



УКРАЇНА

(19) UA (11) 49011 (13) C2

(51) 6 C07C229/28, A61K31/195,  
C07C233/47, A61K31/16МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ЦИКЛІЧНОЇ АМІНОКИСЛОТИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

1

2

(21) 98105386

(22) 18 02 1997

(24) 16 09 2002

(86) PCT/US97/02295, 18 02 1997

(31) 60/013,432

(32) 14 03 1996

(33) US

(46) 16 09 2002, Бюл. № 9, 2002 р

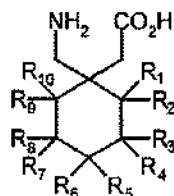
(72) Хоруелл Девід Крістофер, GB, Брайанс  
Джастін С., GB, Кнін Клер О., GB, Моррелл Ендрю  
І., GB, Реткліфф Джайлз С., GB, Хартенштайн Йо-  
ханнес, DE

(73) Варнер-Ламберт Компані, US

(56) US 4 087 544 A, 02 05 1978

US 5 025 035 A, 18 06 1991

EP 0 340 677 A, 08 11 1989

(57) 1 Похідні циклічної амінокислоти загальної  
формули (I)

(I)

де

R<sub>1</sub>-R<sub>10</sub> кожний незалежно вибраний з лінійного або розгалуженого алкилу з кількістю атомів вуглецю від 1 до 6, незаміщеного або заміщеного бензилу або фенілу, в яких замісники вибрані з галогену, алкилу, алкокси, підрокси, карбокси, карбоалкокси, трифторметилу і нітро, і

будь-який R<sub>1</sub>-R<sub>10</sub>, якщо він не приймає значення, вказані вище, являє собою водень та/і фармацевтично прийнятні солі

2 Похідні циклічної амінокислоти згідно з п. 1, в яких R<sub>1</sub>-R<sub>10</sub> вибрані з метилу, етилу, пропілу, бутилу лінійного або розгалуженого

3 Похідні циклічної амінокислоти згідно з п. 1, в яких R<sub>5</sub> являє собою ізопропіл або трет-бутил

4 Похідні циклічної амінокислоти згідно з п. 1, в

яких R<sub>3</sub> являє собою метил

5 Похідні циклічної амінокислоти згідно з п. 1, в яких R<sub>1</sub> являє собою метил або R<sub>5</sub> являє собою метил

6 Похідні циклічної амінокислоти згідно з п. 1, вибрані з

(1-амінометил-3-метилциклогексил)оцтової кислоти,

(1-амінометил-3-циклогексил)оцтової кислоти [IR-(1 $\alpha$ ,3 $\beta$ )],

(1-амінометил-4-трет-бутилциклогексил)оцтової кислоти,

цис (1-амінометил-4-метилциклогексил)оцтової кислоти,

(1-амінометил-3-метилциклогексил)оцтової кислоти [IS-(1 $\alpha$ ,3 $\beta$ )],

метилового ефіру (1-амінометил-3-метилциклогексил)оцтової кислоти моногідрохлориду,

[1-(ацетиламінометил)-3-метилциклогексил]оцтової кислоти,

[2-(1-амінометил-3-метилциклогексил)ацетиламіно]оцтової кислоти моногідрохлориду,

( $\pm$ )-(1-амінометил-3,3-диметилциклогексил)оцтової кислоти,

(1-амінометил-3,3,5,5-

тетраметилциклогексил)оцтової кислоти, і

(1-амінометил-4-метилциклогексил)оцтової кислоти

7 Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з п. 1 та фармацевтично прийнятний носій

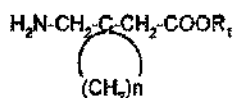
8 Спосіб лікування епілепсії, нападів непритомності, гіпокінезії, черепних захворювань, невродегенеративних або невропатологічних захворювань, депресії, неспокою, паніки або болю, який полягає в тому, що призначають терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з п. 1 свавцю, який потребує вказаного лікування

(13) C2

(11) 49011

(19) UA

Сполуки формули

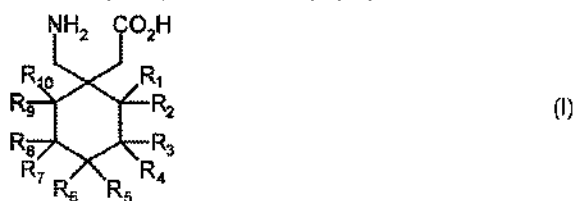


де  $R_1$  являє собою водень або нижчий алкільний радикал і  $n$  дорівнює 4, 5 або 6 відомі з патенту США № 4 024 175 та виділеного патенту США № 4 087 544. Властивостями цих сполук, які використовуються, є захисний ефект проти судом, що викликаються тіосемікарбазидом, захисна дія проти кардіазольних судом, церебральні захворювання, епілепсія, випадки непритомності, пірокнезія, черепні травми, та покращення церебральних функцій. Ці сполуки є корисними для геріатричних хворих.

Короткий зміст винаходу

Нові заміщені циклічні амінокислоти, їх похідні, та фармацевтичне прийнятні солі є корисними при численних розладах. До таких розладів належать епілепсія, непритомність, пірокнезія, черепні захворювання, неродегенеративні захворювання, депресія, неспокій, паніка, біль та невропатологічні захворювання.

Сполуки представлені формулою



та їх фармацевтичне прийнятні солі або проліки, в яких

$R_1 - R_{10}$  кожний незалежно вибраний з лінійного або розгалуженого алкілу з кількістю атомів вуглецю від 1 до 6, незаміщеного або заміщеного бензилом або фенілом, в яких замісники вибрані з галогену, алкокси, алкілу, гідрокси, карбокси, карбоалкокси, трифторметилу і нітро, і

будь-який  $R_1 - R_{10}$ , якщо він не приймає значення, вказані вище, являє собою водень.

Особливо переважними сполуками згідно з винаходом є

(1-амінометил-4-трет-бутил-циклогексил)-оцтова кислота,

(1-амінометил-3-метил-циклогексил)-оцтова кислота,

(1-амінометил-3-метил-циклогексил)-оцтова кислота [I R-(1 $\alpha$ ,3 $\beta$ )],

(1-амінометил-3-метил-циклогексил)-оцтова кислота [I S-(1 $\alpha$ ,3 $\beta$ )],

цис (1-амінометил-4-метил-циклогексил)-оцтова кислота,

цис (1-амінометил-4-ізопропіл-циклогексил)-оцтова кислота,

(1-амінометил-2-метил-циклогексил)-оцтова кислота,

( $\pm$ )-(1-амінометил-3,3-диметил-циклогексил)-оцтова кислота,

(1-амінометил-3,3,5,5-тетраметил-циклогексил)-оцтова кислота,

(1-амінометил-4-метил-циклогексил)-оцтова кислота,

метильний ефір (1-амінометил-3-метил-циклогексил)-оцтової кислоти моногідрохлорид,

[1-(ацетиламіно-метил)-3-метил-циклогексил]-оцтова кислота, і

[2-(1-амінометил-3-метил-циклогексил)-ацетиламіно]-оцтова кислота моногідрохлорид.

В заявці також описані нові проміжні сполуки, які використовуються для одержання кінцевих продуктів, а також нові способи одержання цих сполук.

Детальний опис винаходу

Сполуки згідно з даним винаходом та їх фармацевтичне прийнятні солі визначаються формулою I.

Термін "алкіл" означає лінійну або розгалужену групу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, яка включає, але не обмежується ними, метил, етил, пропіл, n-пропіл, ізопропіл, бутил, 2-бутил, трет-бутил, пентил, гексил та n-гексил.

Переважними групами є метил та трет-бутил.

Бензильна та фенільна групи можуть бути незаміщеними або заміщеними 1-3 замісниками, вибраними з галогену, алкілу, алкокси, гідрокси, карбокси, карбоалкокси, трифторметилу або нітро.

Галоген включає фтор, бром, хлор та йод.

Оскільки амінокислоти є амфотерними, фармакологічно сумісними солями у випадку, коли R є воднем, можуть бути солі з придатними неорганічними або органічними кислотами, наприклад, хлористоводневою, сірчаною, фосфорною, оцтовою, щавлевою, молочною, лимонною, яблучною, малеїною, саліциловою, маленовою, янтарною та аскорбіною.

Утворюються солі з пухлими або лужно-земельними металами, наприклад, натрієм, калієм, магнієм або кальцієм, починаючи з відповідних гідроксидів або карбонатів. Можуть також бути одержані солі з кватернізованими амонієвими іонами, наприклад, з іоном тетраметиламонію. Карбоксильна група амінокислоти може бути етерифікована відомими засобами.

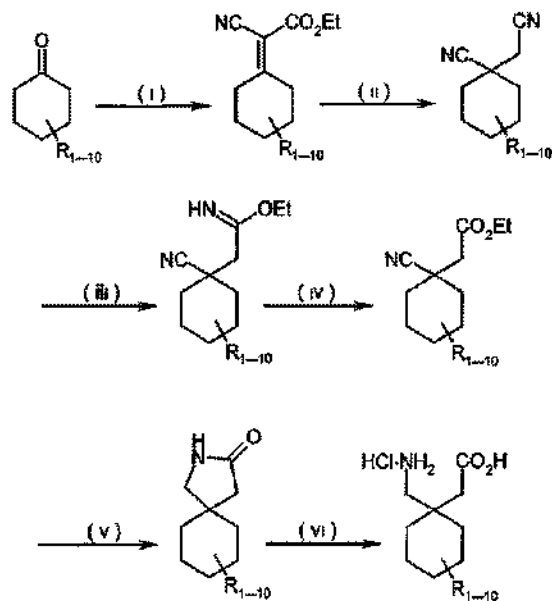
Певні сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати як в несольватованих формах, так і в сольватованих формах, у тому числі, у гідратованих формах. Взагалі, сольватовані форми, у тому числі гідратовані, еквівалентні несольватованим формам і, мається на увазі, що вони описані в рамках даного винаходу.

Певні сполуки згідно з даним винаходом мають один або більше хіральних центрів, і кожний центр може існувати в R(D) або S(L) конфігураціях. Даний винахід охоплює всі енантіомерні та епімерні форми, а також їх відповідні суміші. Наприклад, сполука, описана в прикладі 1, являє собою суміш всіх чотирьох можливих стереоізомерів. Сполука, описана в прикладі 6, являє собою один з ізомерів. В цих сполуках, в яких конфігурація може бути визначена, конфігурація вуглецевих центрів циклогексанового кільця може бути R або S.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути синтезовані, наприклад, з використанням загальної стратегії (Схема 1, що наведена нижче), описаної Griffiths G, et al, *Helv Chim Acta*, 74 309 (1991). Альтернативно, вони можуть також бути одержані (Схема 2, наведена нижче) аналогічно до

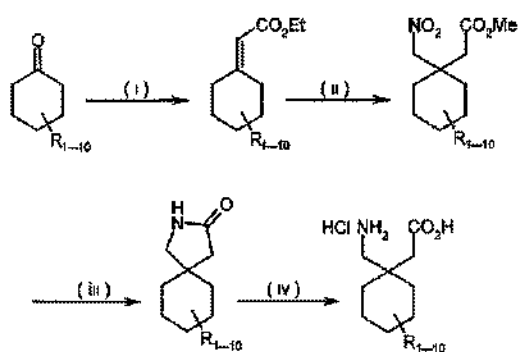
описаної методики синтезу трет-бутилового ефіру 3-оксо-2,8-дiazаспіро[4,5]декан-8-карбонової кислоти (1) (Smith P W, et al, J Med Chem 38 3772 (1995) Сполуки можуть також бути синтезовані методами, описаними Satzinger G, et al, (US 4 024 175 і US 4 152 326) (Схема 3 та 4, наведені нижче) Сполуки можуть також бути синтезовані шляхом, окресленим Griffiths G, et al, Hetv Chim Acta 74 309 (1991) як це показано нижче на схемі 5

Схема 1



- (i) Етилцїа ноацетат, піперидин (Cope, et al, J Am Chem Soc 63 3452 (1941))  
 (ii) NaCN, EtOH/H<sub>2</sub>O,  
 (iii) EtOH, HCl,  
 (iv) H<sub>2</sub>O/H<sup>+</sup>,  
 (v) H<sub>2</sub>, Rh/C, MeOH,  
 (vi) HCl

Схема 2



- (i) Ph<sub>3</sub>P = CHCO<sub>2</sub>Me,  
 (ii) MeNO<sub>2</sub>, 1,1,3,3-тетраметилгуанїдин,  
 (iii) Нікель Ренєя, EtOH / H<sub>2</sub>O,  
 (iv) HCl

