

發明專利說明書 200306177

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：9>102235 ※IPC分類：A61K31/399
※申請日期：9>11.30 A61P27/16

壹、發明名稱

(中文) 治療耳鳴之方法

(英文) METHOD OF TREATING TINNITUS

貳、發明人 (共 2 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 大衛 詹姆士 都利

(英文) DAVID JAMES DOOLEY

住居所地址：(中文) 美國密西根州安艾伯市普利毛斯路2800號

(英文) 2800 PLYMOUTH ROAD, ANN ARBOR,
MICHIGAN 48105, USA

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

參、申請人 (共 1 人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 美商華納蘭茂公司

(英文) WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

住居所或營業所地址：(中文) 美國紐及塞州摩理士白蘭市德卜路201號

(英文) 201 TABOR ROAD, MORRIS PLAINS,
NEW JERSEY 07950, USA

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

代表人：(中文) J. 翠佛 盧

(英文) J. TREVOR LUMB

發明人 2

姓名：(中文) 大衛 朱爾根 伍斯卓

(英文) DAVID JUERGEN WUSTROW

住居所地址：(中文) 美國密西根州安艾伯市普利毛斯路2800號

(英文) 2800 PLYMOUTH ROAD, ANN ARBOR,

MICHIGAN 48105, USA

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

捌、聲明事項

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為：_____

☒ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 美國；2002年1月31日；60/353,632

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 美國；2002年1月31日；60/353,632

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

☐ **主張專利法第二十五條之一第一項優先權：**

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ **主張專利法第二十六條微生物：**

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

(1)

玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

技術領域

本發明係關於藉由投藥具有諸如阿法2德他配位體($\alpha 2\delta$ 配位體)活性之化合物而預防或治療耳鳴之方法。此等化合物具有對於鈣離子通道 $\alpha 2\delta$ 次單元之親和性。此等化合物亦已在文獻中被稱為 γ -氨基丁酸(GABA)類似物。

先前技術

耳鳴係一種醫學異常病況，其影響介於百分之10至13之人口。因此，約有三千六百萬名美國人及四千萬名歐洲人皆患有此種異常。耳鳴可被定義為在無顯著外在刺激之情形下，腦中或耳中接收到聲音感覺之情形。其係主觀性質者，且係聽覺信號處理機能不全之表示(包括知覺及心理成份兩者)。

耳鳴可在聽覺途徑中之任何一處引發。持續性擾人耳鳴之發生通常被認為具有心理成分。耳鳴可與任何形式之感覺神經性聽覺損傷有關，特別是聽覺障礙、老化、及接觸噪音。中耳手術、鼓膜成形術、慢性膿性中耳炎及耳硬化皆可造成傳導性之聽覺障礙及耳鳴。

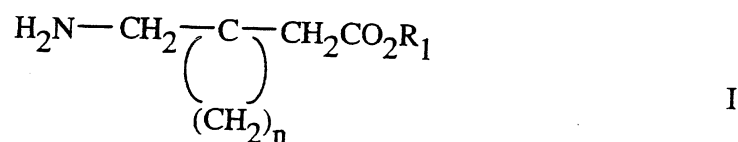
數種 $\alpha 2\delta$ 配位體係既為已知者。加巴噴丁(gabapentin)，一種環狀 $\alpha 2\delta$ 配位體，現已可由市售取得(Neurontin®, Warner-Lambert Company)，且其在臨床大量用於治療癲癇及神經性疼痛。此等環狀 $\alpha 2\delta$ 配位體係述於美國專利第4,024,175號及其分割美國專利第4,087,544號。其他系列之 $\alpha 2\delta$ 配位體述於美國專利第5,563,175號及美國專利第6,316,638號。此等專利於此

全文併入本文作為參考。

發明內容

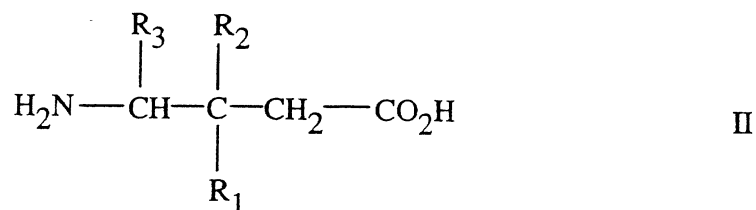
本發明提供一種在哺乳動物病患體內預防或治療耳鳴之方法，其包含投藥治療有效量之 $\alpha 2\delta$ 配位體或其醫藥可接受之鹽。

本發明方法之一較佳具體實例係使用一種 $\alpha 2\delta$ 配位體，其係式 I 之環狀胺基酸化合物



其中 R_1 係氫原子或低碳烷基，且 n 係自 4 至 6 之整數，以及其醫藥可接受之鹽。一特別較佳之具體實例係使用一種式 I 化合物，其中 R_1 係氫原子且 n 係 5，該化合物係 1-(胺甲基)-環己烷乙酸，其一般稱為加巴噴丁 (gabapentin)。其他較佳之 $\alpha 2\delta$ 配位體，或其醫藥可接受之鹽，係式 I 化合物，其中該環係經取代，例如，經烷基取代，諸如，甲基或乙基。典型之此等化合物包括 (1-胺甲基-3-甲基環己基) 乙酸、(1-胺甲基-3-甲基環戊基) 乙酸、及 (1-胺甲基-3,4-二甲基環戊基) 乙酸。

在另一較佳具體實例中，本發明之方法係使用一種式 II 之 $\alpha 2\delta$ 配位體，



或其醫藥可接受之鹽，其中：

R_1 係自1至6個碳原子之直鏈或支鏈未經取代烷基、未經取代之苯基、或自3至6個碳原子之未經取代環烷基；

R_2 係氫原子或甲基；且

R_3 係氫原子、甲基、或羧基。

式II化合物之非鏡像異構物或鏡像異構物皆可用於本發明之方法中。

本發明方法之一特別較佳具體實例係使用一種式II化合物，其中 R_2 及 R_3 皆係氫原子，且 R_1 係 $-(CH_2)_{0-2}-i\ C_4H_9$ ，呈(R)、(S)、或(R,S)異構物。

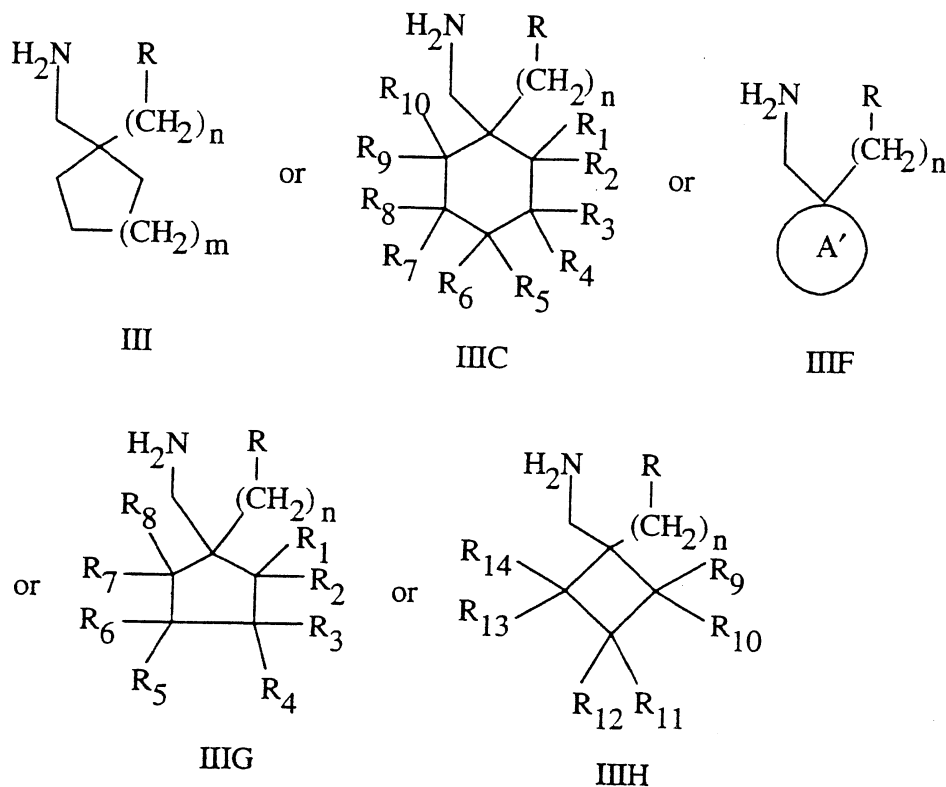
本發明方法之一更佳具體實例係使用一種式II化合物，其係3-胺甲基-5-甲基-己酸，或特別係(S)-3-(胺甲基)-5-甲基己酸，其現今一般稱為前加巴林(pregabalin)。前加巴林(pregabalin)亦稱為「CI-1008」及「S-(+)-3-IBG」。

本發明方法之另一較佳具體實例係使用一種式II化合物，其係3-(1-胺乙基)-5-甲基-庚酸，或3-(1-胺乙基)-5-甲基-己酸。

本發明方法之另一較佳具體實例係使用一種 $\alpha 2 \delta$ 配位體，其係式III、IIIC、IIIF、IIIG、或IIIH之化合物

(4)

發明說明續頁



或其醫藥可接受之鹽，其中：

n係自0至2之整數；

m係自0至2之整數；

R係磺醯胺、

醯胺、

膦酸、

雜環、

磺酸、或

異羧酸；

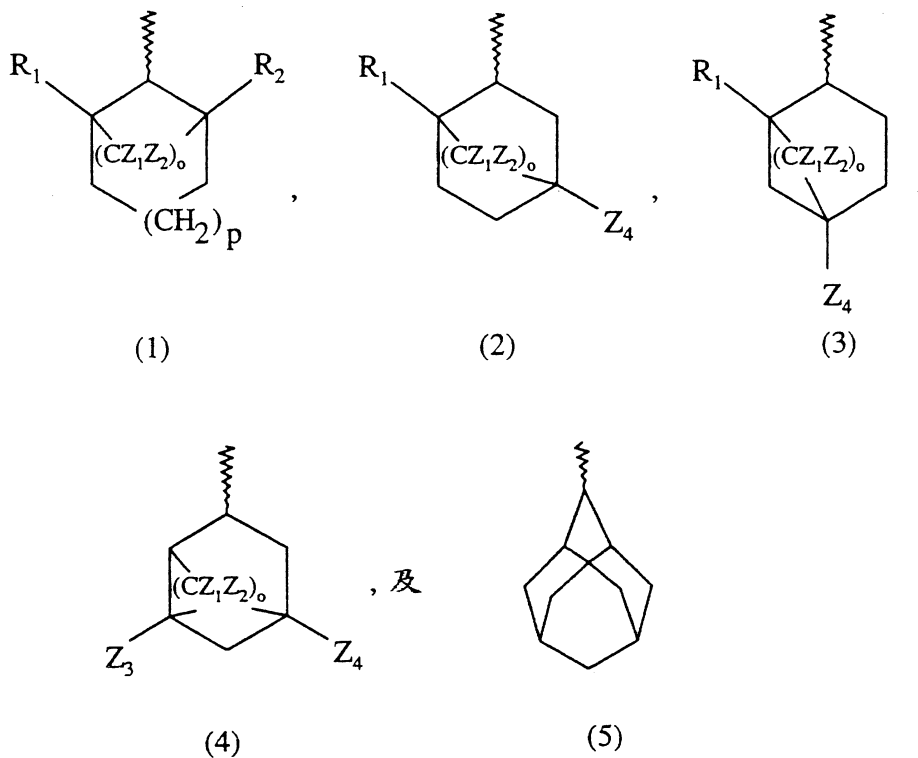
R_1 至 R_{14} 各獨立選自氫原子或是自1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基、未經取代或經取代之苄基或苯基(該等取代基係選自鹵原子、烷基、烷氧基、羥基、羧基、羧烷氧

(5)

發明說明續頁

基、三氟甲基、及硝基)；

A'係一橋連環，其係選自



其中

係連接點：

Z_1 至 Z_4 各獨立選自氫原子及甲基：

o 係自1至4之整數；且

p 係自0至2之整數。

在式I中，當 m 係2且 n 係1時，上述之 R 不可為磺酸 (Suman-Chaulan N., et al., European Journal of Pharmacology, 1993; 244:293-301)。

本發明方法之另一較佳具體實例係使用一種式III、IIIC、IIIF、IIIG、或IIIH之化合物，其係選自：

(1-胺甲基-環己基甲基)-膦酸；

(1R-反式)(1-胺甲基-3-甲基-環己基甲基)-膦酸；

(反式)(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基甲基)-膦酸；

(1R-反式)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基甲基)-膦酸；

(1S-順式)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基甲基)-膦酸；

(1S-反式)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基甲基)-膦酸；

(1R-順式)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基甲基)-膦酸；

(1 α ,3 α ,4 α)(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基甲基)-膦酸；

(1 α ,3 β ,4 β)(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基甲基)-膦酸；

(R)(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基甲基)-膦酸；

(S)(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基甲基)-膦酸；

(1-胺甲基-3,3-二甲基-環丁基甲基)-膦酸；

2-(1-胺甲基-環己基)-N-羥基-乙醯胺；

(1S-反式)2-(1-胺甲基-3-甲基-環己基)-N-羥基-乙醯胺；

(反式)2-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-N-羥基-乙醯胺；

(1S-順式)2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-N-羥基-乙醯胺；

(1R-反式)2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-N-羥基-乙醯胺；

(1R-順式)2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-N-羥基-乙醯胺；

(1S-反式)2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-N-羥基-乙醯胺；

(1 α ,3 α ,4 α)2-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基甲基)-N-羥基-乙醯胺；

(1 α ,3 β ,4 β)2-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基甲基)-N-羥基-乙醯胺；

(S)2-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-N-羥基-乙醯胺；

(R)2-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-N-羥基-乙醯胺；

2-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環丁基)-N-羥基-乙醯胺；

N-[2-(1-胺甲基-環己基)-乙基]-甲磺醯胺；

(1S-順式)N-[2-(1-胺甲基-3-甲基-環己基)-乙基]-甲磺醯胺；

(反式)N-[2-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙基]-甲磺醯胺；

(1S-順式)N-[2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-乙基]-甲磺醯胺；

(1R-反式)N-[2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-乙基]-甲磺醯胺；

(1R-順式)N-[2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-乙基]-甲磺醯胺；

(1S-順式)N-[2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-乙基]-甲磺醯胺；

(1 α ,3 α ,4 α)N-[2-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙基]-甲磺醯胺；

(1 α ,3 β ,4 β)N-[2-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙基]-甲磺醯胺；

(S)N-[2-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-乙基]-甲磺醯胺；

(R)N-[2-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-乙基]-甲磺醯胺；

N-[2-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環丁基)-乙基]-甲磺醯胺；

(1S-順式)3-(1-胺甲基-3-甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4] 喹二唑-5-酮；

(反式)3-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4] 喹二唑-5-酮；

(1S-順式)3-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4] 喹二唑-5-酮；

(1R-反式)3-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4] 喹二唑-5-酮；

(1R-順式)3-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4] 喹二唑-5-酮；

(1S-順式)3-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4] 喹二唑-5-酮；

(1 α ,3 α ,4 α)3-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4] 喹二唑-5-酮；

(1 α ,3 β ,4 β)3-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4] 喹二唑-5-酮；

(S)3-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4] 喹二唑-5-酮；

(R)3-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4] 喹二唑-5-酮；

3-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環丁基甲基)-4H-[1,2,4] 喹二唑-5-酮；

3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4] 喹二唑-5-硫酮；

(1S-順式)3-(1-胺甲基-3-甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮；

(反式)3-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮；

(1S-順式)3-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮；

(1R-反式)3-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮；

(1R-順式)3-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮；

(1S-順式)3-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮；

(1 α ,3 α ,4 α)3-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮；

(1 α ,3 β ,4 β)3-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮；

(S)3-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮；

(R)3-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮；

3-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環丁基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮；

C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環己基]-甲胺；

(1S-順式)C-[3-甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-環己基]-甲

胺；

(反式)C-[3,4-二甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-環戊基]-甲胺；

(1S-順式)C-[3-甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-環戊基]-甲胺；

(1R-反式)C-[3-甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-環戊基]-甲胺；

(1R-順式)C-[3-甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-環戊基]-甲胺；

(1S-順式)C-[3-甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-環戊基]-甲胺；

(1 α ,3 α ,4 α)C-[3,4-二甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-環戊基]-甲胺；

(1 α ,3 β ,4 β)C-[3,4-二甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-環戊基]-甲胺；

(S)C-[3,3-二甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-環戊基]-甲胺；

(R)C-[3,3-二甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-環戊基]-甲胺；

C-[3,3-二甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-環丁基]-甲胺；

N-[2-(1-胺甲基-環己基)-乙基]-C,C,C-三氟-甲磺醯胺；

(1S-順式)N-[2-(1-胺甲基-3-甲基-環己基)-乙基]-C,C,C-三氟-甲磺醯胺；

(反式)N-[2-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙基]-

C,C,C-三氟-甲磺醯胺；

(1R-順式)N-[2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-乙基]-C,C,C-三氟-甲磺醯胺；

(1S-反式)N-[2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-乙基]-C,C,C-三氟-甲磺醯胺；

(1S-順式)N-[2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-乙基]-C,C,C-三氟-甲磺醯胺；

(1R-反式)N-[2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-乙基]-C,C,C-三氟-甲磺醯胺；

(1 α ,3 α ,4 α)N-[2-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙基]-C,C,C-三氟-甲磺醯胺；

(1 α ,3 β ,4 β)N-[2-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙基]-C,C,C-三氟-甲磺醯胺；

(S)N-[2-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-乙基]-C,C,C-三氟-甲磺醯胺；

(R)N-[2-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-乙基]-C,C,C-三氟-甲磺醯胺；

N-[2-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環丁基)-乙基]-C,C,C-三氟-甲磺醯胺；

3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；

(1S-順式)3-(1-胺甲基-3-甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；

(反式)3-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；

(1R-順式)3-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；

(1S-反式)3-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；

(1S-順式)3-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；

(1R-反式)3-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；

(1 α ,3 α ,4 α)3-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；

(1 α ,3 β ,4 β)3-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；

(S)3-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；

(R)3-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；

3-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環丁基甲基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；

C-[1-(2-氧-2,3-二氫-2 λ 4-[1,2,3,5]噁噻二唑-4-基甲基)-環己基]-甲胺；

(1S-順式)C-[3-甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2 λ 4-[1,2,3,5]噁噻二唑-4-基甲基)-環己基]-甲胺；

(反式)C-[3,4-二甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2 λ 4-[1,2,3,5]噁噻二唑-4-基甲基)-環戊基]-甲胺；

(1S-順式)C-[3-甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2λ⁴-[1,2,3,5]呋噻二唑-4-基甲基)-環戊基]-甲胺；

(1R-反式)C-[3-甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2λ⁴-[1,2,3,5]呋噻二唑-4-基甲基)-環戊基]-甲胺；

(1R-順式)C-[3-甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2λ⁴-[1,2,3,5]呋噻二唑-4-基甲基)-環戊基]-甲胺；

(1S-反式)C-[3-甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2λ⁴-[1,2,3,5]呋噻二唑-4-基甲基)-環戊基]-甲胺；

(1α,3α,4α)C-[3,4-二甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2λ⁴-[1,2,3,5]呋噻二唑-4-基甲基)-環戊基]-甲胺；

(1α,3β,4β)C-[3,4-二甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2λ⁴-[1,2,3,5]呋噻二唑-4-基甲基)-環戊基]-甲胺；

(S)C-[3,3-二甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2λ⁴-[1,2,3,5]呋噻二唑-4-基甲基)-環戊基]-甲胺；

(R)C-[3,3-二甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2λ⁴-[1,2,3,5]呋噻二唑-4-基甲基)-環戊基]-甲胺；

C-[3,3-二甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2λ⁴-[1,2,3,5]呋噻二唑-4-基甲基)-環丁基]-甲胺；

(1-胺甲基-環己基)-甲磺醯胺；

(1R-反式)(1-胺甲基-3-甲基-環己基)-甲磺醯胺；

(反式)(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-甲磺醯胺；

(1S-反式)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-甲磺醯胺；

(1R-順式)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-甲磺醯胺；

(1R-反式)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-甲磺醯胺；

(1S-順式)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-甲磺醯胺；
 (1 α ,3 β ,4 β)(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-甲磺醯胺；
 (1 α ,3 α ,4 α)(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-甲磺醯胺；
 (R)(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-甲磺醯胺；
 (S)(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-甲磺醯胺；
 (1-胺甲基-3,3-二甲基-環丁基)-甲磺醯胺；
 (1-胺甲基-環己基)-甲磺酸；
 (1R-反式)(1-胺甲基-3-甲基-環己基)-甲磺酸；
 (反式)(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-甲磺酸；
 (1S-反式)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-甲磺酸；
 (1S-順式)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-甲磺酸；
 (1R-反式)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-甲磺酸；
 (1R-順式)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-甲磺酸；
 (1 α ,3 β ,4 β)(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-甲磺酸；
 (1 α ,3 α ,4 α)(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-甲磺酸；
 (R)(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-甲磺酸；
 (S)(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-甲磺酸；
 (1-胺甲基-3,3-二甲基-環丁基)-甲磺酸；
 (1-胺甲基-環戊基甲基)-膦酸；
 2-(1-胺甲基-環戊基)-N-羥基-乙醯胺；
 N-[2-(1-胺甲基-環戊基)-乙基]-甲磺醯胺；
 3-(1-胺甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]嘔二唑-5-酮；
 3-(1-胺甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]嘔二唑-5-硫酮；
 C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環戊基]-甲胺；

N-[2-(1-胺甲基-環戊基)-乙基]-C,C,C-三氟-甲磺醯胺；
 3-(1-胺甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；
 C-[1-(2-氧-2,3-二氫-2λ⁴-[1,2,3,5]呋噻二唑-4-基甲基)-
 環戊基]-甲胺；
 (1-胺甲基-環戊基)-甲磺醯胺；
 (1-胺甲基-環戊基)-甲磺酸；
 (9-胺甲基-二環[3.3.1]壬-9-基-甲基)-膦酸；
 2-(9-胺甲基-二環[3.3.1]壬-9-基)-N-羥基-乙醯胺；
 N-[2-(9-胺甲基-二環[3.3.1]壬-9-基)-乙基]-甲磺醯胺；
 3-(9-胺甲基-二環[3.3.1]壬-9-基甲基)-4H-[1,2,4]呋二
 唑-5-酮；
 3-(9-胺甲基-二環[3.3.1]壬-9-基甲基)-4H-[1,2,4]呋二
 唑-5-硫酮；
 C-[9-(1H-四唑-5-基甲基)-二環[3.3.1]壬-9-基]-甲胺；
 N-[2-(9-胺甲基-二環[3.3.1]壬-9-基)-乙基]-C,C,C-三氟-
 甲磺醯胺；
 3-(9-胺甲基-二環[3.3.1]壬-9-基甲基)-4H-[1,2,4]噻二
 唑-5-酮；
 C-[9-(2-氧-2,3-二氫-2λ⁴-[1,2,3,5]呋噻二唑-4-基甲基)-
 二環[3.3.1]壬-9-基]-甲胺；
 (9-胺甲基-二環[3.3.1]壬-9-基)-甲磺醯胺；
 (9-胺甲基-二環[3.3.1]壬-9-基)-甲磺酸；
 (2-胺甲基-金剛烷-2-基甲基)-膦酸；
 2-(2-胺甲基-金剛烷-2-基)-N-羥基-乙醯胺；

N-[2-(2-胺甲基-金剛烷-2-基)-乙基]-甲磺醯胺；

3-(2-胺甲基-金剛烷-2-基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮；

3-(2-胺甲基-金剛烷-2-基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮；

C-[2-(1H-四唑-5-基甲基)-金剛烷-2-基]-甲胺；

N-[2-(2-胺甲基-金剛烷-2-基)-乙基]-C,C,C-三氟-甲磺醯胺；

3-(2-胺甲基-金剛烷-2-基甲基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；

C-[2-(2-氧-2,3-二氫-2λ⁴-[1,2,3,5]噁噻二唑-4-基甲基)-金剛烷-2-基]-甲胺；

(2-胺甲基-金剛烷-2-基)-甲磺醯胺；

(2-胺甲基-金剛烷-2-基)-甲磺酸；

(1-胺甲基-環庚基甲基)-膦酸；

2-(1-胺甲基-環庚基)-N-羥基-乙醯胺；

N-[2-(1-胺甲基-環庚基)-乙基]-甲磺醯胺；

3-(2-胺甲基-金剛烷-2-基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮；

N-[2-(1-胺甲基-環庚基)-乙基]-C,C,C-三氟-甲磺醯胺；

C-[1-(2-氧-2,3-二氫-2λ⁴-[1,2,3,5]噁噻二唑-4-基甲基)-環庚基]-甲胺；

(1-胺甲基-環庚基)-甲磺醯胺；及

(1-胺甲基-環庚基)-甲磺酸。

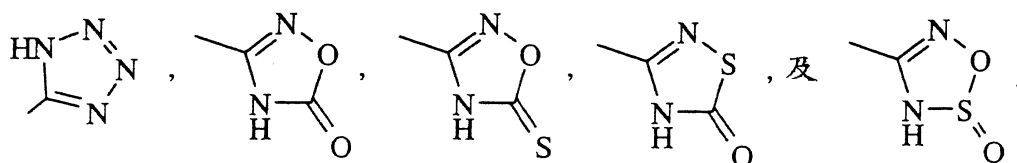
本發明方法之另一較佳具體實例係使用一種式 III、IIIC、IIIF、IIIG、或 IIIH 之化合物，其中較佳之化合物係其中 R 係選自 $\text{-NHSO}_2\text{R}^{15}$ 或 $\text{-SO}_2\text{NHR}^{15}$ 之磺醯胺者，其中 R^{15} 係直鏈或支鏈烷基或是三氟甲基。

本發明方法之另一較佳具體實例係使用一種式 III、IIIC、IIIF、IIIG、或 IIIH 之化合物，其中特別較佳者係 N-[2-(1-胺甲基-環己基)-乙基]-甲磺醯胺。

本發明方法之另一較佳具體實例係使用一種式 III、IIIC、IIIF、IIIG、或 IIIH 之化合物，其中其他較佳之化合物係其中 R 係膦酸 $\text{-PO}_3\text{H}_2$ 者。

本發明方法之另一較佳具體實例係使用一種式 III、IIIC、IIIF、IIIG、或 IIIH 之化合物，其中特別較佳者係 (1-胺甲基-環己基甲基)-膦酸及 (2-胺甲基-4-甲基-戊基)-膦酸。

本發明方法之另一較佳具體實例係使用一種式 III、IIIC、IIIF、IIIG、或 IIIH 之化合物，其中其他較佳之化合物係其中 R 係雜環者，該雜環係選自：



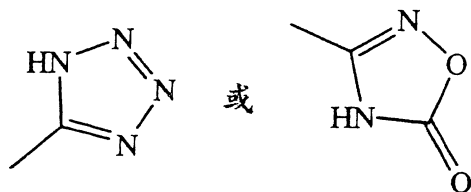
本發明方法之另一較佳具體實例係使用一種式 III、IIIC、IIIF、IIIG、或 IIIH 之化合物，其中特別較佳者係 C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)環己基]-甲胺及 4-甲基-2-(1H-四唑-5-基甲基)-戊胺。

本發明方法之一特別較佳具體實例係使用一種式 III 化合物，其中：

m 係自 0 至 2 之整數；

p 係整數 2；且

R 係



本發明方法又更佳之具體實例係使用一種式 III、IIIC、IIIF、IIIG、或 IIIH 之化合物，其係 3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮，或其醫藥可接受之鹽。

本發明方法又更佳之具體實例係使用一種式 III、IIIC、IIIF、IIIG、或 IIIH 之化合物，其係 3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮鹽酸鹽。

本發明方法亦較佳之具體實例係使用一種式 III、IIIC、IIIF、IIIG、或 IIIH 之化合物，其係 3-(1-胺甲基-環庚基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮，或其醫藥可接受之鹽。

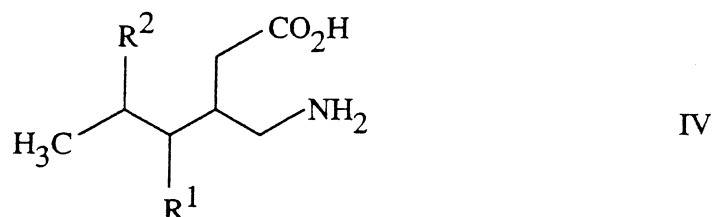
本發明方法亦更佳之具體實例係使用一種式 III、IIIC、IIIF、IIIG、或 IIIH 之化合物，其係 3-(1-胺甲基-環庚基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮鹽酸鹽。

本發明方法亦較佳之具體實例係使用一種式 III、IIIC、IIIF、IIIG、或 IIIH 之化合物，其係 C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)環庚基]-甲胺，或其醫藥可接受之鹽。

本發明方法亦更佳之具體實例係使用一種式 III、IIIC、

IIIF、IIIG、或IIIH之化合物，其係C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)環庚基]-甲胺。

本發明方法之另一較佳具體實例係使用一種 $\alpha 2 \delta$ 配位體，其係式IV之化合物



或其醫藥可接受之鹽，其中：

R¹係氫原子、自1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基、或苯基；

R²係自1至8個碳原子之直鏈或支鏈烷基、

自2至8個碳原子之直鏈或支鏈烯基、

自3至7個碳原子之環烷基、

自1至6個碳原子之烷氧基、

-烷基環烷基、

-烷基烷氧基、

-烷基OH、

-烷基苯基、

-烷基苯氧基、

-苯基或經取代之苯基；且

當R²係甲基時，R¹係自1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基、或苯基。

本發明方法之一較佳具體實例係使用一種式 IV 化合物，其中 R¹係氫原子，且 R²係烷基。

本發明方法之另一較佳具體實例係使用一種式 IV 化合物，其中 R¹係甲基，且 R²係烷基。

本發明方法之又另一較佳具體實例係使用一種式 IV 化合物，其中 R¹係甲基，且 R²係甲基或乙基。

本發明方法之一特別較佳具體實例係使用一種式 IV 化合物，其係選自：

- 3-胺甲基-5-甲基-庚酸；
- 3-胺甲基-5-甲基-辛酸；
- 3-胺甲基-5-甲基-壬酸；
- 3-胺甲基-5-甲基-癸酸；
- 3-胺甲基-5-甲基-十一酸；
- 3-胺甲基-5-甲基-十二酸；
- 3-胺甲基-5-甲基-十三酸；
- 3-胺甲基-5-環丙基-己酸；
- 3-胺甲基-5-環丁基-己酸；
- 3-胺甲基-5-環戊基-己酸；
- 3-胺甲基-5-環己基-己酸；
- 3-胺甲基-5-三氟甲基-己酸；
- 3-胺甲基-5-苯基-己酸；
- 3-胺甲基-5-(2-氯苯基)-己酸；
- 3-胺甲基-5-(3-氯苯基)-己酸；
- 3-胺甲基-5-(4-氯苯基)-己酸；

3-胺甲基-5-(2-甲氧基苯基)-己酸；
3-胺甲基-5-(3-甲氧基苯基)-己酸；
3-胺甲基-5-(4-甲氧基苯基)-己酸；及
3-胺甲基-5-(苯甲基)-己酸。

本發明方法之另一特別較佳具體實例係使用一種式 IV 化合物，其係選自：

(3R,4S)-3-胺甲基-4,5-二甲基-己酸；
3-胺甲基-4,5-二甲基-己酸；
(3R,4S)-3-胺甲基-4,5-二甲基-己酸 MP；
(3S,4S)-3-胺甲基-4,5-二甲基-己酸；
(3R,4R)-3-胺甲基-4,5-二甲基-己酸 MP；
3-胺甲基-4-異丙基-己酸；
3-胺甲基-4-異丙基-庚酸；
3-胺甲基-4-異丙基-辛酸；
3-胺甲基-4-異丙基-壬酸；
3-胺甲基-4-異丙基-癸酸；及
3-胺甲基-4-苯基-5-甲基-己酸。

本發明方法之另一較佳具體實例係使用一種式 IV 化合物，其係選自：

(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲氧基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-乙氧基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-丙氧基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-異丙氧基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-第三丁氧基-己酸；

(3S,5S)-3-胺甲基-5-氟甲氧基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(2-氟-乙氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(3,3,3-三氟-丙氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-苯氧基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(4-氯-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(3-氯-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(2-氯-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(4-氟-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(3-氟-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(2-氟-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(3-甲氧基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(2-甲氧基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(4-硝基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(3-硝基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(2-硝基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-羥基-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-甲氧基-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-乙氧基-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-丙氧基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-異丙氧基-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-第三丁氧基-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-氟甲氧基-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(2-氟-乙氧基)-5-甲基-己酸；

(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(3,3,3-三氟-丙氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-苯氧基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(4-氯-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(3-氯-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(2-氯-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(4-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(3-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(3-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(2-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(3-三氟甲基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(2-三氟甲基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(4-硝基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(3-硝基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(2-硝基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-苄氧基-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-羥基-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-甲氧基-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-乙氧基-5-甲基-庚酸；

(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-丙氧基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-異丙氧基-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-第三丁氧基-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-氟甲氧基-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(2-氟-乙氧基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(3,3,3-三氟-丙氧基)-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-苄氧基-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-苯氧基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(4-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(3-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(4-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(3-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(3-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(3-三氟甲基-苯氧基)-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(2-三氟甲基-苯氧基)-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(4-硝基-苯氧基)-庚酸；

(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(3-硝基-苯氧基)-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(2-硝基-苯氧基)-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-苯基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(4-氯-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(3-氯-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(2-氯-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(3-甲氧基-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(4-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(3-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(2-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-7-苯基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(4-氯-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(3-氯-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(2-氯-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(3-甲氧基-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(4-氟-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(3-氟-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(2-氟-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-辛-7-烯酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-壬-8-烯酸；

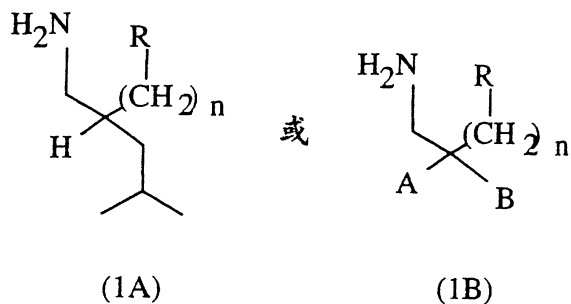
(E)-(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-辛-6-烯酸；
(Z)-(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-辛-6-烯酸；
(Z)-(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-壬-6-烯酸；
(E)-(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-壬-6-烯酸；
(E)-(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-壬-7-烯酸；
(Z)-(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-壬-7-烯酸；
(Z)-(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-癸-7-烯酸；
(E)-(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-十一碳-7-烯酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5,6,6-三甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5,6-二甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-環丙基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-環丁基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-環戊基-己酸；及
(3S,5S)-3-胺甲基-5-環己基-己酸。

