad relativa): 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), 0,85 (s,
25 6H).

(4R,5S)-4-Metil-3-((R)-4-metil-heptanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona. A ácido (R)-4-metil-heptanoico (19 g, 0,132 mol) y trietilamina (49,9 g, 0,494 mol) en THF (500 ml) a 0°C se añadió cloruro de trimetilacetilo (20 g, 0,17 mol). Después de 1 hora, se añadió LiCl (7,1 g, 0,17 mol) seguido por (4R,5S)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona (30 g, 0,17 mol). La mezcla se calentó a la temperatura ambiente y después de 16 horas, se separó el filtrado por filtración y se concentró la solución a presión reducida. La cromatografía súbita (7:1 hexano/EtOAc) dio (4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-heptanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona como un aceite, 31,5 g; 79%. [α]_D = +5,5 (c 1 en CHCl₃).

136

MS, m/z (Intensidad relativa): 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, 128,68, 125,83, 79,12, 54,83, 39,24, 33,66, 32,32, 31,47, 27,18, 26,52, 20,25, 18,57, 14,75, 14,52.

Éster *tert*-butilico del ácido (3*S*,5*R*)-5-metil-3-((4*R*,5*S*)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanoico. A (4*R*,5*S*)-4-metil-3-((*R*)-4-metil-heptanol)-5-fenil-oxazolidin-2-ona (12,1 g, 0,04 mol) en THF (200 ml) a -50°C se añadió bis(trimetilelil)ammonio de sodio (48 ml de una solución 1 M en THF). Después de 30 min, se añadió bromoacetato de *t*-butilo (15,6 g, 0,08 mol). La solución se agitó durante 4 horas a -50°C y se calentó luego a la temperatura ambiente. Después de 16 horas, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se separaron las dos capas. La fase acuosa se extrajo con éter y las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La cromatografía súbita (9:1 hexano/ EtOAc) dio el éster *tert*-butilico del ácido (3*S*,5*R*)-5-metil-3-((4*R*,5*S*)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanoico como un sólido blanco, 12 g; 72%. $[\alpha]_D = +30,2$ (c 1 en CHCl_3). ^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) δ 178,47, 171,24, 152,72, 133,63, 128,87, 125,66, 80,85, 78,88, 55,34, 39,98, 38,77, 36,15, 37,58, 30,60, 28,23, 20,28, 20,13, 14,50, 14,28.

Éster 4-*tert*-butilico del ácido (5*S*)-2-((*R*)-2-metil-pentil)-succínico. Al éster *tert*-butilico del ácido (3*S*,5*R*)-5-metil-3-((4*R*,5*S*)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanoico (10,8 g, 0,025 mol) en H_2O (73 ml) y THF (244 ml) a 0°C se añadió una solución previamente mezclada de LiOH (51,2 ml) de una solución 0,8 M y H_2O_2 (14,6 ml de una solución al 30%). Después de 4 horas, se añadió una cantidad adicional de 12,8 ml de LiOH (solución 0,8 M) y 3,65 ml de H_2O_2 (solución al 30%). Después de 30 minutos se añadieron bisulfito de sodio (7 g), sulfito de sodio (13 g), y agua (60 ml) seguidos por hexano (100 ml) y éter (100 ml). Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se concentraron para dar un aceite que se disolvió en heptano (300 ml). El sólido resultante se separó por filtración y el filtrado se secó (MgSO_4) y se concentró para proporcionar el éster 4-*tert*-butilico del ácido (5*S*)-2-((*R*)-2-metil-pentil)-succínico (6 g, 93%) que se utilizó inmediatamente sin purificación ulterior. MS, m/z (Intensidad relativa): 257 [M+H, 100%].

Éster *tert*-butilico del ácido (3*S*,5*R*)-3-benciloxycarbonilamino-5-metil-octanoico. Una solución del éster 4-*tert*-butilico del ácido (5*S*)-2-((*R*)-2-metil-

137

pentil)-succínico (8,0 g, 23,22 mmol) y trietilamina (3,64 ml, 26,19 mmol) en tolueno (200 ml) se trató con difenilfosforil-azida (5,0 ml, 23,22 mmol) y se agitó a la temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de calentar la mezcla de reacción a reflujo durante 3 h y enfriar brevemente, se añadió alcohol bencílico (7,2 ml, 66,7 mmol) y la solución se calentó durante 3 horas más. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se diluyó la misma con éter etílico (200 ml) y las capas orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con NaHCO₃ saturado y salmuera, y se secaron (Na₂SO₄). El componente orgánico concentrado se purificó por cromatografía (MPLC) eluyendo con 6:1 hexano:acetato de etilo para proporcionar el éster *terc*-butilico del ácido (3S,5R)-3-beniloxycarbonilamino-5-metil-octanoico (6,4 g, 75,8%). MS: M+1: 364,2, 308,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,89 (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), 7,24-7,32 (m, 6H) ppm.

Éster *terc*-butilico del ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico. Una solución del éster *terc*-butilico del ácido (3S,5R)-3-beniloxycarbonilamino-5-metil-octanoico (2,14 g, 5,88 mmol) en THF (50 ml) se trató con Pd/C (0,2 g) y H₂ a 50 psi (3,52 kg/cm²) durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró luego y se concentró a un aceite a vacío para dar éster *terc*-butilico del ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, con rendimiento cuantitativo. MS: M+1: 230,2, 174,1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,85-0,86 (t y d solapantes, 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), 3,61 (m, 1H), y 3,45 (br s, 2H) ppm.

Hidrocloreto del ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico. Una suspensión del éster *terc*-butilico del ácido (3S,5R)-amino-5-metil-octanoico (2,69 g, 11,3 mmol) en HCl 6 N (100 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas, se enfrió, y se filtró sobre Celite. El filtrado se concentró a vacío hasta 25 ml y los cristales resultantes se recogieron y se secaron para proporcionar hidrocloreto del ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, pf 142,5-142,7°C (1,2 g, 50,56%). Se obtuvo una segunda cosecha (0,91 g) a partir del filtrado. Análisis 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: 16,83. MS: M+1: 174,1. ¹H NMR (CD₃OD) δ 0,89 (t, 3H, J = 7,32 Hz), 0,92 (d, 3H, J = 8,35 Hz), 1,12-1,16 (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 3,62 (m, 1H) ppm.

Sal hidrocloreto del ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico. 5,3 g del éster 4-*terc*-butilico del ácido 2S-(2R-metil-pentil)-succínico contenidos en 30 ml de

138

metil-terc-butil-éter se hacen reaccionar a la temperatura ambiente con 3,5 ml de trietilamina seguidos por 6,4 g de difenilfosforil-azida. Después de dejar que la mezcla de reacción se caliente por exotermia hasta 45°C y agitar durante al menos 4 horas, se deja enfriar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se deja permanecer en reposo mientras se separan las fases. La capa inferior se desecha y la capa superior se lava con agua, seguido por HCl acuoso diluido. La capa superior se combina luego con 10 ml de HCl acuoso 6 N, y se agita a 45-65°C. La mezcla de reacción se concentra por destilación a vacío hasta aproximadamente 10-14 ml y se deja cristalizar mientras se enfría a aproximadamente 5°C. Después de recoger el producto por filtración, se lava el producto con tolueno y se resuspende en tolueno. El producto se seca por calentamiento a vacío dando como resultado 2,9 g (67%) de un producto blanco cristalino. El producto puede recristalizarse en HCl acuoso, pf 137°C, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) delta 0,84-0,88 (d y t solapantes, 6H), 1,03-1,13 (m, 1H), 1,16-1,37 (m, 4H), 1,67-1,68 (m, 2H), 2,65 (dd, 1H, J = 7,17 Hz), 2,67 (dd, 1H, J = 6,17 Hz), 3,40 (m, 1H), 8,1 (br s, 3H), 12,8 (br s, 1H).

Ejemplo 2. Ácido (3S,5R)-amino-6-metil-heptanoico

Éster (S)-3,7-dimetil-oct-6-enílico del ácido metanosulfónico. A S-(-)-citronelol (42,8 g, 0,274 mol) y tri-etilamina (91 ml, 0,857 mol) en CH₂Cl₂ (800 ml) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (26 ml, 0,328 mol) en CH₂Cl₂ (200 ml). Después de 2 horas a 0°C, la solución se lavó con HCl 1N y luego con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite (60,6 g, 94%) que se utilizó sin purificación ulterior. MS, m/z (intensidad relativa): 139 [100%], 143 [100%]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) delta 5,05 (1H, m), 4,2 (2H, m), 2,95 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,75 (1H, m), 1,6 (3H, s), 1,5 (4H, m), 1,35 (2H, m), 1,2 (1H, m), 0,91 (3H, d, J = 6,5 Hz).

(R)-2,6-Dimetil-oct-2-eno. A éster (S)-3,7-dimetil-oct-6-enílico del ácido metanosulfónico (60 g, 0,258 mol) en THF (1 l) a 0°C se añadió hidruro de litio y aluminio (3,8 g, 0,128 mol). Después de 7 horas, se añadieron 3,8 g adicionales de hidruro de litio y aluminio y la solución se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de 18 horas, se añadieron 3,8 g adicionales de hidruro de litio y aluminio. Después de 21 horas más, la reacción se extinguió cuidadosamente con ácido cítrico 1 N y la solución se diluyó ulteriormente con salmuera. Las dos fases resultantes se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite que se utilizó sin purificación ulterior. MS, m/z (intensidad relativa): 139 [M+H, 100%].