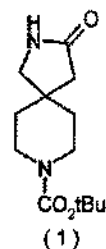
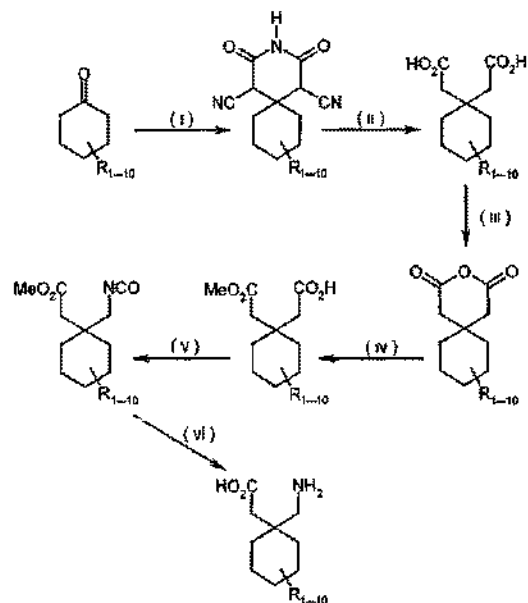
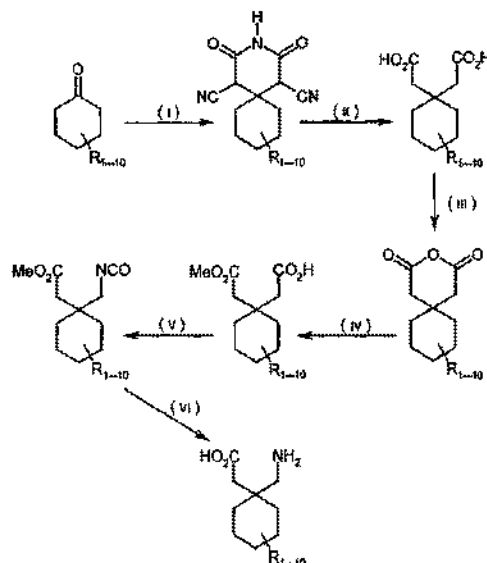


Схема 3



- (i) Етилцїаноацетат, аміак потім H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>,  
 (ii) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
 (iii) Ac<sub>2</sub>O,  
 (iv) MeOH,  
 (v) Реакція Куртїуса,  
 (vi) HCl, H<sub>2</sub>O, потім аніонний обмін

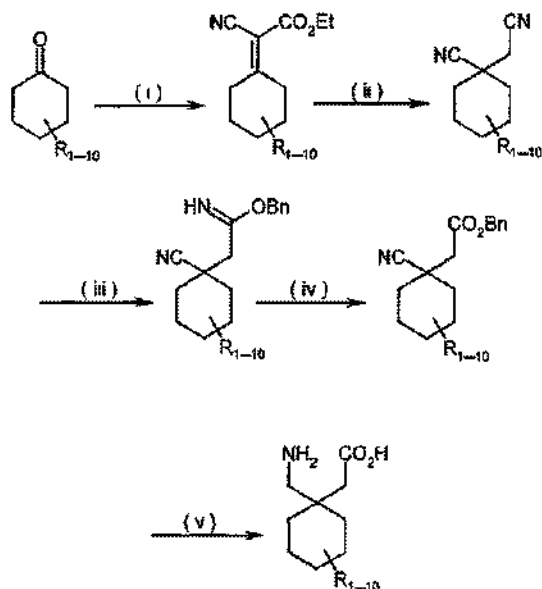
Схема 4



- (i) Етилцїаноацетат, аміак потім H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>,

- (ii)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  
 (iii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  
 (iv)  $\text{H}_2\text{NOH}$ ,  
 (v)  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$ ,  
 (vi)  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  
 (vii)  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , потім аніонний обмін

Схема 5



(i) Етилціаноацетат, піперидин (Cope, et al), J Am Chem Soc 63 3452 (1941))

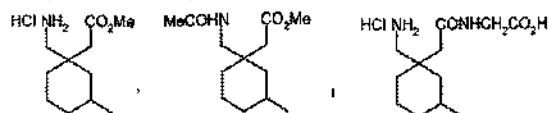
(ii)  $\text{NaCN}$ ,  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ ,

(iii)  $\text{BnOH}$ ,  $\text{HCl}$ ,

(iv)  $\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$ ,

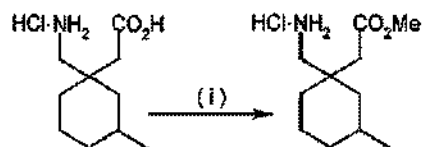
(v)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Rh/C}$ ,  $\text{MeOH}$

Прикладами проліків є



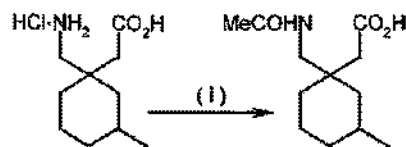
Ці сполуки можуть бути синтезовані, наприклад, шляхом, описаним схемою 6 через схему 8, що подана нижче

Схема 6



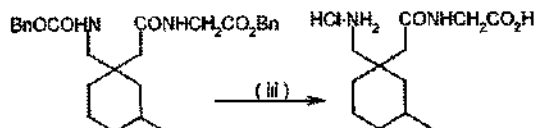
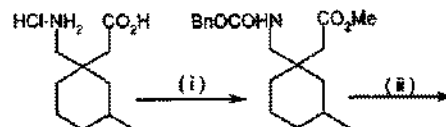
(i)  $\text{MeOH}$ ,  $\text{HCl}$  кип'ятіння

Схема 7



(i)  $\text{MeCOCl}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$

Схема 8



(i)  $\text{BnOCOCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 1,4-діоксанб  $\text{NaOH}$ ,

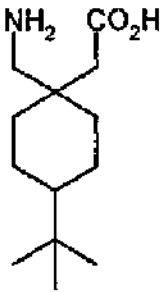
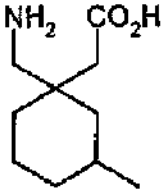
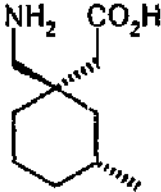
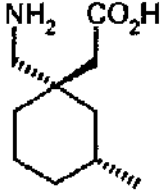
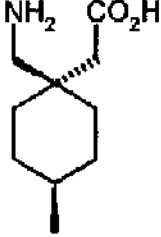
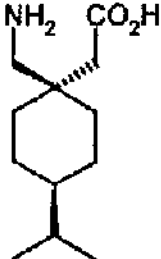
(ii) а) дициклогексилкарбодіїмід, пентафтор-фенол, етилацетат,

б) гліцинбензиловий ефір, триетиламін,

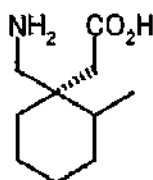
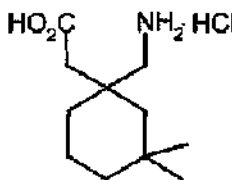
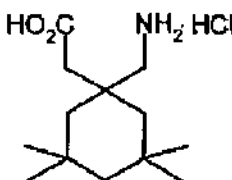
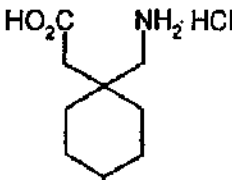
(iii)  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{H}_2$

Було проведено випробування зв'язування радіоліганду з використанням  $[^3\text{H}]$ габапентину та  $\alpha_2\beta$  субодиниці, одержаної з мозкової тканини свині ("The Novel Anticonvulsant Drug, Gabapentin, Binds to the  $\alpha_2\beta$  Subunit of a Calcium Channel", Gee N, et al, J Biological Chemistry, in press)

ТАБЛИЦЯ 1

Сполука	Структура	IC <sub>50</sub> (мкМ)
(1-амінометил-4-трет-бутилциклогексил)оцтова кислота		200
(1-амінометил-3-метилциклогексил)оцтова кислота		0.13
(1-амінометил-3-метилциклогексил)оцтова кислота [1R-(1α, 3β)]		13
(1-амінометил-3-метилциклогексил)оцтова кислота [1S-(1α, 3β)]		030
цис (1-амінометил-4-метилциклогексил)оцтова кислота		10
цис (1-амінометил-4-ізопропілциклогексил)оцтова кислота		10

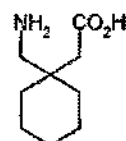
ТАБЛИЦЯ 1 (продовження)

Сполука	Структура	IC <sub>50</sub> (мкМ)
(1-амінометил-2-метил-циклогексил)оцтова кислота		7
(±)-(1-амінометил-3,3-диметилциклогексил)оцтова кислота		0.5
(1-амінометил-3,3,5,5-тетраметилциклогексил)оцтова кислота		10
(1-амінометил-4-метилциклогексил)оцтова кислота		0.33

Наведена вище таблиця 1 показує зв'язуючу спорідненість сполук згідно з винаходом до  $\alpha_2\beta$  субодиниці Габалентин (Neurontin<sup>(R)</sup>) в цих випробуваннях дає результат від 0 10 до 0 12  $\mu$ M. Очікується, що з цих причин сполуки згідно з даним винаходом повинні проявляти фармакологічні властивості, що порівнюються з габалентином. Наприклад, як засіб при лікуванні судом, неспокою та болю.

Сполуки згідно з винаходом споріднені з Neurontin<sup>(R)</sup>, комерційним лікарським препаратом, ефективним при лікуванні епілепсії. Neurontin являє собою 1-(амінометил)-циклогексанооцтову кис-

лоту структурної формули



Очікується, що сполуки згідно з винаходом також будуть корисними при лікуванні епілепсії. Дивись дані IC<sub>50</sub> в вищенаведеній Табл. 1 у порівнянні з Neurontin<sup>(R)</sup>.

Даний винахід також стосується терапевтичного застосування сполук миметичної дії як агентів для лікування невродегенеративних розладів.

Такими неvroдегенеративними розладами є, наприклад, хвороба Альцгеймера, хвороба Гунтінгтона, хвороба Паркінсона та аміотрофний патеральний склероз

Даний винахід також охоплює лікування неvroдегенеративних розладів, що викликаються гострими ушкодженнями мозку. До таких відносяться, але не обмежуються ними, удар, травма голови та асфіксія

Удар розглядається як церебральне васкулярне захворювання, і також може бути віднесений до церебральних васкулярних (CVA) випадків і включає гострий тромбоемболічний удар. Удар включає як фокальну так і глобальну ішемію. Сюди також відносяться тимчасові церебральні ішемічні напади та інші церебральні васкулярні проблеми, пов'язані з церебральною ішемією. Пацієнта піддають специфічній каротидній ендартеректомії або іншим цереброваскулярним або васкулярним хірургічним процедурам взагалі або діагностичним васкулярним процедурам, у тому числі церебральній ангіографії і таке інше

До інших нещасних випадків відносяться травма голови, травма спинного мозку або ушкодження внаслідок загальної анемії, гіпоксії, гіпотонії, гіпотензії, а також подібні ушкодження, що виникають в процесі емболії, гіперфузії та гіпоксії

Даний винахід повинен бути корисним деяких випадках, наприклад, хірургічного втручання, пов'язаного з використанням штучного кровообігу, у випадках внутрішньочерепного крововиливу, при перинатальній асфіксії, при зупинках серця, нападах епілепсії

Звичайний лікар буде спроможним визначити відповідну ситуацію, в якій суб'єкт є чутливим до удару або схильним до нього, а також зазнає удару при призначенні лікування методами згідно з даним винаходом

Очікується, що сполуки згідно з даним винаходом будуть корисними при лікуванні депресії. Депресія може бути результатом органічного захворювання, результатом стресу, пов'язаного з особистими втратами, або ідіопатичною в основі. Існує сильна тенденція в спадковій прояві деяких форм депресії, що викликають механістичні причини для принаймні деяких форм депресії. Діагностика депресії робиться спочатку кількісною оцінкою змін в настрою пацієнта. Такі оцінки настрою робляться, як правило, лікарем або оцінюються невропсихологом з використанням діючої шкали оцінок, такої як Hamilton Depression Rating Scale або Brief Psychiatric Rating Scale. Багаточисельні інші шкали розроблені для кількісного визначення та вимірювання ступіню зміни настрою у пацієнта з депресією, такою як безсоння, труднощі в зосередженні, нестача енергії, відчуття непотрібності, а також почуття провини. Стандарти для діагнозу депресії, а також психіатричних діагнозів зібрані в Діагностичному та статистичному посібнику по психічним захворюванням (четверте видання), який згадається як DSM-IV-R посібник, що опублікований Американською Асоціацією психіатрів, 1994

GABA є інгібітором нейротрансмітеру центральної нервової системи. В рамках загально-го уявлення про інгібування здається схожим, що

GABA-міметики можуть зменшувати або інгібувати церебральні функції і можуть, таким чином, уповільнювати функції та перешкоджати пригніченню настрою, що приводить до депресії

Сполуки згідно з винаходом можуть викликати антиконвульсивний ефект шляхом збільшення нових створюваних GABA в синаптичних сполученнях. Якщо габапентин дійсно збільшує рівень GABA або ефективність GABA в синаптичних сполученнях, то він може бути визначений як GABA-міметик і може зменшувати або інгібувати церебральні функції і може, таким чином, уповільнювати функції та перешкоджати пригніченню настрою, що приводить до депресії

Той факт, що GABA агоніст або GABA-міметик можуть працювати саме в зворотньому напрямку шляхом перешкоджання пригніченню настрою і, таким чином, бути антидепресантом, є новою концепцією, відмінною від поширеної раніше думки щодо активності GABA

Очікується також, що сполуки згідно з винаходом будуть корисними при лікуванні неспокою та панічних станів, як це демонструється засобами стандартних фармакологічних процедур

Матеріали і методи

Каррагенін-індукована пперальгізія

Пороги ноцицептивного тиску вимірювались в тестах по визначенню тиску в лапі щура з використанням анальгезиметру (Randat-Sellitto method Randat L.O. and Sellitto J.J., A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue Arch, Int Pharmacodyn 4 409-419 (1957)). Самців щурів лінії Sprague Dawley (70-90г) тренували на цьому апараті напередодні дня тестування. Поступово прикладали тиск до задньої лапи кожного щура і визначали ноцицептивні пороги як тиск (г), що потрібний, щоб викликати відсмикування лапи. Використовували максимальну вагу 250г, щоб попередити будь-яке ушкодження тканини лапи. В день тестування було зроблено від двох до трьох вихідних вимірювань перед тим, як тварині призначали ін'єкцію 100μl 2% каррагеніну в підшкірку правої задньої ноги. Через 3 години після введення каррагеніну знову визначали ноцицептивні пороги, щоб встановити, що у тварин проявляється пперальгізія. Через 3,5 години після ін'єкції каррагеніну тваринам давали або габапентин (3-300mg), морфін (3mg/kg,) або салін і вивчали ноцицептивні пороги через 4, 4,5 та 5 годин після введення каррагеніну

Семікарбазид-індуковані тонічні напади

Тонічні напади у мишей викликали призначенням підшкірного введення семікарбазиду (750mg/kg). Реєстрували латентний період до тонічного випрямлення передньої лапи. Те, що жодна з мишей не піддавалася конвульсіям протягом двох годин після прийому семікарбазиду, розглядалося як факт захисту з максимальним латентним періодом 120 хвилин

Тварини

Самців щурів лінії Hooded Lister (200-250г) одержували з Interfauna (Huntingdon, UK) і самців мишей лінії TO (20-25г) отримували від Bantin and Kingman (Hull, UK). Обидва види гризунів розміщували групами по шість. Десять Common Marmoset, вагою від 280 до 360г, що виведені в Медичний

школі Манчестерського Університету (Manchester, UK) розміщували по парах. Всіх тварин утримували з 12-годинним циклом світла / темряви (світло вмикали о 7 00) та з забезпеченням їжі та води.