本發明方法之又另一更佳具體實例係使用一種式 IV 化合物，其係選自：

(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-壬酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-癸酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-十一酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-十二酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5,9-二甲基-癸酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5,7-二甲基-庚酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-5,8-二甲基-辛酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-6-環丙基-5-甲基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-6-環丁基-5-甲基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-6-環戊基-5-甲基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-6-環己基-5-甲基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-環丙基-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-環丁基-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-環戊基-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-環己基-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-8-環丙基-5-甲基-辛酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-8-環丁基-5-甲基-辛酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-8-環戊基-5-甲基-辛酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-8-環己基-5-甲基-辛酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-氟-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-氟-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-8-氟-5-甲基-辛酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-9-氟-5-甲基-壬酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7,7,7-三氟-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-8,8,8-三氟-5-甲基-辛酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-8-苯基-辛酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-苯基-己酸；及
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-7-苯基-庚酸。

本發明方法之另一較佳具體實例係使用一種 $\alpha 2 \delta$ 配位體，其係式 (1A) 或 (1B) 之化合物



或其醫藥可接受之鹽，其中：

n係自0至2之整數；

R係磺醯胺、

醯胺、

膦酸、

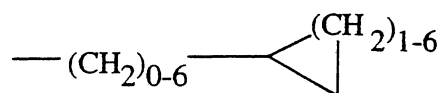
雜環、

磺酸、或

異羧酸；

A係氫原子或甲基；且

B係



自1至11個碳原子之直鏈或支鏈烷基、或

$-(CH_2)_{1-4}-Y-(CH_2)_{0-4}$ -苯基，其中Y係-O-、-S-、 $-NR'_3$ ，其中：

R'_3 係自1至6個碳原子之烷基、自3至8個碳原子之環烷基、

苄基或苯基，其中該苄基或苯基可為未經取代或是經自1至3個取代基取代者，該等取代基各獨立選自烷基、烷氧基、鹵原子、羥基、羧基、羧烷氧基、三氟甲基、及硝基。

一較佳具體實例係使用一種 $\alpha 2 \delta$ 配位體，其係式 (1A) 或 (1B) 之化合物，其中 R 係選自 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 或 $-\text{SO}_2\text{NHR}^{15}$ 之磺醯胺者，其中 R^{15} 係直鏈或支鏈烷基或是三氟甲基。

一特別較佳具體實例係使用一種式 (1A) 或 (1B) 之化合物，其係選自：

4-甲基-2-(1H-四唑-5-基甲基)戊胺；

3-(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮 HCl；

(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-膦酸；

3-(3-胺基-2-環戊基-丙基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮；

3-(3-胺基-2-環戊基-丙基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；

2-環戊基-3-(2-氧-2,3-二氫-2 λ 4-[1,2,3,5]噁噻二唑-4-基)-丙胺；

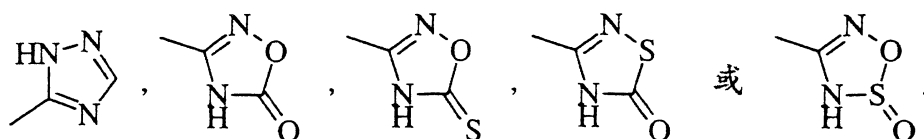
3-(3-胺基-2-環丁基-丙基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮；

3-(3-胺基-2-環丁基-丙基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；及

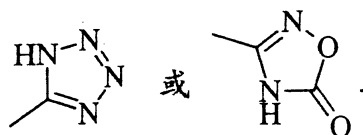
2-環丁基-3-(2-氧-2,3-二氫-2 λ 4-[1,2,3,5]噁噻二唑-4-基)-丙胺。

另一較佳具體實例係使用一種式 (1A) 或 (1B) 之化合物，其中 R 係膦酸 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 。

另一較佳具體實例係使用一種式 (1A) 或 (1B) 之化合物，其中 R 係



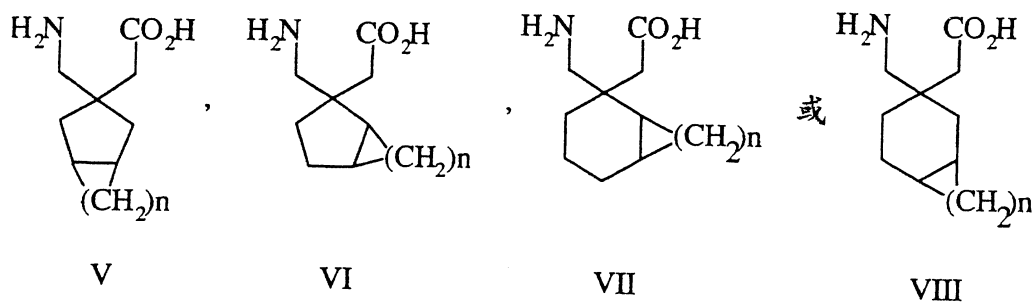
更佳之具體實例係使用一種式 (1A) 或 (1B) 之化合物，其中 R 係



又更佳之具體實例係使用一種式 (1A) 或 (1B) 之化合物，其係 3-(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-4H-[1,3,4] 噁二唑-5-酮，或其醫藥可接受之鹽。

又更佳之具體實例係使用一種式 (1A) 或 (1B) 之化合物，其係 3-(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮鹽酸鹽。

另一本發明之具體實例係使用一種 $\alpha 2 \delta$ 配位體，其係式 V、VI、VII、或 VIII 之化合物



或其醫藥可接受之鹽，其中 n 係自 1 至 4 之整數，在其中具有立體中心時，各中心可獨立係 R 或 S。

一較佳具體實例係使用一種式 V、VI、VII、或 VIII 之化合物，其中 n 係自 2 至 4 之整數。

另一較佳具體實例係使用一種式 V 化合物。

一又更佳之具體實例係使用一種式 V、VI、VII、或 VIII 之

化合物，其係選自：

(1 α ,6 α ,8 β)(2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸；

(2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸；

(2-胺甲基-八氫-并環戊二烯-2-基)-乙酸；

(2-胺甲基-八氫-并環戊二烯-2-基)-乙酸；

(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；及

(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；

(2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸；

另一又更佳之具體實例係使用一種式 V、VI、VII、或 VIII 之化合物，其係選自：

(1 α ,5 β)(3-胺甲基-二環[3.1.0]己-3-基)-乙酸，

(1 α ,5 β)(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸，

(1 α ,5 β)(2-胺甲基-八氫-并環戊二烯-2-基)-乙酸，

(1 α ,6 β)(2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸，

(1 α ,7 β)(2-胺甲基-十氫-萹-2-基)-乙酸，

(1 α ,5 β)(3-胺甲基-二環[3.1.0]己-3-基)-乙酸，

(1 α ,5 β)(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸，

(1 α ,5 β)(2-胺甲基-八氫-并環戊二烯-2-基)-乙酸，

(1 α ,6 β)(2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸，

(1 α ,7 β)(2-胺甲基-十氫-萹-2-基)-乙酸，

(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺甲基-二環[3.1.0]己-3-基)-乙酸，

(1 α ,3 α ,5 α)(2-胺甲基-八氫-并環戊二烯-2-基)-乙酸，

(1 α ,6 α ,8 α)(2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸，

(1 α ,7 α ,9 α)(2-胺甲基-十氫-萹-2-基)-乙酸，

$(1\alpha, 3\beta, 5\alpha)$ (3-胺甲基-二環[3.1.0]己-3-基)-乙酸，
 $(1\alpha, 3\beta, 5\alpha)$ (3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸，
 $(1\alpha, 3\beta, 5\alpha)$ (2-胺甲基-八氫-并環戊二烯-2-基)-乙酸，
 $(1\alpha, 6\alpha, 8\beta)$ (2-胺甲基-八氫-茚-2-基)-乙酸，
 $(1\alpha, 7\alpha, 9\beta)$ (2-胺甲基-十氫-萸-2-基)-乙酸，
 $((1R, 3R, 6R)$ -3-胺甲基-二環[4.1.0]庚-3-基)-乙酸，
 $((1R, 3S, 6R)$ -3-胺甲基-二環[4.1.0]庚-3-基)-乙酸，
 $((1R, 3S, 6S)$ -3-胺甲基-二環[4.1.0]庚-3-基)-乙酸，
 $((1R, 3R, 6S)$ -3-胺甲基-二環[4.1.0]庚-3-基)-乙酸，
 $((1R, 3R, 6S)$ -3-胺甲基-二環[4.2.0]辛-3-基)-乙酸，
 $((1R, 3S, 6S)$ -3-胺甲基-二環[4.2.0]辛-3-基)-乙酸，
 $((1S, 3S, 6R)$ -3-胺甲基-二環[4.2.0]辛-3-基)-乙酸，
 $((1S, 3R, 6R)$ -3-胺甲基-二環[4.2.0]辛-3-基)-乙酸，
 $((3\alpha R, 5R, 7\alpha S)$ -5-胺甲基-八氫-茚-5-基)-乙酸，
 $((3\alpha R, 5S, 7\alpha S)$ -5-胺甲基-八氫-茚-5-基)-乙酸，
 $((3\alpha S, 5S, 7\alpha R)$ -5-胺甲基-八氫-茚-5-基)-乙酸，
 $((3\alpha S, 5R, 7\alpha R)$ -5-胺甲基-八氫-茚-5-基)-乙酸，
 $((2R, 4\alpha S, 8\alpha R)$ -2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸，
 $((2S, 4\alpha S, 8\alpha R)$ -2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸，
 $((2S, 4\alpha R, 8\alpha S)$ -2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸，
 $((2R, 4\alpha R, 8\alpha S)$ -2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸，
 $((2R, 4\alpha S, 9\alpha R)$ -2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸，
 $((2S, 4\alpha S, 9\alpha R)$ -2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸，
 $((2S, 4\alpha R, 9\alpha S)$ -2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸，

((2R,4 α R,9 α S)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸，
 ((1R,3R,6S)-3-胺甲基-二環[4.1.0]庚-3-基)-乙酸，
 ((1R,3S,6S)-3-胺甲基-二環[4.1.0]庚-3-基)-乙酸，
 ((1S,3S,6R)-3-胺甲基-二環[4.1.0]庚-3-基)-乙酸，
 ((1S,3R,6R)-3-胺甲基-二環[4.1.0]庚-3-基)-乙酸，
 ((1R,3R,6R)-3-胺甲基-二環[4.2.0]辛-3-基)-乙酸，
 ((1R,3S,6R)-3-胺甲基-二環[4.2.0]辛-3-基)-乙酸，
 ((1S,3S,6S)-3-胺甲基-二環[4.2.0]辛-3-基)-乙酸，
 ((1S,3R,6S)-3-胺甲基-二環[4.2.0]辛-3-基)-乙酸，
 ((3 α R,5R,7 α R)-5-胺甲基-八氫-茛-5-基)-乙酸，
 ((3 α R,5S,7 α R)-5-胺甲基-八氫-茛-5-基)-乙酸，
 ((3 α S,5S,7 α S)-5-胺甲基-八氫-茛-5-基)-乙酸，
 ((3 α S,5R,7 α S)-5-胺甲基-八氫-茛-5-基)-乙酸，
 ((2R,4 α R,8 α R)-2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸，
 ((2S,4 α S,8 α R)-2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸，
 ((2S,4 α R,8 α S)-2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸，
 ((2R,4 α S,8 α S)-2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸，
 ((2R,4 α R,9 α R)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸，
 ((2S,4 α R,9 α R)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸，
 ((2S,4 α S,9 α S)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸，
 及

((2R,4 α S,9 α S)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸。

一更佳之具體實例係使用一種式 V、VI、VII、或 VIII 之化合物，其係 (1 α ,3 α ,5 α)(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙

酸，或其醫藥可接受之鹽。

一又更佳之具體實例係使用一種式 V、VI、VII、或 VIII 之化合物，其係 $(1\alpha,3\alpha,5\alpha)$ -(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸鹽酸鹽。

本發明之其他較佳具體實例係關於上述治療耳鳴之方法，其中所用之 $\alpha 2\delta$ 配位體係選自下列化合物及其醫藥可接受之鹽：

3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮；

(S,S)-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸；

(R,S)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸；

(S,R)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸；

(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；

(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸，其中該環丁基環相對於該甲胺基團係反式；及

C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環庚基]-甲胺。

此等化合物可如下文或是世界專利申請案 WO 99/21824 (1999年5月6日公開)、世界專利申請案 WO 00/76958 (2000年12月21日公開)、或世界專利申請案 WO 01/28978 (2001年4月26日公開)中所述者而進行製備。此等申請案於此全文併入本文作為參考。

一更佳之具體實例係使用化合物 3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮之鹽酸鹽。

實施方式

可用於本發明方法中之較佳 $\alpha 2\delta$ 配位體係選自式 I 之環狀

胺基酸。此等化合物述於美國專利第 4,024,175 號及其分割美國專利第 4,087,544 號，該兩案於此皆併入本文作為參考。

另一較佳之方法係使用式 II 之 $\alpha 2\delta$ 配位體，而此等化合物述於美國專利第 5,563,175 號，該案於此併入本文作為參考。

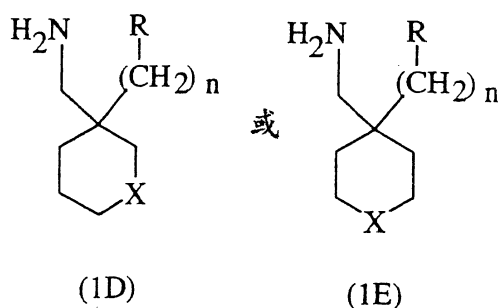
另一較佳之方法係使用式 III、IIIC、IIIF、IIIG、或 IIHH 之 $\alpha 2\delta$ 配位體，而此等化合物述於 PCT 國際申請公開案 WO 99/31075，該案於此併入本文作為參考。

另一較佳之方法係使用式 IV 之 $\alpha 2\delta$ 配位體，其述於 PCT 國際申請公開案 WO 00/76958，該案於此併入本文作為參考。

其他可用於本發明方法中之較佳 $\alpha 2\delta$ 配位體係式 (1A) 或 (1B) 之化合物，其述於 PCT 國際申請公開案 WO 99/31074，該案於此併入本文作為參考。

PCT 國際申請公開案 WO 01/28978 (其於此併入本文作為參考) 述及其他可用於本發明方法中之較佳 $\alpha 2\delta$ 配位體，其係式 V、VI、VII、或 VIII 之化合物。

其他可用於本發明方法中之較佳 $\alpha 2\delta$ 配位體述於 PCT 國際申請公開案 WO 99/31057，該案於此併入本文作為參考。此等 $\alpha 2\delta$ 配位體係式 (1D) 及 (1E) 之化合物



或其醫藥可接受之鹽，其中：

n係自0至2之整數；

R係磺醯胺、

醯胺、

膦酸、

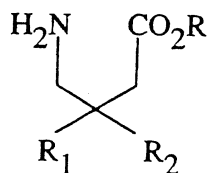
雜環、

磺酸、或

異羧酸；且

X係-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、或NR'₁（其中R'₁係氫原子、自1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基、苄基）、-C(O)R'₂（其中R'₂係自1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基、苄基、或苯基）、或-C(O)₂R'₃（其中R'₃係自1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基、或苄基），其中該等苄基或苯基可為未經取代或是經自1至3個取代基取代者，該等取代基係選自鹵原子、三氟甲基、及硝基。

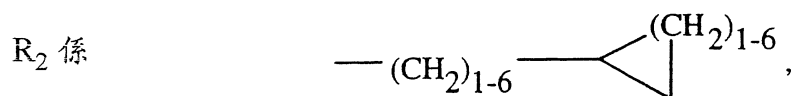
其他可用於本發明方法中之較佳α2δ配位體述於PCT國際申請公開案WO 98/17627，該案於此併入本文作為參考。此一具體實例係使用一種α2δ配位體，其係下式之化合物



或其醫藥可接受之鹽，其中：

R 係氫原子或低碳烷基；

R₁ 係氫原子或低碳烷基；



自 7 至 11 個碳原子之直鏈或支鏈烷基、或

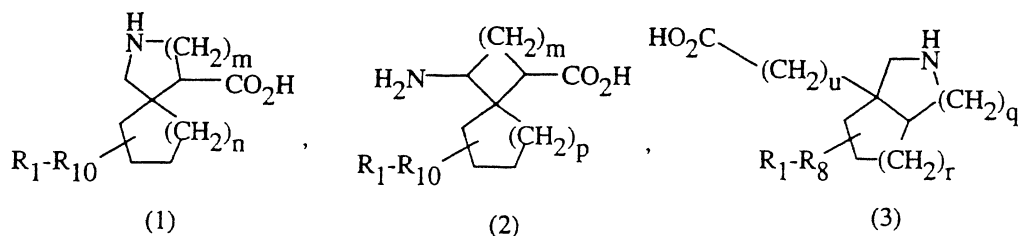
$\text{---}(\text{CH}_2)_{(1-4)}\text{---X---}(\text{CH}_2)_{(0-4)}\text{---}$ 苯基，其中

X 係 ---O--- 、 ---S--- 、 $\text{---NR}'_3$ ，其中

R'₃ 係自 1 至 6 個碳原子之烷基、自 3 至 8 個碳原子之環烷基、苄基或苯基；

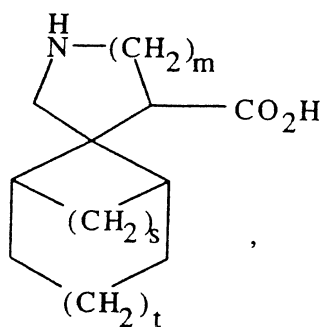
其中該苯基及苄基可為未經取代或是經自 1 至 3 個取代基取代者，該等取代基各獨立選自烷基、烷氧基、鹵原子、羥基、羧基、羧烷氧基、三氟甲基、及硝基。

其他可用於本發明方法中之較佳 $\alpha 2 \delta$ 配位體述於 PCT 國際申請公開案 WO 99/61424，該案於此併入本文作為參考。此一本發明方法之具體實例係使用一種 $\alpha 2 \delta$ 配位體，其係式 (1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、或 (8) 之化合物

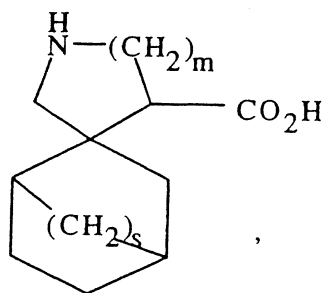


(38)

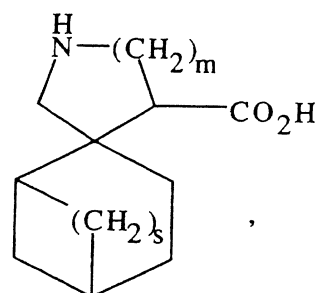
發明說明續頁



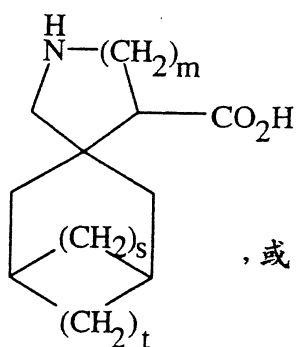
(4)



(5)

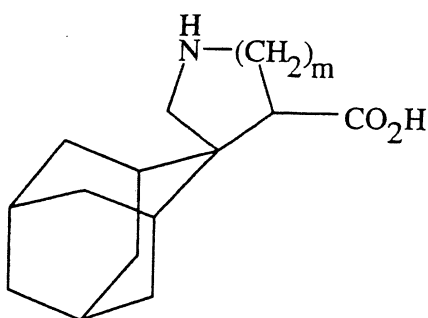


(6)



(7)

, 或



(8)

或其醫藥可接受之鹽或前藥，其中：

R_1 至 R_{10} 各獨立選自氫原子或是自1至6個碳原子之直鏈或支

鏈烷基、苄基、或苯基；

m 係自0至3之整數；

n 係自1至2之整數；

o 係自0至3之整數；

p 係自1至2之整數；

q 係自0至2之整數；

r 係自1至2之整數；

s 係自1至3之整數；

t 係自0至2之整數；且

u 係自0至1之整數。

上文參照之所有美國專利案及WO公開案皆於此併入本文作為參考。

辭彙係如下文所定義，或如其在說明書中之其他敘述定義。

應明瞭者，辭彙「用」、「使用」、及「利用」以及其衍生辭彙，在敘述本發明具體實例時係可交互運用者。

辭彙「低碳烷基」意謂具有自1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基基團或基，且其包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正己基、及其類似者。

辭彙「烷基」係自1至8個碳原子之直鏈或支鏈基團(除非另外指明)，其包括，但不限於，甲基、乙基、丙基、正丙基、異丙基、丁基、2-丁基、第三丁基、及辛基。烷基可為未經取代者，或是經羥基或自1至3個氟原子取代者。較佳之基團係甲基及乙基。

辭彙「烯基」係自2至8個碳原子之直鏈或支鏈基團，含有1或2或3個雙鍵，其包括，但不限於，乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、丙烯-3-基、1-己烯-3-基、及庚-1,3-二烯-7-基。烯基可為未經取代者，或是經自1至3個氟原子取代者。

辭彙「環烷基」意謂自3至7個碳原子之環狀基團，其包括，但不限於，環丙基、環丁基、及環庚基。

苄基及苯基可為未經取代或是經自1至3個取代基取代者，該等取代基各獨立選自鹵原子(特別係氟)、烷氧基、

烷基、及 NH_2 。

鹵原子包括氟、氯、溴、及碘。

辭彙「烷氧基」意謂基團 $-\text{O}-$ 烷基，其中烷基係如上文所定義。

用於定義式 (1A)、(1B)、III、IIIC、IIIF、IIIG、及 IIH 化合物之辭彙則述於下文。

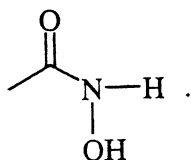
磺醯胺係式 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{15}$ 或 $-\text{SO}_2\text{NHR}^{15}$ 者，其中 R^{15} 係自 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基或是三氟甲基。

醯胺係式 $-\text{NHCOR}^{12}$ 之化合物，其中 R^{12} 係自 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基、苄基、及苯基。

膦酸係 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 。

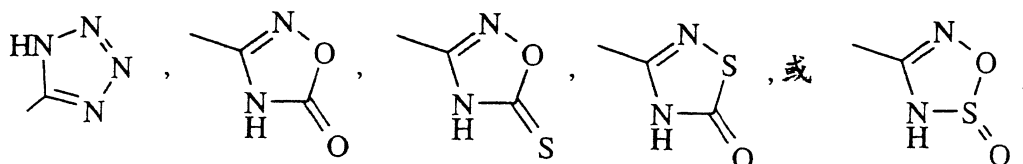
磺酸係 $-\text{SO}_3\text{H}$ 。

脲酸係



雜環係自 1 至 2 個環之基團，具有自 1 至 6 個雜原子，選自氧、氮、及硫。

較佳之雜環係



辭彙烷基係自 1 至 11 個碳原子之直鏈或支鏈基團，其包括，但不限於，甲基、乙基、丙基、正丙基、異丙基、丁基、2-丁基、第三丁基、戊基、己基、及正己基、庚基、

辛基、壬基、癸基、及十一烷基，除非另外指明。

環烷基係自3至8個碳原子者，且其係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、及環辛基，除非另外指明。

苄基及苯基可為未經取代或是經自1至3個取代基取代者，該等取代基係選自羥基、羧基、羧烷氧基、鹵原子、 CF_3 、硝基、烷基、及烷氧基。較佳者係鹵原子。

烷氧基係如上文烷基所定義。

鹵原子係氟、氯、及溴，且較佳者係氟及氯。

羧烷氧基係 $-\text{COO}$ 烷基，其中烷基係如上文所定義。較佳者係羧甲氧基及羧乙氧基。

$\alpha 2 \delta$ 次單元之結合度可使用放射配位體結合分析，以 $[3\text{H}]$ 加巴噴丁(gabapentin)及衍生自豬腦組織之 $\alpha 2 \delta$ 次單元，如 N. S. Gee et al., J. Biol. Chem., 1996, 271:5879-5776所述進行測定。

化合物治療耳鳴之能力可使用 Carol A. Baucer 於「使用心理學動物模型評估耳鳴及可能性耳鳴療劑 (Assessing Tinnitus and Prospective Tinnitus Therapeutics Using a Psychological Animal Model)」(Journal of the Association for Research in Otolaryngology, 2/1:054-064 (2001))中所述之方法進行評估。

實施本發明方法所需者僅係投藥治療有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配位體或其醫藥可接受之鹽以治療耳鳴。此一耳鳴治療與頭藥量一般係自約1至約300毫克／公斤對象體重。對於正常體重成體對象之一般性劑量係自約10至約5000毫克／天。在臨床環境中，控管機構(諸如，美國之食品及藥物管理局(Food and Drug Administration, "FDA"))可能會要求特定之治療有效

量。

在判定何者可構成一 $\alpha 2\delta$ 配位體或其醫藥可接受之鹽在根據本發明方法治療耳鳴時之有效量或治療有效量時，醫師或獸醫一般會考慮諸多因子：該醫師或獸醫之經驗、既精工開支臨床研究、該對象（亦即，哺乳動物）之年齡、性別、體重、及一般狀態、以及該欲治療疾病、異常、或病症之類型及程度、以及該對象所使用之其他藥物（如有此種情形）。因此，其所投藥之劑量可落於上述之範圍或濃度之中，或是可於該範圍之外變化，亦即，高於或低於該範圍，該等範圍取決於個體對象之需求、欲治療病症之嚴重性、以及所用之特定療劑調配物。特定狀況下適當劑量之判定係屬於醫學或獸醫技藝之技術範圍。一般而言，治療可由使用低於一特定對象最佳劑量之較小劑量 $\alpha 2\delta$ 配位體而開始進行。之後，可以少量增量之方式增加劑量，直到取得該狀況下最佳作用為止。就便利而言，如有需要，可將總每日劑量細分為數個部分，並在一天之中逐份投藥。

$\alpha 2\delta$ 配位體或其醫藥可接受鹽之醫藥組合物係藉著以劑量單元之形式調配活性化合物及醫藥載體而製備。劑量單元形式之部分實例包括錠劑、膠囊、丸劑、粉末、水性及分水性口服溶液及懸浮液、以及腸外溶液，其可包裝於含有一或多數劑量單元、並可次分為個別劑量之容器中。

適當醫藥載體（包括醫藥稀釋劑）之部分實例包括明膠膠囊；糖，諸如乳糖及蔗糖；澱粉，諸如，玉米澱粉及馬鈴

薯澱粉；纖維素衍生物，諸如，羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素、甲基纖維素、及纖維素乙酸鹽鄰苯二甲酸鹽；明膠；滑石；硬脂酸；硬脂酸鎂；植物油，諸如，花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油、以及可可油；丙二醇、甘油；山梨糖醇；聚乙二醇；水；瓊脂；藻酸；等張鹽及磷酸緩衝鹽水；以及其他一般用於醫藥調配物中之相容物質。

用於本發明之組合物可含有其他組成份，諸如，著色劑、加味劑、及／或防腐劑。此等物質，如存在時，一般係以相對少量使用。如需要時，該等組合物亦可含有其他一般用於治療耳鳴之療劑。同時，如需要時，該等組合物亦可含有其他一般用於治療次級症狀之療劑，諸如，舉例而言，憂鬱症或焦慮，其可能會或不會伴隨耳鳴產生。舉例而言，該等組合物可含有阿斯匹靈、萘普生(naprosyn)、或類似之抗炎性鎮痛劑。

活性成分在上述組合物中之百分比可有廣泛範圍之不同，但就實用目的而言，其較佳係以固體組合物中至少10%及初級液體組合物中至少2%之濃度存在。最適意之組合物係其中存在極高部分活性成分者，例如，高達約95%者。

$\alpha 2 \delta$ 配位體或其醫藥可接受鹽之較佳投藥途徑係口服或經腸外途徑。舉例而言，有用之靜脈內劑量係介於5及50毫克，而有用之口服劑量則係介於20及800毫克。該劑量係包含在治療可造成耳鳴之疾病(諸如，骨關節炎)時所用之劑

量範圍之內，或者可由醫師根據病患之需求判定。

$\alpha 2 \delta$ 配位體或其醫藥可接受之鹽可以任何形式進行投藥。較佳者，投藥係以單元劑形進行。可用於本發明之 $\alpha 2 \delta$ 配位體或其醫藥可接受鹽之單元劑形亦可包含其他化合物，其係可用於治療會造成耳鳴之疾病者。

在本發明中，使用式 I、II、III、IIIC、IIIF、IIIG、IIIH、IV、(1A)、(1B)、V、VI、VII、或 VIII 之化合物、或其醫藥可接受之鹽(包括，加巴噴丁(gabapentin)、前加巴林(pregabalin)、3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮鹽酸鹽、3-(1-胺甲基-環庚基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮鹽酸鹽、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環庚基]-甲胺、3-(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮鹽酸鹽、(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸鹽酸鹽、或(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸)之優點，包括該等化合物之相對無毒性質、製備之簡易性、此等化合物具有良好耐受性之事實、以及該等藥物 IV 及口服投藥之簡易性。同時，一般而言，該等藥物並不會在體內代謝。

本發明之方法可用於人類及獸醫醫學，以治療或預防哺乳動物之耳鳴。哺乳動物包括人類、貓、狗、馬、牛、豬、及羊。

用於本發明方法中之部分化合物可進一步形成醫藥可接受之鹽，其包括，但不限於，酸加成鹽及／或鹼鹽。酸加成鹽係由鹼性化合物形成，而鹼加成鹽則係由酸性化合物形成。所有此等形式皆屬於可用於本發明方法中化合物之

範圍。

可用於本發明方法中之鹼性化合物醫藥可接受性酸加成鹽包括衍生自無機酸之非毒性鹽，諸如，鹽酸、硝酸、磷酸、硫酸、氫溴酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸、及其類似者，以及衍生自有機酸之非毒性鹽，諸如，脂族單及二羧酸、苯基取代性鏈烷酸、羥基鏈烷酸、鏈烷雙酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸等。此等鹽因此包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、一氫磷酸鹽、二氫磷酸鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸、富馬酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、及其類似者。亦可預期胺基酸之鹽，諸如，精胺酸鹽及其類似者，以及葡萄糖酸鹽、半乳糖醛酸鹽(參見，例如，Berge S.M. et al., "醫藥鹽 (Pharmaceutical Salts)," J. of Pharma. Sci., 1977; 66:1)。

可用於本發明方法中之鹼性化合物醫藥可接受性酸加成鹽係藉著使該化合物之自由鹼形式與足夠量之目標酸接觸，以習知方法產生無毒性鹽而製備。該化合物之自由鹼形式可藉著使如此形成之酸加成鹽與鹼接觸，再以習知方法分離該自由鹼形式而再次產生。根據本發明方法所製備之化合物自由鹼形式與其對應之酸加成鹽形式有部分物理

特性之差異，諸如，溶解性、晶體結構、吸濕性、及其類似者，但在其他方面，就本發明之目的而言，該等化合物之自由鹼形式相當於其對應之酸加成鹽形式。

可用於本發明方法中之酸性化合物醫藥可接受性鹼加成鹽可藉著使該化合物之自由酸形式接觸無毒性之金屬陽離子(諸如，鹼或鹼土金屬陽離子)、或胺(特別係有機胺)而進行製備。適當金屬陽離子之實例包括鈉陽離子(Na^+)、鉀陽離子(K^+)、鎂陽離子(Mg^{2+})、鈣陽離子(Ca^{2+})、及其類似者。適當胺之實例包括N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、二環己胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺、及普魯卡因(參見，例如，Berge，上述文獻，1977)。

可用於本發明方法中之酸性化合物醫藥可接受性鹼加成鹽可藉著使該化合物之自由酸形式與足夠量之目標鹼接觸，以習知方法產生鹽而製備。該化合物之自由酸形式可藉著使如此形成之鹼加成鹽與酸接觸，再以習知方法分離該自由酸形式而再次產生。可用於本發明方法中之該等化合物自由酸形式與其對應之鹽形式有部分物理特性之差異，諸如，溶解性、晶體結構、吸濕性、及其類似者，但在其他方面，就本發明之目的而言，該等鹽形式相當於其對應之自由鹼形式。

部分可用於本發明方法中之化合物可以非溶劑化物形式及溶劑化物形式存在，包括，水合物形式。一般而言，該等溶劑化物形式，包括水合物形式，係相當於其非溶劑化物形式，且其亦涵括於本發明之範圍之內。

部分可用於本發明方法中之化合物具有一或多個掌性中心，且各中心可以 R 或 S 組態之形式存在。本發明之方法可使用一 $\alpha 2 \delta$ 配位體或其醫藥可接受鹽之任何非鏡像異構、鏡像異構、或差向異構形式，以及其混合物。

此外，部分可用於本發明方法中之化合物可以幾何異構物之形式存在，諸如烯基之 entgegen (E) 及 zusammen (Z) 異構物。本發明之方法可使用一 $\alpha 2 \delta$ 配位體或其醫藥可接受鹽之任何順式 (cis)、反式 (trans)、順向式 (syn)、反向式 (anti)、E 型 (entgegen)(E)、或 Z 型 (zusammen)(Z) 異構物，以及其混合物。

部分可用於本發明方法中之化合物可以一或兩種互變異構形式存在。化合物之互變異構形式可互相變換，例如，經由烯醇化作用／去烯醇化作用及其類似者。本發明之方法可使用一 $\alpha 2 \delta$ 配位體或其醫藥可接受鹽之任何互變異構形式，以及其混合物。

用於合成可用於本發明方法中之 $\alpha 2 \delta$ 配位體或其醫藥可接受鹽之中間化合物，以及其醫藥可接受之鹽，可由一般熟習有機化學技藝者，改造各種有機化學技藝中所熟知之合成流程而進行製備。此等合成流程可見於文獻，例如，其中部分包括 Reagents for Organic Synthesis, Fieser and Fieser, John Wiley & Sons, Inc, New York, 2000；Comprehensive Organic Transformations, Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc, New York, 1989；叢書 Compendium of Organic Synthetic Chemistry, 4th ed., Jerry March, Wiley-Interscience, New York, 1992；或 Handbook of Heterocyclic Chemistry, Alan R. Katritzky, Pergamon Press Ltd, London, 1985。或者，熟習技藝者可藉由搜尋廣泛可得之資料庫，

例如，可由 Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio 或 MDL Information Systems GmbH (原 Beilstein Information Systems GmbH), Frankfurt, Germany 取得者，發現化學文獻中可用於製備該等中間化合物之方法。

可用於本發明方法中化合物之製備可使用可自商業來源購得之起始物質、試劑、溶劑、及催化劑，或者，其可藉由改造上述文獻或資源中之流程而輕易製備。可用於製備本發明化合物之起始物質、試劑、溶劑、及催化劑之商業來源包括，例如，Aldrich Chemical Company 以及 Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, Missouri 之其他子公司、BACHEM, BACHEM A.G., Switzerland、或 Lancaster Synthesis Ltd, United Kingdom。