139

Ácido (R)-4-metil-hexanoico. Se utilizó un procedimiento similar a la síntesis del ácido (R)-4-metil-heptanoico obteniéndose el ácido como un aceite (9,3 g, 56%). IR (película) 2963, 2931, 2877, 2675, 1107, 1461, 1414 cm^{-1} ; MS, m/z (Intensidad relativa): 129 [M-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 MHz; CDCl_3) δ 181,02, 34,09, 32,12, 31,39, 29,29, 18,94, 11,44.

(4R,5S)-4-Metil-3-((R)-4-metil-hexanil)-5-feniloxazol-idin-2-ona. Se utilizó un procedimiento similar a la síntesis de (4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-heptanil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona dando el compuesto del título como un aceite (35,7 g, 95%). MS, m/z (Intensidad relativa): 290 [M+H, 100%]; ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 7,4-7,25 (m, 5H), 5,6 (d, $J = 7,32$ Hz, 1H), 4,76 (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, 125,63, 79,14, 54,96, 34,22, 33,72, 31,07, 29,45, 27,20, 26,52, 19,19, 19,15, 14,77, 14,53, 11,54.

Éster *tert*-butilico del ácido (3S,5R)-5-metil-3-[1-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-metanol]-heptanoico. Se siguió un procedimiento similar a la preparación del éster *tert*-butilico del ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanoico, dando el compuesto del título como un aceite (7,48 g; 31%). IR (película) 2967, 2934, 1770, 1716, 1686, 1344, 1146, 1121, 1066, 1037, 947, cm^{-1} ; MS, m/z (Intensidad relativa): 178 [100%], 169 [100%]; $[\alpha]_D^{25} = +21,6$ (c 1 en CHCl_3).

Éster 4-*tert*-butilico del ácido (S)-2-((R)-2-metil-butil)-succinico. Se añadió éster *tert*-butilico del ácido (3S,5R)-5-metil-3-[1-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazol-idin-3-il)-metanol]heptanoico (7,26 g, 0,016 mol) en H_2O (53 ml) y THF (176 ml) a 0°C a una solución previamente mezclada de LiOH (37 ml de una solución 0,8 M) y H_2O_2 (10,57 ml de una solución al 30%) y la solución se calentó a la temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadieron bisulfito de sodio (7 g), sulfito de sodio (13 g), y agua (60 ml) y se separaron las dos capas, después de lo cual la capa acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se concentraron para dar un aceite que se disolvió en heptano (200 ml). El sólido resultante se separó por filtración y el filtrado se secó (MgSO_4) y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite (4,4 g) que se utilizó sin purificación ulterior. MS, m/z (Intensidad relativa): 243 [100%]; ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 2,66 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,20 (m, 4H), 0,84 (m, 6H).

140

Éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-3-benciloxycarbonilamino-5-metil-heptanoico. Este compuesto se preparó como se ha descrito arriba partiendo del éster 4-*terc*-butílico del ácido (S)-2-((R)-2-metil-butil)-succínico, para dar el éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-3-benciloxycarbonilamino-5-metil-heptanoico, como un aceite (rendimiento 73,3%). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 0,84 (t, 3H, J = 7,33 Hz), 0,89 (d, 3H, J = 6,80 Hz), 1,12-1,38 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,43-1,59 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 5,07 (t, 2H, J = 12,85 Hz), y 7,28-7,34 (m, 5H).

Éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-amino-5-metil-heptanoico. Este compuesto se preparó como se ha descrito arriba partiendo del éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-3-benciloxycarbonilamino-5-metil-heptanoico, en lugar del éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-3-benciloxycarbonil-amino-5-metil-octanoico, para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 0,84 (t y d solapantes, 6H), 1,08-1,16 (s, 2H), 1,27-1,30 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,62 (br s, 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 (br s, 2H).

Hidrocloreto del ácido (3*S*,5*R*)-amino-5-metil-heptanoico. Una suspensión del éster *terc*-butílico del ácido (3*S*,5*R*)-amino-5-metil-heptanoico (1,44 g, 6,69 mmol) en HCl 3 N se calentó a refluxo durante 3 horas, se filtró en caliente sobre Celitex, y se concentró a sequedad. La trituración del sólido resultante en éter etílico proporcionó hidrocloreto del ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-heptanoico (0,85 g, 85%) *pf* 128,3-128,3°C. ¹H NMR (400 MHz; CD₃OD) δ 0,82 (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), 2,67 (ddd, 1H, J = 7,32, 17,67 y 5,12 Hz), 2,89 (ddd, 1H, J = 0,97, 4,88 y 17,32 Hz), y 3,28 (m, 1H). Análisis, calculado para C₈H₁₇NO₂ HCl 0,1H₂O: C: 48,65, H: 9,28, N: 7,09, Cl: 17,95. Encontrado: C: 48,61, H: 9,10, N: 7,27, Cl: 17,87. MS: M+1: 160,2.

25 Ejemplo 3. Ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-nonanoico

Ácido (R)-4-metil-octanoico. Se reunieron 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 la temperatura ambiente y se filtraron durante 15 minutos, después de lo cual se enfriaron a 0°C, en cuyo momento se añadió bromuro de etilmagnesio (solución 1 M en THF, 45 ml, 45 mmol). Se añadió gota a gota bromuro de (S)-citronelilo (5,0g, 22,8 mmol) y se dejó que la solución se calentara lentamente hasta la temperatura ambiente con agitación durante una noche. La reacción se extinguió por adición cuidadosa de NH₄Cl saturado (acuoso), y se agitó con Et₂O y NH₄Cl saturado (acuoso) durante 30 minutos. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El (R)-2,8-dimetil-dec-2-eno bruto se utilizó sin purificación. A una solución de (R)-2,8-dimetil-dec-2-eno (3,8

1281

g, 22,8 mmol) en 50 ml de acetona a 0°C se añadió reactivo de Jones (2,7 M en H₂SO₄ (acuoso), 40 ml, 108 mmol) y la solución se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente con agitación durante una noche. La mezcla se repartió entre Et₂O y H₂O, se separaron las fases, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía súbita (8:1 hexanos:EtOAc) para proporcionar 2,14 g (59%) del compuesto del título como un aceite incoloro: LRMS: *m/z* 158,9 (M⁺); ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 2,33 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,23 (m, 5H), 1,10 (m, 1H), 0,88 (m, 6H). El reactivo de Jones se preparó como una solución 2,7 M por combinación de 28,7 g de CrO₃, 23 ml de H₂SO₄, y dilución a 100 ml con H₂O.

(4R,5S)-4-Metil-3-((R)-4-metil-octanol)-5-feniloxazolidin-2-ona. A ácido (R)-4-metil-octanóico (2,14 g, 13,5 mmol) en 25 ml de CH₂Cl₂ a 0°C se añadieron 3 gotas de DMF, seguidas por cloruro de oxalilo (1,42 ml, 16,2 mmol) dando como resultado un desprendimiento energético de gas. La solución se calentó directamente a la temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos, y se concentró. Entretanto, se añadió gota a gota *n*-butil-litio (solución 1,6 M en hexanos, 9,3 ml, 14,9 mmol) a una solución de la oxazolidinona (2,64 g, 14,9 mmol) en 40 ml de THF a -78°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos, en cuyo momento se añadió gota a gota el cloruro de ácido en 10 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C, se calentó luego directamente a la temperatura ambiente y se extinguió con NH₄Cl saturado la mezcla se repartió entre Et₂O y NH₄Cl (acuoso) saturado, se separaron las fases, y la fase orgánica se secó (MgSO₄), y se concentró para proporcionar 3,2 g del compuesto del título como un aceite incoloro. 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). El producto bruto se utilizó sin purificación.

Éster *tert*-butilico del ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-nonanoico. A una solución de diisopropilamina (1,8 ml, 12,6 mmol) en 30 ml de THF a -78°C se añadió *n*-butil-litio (solución 1,6 M en hexanos, 7,8 ml, 12,1 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos, en cuyo momento se añadió gota a gota (4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-octanol)-5-fenil-oxazolidin-2-ona (3,2 g, 10,1 mmol) en 10 ml de THF. La solución se agitó durante 30 minutos, se añadió rápidamente gota a gota bromoacetato de *t*-butilo (1,8 ml, 12,1 mmol) a -50°C, y se dejó que la mezcla se calentara lentamente a 10°C durante 3 horas. La mezcla se repartió entre Et₂O y NH₄Cl (acuoso) saturado, se separaron las

142

fases, y la fase orgánica se secó (MgSO_4), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía súbita (16:1 a 8:1 hexanos:EtOAc) para proporcionar 2,85 g (81%) del compuesto del título como un sólido cristalino incoloro, $\text{pf} = 84-86^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{25} +17,1$ ($c = 1,00$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 7,34 (m, 5H), 5,62 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,73 (quint, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 2,67 (dd, $J = 9,8, 16,4$ Hz, 1H), 2,40 dd, $J = 5,1, 16,4$ Hz, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,28 (m, 7H), 1,08 (m, 1H), 0,88 (m, 9H); ^{13}C NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 176,45, 171,22, 152,71, 133,64, 128,86, 125,86, 80,83, 78,87, 55,33, 40,02, 38,21, 37,59, 36,31, 30,86, 29,29, 28,22, 23,14, 20,41, 14,36, 14,26. Análisis, calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_6$: C: 68,58; H: 8,64; N: 3,25. Encontrado: C: 69,37; H: 8,68; N: 3,05.