#### Призначення ліків

Ліки призначали або внутрішньоочеревинно (IP) або підшкірно (SC) за 40 хвилин перед тестуванням в об'ємі 1мл/кг для щурів та мавп і 10мл/кг для мишей.

#### Мишачий світлий/темний бокс

Апарат являє собою бокс, що відкритий зверху, 45см довжиною, 27см шириною та 27см висотою, поділений на малі (2/5) та великі (3/5) площини перегородкою, що простинається на 20см вище стін (Costall B, et al, Exploration of mice in black and white box: validation as a model of anxiety Pharmacol Biochem Behav, 32 777-785 (1989)).

На рівні підлоги в центрі перегородки існує отвір розміром 7,5х7,5см. Малий відділок пофарбований у чорний, а великий - у білий колір. Білий відділок освітлюється 60-вт вольфрамовою лампою. Лабораторія освітлюється червоним світлом. Кожну мишу тестували, поміщаючи її в центр білої площі і дозволяючи їй вивчати нове середовище протягом 5 хвилин. Час, проведений на освітленому боці, вимірювали (Kilfoil T, et al, Effects of anxiolytic and anxiogenic drugs on exploratory activity in a simple model of anxiety in mice Neuropharmacol, 28 901-905 (1989)).

#### Х-Лабіринт для щурів, що піднімається

Стандартний Х-лабіринт, що піднімається (Randley S L, et al), Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behavior Naunyn-Schiedeberg's Arch Pharmacol, 327 1-5 (1984)), було автоматизовано, як описано раніше (Field, et al, Automation of the rat elevated X-maze test of anxiety Br J Pharmacol, 102 (Suppl) 304P (1991)). Тварин розміщували в центрі Х-лабіринту обличчям до вільних коридорів. Для визначення анксиолітичного ефекту входи та час, проведений в кінцевих напівсекціях, вимірювали протягом 5-хвилинного періоду тесту (Costall, et al, Use of the elevated plus maze to assess anxiolytic potential in rat Br J Pharmacol, 96 (Suppl) 312p (1989)).

#### Тест загрози для людиноподібних мавп

Загальна кількість поз тіла, що проявляють тварини по відношенню до джерела загрози (людина, що стоїть на відстані приблизно 0,5м від мавп'ячої клітки і пильно дивиться у очі мавпи), реєструвалась протягом 2-хвилинного періоду тесту. Зареєстрованими позами були: прижмурений погляд, пози хвоста, мічення запахом клітки / насисто, пілоерекція, усамітнення, вигинання спини. Кожну тварину піддали збудженню загрозою двічі протягом тесту - за день перед і після прийняття ліків. Різниця між двома вимірюваннями аналізувалась з використанням єдиного методу аналізу змін згідно з Dunnett's t-test. Всі прийоми ліків проводились принаймні через 2 години після першого (контрольного) збудження загрозою. Час попереднього прийому для кожної сполуки становив 40 хвилин.

#### Тест конфлікту для щурів

Щурів в дослідних камерах привчали натискувати на важіль для одержання харчової винагоро-

ди. Режим складався з чергування чотирьох 4-хвилинних безкарних періодів змінного інтервалу в межах 30 секунд, сигналом яких було увімкнення світла у камері, та трьох 3-хвилинних карних періодів при фіксованому співвідношенні 5 (шляхом удару, що супроводжував одержання їжі), сигналом яких було вимкнення світла у камері. Сила удару регулювалась для кожного щура окремо для одержання приблизно 80%-90% пригнічення реакції у порівнянні з безкарною реакцією. Щури отримували солоний наповнювач в дні тренувань.

Очікується, що сполуки згідно з винаходом будуть також корисними при лікуванні болі та захворювань на фобію (Am J Pain Manag 5 7-9 (1995)).

Очікується також, що сполуки згідно з винаходом будуть також корисними при лікуванні маніакальних симптомів, гострих або хронічних, поодиноких критичних або рецидивів. Припускається також, що вони будуть корисними при лікуванні і/або попередженні біполярних захворювань (United States Patent Application Number 08/440 570 filed May 15, 1995).

Сполуки згідно з винаходом можуть бути одержані та призначені в різних оральних та парентеральних дозованих формах. Так, сполуки згідно з винаходом можуть бути призначені у вигляді ін'єкцій, таких як внутрішньовенних, внутрішньом'язевих, внутрішньошкірних, підшкірних, внутрішньодуоденальних або внутрішньоочеревинних. Також сполуки згідно з винаходом можуть бути призначені у вигляді інгаляцій, наприклад, інтраназальних. Крім того, сполуки згідно з винаходом можуть бути призначені трансдермально. Для фахівця в даній галузі очевидно, що вказані дозовані форми можуть містити в якості активного компоненту, як сполуку формули I так і відповідну фармацевтичне прийнятну сіль сполуки формули I.

Для одержання фармацевтичних композицій із сполук згідно з винаходом фармацевтичне прийнятними носіями можуть бути як тверді, так і рідкі речовини. Тверді форми виготовлення включають порошки, пігулки, кульки, капсули, облатки, суппозитори та дисперговані гранули. Твердим носієм може бути одна або більше субстанцій, які можуть також діяти як розріджувачі, ароматизатори, зв'язуючі агенти, консерванти, дезінтегруючі агенти або як інкапсулюючий матеріал.

В порошках носій є тонкодисперсною твердою речовиною, яка знаходиться в суміші з тонкодисперсним активним компонентом.

В таблетках активний компонент змішується у відповідних пропорціях з носієм, що має необхідні зв'язуючі властивості, і пресується до бажаних розмірів та форм.

Порошки та таблетки переважно містять від п'яти або десяти до семидесяти відсотків активного компоненту. Прийнятними носіями є карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактоза, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза, низькоплавкі воски, масло какао і таке інше. Під терміном "приготування" розуміється одержання рецептури активної сполуки з інкапсулюючим матеріалом, таким як носій, що забезпечує одержання капсули, в якій активний компонент з або без ін-

ших носіїв, оточений носієм, який, таким чином, пов'язаний з ним. Аналогічно, це стосується облаток та пастилок. Таблетки, порошки, капсули, кульки, облатки та пастилки можуть бути використані як тверді дозовані форми, що придатні до орального призначення.

Для одержання суппозиторіїв низькоплавкий воск, такий як суміш гліцеридів жирних кислот або масло какао, спочатку розплавляється і при перемішуванні в ньому гомогенно диспергується активний компонент. Розплавлена гомогенна суміш потім виливається у відповідного розміру форми, охолоджується і, таким чином, твердіє.

Рідкі рецептурні форми включають розчини, суспензії та емульсії, наприклад, водні або водно-пропіленглікольні розчини. Для парентерального введення рідкі рецептури можуть бути одержані в розчині водного поліетиленгліколю.

Водні розчини, придатні для орального застосування, можуть бути одержані розчиненням активного компонента у воді й, за бажанням, додаванням відповідних барвників, ароматизаторів, стабілізаторів і загущуючих агентів.

Водні суспензії, придатні для орального використання, можуть бути одержані диспергуванням тонко розподіленого у воді активного компонента з в'язким матеріалом, таким як природні або синтетичні гуїм, смоли, метилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза та інші добре відомі суспензуючі агенти.

Сюди також відноситься виготовлення твердих форм, які призначені для перетворення безпосередньо перед використанням в рідку форму, придатну для орального застосування. До таких рідких форм відносяться розчини, суспензії та емульсії. Такі рецептури додатково до активного компонента можуть містити барвники, ароматизатори, стабілізатори, буфери, штучні та природні підсолоджувачі, дисперсанти, загущувачі, агенти розчинення і таке інше.

Переважає одержання фармацевтичних рецептур у одиничних дозованих формах. Одержання таких форм передбачає одержання одиничних форм, що містять необхідну кількість активного компонента. Одинична доза може бути приготована упаковуванням, до таких упаковок, що містять дискретну кількість композиції, відносяться таблетки, капсули та порошки у пляшечках та ампулах. Одиничні дозовані форми можуть бути також у вигляді капсул, таблеток, облаток або пастилок або їх певна кількість може бути спакована разом.

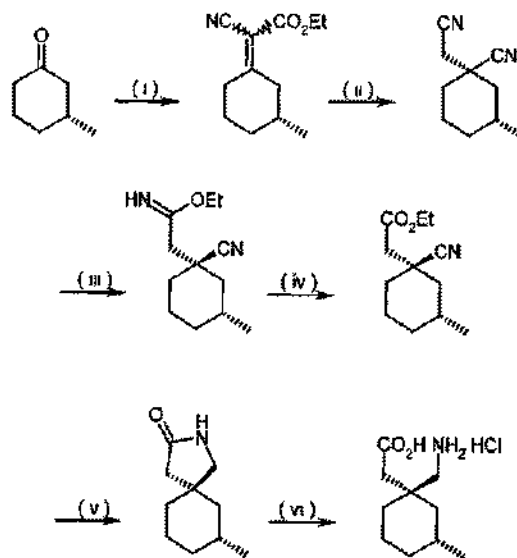
Кількість активного компонента в виготовленій одиничній дозі може змінюватись або регулюватись від 0,1 мг до 1,0 г в залежності від особливостей застосування та сили активного компонента. При медичному застосуванні ліки можуть призначатися тричі на день, наприклад в капсулах по 100 або 300 мг. Композиція може також, якщо це необхідно, містити інші сумісні терапевтичні агенти.

При терапевтичному застосуванні сполуки, що використовується в фармацевтичному методі згідно з даним винаходом, призначаються в початковій дозі від приблизно 0,01 мг до приблизно 100 мг/кг за добу. Переважний добовий інтервал складає від приблизно 0,01 мг до приблизно

100 мг/кг. Дози, між тим, можуть змінюватись в залежності від потреб та умов лікування, та сполуки, яка застосовується. Визначення належних доз у виняткових випадках є компетенцією фахівця. Загалом, лікування починається з менших доз, які є меншими ніж оптимальна доза сполуки. Після чого доза поступово збільшується до досягнення оптимального ефекту в конкретних обставинах. Для зручності при бажанні сумарна добова доза може бути розподілена і призначена частинами протягом дня.

Наступні приклади ілюструють даний винахід, але вони не обмежують його об'єм.

#### ПРИКЛАД 1



(i)  $\text{EtO}_2\text{CCH}_2\text{CN}$ ,  $\text{NH}_4\text{Ac}$ ,  $\text{AcOH}$ , толуол,  $120^\circ\text{C}$

(ii) a)  $\text{NaCN}$ ,  $\text{EtOH}$  (95%),  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $115^\circ\text{C}$ ; b)  $\text{HCl}$  (g)

(iii)  $\text{EtOH}$ ,  $\text{HCl}$  (g), толуол

(iv)  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$

(v)  $\text{H}_2$ ,  $\text{EtOH}$  /  $\text{NH}_3$ , нікель Ренеяб  $30-50^\circ\text{C}$

(vi)  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $140^\circ\text{C}$

Загальні методи, що пояснюються синтезом транс-(R)-3-етилгабапентину

Стадія (i) Ціаноацетат

Суміш 3-(R)-метилциклогексанону (125 ммоль), етилціаноацетату (124 ммоль), ацетату амонію (12,5 ммоль) та льодяної оцтової кислоти (24 ммоль) кип'ятили зі зворотнім холодильником з насадкою Діна Старка протягом 24 годин. Суміш охолоджували і промивали водою. Водний розчин екстрагували толуолом. Толуольні екстракти об'єднували з вихідним органічним шаром, висушували над  $\text{MgSO}_4$ , і розчинник випаровували. Сире масло очищали дистиляцією Kugelrohr з одержанням масла. Температура кипіння близько  $150-160^\circ\text{C}$ . Вихід 86%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz:  $\delta$  1.01-1.05 (3H, m), 1.17-1.32 (1H, m), 1.35 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.42-2.30 (6H, m), 2.98 (1H, d,  $J=13$  Hz), 3.74 (1H, d,  $J=13$  Hz), 4.27 (2H, q,  $J=7$  Hz). MS (CI)  $m/z$ : 85, 91, 95, 135, 162, 178, 180, 200, 208 (100%  $\text{MH}^+$ ), 209.