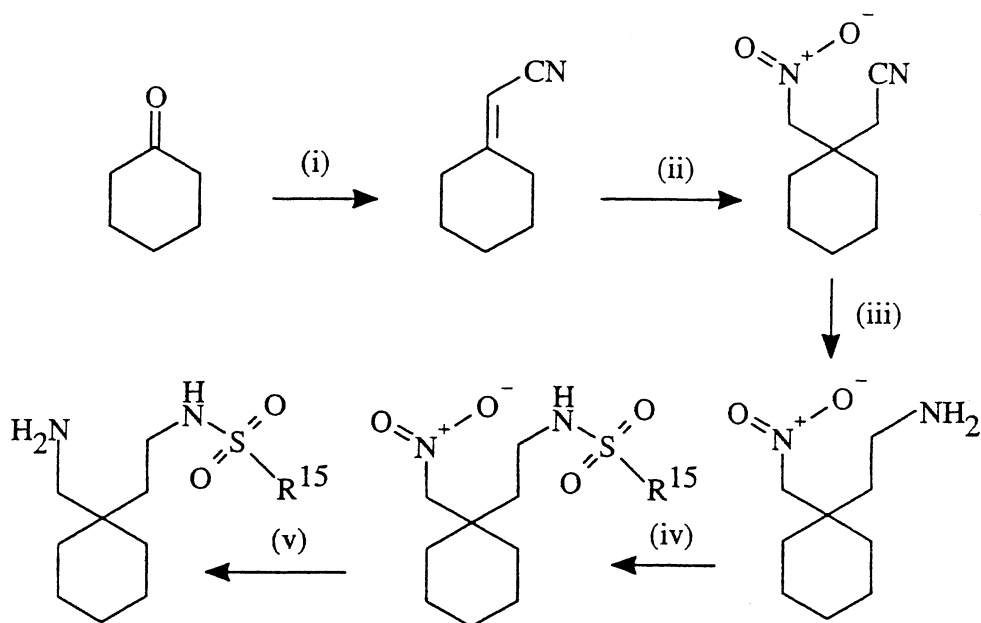
部分可用於本發明方法中化合物之合成可使用含有反應官能基之起始物質、中間化合物、或反應產物。在化學反應之過程中，可使用保護基保護反應官能基，該等保護基可使該反應基於所用之反應條件下成為實質上鈍性者。可於進行需要該保護基之反應步驟前，將保護基引至該起始物質上。一旦不再需要該保護基時，即可移除該保護基。在合成 $\alpha 2 \delta$ 配位體或其醫藥可接受鹽之過程中引入保護基，並在之後將其除去之技術係充分屬於技藝中之一般技術範圍。引入其除去保護基之流程係已知者，且可參照，諸如，舉例而言，Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed., Greene T.W. and Wuts P.G., John Wiley & Sons, New York: New York, 1991，其於此併入本文作為參考。因此，舉例而言，可使用諸如下列者之保護基，保護胺基、羥基、及其他基團：羧鹽基，諸如，舉例而言，甲鹽基、乙鹽基、三氟乙鹽基；烷氧羰基，諸

如，舉例而言，乙氧羰基、第三丁氧羰基(BOC)、 β,β,β -三氯乙氧羰基(TCEC)、及 β -碘乙氧羰基；芳烷氧羰基，諸如，舉例而言，苄氧羰基(CBZ)、對-甲氧基苄氧羰基、及9-芴基甲氧羰基(FMOC)；三烷基矽烷基，諸如，舉例而言，三甲矽烷基(TMS)及第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)；以及其他基團，諸如，舉例而言，三苯基甲基(三苯甲基)、四氫吡喃基、乙烯氧羰基、鄰-硝苯基氧硫基、二苯氧磷基、對-甲苯磺醯基(Ts)、苄基、三氟甲磺醯基、及苄基。移除保護基之流程包括CBZ基團之水解(使用，舉例而言，氫氣，在50 psi下，於氫化作用催化劑之存在下，諸如，鈀被碳)、BOC基團之酸解(使用，舉例而言，二氯甲烷中之鹽酸、二氯甲烷中之三氟甲酸(TFA)、及其類似者)、矽烷基團與氟化物離子之反應、以及TCEC基團之還原性切割(使用鋅金屬)。

可用於本發明方法中之 $\alpha 2 \delta$ 配位體或其醫藥可接受鹽之製備係參照上述之專利或專利申請公開案而納入，或如下文之流程說明。

式 III、IIIC、IIIF、IIIG、及 IIH 之化合物可根據前述之方法製備。磺醯胺可以流程 1 中所述之一般性途徑合成。

流程 1

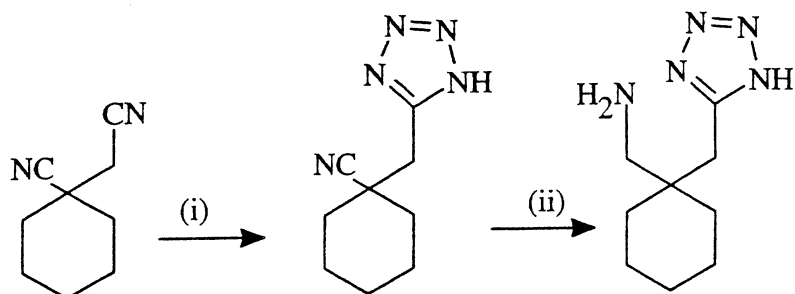


試劑：

- (i) 二乙基氰甲基磷酸酯，NaH，四氫呋喃；
- (ii) 硝基甲烷，氟化四丁銨，四氫呋喃；
- (iii) 甲硼烷二甲硫，甲苯；
- (iv) 三乙胺， $R^{15}SO_2Cl$ ，四氫呋喃；
- (v) 10% Pd-C，氫氣，甲醇。

四唑可以流程2中所述之一般性途徑合成。

流程 2



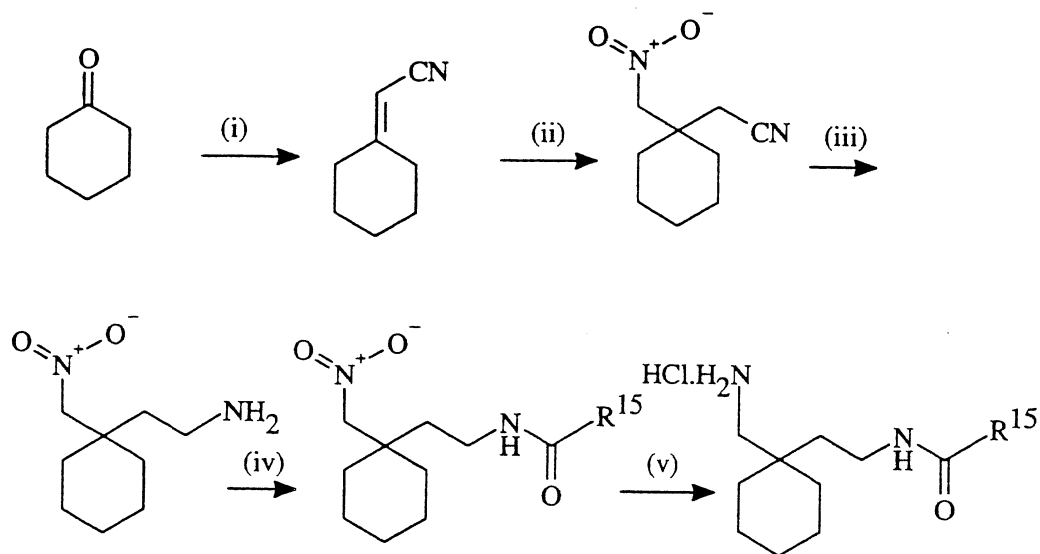
試劑：

(i) 三甲矽烷基疊氮化物，三甲基鋁 (2M於己烷中)，甲苯；

(ii) 阮內鎳 (Raney Nickel)，甲醇。

鹽胺可以流程3中所述之一般性途徑合成。

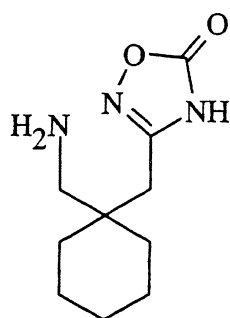
流程 3



試劑：

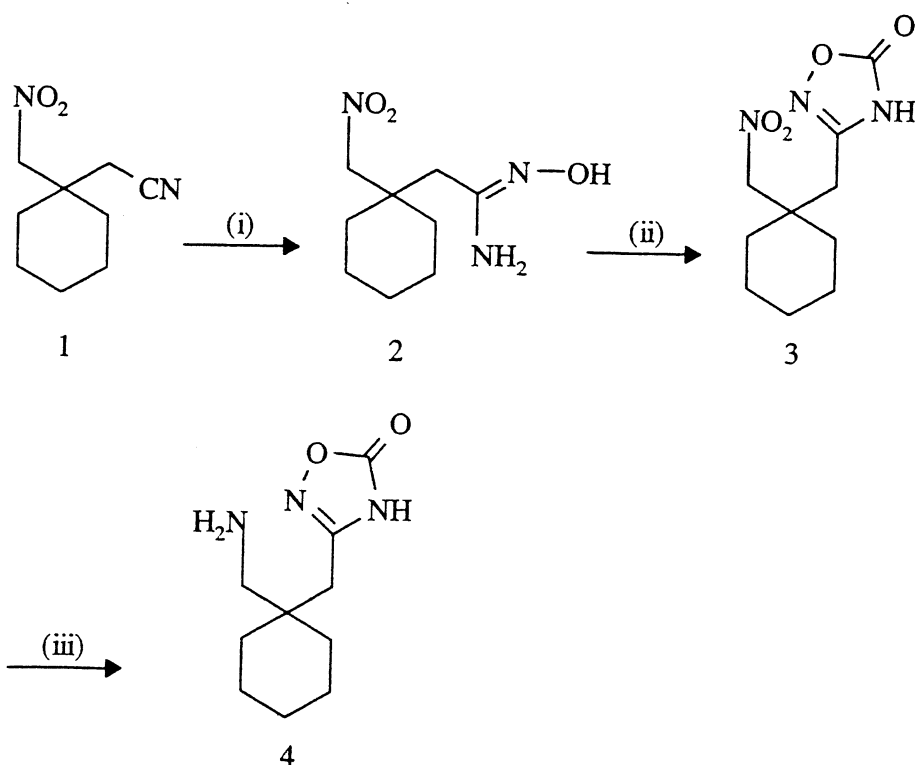
- (i) 二乙基氰甲基磷酸酯，NaH，四氫呋喃；
- (ii) 硝基甲烷，氟化四丁銨，四氫呋喃；
- (iii) 甲硼烷二甲硫，甲苯；
- (iv) 三乙胺， $R^{15}COCl$ ，四氫呋喃；
- (v) 10% Pd-C，氫氣，甲醇。

雜環，諸如



可以流程4中所述之一般性途徑合成。

流程4



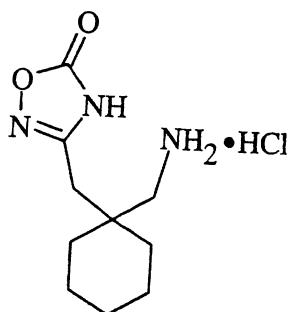
試劑：

- (i) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, Et_3N ;
- (ii) $\text{iBuOCOC}\text{Cl}$, 吡啶, 再在二甲苯中回流;
- (iii) Fe/HCl 。

化合物 1 [(1-硝甲基-環己基)乙腈]可在鹼(諸如, 三乙胺)之存在下, 以羥胺鹽酸鹽處理, 以產生化合物 2。

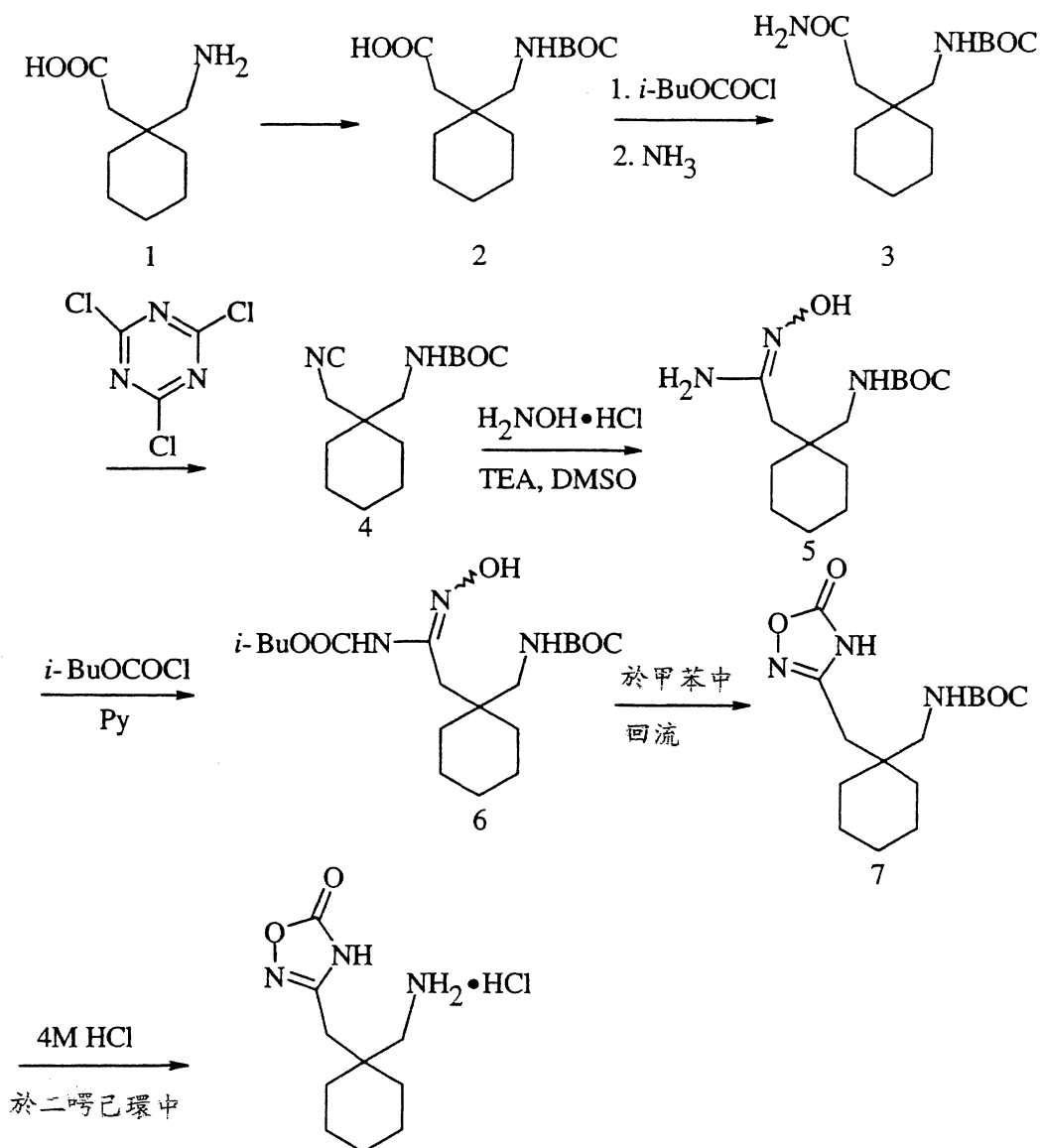
雜環化合物 3 可自化合物 2, 在鹼(諸如, 吡啶)之存在下, 以氯甲酸異丁酯處理, 再在溶劑(諸如, 二甲苯)中回流而進行製備。硝基化合物(化合物 3)可藉由還原作用(例如, 以鐵及鹽酸)轉化成為所需之胺。

雜環, 諸如

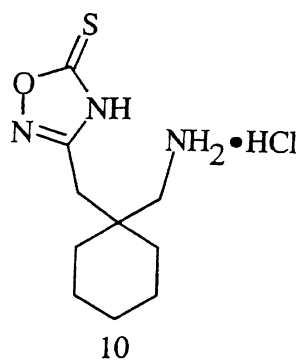


可以流程 5a 中所述之一般性途徑合成。

流程 5a

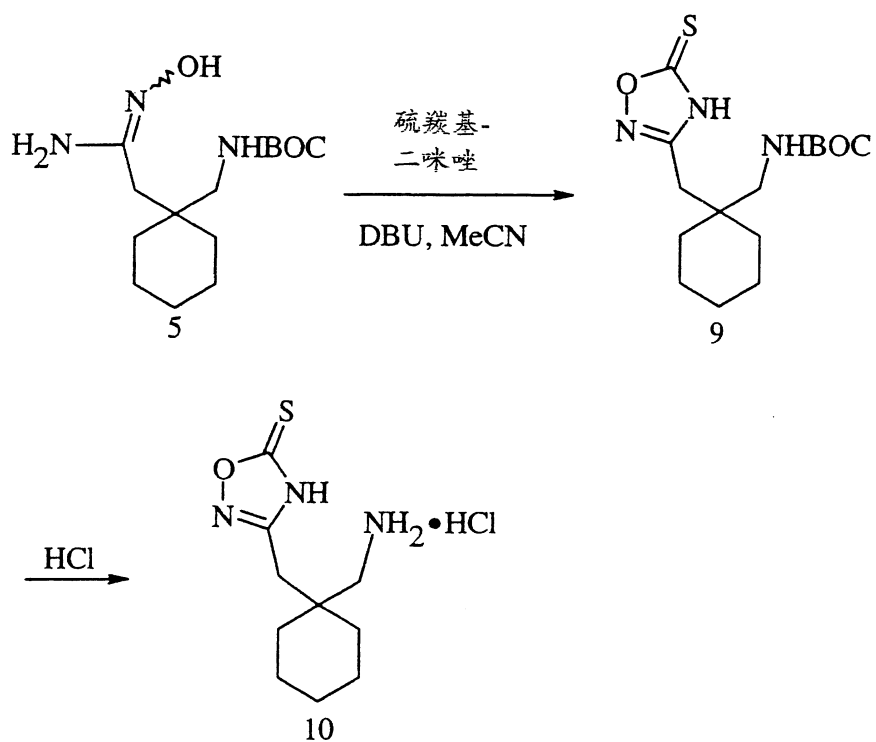


雜環，諸如

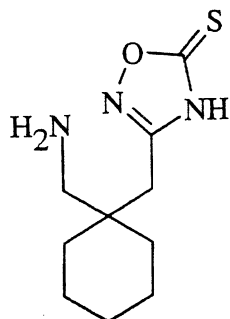


可以流程 5b 中所述之一般性途徑合成。

流程 5b

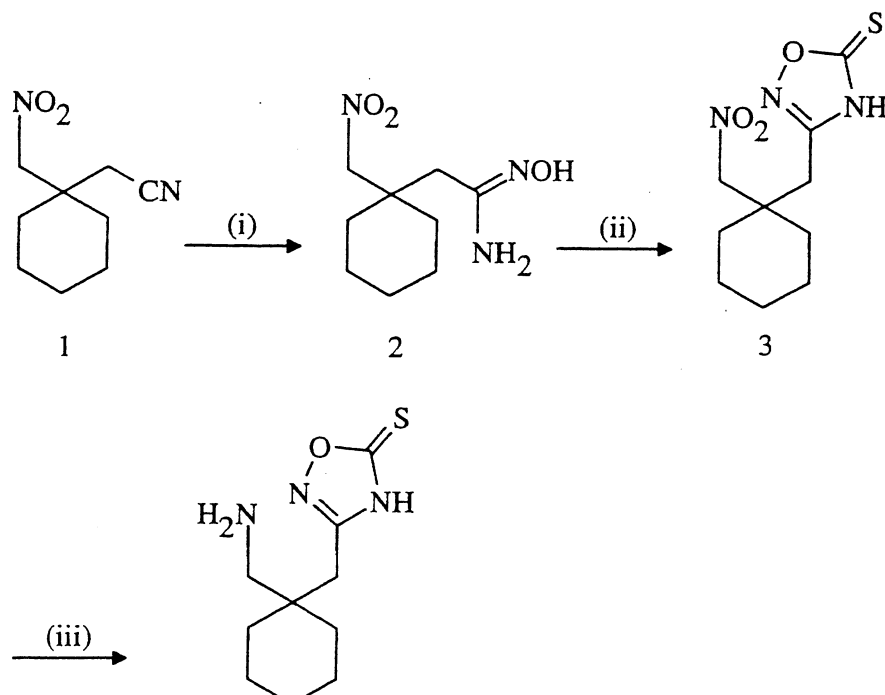


雜環，諸如



可以下文流程6中所示之一般性途徑合成：

流程6



(i) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, Et_3N ;

(ii) 1,1'-硫羰基二咪唑，續為 DBU 或 DBN；

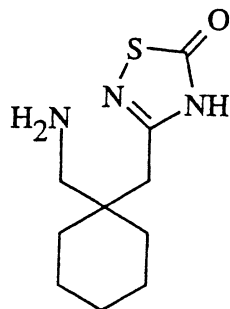
(iii) Fe/HCl 。

化合物 1 [(硝甲基-環己基)乙腈]可在鹼(諸如, 三乙胺)之存在下, 以羥胺鹽酸鹽處理, 以產生化合物 2。

雜環化合物 3 可自化合物 2, 以 1,1'-硫羰基二咪唑處理, 再以鹼(諸如, 1,8-二吡二環-[4,5,0]-十一碳-7-烯 (DBU) 或 1,5-二吡二環[2.2.2]辛烷 (DBN))處理而進行製備。

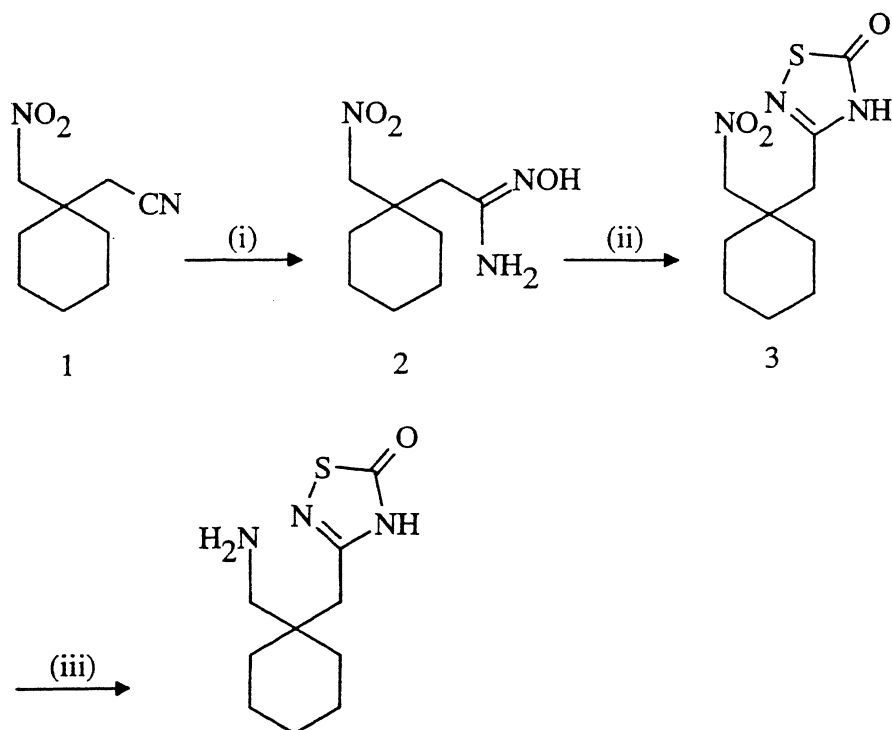
硝基化合物(化合物 3)可藉由還原作用(例如, 以鐵及鹽酸)轉化成為所需之胺。

雜環, 諸如



可根據流程 7 中所示之一般性途徑合成。

流程 7



(i) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, Et_3N ;

(ii) 1,1'-硫羰基二咪唑，續為矽膠或 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$;

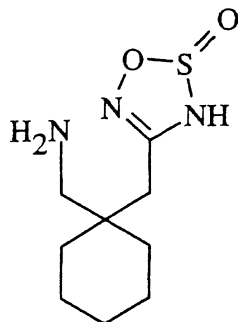
(iii) Fe/HCl 。

化合物 1 [(硝甲基-環己基)乙腈]可在鹼(諸如，三乙胺)之存在下，以羥胺鹽酸鹽處理，以產生化合物 2。

雜環化合物 3 可自化合物 2，以 1,1'-硫羰基二咪唑處理，再以矽膠或三氟化硼乙醚合物處理而進行製備。

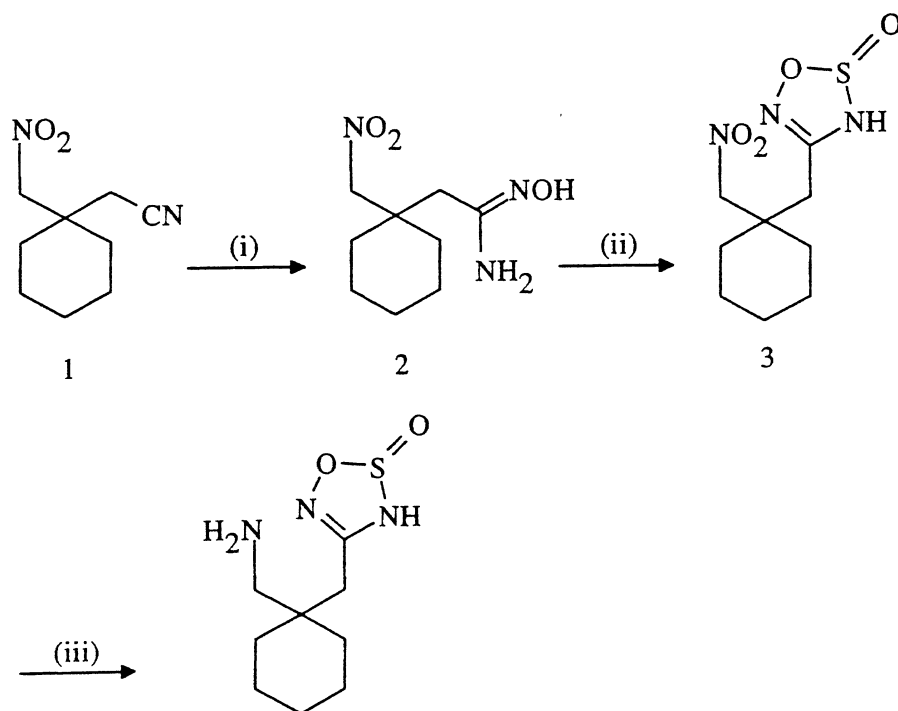
硝基化合物(化合物 3)可藉由還原作用(例如，以鐵及鹽酸)轉化成為所需之胺。

雜環，諸如



可根據流程8中所示之一般性途徑合成：

流程8



(i) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, Et_3N ;

(ii) 吡啶, SOCl_2 ;

(iii) Fe/HCl 。

化合物1 [(硝甲基-環己基)乙腈]可在鹼(諸如，三乙胺)

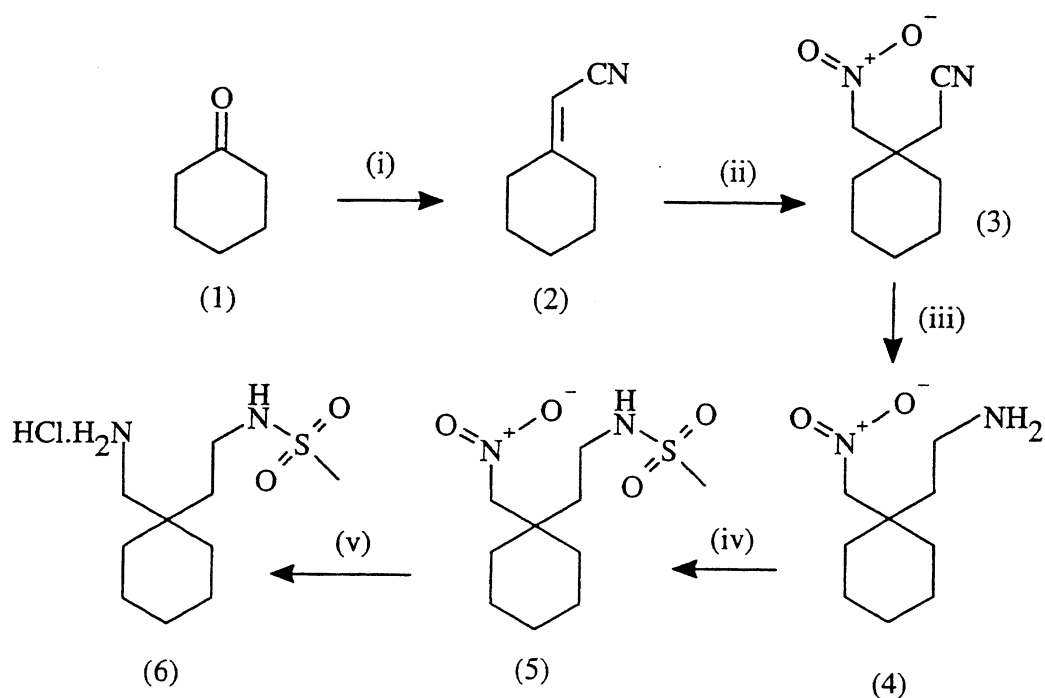
之存在下，以羥胺鹽酸鹽處理，以產生化合物 2。

雜環化合物 3 可自化合物 2，在鹼（諸如，吡啶）之存在下，以亞硫鹽二氯處理而進行製備。

硝基化合物（化合物 3）可藉由還原作用（例如，以鐵及鹽酸）轉化成為所需之胺。

下列實例係用以說明式 III、IIIC、IIIF、IIIG、或 IIHH 化合物之製備；其並不係用以限制範圍。

實例 1



試劑：

(i) 二乙基氰甲基磷酸酯，NaH，四氫呋喃；

(ii) 硝基甲烷，氟化四丁銨，四氫呋喃；

(iii) 甲硼烷二甲硫，甲苯；

(iv) 三乙胺，甲磺鹽氯，四氫呋喃；

(v) 10% Pd-C, 氫氣, 甲醇, 續為 HCl。

亞環己基-乙腈 (2)

將氫化鈉 (60% 於油中, 0.80 克, 20 毫莫耳) 懸浮於 50 毫升之四氫呋喃中, 並在氮氣下, 於冰中冷卻。逐滴加入 10 毫升四氫呋喃中之二乙基氰甲基膦酸酯 (3.85 克, 22 毫莫耳), 並繼續攪拌 15 分鐘, 以產生一澄清溶液。加入 5 毫升四氫呋喃中之環己酮 (1.90 克, 19 毫莫耳), 再使該反應混合物回溫至室溫。傾析液體, 並以乙醚清洗該殘餘物三次。結合該液體及洗液, 以稀鹽酸及水清洗, 以硫酸鎂去水, 過濾, 並蒸發至乾。在矽膠上, 以層析純化該殘餘物, 使用 4:1 之庚烷 / 乙酸乙酯溶析, 產生呈無色油體之所欲產物 (1.5 克, 67%)。

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3): δ 1.50 (m, 6H), 2.25 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.04 (s, 1H)。

IR ν_{max} 2933, 2859, 2217, 1633, 1449。

(1-硝甲基-環己基)-乙腈 (3)

在 20 毫升之四氫呋喃中, 將該腈 (化合物 2, 0.78 克, 6.44 毫莫耳)、硝基甲烷 (0.80 克, 13.11 毫莫耳)、及氟化四丁銨 (1.0 M 於四氫呋喃中, 10 毫升, 10 毫莫耳) 加熱至 70°C 隔夜。以乙酸乙酯稀釋該反應混合物, 再以稀鹽酸及水清洗, 以硫酸鎂去水, 過濾, 並蒸發至乾。在矽膠上, 以層析純化該殘餘物, 使用 3:1 之庚烷 / 乙酸乙酯溶析, 產生呈黃色油體之所欲產物 (0.83 克, 71%)。

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3): δ 1.57 (s, 10H), 2.63 (s, 2H), 4.52 (s, 2H)。

$C_9H_{13}N_2O_2$ 之分析計算值：C, 59.32；H, 7.74；N, 15.37。

實驗值：C, 59.40；H, 7.65；N, 15.18。

2-(1-硝甲基-環己基)-乙胺(4)

在氮氣下，將甲硼烷二甲硫(2.0 M於甲苯中，1.3毫升，2.6毫莫耳)加入甲苯(10毫升)中之化合物3(0.4克，2.2毫莫耳)中。在加熱至60°C 3小時後，冷卻該混合物，再加入15毫升之甲醇，接著加入15毫升於二噁己環中之4 M HCl。進行回流1小時後，將該混合物蒸發至乾。自乙酸乙酯中結晶，產生呈無色晶體之所欲產物(0.23克，47%)；mp 170-173°C。
 1H NMR 400 MHz (d_6 -DMSO): δ 1.30-1.50 (m, 10H), 1.64-1.69 (m, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 7.89 (s, 3H)。

$C_9H_{18}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$ 之分析計算值：C, 47.77；H, 8.64；N, 12.38。

實驗值：C, 47.80；H, 8.66；N, 12.64。

N-[2-(1-硝甲基-環己基)-乙基]-甲磺醯胺(5)

將三乙胺(0.64克，6.3毫莫耳)逐滴加入四氫呋喃(35毫升)中之該胺鹽酸鹽(化合物4，0.70克，3.1毫莫耳)及甲磺醯氯(0.36克，6.3毫莫耳)混合物中。在室溫下攪拌2小時後，過濾該混合物，以乙酸乙酯稀釋，再以稀鹽酸、飽和之碳酸氫鈉溶液、及水清洗，以硫酸鎂去水，過濾，並蒸發至乾。使該殘餘物自乙酸乙酯/庚烷中結晶，產生無色之晶體(0.39克，47%)；mp 86-88°C。

1H NMR 400 MHz (d_6 -DMSO): δ 1.35-1.50 (m, 10H), 1.55-1.60 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.99-3.06 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.93 (t, J = 6 Hz, 1H)。

$C_{10}H_{20}N_2O_4S$ 之分析計算值：C, 45.44；H, 7.63；N, 10.60；S, 12.13。

實驗值：C, 45.77；H, 7.64；N, 10.58；S, 12.17。

N-[2-(1-硝甲基-環己基)-乙基]-甲磺醯胺鹽酸鹽(6)

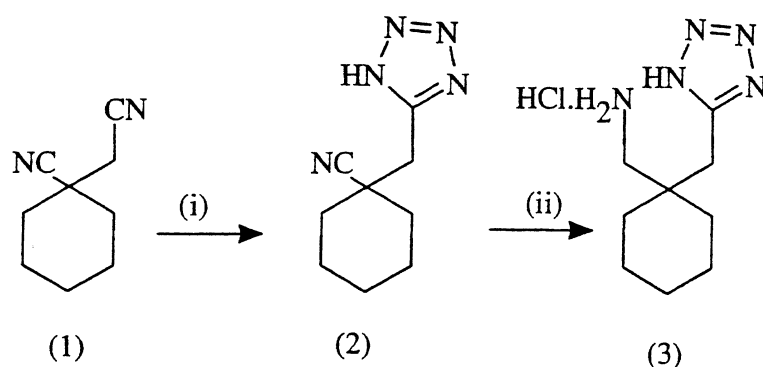
在氮氣下，將10%之鈀被碳加入化合物5 (0.35克，1.3毫莫耳)於甲醇(50毫升)中之溶液中。在40 psi之氮氣下震盪該混合物6小時，再通過 keiselguhr 進行過濾。將該濾液蒸發至乾。加入二噁己環中之4 N HCl，再加入乙醚，以產生呈無色結晶固體之產物(0.33克，92%)；mp 196-199°C。

^1H NMR 400 MHz (d_6 -DMSO): δ 1.25-1.45 (m, 10H), 1.55-1.60 (m, 5H), 2.70-2.75 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 5H), 6.86 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.86 (bs, 3H)。

$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 之分析計算值：C, 43.63；H, 8.60；N, 10.17。