Éster *tert*-butilico del ácido (S)-2-((R)-2-metil-hexil)-succínico. A una solución del éster *tert*-butilico del ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidina-3-carbonil)-nonanoico (2,85 g, 6,14 mmol) en 20 ml de THF a 0°C se añadió una solución previamente enfriada (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 agua. La mezcla se agitó enérgicamente durante 90 minutos, se calentó luego a la temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. La reacción se extinguió a 0°C por adición de 100 ml de NaHSO_3 al 10% (acuoso), y se extrajo luego con Et_2O . Se separaron las fases, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), y se concentró. El compuesto del título se utilizó sin purificación.

Éster *tert*-butilico del ácido (3S,5R)-3-bencilloxycarbonilamino-5-metil-nonanoico. Este compuesto se preparó análogamente a lo descrito arriba partiendo del éster 4-*tert*-butilico del ácido (S)-2-((R)-2-metilhexil)-succínico en lugar del éster 4-*tert*-butilico del ácido (S)-2-((R)-2-metilpentil)-succínico, para proporcionar el compuesto del título como un aceite (rendimiento 71,6%). ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 0,81 (t, 3H, $J = 4,40$ Hz), 0,85 (d, 3H, $J = 6,55$ Hz), 1,08-1,20 (m, 7H), 1,36 (s, 9H), 1,38-1,50 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 5,02 (m+s, 3H), y 7,28-7,28 (m, 5H).

Éster *tert*-butilico del ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico. Este compuesto se preparó como se ha descrito arriba partiendo del éster *tert*-butilico del ácido (3S,5R)-bencilloxycarbonilamino-5-metil-nonanoico en lugar del éster *tert*-butilico del ácido (3S,5R)-3-bencilloxycarbonilamino-5-metil-octanoico. Rendimiento = 97%. ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 0,82 (d y t solapantes, 6H), 1,02-1,08 (m, 1H), 1,08-1,36 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,47 (br s, 1H), 1,80 (s, 2H), 2,13 (dd, 1H, $J = 8,54$ y 15,81 Hz), y 2,27 (dd, 1H, $J = 4,15$ y 15,38 Hz).

123

Hidrocioruro del ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico. Una mezcla del éster *terc*-butílico del ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico (1,50 g, 6,16 mmol) en HCl 3N (100 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas, se filtró en caliente sobre Celita, y se concentró hasta 30 ml a vacío. Los cristales resultantes se recogieron, se lavaron con HCl 3 N adicional, y se secaron para proporcionar el compuesto del título, *pf* 142,5–143,3°C. Se obtuvieron cosechas adicionales a partir del filtrado para proporcionar 1,03 g (70,4%). ¹H NMR (400 MHz; CD₃OD) δ = 0,91 (t, 3H, *J* = 6,84 Hz), 0,92 (d, 3H, *J* = 6,35 Hz), 1,18–1,26 (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* = 7,32 y 17,34 Hz), 2,69 (dd, 1H, *J* = 5,13 y 17,59 Hz), y 3,59 (m, 1H). Análisis calculado para C₁₀H₂₁NO₂ HCl: C: 53,68, H: 9,91, N: 6,26, Cl: 15,85. Encontrado: C: 53,89, H: 10,11, N: 6,13. MS: *M*+1: 138,1.

Ejemplo 4. Ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-heptanoico

Ácido 5R-metil-3R-(4S-metil-2-oxo-5R-feniloxazolidina-3-carbonil)-octanoico. Una solución del éster *terc*-butílico del ácido (3R,5R)-5-metil-3-((4S,5R)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanoico (3,9 g, 9,34 mmol) en diclorometano (150 ml) se trató con ácido trifluoroacético (7,21 ml, 93,4 ml) y se agitó durante 18 horas a la temperatura ambiente. Después de eliminar los disolventes y el reactivo a vacío, el residuo resultante se trituró en 100 ml de hexanos para proporcionar 3,38 g del compuesto del título (100%) *pf* 142–143°C. MS, *M*+1 = 362,1. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) 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* = 4,15 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).

Éster bencilico del ácido [4R-metil-2R-(4S-metil-2-oxo-5R-fenil-oxazolidina-3-carbonil)etil]carbámico. Una solución de ácido 5R-metil-3R-(4S-metil-2-oxo-5R-feniloxazolidina-3-carbonil)octanoico (1,98 g, 5,48 mmol) y trietilamina (0,92 ml, 6,57 mmol) se trató con difenilfosforilazida (1,2 ml, 5,48 mmol), se agitó 30 min a la temperatura ambiente y se calentó luego a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar brevemente, la mezcla de reacción se trató con alcohol bencilico (2,8 ml, 27,4 mmol) y se calentó durante 3 h adicionales a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con éter etílico (150 ml), se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar un aceite. La cromatografía (MPLC, elución con 4:1 hexanos:acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (2,0 g, 78,3%) como un aceite. MS *M*+1 = 467,1. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 0,86 (2t, 6H, *J* = 7,1 Hz), 0,93 (d, 3H, *J* = 5,9 Hz), 1,14 (m, 1H), 1,08–1,36 (m, 6H),

144
2/11

1,50 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 3,49 (t, 1H, $J = 6,1$ Hz), 4,10 (m, 1H), 4,71 (quint, 1H, $J = 6,81$ Hz), 5,06 (d, 2H, $J = 3,42$ Hz), 5,20 (t, 1H, $J = 5,61$ Hz), 5,84 (d, 1H, $J = 7,08$ Hz), 7,29-7,43 (m, 10H).

Ácido 2R-(benciloxycarbonilaminometil)-4R-metil-heptanoico. Una solución del éster bencílico del ácido 4R-metil-2R-(4S-metil-2-oxo-5R-feniloxazolina-3-carbonil)-etilcarbámico (4,12 g, 8,83 mmol) en 3:1 THF:agua (100 ml) se enfrió a 0°C y se trató con una mezcla de LiOH 0,8 N (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 extinguió la misma con una suspensión de NaHSO₃ (2,37 g) y Na₂SO₃ (4,53 g) en agua (30 ml) y se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con éter etílico (200 ml), se repartió, y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). El extracto orgánico concentrado se cromatografió (MPLC), eluyendo con acetato de etilo para dar 1,25 g de ácido 2R-(benciloxycarbonilaminometil)-4R-metilheptanoico (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), 5,06 (q, 2H, $J = 12,2$ Hz), 5,14 (t, 1H, $J = 5,61$ Hz), 7,30 (br s, 5H).

Hidrocloreuro del ácido (2R,4R)-2-amino-4-metil-heptanoico. Una mezcla de ácido 2R-(benciloxycarbonilaminometil)-4R-metilheptanoico (1,25 g, 4,07 mmol) y Pd/C (20%, 0,11 g) en metanol (50 ml) se hidrogenó a 50 psi (3,52 kg/cm²) durante 18 horas. Después de separar el catalizador por filtración, se eliminó el disolvente a vacío y el sólido resultante se trituró en éter para proporcionar hidrocloreuro del ácido (2S,4R)-2-amino-4-metil-heptanoico (0,28 g, 40%) pf 228,3-228,0°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), 1,28-1,40 (m, 4H), 1,47-1,62 (m, 2H), 2,48 (br s, 1H), 2,93 (m, 2H). Análisis calculado para C₉H₁₆NO₂ 0,1H₂O: C: 61,78, H: 11,06, N: 8,00. Encontrado, C: 61,86, H: 10,63, N: 8,01.

Ejemplo 5. Hidrocloreuro del ácido 2-aminometil-4,4-dimetil-heptanoico

Éster etílico del ácido 2-ciano-4,4-dimetil-hepta-2,6-dienoico. Una solución de 2,2-dimetil-pent-4-enal (5,0 g, 44 mmol), éster etílico del ácido ciano-acético (5,12 ml, 48 mmol), piperidina (1,3 ml, 14 mmol) y ácido acético (4,52 ml, 80 mmol) en 170 ml de tolueno se calentó a reflujo durante 18 horas en un matraz equipado con un separador Dean-Stark. Se recogieron varios ml de agua en el colector. La mezcla de reacción se enfrió y se lavó con HCl 1N, NaHCO₃ y salmuera, sucesivamente. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un aceite. Este aceite se cromatografió eluyendo con 20% de EtOAc en hexano para dar una combi-

145
119

nación de dos lotos, en total 8,9 g (91%). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) 1,28 (s, 6H), 1,32 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 2,26 (d, 2H, J = 7,8 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).

Hidrocloreuro del ácido 2-aminometil-4,4-dimetil-heptanoico. Se disolvió
5 éster etílico del ácido 2-cloro-4,4-dimetil-hepta-2,6-dienoico (8,88 g, 28 mmol) en una mezcla de 91 ml de etanol y 6 ml de HCl y se trató con 0,4 g de PI₂. La reacción se llevó a cabo a una presión de 100 psi (7,03 kg/cm²) de hidrógeno a la temperatura ambiente durante 15 horas. Se separó el catalizador por filtración y el filtrado se concentró para dar 3,8 g del producto desecado, éster etílico del ácido 2-aminometil-4,4-
10 dimetil-heptanoico como un aceite. MS (APCI): 216,2 (M+1)⁺. Este aceite se calentó a reflujo en 75 ml de HCl 8 N durante 18 horas. Mientras se enfriaba la reacción, se formó un precipitado. Se separó el sólido por filtración, se lavó con solución de HCl adicional y se trituró con éter para dar el compuesto del título puro. 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). Análisis calculado para C₁₂H₂₁NO₂ HCl: C: 53,68, H: 9,91, N: 8,28, Cl: 15,85. Encontrado, C: 53,83, H: 10,16, N: 6,22, Cl: 15,40. pf: 228,5-231,0°C.

Ejemplo 6. Ácido (S)-3-amino-5,5-dimetil-octanoico.