IR (плівка)  $\nu_{\text{max}}$  —  $\text{cm}^{-1}$ : 3437, 2956, 2930, 2870, 2223, 1729, 1603, 1448, 1367, 1347, 1313,

1290, 1262, 1246, 1218, 1101, 1084, 1046, 1023, 974, 957, 914, 859, 822, 780

Мікроаналіз  $C_{12}H_{17}NO_2$

Обчислено C, 69.54, H, 8.27, N, 6.76

Знайдено C, 69.44, H, 8.22, N, 6.76

Стадія (ii) Біснітрил

До розчину NaCN (40 ммоль) в 6 мл  $H_2O$  і 160 мл етанолу (95%) додавали ціаноацетат (40 ммоль). Після 22 годинного кип'ятіння зі зворотнім холодильником охолоджений розчин фільтрували, фільтрат підкислювали шляхом пропускання через нього газоподібного HCl, і фільтрували знову. Розчинник видаляли, і сире масло очищали колонковою хроматографією з утворенням твердої кристалічної речовини світло-жовтого кольору. Вихід 88 %

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 400 MHz  $\delta$  0.90 (1H, m), 0.98 (3H, d,  $J=6$  Hz), 1.11 (1H, t,  $J=12$  Hz), 1.38 (1H, dt,  $J=4.9$  Hz), 1.60-1.90 (4H, m), 2.07 (2H, m), 2.68 (2H, s)

MS (CI)  $m/z$  91 (100%), 92, 108, 130, 136, 163, (50%  $MH^+$ ), 180

IR ( $CH_2Cl_2$ )  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$  2956, 2932, 2862, 2234, 1714, 1457, 1447, 1427, 1386, 1358

Мікроаналіз  $C_{10}H_{14}N_2$

Обчислено C, 70.04, H, 8.70, N, 17.27

Знайдено C, 74.05, H, 8.71, N, 17.25

Стадія (iii) Імідат

До розчину біснітрилу (6.2 ммоль) в 30 мл етанолу (абсолютного) додавали 30 мл сухого толуолу. Розчин охолоджували льодом одночасно з насиченням газоподібними HCl. Потім отриманий розчин залишали стояти при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчинник видаляли, твердий залишок розтирали з діетиловим ефіром, отримуючи осад, який висушували з одержанням кристалічної речовини білого кольору. Вихід 50%. Температура плавлення 118-120°C

$^1H$  NMR (DMSO) 400 MHz  $\delta$  0.8-0.89 (1H, m), 0.91 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.06-1.12 (1H, m), 1.24-1.35 (1H, m), 1.37 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.41-1.95 (6H, m), 3.02 (2H, s), 4.49 (2H, q,  $J=7$  Hz)

MS (CI)  $m/z$  91, 133, 154, 164, 179, 181, (100%  $MH^+-CN$ ), 195 ( $MH^+$ ), 209

IR ( $CH_2Cl_2$ )  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$  2957, 2938, 2858, 2233, 1651, 1573, 1446, 1388, 1361, 1137, 1103, 1022, 1005, 952, 933, 874, 834

Мікроаналіз  $C_{12}H_{20}N_2O$  1.08 HCl

Обчислено C, 58.19, H, 8.58, N, 11.31

Знайдено C, 58.25, H, 8.59, N, 11.59

Стадія (iv) Ефір

Імідат (1.1 ммоль) розчиняли у охолодженій льодом воді (40 мл) і доводили pH за допомогою 1N HCl до величини 1.5. Розчин перемішували при кімнатній температурі на протязі 20 годин. Додавали етилацетат (30 мл), промивали органічний шар водою, висушували і розчинник видаляли до одержання чистого масла. Вихід 82%

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 400 MHz  $\delta$  0.78-0.90 (1H, m), 0.93 (3H, d,  $J=6$  Hz), 0.91-1.00 (1H, m), 1.23-1.25 (1H, m), 1.29 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.59-1.80 (4H, m), 2.05-2.08 (2H, br t), 2.54 (2H, s), 4.20 (2H, q,  $J=7.2$  Hz)

MS (CI)  $m/z$  88, 95, 109, 122, 137, 160, 164, (100%  $MH^+ - EtOH$ ), 182, 183, 199, 210 (60%  $MH^+$ ), 230

IR (плівка)  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$  2930, 2870, 2235, 1737, 1458, 1414, 1375, 1345, 1264, 1196, 1171, 1096, 1041, 1026, 959, 847

Мікроаналіз  $C_{12}H_{19}NO_2$

Обчислено C, 68.87, H, 9.15, N, 6.69

Знайдено C, 68.87, H, 9.11, N, 6.90

Стадія (v) Лактам

Ефір (8.9 ммоль) розчиняли в  $NH_3$  / EtOH (7%, 40 мл) разом з попередньо промитим нікелем Ренея ( $H_2O$ , після якої був EtOH) в 250 мл колбі Парра. Розчин підрували при 30°C, тиску 46 psi протягом 24 годин. Охолоджений розчин фільтрували через м'який шар целюли, промиваючи етилацетатом. Потім видаляли з фільтрату розчинник, одержуючи тверду речовину білого кольору. Вихід 30%. Температура плавлення 92-98°C

$^1H$  NMR (DMSO) 400 MHz  $\delta$  0.75-0.82 (1H, m), 0.84 (3H, d,  $J=6.4$  Hz), 0.88-0.94 (1H, m), 1.14-1.19 (1H, m), 1.20-1.50 (2H, m), 1.50-1.63 (4H, m), 1.91 (2H, s), 3.03 (2H, s), 7.42 (1H, s)

MS (CI)  $m/z$  166, 167, 168, (100%  $MH^+$ ), 182, 196

IR (плівка)  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$  3260, 2907, 1695, 1652, 1446, 1318, 1255, 1210, 1068

Мікроаналіз  $C_{10}H_{17}NO$  1.08 HCl

Обчислено C, 71.81, H, 10.25, N, 8.37

Знайдено C, 71.80, H, 10.29, N, 8.31

Стадія (vi) 3-Метилгабалентин

Лактам (2.17 ммоль) розчиняли в 2 розчині 10 M HCl (5 мл) і воді (5 мл), суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником приблизно при 140°C на протязі 5 годин. Охолоджений розчин розбавляли 10 мл  $H_2O$  і 10 мл DCM і водний шар в подальшому промивали 2x15 мл DCM. Водний шар потім піддавали висушуванню з утворенням твердої речовини білого кольору. Вихід 76%. Температура плавлення 148-150°C  $[\alpha]_D^{25} = -2.5$  (Т - 20°C, c=1, MeOH). Один ізомер (RR)

$^1H$  NMR ( $COCl_3$ ) 400 MHz  $\delta$  0.6-0.79 (1H, m), 0.82 (3H, d,  $J=6$  Hz), 0.87-0.90 (1H, m), 1.12-1.20 (1H, dt,  $J=4.5$ , 13.3 Hz), 1.34-1.50 (3H, m), 1.60-1.63 (3H, m), 2.30 (2H, s), 3.01 (2H, s), 7.93 (3H, Brs)

MS (CI)  $m/z$  95, 109, 121, 151, 167, 168, (100%  $MH^+ - H_2O$ ), 186 ( $MH^+$ )

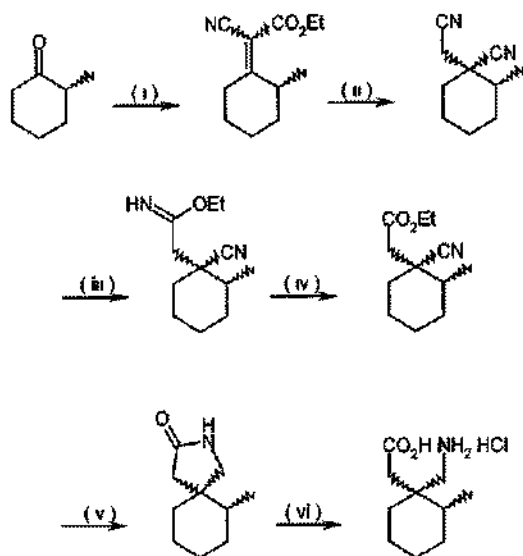
IR (MeOH)  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$  2924, 2353, 1708, 1599, 1523, 1454, 1216

Мікроаналіз  $C_{10}H_{19}NO_2$  1.1 HCl

Обчислено C, 53.29, H, 8.99, N, 6.21

Знайдено C, 53.23, H, 8.99, N, 6.45

## ПРИКЛАД 2



- (i)  $\text{EtO}_2\text{CCH}_2\text{CN}$ ,  $\text{NH}_4\text{Ac}$ ,  $\text{AcOH}$ , толуол,  $120^\circ\text{C}$ ,  
 (ii) а  $\text{NaCN}$ ,  $\text{EtOH}$  (95%),  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $115^\circ\text{C}$ , б  $\text{HCl}$  (r),  
 (iii)  $\text{EtOH}$ ,  $\text{HCl}$  (r), толуол,  
 (iv)  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  
 (v)  $\text{Hz}$ ,  $\text{EtOH} / \text{NH}_3$ , никель Ренея,  $30-50^\circ\text{C}$ ,  
 (vi)  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $140^\circ\text{C}$

Цис / транс (RS)-2-метил габапентин

Стадія (i) Ціаноацетат

(±)-2-Метилциклогексанон (80ммоль), етилціаноацетат (80ммоль), ацетат амонію (8ммоль) та льодяна оцтова кислота (16ммоль) взаємодіяли згідно з загальним методом стадії (i) з утворенням чистого масла Вихід 76% Температура кипіння близько  $120-140^\circ\text{C}$ , 3 мбар

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz  $\delta$  1.23 (3H, dd,  $J=7$ , 10 Hz), 1.35 (3H, t,  $J=7$ Hz), 1.55-1.82 (5H, m), 1.93-2.05 (1H, m), 2.17 (1H, dt,  $J=5$ , 14Hz), 2.47 (1H, dt,  $J=5$ , 9Hz), 2.92-2.97 (1H, Br d,  $J=15$  Hz), 3.30-3.35 (1H, m), 3.81-3.86 (1H, Br d,  $J=15$  Hz), 4.06-4.14 (1H, m), 4.23-4.30 (3H, dg,  $J=1$ , 6 Hz)

MS (CI)  $m/z$  91, 105, 120, 162, 180, 184, 189, 208

( $\text{MH}^+$ ) 216, 133, 134, 1242, 261, 262 (100%), 263

IR (Плівка)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  3438, 2978, 2938, 2864, 2223, 1732, 1596, 1463, 1447, 1391, 1388, 1334, 1311, 1289, 1247, 1224, 1164, 1144, 1103, 1077, 1058, 1032, 993, 982, 957, 907, 892, 858, 781

Мікроаналіз  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ ,

Виразовано C, 69.54, H, 8.27, N, 6.76

Знайдено C, 69.26, H, 8.26, N, 6.66

Стадія (ii) Біснітрил

Ціаноацетат (37 ммоль) і  $\text{NaCN}$  (37ммоль)

взаємодіяли згідно з загальним методом стадії (ii) Сирий твердий продукт очищали колонковою хроматографією (3.15 гептан етилацетат) з утворенням чистого масла Вихід 76%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz  $\delta$  1.06 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.11 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.20-2.20 (18H, m), 2.77 (2H, dd,  $J=16.8$  Hz), 2.63 (2H, dd,  $J=16.8$  Hz)

MS (CI)  $m/z$  91, 95, 108, 109, 136, 163 (100 %  $\text{MH}^+$ )

IR (Плівка)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  2939, 2865, 2255, 2237, 1750, 1720, 1450, 1425, 1387, 1356, 1337, 1316, 1269, 1160, 1097, 992, 929, 879

Мікроаналіз  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ ,

Виразовано C, 73.49, H, 8.69, N, 16.86

Знайдено C, 73.24, H, 8.73, N, 17.08

Стадія (iii) Імідат

Бінітрил (7.3ммоль) піддавали реакції згідно з загальним методом стадії (iii) з утворенням білої твердої речовини Вихід 70% Температура плавлення  $107-114^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}$ ) 400 MHz  $\delta$  1.00-1.06 (3H, 2xt,  $J=6.4$  Hz), 1.10-1.38 (2H, m), 1.38 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.40-2.10 (7H, m), 2.86, 2.92, 3.10, 3.28 (2H, 4xd,  $J=14$ , 14.4, 14.8, 14 Hz, відповідно), 4.48 (2H, q,  $J=6.8$  Hz)