實驗值：C, 43.43；H, 8.64；N, 9.95。

實例 2



試劑：

(i) 三甲矽烷基疊氮化物，三甲基鋁(2M於己烷中)，甲苯；

(ii) 阮內鎳(Raney Nickel)，氮氣，甲醇，續為HCl。

1-(1H-四唑-5-基甲基)-環己腈(2)

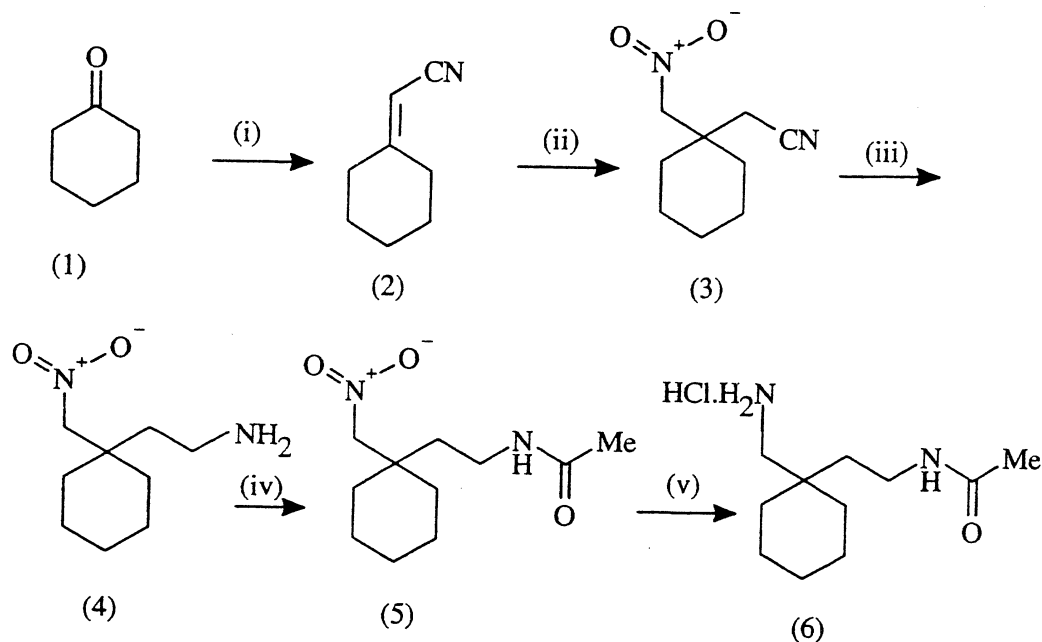
在氮氣下，在雙腈 (Griffiths G., Mettler, H., Mills, L.S., and Previdoli F., *Helv. Chim. Acta*, 74: 309 (1991)) (1.48克，10毫莫耳) 於甲苯 (20毫升) 中之溶液中，加入三甲矽烷疊氮化物 (1.15克，10毫莫耳)，再加入三甲鋁 (5毫升，2.0 M 於己烷中，10毫莫耳)。在加熱至 90°C 隔夜後，冷卻該混合物，再小心加入乙酸乙酯、冰、及 6N 鹽酸。以乙酸乙酯萃取該水相，再以水清洗該萃取物，以硫酸鎂去水，並蒸發至乾。進行結晶，產生所欲化合物 (158毫克，8%)。

C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環己基]-甲胺鹽酸鹽(3)

將甲醇中之該四唑 (化合物 8，158毫克，0.83毫莫耳) 加入阮內鎳於甲醇中之經清洗懸浮液中。在 40 psi 之氮氣下震盪該混合物 3.5 小時，再進行過濾以除去該催化劑，並蒸發至乾。使該殘餘物在乙酸乙酯及稀鹽酸間進行分配。分離該水相，並蒸發至乾。自甲醇／乙醚中進行再結晶，產生所欲產物 (44毫克，23%)；mp 176-179°C。

^1H NMR 400 MHz (d_6 -DMSO): δ 1.20-1.60 (m, 10H), 2.84 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 8.06 (bs, 3H)。

實例 3



試劑：

- (i) 二乙基氰甲基磷酸酯，NaH，四氫呋喃；
- (ii) 硝基甲烷，氟化四丁銨，四氫呋喃；
- (iii) 甲硼烷二甲硫，甲苯；
- (iv) 三乙胺，乙醯氯，四氫呋喃；
- (v) 10% Pd-C，氫氣，甲醇，續為 HCl。

環亞己基-乙腈 (2)

將氫化鈉 (60% 於油中，0.80 克，20 毫莫耳) 懸浮於 50 毫升之四氫呋喃中，並在氮氣下，於冰中冷卻。逐滴加入 10 毫升四氫呋喃中之二乙基氰甲基磷酸酯 (3.85 克，22 毫莫耳)，並繼續攪拌 15 分鐘，以產生一澄清溶液。加入 5 毫升四氫呋喃中之環己酮 (1.90 克，19 毫莫耳)，再使該反應混合物回溫至室溫。傾析液體，並以乙醚清洗該殘餘物三次。結合該液

體及洗液，以稀鹽酸及水清洗，以硫酸鎂去水，過濾，並蒸發至乾。在矽膠上，以層析純化該殘餘物，使用4:1之庚烷／乙酸乙酯溶析，產生呈無色油體之所欲產物(1.5克，67%)。

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3): δ 1.50 (m, 6H), 2.25 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.04 (s, 1H)。

IR ν_{max} 2933, 2859, 2217, 1633, 1449。

(1-硝甲基-環己基)-乙腈(3)

在20毫升之四氫呋喃中，將該腈(化合物2，0.78克，6.44毫莫耳)、硝基甲烷(0.80克，13.11毫莫耳)、及氟化四丁銨(1.0 M於四氫呋喃中，10毫升，10毫莫耳)加熱至70°C隔夜。以乙酸乙酯稀釋該反應混合物，再以稀鹽酸及水清洗，以硫酸鎂去水，過濾，並蒸發至乾。在矽膠上，以層析純化該殘餘物，使用3:1之庚烷／乙酸乙酯溶析，產生呈黃色油體之所欲產物(0.83克，71%)。

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3): δ 1.57 (s, 10H), 2.63 (s, 2H), 4.52 (s, 2H)。

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ 之分析計算值：C, 59.32；H, 7.74；N, 15.37。

實驗值：C, 59.40；H, 7.65；N, 15.18。

2-(1-硝甲基-環己基)-乙胺(4)

在氮氣下，將甲硼烷二甲硫(2.0 M於甲苯中，1.3毫升，2.6毫莫耳)加入甲苯(10毫升)中之化合物3(0.4克，2.2毫莫耳)中。在加熱至60°C 3小時後，冷卻該混合物，再加入15毫升之甲醇，接著加入15毫升於二噁己環中之4 M HCl。進行回流1小時後，將該混合物蒸發至乾。自乙酸乙酯中結晶，

產生呈無色晶體之所欲產物 (0.23克, 47%); mp 170-173°C。

^1H NMR 400 MHz (d_6 -DMSO): δ 1.30-1.50 (m, 10H), 1.64-1.69 (m, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 7.89 (s, 3H)。

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{HCl}\cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ 之分析計算值: C, 47.77; H, 8.64; N, 12.38。

實驗值: C, 47.80; H, 8.66; N, 12.64。

N-[2-(1-硝甲基-環己基)-乙基]-乙醯胺 (5)

根據實例 1、步驟 4 所述之流程, 在四氫呋喃中, 使該胺鹽酸鹽 (化合物 4, 0.50克, 2.25毫莫耳) 與乙醯氯 (0.20克, 2.55毫莫耳) 及三乙胺 (0.45克, 4.45毫莫耳) 反應。在矽膠上進行層析純化, 使用乙酸乙酯進行溶析, 產生呈結晶固體之所欲產物 (0.35克, 69%); mp 68-70°C。

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3): δ 1.40-1.60 (m, 10H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 5.59 (bs, 1H)。

N-[2-(1-硝甲基-環己基)-乙基]-乙醯胺鹽酸鹽 (6)

根據實例 1、步驟 5 所述之流程, 在 10% 鈀被碳之存在下, 對化合物 5 (0.30克, 1.3毫莫耳) 進行氫化, 以產生呈鹽酸鹽形式之產物 (0.35克, 100%)。

^1H NMR 400 MHz (d_6 -DMSO): δ 1.20-1.40 (m, 10H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 2.75 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 7.99 (bs, 3H), 8.06 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H)。

IR ν_{max} 3265, 2929, 1628, 1553, 1446, 1373, 1298。

實例 4

3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]嘔二唑-5-酮; 鹽酸鹽
[1-(第三丁氧羰胺基-甲基)-環己基]-乙酸 (2)

將加巴噴丁 (Gabapentin)(1)(9.37克, 0.0547莫耳)於125毫升1N NaOH及50毫升THF中之溶液冷卻至0°C, 再緩慢加入二碳酸二第三丁酯(13.1克, 0.06莫耳)於200毫升THF中之溶液。在室溫下攪拌該反應混合物2小時, 再在旋轉蒸發器上進行濃縮以除去THF。以KH₂PO₄飽和該濃縮液, 再以3X EtOAc進行萃取。以2X鹽水清洗該EtOAc萃取物, 並以MgSO₄進行去水。進行蒸發, 產生14.8克(100%)之白色固體, mp 109-111°C。

¹HNMR (CDCl₃) δ 1.2-1.4 (m, 19H), 2.27 (s, 2H), 3.11 (d, 2H, J = 6.84 Hz), 4.95 (寬, 1H)。

MS (APCI) m/z 272 (M + 1)。

C₁₄H₂₅NO₄之分析計算值: C, 61.97; H, 9.29; N, 5.16。

實驗值: C, 62.36; H, 9.27; N, 5.19。

(1-胺基甲醯基甲基-環己基甲基)-胺基甲酸第三丁基酯(3)

將[1-(第三丁氧羰胺基-甲基)-環己基]-乙酸(2)(152克, 0.56莫耳)溶於1升之THF及三乙胺(84.7克, 0.62莫耳)中, 並冷卻至-10°C。以1小時之時間, 加入異丁醛(84.7克, 0.62莫耳), 並在0°C下攪拌該多相混合物15分鐘。以氮氣對該冰反應混合物進行吹泡30分鐘, 再使該混合物回溫至室溫。在攪拌16小時後, 在旋轉蒸發器上將該反應混合物蒸發至乾, 將該殘餘物溶於水中, 以3X EtOAc萃取, 以2X鹽水清洗, 再以MgSO₄去水。進行蒸發, 產生一油體, 使其自戊烷中結晶, 產生116.5克(77%)之白色晶體; mp 123-125°C。

¹HNMR (CDCl₃) δ 1.2-1.6 (m, 19H), 2.12 (s, 2H), 3.13 (d, 2H, J = 7.08 Hz), 4.97 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 7.34 (s, 1H)。

MS (APCI) 271 m/z (M + 1)。

C₁₄H₂₆N₂O₃之分析計算值：C, 62.19；H, 9.69；N, 10.36。

實驗值：C, 62.00；H, 9.72；N, 9.96。

(1-氰甲基-環己基甲基)-胺基甲酸第三丁基酯(4)

將氰尿鹽氣(39.5克，0.214莫耳)加入400毫升DMF中之(1-胺基甲鹽基甲基-環己基甲基)-胺基甲酸第三丁基酯(3)(116克，0.429莫耳)中。使用冰水浴以緩和放熱，並在室溫下攪拌該反應混合物1.5小時。將該混合物倒入含120克(1.43莫耳)NaHCO₃之冰水中，再以4X EtOAc進行萃取。以1X水、2X鹽水清洗該萃取物，並以Na₂SO₄進行去水。進行蒸發，產生一油體，將其溶於3:1之己烷/EtOAc中，並通過矽膠進行過濾。進行蒸發，產生白色晶體(86.5克，80%)；mp 54-58°C。

¹HNMR (CDCl₃) δ 1.3-1.5 (m, 19H), 2.30 (s, 2H), 3.15 (d, 2H, J = 7.00 Hz), 4.60 (寬, 1H)。

MS (APCI) m/z 253 (M + 1)。

C₁₄H₂₄N₂O₂之分析計算值：C, 66.63；H, 9.59；N, 11.10。

實驗值：C, 66.64；H, 9.52；N, 10.80。

[1-(N-羥基胺基亞胺鹽基甲基)-環己基甲基]-胺基甲酸第三丁基酯(5)

在冰水中，冷卻羥胺鹽酸鹽(69.5克，1.00莫耳)於DMSO(300毫升)中之懸浮液，並加入三乙胺(106.7克，1.05莫耳)。產生之放熱使溫度成為20°C。在此溫度下攪拌該混合物15分鐘，再濾除三乙胺鹽酸鹽，並以THF清洗。濃縮該濾液以除去THF，再加入(1-氰甲基-環己基甲基)-胺基甲酸第三丁

基酯(4)(50.4克, 0.2莫耳), 並在 75°C 加熱該混合物 15 小時。冷卻後, 以水(1升)稀釋該反應混合物, 再以 3X EtOAc 進行萃取。以 1X 飽和 KH_2PO_4 、1X 飽和 NaHCO_3 、2X 鹽水清洗該 EtOAc 萃取物, 並以 Na_2SO_4 進行去水。進行蒸發, 產生一膠狀固體, 使其在 Et_2O 中進行研製, 產生白色晶體, 25.2 克 (44%); mp 125-127°C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.3-1.5 (m, 19H), 1.99 (s, 2H), 3.12 (d, 2H, $J = 6.84$ Hz), 4.93 (t, 1H, $J = 6.84$ Hz), 5.40 (s, 1H)。

MS (APCI) m/z 286 ($M + 1$)。

$\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ 之分析計算值: C, 58.92; H, 9.54; N, 14.72。

實驗值: C, 58.96; H, 9.80; N, 14.65。

BOC-加巴噴丁 (Gabapentin) 偕胺肪胺基甲酸酯 (6)

在冰水中, 冷卻 [1-(N-羥基胺基亞胺鹽基甲基)-環己基甲基]-胺基甲酸第三丁基酯 (5)(25.1 克, 0.088 莫耳) 及吡啶 (7.82 克, 0.099 莫耳) 於 DMF (200 毫升) 中之溶液, 並同時逐滴加入異丁醛 (12.32 克, 0.09 莫耳)。15 分鐘後, 除去該浴, 再在室溫下攪拌該混合物 2 小時, 以水稀釋, 並以 3X EtOAc 進行萃取。以 1X 水、2X 鹽水清洗該萃取物, 並以 Na_2SO_4 進行去水。進行蒸發, 產生一油體, 34 克 (100%), 其不經進一步之純化即予使用。

MS (APCI) m/z 386 ($M + 1$)。

[1-(5-氧代-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基)-環己基甲基]-胺基甲酸第三丁基酯 (7)

將 BOC-加巴噴丁 (Gabapentin) 偕胺肪胺基甲酸酯 (33.88 克,

0.088莫耳)溶於二甲苯(250毫升)中，並在回流溫度下加熱2.5小時。蒸發除去二甲苯，並將該殘餘物溶於Et₂O中，再以3X之75毫升1N NaOH進行萃取。以飽和之KH₂PO₄酸化該鹼性萃取物，再以3X Et₂O進行萃取。以1X飽和KH₂PO₄、2X鹽水清洗該Et₂O萃取物，並以Na₂SO₄進行去水。進行蒸發，產生17.9克(65%)之乳白色固體，mp 140-143°C。

¹HNMR (CDCl₃) δ 1.0-1.6 (m, 19H), 2.42 (s, 2H), 3.00 (d, 2H, J = 7.32 Hz), 4.86 (t, 1H, J = 7.08 Hz), 11.30 (s, 1H)。

MS (APCI) m/z 312 (M + 1)。

C₁₅H₂₅N₃O₄之分析計算值：C, 57.86；H, 8.09；N, 13.49。

實驗值：C, 58.21；H, 8.31；N, 13.30。

3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]嘔二唑-5-酮；鹽酸鹽
(8)

將BOC-加巴噴丁(Gabapentin)嘔二唑酮(17.7克，0.0568莫耳)溶於二嘔己環中之4 M HCl (200毫升)中之溶液靜置1.5小時。濃縮至一半體積，再加入Et₂O，以產生沈澱，將其濾除，再自MeOH中進行再結晶，產生白色晶體(12.98克，92.7%)，mp 209-212°C。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ 1.2-1.5 (m, 10H), 2.64 (s, 4H), 2.79 (s, 2H), 7.98 (s, 3H), 12.35 (s, 1H)。

MS (APCI) m/z 212 (M + 1)。

C₁₀H₁₇N₃O₂·HCl之分析計算值：C, 48.49；H, 7.32；N, 16.96；Cl, 14.31。

實驗值：C, 48.71；H, 7.18；N, 17.03；Cl, 14.32。

實例 5

[1-(5-硫代-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基)-環己基甲基]-胺基甲酸第三丁基酯(9)

在室溫下，攪拌[1-(N-羥基胺基亞胺鹽基甲基)-環己基甲基]-胺基甲酸第三丁基酯(4.85克，0.017莫耳)、90%之1,1'-硫代羰基二咪唑(3.96克，0.02莫耳)、及DBU(10.39克，0.068莫耳)於MeCN(150毫升)中之混合物19小時。將該反應混合物蒸發至乾，使其懸浮於飽和之 KH_2PO_4 中，再以3X EtOAc進行萃取。以2X飽和之 KH_2PO_4 、2X鹽水清洗該EtOAc萃取物，並以 Na_2SO_4 進行去水。進行蒸發，再通過矽膠進行過濾(以3:1之EtOAc/己烷溶析)，蒸發後，產生一固體，使其自 Et_2O /己烷中進行再結晶，產生一淺粉紅色固體，2.6克(47%)，mp 160-161°C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.1-1.6 (m, 19H), 2.53 (s, 2H), 3.00 (d, 2H, $J = 7.33$ Hz), 4.90 (t, 1H, $J = 7.08$ Hz), 12.88 (s, 1H)。

MS (APCI) m/z 328 ($M + 1$)。

$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 之分析計算值：C, 55.02；H, 7.70；N, 12.83；S, 9.79。

實驗值：C, 55.34；H, 7.80；N, 12.72；S, 9.43。

3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮；鹽酸鹽(10)

將[1-(5-硫代-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基)-環己基甲基]-胺基甲酸第三丁基酯(9)(2.5克，0.0076莫耳)溶於1,4-二噁己環中之4 M HCl (75毫升)中，並在室溫下進行攪拌。濾除形成之沈澱物，再自MeOH- Et_2O 中進行再結晶，產生1.31克(66%)之白色固體，mp 210-212°C。

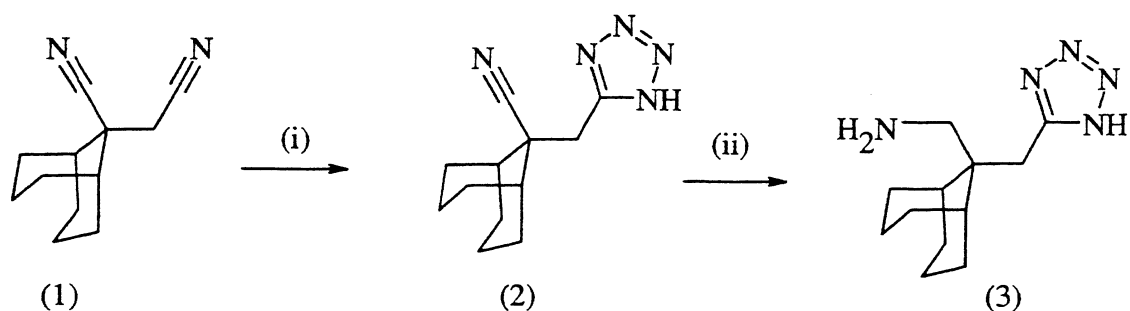
$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.2-1.5 (m, 10H), 2.79-2.85 (m, 4H), 7.99 (s, 3H)。

MS (APCI) m/z 228 ($M+1$)。

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}\cdot\text{HCl}$ 之分析計算值：C, 45.53；H, 6.88；N, 15.93；S, 12.16；Cl, 13.44。

實驗值：C, 45.92；H, 6.71；N, 15.83；S, 11.81；Cl, 13.48。

實例 6



試劑：

(i) 三甲矽烷基疊氮化物，氧化二丁錫，甲苯

(ii) 鎳催化劑，甲醇

9-(1H-四唑-5-基甲基)-二環[3.3.1]壬烷-9-腈(2)之合成

在雙腈(參見 WO 9733859)(1.2克，6.38毫莫耳)於甲苯(10毫升)中之溶液中，加入三甲矽烷基疊氮化物(1.48克，12.87毫莫耳)，再加入氧化二丁錫(0.16克，0.64毫莫耳)。在加熱至 95 $^{\circ}\text{C}$ 3天後，以乙酸乙酯稀釋該混合物，以 1N HCl及水清洗，以硫酸鎂去水，並蒸發至乾。進行結晶，產生所欲化合物(0.3克，20%)；mp 189-191 $^{\circ}\text{C}$ 。

400 MHz NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 1.50-1.70 (m, 4H), 1.75-2.10 (m, 10H), 3.48 (s, 2H)。

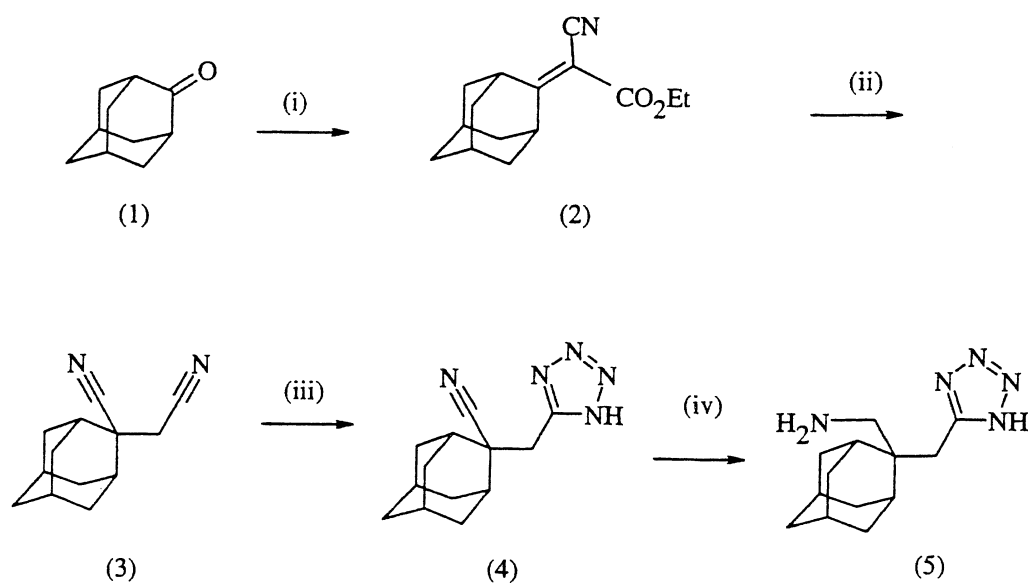
C-[9-(1H-四唑-5-基甲基)-二環[3.3.1]壬-9-基]-甲胺鹽酸

鹽(3)之合成

將甲醇(100毫升)中之取自步驟1之四唑(0.60克, 2.59毫莫耳)加入鎳催化劑於甲醇中之經清洗懸浮液中。在40 psi之氫氣下隔夜震盪該混合物, 再進行過濾以除去該催化劑, 並蒸發至乾。將該殘餘物溶於甲醇中, 並加入乙醚化鹽酸。加入乙醚, 並進行過濾, 產生所欲產物(0.19克, 22%)。mp 232-236°C。

400 MHz NMR (d_6 -DMSO) δ 1.40-1.70 (m, 8H), 1.75-1.95 (m, 4H), 2.05-2.15 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 8.0 (bs, 3H)。

實例 7



試劑：

(i) 氰乙酸乙酯, NaH, THF;

(ii) KCN, EtOH, 水, 回流;

(iii) 三甲矽烷基疊氮化物, 氧化二丁錫, 甲苯;

(iv) 鎳催化劑, 甲醇

2-(1H-四唑-5-基甲基)-金剛烷-2-腈(4)之合成

以實例4中9-(1H-四唑-5-基甲基)-二環[3.3.1]壬烷-9-腈之相同方式進行製備。

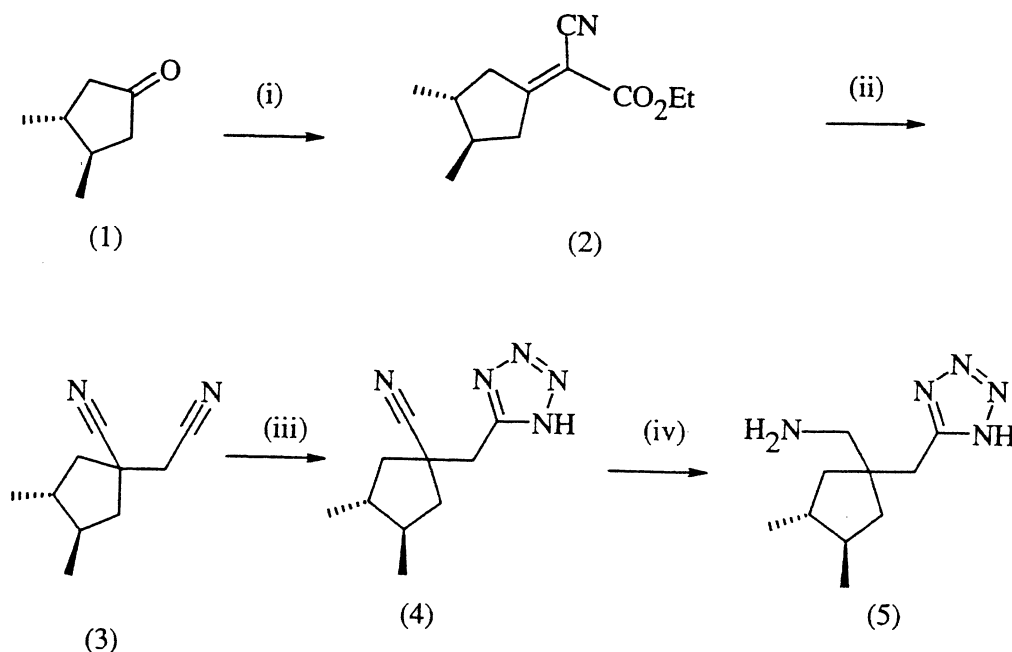
C-[2-(1H-四唑-5-基甲基)-金剛烷-2-基]-甲胺鹽酸鹽(5)之合成

在50 psi之氫氣下，隔夜震盪步驟3以類似方式製備取得之腈(0.47克，1.9毫莫耳)及鎳催化劑(1滿匙，經清洗)。通過 kieselguhr 過濾，並進行蒸發，再以甲醇及乙醚化鹽酸處理，產生所欲產物(自甲醇及乙腈中結晶產生)(25毫克，5%)；mp 250-252°C。

400 MHz NMR δ 1.49 (s, 2H), 1.54 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 13.7 Hz), 1.67 (s, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.97 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.34 (s, 因水而不明), 7.99 (bs, 3H)。

質譜 ES⁺ 248 (100%, (M+H)⁺)。

實例 8



試劑：

- (i) 氯乙酸乙酯，醋酸銨，醋酸，甲苯
- (ii) 氰化鉀，乙醇水溶液
- (iii) 三甲矽烷基疊氮化物，氧化二丁錫，甲苯
- (iv) 鎳催化劑，甲醇

(反式)氯基-(3,4-二甲基-亞環戊基)-乙酸乙酯(2)之合成

在迪安-斯達克分水器(Dean-Stark trap)下，於回流之甲苯中，一同加熱反式-3,4-二甲基環戊酮(2.91克，25.94毫莫耳)、氯乙酸乙酯(2.93克，25.93毫莫耳)、醋酸銨(0.20克，2.60毫莫耳)、及醋酸(0.31克，5.17毫莫耳) 24小時。在冷卻並通過 kieselguhr 過濾後，進行蒸發，產生呈偏白色固體之所欲產物(5.0克，93%)。

400 MHz NMR δ 1.08 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.55-1.70 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 2H), 3.08 (dd, J = 20.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 20.0 Hz, 7.0 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H)。

質譜 ES⁺ 208.19 (M+H)⁺, 225.19, 230.16 (100%, (M+Na)⁺)。

(反式)1-氯甲基-3,4-二甲基-環戊腈(3)之合成

在乙醇 / 10% 水 (50 毫升) 中，使取自步驟 1 之產物 (5.0 克，24.1 毫莫耳) 與 氰化鉀 (1.57 克，24.2 毫莫耳) 一同進行回流隔夜。蒸發至乾，再以層析進行純化，使用 1:1 之乙酸乙酯 / 庚烷進行溶析，產生 2.9 克 (74%) 呈黃色油體之所欲產物。tlc rf 0.45 乙酸乙酯 / 庚烷 1:1。

400 MHz NMR δ 1.05 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 1.44 (dd, J = 13.2, 11.6 Hz, 1H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 1H), 1.96 (dd, J = 13.6, 14.8 Hz, 1H),

2.19 (dd, $J = 14.0, 8.4$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 13.2, 6.4$ Hz, 1H), 2.73 (s, 2H)。

(反式)3,4-二甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-環戊腈(4)之合成

將取自步驟2之雙腈(1.62克, 10毫莫耳)與三甲矽烷疊氮化物(2.84克, 24.7毫莫耳)及氧化二丁錫(0.24克, 0.96毫莫耳), 於甲苯(50毫升)中, 一同加熱至 100°C 隔夜。以乙酸乙酯稀釋該反應混合物, 再以稀鹽酸及水清洗。以硫酸鎂對該溶液進行去水, 並蒸發至乾。以層析進行純化, 使用乙酸乙酯進行溶析, 產生0.94克(46%)呈無色油體之所欲產物。

質譜 ES^+ 206.23 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 228.26 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

400 MHz NMR CDCl_3 δ 1.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.4$ Hz), 1.56 (dd, $J = 11.6, 11.6$ Hz, 1H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.83 (dd, $J = 13.6, 9.2$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 14.0, 8.0$ Hz), 2.35 (dd, $J = 13.0, 6.8$ Hz, 1H), 3.36 (s, 2H)。

(反式)C-[3,4-二甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-環戊基]-甲胺鹽酸鹽(5)之合成

於甲醇(200毫升)中, 一同隔夜震盪取自步驟3之四唑(0.90克, 0.44毫莫耳)及鎳催化劑(1滿匙, 經清洗)。使該混合物通過 kieselguhr 過濾, 並蒸發至乾。以甲醇及乙醚化鹽酸處理該殘餘物, 再在二噁己環水溶液(1:1, 20毫升)中, 與二碳酸二第三丁酯(0.80克, 3.67毫莫耳)及碳酸氫鈉(0.80克, 9.52毫莫耳)一同攪拌隔夜。以乙酸乙酯稀釋該混合物, 再分離水相, 進行酸化, 並以乙酸乙酯萃取3X。以硫酸鎂對該萃取物進行去水, 過濾, 並進行蒸發, 以產生一無色油體。使該油體與二噁己環中之4 M鹽酸(5毫升)一同攪拌隔夜,

再蒸發至乾，產生 0.24 克 (76%) 之所欲產物。

400 MHz d_6 -DMSO δ 0.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 1.15-1.25 (m, 3H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.82 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H)。

質譜 ES^+ 210 100%, $(M+H)^+$ 。

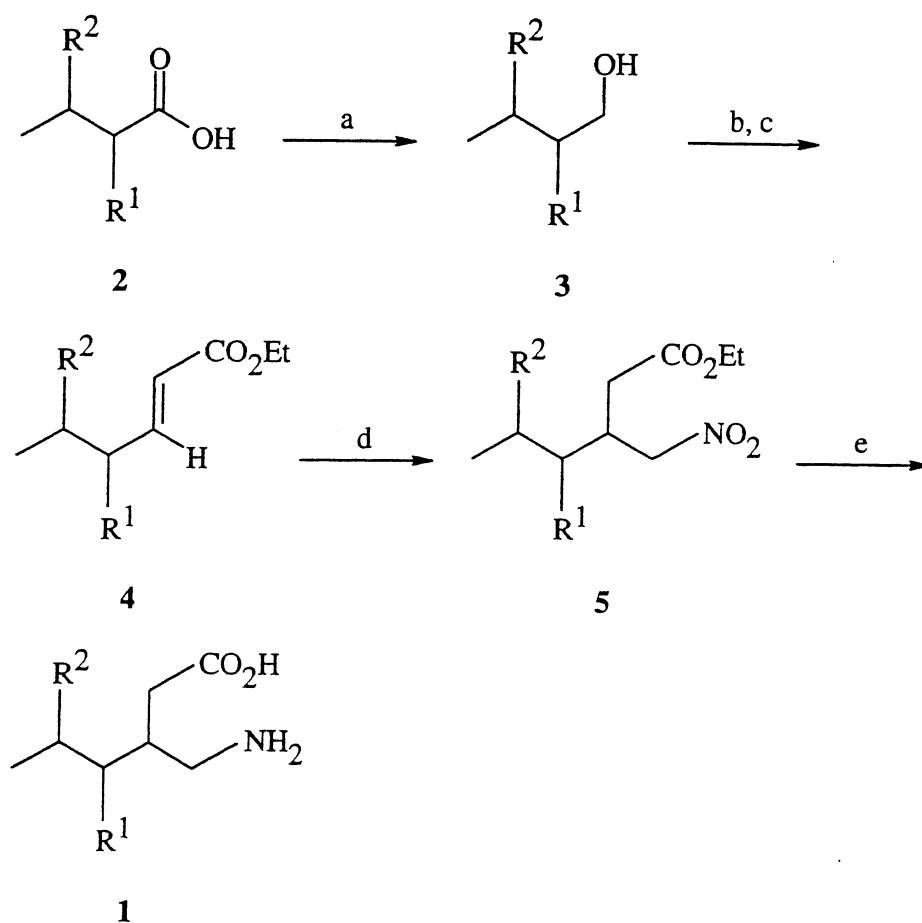
$C_{10}H_{19}N_5 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ 之分析計算值：C, 47.14；H, 8.31；N, 27.49。

實驗值：C, 47.23；H, 7.97；N, 27.16。

式 IV 化合物 (其中 R^1 及 R^2 係如上所定義) 可根據下列方法進行製備。

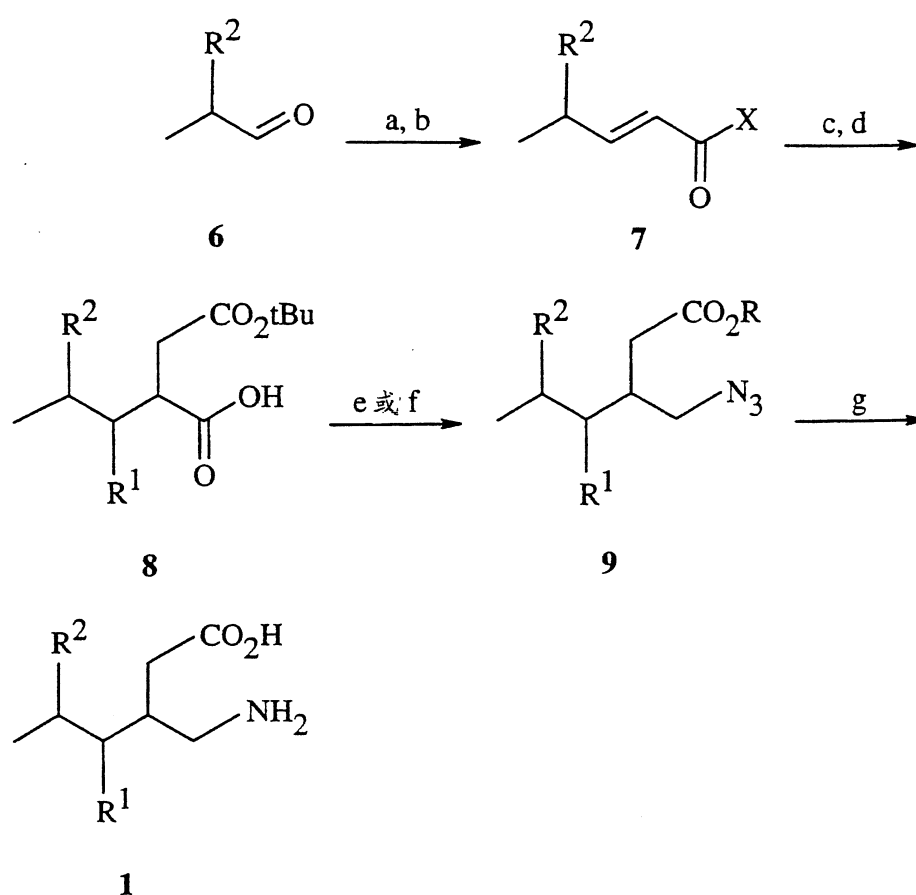
一般性合成流程

方法 1 (流程 9)