3-(4,4-Dimetil-heptanol)-4-metil-(S)-5-fenil-oxazolidin-2-ona. Una
20 solución de ácido 4,4-dimetil-heptanoico (1,58 g, 10 mmol) y trietilamina (4,6 ml) en 50 ml de THF se enfrió a 0°C y se trató con cloruro de 2,2-dimetil-propionilo (1,36 ml). Después de una hora, se añadieron 4R-metil-5S-fenil-oxazolidin-2-ona (1,95 g, 11 mmol) y cloruro de litio (0,47 g, 11 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se separó el precipitado por filtración y se lavó concienzudamente con THF adicional. Se
25 concentró el filtrado a vacío para dar un sólido aceitoso. Este sólido se disolvió en 200 ml de Et₂O, se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado, HCl 0,5 L y NaCl saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un aceite (3,0 g, 95%). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): 0,73-0,84 (m, 12H), 1,10-1,22 (m, 4H), 1,48-1,64 (m, 2H), 2,75-2,87 (m, 2H), 4,70 (m, 1H, J = 7 Hz), 5,58 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,22-7,37 (m, 6H).

Éster *tert*-butilico del ácido 5,5-dimetil-(S)-3-((R)-4-metil-2-oxo-(S)-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanoico. De acuerdo con el Ejemplo 1, 5,07 g (18 mmol) de 3-(4,4-dimetil-heptanol)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona, 18 ml (1 N, 18 mmol) de solución de NaHMDS y 4,72 ml (32 mmol) del éster *tert*-butilico del ácido
35 bromo-acético dieron 3,40 g (48,3%) del compuesto del título como un sólido cristall-

146

no. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 0,85-0,89 (m, 12H), 1,18-1,32 (m, 6H), 1,41 (s, 8H), 1,88 (dd, 1H, $J = 8$ 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.

5 Éster 4-*tert*-butilico del ácido (S)-2-(2,2-dimetil-pentil)-succínico. De acuerdo con el Ejemplo 1, 3,4 g (7,9 mmol) del éster *tert*-butilico del ácido 5,5-dimetil-3-(4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanoico, 16 ml (12,8 mmol) de LiOH 0,8 N y 4,5 ml de H_2O_2 al 30% dieron 2,42 g (>100%) del compuesto del título como un aceite. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 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).

10

 Éster *tert*-butilico del ácido (S)-3-beniloxycarbonil-amino-5,5-dimetil-octanoico. De acuerdo con el ejemplo 1, 2,14 g (7,9 mmol) del éster 4-*tert*-butilico del ácido 2-(2,2-dimetil-pentil)-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 pasos) del compuesto del título como un aceite. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 0,78-0,89 (m, 9H), 1,10-1,30 (m, 5H), 1,38 (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).

15

 Éster *tert*-butilico del ácido (S)-3-amino-5,5-dimetil-octanoico. De acuerdo con el Ejemplo 1, 1,63 g del éster *tert*-butilico del ácido 3-beniloxycarbonil-amino-5,5-dimetil-octanoico y 0,2 g de 20% Pd/C proporcionaron el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 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, br, 2H), 3,25-3,35 (m, 1H). MS, m/z , 244,2 ($M+1$)⁺.

20

25 Hidrocloruro del ácido (S)-3-amino-5,5-dimetil-octanoico. De acuerdo con el Ejemplo 1, se trató el éster *tert*-butilico del ácido 3-amino-5,5-dimetil-octanoico con HCl 3N para proporcionar 288 mg del compuesto del título como un sólido. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 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 ($M+1$)⁺, 188,1 ($M-1$)⁺. Análisis, calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,12\text{H}_2\text{O}$: 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. $\alpha = +20^\circ$ (MeOH). PF: 194,2-195,2°C.

30

Ejemplo 7. Ácido 2-aminometil-3-(1-metil-ciclopropil)-propiónico

W7

Éster etílico del ácido 2-clano-3-(1-metil-ciclopropil)-acrílico. Se añadió a 1-metilciclopropano-metanol (Aldrich, 1,13 ml, 11,6 mmol) en 50 ml de CH_2Cl_2 alúmina neutra (2,5 g) y luego PCC (2,5 g, 11,8 mmol), y la mezcla se agitó 3 h a la temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de un pequeño bloque de 1 cm de gel de sílica a vacío, y se enjuagó con Et_2O . El filtrado se concentró a aprox. 5 ml de volumen total. Se añadieron 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 todo a la temperatura ambiente durante una noche, y se repartió luego entre Et_2O y NaHCO_3 acuoso saturado. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con salmuera, se sacó (10 MgSO_4), y se concentró. La cromatografía súbita del residuo (10 15% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,53 g (25%) del éster como un aceite incoloro que cristalizó al dejarlo en reposo, pf 35-37°C. ^1H NMR (CDCl_3) 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). ^{13}C NMR δ 170,44, 162,90, 115,17, 103,69, 62,62, 21,24, 21,07 (2C), 20,71, 14,35. Análisis calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C: 67,02, H: 7,31, N: 7,82. Encontrado: C: 66,86, H: 7,47, N: 7,70.

Éster etílico del ácido 2-aminometil-3-(1-metil-ciclopropil)-propiónico. A éster etílico del ácido 2-clano-3-(1-metil-ciclopropil)-acrílico (0,48 g, 2,51 mmol) en 16 ml de $\text{EtOH}:\text{THF}$ (1:1) se añadió Ni Raney (0,4 g), y la mezcla se hidrogenó en un aparato de secudidas Parr a 48 psi (3,37 kg/cm^2) durante 15,5 h. Se añadió luego catalizador de Pearlman (0,5 g) y se continuó la hidrogenación durante 15 horas adicionales. Se filtró la mezcla y se concentró. La cromatografía súbita del residuo 2 3 4 5 6 8% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ proporcionó 0,25 g (54%) del aminoéster como un aceite incoloro. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,97 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 1,28 (d, J = 7,3 Hz, 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 ($M+1$).

Ácido 2-aminometil-3-(1-metil-ciclopropil)-propiónico. A una solución del éster etílico del ácido 2-aminometil-3-(1-metil-ciclopropil)-propiónico (0,25 g, 1,35 mmol) en 10 ml de metanol a 0°C se añadió NaOH acuoso al 10% (10 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, y se concentró luego para eliminar el metanol. El residuo se enfrió a 0°C y se acidificó a pH 2 con HCl concentrado. Después de dejar calentar a la temperatura ambiente, la mezcla se cargó sobre resina de intercambio iónico DOWEX-50WXB-100 y se eluyó con agua hasta reacción neutra al tomasol. Se continuó la elución con NH_4OH acuoso al 5% (100 ml) y las fracciones alcalinas se concentraron para proporcionar 0,15 g (71%) del aminoácido como un

sólido incoloro. ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,72 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,34 (dd, $J = 8,5, 13,9$ Hz, 1H), 1,19 (dd, $J = 8,1, 13,9$ Hz, 1H), 0,82 (s, 3H), 0,05 (m, 4H). LRMS: m/z 158,0 ($M+1$).

Ejemplo 8. Ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanolco.

- 5 Éster *terc*-butilico del ácido (5S)-5-metil-octa-2,6-dienolco. A una solución del éster etílico del ácido (S)-3-metil-hex-4-enolco* (1,0 g, 6,4 mmol) en 30 ml de tolueno a -78°C se añadió DIBAH (1,0 M en THF, 6,4 ml) gota a gota durante 5 min. La mezcla se agitó a -78°C durante 45 min, en cuyo momento se añadieron 5 gotas de metanol, dando como resultado un desprendimiento enérgico de H_2 . Se añadió me-
- 10 tanol hasta que no se observó ya desprendimiento de gas (aprox. 5 ml). En este momento se retiró el baño frío y se añadieron aprox. 5 ml de tartrato de $\text{Na}+\text{K}+$ acuoso saturado. Cuando la mezcla alcanzó la temperatura ambiente, se añadieron cantidades adicionales de tartrato de $\text{Na}+\text{K}+$ acuoso saturado y Et_2O y se continuó la agitación hasta que las fases eran prácticamente transparentes (aprox. 1 h). Se separaron
- 15 las fases, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), y se concentró a aprox. 10 ml de volumen total debido a problemas de volatilidad. La mezcla bruta se combinó con un lote adicional de aldehído preparado a partir de 10 mmol del éster por el método descrito arriba, y se utilizó el todo sin purificación. A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 25 ml de THF se añadió
- 20 *P,P*-dimetilfosfonoacetato de *t*-butilo (3,0 ml, 15 mmol) gota a gota durante 1 h, de tal modo que el desprendimiento de H_2 se mantuviera bajo control. Una vez completada la adición, se añadió rápidamente gota a gota el aldehído bruto en tolueno (aprox. 20 ml de volumen total) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se repartió entre Et_2O y NH_4Cl acuoso saturado, se separaron las fases, se
- 25 lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO_4), y se concentró. La cromatografía súbita del residuo (0 3 5% EtOAc /hexanos) proporcionó 1,0 g (29%, dos pasos) del éster insaturado como un aceite amarillo pálido: ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,75 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,30 (m, 2H), 2,03-2,09 (m, 3H), 1,58 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).
- 30 * El éster etílico del ácido (S)-3-metil-hex-4-enolco 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] por transposición Johnson-Claissen con ortoacetato de trietiló de acuerdo con el protocolo de la bibliografía [Hill, R.K.; Soman, R.; Sawada, S., *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 3737].