MS (CI)  $m/z$  87, 95, 154, 163, 181, 195, 209 (100 %  $\text{MH}^+$ ), 210

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  2938, 2864, 2664, 2235, 1656, 1575, 1446, 1389, 1367, 1139, 1100, 1007, 948, 881, 837, 809

Мікроаналіз  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot 1.06\text{HCl}$ ,

Виразовано C, 58.37, H, 8.60, N, 11.34 Знайдено C, 58.15, H, 8.63, N, 11.60

Стадія (iv) Ефір

Імідат (4.1ммоль) піддавали реакції згідно з загальним методом стадії (iv) з утворенням чистого масла Вихід 82%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 400MHz  $\delta$  1.03, 1.09 (3H, 2xd,  $J=7$  Hz), 1.27-1.30 (3H, m), 1.32-2.00 (8H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.44, 2.82 (3H, 2xd,  $J=14.8$  Hz), 2.54 (1H, m), 4.16-4.22 (2H, m)

MS (CI)  $m/z$  88, 95, 109, 122, 164, 182, 210 ( $\text{MH}^+$  100%)

IR (Плівка)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  2938, 2864, 2234, 1737, 1449, 1418, 1385, 1372, 1345, 1270, 1225, 1186, 1128, 1098, 1029, 1001, 932, 883, 864, 808, 732

Мікроаналіз  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ ,

Виразовано C, 68.67, H, 9.15, N, 6.69

Знайдено C, 68.84, H, 9.13, N, 6.75

Стадія (v) Лактам

Ефір (8.4ммоль) піддавали реакції згідно з загальним методом стадії (v) протягом 24 годин при  $10^\circ\text{C}$ , 50 psi Сире масло очищали колонковою хроматографією (етилацетат), з утворенням твердого продукту білого кольору Вихід 34 % Температура плавлення  $85-90^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 400MHz  $\delta$  0.88-0.91 (3H, dd,  $J=4$ , 6.8Hz), 1.41-1.78 (9H, m), 2.00-2.30 (2H, m), 3.06-3.23 (2H, m), 7.27 (1H, Brs)

MS (CI)  $m/z$  81, 95, 108, 137, 166, 167, 168 (100%  $\text{MH}^+$ ), 169, 182, 196

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  3210, 2920, 2846, 1690, 1491, 1446, 1379, 1298, 1242, 1070

Мікроаналіз  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$ ,

Виразовано C, 71.81, H, 10.24, N, 8.37

Знайдено C, 71.83, H, 10.19, N, 8.27

Стадія (vi) 2-Метил габапентин

Лактам (2.5ммоль) піддавали реакції згідно з загальним методом стадії (vi) з утворенням білої твердої речовини Вихід 42% Температура плавлення  $108-110^\circ\text{C}$   $[\alpha]_D^{20}$  (T= $20.5^\circ\text{C}$ , C=1, MeOH) Два діастереоізомери 3:1

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO} + \text{D}_2\text{O}$ ) 400 MHz  $\delta$  0.79, 0.85 (3H, 2xd,  $J=6.8$ Hz), 1.21-1.65 (9H, m), 2.22, 2.43 (1H,

2xd, J=15Hz), 2.46, 2.49 (1H, 2xd, J=15Hz), 2.83-2.92 (1H, 2xd, J=13.6 Hz), 3.05, 3.15 (1H, 2xd, J=13.6 Hz)

MS (CI) m/z 95, 109, 137, 166, 168 (100% лактам), 169 (MH<sup>+</sup> - HgO), 186 (MH<sup>+</sup>), 196

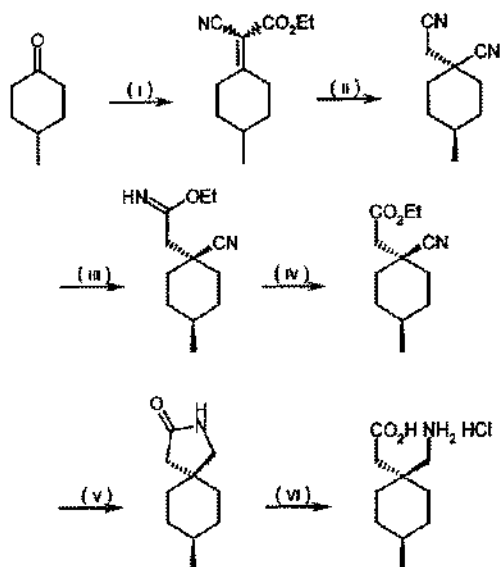
IR (MeOH)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> 3384, 2931, 2861, 1703, 1608, 1508, 1456, 1406, 1232, 1206, 1068, 999

Мікроаналіз C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> 1.3 HCl,

Вираховано C, 51.64, H, 8.79, N, 6.02

Знайдено C, 51.66, H, 8.91, N, 6.16

#### ПРИКЛАД 3



(i) EtO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CN, NH<sub>4</sub>Ac, AcOH, толуол, 120°C,

(ii) а) NaCN, EtOH (95%), H<sub>2</sub>O, 115°C, б) HCl (r),

(iii) EtOH, HCl (r), толуол,

(iv) HCl, H<sub>2</sub>O,

(v) H<sub>2</sub>, EtOH / NH<sub>3</sub>, нікель Ренея, 30-50°C,

(vi) HCl, H<sub>2</sub>O, 140°C

Стадія (i) Ціаноацетат

4-Метилциклогексанон (125 ммоль), етилціаноацетат (124 ммоль), ацетат амонію (124 ммоль) та льодяна оцтова (244 ммоль) піддавали реакції згідно з загальним методом стадії (i) на протязі 8 годин з утворенням чистого масла. Вихід 82 %

Температура кипіння близько 160-190°C, 4 мбар

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz  $\delta$  0.95 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.20-1.31 (2H, m), 1.35 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.80-1.90 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.15 (1H, dt, J=4.8, 13.6 Hz), 2.34 (1H, dt, J=4.8, 13.6 Hz), 3.02 (1H, dd, J=2.4, 14 Hz), 3.84 (1H, dd, J=2.4, 14 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2 Hz)

MS (CI) m/z 114, 134, 151, 162, 179, 180, 207, 208 (100% MH<sup>+</sup>), 209, 236

IR (Плівка)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> 2927, 2225, 1728, 1601, 1456, 1367, 1288, 1242, 1192, 1095, 1028, 959, 857, 779

Мікроаналіз C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>,

Вираховано C, 69.54, H, 8.27, N, 6.76

Знайдено C, 69.39, H, 8.27, N, 6.77

Стадія (ii) Бінтрил

Ціаноацетат (30 ммоль) та NaCN (30 ммоль)

піддавали реакції згідно з загальним методом стадії (ii) з утворенням неочищеного масла. Масло

очищали колонковою хроматографією (3 1, гептан утилацетат) з утворенням чистого масла. Вихід 66 %

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz  $\delta$  0.95 (3H, d, J=5.6 Hz), 1.30-1.40 (3H, m), 1.50 (2H, m), 1.73-1.92 (2H, m), 2.10 (2H, d, J=12.4 Hz), 2.68 (2H, s)

MS (CI) m/z 95, 136, 163 (100% MH<sup>+</sup>), 164, 182

IR (Плівка)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> 3628, 3288, 2932, 2859, 2252, 2238, 1779, 1748, 1721, 1626, 1455, 1423, 1381, 1371, 1332, 1287, 1263, 1194, 1170, 1143, 1109, 1004, 953, 893, 852

Мікроаналіз C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> 0.6 H<sub>2</sub>O,

Вираховано C, 72.74, H, 8.74, N, 16.97

Знайдено C, 72.98, H, 8.61, N, 16.65

Стадія (iii) Імідат

Бінтрил (124 ммоль) піддавали реакції згідно з загальним методом стадії (i) з утворенням білої твердої речовини з незначними домішками. Ніякого очищення не проводилось, і речовину використовували в наступній стадії

Стадія (iv) Ефір

Імідат (47 ммоль) піддавали реакції згідно з загальним методом стадії (iv) з утворенням низькоплавкої твердої речовини. Вихід 75% з розрахунку на бінтрил

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz  $\delta$  0.92-1.01 (3H, m), 1.27-1.31 (3H, m), 1.37 (5H, m), 1.70-1.73 (2H, m), 2.10-2.13 (2H, m), 2.54 (2H, s), 4.21 (2H, q, J=7.2 Hz)

MS (CI) m/z 95, 112, 122, 164, 182 (100% MH<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 210 (MH<sup>+</sup>)

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> 2926, 2856, 2235, 2238, 1735, 1733, 1452, 1373, 1345, 1253, 1191, 1033, 953

Мікроаналіз C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 0.12 H<sub>2</sub>O,

Вираховано C, 68.16, H, 9.17, N, 6.62

Знайдено C, 68.14, H, 8.91, N, 6.77

Стадія (v) Лактам

Ефір (29 ммоль) піддавали реакції згідно з загальним методом стадії (v) з утворенням твердої волоконноподібної речовини білого кольору. Вихід 95%. Температура плавлення 150-152°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 400 MHz  $\delta$  0.85 (3H, d, J=6 Hz), 0.93-1.06 (2H, m), 1.27-1.30 (3H, m), 1.51 (2H, d, J=11.8 Hz), 1.62 (2H, d, J=13.2 Hz), 1.92 (2H, s), 3.02 (2H, s), 7.43 (1H, Brs)

MS (CL) m/z 81, 95, 110, 166, 167, 168, (100% MH<sup>+</sup>), 169, 182, 196

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> 3189, 3093, 2945, 2921, 2864, 1679, 1486, 1447, 1417, 1260

Мікроаналіз C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO 0.15 H<sub>2</sub>O,

Вираховано C, 70.67, H, 10.17, N, 8.24

Знайдено C, 70.69, H, 10.05, N, 7.87

Стадія (vi) 4-Метил габапентин

Лактам (25 ммоль) піддавали реакції згідно з загальним методом стадії (vi) з утворенням гігроскопічної твердої речовини. Вихід 92%. Температура плавлення 146-151°C

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = 0 (T=21°C, C=1, MeOH). Один діастереомер (цис)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 400 MHz  $\delta$  0.88 (3H, d, J=6 Hz), 1.02-1.12 (2H, m), 1.25-1.32 (3H, m), 1.43-1.47 (2H, m), 2.33 (2H, s), 2.99 (2H, s), 8.03 (3H, Brs), 12.33 (1H, Brs)

MS (CI) m/z 81, 95, 109, 166, 167, 168 (100% MH<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O), 169, 182, 186 (MH<sup>+</sup>), 196

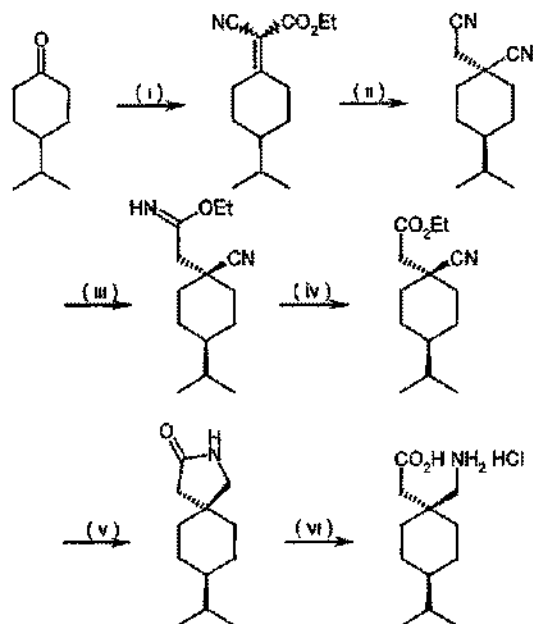
IR (MeOH)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$  3393, 2925, 2862, 1714, 1613, 1514, 1451, 1387, 1251, 1232, 1192, 1151, 1119, 864

Мікроаналіз  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,

Вираховано C, 50.04, H, 9.26, N, 5.84

Знайдено C, 50.04, H, 9.18, N, 5.82

## ПРИКЛАД 4



(i)  $\text{EtO}_2\text{CCH}_2\text{CN}$ ,  $\text{NH}_4\text{Ac}$ ,  $\text{AcOH}$ , толуол,  $120^\circ\text{C}$ ,

(ii) а)  $\text{NaCN}$ ,  $\text{EtOH}$  (95%),  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $115^\circ\text{C}$ , б)  $\text{HCl}$  (r),

(iii)  $\text{EtOH}$ ,  $\text{HCl}$  (r), толуол,

(iv)  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,

(v)  $\text{H}_2$ ,  $\text{EtOH}/\text{NH}_3$ , нікель Ренея  $30-50^\circ\text{C}$ ,

(vi)  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $140^\circ\text{C}$

Цис-4-ізопропіл габапентин

Стадія (i) Ціаноацетат

4-ізопропіл-циклогексанон (57 ммоль), етилацетат (57 ммоль), ацетат амонію (58 ммоль) та льюдьяну оцтову кислоту (11 ммоль) піддавали реакції згідно з загальним методом стадії (i). Дистиляцією Kugetrohg отримували чисте масло. Вихід 83%. Температура кипіння близько  $170-19^\circ\text{C}$ , 4 мбар.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz  $\delta$  0.89 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.20-1.33 (2H, m), 1.35 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.37-1.50 (2H, m), 2.00-2.11 (3H, m), 2.30 (1H, dt,  $J=5, 14$  Hz), 3.10 (1H, m), 3.92 (1H, m), 4.27 (2H, q,  $J=7.2$  Hz).