- a) LiAlH_4 ;
 b) 重鉻酸吡啶鎂 ;
 c) 膦鹽基乙酸三乙酯 , NaH ;
 d) 硝基甲烷 DBU ;
 e) i. H_2 Pd/C ; ii. HCl ; iii. 離子交換層析 。

方法 2 (流程 10)



$\text{X} = \text{OEt}$ 或 掌性噁唑啉輔基。

- a) 膦鹽基乙酸三乙酯 , NaH ;
 b) i. NaOH ; ii. 新戊鹽氯 , Et_3N , XH ;

c) R^1MgBr , $CuBr_2 \cdot DMS$;

d) $NaHMDS$, $BrCH_2CO_2tBu$;

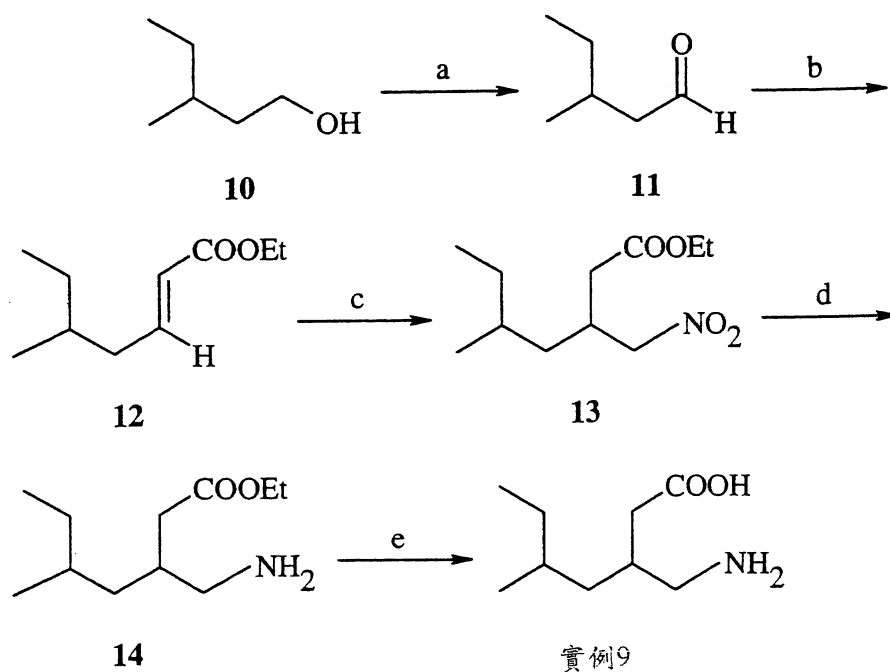
e) $R = tBu$ i. $LiOH$, H_2O_2 ; ii. BH_3 ; iii. $TsCl$, Et_3N ; iv. NaN_3 , $DMSO$;

f) $R = Et$ i. $LiOH$, H_2O_2 ; ii. BH_3 ; iii. $PTSA$, THF ; iv. HBr , $EtOH$; v. NaN_3 , $DMSO$;

g) i. H_2 , Pd/C ; ii. HCl ; iii. 離子交換層析。

具體實例

實例 9 之合成：3-胺甲基-5-甲基庚酸



a) PDC , CH_2Cl_2 ;

b) NaH , 膾鹽基乙酸三乙酯;

c) DBU , CH_3NO_2 ;

d) H_2 , 10% Pd/C;

e) 6N HCl, 回流, 離子交換樹脂 (Dowex 50WX8, 強酸性)。

3-甲基-1-戊醛 11

在重鉻酸吡啶鎘 (112.17克, 298.1毫莫耳) 於 500 毫升二氯甲烷中之攪拌懸浮液中, 加入 3-甲基-1-戊醇 10 (15克, 146.79毫莫耳)。在攪拌 2.5 小時後, 加入 40 毫升之乙醚, 並繼續攪拌 5 分鐘。將取自該混合物之濾液濃縮至小體積, 並將其加至 Florisil 管柱上。以石油醚溶析該化合物, 再在矽膠管柱上進行進一步之層析, 以石油醚中之 10% 乙醚作為溶析液, 產生 11 (6.5克, 44%)。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 9.72 (d, $-CHO$), 2.38 (dd, 1H, $-CH_2CHO$), 2.19 (dd, 1H, $-CH_2CHO$), 1.95 (m, 1H, $C_2H_5(CH_3)CHCH_2-$), 1.4-1.0 (m), 0.9-0.8 (m)。

5-甲基-2-庚酸乙酯 12

以己烷清洗氫化鈉 (60% 分散液, 2.4克, 65毫莫耳), 並將其懸浮於 60 毫升之二甲氧乙烷中。在於冰水浴中冷卻之同時, 緩慢加入膾醯基乙酸三乙酯 (約 5 分鐘)。在 $0^\circ C$ 下攪拌該反應物 15 分鐘, 再加入 3-甲基-1-戊醛 11 (6.5克, 65毫莫耳) 於 20 毫升甲氧乙烷中之溶液。在隔夜進行回流後, 將其濃縮, 加入水及己烷, 分離有機相, 並棄置水相部分。以鹽水清洗該溶液兩次, 並以硫酸鎂進行去水。蒸發溶劑, 產生 12 (6.75克, 61%)。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 6.78 (m, 1H, $-CH_2CH:CHCOOEt$), 5.77 (d, 1H, $-CH_2CH:CHCOOEt$), 4.16 (q, 2H, $-COOCH_2CH_3$), 2.15 及 1.98 (各 1H 且係多重峰, $-CH_2CH:CHCOOEt$), 1.48 (m, 1H, $C_2H_5(CH_3)CHCH_2$), 1.30-1.10 (m), 及 0.83。

5-甲基-3-硝甲基庚酸乙酯 13

於氮氣大氣下，在室溫下隔夜攪拌 80 毫升乙腈中之 5-甲基-2-庚酸乙酯 12 (6.75 克，39.70 毫莫耳)、DBU (6.0 克，39.7 毫莫耳)、及硝基甲烷 (21.97 克，359.9 毫莫耳)。將該混合物濃縮成一油體。以 1N HCl、鹽水清洗該油體於乙醚中之溶液，並對其進行去水。將其蒸發，產生一淺色油體，其在矽膠上進行層析，以石油醚中之 5% 至 10% 乙醚溶析液，產生 13 (3.6 克，42%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.49-4.39 (m), 4.12-4.07 (m), 3.61 (m), 2.36 (m), 1.36-1.18 (m), 0.86-0.79。

3-胺甲基-5-甲基庚酸 (實例 9)

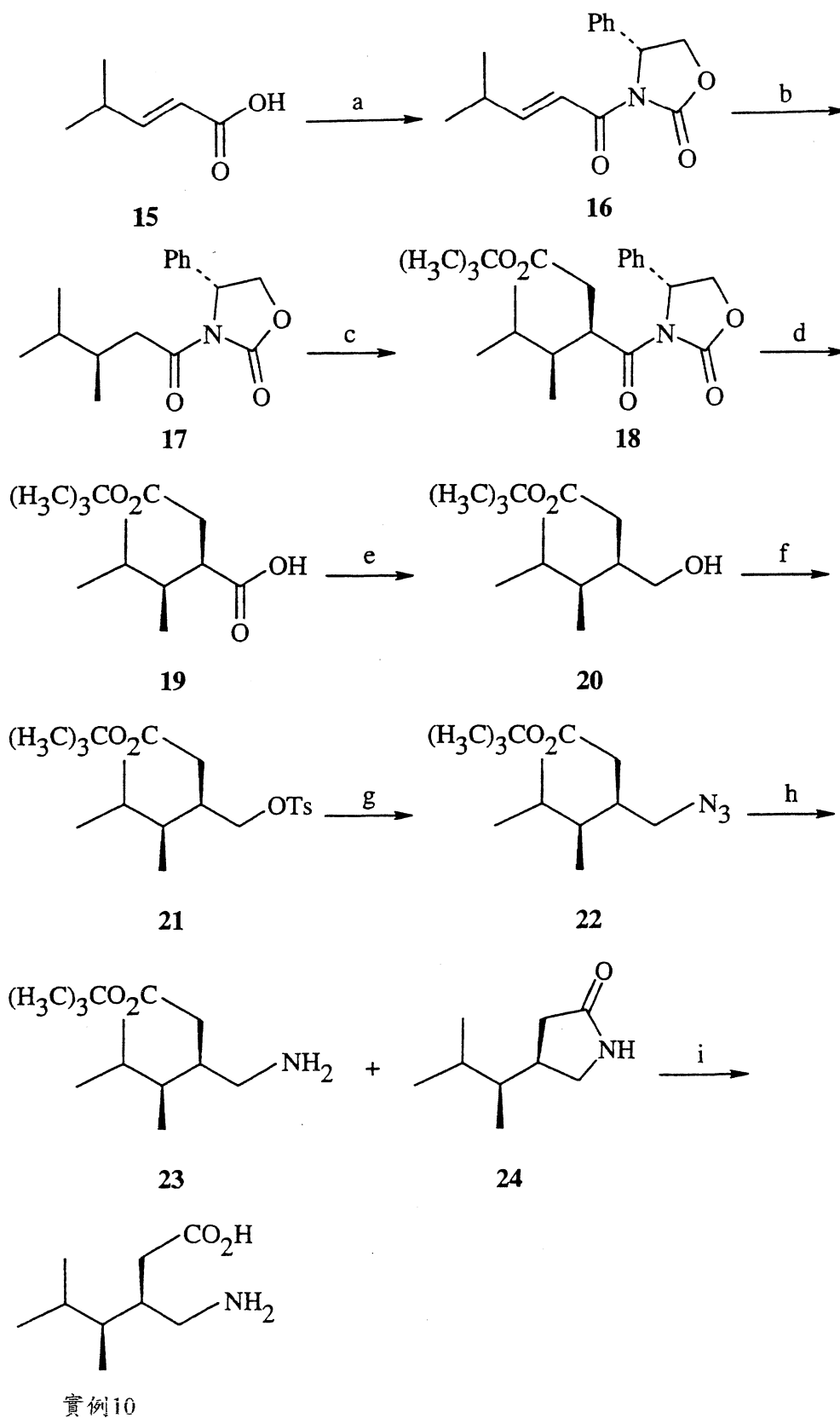
在 20% Pd/C 之存在下，於乙醇中，對 5-甲基-3-硝甲基庚酸乙酯 13 (3.6 克) 進行氫化作用，再將其蒸發以產生 14。加入毫升之 6 當量濃度鹽酸，並隔夜進行回流。在減壓條件下蒸發溶劑，再使該殘餘物與甲苯進行共沸。將該殘餘物之水溶液加至已經 HPLC 級水清洗至中性 pH 之 Dowex 50WX8 離子交換樹脂上。以水溶析該管柱，直到該溶析液成為中性 pH 為止，接著以 0.5N NH_4OH 溶液進行溶析，產生含有 3-胺甲基-5-甲基庚酸之級分。結合該等級分，並在 C_{18} 管柱上進行進一步層析。以甲醇中之 40% 水溶析該化合物，並自甲醇-乙醚中結晶，產生 630 毫克之實例 9 化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 2.83 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.95 (1H, bs), 1.38 (1H, m), 1.3-1.15 (m, 2H), 1.14-0.95 (m, 2H), 0.80 (m, 2CH₃)。MS 實驗值：分子離子於 (M+1) 174，其他離子於 156、139、及 102。 $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2$ 之分析計算

值：C, 62.39；H, 11.05；N, 8.08。實驗值：C, 62.00；H, 10.83；N, 7.98。

可以類似方式製備下列實例。

- 3-胺甲基-5-甲基-庚酸；
- 3-胺甲基-5-甲基-辛酸；
- 3-胺甲基-5-甲基-壬酸；
- 3-胺甲基-5-甲基-癸酸；
- 3-胺甲基-5-甲基-十一酸；
- 3-胺甲基-5-甲基-十二酸；
- 3-胺甲基-5-甲基-十三酸；
- 3-胺甲基-5-環丙基-己酸；
- 3-胺甲基-5-環丁基-己酸；
- 3-胺甲基-5-環戊基-己酸；
- 3-胺甲基-5-環己基-己酸；
- 3-胺甲基-5-三氟甲基-己酸；
- 3-胺甲基-5-苯基-己酸；
- 3-胺甲基-5-(2-氯苯基)-己酸；
- 3-胺甲基-5-(3-氯苯基)-己酸；
- 3-胺甲基-5-(4-氯苯基)-己酸；
- 3-胺甲基-5-(2-甲氧基苯基)-己酸；
- 3-胺甲基-5-(3-甲氧基苯基)-己酸；
- 3-胺甲基-5-(4-甲氧基苯基)-己酸；及
- 3-胺甲基-5-(苯甲基)-己酸。

實例 10 之合成：(3R,4S)3-胺甲基-4,5-二甲基-己酸



試劑及條件：

- a) (R)-(-)-4-苯基-2-噁唑啉酮， $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$ ， Et_3N ， LiCl ，
THF， -20 至 23°C ；
- b) MeMgCl ， CuBrSMe_2 ，THF， -35°C ；
- c) NaHMDS ， $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$ ，THF， -78°C 至 -40°C ；
- d) LiOH ， H_2O_2 ，THF， H_2O ， 25°C ；
- e) BH_3SMe_2 ，THF， 0 至 25°C ；
- f) pTsCl ，吡啶， 25°C ；
- g) NaN_3 ，DMSO， 60°C ；
- h) 阮內鎳 (Raney Nickel)， MeOH ， H_2 ；i) 3M HCl ，回流，離子交換樹脂 (Dowex 50WX8，強酸性)。

[R-(E)]3-(4-甲基-戊-2-烯鹽基)-4-苯基-噁唑啉-2-酮 16

在 -20°C 下，將三甲基乙鹽氣(7.8克，0.065莫耳)加入THF(200毫升)中之酸14(6.9克，0.06莫耳)及三乙胺(18克，0.187莫耳)中。1小時後，加入氯化鋰(2.35克，0.55莫耳)及(R)-(-)-4-苯基-2-噁唑啉酮(8.15克，0.05莫耳)，並使該濃稠懸浮液回溫至室溫。20小時後，過濾該懸浮液，並濃縮該濾液。自己烷／乙酸乙酯(5:1)中對所得之固體進行再結晶，產生呈白色固體之噁唑啉酮16(8.83克，68%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.35 (m, 5H), 7.18 (dd, 1H, $J = 15.4$ 及 1.2 Hz), 7.02 (dd, 1H, $J = 15.4$ 及 6.8 Hz), 5.45 (dd, 1H, $J = 8.8$ 及 3.9 Hz), 4.68 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 4.22 (dd, 1H, $J = 8.8$ 及 3.9 Hz), 2.50 (m, 1H), 1.04 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz), 1.02 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz)。MS, m/z (相對強度)：260 [$\text{M}+\text{H}$, 100%]。

(3R,3R*)3-(3,4-二甲基-戊鹽基)-4-苯基-噁唑啉-2-酮 17

在 -20°C 下，於 THF (45 毫升) 中之溴化銅 (I)-二甲硫複合物中，加入氯化甲基鎂 (THF 中之 3 M 溶液)。20 分鐘後，以 10 分鐘之時間，逐滴加入 THF (20 毫升) 中之噁唑啉酮 16 (3.69 克，0.014 莫耳)。2.5 小時後，添加氯化銨之飽和水溶液以中止反應。分離所得之兩層，並以乙醚萃取該水相。以 1 M 鹽酸清洗結合之有機相，再以 5% 之氫氧化銨水溶液清洗。對該等有機相進行去水 (MgSO_4)，並進行濃縮，產生呈白色固體之噁唑啉酮 17 (3.39 克，88%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.30 (m, 1H), 5.40 (dd, 1H, $J = 8.8$ 及 3.7 Hz), 4.63 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 4.21 (dd, 1H, $J = 8.8$ 及 3.7 Hz), 2.85 (dd, 1H, $J = 16.1$ 及 5.6 Hz), 2.8 (dd, 1H, $J = 16.1$ 及 8.5 Hz), 1.90 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 0.83 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.78 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.75 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz)。MS, m/z (相對強度) : 276 [$\text{M}+\text{H}$, 100%]。

[3R-(3R*(R*),4S*)]-4,5-二甲基-3-(2-氧-4-苯基-噁唑啉-3-羰基)-己酸第三丁酯 18

在 -78°C 下，將雙(三甲矽烷基)鹽胺鈉 (14.4 毫升，0.014 莫耳之 THF 中之 1 M 溶液) 加入 THF (35 毫升) 中之噁唑啉酮 17 (3.37 克，0.012 莫耳) 中。35 分鐘後，加入溴乙酸第三丁酯 (3.5 克，0.018 莫耳)，並使該溶液立刻回溫至 -40°C 。3 小時後，添加氯化銨之飽和水溶液以中止反應。分離所得之兩層，並以乙醚萃取該水相。對結合之有機相進行去水 (MgSO_4)，並進行濃縮。進行閃蒸層析 (9:1 至 5:1 之己烷 / 乙酸乙酯梯度)，產生呈白色固體之酯 18 (3.81 克，82%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.35 (m, 5H), 5.37 (dd, 1H, $J = 8.4$ 及 3.1 Hz), 4.67 (t, 1H, $J = 8.7$ Hz), 4.41 (dt, 1H, $J = 12.0$ 及 3.5 Hz), 4.25 (dd, 1H, $J = 8.68$ 及 3.1 Hz), 2.65 (dd, 1H, $J = 16.9$ 及 12.0 Hz), 2.25

(dd, 1H, $J = 16.9$ 及 3.5 Hz), 1.6 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.02 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 0.93 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz), 0.80 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz)。MS, m/z (相對強度) : 429 [M-H+CH₃CN, 100%], 388 [M-H, 20%]。

(3R,4S)-2-(1,2-二甲基-丙基)-琥珀酸第三丁酯 19

於 THF (54 毫升) / 水 (15 毫升) 中之噁唑啉酮 18 (3.62 克, 9.3 毫莫耳) 中, 加入氫氧化鋰 (20 毫升之 0.8 M 水溶液, 0.016 莫耳) / H₂O₂ (5.76 毫升之 30% 水溶液) 之預攪拌溶液。7 小時後, 以水稀釋該溶液, 並加入亞硫酸氫鈉 (~10 克)。在再攪拌 0.5 小時後, 分離該兩層, 並以乙醚萃取該水相。接著, 以 1 M 鹽酸使該水相成為酸性 (pH 2), 再以乙醚進行萃取。對結合之有機相進行去水 (MgSO₄), 並進行濃縮。進行閃蒸層析 (5:1 之己烷 / 乙酸乙酯), 產生呈無色油體之酸 19 (2.1 克, 95%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.0 (m, 1H), 2.55 (dd, 1H, $J = 16.6$ 及 11.2 Hz), 2.27 (dd, 1H, $J = 16.6$ 及 3.4 Hz), 1.70 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.95 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 0.90 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 0.83 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz)。MS, m/z (相對強度) : 243 [M-H, 100%]。

(3R,4S)-3-羥甲基-4,5-二甲基-己酸第三丁酯 20

在 0°C 下, 將甲硼烷-二甲硫複合物 (16 毫升, 0.032 莫耳之 THF 中之 2 M 溶液) 加入 THF (20 毫升) 中之酸 19 (1.96 克, 8 毫莫耳) 之攪拌溶液中。20 小時後, 加入甲醇, 直到起泡中止為止, 再濃縮該溶液。進行閃蒸層析 (5:1 之己烷 / 乙酸乙酯梯度), 產生呈無色油體之醇 20 (1.29 克, 70%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.62 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (m, 1H), 0.93 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 0.86 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 0.77 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz)。MS, m/z

(相對強度)：175 [M-tBu, 100%]。

(3R,4S)-4,5-二甲基-3-(甲苯-4-磺醯氧基甲基)-己酸第三丁酯 21

在 0℃ 下，將對-甲苯磺醯氯 (847毫克，4.4毫莫耳) 加入 CH₂Cl₂ (20毫升) 中之醇 6 (850毫克，3.7毫莫耳)、DMAP (10毫克，0.08毫莫耳)、三乙胺 (1.23毫升，8.88毫莫耳) 之攪拌溶液中，並使該溶液回溫至室溫。15小時後，以 1N 鹽酸清洗該溶液，接著以鹽水清洗。對結合之有機相進行去水 (MgSO₄)，並進行濃縮。進行閃蒸層析 (100至 92% 之己烷 / 乙酸乙酯梯度)，產生呈濃稠膠體之甲苯磺酸酯 7 (1.22克，86%)。 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.80 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 3.92 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.27 (m, 1H), 0.78 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 0.73 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 0.63 (d, 1H, J = 7.1 Hz)。 MS, m/z (相對強度)：311 [85%]，198 [100%]，157 [95%]。

(3R,4S)-3-疊氮甲基-4,5-二甲基-己酸第三丁酯 22

將甲苯磺酸酯 21 (1.19克，3.1毫莫耳) 及疊氮化鈉 (402毫克，6.2毫莫耳) 於 DMSO (15毫升) 中之溶液加熱至 60℃ 2.5 小時。加入水 (100毫升)，並以乙醚萃取該溶液。對結合之有機相進行去水 (MgSO₄)，並進行濃縮。進行閃蒸層析 (9:1 之己烷 / 乙酸乙酯)，產生呈無色油體之疊氮化物 22 (628毫克，80%)。 ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.4 (dd, 1H, J = 12.21 及 6.11 Hz), 3.3 (dd, 1H, J = 21.11 及 6.59 Hz), 2.30 (dd, 1H, J = 15.14 及 3.66 Hz), 2.25 (m, 1H), 2.05 (dd, 1H, J = 15.14 及 9.04 Hz), 1.55 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (m, 1H), 0.95 (d, 1H, J = 6.59 Hz), 0.90 (d, 1H, J = 6.83 Hz), 0.80 (d, 1H, J = 7.08 Hz)。 MS, m/z (相對強度)：228

[M-N₂, 35%], 172 [M-N₂-tBu, 100%]。

(3R,4S)-3-胺甲基-4,5-二甲基-己酸第三丁酯 23及 [4R-[4R*(S*)]]-4-(1,2-二甲基-丙基)-吡咯啉-2-酮 24

在氫氣大氣下，震盪甲醇(50毫升)中之疊氮化物 8 (640毫克，2.5毫莫耳)及阮內鎳(Raney Nickel)(1克)4小時。過濾該溶液，並濃縮該濾液，產生胺 23及內鹽胺 24之混合物，其不經進一步之純化即用於下一步驟。

(3R,4S)-3-胺甲基-4,5-二甲基-己酸(實例 10)

將胺 23及內鹽胺 24 (500毫克)於 3 M鹽酸中之溶液加熱至回流 9 小時，再在室溫下攪拌 15 小時。濃縮該溶液，並對所得之固體進行系列純化，其包括離子交換層析(Dowex 50WX8，強酸性)、草酸鹽形成、再以離子交換層析(Dowex 50WX8，強酸性)進一步純化，以產生呈白色固體之實例 10 化合物(343毫克)。¹H NMR (D₂O) δ 2.87 (m, 2H), 2.22 (dd, 1H, J = 15.4及 3.4 Hz), 2.12 (m, 1H), 1.93 (dd, 1H, J = 15.4及 9.5 Hz), 1.38 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 0.77 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 0.74 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 0.70 (d, 1H, J = 6.8 Hz)。MS, m/z (相對強度)：174 [M+H, 100%]。

可以類似方式製備下列實例：

3-胺甲基-4,5-二甲基-己酸；

(3R,4S)-3-胺甲基-4,5-二甲基-己酸 MP；

(3S,4S)-3-胺甲基-4,5-二甲基-己酸；

(3R,4R)-3-胺甲基-4,5-二甲基-己酸 MP；

3-胺甲基-4-異丙基-己酸；

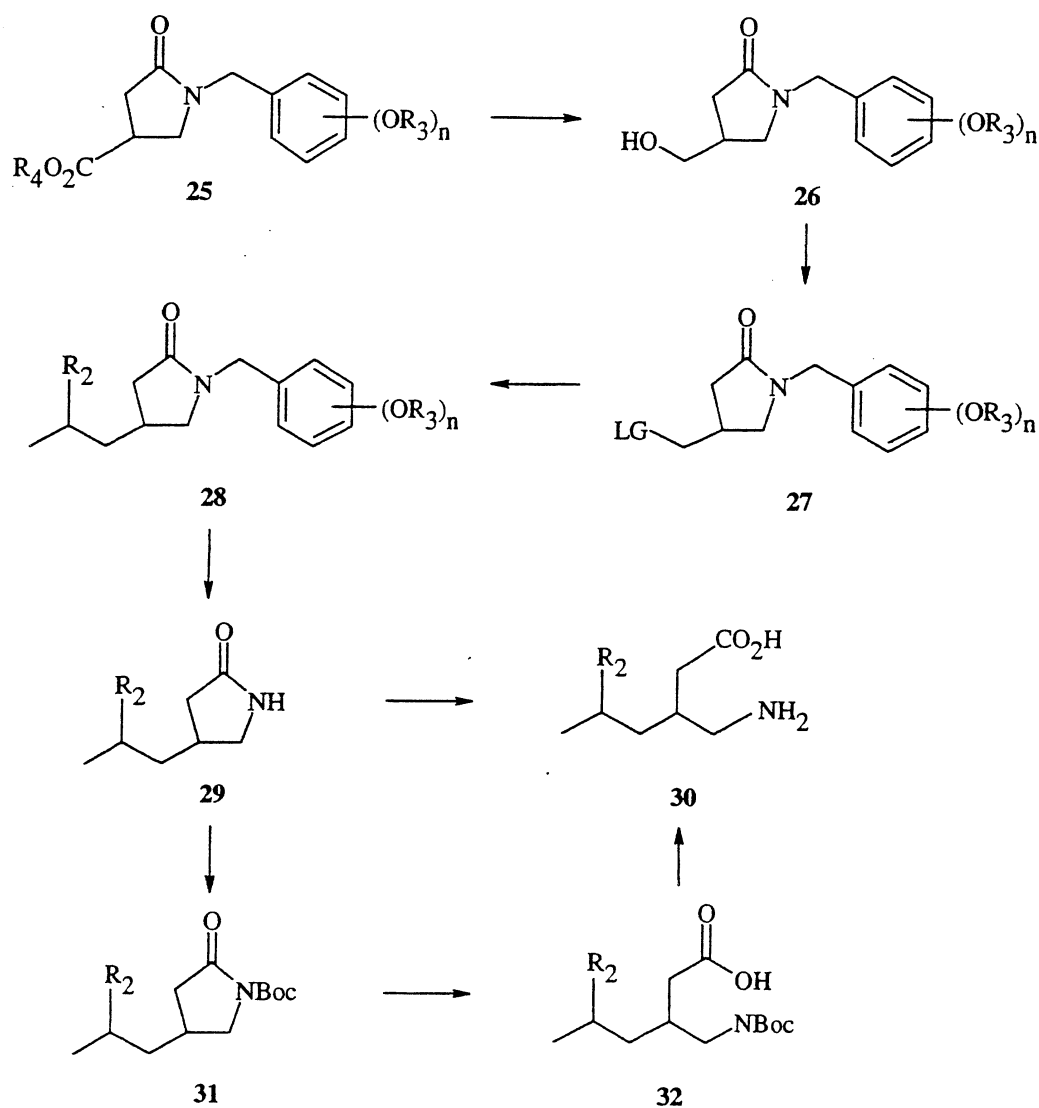
3-胺甲基-4-異丙基-庚酸；

(90)

發明說明續頁

3-胺甲基-4-異丙基-辛酸；
 3-胺甲基-4-異丙基-壬酸；
 3-胺甲基-4-異丙基-癸酸；及
 3-胺甲基-4-苯基-5-甲基-己酸。

方法3(流程11)



其中
 $R_3 = \text{OMe}$ 或 H
 $R_4 = \text{Me, Et}$
 $n = 0$ 至 2

結構 30 之化合物可自結構 29 之化合物，在介於室溫及回流溫度間之溫度下，藉由酸水溶液之處理（諸如，鹽酸及其類似者）而進行製備。或者，結構 30 之化合物可自結構 32 之化合物，在溶劑中（諸如， CH_2Cl_2 或 EtOAc 及其類似者），藉由三氟乙酸之處理而進行製備。化合物 32 可由 Boc 保護性內醯胺（諸如，化合物 31）之鹼中介性水解作用而製備，該內醯胺本身則可自結構 29 之化合物，在溶劑中（諸如，THF 及其類似者），藉由二碳酸二第三丁酯之處理而進行製備。舉例而言，以氫氧化鈉水溶液處理 Boc-內醯胺 31 可產生酸 32。

結構 29 之化合物可自結構 28 之化合物，在氮中，藉由鈉或鋰金屬之處理而進行製備。較佳者，該反應係在氮中以鈉金屬進行。或者，結構 29 之化合物可自結構 28 之化合物（ $n = 1$ 或 2），在乙腈及水之混合物中，藉由硝酸銨銻之處理而進行製備。可用於自氮原子上除去經取代烷氧苄基之其他文獻已知方法述於 Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 2 ed, 1991，且可予以使用。

結構 28 之化合物可自結構 27 之化合物（其中 LG 係適當之離去基，諸如，鹵化物或烷基磺酸酯，較佳者，可使用碘化物），藉由技藝中已知之碳-碳鍵形成反應而進行製備。文獻中已有數種方法，可用於在各種金屬鹽之存在下，進行有機鹵化物或有機烷基磺酸酯與有機金屬試劑之偶合，其係如 *Comprehensive Organic Synthesis*, volume 3: 413 所摘述，且可予以使用。舉例而言，結構 28 之化合物可自結構 27 之化合物（其中

LG係碘化物)，在鎂金屬、碘、及溴化銅之存在下，於溶劑中(諸如，四氫呋喃及其類似者)，藉由適當二級鹵化物(氯化物或碘化物)之處理而進行製備。或者，可使用根據 El Marini, Synthesis, 1992: 1104之方法。因此，結構 28之化合物可自結構 27之化合物(其中 LG係碘化物)，在鎂、碘、及四氯酮酸鋰之存在下，於溶劑中(諸如，四氫呋喃及其類似者)，藉由適當甲基取代性二級鹵化物(諸如，碘化物)之處理而進行製備。

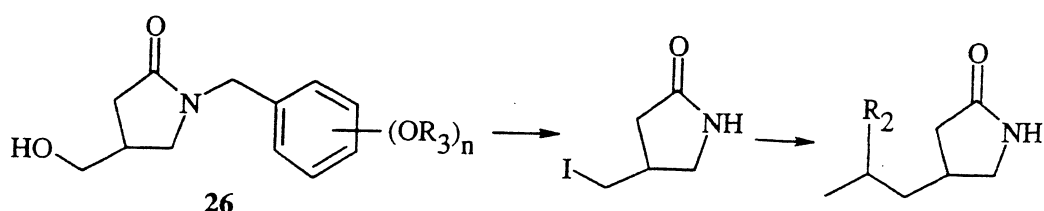
結構 27之化合物中包含一適當之離去基，其可與適當之親核試劑進行親核取代作用。此等離去離子實例包括鹵化物，諸如，氯化物、溴化物、或碘化物，以及磺酸酯，諸如，甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、基之三氟甲磺酸酯(triflate)、萘磺酸酯(nosylate)、及其類似者。結構 27之化合物(其中 LG係碘化物)可自結構 26之化合物，於溶劑中(諸如，甲苯及其類似者)，藉由碘、三苯膦、及咪唑之處理而進行製備。

結構 26之化合物可自結構 25之化合物，於溶劑中(諸如，四氫呋喃或 DME及其類似者)，藉由金屬硼氫化物(諸如，硼氫化鈉)之處理而進行製備。

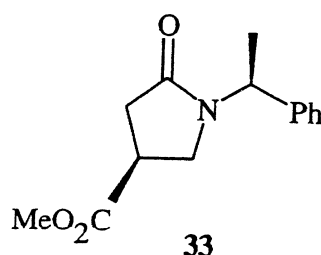
化合物 25可以類似 Zoretic et al, J. Org. Chem., 1980; 45: 810-814或 Nielsen et al, J. Med. Chem., 1990; 33: 71-77流程之方法，使用適當之苄胺(諸如，但不限於，苄胺、4-甲氧苄胺、或 2,4-二甲氧苄胺)而進行製備。

以另一方法而言，可以鈉金屬及氫處理結構 26之化合物，以產生 4-羥甲基-吡咯啉酮，其可經碘化以產生 4-碘

甲基-吡咯啉酮。4-碘甲基-吡咯啉酮可再根據上述之流程，與有機金屬試劑進行偶合，不須進行內鹽胺氮原子之保護，如下所示。



類似上述之方法，可使用結構 33 之內鹽胺（其一般性製備方法參見 Nielsen et al, J. Med. Chem., 1990; 33: 71-77），並如此建立終胺基酸產物 C3 之固定立體化學。



可以此方式製備之化合物包括：

- 3-胺甲基-5-甲基-6-苯基-己酸；
- 3-胺甲基-6-(4-氯-苯基)-5-甲基-己酸；
- 3-胺甲基-6-(3-氯-苯基)-5-甲基-己酸；
- 3-胺甲基-6-(2-氯-苯基)-5-甲基-己酸；
- 3-胺甲基-6-(4-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
- 3-胺甲基-6-(3-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
- 3-胺甲基-6-(2-氟-苯基)-5-甲基-己酸；