149
7/8/1

Éster *terc*-butílico del ácido (3*R*,5*S*)-3-[*bencil*-(1-*fenil*-etil)-amino]-5-
metil-oct-6-enolico. A una solución de (5)-(-)-*N*-*bencil*- α -metil*bencil*amina (0,60
ml, 2,85 mmol) en 9,0 ml de THF a -78°C se añadió *n*-butil-litio (1,6 M en hexanos,
1,6 ml) rápidamente gota a gota, dando como resultado un color rosado intenso. La
5 mezcla se agitó a -78°C durante 30 min, en cuyo momento se añadió lentamente gota
a gota éster *terc*-butílico del ácido (5*S*)-5-metil-octa-2,6-dienoico (0,6 g, 2,38 mmol)
en 1,0 ml de THF, dando como resultado un color canela pálido que se oscureció al
cabo de 3 h. la mezcla se agitó durante 3 h a -78°C, y se extinguió luego con NH₄Cl
acuoso saturado. La mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó du-
10 rante una noche, después de lo cual se repartió entre EtOAc y NH₄Cl acuoso saturado.
Se concentraron las fases, y la fase orgánica se secó (MgSO₄), y se concentró. La
cromatografía súbita del residuo (3-5% EtOAc/hexanos) proporcionó 0,52 g (52%)
del aminoéster como un aceite amarillo. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,34 (m, 2H), 7,20 (m, 6H),
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
15 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,98 (dd, *J* = 3,7, 14,2 Hz, 1H), 1,81 (dd, *J* = 9,3, 14,4 Hz, 1H),
1,54 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,99 (m, 2H), 0,74 (d, *J*
= 6,6 Hz, 3H).

Ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-6-metil-octanoico. A una solución del éster *terc*-
butílico del ácido (3*R*,5*S*)-3-[*bencil*-(1-*fenil*-etil)-amino]-5-metil-oct-6-enolico (0,92
20 g, 2,18 mmol) en 50 ml de MeOH se añadió 20% Pd/C (0,20 g), y la mezcla se hidro-
genó en un aparato de sacudidas Parr a 48 psi (3,37 kg/cm²) durante 23 h. La mezcla
se filtró y se concentró. Al aminoéster bruto en 10 ml de CH₂Cl₂ se añadió 1,0 ml de
ácido trifluoroacético, y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante una
noche. Se concentró la mezcla, y el residuo se disolvió en la cantidad mínima de agua,
25 y se cargó sobre resina de intercambio iónico DOWEX-50WX8-100. La columna se
eluyó con agua hasta reacción neutra al tornasol, y se continuó luego con NH₄OH
acuoso al 5% (100 ml). Las fracciones alcalinas se concentraron para proporcionar
0,25 g (66%, dos pasos) del aminoácido como un sólido blanquecino. 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,
30 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).

Ejemplo 9. Ácido 2-aminometil-8-metil-nonanoico.

Se utilizó un procedimiento similar al del ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-
nonanoico para preparar ácido 2-aminometil-8-metil-nonanoico a partir de 8-metil-
35 1-heptanol, *m/z* 202,1 (M+).

150
150

Ácido 2-aminometil-4,8-dimetil-nonanoico.

(R)-2,6-Dimetil-heptan-1-ol. Se suspendieron virutas de magnesio (2,04 g, 84 mmol) y un cristal de yodo en 5 ml de THF durante la adición de 1-bromo-3-metil-butano (0,3 ml, puro). La mezcla se calentó para iniciar la formación del compuesto de Grignard. El 1-bromo-3-metil-butano remanente (8,63 ml, 72 mmol) se diluyó en THF (60 ml) y se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a la 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 resultante se agitó durante 20 min, y se añadió gota a gota (R)-3-bromo-2-metilpropanol en THF (20 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 0°C . Se dejó que la mezcla alcanzara lentamente la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se extinguió con hidróxido de amonio y agua. La mezcla se diluyó con EtOAc y se extrajo con 3 x 20 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El aceite residual se purificó por cromatografía en gel de sílice (90/10 hexano/EtOAc para dar 2,67 g de (R)-2,6-dimetil-heptan-1-ol.

(R)-1-Yodo-2,6-dimetil-heptano. A una mezcla de trifenil-fosefina soportada (8,55 g, 19,67 mmol) en CH_2Cl_2 a 0°C se añadieron yodo (4,99 g, 19,67 mmol) e imidazol (1,33 g, 19,67 mmol). La mezcla se calentó a la temperatura ambiente, se agitó durante 1 h y se enfrió a 0°C durante la adición gota a gota de (R)-2,6-dimetil-heptan-1-ol en CH_2Cl_2 (5 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, en cuyo momento se filtró a través de un pequeño bloque de Celita y se lavaron los sólidos con CH_2Cl_2 . Se concentró el filtrado, y el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar (R)-1-yodo-2,6-dimetil-heptano (2,44 g).

Éster t-butilico del ácido (4R)-4,8-dimetil-nonanoico. Se añadió nBuLi (2,65 ml de una solución 2,6 M en pentano) a diisopropil-amina (0,827 ml, 5,9 mmol) en THF (8 ml) a -78°C . La solución se agitó durante 30 min a -78°C , seguido por la adición de acetato de t-butilo (0,8 ml, 5,9 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h, y después de ello se añadieron (R)-1-yodo-2,6-dimetil-heptano (0,3 g, 1,18 mmol) y HMPA (1,5 ml) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C y se dejó que alcanzara lentamente la temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual se calentó a 35°C para desplazar la reacción hasta su culminación. La reacción se extinguió por la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Se reunieron las fases orgánicas, se lavaron con

151

agua, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (98/2 hexano/ EtOAc) proporcionó 0,26 g del éster *t*-butilico del ácido (4*R*)-4,8-dimetil-nonanoico.

5 **Ácido (4*R*)-4,8-dimetil-nonanoico.** Se trató éster *t*-butilico del ácido (4*R*)-4,8-dimetil-nonanoico en 25 ml de CH_2Cl_2 a 0°C con TFA (6 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se eliminó el disolvente por evaporación rotativa, y la mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice (95/5 hexano/ EtOAc) para dar 0,962 g de ácido (4*R*)-4,8-dimetil-nonanoico; *m/z* 185 (M^-).

10 **3-(4*R*,8-Dimetil-nonanol)-4(*S*)-metil-5(*R*)-fenil-oxazol-idin-2-ona.** Se utilizó un procedimiento similar al de (4*R*,5*S*)-4-metil-3-(*R*)-4-metil-heptanol)-5-oxazolidin-2-ona para dar 3-(4*R*,8-dimetil-nonanol)-4(*S*)-metil-5(*R*)-fenil-oxazolidin-2-ona (1,35 g) *m/z* 346,5 (M^+).

15 **Éster bencilico del ácido [4*R*,8-dimetil-2*R*-(4*R*-metil-2-oxo-5*R*-fenil)-oxazolidina-3-carbonil]-nonil]-carbámico.** A una solución de 3-(4(*R*),8-dimetil-nonanol)-4(*S*)-metil-5(*R*)-fenil-oxazolidin-2-ona (1,05 g, 3,04 mmol) en CH_2Cl_2 (12 ml) y TiCl_4 (3,04 ml de una solución 1*M* en CH_2Cl_2) se añadió diisopropil-etil-amina (0,55 ml, 3,19 mmol) a -20°C. La solución de color rojo oscuro resultante se agitó a -20°C durante 30 min antes de la adición de una solución de *N*-metoximetil-bencil-carbamato (0,652 g, 3,34 mmol) en CH_2Cl_2 (3,5 ml) y TiCl_4 (3,34 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 4 h. La reacción se extinguió por la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con HCl 1*N* y se neutralizaron con NaOH, seguido por lavado con salmuera. Las fases orgánicas se secaron (MgSO_4), se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (95/5 hexano/ EtOAc) para dar 0,555 g del éster bencilico del ácido [4*R*,8-dimetil-2*R*-(4*R*-metil-2-oxo-5*R*-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-nonil]-carbámico.

20 25

30 **Ácido 2(*R*)-(benciloxycarbonilamino-metil)-4(*R*),8-dimetil-nonanoico.** Se utilizó un procedimiento similar al del éster *t*-butilico del ácido (*S*)-2-((*R*)-2-metil-penil)succínico para proporcionar 0,198 g de ácido 2(*R*)-(benciloxycarbonilamino-metil)-4(*R*),8-dimetil-nonanoico.

Ácido 2-aminometil-4,8-dimetil-nonanoico. Se trató ácido 2(*R*)-(benciloxycarbonilamino-metil)-4(*R*),8-dimetil-nonanoico (0,148 g, 0,566 mmol) con hidrógeno en presencia de 20% Pd/C para dar 0,082 g de ácido 2-aminometil-4,8-

192

dimetil-nonanoico después de filtración y purificación por cromatografía en gel de sílice (85/15 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), m/z 216,3 (M^+).

Ejemplo 10. Ácido 2-aminoxetil-4,4,8-trimetil-nonanoico.

Éster metílico del ácido 2,2,6-trimetil-heptanoico. Se añadió nBuLi (6,89 ml de una solución 1,6 M en hexano) a diisopropil-amina (1,54 ml, 11,03 mmol) en THF (22 ml) a -78°C . La solución se agitó durante 30 min a -78°C , seguido por la adición de isobutirato de metilo (0,97 ml, 8,48 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h, y se añadieron luego 1-yodo-4-metil-pentano (1,8 g, 8,48 mmol) y DMPU (0,55 ml, 4,24 mmol) en THF (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C y se dejó que alcanzara lentamente la temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se extinguió por la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (99/1 hexano/EtOAc) proporcionó 1,57 g del éster metílico del ácido 2,2,6-trimetil-heptanoico.