MS (CI)  $m/z$  163, 179, 190, 207, 208, 235, 236 (100%  $\text{MH}^+$ ), 237, 264.

IR (Плівка)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$  2959, 2871, 2225, 1730, 1603, 1448, 1387, 1368, 1291, 1264, 1239, 1214, 1190, 1140, 1101, 1029, 918, 852, 777.

Мікроаналіз  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ ,

Вираховано C, 71.46, H, 8.99, N, 5.95

Знайдено C, 71.28, H, 8.95, N, 5.90

Стадія (ii) Бінтрил

Ціаноацетат (37 ммоль) та  $\text{NaCN}$  (37 ммоль) піддавали реакції згідно з загальним методом стадії (ii) з утворенням твердої речовини жовтого кольору. Вихід 100%. Температура плавлення  $79-81^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz  $\delta$  0.91 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.00-1.20 (1H, m), 1.3-1.6 (5H, m), 1.85 (2H, d,  $J=12.8$  Hz), 2.14 (2H, d,  $J=12.8$  Hz), 2.70 (2H, m).

MS (CI)  $m/z$  95, 121, 148, 164, 191 (100%  $\text{MH}^+$ ), 192, 209, 210, 219, 231.

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$  2961, 2933, 2868, 2250, 2237, 1468, 1451, 1388, 1370, 1344, 1318, 1266, 1238, 1216, 1146, 1093, 1065, 1035, 998, 968, 934, 909, 738.

Мікроаналіз  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2$ ,

Вираховано C, 75.74, H, 9.53, N, 14.72

Знайдено C, 75.45, H, 9.51, N, 14.64

Стадія (iii) Імідат

Бінтрил (12 ммоль) піддавали реакції згідно з загальним методом стадії (iii) з утворенням білої твердої речовини з незначними домішками. Ніякого очищення не проводилось, і речовину використовували в наступній стадії.

Стадія (iv) Ефір

Імідат (4 ммоль) піддавали реакції згідно з загальним методом стадії (iv) з утворенням низькоплавкої твердої речовини. Вихід 76% з розрахунку на бінтрил.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz  $\delta$  0.89 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 0.91-1.04 (1H, m), 1.29 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.33-1.51 (5H, m), 1.74-1.78 (2H, m), 2.14-2.17 (2H, m), 2.54 (2H, s), 4.17-4.22 (2H, q,  $J=7$  Hz).

MS (CI)  $m/z$  88, 123, 150, 192 ( $\text{MH}^+ - \text{EtOH}$ ), 210 ( $\text{MH}^+ - \text{CO}$ ), 238 (100%  $\text{MH}^+$ ).

IR (Плівка)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$  2955, 2927, 2863, 2235, 1733, 1450, 1369, 1244, 1187, 1033, 933.

Мікроаналіз  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot 0.12 \text{H}_2\text{O}$ ,

Вираховано C, 70.21, H, 9.78, N, 5.85

Знайдено C, 70.18, H, 9.82, N, 6.03

Стадія (v) Лактам

Ефір (2.9 ммоль) піддавали згідно з загальним методом стадії (v) при  $50^\circ\text{C}$ , 50 psi, з утворенням неочищеної твердої речовини. Тверду речовину очищали колонковою хроматографією з утворенням твердої речовини білого кольору. Вихід 38%. Температура плавлення  $130-134^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz  $\delta$  0.85-0.90 (6H, dd,  $J=0.8, 6.8$  Hz), 1.00-1.05 (3H, m), 1.34-1.45 (3H, m), 1.63-1.65 (2H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 2.13 (2H, d,  $J=0.8$  Hz), 3.19 (2H, s), 5.91 (1H, Brs).

MS (CI)  $m/z$  95, 152, 194, 195, 196 (100%  $\text{MH}^+$ ), 197, 210, 224.

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$  3210, 3094, 2931, 2857, 1699, 1493, 1449, 1382, 1322, 1301, 1265, 919, 788.

Мікроаналіз  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}$ ,

Вираховано C, 73.80, H, 10.84, N, 7.77

Знайдено C, 73.83, H, 10.90, N, 7.11

Стадія (vi) 4-ізопропіл габапентин

Лактам (1 ммоль) піддавали реакції згідно з загальним методом стадії (vi) з утворенням порошку білого кольору. Вихід 60%. Температура плавлення  $167-170^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_D = 0$  ( $T=20^\circ\text{C}$ ,  $C=1$ , MeOH). Один діастереомер (цис).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO) 400 MHz  $\delta$  0.84 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 0.90-1.00 (1H, m), 1.00-1.56 (2H, m), 1.23-1.30 (2H, m), 1.38-1.48 (3H, m), 1.66-1.70 (2H, m), 2.32 (2H, s), 2.97 (2H, s), 8.00 (3H, Brs), 12.00 (1H, Brs).

MS (CI)  $m/z$  190, 196 (100% лактам  $\text{H}^+$ ), 214.

(MH<sup>+</sup>)

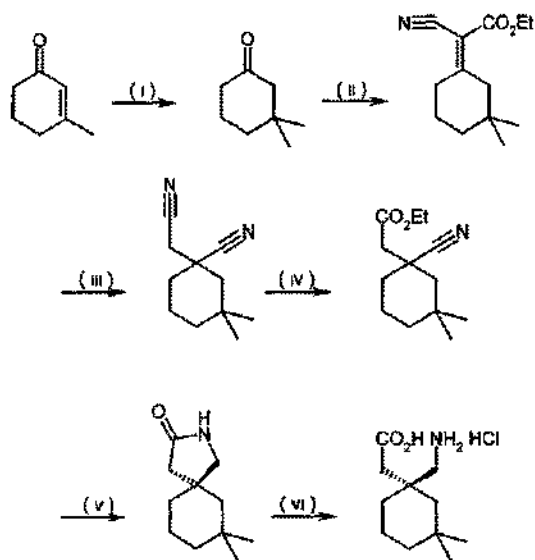
IR (MeOH)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> 3557, 3144, 3027, 2949, 2865, 2354, 1712, 1591, 1507, 1455, 1468, 1409, 1322, 1286, 1246, 1199, 1077, 852

Мікроаналіз C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> 1 12 HCl,

Вираховано C, 56 71, H, 9 57, N, 5 51

Знайдено C, 56 77, H, 9 56, N, 5 51

## ПРИКЛАД 6



(i) CuI, MeLi, NH<sub>4</sub>Cl, NH<sub>3</sub> (92%),

(ii) NCCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, NH<sub>4</sub>OAc, AcOH, толуол (83%),

(iii) NaCN, EtOH, H<sub>2</sub>O (57%),

(iv) HO, EtOH, толуол (93%),

(v) H<sub>2</sub>, нікель Ренея, EtOH, NH<sub>3</sub> (84%),

(vi) HCl, H<sub>2</sub>O (84%)

Стадія (i) 3,3-Диметилциклогексанон

Синтезовано за методом, описаним в Pelletier SW and Mody N V J Org Chem, 41 1069 (1969)

Розчин диметилкупрату літню готували додаванням метиллітію (1 4 M в ефірі, 77 25мл, 2 45моль) до йодиду міді (I) (8 8 г, 0 046моль) в атмосфері аргону Розчин охолоджували до 0°C і по краплинам при перемішуванні додавали 3-метилциклогексен-1-он (5мл, 0 044моль), в результаті чого утворювався осад насиченого жовтого кольору

Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години перед тим, як вилити її в розчин водного аміаку (100мл) та ацетату амонію (близько 5г) Шари розділяли і водний шар промивали діетиловим ефіром (3x50мл) Об'єднані органічні фази промивали насиченим соляним розчином (3x100мл), висушували (MgSO<sub>4</sub>) і розчинник видаляли під вакуумом, отримуючи рідину темно-жовтого кольору

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 0 98 (6H, s, 2xMe), 1 59 (2H, m), 1 88 (2H, m), 2 14 (2H, m), 2 26 (2H, m)

IR (Плівка)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> 2956, 1711 (C = O), 1457, 1388, 1292, 1226, 1076

Стадія (ii) Ціаноацетат

До розчину 3,3-диметилциклогексанону (4г,

0 032моль) в толуолі (25мл) додавали етилціаноацетат (3 37мл, 0 032моль, 1екв), ацетат амонію (0 24г, 0 003моль, 0 1екв) та оцтову кислоту (0 38мл, 0 006моль, 0 2 екв) Розчин жовтого кольору нагрівали зі зворотнім холодильником до кипіння і кип'ятили з насадкою Діна-Старка до тих пір, поки в насадці більше не конденсувалося води Після охолодження новий розчин оранжевого кольору промивали водою (3x2 5мл) і органічний шар висушували (MgSO<sub>4</sub>) Після фільтрації та видалення у вакуумі розчинника утворювався сирий продукт у вигляді рідини насиченого оранжевого кольору Очищення, проведене дистиляцією Kugelrohr, приводило до утворення суміші цис- та транс- продуктів у вигляді рідини блідо-жовтого кольору, температура кипіння 160-170°C, 4 мбар (5 83г, 83%)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 0 96 (6H, s, 2xMe), 0 99 (6H, s, 2xMe), 1 34(6H, m, 2xMe ефіру), 1 49 (4H, m), 1 75 (2H, квітет, J=6 4), 1 82 (2H, квітет, J=6 4), 2 46 (2H, s), 2 60 (2H, t, J=6 4), 2 80 (2H, s), 2 93 (2H, t, J=6 4), 4 27 (4H, m, 2xCH<sub>2</sub> ефіру)

MS (CI) z/e 222 (M<sup>+</sup> = 1, 100%), 221 (5), 206 (4), 194 (6), 176 (5)

IR (Плівка)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> 2958, 2870, 2224 (CN), 1731 (C = O), 1606 (C = C), 1277, 1223

Мікроаналіз C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>C<sub>2</sub>N<sub>2</sub>

Вираховано C, 70 56, H, 8 65, N, 8 32

Знайдено C, 70 35, H, 8 79, N, 6 25

Стадія (iii) Біснїтрїл

До розчину ненасиченого ціаноєфіру (1 26г, 0 006моль) в етанолі (100мл) і воді (4мл) додавали ціанід натрію (0 28г, 0 006моль, 1екв) Розчин жовтуватого кольору нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 8 годин і потім піддавали охолодженню, протягом якого утворювався осад білуватого кольору Суспензію фільтрували під вакуумом і фільтрат підкислювали за допомогою газоподібного HCl до досягнення pH приблизно 2 Потім суміш вдруге фільтрували і розчинник видаляли під вакуумом, одержуючи сирий продукт у вигляді твердої речовини блідо-зеленого кольору Проводили флеш-колонкову хроматографію, і після абсорбції сирого продукту на кремній проводили елювання розчином 0-50% EtOAc в гелтані з утворенням біснїтрїлу у вигляді безбарвної твердої речовини (0 57г, 57%)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400MHz 0 99 (3H, s, Me), 1 13 (1H, td, J=13 2, 4 2 Hz), 1 21 (3H, s, Me), 1 32 (2H, m), 1 54 (1H, m), 1 82 (3H, m), 2 15 (1H, m), 2 65 (2H, s, CH<sub>2</sub>CN)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 19 61, 25 17, 30 79, 31 18, 33 77, 34 79, 35 37, 37 92, 46 26, 115 06, 122 19

MS (CI) z/e 177 (M<sup>+</sup> + 1, 100%), 161 (10), 150 (20), 136(5), 120 (4), 109 (5)

IR (Плівка)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> 2988, 2937, 2869, 2237 (2xCN), 1749, 1456, 1423, 1369, 1202, 1180, 1031, 972

Мікроаналіз C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>

Вираховано C, 74 96, H, 9 15, N, 15 89

Знайдено C, 75 08, H, 9 32, N, 15 80

Стадія (iv) Ціаноєфір

Біснїтрїл (0 50г, 2 84ммоль розчиняли в абсолютному етанолі (20мл) при кімнатній температурі і потім охолоджували до 0°C Толуол (20мл) дода-

вали до розчину і потім реакційну суміш підкисляли шляхом пропускання через неї газоподібного HCl з невеликою швидкістю приблизно протягом 45 хвилин. Колбу потім закривали і залишали при кімнатній температурі на 24 години.

Жовтий розчин розподіляли між етилацетатом і водою, і шари розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом (3x30мл) і об'єднані органічні шари промивали водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію (3x50мл), висолювали (3x50мл), висушували (MgSO<sub>4</sub>) і розчинник видаляли при зменшеному тиску з утворенням рідини блідо-жовтого кольору (0.59г, 93%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz: 0.94 (3H, s, Me), 1.16 (3H, m), 1.21 (3H, s, Me), 1.29 (3H, t, J=7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.50 (1H, m), 1.65 (1H, dt, J=14.4, 7.6), 1.84 (1H, gt, J=13.3, 3.2), 1.96 (1H, dt, J=13.7, 2.2), 2.16 (1H, m), 2.48 (1H, d, J=15.6, C-2H), 2.54 (1H, d, J=15.6, C-2H), 4.20 (2H, q, J=7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz: 14.21, 19.65, 25.42, 31.03, 34.04, 34.14, 36.08, 38.44, 46.14, 46.80, 61.20, 123.67, 169.00.