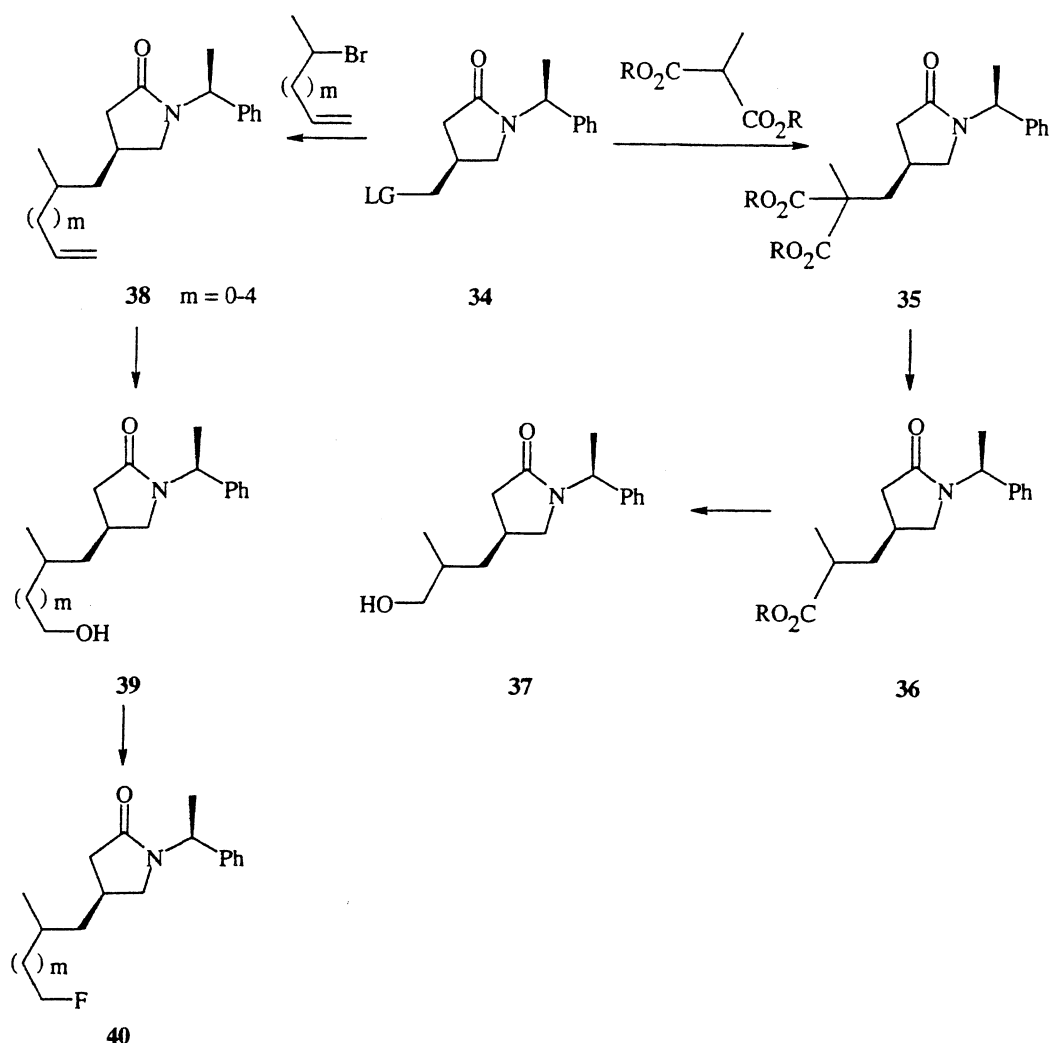
3-胺甲基-5-甲基-7-苯基-庚酸；
3-胺甲基-7-(4-氯-苯基)-5-甲基-庚酸；
3-胺甲基-7-(3-氯-苯基)-5-甲基-庚酸；
3-胺甲基-7-(2-氯-苯基)-5-甲基-庚酸；
3-胺甲基-7-(4-氟-苯基)-5-甲基-庚酸；
3-胺甲基-7-(3-氟-苯基)-5-甲基-庚酸；
3-胺甲基-7-(2-氟-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S)-3-胺甲基-6-環丙基-5-甲基-己酸；
(3S)-3-胺甲基-6-環丁基-5-甲基-己酸；
(3S)-3-胺甲基-6-環戊基-5-甲基-己酸；
(3S)-3-胺甲基-6-環己基-5-甲基-己酸；
(3S)-3-胺甲基-7-環丙基-5-甲基-庚酸；
(3S)-3-胺甲基-7-環丁基-5-甲基-庚酸；
(3S)-3-胺甲基-7-環戊基-5-甲基-庚酸；
(3S)-3-胺甲基-7-環己基-5-甲基-庚酸；
(3S)-3-胺甲基-8-環丙基-5-甲基-辛酸；
(3S)-3-胺甲基-8-環丁基-5-甲基-辛酸；
(3S)-3-胺甲基-8-環戊基-5-甲基-辛酸；
(3S)-3-胺甲基-8-環己基-5-甲基-辛酸；
(3S)-3-胺甲基-5-甲基-庚酸；
(3S)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸；
(3S)-3-胺甲基-5-甲基-壬酸；
(3S)-3-胺甲基-5-甲基-癸酸；
(3S)-3-胺甲基-5-甲基-十一酸；

(3S)-3-胺甲基-5,7-二甲基-辛酸；
(3S)-3-胺甲基-5,8-二甲基-壬酸；
(3S)-3-胺甲基-5,9-二甲基-癸酸；
(3S)-3-胺甲基-5,6-二甲基-庚酸；
(3S)-3-胺甲基-5,6,6-三甲基-庚酸；
(3S)-3-胺甲基-5-環丙基-己酸；
(3S)-3-胺甲基-6-氟-5-甲基-己酸；
(3S)-3-胺甲基-7-氟-5-甲基-庚酸；
(3S)-3-胺甲基-8-氟-5-甲基-辛酸；
(3S)-3-胺甲基-7,7,7-三氟-5-甲基-庚酸；
(3S)-3-胺甲基-8,8,8-三氟-5-甲基-辛酸；
(E)-(3S)-3-胺甲基-5-甲基-辛-6-烯酸；
(Z)-(3S)-3-胺甲基-5-甲基-辛-6-烯酸；
(E)-(3S)-3-胺甲基-5-甲基-壬-6-烯酸；
(Z)-(3S)-3-胺甲基-5-甲基-壬-6-烯酸；
(E)-(3S)-3-胺甲基-5-甲基-壬-7-烯酸；
(Z)-(3S)-3-胺甲基-5-甲基-壬-7-烯酸；
(E)-(3S)-3-胺甲基-5-甲基-癸-7-烯酸；
(Z)-(3S)-3-胺甲基-5-甲基-癸-7-烯酸；
3-胺甲基-6-環丙基-5-甲基-己酸；
3-胺甲基-6-環丁基-5-甲基-己酸；
3-胺甲基-6-環戊基-5-甲基-己酸；
3-胺甲基-6-環己基-5-甲基-己酸；
3-胺甲基-7-環丙基-5-甲基-庚酸；

3-胺甲基-7-環丁基-5-甲基-庚酸；
3-胺甲基-7-環戊基-5-甲基-庚酸；
3-胺甲基-7-環己基-5-甲基-庚酸；
3-胺甲基-8-環丙基-5-甲基-辛酸；
3-胺甲基-8-環丁基-5-甲基-辛酸；
3-胺甲基-8-環戊基-5-甲基-辛酸；
3-胺甲基-8-環己基-5-甲基-辛酸；
3-胺甲基-5-甲基-庚酸；
3-胺甲基-5-甲基-辛酸；
3-胺甲基-5-甲基-壬酸；
3-胺甲基-5-甲基-癸酸；
3-胺甲基-5-甲基-十一酸；
3-胺甲基-5,7-二甲基-辛酸；
3-胺甲基-5,8-二甲基-壬酸；
3-胺甲基-5,9-二甲基-癸酸；
3-胺甲基-5,6-二甲基-庚酸；
3-胺甲基-5,6,6-三甲基-庚酸；
3-胺甲基-5-環丙基-己酸；
3-胺甲基-6-氟-5-甲基-己酸；
3-胺甲基-7-氟-5-甲基-庚酸；
3-胺甲基-8-氟-5-甲基-辛酸；
3-胺甲基-7,7,7-三氟-5-甲基-庚酸；
3-胺甲基-8,8,8-三氟-5-甲基-辛酸；
3-胺甲基-5-甲基-庚-6-烯酸；

3-胺甲基-5-甲基-辛-7-烯酸；
3-胺甲基-5-甲基-壬-8-烯酸；
(E)-3-胺甲基-5-甲基-辛-6-烯酸；
(Z)-3-胺甲基-5-甲基-辛-6-烯酸；
(E)-3-胺甲基-5-甲基-壬-6-烯酸；
(Z)-3-胺甲基-5-甲基-壬-6-烯酸；
(E)-3-胺甲基-5-甲基-壬-7-烯酸；
(Z)-3-胺甲基-5-甲基-壬-7-烯酸；
(E)-3-胺甲基-5-甲基-癸-7-烯酸；及
(Z)-3-胺甲基-5-甲基-癸-7-烯酸。

方法 4(流程 12)



結構 40 之化合物可自結構 39 之化合物，於溶劑中（諸如，二氯甲烷），在介於 -78°C 及室溫間之溫度下，藉由二乙胺基硫三氟化物之處理而進行製備。用以對醇進行氟化作用之其他方法係已知者，且可予以使用，其如 Wilkinson, Chem. Rev. 1992; 92: 505-519 中所例示。結構 40 之化合物可如上文方法 3 中所述，轉化成為所欲之 γ -胺基酸。

結構 39 之化合物可自結構 38 之化合物，在溶劑中（諸如，

THF及水)，以四氧化錳及過碘酸鈉處理，再在溶劑中（諸如，乙醇），以硼氫化鈉對所得之中間化合物進行還原作用而製備。

結構 38 及 34 之化合物可自結構 33 之化合物，根據上文方法 3 中所述之原則進行製備。

可用於合成醇 39 ($n = 0$) 之另一方法包括於溶劑中（諸如，四氫呋喃或 DME 及其類似者），以金屬硼氫化物（諸如，硼氫化鈉）處理結構 36 之化合物，以產生結構 37 之化合物，其氟化作用可以製備結構 40 化合物之類似方式達成。結構 36 之化合物可自結構 35 之化合物，在介於室溫及回流溫度間之溫度下，於 DMSO 水溶液中，藉由氯化鈉或鋰之處理而進行製備。較佳者，該反應係使用氯化鈉，於 DMSO 水溶液中，在回流溫度下進行。結構 35 之化合物可自結構 34 之化合物，在溶劑中（諸如，DMSO 或 THF 及其類似者），藉由適當甲基丙二酸二酯（諸如，甲基丙二酸二甲酯及其類似者）與氫化鈉之處理而進行製備。較佳者，該反應係藉著將 NaH 加入甲基丙二酸二甲酯於 DMSO 中之溶液中，再加入預先溶於 DMSO 中之內鹽胺 34（其中 LG 較佳係碘化物或如方法 3 所定義）而進行。

化合物 39 及 37 可以上述之方法，轉化成為帶有羧基之自由胺基酸。

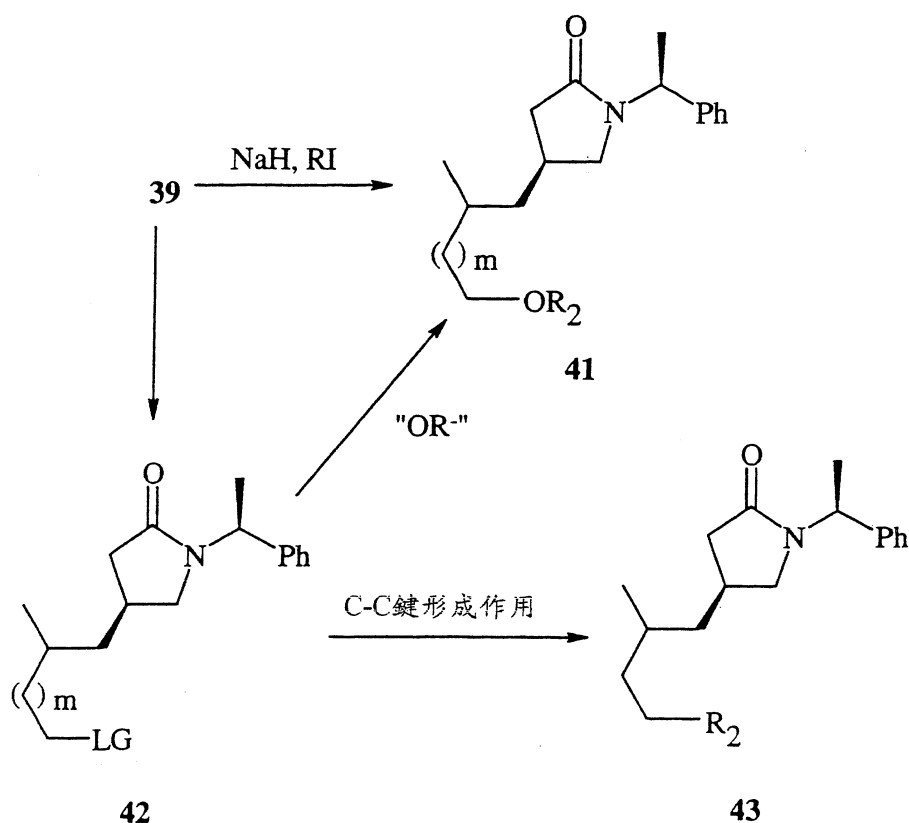
下列之化合物可以此方法進行製備：

(3S)-3-胺甲基-6-氟-5-甲基-己酸；

(3S)-3-胺甲基-6-氟-5-甲基-己酸；

(3S)-3-胺甲基-7-氟-5-甲基-庚酸；
 (3S)-3-胺甲基-8-氟-5-甲基-辛酸；
 (3S)-3-胺甲基-9-氟-5-甲基-壬酸；
 (3S)-3-胺甲基-7-羥基-5-甲基-庚酸；及
 (3S)-3-胺甲基-6-羥基-5-甲基-己酸。

方法5(流程13)



結構41之化合物可自結構39之化合物，在溶劑中(諸如，DMSO或THF及其類似者)，藉由適當烷基碘化物(或烷基磺酸酯)(諸如，甲基碘及其類似者)與鹼(諸如，正丁基鋰或氫化鈉及其類似者)之處理而進行製備。較佳者，該反應係

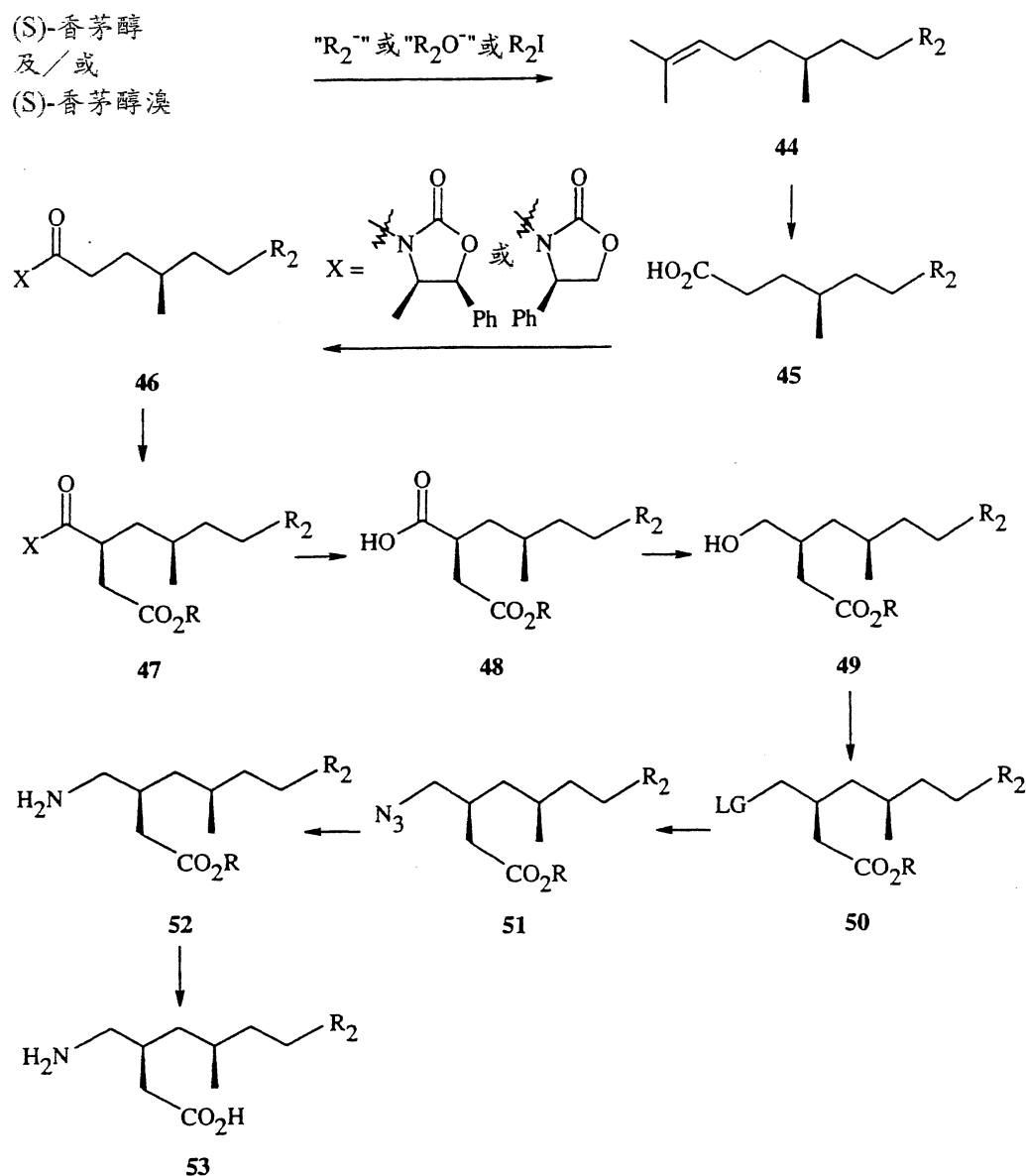
藉著將 NaH 加入 DMSO 中之該醇中，再加入該烷基碘化物，並在介於室溫及回流溫度間之溫度下加熱該反應混合物而進行。結構 41 化合物轉化成為 γ -胺基酸之轉化作用已述於上文。

或者，結構 41 之化合物可由結構 42 之化合物（其中 LG = 碘化物、溴化物、或一磺酸酯，如方法 3 所例示），在溶劑中（諸如，DMSO 或 THF 及其類似者），藉由適當烷氧基陰離子之處理而衍化。結構 42 之化合物亦可作為如方法 3 所述之碳-碳鍵形成作用之作用物。

可以此方式製備之化合物包括：

- (3S)-3-胺甲基-7-羥基-5-甲基-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-7-甲氧基-5-甲基-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-7-乙氧基-5-甲基-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-5-甲基-7-丙氧基-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-7-氟甲氧基-5-甲基-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-7-(2-氟-乙氧基)-5-甲基-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(3,3,3-三氟-丙氧基)-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-6-羥基-5-甲基-己酸；
- (3S)-3-胺甲基-6-甲氧基-5-甲基-己酸；
- (3S)-3-胺甲基-6-乙氧基-5-甲基-己酸；
- (3S)-3-胺甲基-5-甲基-6-丙氧基-己酸；
- (3S)-3-胺甲基-6-氟甲氧基-5-甲基-己酸；
- (3S)-3-胺甲基-6-(2-氟-乙氧基)-5-甲基-己酸；及
- (3S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(3,3,3-三氟-丙氧基)-己酸。

方法 6 (流程 14)



結構 53 之化合物可自結構 45 之化合物，如上所示，且以 Hoekstra et al., Organic Process Research and Development, 1997; 1: 26-38 中所述之一般性流程進行製備。

結構 45 之化合物可自結構 44 之化合物，藉由三氧化鉻於水／硫酸中之溶液之處理而進行製備。可使用其他可在 44

中切割烯烴之方法，如 Hudlicky, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph 186, ACS 1990: 77 中所詳述。

結構 44 之化合物 (其中 R_2 = 烷基、支鏈烷基、環烷基、烷基-環烷基) 可自 (S)-香茅醇溴，藉由碳-碳鍵形成反應而進行製備，其係技藝中所已知者，且如方法 3 中所述。亦可使用以烷氧基陰離子對 (S)-香茅醇溴中之鹵化物所進行之取代作用，提供結構 44 之化合物 (其中 R = 烷氧基或苯氧基基團) (及其根據式 I 之適當取代物)。或者，可以鹼 (諸如，氫化鈉) 處理 (S)-香茅醇，再以適當之烷基鹵化物處理所得之醇鹽而產生醚，使用 (S)-香茅醇以產生結構 44 之化合物。在另一方法中，可以適當之金屬硼氫化物或氫化鋁類化合物 (諸如，LAH) 還原 (S)-香茅醇溴 (或其適當之磺酸酯，諸如，但不限於，甲磺酸 (S)-3,7-二甲基-辛-6-烯酯)，以產生 (R)-2,6-二甲基-辛-2-烯。

熟習技藝者可明瞭，對於 R-或 S-香茅醇或是 R-或 S-香茅醇溴之合理選擇可提供終胺基酸產物 C5 之所欲異構物。

可以此方式製備之化合物包括：

- (3S,5S)-3-胺甲基-7-甲氧基-5-甲基-庚酸；
- (3S,5S)-3-胺甲基-7-乙氧基-5-甲基-庚酸；
- (3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-丙氧基-庚酸；
- (3S,5S)-3-胺甲基-7-異丙氧基-5-甲基-庚酸；
- (3S,5S)-3-胺甲基-7-第三丁氧基-5-甲基-庚酸；
- (3S,5S)-3-胺甲基-7-氟甲氧基-5-甲基-庚酸；
- (3S,5S)-3-胺甲基-7-(2-氟-乙氧基)-5-甲基-庚酸；

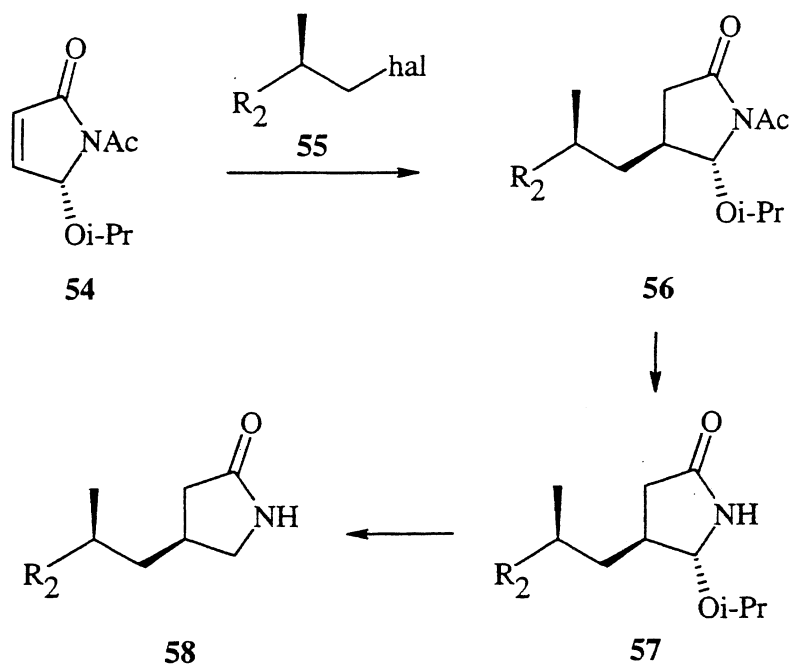
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(3,3,3-三氟-丙氧基)-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-苄氧基-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-苯氧基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(4-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(3-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(4-氯-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(3-氯-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(2-氯-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(3-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(3-三氟甲基-苯氧基)-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(2-三氟甲基-苯氧基)-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(4-硝基-苯氧基)-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(3-硝基-苯氧基)-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(2-硝基-苯氧基)-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-環丙基-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-環丁基-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-環戊基-5-甲基-庚酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-7-環己基-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-8-環丙基-5-甲基-辛酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-8-環丁基-5-甲基-辛酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-8-環戊基-5-甲基-辛酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-8-環己基-5-甲基-辛酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-壬酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-癸酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-十一酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5,9-二甲基-癸酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5,8-二甲基-辛酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-氟-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-8-氟-5-甲基-辛酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-8,8,8-三氟-5-甲基-辛酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-7-苯基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(4-氯-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(3-氯-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(2-氯-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(3-甲氧基-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(4-氟-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(3-氟-苯基)-5-甲基-庚酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-7-(2-氟-苯基)-5-甲基-庚酸；及

(3S,5R)-3-胺甲基-5,10-二甲基-十一酸。

方法 7(流程 15)



結構 58 之化合物可自結構 57 之化合物，在溶劑中(諸如， CH_2Cl_2)，藉由三氟化硼-乙醚配合物及三乙矽烷之處理而進行製備。或者，可使用 Meyers, J. Org. Chem., 1993; 58: 36-42 中所述之方法，因此，在溶劑中(諸如，含甲醇中之 3% HCl 之 THF/甲醇)，以氰硼氫化鈉處理結構 57 之化合物。

結構 57 之化合物可自結構 56 之化合物，根據 Koot, Tetrahedron Lett., 1992; 33: 7969-7972 之流程，在溶劑中(諸如，DMF 及其類似者)，藉由二甲胺之處理而進行製備。

結構 56 之化合物可自結構 54 之化合物，在標準金屬轉移作用條件下，以適當之一級鹵化物 55 (碘化物、溴化物、

或氯化物)與 tBuLi 處理，再以適當之銅鹽(諸如，但不限於，溴化銅或碘化銅)，處理所得之有機金屬試劑而進行製備。將所得之有機銅酸鹽加入溶劑(諸如，THF 及其類似者)中之內鹼胺中(掌性內鹼胺 54 之製備參見 Koot et al., J. Org. Chem., 1992; 57: 1059-1061)。Koot, Tetrahedron Lett., 1992; 33: 7969-7972 之流程即例示此一方法。

熟習技藝者可明瞭，對於 R-或 S-一級鹵化物 55 之合理選擇可提供終胺基酸產物 C5 之所欲異構物。

可以此方式製備之化合物包括：

- (3S,5S)-3-胺甲基-5-甲氧基-己酸；
- (3S,5S)-3-胺甲基-5-乙氧基-己酸；
- (3S,5S)-3-胺甲基-5-丙氧基-己酸；
- (3S,5S)-3-胺甲基-5-異丙氧基-己酸；
- (3S,5S)-3-胺甲基-5-第三丁氧基-己酸；
- (3S,5S)-3-胺甲基-5-氟甲氧基-己酸；
- (3S,5S)-3-胺甲基-5-(2-氟-乙氧基)-己酸；
- (3S,5S)-3-胺甲基-5-(3,3,3-三氟-丙氧基)-己酸；
- (3S,5S)-3-胺甲基-5-苯氧基-己酸；
- (3S,5S)-3-胺甲基-5-(4-氯-苯氧基)-己酸；
- (3S,5S)-3-胺甲基-5-(3-氯-苯氧基)-己酸；
- (3S,5S)-3-胺甲基-5-(2-氯-苯氧基)-己酸；
- (3S,5S)-3-胺甲基-5-(4-氟-苯氧基)-己酸；
- (3S,5S)-3-胺甲基-5-(3-氟-苯氧基)-己酸；
- (3S,5S)-3-胺甲基-5-(2-氟-苯氧基)-己酸；

(3S,5S)-3-胺甲基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(3-甲氧基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(2-甲氧基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(4-硝基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(3-硝基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(2-硝基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-甲氧基-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-乙氧基-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-丙氧基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-異丙氧基-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-第三丁氧基-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-氟甲氧基-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(2-氟-乙氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(3,3,3-三氟-丙氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-苯氧基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(4-氯-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(3-氯-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(2-氯-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(4-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(3-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(3-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(2-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸；

(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯氧基)-己酸；

(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(3-三氟甲基-苯氧基)-己酸；

(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(2-三氟甲基-苯氧基)-己酸；

(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(4-硝基-苯氧基)-己酸；

(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(3-硝基-苯氧基)-己酸；

(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(2-硝基-苯氧基)-己酸；

(3S,5S)-3-胺甲基-6-苄氧基-5-甲基-己酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-6-環丙基-5-甲基-己酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-6-環丁基-5-甲基-己酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-6-環戊基-5-甲基-己酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-6-環己基-5-甲基-己酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-庚酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-壬酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-癸酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-十一酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-十二酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-5,7-二甲基-庚酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-5,8-二甲基-辛酸；

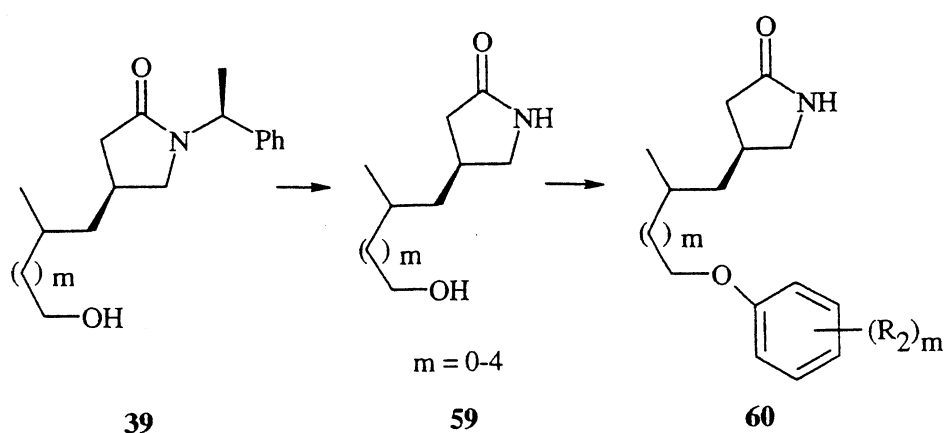
(3S,5R)-3-胺甲基-5,9-二甲基-癸酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-5,10-二甲基-十一酸；

(3S,5S)-3-胺甲基-5,6-二甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5,6,6-三甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-環丙基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-氟-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-氟-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-8-氟-5-甲基-辛酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7,7,7-三氟-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-8,8,8-三氟-5-甲基-辛酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-苯基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(4-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(3-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(2-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(3-甲氧基-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(4-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(3-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(2-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-7-苯基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(4-氟-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(3-氟-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(2-氟-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(3-甲氧基-苯基)-5-甲基-庚酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-7-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-庚酸；
 (3S,5R)-3-胺甲基-7-(4-氟-苯基)-5-甲基-庚酸；
 (3S,5R)-3-胺甲基-7-(3-氟-苯基)-5-甲基-庚酸；
 (3S,5R)-3-胺甲基-7-(2-氟-苯基)-5-甲基-庚酸；
 (3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-庚-6-烯酸；
 (3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-辛-7-烯酸；
 (3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-壬-8-烯酸；
 (E)-(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-辛-6-烯酸；
 (Z)-(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-辛-6-烯酸；
 (Z)-(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-壬-6-烯酸；
 (E)-(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-壬-6-烯酸；
 (E)-(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-壬-7-烯酸；
 (Z)-(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-壬-7-烯酸；
 (Z)-(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-癸-7-烯酸；及
 (E)-(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-十一碳-7-烯酸。

方法 8(流程 16)



結構 60 之化合物可自結構 59 之化合物，在 Mitsunobu, Synthesis, 1981: 1 所述之條件下，藉由適當經取代酚（包括酚本身）之處理而進行製備。

結構 59 之化合物可自結構 39 之化合物，在氮中，藉由鈉或鋁金屬之處理而進行製備。較佳者，該反應係在氮中以鈉金屬進行。

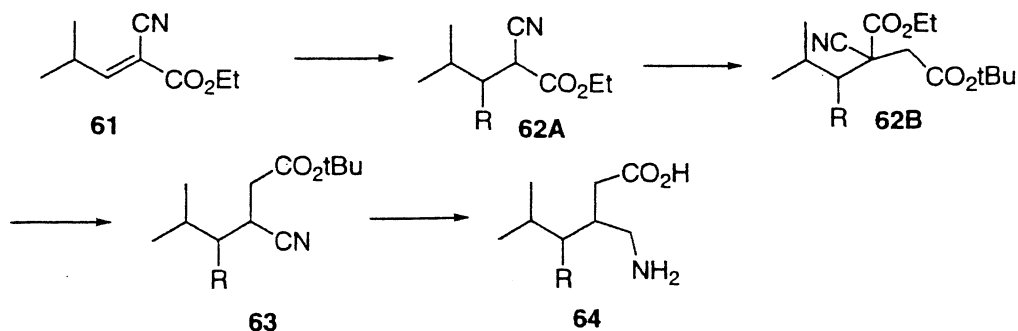
化合物 60 之直接水解可產生所欲之胺基酸，或者，可使用經由 Boc 保護性內鹽胺之水解作用之方法。

可以此方式製備之化合物包括：

- (3S)-3-胺甲基-5-甲基-7-苯氧基-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-7-(4-氯-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-7-(3-氯-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-7-(2-氯-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-7-(4-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-7-(3-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-7-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-7-(3-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(3-三氟甲基-苯氧基)-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(2-三氟甲基-苯氧基)-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(4-硝基-苯氧基)-庚酸；
- (3S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(3-硝基-苯氧基)-庚酸；

(3S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(2-硝基-苯氧基)-庚酸；
 (3S)-3-胺甲基-6-(3-氯-苯氧基)-5-甲基-己酸；
 (3S)-3-胺甲基-6-(2-氯-苯氧基)-5-甲基-己酸；
 (3S)-3-胺甲基-6-(4-氯-苯氧基)-5-甲基-己酸；
 (3S)-3-胺甲基-6-(3-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸；
 (3S)-3-胺甲基-6-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸；
 (3S)-3-胺甲基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸；
 (3S)-3-胺甲基-6-(3-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸；
 (3S)-3-胺甲基-6-(2-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸；
 (3S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯氧基)-己酸；
 (3S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(3-三氟甲基-苯氧基)-己酸；
 (3S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(2-三氟甲基-苯氧基)-己酸；
 (3S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(4-硝基-苯氧基)-己酸；
 (3S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(3-硝基-苯氧基)-己酸；
 (3S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(2-硝基-苯氧基)-己酸；
 (3S)-3-胺甲基-5-甲基-6-苯氧基-己酸；及
 (3S)-3-胺甲基-6-(4-氯-苯氧基)-5-甲基-己酸。

方法 9 C-4 經取代類似物之合成 (流程 17)



結構 64 之化合物可自結構 63 之化合物進行製備，其在有機溶劑中(例如，甲醇)，於鹼之存在下(諸如，三乙胺)，於催化劑之存在下(如，阮內鎳(Raney Nickel))，以 50 psi 之氫氣處理 63。再在介於室溫及回流溫度間之溫度下，以酸水溶液(諸如，6N HCl)處理所得之產物。可對所得之混合物進行離子交換層析，以分離產物 64。