2,2,6-Trimetil-heptan-1-ol. Se recogió el éster metílico del ácido 2,2,6-trimetil-heptanoico (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 1 N en tolueno). Después de 45 min, se añadieron 1,5 ml de DIBALH. Después de 2 h, la reacción se extinguió por la adición de 15 ml de MeOH a -78°C . La mezcla se calentó a la temperatura ambiente, y se enfrió luego nuevamente a -78°C durante la adición de 10 ml de HCl 1N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El aceite residual se purificó por cromatografía en gel de sílice (95/5 hexano/EtOAc) para dar 2,2,6-trimetil-heptan-1-ol (0,88 g); m/z 169 (M^+).

2,2,6-Trimetil-heptanal. Se combinó clorocromato de piridinio (PCC, 4,17 g, 19,4 mmol) con alúmina neutra (14,6 g) en CH_2Cl_2 y se agitó a la temperatura ambiente durante 15 min. El alcohol se diluyó en CH_2Cl_2 , y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. La solución se filtró a través de un pequeño bloque de sílice, y los sólidos se lavaron con CH_2Cl_2 . El filtrado se evaporó para dar 1,05 g, m/z 157 (M^+) de 2,2,6-trimetil-heptanal que se llevó al peso siguiente sin purificación ulterior.

Éster benzílico del ácido 2-cloro-4,4,8-trimetil-non-2-enoico. A una mezcla de 2,2,6-trimetil-heptanal (1,05 g, 6,73 mmol), piperidina (0,19 ml, 2,01 mmol) y cloroacetato de bencilo (1,29 g, 7,4 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió ácido acético glacial (0,72 g, 12,1 mmol). Se adaptó al matraz un colector Dean-Stark, y la mezcla

153

se calentó a reflujo durante 18. La mezcla se enfrió, se trató con HCl diluido, y se separaron las capas. Las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio seguida por salmuera, y se secaron (MgSO_4), filtraron y concentraron. El aceite residual se purificó por cromatografía en gel de sílice (98/2 hexano/ EtOAc) para dar 1,3 g del éster bencílico del ácido 2-ciano-4,4,8-trimetil-non-2-enoico, m/z 314 (M^+).

Ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-nonanoico. Se trató el éster bencílico del ácido 2-ciano-4,4,8-trimetil-non-2-enoico (1,3 g, 4,14 mmol) en THF (50 ml) con hidrógeno en presencia de 20% Pd/C para dar una mezcla del ciano-ácido y el éster ciano-metílico. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 278 mg del ciano-ácido. El ácido se trató luego con hidrógeno en presencia de Ni Raney en $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ para dar 0,16 g de ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-nonanoico; m/z 230,3 (M^+).

Ejemplo 11. Ácido 2-aminometil-4-etil-octanoico.

Se utilizó un procedimiento similar al del ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-nonanoico para preparar ácido 2-aminometil-4-etil-octanoico a partir de 2-etilhexanal; m/z 202,1 (M^+).

Ejemplo 12. Ácido 2-aminometil-4-etil-8-metil-nonanoico.

Se utilizó un procedimiento similar al del ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-nonanoico para preparar ácido 2-aminometil-8-metil-nonanoico a partir de ciclopropilcarboxilato de 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenilo; m/z 230,2 (M^+).

Ejemplo 13. Ácido 3-amino-2-[1-(4-metil-pentil)-ciclopropilmetil]-propiónico.

Se utilizó un procedimiento similar al del ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-nonanoico para preparar ácido 2-aminometil-8-metil-nonanoico a partir de ciclopropilcarboxilato de 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenilo; m/z 228,2 (M^+).

Ejemplo 14. Ácido 2-aminometil-4-etil-hexanoico.

Se utilizó un procedimiento similar al del ácido 2-aminometil-4,8-dimetil-nonanoico para preparar ácido 2-aminometil-4-etil-hexanoico a partir de ácido 4-etil-hexanoico; m/z 174,1.

Ejemplo 15. Ácido 3(S)-amino-3,6-dimetil-heptanoico.

(1,3-Dimetil-pentilideno)-amida del ácido 2-metil-propano-2(S)-sulfinico. Una solución de (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (500 mg, 4,1 mmol), 4-metil-2-hexanona (470 mg, 4,1 mmol), y etóxido de titanio(IV) (1,7 ml, 8,3 mol) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de salmuera con agitación rápida. La solución resultante se filtró a través de Celita, y se separó la capa or-

194

génica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 25% en hexano) para dar 575 mg de (1,3-dimetil-pentilideno)-amida del ácido 2-metil-propano-2(S)-sulfinico, como un aceite amarillo.

Éster metílico del ácido 3,5-dimetil-3-(2-metil-propano-2(S)-sulfinil-amino)-heptanoico. A una solución enfriada a -78°C de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (5,1 ml de una solución 1 M en THF) en THF (6 ml) se añadió acetato de metilo ((0,41 ml, 5,1 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 20 min, se añadió gota a gota una solución de trisopropóxido de clorotitanio (2,5 ml, 10 mmol) en THF (3 ml). Después de una hora, se añadió gota a gota a -78°C (1,3-dimetil-pentilideno)-amida del ácido 2-metil-propano-2(S)-sulfinico (560 mg, 2,6 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 5 h, y se extinguió luego por la adición de 10 ml de solución de cloruro de amonio y se calentó a la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 10 ml de agua, y se filtró. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 30% en hexano) para dar 360 mg del éster metílico del ácido 3,5-dimetil-3-(2-metil-propano-2(S)-sulfinilamino)-heptanoico.

Ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-heptanoico. Se disolvió éster metílico del ácido 3,5-dimetil-3-(2-metilpropano-2(S)-sulfinilamino)-heptanoico (360 mg, 1,2 mmol) en HCl 6 N (2 ml) y dioxano (2 ml) y se calentó a 100°C durante 6 h. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (15 ml). Las fases orgánicas se purificaron por cromatografía de intercambio iónico para dar ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-heptanoico (270 mg) y se purificaron luego nuevamente por cromatografía en gel de sílice (70:25:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) para dar 203 mg de ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-heptanoico como un sólido blanco; m/z 174 ($\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2+\text{H}$).

Ejemplo 16. Ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-nonanoico.

Se utilizó un procedimiento similar al del ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-heptanoico para preparar ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-nonanoico; m/z 202,1 ($\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_2+\text{H}$).

Ejemplo 17. Ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-octanoico.

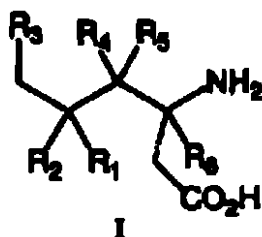
~~155~~
155

Se utilizó un procedimiento similar al del ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-heptanoico para preparar ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-nonanoico; m/z 188,1 ($C_{19}H_{27}NO_2+H$).

196

REIVINDICACIONES

- 1.- Un método de tratamiento de epilepsia, cesación del hábito de fumar, absti-
nencia de sustancias adictivas y dependencias, espasticidad, espasticidad muscular,
hipotonía con parálisis, neuralgia post-herpética, dolor de cabeza crónico, dolor en la
5 parte inferior de la espalda, dolor quirúrgico, deterioro de cartílagos, modificación por
enfermedad de la enfermedad osteoartritis, que comprende administrar a un mamífero
que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente
eficaz de un compuesto de fórmula I



- 10 en donde R₁ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₈) sustituido opcionalmente con uno a cinco
átomos de flúor;
R₂ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₈) sustituido opcionalmente con uno a cinco
átomos de flúor; o
R₁ y R₆, junto con el carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo
15 de tres a seis miembros;
R₃ es alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquil-(C₃-C₆)-alquilo(C₁-C₃), fe-
nilo, fenil-alquilo(C₁-C₃), piridilo, piridil-alquilo(C₁-C₃), fenil-N(H)-, o piridil-N(H)-, en
donde cada uno de los restos alquilo que anteceden puede estar sustituido opcional-
mente con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de
20 flúor, y en donde dicho fenilo y dicho piridilo y los restos fenilo y piridilo de dicho fenil-
alquilo(C₁-C₃) y dicho piridil-alquilo(C₁-C₃), respectivamente, pueden estar sustituidos
opcionalmente con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustitui-
yentes, seleccionados independientemente de cloro, fluoro, amino, nitro, ciano, al-
quil(C₁-C₃)-amino, alquilo(C₁-C₃) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de
25 flúor y alcoxi(C₁-C₃) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor;
R₄ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₈) sustituido opcionalmente con uno a cinco áto-
mos de flúor;
R₅ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₈) sustituido opcionalmente con uno a cinco áto-
mos de flúor; y
30 R₆ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₈);
o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

159

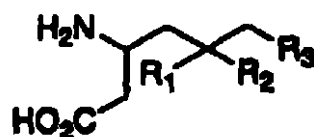
2.- Un método de tratamiento de la cognición en trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), enfermedad de Alzheimer, y fibromialgia por mejora del sueño en un mamífero, con inclusión de un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto como se indica en la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección.

3.- Un método de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado(a) del grupo constituido por trastornos del sueño con inclusión de síndrome de piernas inquietas, alteración de los biorritmos por vuelos largos en el sentido de los paralelos ("jet lag"), trastorno de movimiento periódico de los miembros, y arquitectura alterada del sueño en un mamífero, con inclusión de un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto como se expone en la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección.

4.- Un método de promover el aumento de peso en un mamífero que padece un trastorno o afección seleccionado de anorexia, cáncer, edad avanzada y/o debilidad, en un mamífero, con inclusión de un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto como se expone en la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección.

5.- Un método de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado de trastorno social de ansiedad y miedo a volar en un mamífero, con inclusión de un humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección.