MS (CI) z/e: 224 (M<sup>+</sup> + 1, 100%), 196 (12), 178 (35), 136 (13), 109 (12).

IR (Плівка) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 2998, 2937, 2889, 2234 (CN), 1738 (C=O), 1457, 1372, 1217, 1181, 1154, 1026.

Мікроаналіз C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>,

Вираховано C, 69.92, H, 9.48, N, 6.27,

Знайдено C, 69.63, H, 9.45, N, 6.15.

Стадія (v) Лактам

Ціаноефір (0.5г, 2.23ммоль) підрували в етальному розчині аміаку (600мл) в присутності нікелю Ренея як каталізатора (приблизно 0.25г) при 50°C і 50 psi протягом 48 годин.

Каталізатор відокремлювали шляхом фільтрації через целіт, а розчинник видаляли в вакуумі, в результаті чого отримували тверду кристалічну речовину зеленуватого кольору.

Проводили флеш-колонкову хроматографію з елюванням розчином етилацетату (від 0% до 100% в гептані), в результаті отримували чистий лактам у вигляді твердої безбарвної речовини (340мг, 84%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz: 0.89 (3H, s, Me), 0.92 (3H, s, Me), 1.25 (2H, m), 1.36 (2H, m), 1.51 (3H, m), 1.68 (1H, s), 2.18 (1H, d, J=16.4, CH<sub>2</sub>NH), 2.24 (1H, d, J=16.4, CH<sub>2</sub>NH), 3.15 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz: 19.16, 29.88, 30.36, 31.28, 36.57, 39.05, 39.61, 44.58, 49.54, 54.79, 177.72.

MS (CI) z/e: 182 (M<sup>+</sup> + 1, 100%), 181 (15), 180 (5), 166 (3).

IR (Плівка) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3203, 3100 (NH), 2914, 2860, 1698 (C=O), 1486, 1374, 1317, 1289, 1257, 1076.

Мікроаналіз C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO,

Вираховано C, 72.88, H, 10.56, N, 7.73,

Знайдено C, 72.38, H, 10.47, N, 7.56.

Стадія (vi) 3,3-Диметилгабапентину гідрохлорид

Лактам (0.3г, 1.66ммоль) розчиняли в суміші HCl (концентрована, 5мл) і води (5мл) і отриманий безбарвний розчин нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 20 годин. Розчин охолоджували

і потім поділяли між водою і дихлорметаном, утворені шари відокремлювали один від одного. Водний шар промивали дихлорметаном (3x20мл) і воду/HCl видаляли роторним випарюванням з утворенням сирого продукту у вигляді твердої речовини майже білого кольору. Розтирання цієї твердої речовини з етилацетатом та фільтрування утвореного продукту дає 3, 3-диметилгабапентину гідрохлоридну сіль у вигляді безбарвної твердої речовини (140г, 42%, 64% від вихідного матеріалу).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 400 MHz: 0.90 (3H, s, Me), 0.92 (3H, s, Me), 1.15-1.49 (8H, m), 2.45 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 2.90 (2H, brq, J=13.5, CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub>), 7.96 (3H, brs, NH<sub>3</sub>), 12.36 (1H, brs, OH).

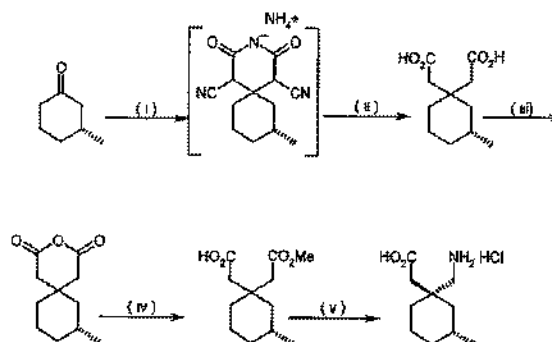
IR (Плівка) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 2930, 1728 (C=O), 1272, 1123.

Мікроаналіз C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>Cl,

Вираховано C, 56.04, H, 9.41, N, 5.94,

Знайдено C, 55.79, H, 9.61, N, 6.23.

#### ПРИКЛАД В



(i) EtO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CN, MeOH, NH<sub>3</sub> (67%),

(ii) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 180°C (79%),

(iii) Ac<sub>2</sub>O, 120°C (82%),

(iv) MeOH, NaOMe (83%),

(v) N<sub>3</sub>P(O)(OPh)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, MeCN, 60°C потім кип'ятіння з HCl, потім кристалізація (13%).

Стадія (i) та (it)

(R)-3-Метилциклогексанон (10.92мл, 89.2ммоль) розчиняли в метанолі (25мл) з етилціаноацетатом (18.96мл, 178ммоль) і охолоджували до 0°C. Пропускали газоподібний аміак через розчин протягом 25 хвилин, після чого розчин закривали і залишали стояти при -20°C. Після 66 годин до суміші додавали діетиловий ефір (100мл) і утворену тверду речовину білого кольору відфільтровували, промивали діетиловим ефіром (2x50мл) і висушували з одержанням 15.71г (67%) твердої білої речовини.

Без подальшого очищення зразок цієї твердої речовини (4.0г, 15.3ммоль) розчиняли у концентрованій H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (40мл) з м'яким нагріванням і залишали стояти на ніч. Потім обережно додавали воду (40мл) і отриману суміш нагрівали до 170°C. Через 5 годин вся тверда речовина розчинялась. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою (200мл) і екстрагували діетиловим ефіром (3x150мл). Ефірні екстракти об'єднували, висушували над сульфатом магнію і розчинник відганяли у вакуумі. Маслоподібний залишок розтирали з гептаном з утворенням осаду, який відфільтровували і висушували, одержуючи 2.57г

(79%) твердої речовини тм'яно-жовтого кольору

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz  $\delta$  0.85-0.94 (2H, m), 0.87 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.15 (1H, m), 1.39-1.61 (3H, m), 1.71 (1H, brd,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 1.87 (2H, m), 2.48 (2H, ABq,  $J=4\text{Hz}$ ), 2.67 (2H, s)

MS (ES)  $z/e$  214 ( $[\text{M}]^+$ , 13%), 213 (100%)

IR (тонка плівка)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  1204, 1290, 1413, 1458, 1702, 2924

Мікроаналіз  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$

Вираховано C, 61.66, H, 8.47,

Знайдено C, 61.67, H, 8.51

Стадія (iii) Ангдрид

Дикислоту (2.5г, 11.68ммоль) нагрівали до кипіння в оцтовому ангдриді (30мл). Після 3 годин розчинник видаляли під вакуумом. Залишок розчиняли в дихлорметані (50мл) і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, висушували ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник видаляли в вакуумі з одержанням 1.83г (82%) масла коричневого кольору

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz  $\delta$  0.84, 0.89 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 0.98 (1H, m), 1.38-1.60 (4H, m), 1.64-1.80 (2H, m), 2.53 (2H, s), 2.74 (2H, s)

MS (APCI+)  $z/e$  197 ( $[\text{M}]^+$ , 100%), 126(32%)

IR (тонка плівка)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  947, 1073, 1181, 1761, 1810, 2925

Мікроаналіз  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$

Вираховано C, 67.32, H, 8.22, Знайдено C, 66.98, H, 8.07

Стадія (iv) Напівефір, цис/транс суміш

Ангдрид (1.865г, 9.5ммоль) розчиняли в сухому метанолі (10мл) з метоксидом натрію (0.5 М в MeOH, 20мл, 10ммоль) і перемішували при кімнатній температурі. Після 3 годин розчинник видаляли під вакуумом і залишок розподіляли між етилацетатом (150мл) та 1N HCl (50мл). Органічну фазу відокремлювали, а водну фазу повторно екстрагували етилацетатом (2x100мл). Органічні екстракти об'єднували, висушували ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник видаляли під вакуумом з утворенням 1.8г (83%) масла блідно-коричневого кольору, яке являло собою суміш 1:1 цис- та транс-ізомерів

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz  $\delta$  0.85-0.93 (2H, m), 0.86 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.17 (1H, m), 1.39-1.62 (3H, m), 1.64-1.80 (3H, m), 2.48 (2H, m), 2.64-2.65 (2H, 2xs один від іншого ізомеру)

MS (ES+)  $z/e$  227 ( $[\text{M}-\text{H}]^+$ , 100%)

IR (тонка плівка)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  1163, 1194, 1440, 1705, 1738, 2926, 3200

Мікроаналіз  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$

Вираховано C, 63.13, H, 8.83,

Знайдено C, 63.29, H, 8.83

Стадія (v) (1-Амінометил-3-метилциклогексил)-оцтова кислота [(1s-(1 $\alpha$ , 3 $\beta$ ))]

Суміш ізомерів напівефіру (515мг, 2.26ммоль) розчиняли в ацетоні (6мл) і охолоджували до  $-10^\circ\text{C}$ . Додавали триетиламін (377мл, 2.7ммоль), після чого додавали хлорформат (259мл, 2.7ммоль). Суміш перемішували при  $-10^\circ\text{C}$  протягом 40 хвилин, після чого додавали розчин азиду натрію (220мг, 3.39ммоль) у воді (1мл) і суміш нагрівали до  $0^\circ\text{C}$ . Через 40 хвилин суміш виливали в холодне льодяну воду (20мл) і екстрагували охолодженим до температури льоду толуолом (3x20мл). Толуольні екстракти об'єднували і висушували над сульфатом магнію при  $0^\circ\text{C}$ . Потім то-

луольний розчин по краплям додавали в колбу, яку попередньо нагрівали до  $180^\circ\text{C}$  в масляній бані при  $180^\circ\text{C}$ . Розчинник видаляли перегонкою. Після закінчення процесу суміш перемішували при  $180^\circ\text{C}$  протягом 20 хвилин, до того часу, поки видалиться увесь розчинник. Потім додавали діоксан (5мл) та концентровану HCl (5мл) і суміш кип'ятили протягом 3 годин. Потім суміш знову охолоджували до кімнатної температури, розводили водою (30мл) і промивали дихлорметаном (2x30мл). Водну фазу збирали і видаляли розчинник під вакуумом з утворенням смоли коричневого кольору, яку розтирали з етилацетатом, одержуючи тверду речовину тм'яно-жовтого кольору. Цю речовину перекристалізовували з суміші метанолу, етилацетату та гептану, одержуючи 35мг (7%) твердої речовини білого кольору

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}$ ) 400 MHz  $\delta$  0.70-0.88 (2H, m), 0.83 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.06-1.17 (1H, m), 1.36-1.69 (6H, m), 2.44 (2H, s), 2.84 (2H, s), 7.92 (4H, brs)

MS (ES+)  $z/e$  186 ( $[\text{M}-\text{HCl}]^+$ , 100%)

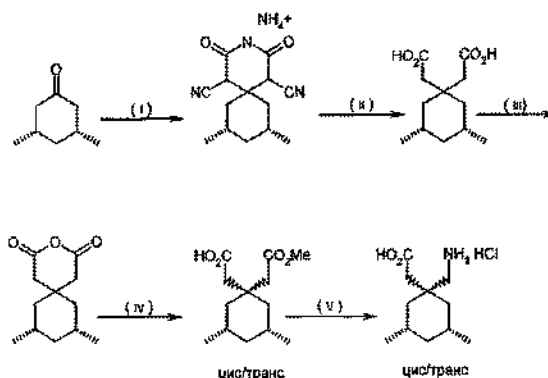
IR (Тонка плівка)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  1211, 1408, 1709, 2925, 3200

Мікроаналіз  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Cl}$  0.25  $\text{H}_2\text{O}$ ,

Вираховано C, 53.09, H, 9.13, N, 6.19, Cl, 15.67

Знайдено C, 53.24, H, 9.26, N, 6.23, Cl, 15.43

#### ПРИКЛАД 7



(i)  $\text{EtO}_2\text{CCH}_2\text{CN}$ , MeOH,  $\text{NH}_3$ ,

(ii)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $180^\circ\text{C}$ ,

(iii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $120^\circ\text{C}$ ,

(iv) MeOH, NaOMe,

(v)  $\text{EtOCOCl}$ ,  $\text{Net}_3$ , потім  $\text{NaN}_3$ , потім нагрівання, потім кип'ятіння з HCl

Цис/транс 3,5-диметилгабапентин

Стадії (i) та (ii) Дикислота

Цис-3,5-диметилциклогексанон (11.24г,

89.2ммоль) розчиняли у метанолі (25мл) та етилціаноацетаті (18.96мл, 178.2ммоль) і охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . Потім пропускали через розчин газоподібний аміак протягом 30 хвилин. Після чого розчин перемішували при  $-20^\circ\text{C}$ . Через 66 годин відфільтровували тверду речовину, промивали її ефіром і висушували з одержанням 18.46г (75%) твердої речовини білого кольору

Без подальшого очищення частину одержаної твердої речовини (6.0г, 21.7ммоль) розчиняли в концентрованій сірчаній кислоті (40мл) з нагріванням і залишали стояти на ніч. Потім обережно додавали воду (40мл) і одержаний розчин нагрівали

до 180°C Через 5 годин суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою (200мл) і екстрагували діетиловим ефіром (3x150мл) Органічні екстракти об'єднували, промивали соляним розчином, висушували (MgSO<sub>4</sub>) і розчинник відганяли у вакуумі Залишок розтирали з гептаном з одержанням твердої речовини, яку перекристалізовували із суміші дихлорметан/гептан з одержанням 3 122г (63%) твердої речовини тм'яно-жовтого кольору