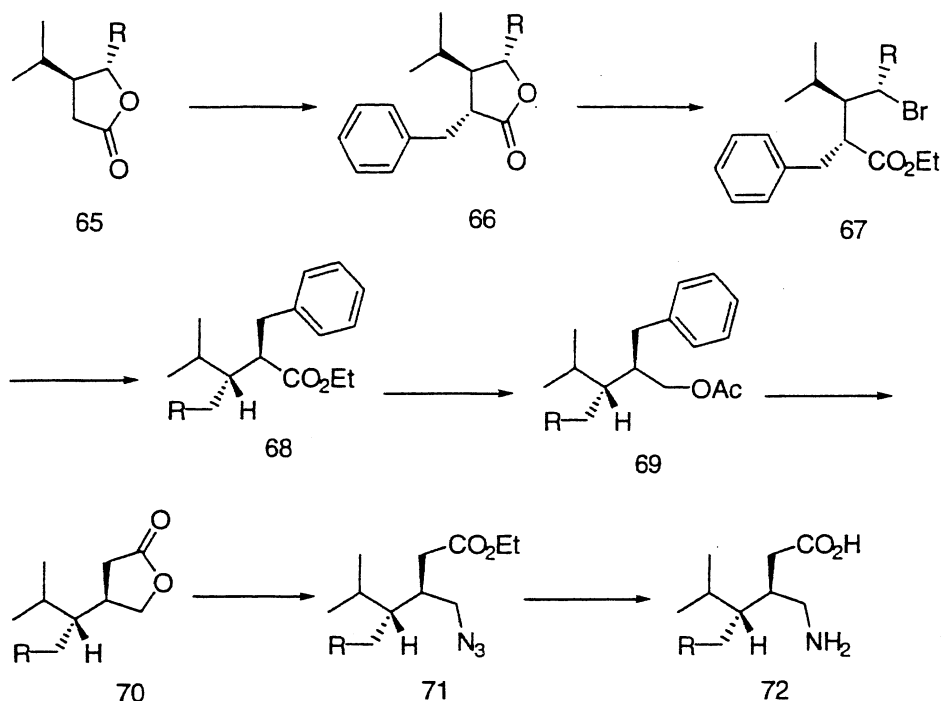
結構 63 之化合物可自結構 62B 之化合物，在溶劑中(諸如，DMDO 或 THF 及其類似者)，藉由適當之鹼(諸如，但不限於，氫化鈉、正丁基鋰、及其類似者)與烷化劑(諸如，溴乙酸第三丁酯或溴乙酸苄酯)之處理而進行製備。較佳者，該反應係藉著以氫化鈉處理結構 62B 化合物於 THF 中之溶液，再以溴乙酸第三丁酯對所得之陰離子進行烷化作用而進行。

結構 62B 之化合物可自結構 62A 之化合物，在溶劑中(諸如，DMDO 水溶液)，在介於 50°C 及回流溫度間之溫度下，藉由氯化鈉之處理而進行製備。

結構 62A 之化合物可自結構 61 之化合物，於銅鹽之存在下(諸如，但不限於，碘化銅、溴化銅二甲硫)，在溶劑中(諸如，THF 或乙醚)，藉由適當烷基金屬鹵化物(諸如，烷基鋰試劑或有機鎂鹵化物)之處理而進行製備。或者，該反應可在室溫或低於室溫之溫度下，於溶劑中(諸如，乙醚)，以烷基鎂鹵化物處理該腓而進行。

諸如 61 之化合物可根據已知之文獻流程，以異丁醛及氰乙酸甲酯間之縮合作用而進行製備。

方法 10：C-4 取代 (流程 18)



雙支鏈性 3-經取代 $\alpha 2 \delta$ 配位體 72 可自疊氮化物 71，以兩步驟進行製備，其係在貴金屬催化劑之存在下 (諸如，5%之鈀被碳)，對疊氮化物 71 進行氫化作用，再在回流溫度下，以強酸 (諸如，6N HCl) 水解所得之內鹽胺。接著，可使用離子交換層析分離終產物 72。

化合物 71 可以兩步驟進行製備，其係在諸如 0°C 之溫度下，於溶劑中 (諸如，乙醇)，以 HBr 處理諸如 70 之內酯，再在介於 10°C 及 80°C 間之溫度下，在溶劑中 (諸如，二甲亞砜)，使所得之溴化物與疊氮化鈉反應。

內酯 70 可以兩步驟進行製備，其係在介於 0°C 及 100°C 間之溫度下，在溶劑中 (諸如，乙腈)，於催化量三氯化鈦之存

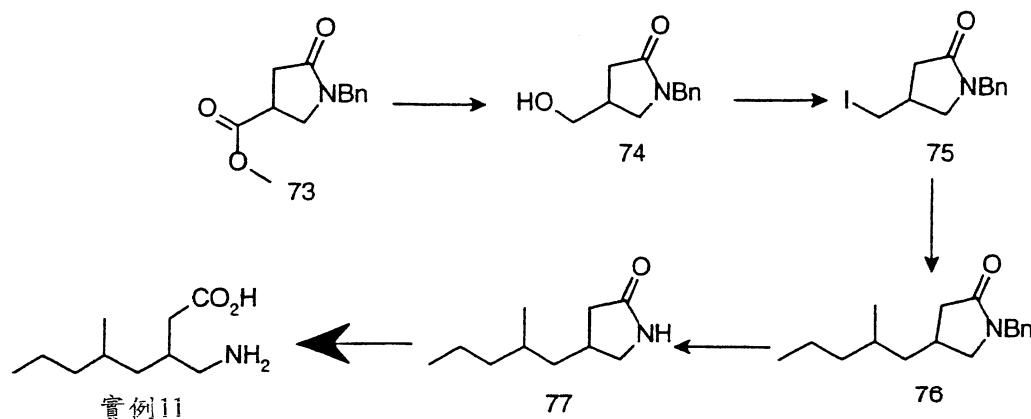
在下，以氧化劑(諸如，過碘酸鈉)，對諸如 69 之化合物進行氧化作用，並在介於 25℃ 及 70℃ 間之溫度下，在甲醇中，以碳酸鉀處理所得之化合物，再在回流溫度下，於溶劑中(諸如，THF)，以酸(諸如，對-甲苯磺酸)進行處理，或是在室溫下，於水中，以酸水溶液(諸如，HCl)進行處理。

諸如 69 之化合物可藉著在溶劑中(諸如，乙醚或 THF)，以氫化物還原劑(諸如，氫化鋁鋰)對諸如 68 之化合物進行還原作用，再在鹼之存在下(諸如，三乙胺或吡啶或其類似者)，使所得之醇與醯化劑(諸如，醋酸酐)反應而進行製備。

結構 68 之化合物可藉著在溶劑中(諸如，甲醇)，於貴金屬催化劑之存在下(諸如，5%之鈀被碳)，使諸如 67 之化合物與約 50 psi 之氫氣反應而進行製備。式 67 化合物可藉著使結構 66 之化合物與經溴化氫氣體飽和之乙醇溶液反應而進行製備。諸如 66 之化合物可自諸如 65 之化合物，在諸如 -78℃ 之溫度下，於溶劑中(諸如，THF)，以一化合物處理(諸如具有強鹼者，諸如，二異丙胺鋰)，再使所得之陰離子與一化合物反應(諸如，苄基溴或苄基碘)而進行製備。結構 66 之化合物(R=H 或低碳烷基)可以旋光異構物之形式，由文獻已知之方法製備(Davies, J. Org. Chem., 1999; 64(23): 8501-8508; Koch, J. Org. Chem., 1993; 58(10): 2725-37; Afonso, Tetrahedron, 1993; 49(20): 4283-92; Bertus, Tetrahedron, Asymmetry 1999; 10(7): 1369-1380; Yamamoto, J. Am. Chem. Soc., 1992; 114(20): 7652-60)。

具體實例

實例 11：3-胺甲基-5-甲基-辛酸之合成



1-苄基-4-羥甲基-吡咯啉-2-酮 74

將硼氫化鈉 (8克, 0.211莫耳) 加入甲基-1-苄基-5-氧-3-吡咯啉羧酸酯 73 (其一般性合成方法參見 Zoretic et al., J. Org. Chem., 1980; 45: 810-814) (32.0克, 0.137莫耳) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (600毫升) 中之溶液中, 並進行回流 19 小時。將該反應物冷卻至室溫, 並加入 200 毫升之水。以 1 M 檸檬酸中止反應, 並在減壓條件下進行濃縮。以二氯甲烷萃取該殘餘物, 以硫酸鎂去水, 並蒸發至乾, 產生 17.47 克 (62%) 呈澄清油體之醇 74。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30 (m, 5H), 4.38 (d, 1H, $J = 14.7$), 4.46 (d, 1H, $J = 14.7$), 3.56 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.26 (m, 1H)。MS, m/z (相對強度): 207 [$M+2H$, 66%]。IR (KBr) 3345, 2946, 2866, 1651, 1445, 1025, 737, 及 698 cm^{-1} 。

1-苄基-4-碘甲基-吡咯啉-2-酮 75

在 210 毫升甲苯中之醇內鹽胺 74 (11.18 克, 0.056 莫耳) 中, 順序加入三苯膦 (20.0 克, 0.076 莫耳)、咪唑 (10.8 克, 0.159 莫耳)、及碘 (19.0 克, 0.075 莫耳)。在攪拌該懸浮液 1.5 小時後,

將該上清液倒入另一燒瓶中。以乙醚清洗該黏性黃色殘餘物兩次，並結合該等溶液。蒸發溶劑，再在矽膠上，對該殘餘物進行層析，以 1:1 之丙酮／己烷溶析，產生 7.92 克 (46%) 呈黃色油體之碘代內鹽胺 75。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.25 (m, 5H), 4.38 (d, 1H, J = 14.6), 4.46 (d, 1H, J = 14.6), 3.38 (dd, 1H, J = 7.8 及 2.2), 3.20 (dd, 1H, J = 5.6 及 4.4), 3.12 (dd, 1H, J = 7.3 及 2.4), 2.96 (dd, 1H, J = 5.8 及 4.4), 2.60 (m, 2H), 2.22 (dd, 1H, J = 10.5 及 9.7)。MS, m/z (相對強度) : 224 [M-H-Bn, 94%], 317 [M+2H, 64%]。IR 3027, 2917, 1688, 1438, 1267, 及 701 cm⁻¹。

1-苄基-4-(2-甲基-戊基)-吡咯啉-2-酮 76

於氮氣下，在鎂車屑 (0.50 克，0.021 莫耳) 於 15 毫升無水 THF 中之懸浮液中，加入碘晶體及 2-溴戊烷 (2.88 克，0.019 莫耳)。在於冰浴中週期冷卻之放熱反應之後，在室溫下攪拌該反應物 2 小時。在 0°C 下，加入 8 微升之 Li₂CuCl₄ (於 10 毫升無水 THF 中，由 84 毫克 LiCl 及 134 毫克 CuCl₂ 製成)，再逐滴加入 15 毫升無水 THF 中之 1-苄基-4-碘甲基-吡咯啉-2-酮 75，並使所得之懸浮液在 0°C 下攪拌 3 小時。在室溫下繼續攪拌 1 小時，再以氯化銨之飽和溶液中止反應。加入水以溶解形成之沈澱物，接著再以乙醚萃取該溶液，並以硫酸鎂去水。在真空下蒸發溶劑，再在矽膠上，對該殘餘物進行層析，以 1:1 之丙酮／己烷溶析，產生 1.13 克 (69%) 之 1-苄基-4-(2-甲基-戊基)-吡咯啉-2-酮 76。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.30 (m, 5H), 4.44 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.30 (m, 6H), 1.10 (m, 1H), 0.90 (m, 6H)。MS, m/z (相對強度) : 261 [M+2H, 100%], 301 [M-H+CH₃CN, 82%], 260 [M+H, 72%]。

4-(2-甲基-戊基)-吡咯啉-2-酮 77

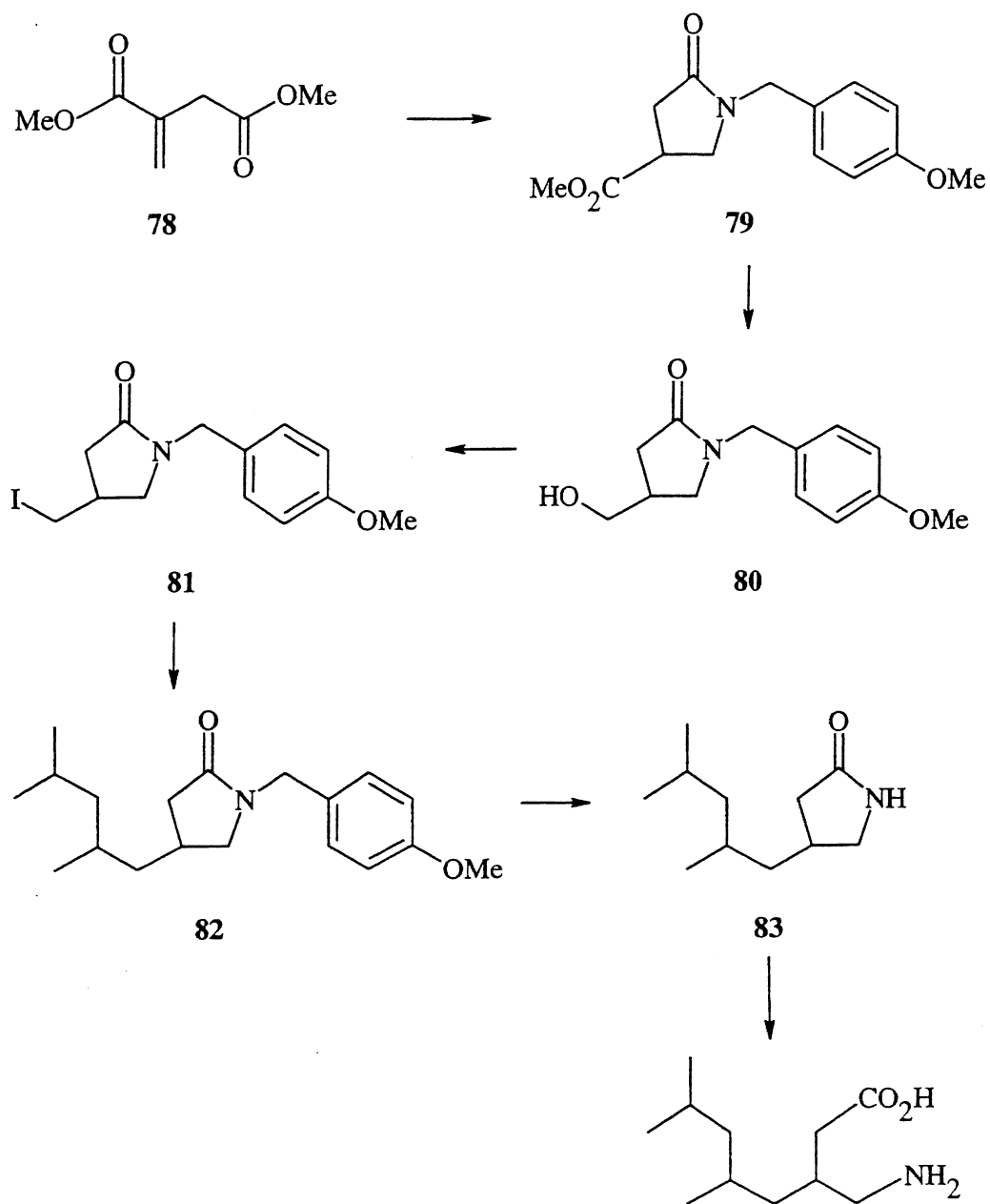
將一裝備有乾冰冷凝器之 250 毫升 3 頸燒瓶冷卻至 -78°C 。將氮 (80 毫升) 冷凝至該燒瓶中，並加入 15 毫升 THF 中之 1-苄基-4-(2-甲基-戊基)-吡咯啉-2-酮 76 (1.67 克，0.006 莫耳)。加入新鮮切割之鈉珠，直到持續呈現深藍色為止。除去該冷卻浴，再在回流溫度下 (-33°C) 攪拌該反應物 1 小時。以氯化銨中止反應，並蒸發過量之氮。以水稀釋所得之殘餘物，以二氯甲烷萃取，並以硫酸鎂去水。蒸發溶劑，再在矽膠上進行層析，以 1:1 之丙酮 / 己烷溶析，產生 0.94 克 (86%) 之 4-(2-甲基-戊基)-吡咯啉-2-酮 77。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.25 (br, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.30 (m, 6H), 0.80 (m, 6H)。MS, m/z (相對強度) : 212 [$\text{M}+2\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$, 100%], 171 [$\text{M}+2\text{H}$, 72%], 170 [$\text{M}+1\text{H}$, 65%]。

3-胺甲基-5-甲基-辛酸 (實例 11)

將 4-(2-甲基-戊基)-吡咯啉-2-酮 77 (0.94 克，0.007 莫耳) 溶於 70 毫升之 6N HCl 中，並進行回流 20 小時。在真空下蒸發該溶液，並將該殘餘物之水溶液加至已經 HPLC 級水清洗之 Dowex 50WX 8-100 (強酸性) 離子交換樹脂上。溶析該管柱，首先以水溶析，直到該溶析液成為穩定 pH 為止，接著以 5% 氫氧化銨溶液進行溶析。蒸發該等氫氧化銨級分，並與甲苯進行共沸。以丙酮清洗該白色固體，過濾，並在真空烘箱中乾燥 24 小時，產生 0.61 克 (59%) 之該胺基酸。 ^1H -NMR (CD_3OD) δ 3.00 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.14 (brm, 1H), 1.60 (brm, 1H), 1.38 (m, 4H), 1.18 (m, 2H), 0.60 (m, 6H)。MS, m/z (相對強度) : 188 [$\text{M}+\text{H}$,

100%]。

實例 12：3-胺甲基-5,7-二甲基-辛酸之合成



1-(4-甲氧基-苄基)-5-氧-吡咯啉-3-羧酸甲酯 79

在 0°C 下，於甲醇(40毫升)中之 4-甲氧基-苄胺(42克，0.306

莫耳)中，加入甲醇(13毫升)中之亞甲基丁二酸二甲酯(48克，0.306莫耳)。在室溫下攪拌該溶液4天。將1N HCl加入該溶液中，接著再加入乙醚。分離該兩層，並以乙醚萃取該水相。對結合之有機相進行去水(MgSO₄)。濾除該去水劑後，收集自該溶液中沈澱出之所欲物質79，並在真空下進行乾燥。23.26克，29%。MS, m/z(相對強度)：264 [M+H, 100%]。C₁₄H₁₇N₁O₄之分析計算值：C, 63.87；H, 6.51；N, 5.32。實驗值：C, 63.96；H, 6.55；N, 5.29。

4-羥甲基-1-(4-甲氧基-苄基)-吡咯啉-2-酮 80

在室溫下，以多份之方式，將NaBH₄(15克，0.081莫耳)加入乙醇(600毫升)中之酯79中。4.5小時後，將水(~200毫升)小心加入該反應物中，並在室溫下隔夜攪拌該溶液。濾除所得之固體，並濃縮該濾液，產生呈油體之醇80。15.33克，81%。MS, m/z(相對強度)：235 [M+H, 100%]。

4-碘甲基-1-(4-甲氧基-苄基)-吡咯啉-2-酮 81

在PhMe中之醇80(12.9克，0.055莫耳)中，加入三苯膦(20克，0.077莫耳)、咪唑(10.8克，0.16莫耳)、及碘(19克，0.075莫耳)。在室溫下攪拌該懸浮液5小時。加入飽和之硫代硫酸鈉水溶液，並分離該兩層。以乙醚萃取該水相，再以鹽水清洗結合之有機相，去水(MgSO₄)，並進行濃縮。對該殘餘物進行閃蒸層析(6:1至4:1之甲苯/丙酮)，產生呈油體之碘化物81。11.9克，63%。MS, m/z(相對強度)：346 [M+H, 100%]。

4-(2,4-二甲基-戊基)-1-(4-甲氧基-苄基)-吡咯啉-2-酮 82

使用類似製備1-苄基-4-(2-甲基-戊基)-吡咯啉-2-酮76之

流程，產生呈油體之 4-(2,4-二甲基-戊基)-1-(4-甲氧基-苄基)-吡咯啉-2-酮。1.22克，29%。MS, m/z (相對強度)：304 [M+H, 100%]。

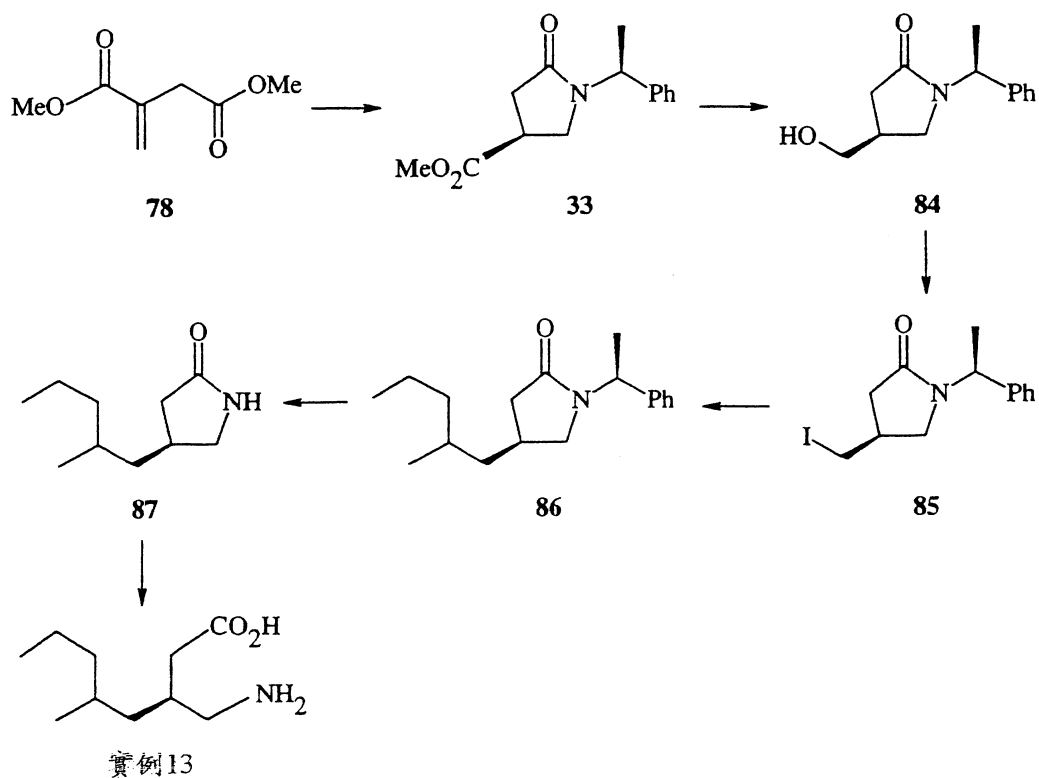
4-(2,4-二甲基-戊基)-吡咯啉-2-酮 83

在 0°C 下，於 MeCN (20 毫升) 中之該內鹽胺 (1.17 克，3.86 毫莫耳) 中，加入 H₂O (10 毫升) 中之硝酸銨銻 (4.2 克，7.7 毫莫耳)。50 分鐘後，再加入另一份之硝酸銨銻 (2.1 克，3.86 毫莫耳)，並在 1 小時後，使該混合物吸收至矽膠上，並進行閃蒸層析，產生一油體。MS, m/z (相對強度)：183 [M+H, 100%]。

3-胺甲基-5,7-二甲基-辛酸 (實例 12)

使用類似製備 3-胺甲基-5-甲基-辛酸 (實例 3) 之流程，產生呈固體之該胺基酸。MS, m/z (相對強度)：202 [M+H, 100%]。

實例 13：(S)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸之合成



(S)-4-羥甲基-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯啉-2-酮 84

在 EtOH (600 毫升) 中之酯 33 (49 克, 0.198 莫耳) 中, 加硼氫化鈉 (22 克, 0.595 莫耳)。7 小時後, 小心加入 1 M 檸檬酸, 並在起泡中止後, 加入水以完全中止反應。在減壓條件下除去乙醇, 並加入乙酸乙酯。分離所得之兩層, 以 EtOAc 萃取該水相, 並對結合之有機相進行去水 (MgSO_4), 再進行濃縮, 產生一黏稠油體。MS, m/z (相對強度): 183 [$\text{M}+\text{H}$, 100%]。

(S)-4-碘甲基-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯啉-2-酮 85

使用類似化合物 80 之碘化作用之流程, 產生呈油體之碘化物 85。35.2 克, 56%。 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{I}_1\text{N}_1\text{O}_1$ 之分析計算值: C, 47.43; H, 4.90; N, 4.25。實驗值: C, 47.41; H, 4.83; N, 4.17。

4-(2-甲基-戊基)-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯啉-2-酮 86

使用類似製備 1-苄基-4-(2-甲基-戊基)-吡咯啉-2-酮 76 之流程, 產生 2.71 克 (81.0%) 呈油體之 86。MS, m/z (相對強度): 274 [$\text{M}+\text{H}$, 100%], 315 [$\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$, 65%]。

(S)-4-(2-甲基-戊基)-吡咯啉-2-酮 87

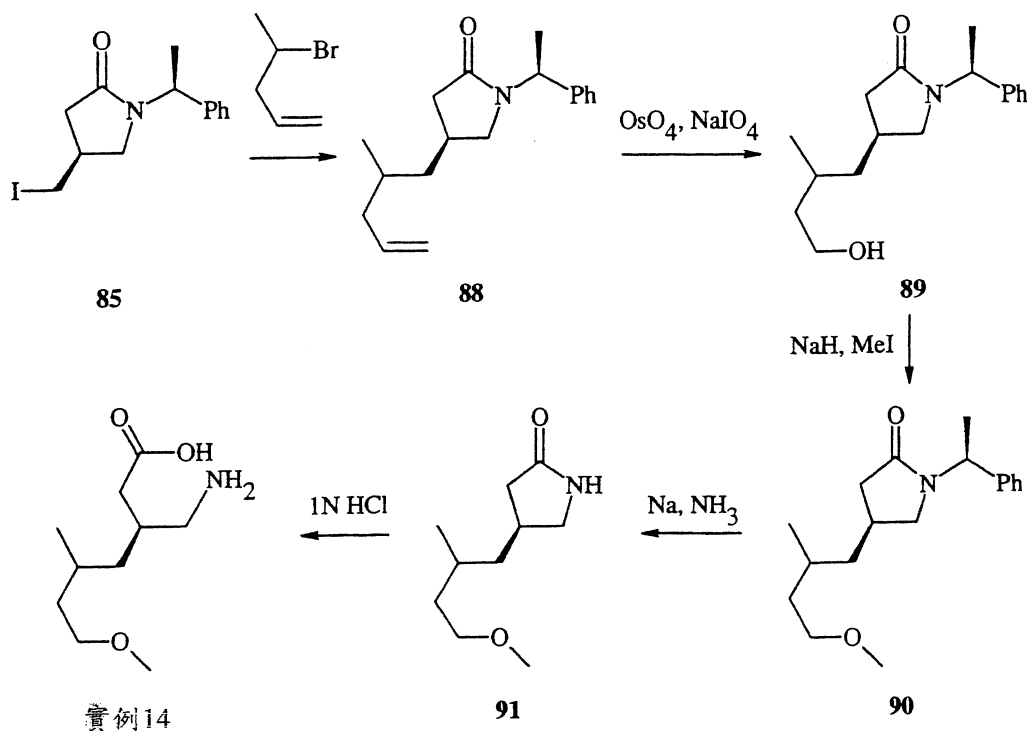
使用類似製備 4-(2-甲基-戊基)-吡咯啉-2-酮 77 之流程, 產生 1.14 克 (72.8%) 呈油體之 87。MS, m/z (相對強度): 170 [$\text{M}+\text{H}$, 10%], 211 [$\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$, 90%]。

實例 13: (S)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸

使用類似製備 3-胺甲基-5-甲基-辛酸 (實例 11) 之流程, 產生 0.88 克 (74.3%) 之該胺基酸 (實例 5)。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 2.95 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.05 (brm, 1H), 1.50 (brm, 1H), 1.30 (m, 4H), 1.10 (m, 2H), 0.90 (m, 6H)。MS, m/z (相對強度): 188 [$\text{M}+\text{H}$,

100%], 186 [M-1H, 100%], 229 [M+1H+CH₃CN, 30%]。

實例 14：(S)-3-胺甲基-7-甲氧基-5-甲基-庚酸之合成



(S)-4-(2-甲基-戊-4-醯基)-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯啉-2-酮 88

使用類似製備 1-苄基-4-(2-甲基-戊基)-吡咯啉-2-酮 76 之流程，產生呈油體之 88。6 克，74%。MS, m/z (相對強度)：272 [M+H, 100%]。

(S)-4-(4-羥基-2-甲基-丁基)-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯啉-2-酮 89

將 OsO₄ (2 毫升於 t-BuOH 中之 4% wt 溶液) 加入 THF/H₂O (3:1, 100 毫升) 中之烯烴 88 (5.8 克，0.021 莫耳) 中。1 小時後，加入過碘酸鈉 (11.4 克，0.053 莫耳)。2 小時後，過濾該懸浮液，並以二

氯甲烷清洗該固體。濃縮該濾液，並使該殘餘物與甲苯進行共沸。將該殘餘物溶於乙醇中，並加入硼氫化鈉(2.5克)。在室溫下隔夜攪拌該懸浮液。加入1N檸檬酸，並以乙醚稀釋該混合物。分離所得之兩層，以乙醚萃取該水相，並對結合之有機物進行去水(MgSO₄)，再進行濃縮。對該殘餘物進行閃蒸層析(1:1之己烷/EtOAc)，產生一油體。4.2克，73%。MS, m/z(相對強度)：276 [M+H, 100%]。

(S)-4-(4-甲氧基-2-甲基-丁基)-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯啉-2-酮 90

在室溫下，於DMSO(60毫升)中之醇89(2克，7.66毫莫耳)中，加入NaH(368毫克，60%於油中)。30分鐘後，加入甲基碘(1.08克，7.66毫莫耳)，並在室溫下隔夜攪拌該溶液，接著，以水(500毫升)稀釋該反應物。以乙醚萃取該溶液，並對結合之有機萃取液進行去水(MgSO₄)，再進行濃縮。對該殘餘物進行閃蒸層析(90%至50%之己烷/丙酮)，產生呈油體之產物90(1.1克，52%)。MS m/z 290 (M+H, 100%)。

(S)-4-(4-甲氧基-2-甲基-丁基)-吡咯啉-2-酮 91

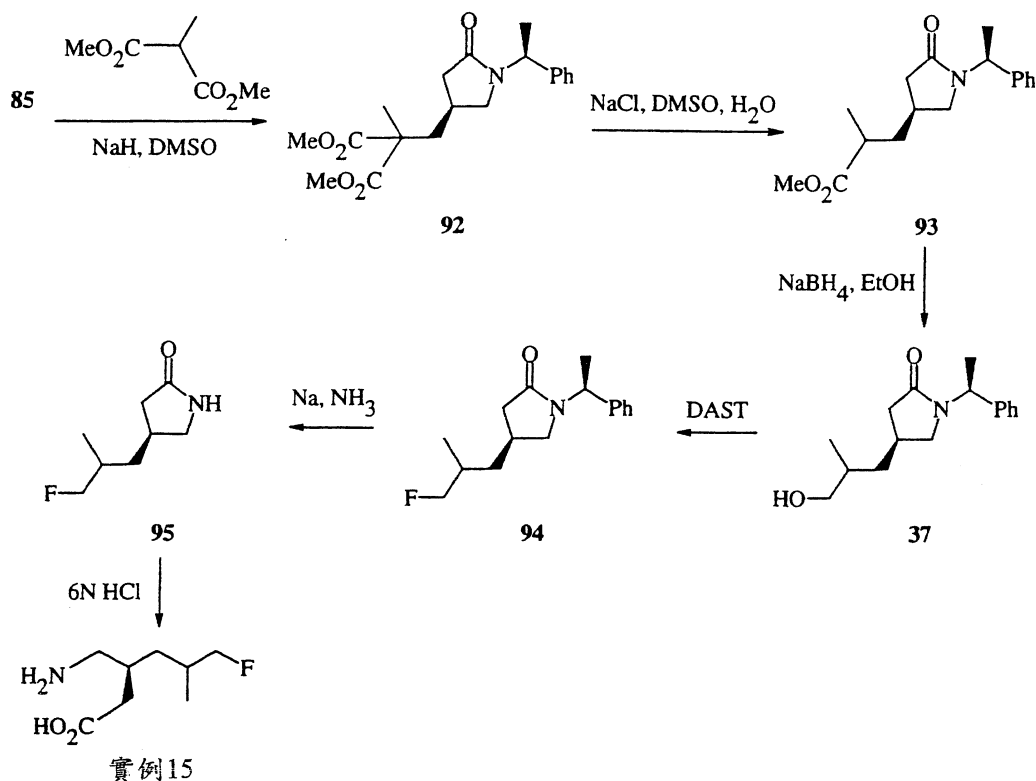
使用類似製備4-(2-甲基-戊基)-吡咯啉-2-酮77之流程，產生呈油體之內鹽胺91。MS m/z 186 (M+H, 100%)。

實例14：(S)-3-胺甲基-7-甲氧基-5-甲基-庚酸

根據類似合成實例3化合物之流程。使由離子交換層析分離之所得胺基酸自甲醇/乙酸乙酯中進行再結晶，產生呈白色固體之實例6化合物。MS m/z 204 (M+H, 100%)。C₁₀H₂₁N₁O₃之分析計算值：C, 59.09；H, 10.41；N, 6.89。實驗值：C, 58.71；H,

10.21 ; N, 6.67。

實例 15 : (S)-3-胺甲基-6-氟-5-甲基-己酸之合成



2-甲基-2-[(S)-5-氧-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯啉-3-基甲基]-丙二酸二甲酯 92

在室溫下，於 DMSO (7 毫升) 中之甲基丙二酸二甲酯 (1.06 克，7.29 毫莫耳) 中，加入 NaH (291 毫克於油中之 60% 懸浮液)。在起泡中止後，加入 DMSO (5 毫升) 中之內鹽胺 85 (2 克，7.29 毫莫耳)。1 小時後，加入水，並以乙醚萃取該水溶液。對結合之有機萃取液進行去水 (MgSO_4)，再進行濃縮。對該殘餘物進行閃蒸層析 (1:1 之己烷 / 丙酮)，產生呈油體之該產物 (1.7 克，81%)。MS m/z 348 ($M+H$, 100%)。

2-甲基-3-[(S)-5-氧-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯啉-3-基]-丙酸甲酯 93

將酯 92 (483毫克, 1.4毫莫耳)、NaCl (104毫克, 1.8毫莫耳)、水 (105微升)、及 DMSO (5毫升) 加熱至回流 2 小時。將該溶液冷卻至室溫, 加入水, 並以乙醚萃取該水溶液。對結合之有機萃取液進行去水 (MgSO_4), 再進行濃縮。對該殘餘物進行閃蒸層析 (80% 至 66% 之己烷 / 丙酮), 產生呈油體之該產物 (160毫克, 40%)。MS m/z 290 ($M+H$, 100%)。

(S)-4-(3-羥基-2-甲基-丙基)-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯啉-2-酮 37

在 EtOH (100毫升) 中之酯 93 (4.82克, 0.017莫耳) 中, 加入 NaBH_4 (3.7克, 0.10莫耳), 並將該混合物加熱至回流 2.5 小時。將該溶液冷卻至 0°C , 並小心加入 1 M 檸檬酸, 接著加入水。將該溶液濃縮至所添加體積之一半, 並以乙醚進行萃取。對結合之有機萃取液進行去水 (MgSO_4), 再進行濃縮。對該殘餘物進行閃蒸層析 (1:1 之己烷 / 丙酮), 產生呈油體之該產物 (2.6克, 59%)。MS m/z 262 ($M+H$, 100%)。

(S)-4-(3-氟-2-甲基-丙基)-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯啉-2-酮 94