6.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula IA



IA

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

15

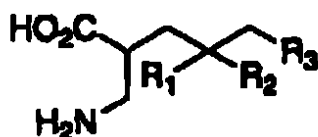
R_2 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_3) sustituido opcionalmente con uno a cinco átomos de flúor; y

R_3 es alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6), cicloalquil- (C_3-C_6) -alquilo(C_1-C_3), fenilo, fenil-alquilo(C_1-C_3), piridilo, piridil-alquilo(C_1-C_3), fenil-N(H)-, o piridil-N(H)-, en donde cada uno de los restos alquilo que anteceden puede estar sustituido opcionalmente con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y en donde dicho fenilo y dicho piridilo y los restos fenilo y piridilo de dicho fenil-alquilo(C_1-C_3) y dicho piridil-alquilo(C_1-C_3), respectivamente, pueden estar sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de cloro, fluoro, amino, nitró, ciano, alquil(C_1-C_3)-amino, alquilo(C_1-C_3) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor y alcoxil(C_1-C_3) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor;

con la salvedad de que cuando R_1 es hidrógeno, R_2 no es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

7.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula II:



II

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

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

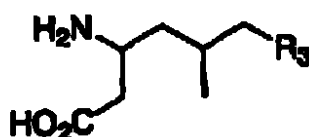
R_3 es alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6), cicloalquil- (C_3-C_6) -alquilo(C_1-C_3), fenilo, fenil-alquilo(C_1-C_3), piridilo, piridil-alquilo(C_1-C_3), fenil-N(H)-, o piridil-N(H)-, en donde cada uno de los restos alquilo que anteceden puede estar sustituido opcionalmente con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y en donde dicho fenilo y dicho piridilo y los restos fenilo y piridilo de dicho fenil-alquilo(C_1-C_3) y dicho piridil-alquilo(C_1-C_3), respectivamente, pueden estar sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de cloro, fluoro, amino, nitró, ciano, alquil(C_1-C_3)-amino, alquilo(C_1-C_3) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor y alcoxil(C_1-C_3) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor;

con la salvedad de que cuando R_1 es hidrógeno, R_2 no es hidrógeno;

159 ~~154~~

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

8.- Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el compuesto tiene la fórmula IA-1

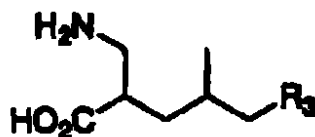


IA-1

5 en donde R₃ es alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)-alquilo(C₁-C₂), fenilo, fenil-alquilo(C₁-C₂), piridilo, piridil-alquilo(C₁-C₂), fenil-N(H)-, o piridil-N(H)-, en donde cada uno de los restos alquilo que anteceden puede estar sustituido opcionalmente con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y en donde dicho fenilo y dicho piridilo y los restos fenilo y piridilo de dicho fenil-alquilo(C₁-C₂) y dicho piridil-alquilo(C₁-C₂), respectivamente, pueden estar sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, seleccionados de cloro, fluoro, amino, nitró, ciano, alquil(C₁-C₂)-amino, alquilo(C₁-C₂) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor y alcoxi(C₁-C₂) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

9.- Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el compuesto tiene la fórmula IIA



IIA

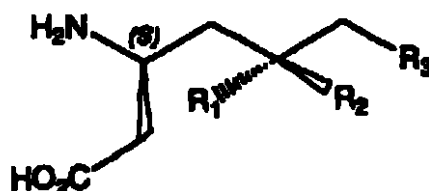
20 en donde R₃ es alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)-alquilo(C₁-C₂), fenilo, fenil-alquilo(C₁-C₂), piridilo, piridil-alquilo(C₁-C₂), fenil-N(H)-, o piridil-N(H)-, en donde cada uno de los restos alquilo que anteceden puede estar sustituido opcionalmente con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y en donde dicho fenilo y dicho piridilo y los restos fenilo y piridilo de dicho fenil-alquilo(C₁-C₂) y dicho piridil-alquilo(C₁-C₂), respectivamente, pueden estar sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, seleccionados de cloro, fluoro, amino, nitró, ciano, alquil(C₁-C₂)-amino,

160

alquilo(C₁-C₃) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor y alcoxi(C₁-C₃) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

10.- Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el compuesto tiene la fórmula IA-2



IA-2

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

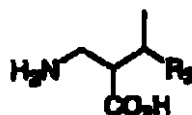
R₂ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno a cinco átomos de flúor; y

R₃ es alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquil-(C₃-C₆)-alquilo(C₁-C₃), fenilo, fenil-alquilo(C₁-C₃), piridilo, piridil-alquilo(C₁-C₃), fenil-N(H)-, o piridil-N(H)-, en donde cada uno de los restos alquilo que anteceden pueda estar sustituido opcionalmente con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y en donde dicho fenilo y dicho piridilo y los restos fenilo y piridilo de dicho fenil-alquilo(C₁-C₃) y dicho piridil-alquilo(C₁-C₃), respectivamente, puedan estar sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de cloro, fluoro, amino, nitro, ciano, alquil(C₁-C₃)-amino, alquilo(C₁-C₃) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor y alcoxi(C₁-C₃) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor;

con la salvedad de que cuando R₁ es hidrógeno, R₂ no es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

11.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula III



III

en donde R₃ es alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquil-(C₃-C₆)-alquilo(C₁-C₃), fenilo, fenil-alquilo(C₁-C₃), piridilo, piridil-alquilo(C₁-C₃), fenil-N(H)-, o piridil-N(H)-, en donde cada uno de los restos alquilo que anteceden puede estar sus-

161

tituido opcionalmente con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y en donde dicho fenilo y dicho piridilo y los restos fenilo y piridilo de dicho fenil-alquilo(C₁-C₃) y dicho piridil-alquilo(C₁-C₃), respectivamente, pueden estar sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, seleccionados de cloro, fluoro, amino, nitro, ciano, alquil(C₁-C₂)-amino, alquilo(C₁-C₃) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor y alcoxi(C₁-C₂) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula IV



IV

en donde R₁ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₂) sustituido opcionalmente con uno a cinco átomos de flúor, y

R₂ es alquilo(C₁-C₃), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquil-(C₃-C₆)-alquilo(C₁-C₃), fenilo, fenil-alquilo(C₁-C₃), piridilo, piridil-alquilo(C₁-C₃), fenil-N(H)-, o piridil-N(H)-, en donde cada uno de los restos alquilo que anteceden puede estar sustituido opcionalmente con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y en donde dicho fenilo y dicho piridilo y los restos fenilo y piridilo de dicho fenil-alquilo(C₁-C₃) y dicho piridil-alquilo(C₁-C₃), respectivamente, pueden estar sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, seleccionados de cloro, fluoro, amino, nitro, ciano, alquil(C₁-C₂)-amino, alquilo(C₁-C₃) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor y alcoxi(C₁-C₂) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

162

AMINOÁCIDOS C N AFINIDAD PARA LA PROTEÍNA $\alpha 2\delta$

Resumen

Esta invención se refiere a ciertos β -aminoácidos que se fijan a la subunidad alfa-2-delta ($\alpha 2\delta$) de un canal de calcio. Estos compuestos y sus sales farmacéutica-
5 mente aceptables son útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos psiquiátricos, dolorosos y de otros tipos.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



163

(43) International Publication Date
7 April 2005 (07.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/030184 A3

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/197,
A61P 3/00, 1902, 2106, 2580, 2504, 2588, 2504,
2516, 2522, 2528, 2530, 2534, 2500

(74) Agent: FULJEB, Gower, F. Jr.; Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2004/002978

(53) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AU, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BD, BL, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GN, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PI, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SI, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(32) International Filing Date:
13 September 2004 (13.09.2004)

(23) Filing Language: English

(24) Publication Language: English

(54) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SK, SI,
SK, TR, UA, UK, CZ, CY, CL, CM, GA, GN, UG,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Priority Data:
60546083 25 September 2003 (25.09.2003) US

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

Published
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and so be republished in the event of receipt of
amendments

(72) Inventor: and
(73) Inventor/Applicant (for US only): BRADSON, Can-
dace, Rodolph (US/US); Pfizer Global Research and De-
velopment, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105
(US). BAIG, George, Michael (US/US); Pfizer Global
Research and Development, 2800 Plymouth Road, Ann Ar-
bor, MI 48105 (US). SCHUBER, Daniel, J. (US/US); Pfizer
Global Research and Development, 2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, MI 48105 (US). WANG, Hong (US/US); Pfizer
Global Research and Development, 2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, MI 48105 (US).