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz δ 0 49 (1H, m), 0 80 (2H, m), 0 87 (6H, d, J=6Hz), 1 55-1 76 (3H, m), 1 85 (2H, br, d, J=13 2Hz), 2 50 (2H, s), 2 67 (2H, s)

MS (ES) z/e 228 ([M]<sup>+</sup>, 14%), 227 ([M-H]<sup>+</sup>, 100%)

IR (тонка плівка) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> 893, 1147, 1208, 1312, 1337, 1407, 1450, 1699, 2846, 2914, 2947, 3100

Мікроаналіз C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>

Вираховано C, 63 13, H, 8 83,

Знайдено C, 63 22, H, 8 95

Стадія (iii) Ангдрид

Дикислоту (3 0г, 13 16ммоль) розчиняли в оцтовому ангдриді (40мл) і нагрівали до кипіння Після 3 годин кип'ятіння, суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли під вакуумом Залишок розчиняли в дихлорметані (150мл) і промивали один раз насиченим водним розчином бікарбонату натрію Органічну фазу відокремлювали, висушували (MgSO<sub>4</sub>) і розчинник відганяли під вакуумом, одержуючи 2 60г (94%) масла коричневого кольору, яке тверділо при сто-  
янні

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz δ 0 53 (1H, m), 0 81-0 96 (2H, m і 6H, d, J=6Hz), 1 43-1 71 (4H, m), 1 76 (1H, m), 2 54 (2H, s), 2 73 (2H, s)

MS (APCI<sup>+</sup>) z/e 211 ([M-H]<sup>+</sup>, 100%)

IR (Тонка плівка) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> 950, 1073, 1183, 1459, 1756, 1767, 1812, 2910, 2952

Мікроаналіз C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>

Вираховано C, 68 55, H, 8 75

Знайдено C, 68 32, H, 8 75

Стадія (iv) Цис/транс напівефір

Розчиняли ангдрид (2 556г, 12 17ммоль) в сухому метанолі (15мл), перемішували у вакуумі і залишок розподіляли між 1N HCl (150мл) і етилацетатом (150мл) Органічну фазу відокремлювали, промивали соляним розчином, висушували (MgSO<sub>4</sub>) і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням жовтого масла Масло очищали флеш-хроматографією (кремній, етилацетат-гептан, 1:1) з одержанням 2 68г (91%) безбарвного масла

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz δ 0 47 (2H, m), 0 82 (4H, m), 0 87 (12H, d, J=6Hz), 1 57-1 80 (10H, m), 2 46 (2H, s, ізомер А), 2 48 (2H, s, ізомер В), 2 63 (2H, s, ізомер В), 2 64 (2H, s, ізомер А), 3 67 (6H, s)

MS (ES) z/e 241 ([M-H]<sup>+</sup>, 100%)

IR (тонка плівка) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> 1163, 1197, 1437, 1459, 1706, 1736, 2913, 2951, 3100

Мікроаналіз C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>

Вираховано C, 64 44, H, 9 15,

Знайдено C, 64 17, H, 9 17

Стадія (v) Цис/транс-3,5-диметилгабапентин

Суміш цис/транс напівефірів (1 09г, 4 5ммоль) розчиняли в ацетоні (15мл) і охолоджували до -10°C Потім додавали триетиламін (попередньо

висушений над літій-алюміній гідридом) (660мл, 4 74ммоль), після чого додавали етилхлорформіат (453мл, 4 764ммоль) Після витримки протягом 40 хвилин при -10°C додавали розчин азиду натрію (337мг, 5 19ммоль) у воді (2 5мл) і суміш нагрівали до 0°C Через 40 хвилин суміш виливали у холодну льодяну воду (30мл) і екстрагували холодним толуолом (3x20мл) Органічні екстракти об'єднували, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і залишали при 0°C Потім толуольний розчин по краплям додавали у колбу, встановлену для дистиляції у масляну баню при 180°C Розчинник видалявся дистиляцією в процесі додавання Після завершення процесу суміш перемішували при 180°C протягом 1 години, після чого через неї обережно пропускали азот для видалення залишків розчинника Потім обережно додавали соляну кислоту (75% від об'єму, 20мл) і одержаний розчин кип'ятили протягом 3 годин Суміш охолоджували до кімнатної температури і залишали при кімнатній температурі на ніч Потім суміш розводили водою (20мл) і екстрагували дихлорметаном (2x15мл) Водну фазу збирали і розчинник видаляли у вакуумі Залишок розтирали з етилацетатом з одержанням 255мг (24%) твердої речовини білого кольору

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>DMSO) 400 MHz δ 0 46 (2H, m), 0 78-0 90 (16H, m), 1 50-1 70 (10H, m),

2 30 (2H, s, ізомер А), 2 44 (2H, s, ізомер В), 2 84 (2H, s, ізомер В), 3 00 (2H, s, ізомер А), 7 91 (6H, brs), 12 40 (2H, brs)

MS (ES+1 z/e 200 ([M-HCl]<sup>+</sup>, 100%)

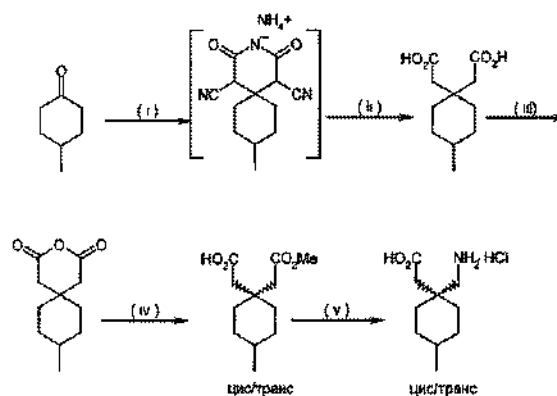
IR (тонка плівка) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> 1201, 1458, 1715, 2949, 3200

Мікроаналіз C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>Cl

Вираховано C, 56 04, H, 9 41, N, 5 94

Знайдено C, 55 75, H, 9 46, N, 5 87

ПРИКЛАД В



(i) EtO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CN, MeOH, NH<sub>3</sub>,

(ii) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 180°C,

(iii) Ac<sub>2</sub>O, 120°C,

(iv) MeOH, NaOMe,

(v) EtOCOCl, Net<sub>3</sub>, потім NaN<sub>3</sub>, потім нагрівання, потім кип'ятіння з HCl

Цис/транс 4-метилгабапентин

Стадія (i) і (ii) Дикислота

4-Метилциклогексанон (5мл, 40 74ммоль) розчиняли у метанолі (15мл) з етилцаноацетатом (8 67мл, 81 48ммоль) і охолоджували до 0°C Пропускали через розчин на протязі 25 хвилин газопо-

дібний аміак, після чого розчин закривали і витримували при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Через 20 годин додавали до суміші діетиловий ефір (100мл) і утворену тверду речовину білого кольору відфільтровували, промивали діетиловим ефіром (2х50мл), і висушували з одержанням 7.51г (70%) твердої речовини білого кольору.

Без подальшого очищення зразок цієї твердої речовини (4.0г, 15.3ммоль) розчиняли в концентрованій  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (40мл) при м'якому нагріванні і залишали стояти на ніч. Потім обережно додавали воду (40) мл і одержану суміш нагрівали до  $170^{\circ}\text{C}$ . Через 3 години вся тверда речовина розчинювалась. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою (150мл) і екстрагували діетиловим ефіром (3х100мл). Ефірні екстракти об'єднували, висушували над сульфатом магнію і розчинник видаляли у вакуумі. Маслоподібний залишок розтирали з гептаном, одержуючи осад, який відфільтровували і висушували, отримуючи 2.3г (73%) твердої речовини темно-жовтого кольору.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6\text{DMSO}$ ) 400MHz  $\delta$  0.87 (3H, d,  $J=6$  Hz), 1.1 (2H, m), 1.27 (3H, m), 1.44 (2H, m), 1.70 (2H, brd,  $J=13$  Hz), 2.34 (2H, s), 2.45 (2H, s).

MS (ES)  $z/e$  214 ( $[\text{M}]^+$ , 13%), 213 ( $[\text{M}-\text{H}]^+$ , 10%).

IR (тонка плівка)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  917, 1183, 1215, 1289, 1349, 1399, 1455, 1704, 2858, 2925, 3100.

Мікроаналіз  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$

Вираховано C, 61.66, H, 8.47

Знайдено C, 61.54, H, 8.47

Стадія (III) Ангдрид

Дикислоту (2.30г, 10.75ммоль) кип'ятили зі зворотнім холодильником в оцтовому ангдриді (30мл). Через 3.5 години розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в дихлорметані (50мл) і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, після чого висушували ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи 2.07г (98%) масла коричневого кольору, яке тверділо при стоянні.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz  $\delta$  0.93 (3H, d,  $J=6$ Hz), 1.07 (2H, m), 1.37 (3H, m), 1.49-1.71 (4H, m), 2.56 (2H, s), 2.72 (2H, s).

MS (APC)  $z/e$  197 ( $[\text{M}]^+$ , 100%).

IR (тонка плівка)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  953, 1064, 1183, 1241, 1455, 1781, 1810, 2924.

Мікроаналіз  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3$

Вираховано C, 67.32, H, 8.22

Знайдено C, 67.41, H, 8.29

Стадія (IV) Цис/транс напівефір

Ангдрид (2.06г, 10.5ммоль) розчиняли у сухому метанолі (40мл) і перемішували з метоксидом натрію (624мг, 11.55ммоль). Через 4 години розчинник відганяли у вакуумі і залишок розподіляли між 1N HCl (150мл) і дихлорметаном (150мл). Органічну фазу відокремлювали, промивали соляним

розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням масла жовтого кольору. Продукт очищали флеш-хроматографією (диоксид кремнію, етилацетат:гептан, 1:1), одержуючи 1.98г (83%) безбарвного масла.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz  $\delta$  0.83-0.92 (2H, m), 0.91 (6H, d,  $J=6$ Hz), 1.14 (4H, m), 1.21-1.42 (4H, m), 1.54 (4H, m), 1.77 (4H, m), 2.49 (2H, s, ізомер А), 2.50 (2H, s, ізомер В), 2.62 (2H, s, ізомер В), 2.64 (2H, s, ізомер А), 3.66 (3H, s, ізомер А), 3.67 (3H, s, ізомер В).

MS (ES)  $z/e$  227 ( $[\text{M}-\text{H}]^+$ , 100%).

IR (тонка плівка)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  1162, 1193, 1434, 1699, 1731, 2922, 32100.

Мікроаналіз  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$

Вираховано C, 63.13, H, 8.83,

Знайдено C, 63.12, H, 8.71

Стадія (V) Цис/транс 4-метилгабентин

Суміш цис/транс напівефірів (1.90г, 8.3ммоль) розчиняли в ацетоні (20мл) і охолоджували до  $-10^{\circ}\text{C}$ . Потім додавали триетиламін (попередньо висушений над літій-алюміній пдридом) (1.21мл, 8.7ммоль), після чого додавали етилхлорформіат (832мкп, 8.7ммоль). Через 50 хвилин витримки при  $-10^{\circ}\text{C}$  додавали розчин азиду натрію (630мг, 9.69ммоль) у воді (5мл) і суміш нагрівали до  $0^{\circ}\text{C}$ . Через 40 хвилин суміш виливали в холодну льодяну воду (50мл) і екстрагували холодним толуолом (3х50мл). Органічні екстракти об'єднували, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і залишали при  $0^{\circ}\text{C}$ . Потім толуольний розчин по краплям додавали у колбу, встановлену для дистиляції у масляну баню при  $180^{\circ}\text{C}$ . Розчинник видалявся дистиляцією в процесі додавання. Після завершення процесу суміш перемішували при  $180^{\circ}\text{C}$  протягом 1 години, після чого через неї обережно пропускали азот для видалення залишків розчинника. Потім обережно додавали соляну кислоту (75% від об'єму, 20мл) і одержаний розчин кип'ятили протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і залишали при кімнатній температурі на ніч. Потім суміш розводили водою (30мл) і екстрагували дихлорметаном (3х30мл). Водну фазу збирали і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали з етилацетатом з одержанням 590мг (32%) твердої речовини білого кольору.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6\text{DMSO}$ ) 400 MHz  $\delta$  0.87 (6H, d,  $J=6$ Hz), 1.07 (4H, m), 1.19-1.40 (6H, m), 1.41-1.58 (6H, m), 1.61 (2H, m), 2.32 (2H, s, ізомер А), 2.44 (2H, s, ізомер В), 2.85 (2H, s, ізомер В), 2.99 (2H, s, ізомер А), 7.96 (6H, brs), 12.36 (2H, brs).

MS (ES+)  $z/e$  186 ( $[\text{M}-\text{HCl}]^+$ , 100%).

IR (тонка плівка)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  1195, 1404, 1457, 1506, 1607, 1712, 2924, 3200.

Мікроаналіз  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Cl}$

Вираховано C, 54.17, H, 9.09, N, 6.32

Знайдено C, 54.13, H, 9.18, N, 6.45

---

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)  
вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна  
(044) 456 – 20 – 90

---

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»  
вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна  
(044) 216 – 32 – 71