(55) Date of publication of the international search report:
2 June 2005

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: THERAPEUTIC BETA AMINOACIDS

(57) Abstract: This invention relates to certain β -amino acids that bind to the alpha-3-delta ($\alpha_3\delta$) 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 2005/030184 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB2004/002978

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/197 A61P3/00 A61P19/02 A61P21/06 A61P25/00
A61P25/06 A61P25/08 A61P25/14 A61P25/16 A61P25/22
A61P25/28 A61P25/30 A61P25/34 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum (mandatory) search classification system followed by classification symbols

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than abstract documents, to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the International search (name of data base and, where relevant, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, MPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Classification of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim ref.
X	WO 02/073208 A (TAN CHRISTOPHER Y K ; CARRAN JOHN R (CA); KIM STEPHEN T (CA); KONG XIA) 19 September 2002 (2002-09-19) abstract; claims 37,40 page 14, line 28 - page 16, line 9 page 37, line 15 - page 38, line 3; claim 36 page 60; compounds 6,8	1,2,4,12
X,P	WO 03/082807 A (SCHWARZ JACOB BRADLEY ; WARNER LAMBERT CO (US); MUSTROW DAVID JUERGEN) 9 October 2003 (2003-10-09) the whole document	1-12

-/-

☒ Prior art documents are listed in the classification 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
- "B" a prior document has published on or after the International filing date
- "L" document which may have technical priority claim(s) in which is cited to establish the prior art state of the art or other special reason (as specified)
- "C" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published before 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 priority 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
- "U" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

24 March 2005

Date of mailing of the International search report

18/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1 Patentstrasse 2
NL - 6500 HW Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-3344, Tx: 31 881 400 01
Fax: (+31-70) 340-3330

Authorized officer

A. Jakobs

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB2004/002978

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant page No.
X,P	WO 2004/016259 A (WILLIAMS RICHARD GRIFFITH ; FIELD MARK JOHN (GB); PFIZER LTD (GB); PFI) 26 February 2004 (2004-02-26) the whole document	1-3,7,9,11,12
X,P	WO 2004/054559 A (TAYLOR CHARLES PRICE JR ; WARNER LAMBERT CO (US); MUSTROW DAVID JUERSE) 1 July 2004 (2004-07-01) abstract page 1, line 25 - page 9, line 15 page 52, line 21 - page 54, line 20; claims 1-14	1-5,8,10
E	WO 2005/018621 A (PFIZER PRODUCTS INC; COE, JOTHAM, WADSWORTH; SANDS, STEVEN, BRADLEY) 3 March 2005 (2005-03-03) the whole document	1,4,6-12
E	WO 2005/018622 A (PFIZER PRODUCTS INC; COE, JOTHAM, WADSWORTH; O'NEILL, BRIAN, THOMAS; S) 3 March 2005 (2005-03-03) the whole document	4,6-12
E	WO 2005/018670 A (PFIZER PRODUCTS INC; COE, JOTHAM, WADSWORTH; IREDALE, PHILIP, ANDREW;) 3 March 2005 (2005-03-03) abstract page 1, line 30 - page 2, line 31; claims 4,9	7,9,11,12
A	WO 98/40055 A (TAN CHRISTOPHER Y K ; CARRAN JOHN R (CA); UNIV KINGSTON (CA); MELNE PA) 17 September 1998 (1998-09-17) the whole document	1-6,8,10
A	WO 00/59864 A (BIOPROJET SOC CIV ; INST NAT SANTE RECH MED (FR); SCHWARTZ JEAN CHARLE) 12 October 2000 (2000-10-12) the whole document	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2004/002978

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 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 1-6,8,10 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.:
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:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 2.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

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.:

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/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-6,8,10

Use of a compound of formula I, Ia in relation to the treatment of the disorders mentioned in claims 1-5

2. claims: 7,9,11,12

Use of a compound of formula II, IIa, III, IV in relation to the treatment of the disorders mentioned in claims 1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IB2004/002978

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02073208 A	19-09-2002	WO 02073208 A2 CA 2440834 A1 EP 1386166 A2 JP 2004538258 T MX PA03008164 A US 2003194375 A1	19-09-2002 19-09-2002 04-02-2004 24-12-2004 12-12-2003 16-10-2003
WO 03082807 A	09-10-2003	AU 2003208538 A1 BR 0308814 A CA 2480872 A1 EP 1492761 A2 HR 20040891 A2 WO 03082807 A2 US 2003195251 A1	13-10-2003 04-01-2005 09-10-2003 05-01-2005 31-12-2004 09-10-2003 16-10-2003
WO 2004016259 A	26-02-2004	WO 2004016259 A1 WO 2004016260 A1 US 2004092522 A1 US 2004092591 A1 US 2004157847 A1	26-02-2004 26-02-2004 13-05-2004 13-05-2004 12-08-2004
WO 2004054559 A	01-07-2004	CA 2451267 A1 WO 2004054577 A1 WO 2004054559 A1 WO 2004054563 A1 WO 2004054565 A1 WO 2004054564 A1 WO 2004054566 A1 WO 2004054560 A1 US 2004176456 A1 US 2004138305 A1 US 2004132636 A1 US 2004180958 A1 US 2004186177 A1 US 2004143014 A1 US 2004180959 A1	13-06-2004 01-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 09-09-2004 15-07-2004 08-07-2004 16-09-2004 23-09-2004 22-07-2004 16-09-2004
WO 2005018621 A	03-03-2005	WO 2005018621 A1 US 2005043407 A1	03-03-2005 24-02-2005
WO 2005018622 A	03-03-2005	WO 2005018622 A1 US 2005043406 A1	03-03-2005 24-02-2005
WO 2005018670 A	03-03-2005	WO 2005018670 A1 US 2005043345 A1	03-03-2005 24-02-2005
WO 9840055 A	17-09-1998	AU 6492398 A CA 2283313 A1 WO 9840055 A2 EP 0969823 A2 JP 2001515483 T NZ 337849 A US 6306909 B1 US 2002025949 A1 US 2003229144 A1	29-09-1998 17-09-1998 17-09-1998 12-01-2000 18-09-2001 28-01-2000 23-10-2001 28-02-2002 11-12-2003
WO 0059864 A	12-10-2000	FR 2791982 A1 AT 259348 T	13-10-2000 15-02-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2004/002978

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0059864	A	CA 2368493 A1	12-10-2000
		DE 60008222 D1	18-03-2004
		DE 60008222 T2	02-12-2004
		DK 1165491 T3	14-06-2004
		EP 1165491 A1	02-01-2002
		ES 2218143 T3	16-11-2004
		WO 0059864 A1	12-10-2000
		JP 2003506317 T	18-02-2003
		PT 1165491 T	30-06-2004
		US 2005027013 A1	03-02-2005



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delogatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒	MODELO DE UTILIDAD ☐	USUARIO	RADICADOR
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente. ☒		☐	☐
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. ☒		☐	☒
-Descripción de la invención. ☒		☐	☒
-Dibujos de ser estos pertinentes. ☒		☐	☒
-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 se presenta la solicitud.		☐	☐
-Representación gráfica y 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 se solicita el registro de Diseño Industrial.		☐	☐
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		☐	☐
-Representación gráfica del Esquema Trazado.		☐	☐
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		☐	☐
COMPLETA ☐	INCOMPLETA ☐	☐	☐

Firma Responsable:

Fecha:

marzo 24 de 2006

171

OLARTE RAISBECK

06/36


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 86423601 00000000 Fe:
 Fecha (MD): 2006-03-24 17:21:46
 Trámite: 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 41:
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

25-04-2006

SOLICITUD DE:



Patente de Invención. /



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

SOLICITANTE
(71)Nombre: WARNER LAMBERT COMPANY LLCDirección: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSELugar de Constitución: Estados Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747B
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: CANDACE ROSKOPH BRAMSON, GEORGE MICHAEL HAIG, DEN J. SCHRIER, FONG WANGDirección: 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, Michigan 48105. Estados Unidos c América.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/002978Fecha Septiembre 13, 200Publicación Internacional No. WO 2005/030184Fecha Abril 7, 2005Título (54) METODO PARA UTILIZACION DE AMINOACIDOS CON AFINIDAD PARA LA PROTEINA α25.Clasificación Internacional (51) A61K 31/00, 31/07, C07C 229/58, 229/28229/34, A61P 25/00, 3/00, 19/02, 31/06

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 25, 2003

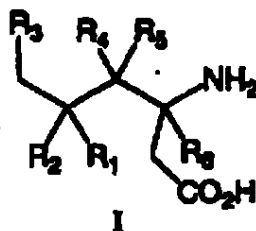
(31) Número de Solicitud

60/506.003

156

REIVINDICACIONES

- 1.- Un método de tratamiento de epilepsia, cesación del hábito de fumar, abstinencia de sustancias adictivas y dependencias, espasticidad, espasticidad muscular, hipotonía con parálisis, neuralgia post-herpética, dolor de cabeza crónico, dolor en la parte inferior de la espalda, dolor quirúrgico, deterioro de cartílagos, modificación por enfermedad de la enfermedad osteoartritis, que comprende administrar a un mamífero que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I



- en donde R_1 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno a cinco átomos de flúor;
- R_2 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno a cinco átomos de flúor; o
- R_1 y R_2 , junto con el carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo de tres a seis miembros;
- R_3 es alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6), cicloalquil- (C_3-C_6) -alquilo(C_1-C_3), fenilo, fenil-alquilo(C_1-C_3), piridilo, piridil-alquilo(C_1-C_3), fenil- $N(H)-$, o piridil- $N(H)-$, en donde cada uno de los restos alquilo que anteceden puede estar sustituido opcionalmente con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor, y en donde dicho fenilo y dicho piridilo y los restos fenilo y piridilo de dicho fenil-alquilo(C_1-C_3) y dicho piridil-alquilo(C_1-C_3), respectivamente, pueden estar sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de cloro, fluoro, amino, nitró, ciano, alquil(C_1-C_3)-amino, alquilo(C_1-C_3) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor y alcoxi(C_1-C_3) sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor;
- R_4 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno a cinco átomos de flúor;
- R_5 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno a cinco átomos de flúor; y
- R_6 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);
- o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

+71
173

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
WARNER LAMBERT COMPANY LLC

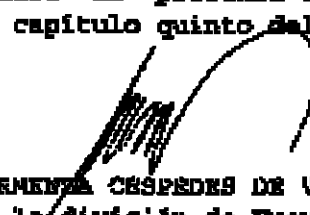
REFERENCIA	Radicación No.	06 29601
	Solicitud internacional	IB2004/002978
	Fecha inicio fase nacional	25/04/2006
	Trámite	11
	Evento	179
	Actuación	130
	Oficio No.	7777

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si, fuera el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese al presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 27.01.2020
jrc/ab