在 -78°C 下, 於 CH_2Cl_2 (20毫升) 中之 DAST (1克, 6.2毫莫耳) 中, 加入 CH_2Cl_2 (10毫升) 中之醇 37。在置於 -78°C 下 1 小時後, 使該溶液回溫至室溫。7 小時後, 以飽和之碳酸氫鈉水溶液小心中止該溶液之反應, 並分離該兩層。對該有機相進行去水 (MgSO_4), 再進行濃縮。對該殘餘物進行閃蒸層析 (90% 至 66% 之己烷 / 丙酮), 產生呈油體之該產物 (600毫克, 37%)。MS m/z 264 ($M+H$, 100%)。

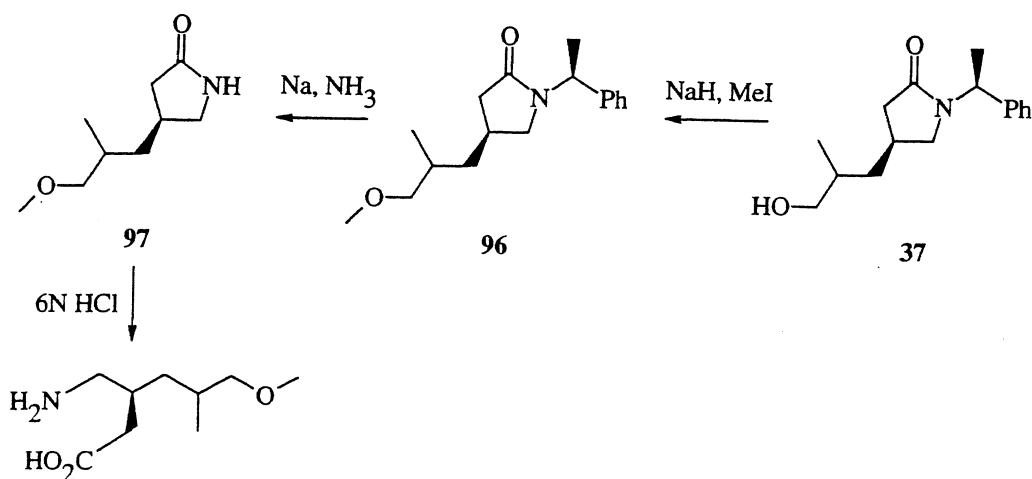
(S)-4-(3-氟-2-甲基-丙基)-吡咯啉-2-酮 95

使用類似製備4-(2-甲基-戊基)-吡咯啉-2-酮77之流程，產生呈油體之該內鹽胺(242毫克，68%)。MS m/z 159(M, 100%)。

實例15 (S)-3-胺甲基-6-氟-5-甲基-己酸

根據類似合成實例11化合物之流程。使由離子交換層析分離之所得胺基酸自甲醇／乙酸乙酯中進行再結晶，產生呈白色固體之實例15化合物。MS m/z 177 (M, 100%)。 $C_8H_{16}F_1N_1O_2 \cdot 0.02 H_2O$ 之分析計算值：C, 54.11；H, 9.10；N, 7.89。實驗值：C, 53.75；H, 9.24；N, 7.72。

實例16：(S)-3-胺甲基-6-甲氧基-5-甲基-己酸之合成



實例16

(S)-4-(3-甲氧基-2-甲基-丙基)-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯啉-2-酮 96

使用類似合成(S)-4-(4-甲氧基-2-甲基-丁基)-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯啉-2-酮90之流程，產生呈油體之醚96(90毫克，37%)。MS m/z 276(M+H, 100%)。

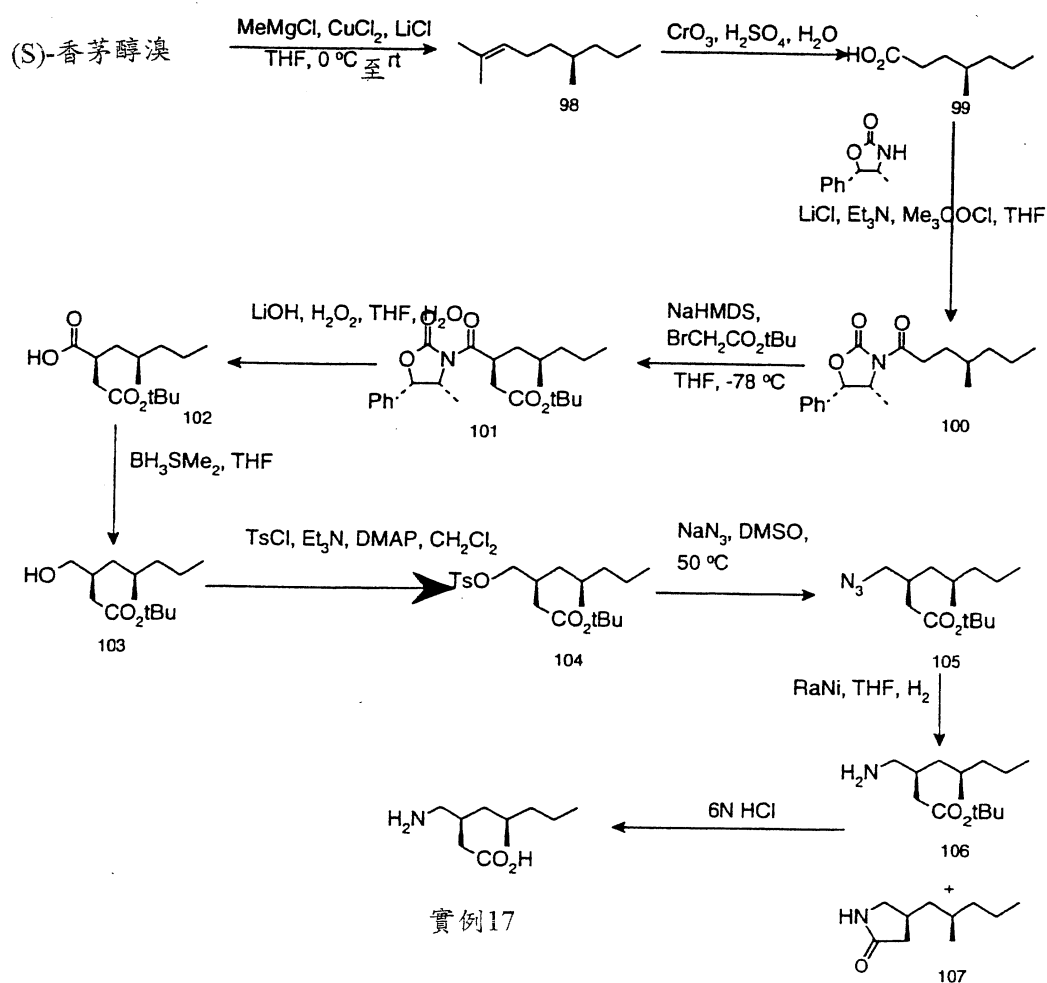
(S)-4-(3-甲氧基-2-甲基-丙基)-吡咯啉-2-酮 97

使用類似製備 4-(2-甲基-戊基)-吡咯啉-2-酮 77 之流程，產生呈油體之 97 (760 毫克，93%)。MS m/z 171 ($M+H$, 100%)。

實例 16 (S)-3-胺甲基-6-甲氧基-5-甲基-己酸

根據類似合成實例 11 化合物之流程。使由離子交換層析分離之所得胺基酸自甲醇／乙酸乙酯中進行再結晶，產生呈白色固體之實例 16 化合物。MS m/z 190 ($M+H$, 100%)。C₉H₁₉N₁O₃ 之分析計算值：C, 57.12；H, 10.12；N, 7.40。實驗值：C, 57.04；H, 10.37；N, 7.30。自母液中沈澱出第二批次產物 (¹H NMR 判定為 1:5 比例之 C5 異構物)。MS m/z 190 ($M+H$, 100%)。

實例 17：(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸鹽酸鹽之合成



(R)-2,6-二甲基-壬-2-烯 98

在 0°C 下，於 THF (800 毫升) 中之 (S)-香茅醇溴 (50 克，0.228 莫耳) 中，加入 LiCl (4.3 克)，再加入 CuCl₂ (6.8 克)。30 分鐘後，加入氯化甲基鎂 (152 毫升 THF 中之 3 M 溶液，Aldrich)，並使該溶液回溫至室溫。10 小時後，將該溶液冷卻至 0°C，並小心加入飽和之氯化銨水溶液。分離所得之兩層，並以乙醚萃取該水相。對結合之有機相進行去水 (MgSO₄)，並進行濃縮，產生一油體。32.6 克；93%。不經進一步之純化即予使用。
¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃) 131.13, 125.28, 39.50, 37.35, 32.35, 25.92, 25.77, 20.31, 19.74, 17.81, 14.60。

(R)-4-甲基-庚酸 99

以 50 分鐘之時間，於丙酮 (433 毫升) 中之烯烴 98 (20 克，0.13 莫耳) 中，加入 H₂SO₄ (33 毫升) / H₂O (146 毫升) 中之 CrO₃ (39 克，0.39 莫耳)。6 小時後，加入另一份之 H₂SO₄ (22 毫升) / H₂O (100 毫升) 中之 CrO₃ (26 克，0.26 莫耳)。12 小時後，以鹽水稀釋該溶液，並以乙醚萃取該溶液。對結合之有機相進行去水 (MgSO₄)，並進行濃縮。對該殘餘物進行閃蒸層析 (6:1 至 2:1 之己烷 / EtOAc 梯度)，產生呈油體之產物 99。12.1 克；65%。MS, m/z (相對強度)：143 [M-H, 100%]。

(4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-庚鹽基)-5-苯基-噁唑啉-2-酮 100

在 0°C 下，於 THF (500 毫升) 中之酸 99 (19 克，0.132 莫耳) 及三乙胺 (49.9 克，0.494 莫耳) 中，加入三甲基乙鹽氯 (20 克，0.17 莫耳)。1 小時後，加入 LiCl (7.1 克，0.17 莫耳)，再加入噁唑啉

酮 (30克, 0.17莫耳)。使該混合物回溫至室溫, 並在16小時後, 過濾除去濾液, 並在減壓條件下濃縮該溶液。進行閃蒸層析 (7:1之己烷 / EtOAc), 產生呈油體之產物 100。31.5克; 79%。 $[\alpha]_D = 5.5$ (c 1於 CHCl_3 中)。MS, m/z (相對強度): 304 [M+H, 100%]。

(3S,5R)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-氧-5-苯基-噁唑啉-3-羰基)-辛酸第三丁酯 101

在 -50°C 下, 於 THF (200毫升) 中之噁唑啉酮 100 (12.1克, 0.04莫耳) 中, 加入 NaHMDS (48毫升 THF 中之 1 M 溶液)。30分鐘後, 加入溴乙酸第三丁酯 (15.6克, 0.08莫耳)。在 -50°C 下攪拌該溶液 4 小時, 之後, 使其回溫至室溫。16小時後, 加入飽和之氯化銨水溶液, 並分離所得之兩層。以乙醚萃取該水相, 並對結合之有機相進行去水 (MgSO_4), 再進行濃縮。進行閃蒸層析 (9:1之己烷 / EtOAc), 產生呈白色固體之產物 101。12克; 72%。 $[\alpha]_D = 30.2$ (c 1於 CHCl_3 中)。 ^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) 176.47, 171.24, 152.72, 133.63, 128.87, 125.86, 80.85, 78.88, 55.34, 39.98, 38.77, 38.15, 37.58, 30.60, 28.23, 20.38, 20.13, 14.50, 14.28。

(S)-2-((R)-2-甲基-戊基)-琥珀酸 4-第三丁酯 102

在 0°C 下, 於 H_2O (73毫升) 及 THF (244毫升) 中之酯 101 (10.8克, 0.025莫耳) 中, 加入 LiOH (51.2毫升之 0.8 M 溶液) 及 H_2O_2 (14.6毫升之 30% 溶液) 之預混合溶液。4小時後, 加入額外 12.8毫升之 LiOH (0.8 M 溶液) 及 3.65毫升之 H_2O_2 (30% 溶液)。30分鐘後, 加入亞硫酸氫鈉 (7克)、亞硫酸鈉 (13克)、及水 (60毫升), 接著加入己烷 (100毫升) 及乙醚 (100毫升)。分離該兩層, 並以

乙醚萃取該水層。將結合之有機相濃縮成一油體，再將其溶於庚烷(300毫升)中。濾除所得之固體，再對該濾液進行去水(MgSO_4)，並進行濃縮，以產生一油體(6克，93%)，其不經進一步之純化即予使用。MS, m/z (相對強度): 257 [$M+H$, 100%]。

(3S,5R)-3-羥甲基-5-甲基-辛酸第三丁酯 103

在 0°C 下，於 THF (100 毫升) 中之酸 102 (3.68 克，0.014 莫耳) 中，加入 $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2$ (36 毫升 THF 中之 2 M 溶液，Aldrich)，之後使該溶液回溫至室溫。15 小時後，在該溶液中小心加入冰(以控制起泡)，再加入鹽水。以乙醚萃取該溶液，再對結合之有機相進行去水(MgSO_4)，並在減壓條件下進行濃縮。進行閃蒸層析(4:1之己烷 / EtOAc)，產生呈油體之醇 103 (2.0 克，59%)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 173.56, 80.85, 65.91, 39.74, 39.20, 38.90, 35.65, 29.99, 28.31, 20.18, 19.99, 14.56。

(3S,5R)-5-甲基-3-(甲苯-4-磺醯基氧甲基)-辛酸第三丁酯 104

在室溫下，於 CH_2Cl_2 (40 毫升) 中之醇 103 (1.98 克，8.1 毫莫耳) 中，加入三乙胺 (2.4 克，0.024 莫耳)、DMAP (20 毫克)、及甲苯磺醯氯 (2.3 克，0.012 莫耳)。14 小時後，加入 1N HCl，並分離該兩層。以乙醚萃取該水相，並對結合之有機相進行去水(MgSO_4)，再進行濃縮。進行閃蒸層析(95%之己烷 / EtOAc)，產生呈油體之甲苯磺酸酯 104 (2.94 克，91%)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 171.60, 144.92, 133.07, 130.02, 128.12, 80.80, 72.15, 39.73, 38.09, 37.89, 32.67, 29.71, 28.22, 21.83, 20.10, 19.54, 14.49。

(3S,5R)-3-疊氮基甲基-5-甲基-辛酸第三丁酯 105

在 DMSO (30 毫升) 中，將 甲 苯 磺 酸 酯 104 (2.92 克，7.3 毫 莫 耳) 及 疊 氮 化 鈉 (1.43 克，0.02 毫 莫 耳) 加 熱 至 $\sim 50^{\circ}\text{C}$ 。2 小 時 後，將 該 溶 液 冷 卻 至 室 溫，並 以 水 稀 釋。以 乙 醚 萃 取 該 溶 液，再 對 結 合 之 有 機 相 進 行 去 水 (MgSO_4)，並 進 行 濃 縮，產 生 一 油 體。1.54 克，79%。以 閃 蒸 層 析 (95% 之 己 烷 / EtOAc) 進 行 進 一 步 之 純 化，產 生 一 油 體。 $[\alpha]_{\text{D}} = -8.3$ (c 1 於 CHCl_3 中)。 ^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) 172.01, 80.73, 54.89, 39.73, 39.46, 39.00, 33.40, 29.85, 28.30, 20.15, 19.82, 14.52。

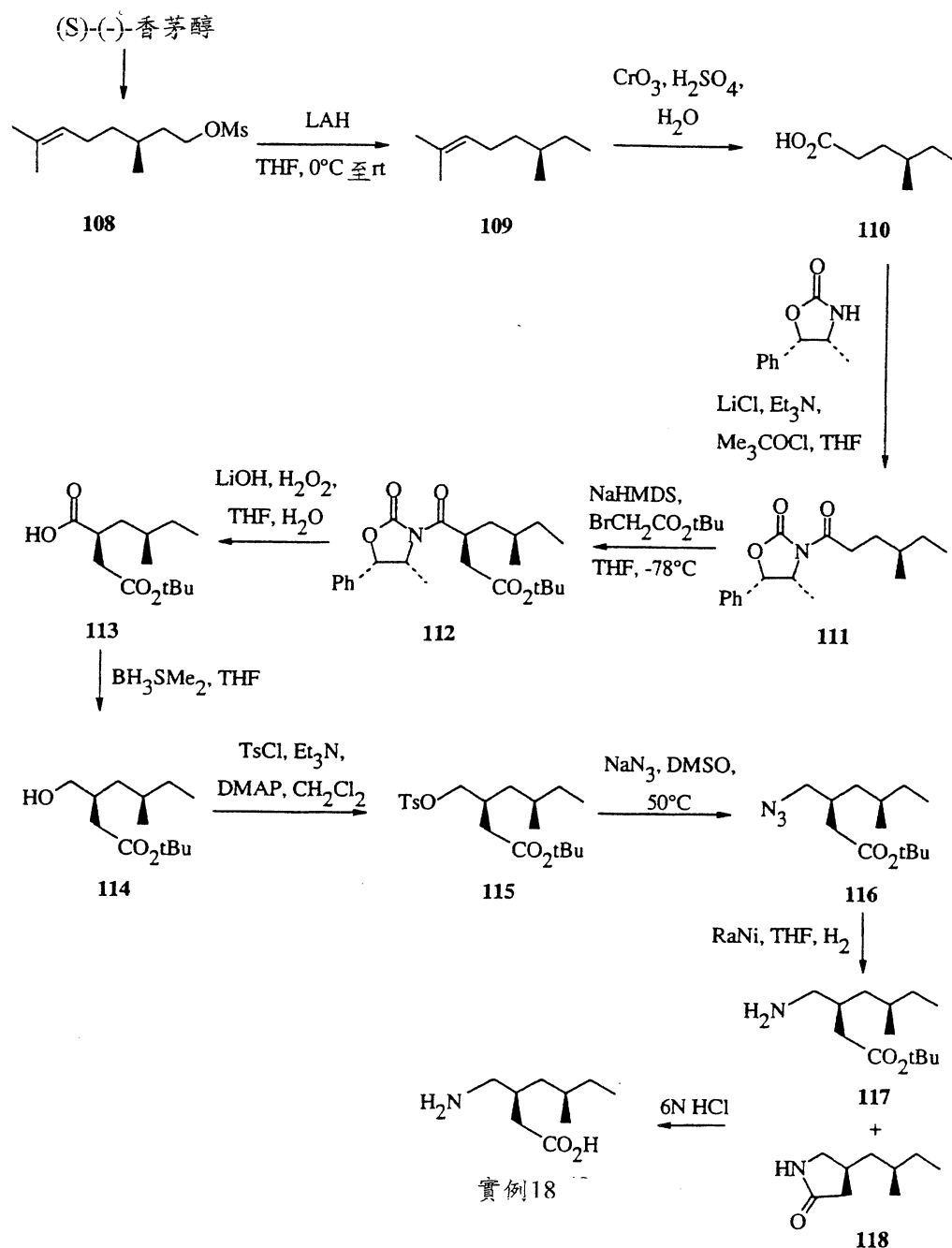
(S)-4-((R)-2-甲基-戊基)-吡咯啉-2-酮 107 及 (3S,5R)-3-胺 甲 基 -5-甲 基 -辛 酸 第 三 丁 酯 106

以 5% 之 Pd/C 處 理 疊 氮 化 物 105，並 在 氫 氣 大 氣 下 震 盪 20 小 時，之 後 加 入 額 外 200 毫 克 之 5% Pd/C。6 小 時 後，濃 縮 該 濾 液 以 產 生 一 油 體，其 由 ^1H NMR 發 現 為 一 級 胺 106 及 內 鹽 胺 107 之 混 合 物 (1.75 克)，其 不 經 進 一 步 之 純 化 即 予 使 用。

實 例 17 (3S,5R)-3-胺 甲 基 -5-甲 基 -辛 酸 鹽 酸 鹽

以 3N HCl (40 毫 升) 處 理 胺 106 及 內 鹽 胺 107 之 混 合 物 (1.74 克)，並 將 該 溶 液 加 熱 至 50°C 4 小 時，接 著 再 冷 卻 至 室 溫。12 小 時 後，濃 縮 該 溶 液，並 使 該 殘 餘 物 自 乙 酸 乙 酯 中 進 行 再 結 晶，產 生 605 毫 克 呈 白 色 固 體 之 該 胺 基 酸。MS, m/z (相 對 強 度): 188 $[\text{M}+\text{H}, 100\%]$ 。 $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_2\cdot\text{H}_1\text{Cl}_1$ 之 分 析 計 算 值: C, 53.68; H, 9.91; N, 6.26。實 驗 值: C, 53.83; H, 10.12; N, 6.07。

實例 18：(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-庚酸之合成



甲磺酸(S)-3,7-二甲基-辛-6-烯基酯 108

在 0°C 下，於 CH_2Cl_2 (800 毫升) 中之 S-(-)-香茅醇 (42.8 克，

0.274莫耳)及三乙胺(91毫升, 0.657莫耳)中, 加入甲磺醯氯(26毫升, 0.329莫耳)。在置於0°C下2小時後, 以1N HCl清洗該溶液, 再以鹽水清洗。對有機相進行去水(MgSO₄), 並進行濃縮, 產生一油體(60.5克, 94%), 其不經進一步之純化即予使用。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) 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)-2,6-二甲基-辛-2-烯 109

在0°C下, 於THF(1升)中之烯烴108(60克, 0.256莫耳)中, 加入氫化鋁鋰(3.8克, 0.128莫耳)。7小時後, 加入另外3.8克之氫化鋁鋰, 並使該溶液回溫至室溫。再18小時後, 加入另外3.8克之氫化鋁鋰。再21小時後, 以1N檸檬酸小心中止反應, 再以鹽水進一步稀釋該溶液。分離所得之兩相, 再對有機相進行去水(MgSO₄), 並進行濃縮, 產生一油體, 其不經進一步之純化即予使用。MS, m/z(相對強度): 139 [M-H, 100%]。

(R)-4-甲基-己酸 110

使用類似合成(R)-4-甲基-庚酸99之流程, 產生呈油體之該酸(9.3克, 56%)。MS, m/z(相對強度): 129 [M-H, 100%]。

(4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-己醯基)-5-苯基-噁唑啉-2-酮 111

使用類似合成(4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-庚醯基)-5-苯基-噁唑啉-2-酮100之流程, 產生呈油體之噁唑啉酮 111(35.7克, 95%)。MS, m/z(相對強度): 290 [M+H, 100%]。

(3S,5R)-5-甲基-3-[1-((4R,5S)-4-甲基-2-氧-5-苯基-噁唑啉-3-基)-甲鹽氧基]-庚酸第三丁酯 112

使用類似合成(3S,5R)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-氧-5-苯基-噁唑啉-3-羰基)-辛酸第三丁酯 101之流程，產生呈油體之 112(7.48克；31%)。

(S)-2-((R)-2-甲基-丁基)-琥珀酸 4-第三丁酯 113

在 0°C 下，於 H₂O (53 毫升)及 THF (176 毫升)中之酯 112 (7.26 克，0.018 莫耳)中，加入 LiOH (37 毫升之 0.8 M 溶液)及 H₂O₂ (10.57 毫升之 30% 溶液)之預混合溶液，並使該溶液回溫至室溫。2 小時後，加入亞硫酸氫鈉 (7 克)、亞硫酸鈉 (13 克)、及水 (60 毫升)，再分離該兩層，並以乙醚萃取該水層。將結合之有機相濃縮成一油體，再將其溶於庚烷 (200 毫升)中。濾除所得之固體，再對該濾液進行去水 (MgSO₄)，並進行濃縮，以產生一油體 (4.4 克)，其不經進一步之純化即予使用。

(3S,5R)-3-羥甲基-5-甲基-庚酸第三丁酯 114

使用類似製備(3S,5R)-3-羥甲基-5-甲基-辛酸第三丁酯 103之流程，產生呈油體之醇 114 (2.68 克，69%)。MS, m/z (相對強度)：216 [89%]，174 [M-(CH₃)₃C, 100%]。

(3S,5R)-5-甲基-3-(甲苯-4-磺鹽基氧甲基)-庚酸第三丁酯 115

在 0°C 下，於 CH₂Cl₂ (140 毫升)中之醇 114 (2.53 克，0.011 毫莫耳)中，加入吡啶 (2.6 克，0.033 莫耳)、DMAP (100 毫克)、及甲苯磺鹽基 (3.15 克，0.016 莫耳)，再使該溶液回溫至室溫 3 小

時，之後加入額外之 DMAP 及 TsCl (3.15 克)。14 小時後，加入 1N HCl，並分離該兩層。以鹽水清洗該有機相，去水 (MgSO₄)，再進行濃縮。進行閃蒸層析 (95% 至 86% 之 己烷 / EtOAc)，產生呈油體之 甲 苯 磺 酸 酯 115 (1.53 克，36%)。 ¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃) 130.03, 128.12, 72.18, 37.89, 37.71, 32.67, 31.49, 29.88, 28.22, 21.83, 19.07, 11.37。

(3S,5R)-3-疊氮基甲基-5-甲基-庚酸第三丁酯 116

使用類似製備 (3S,5R)-3-疊氮基甲基-5-甲基-辛酸第三丁酯 105 之流程，產生一油體 (0.956 克，97%)。MS, m/z (相對強度)：228 [M-N₂, 80%]。

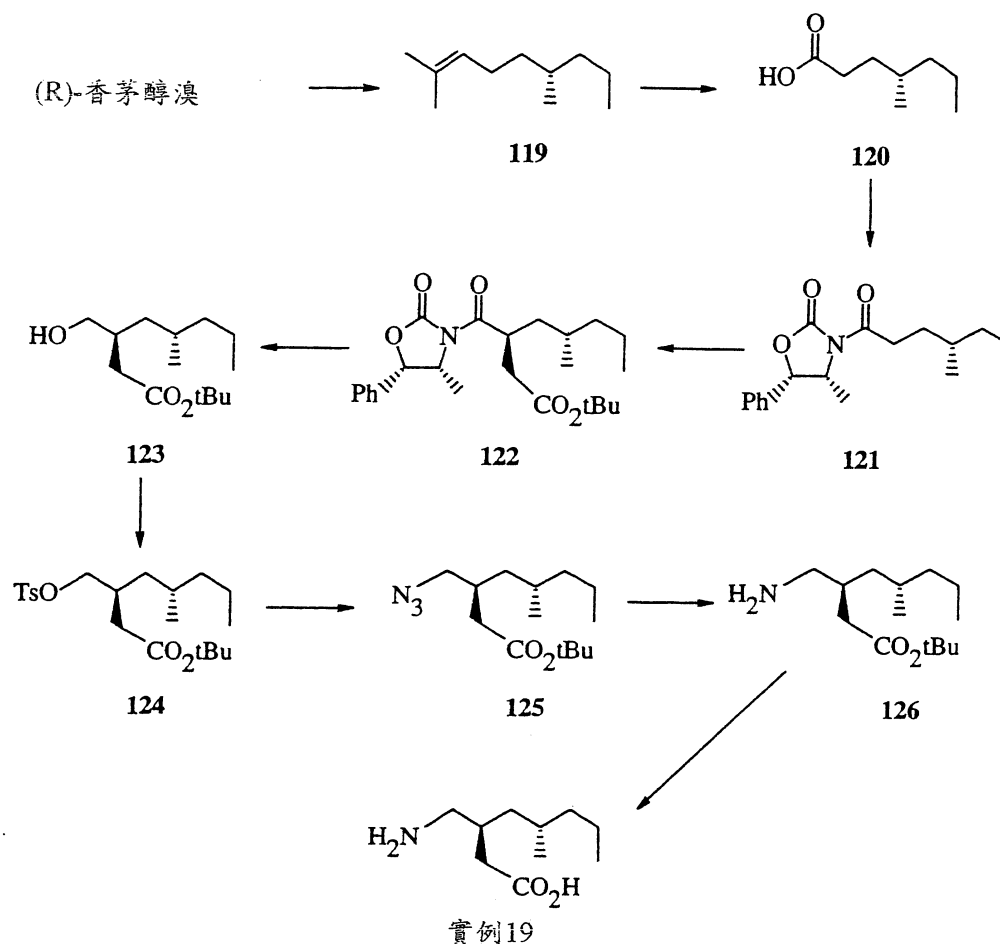
(S)-4-((R)-2-甲基-丁基)-吡咯啉-2-酮 118 及 (3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-庚酸第三丁酯 117

在 THF (20 毫升) 中，以 20% 之 Pd/C (90 毫克) 處理疊氮化物 116，並在氫氣大氣下震盪 36 小時。過濾除去該催化劑，並在不經進一步純化之情形下使用所得之油體。

實例 18 (3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-庚酸

以 6N HCl 處理胺 117 及內鹽胺 118 之混合物，並將該溶液加熱至 50°C 17 小時，接著再冷卻至室溫，並進行濃縮。對所得之油體進行離子交換層析 (Dowex，強酸性樹脂)，使用 5% 之氫氧化銨，產生一乳白色固體，使其自甲醇 / 乙酸乙酯中進行再結晶，產生實例 10 化合物 (3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-庚酸。MS, m/z (相對強度)：174 [M+H, 100%]。C₁₉H₁₉N₁O₂ 之分析計算值：C, 62.39；H, 11.05；N, 8.08。實驗值：C, 62.23；H, 11.33；N, 7.89。

實例 19：(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸之合成



(S)-2,6-二甲基-壬-2-烯 119

在無水 THF (40 毫升) 中，一同攪拌 CuCl_2 (5.36 克，39.7 毫莫耳) 及 LiCl (3.36 克，80.0 毫莫耳) 15 分鐘。在 0°C 下，於氮氣大氣下，將所得之溶液加入 THF 中之 3 M 氯化甲基鎂 (168 毫升) 中，並在該溫度下攪拌 15 分鐘。在該反應懸浮液中緩慢加入 THF (100 毫升) 中之 (R)-(-)-香茅醇溴 (55.16 克，251.8 毫莫耳)，並在 0°C 下攪拌 2.5 小時。使其回溫至室溫，並繼續攪

拌 1 小時。將該混合物冷卻至 0°C，並以飽和之氯化銨溶液中
中止反應。接著以乙醚萃取該懸浮液，以水清洗，再以
MgSO₄進行去水。在減壓條件下濃縮該溶液，產生 36.3 克
(94%) 呈油體之 (S)-2,6-二甲基-壬-2-烯。MS, m/z (相對強
度)：153 [M-1H, 100%], 194 [M-1H+CH₃CN, 45%]。

(S)-4-甲基-庚酸 120

在 0°C 下，於丙酮 (1 升) 中之 (S)-2,6-二甲基-壬-2-烯 119
(39.0 克，253.2 毫莫耳) 中，以 1.5 小時之時間，逐滴加入瓊斯
試劑 (Jones reagent) (2.7 M，600 毫升)，並使其在室溫下攪拌 18 小
時。將該反應混合物倒入飽和之 Na₂SO₄ 溶液中，並萃取至
乙醚中。以鹽水清洗之，並在真空下進行濃縮。將該油狀
殘餘物溶於甲醇 (70 毫升) 及 1 M NaOH (700 毫升) 中，接著攪拌
30 分鐘。以 CH₂Cl₂ 清洗該水溶液，以 10% 之 HCl 酸化，再萃取
至 CH₂Cl₂ 中。以 MgSO₄ 對該溶液進行去水，並濃縮至乾，產
生 24.22 克 (66%) 呈油體之 (S)-4-甲基-庚酸。MS, m/z (相對強
度)：143 [M-1H, 100%]。

(4R,5S)-4-甲基-3-((S)-4-甲基-庚醯基)-5-苯基-噁唑啉-2-
酮 121

使用類似製備 (4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-庚醯基)-5-
苯基-噁唑啉-2-酮 100 之流程，產生 6.2 克 (80.0%) 呈油體之
(4R,5S)-4-甲基-3-((S)-4-甲基-庚醯基)-5-苯基-噁唑啉-2-
酮 121。MS, m/z (相對強度)：304 [M+1H, 90%], 355 [M+1H+CH₃CN,
60%]。

(3S,5S)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-氧-5-苯基-噁唑啉-3-

羰基)-辛酸第三丁酯 122

在 -5°C 下，於氮氣下，將己烷中之 1.6 M n-BuLi (18.0 毫升，30.1 毫莫耳) 逐滴加入無水 THF (50 毫升) 中之二異丙胺 (18.0 毫升，30.1 毫莫耳)，並在添加過程中使溫度維持低於 0°C 。在 -5°C 下攪拌該混合物 20 分鐘，再將其冷卻至 -78°C 。將無水 THF (12 毫升) 中之 121 (7.6 克，25.1 毫莫耳) 加入該 LDA 溶液中，並在 -78°C 下攪拌 30 分鐘。將第三丁基溴乙酸酯 (4.8 毫升，32.6 毫莫耳) 加入該反應物中，並繼續在 -78°C 下攪拌 2 小時。使其回溫至室溫，在繼續攪拌 18 小時。以飽和之 NaH_2PO_4 溶液中止反應，將其萃取至乙酸乙酯中，再以 MgSO_4 進行去水。濃縮該溶液，產生一固體殘餘物，再將其溶於熱己烷中。使該己烷溶液冷卻至室溫，再於冰浴中進一步冷卻。收集所得之沈澱物，並進行風乾，產生呈蓬鬆白色固體之 122。4.3 克；41%。MS, m/z (相對強度)：362 [$\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3+1\text{H}$, 100%], 418 [$\text{M}+1\text{H}$, 20%]。

(S)-2-((S)-2-甲基-戊基)-琥珀酸 4-第三丁酯及 (3S,5S)-3-羥甲基-5-甲基-辛酸第三丁酯 123

在 0°C 下，於 THF (203.0 毫升) 及水 (61.0 毫升) 之混合物中之酯 122 中，加入 30% H_2O_2 (12.2 毫升) 及 LiOH (0.8 M，42.7 毫升) 之預混合溶液。在 0°C 下攪拌所得之溶液 4 小時。在該反應物中，加入亞硫酸氫鈉 (7 克)、亞硫酸鈉 (13 克)、及水 (60 毫升)。再加入乙醚/己烷之 1:1 混合物 (200 毫升)，並分離有機相。以乙醚萃取該水層，再以 MgSO_4 對結合之有機萃取物進行去水，並在真空下進行濃縮。將該殘餘物溶於庚烷

中，並使其攪拌5分鐘。濾除所得之固體，再將該濾液濃縮至乾，產生一油體。

(3S,5S)-3-羥甲基-5-甲基-辛酸第三丁酯 123

使用類似製備(3S,5R)-3-羥甲基-5-甲基-辛酸第三丁酯103之流程，產生呈油體之123。4.0克；76.0%。MS, m/z (相對強度)：230 [M-C(CH₃)₃+1H+CH₃CN, 100%]，189 [M-C(CH₃)₃+1H, 70%]。

(3S,5S)-5-甲基-3-(甲苯-4-磺醯基氧甲基)-辛酸第三丁酯 124

使用類似製備(3S,5R)-5-甲基-3-(甲苯-4-磺醯基氧甲基)-辛酸第三丁酯104之流程，產生6.9克之124。MS, m/z (相對強度)：343 [M-C(CH₃)₃+1H, 70%]，384 [M-C(CH₃)₃+1H+CH₃CN, 100%]。

(3S,5S)-3-疊氮基甲基-5-甲基-辛酸第三丁酯 125

使用類似製備(3S,5R)-3-疊氮基甲基-5-甲基-辛酸第三丁酯105之流程，產生2.9克(66%)呈油體之125。MS, m/z (相對強度)：212 [M-C(CH₃)₃-1H, 45%]。

(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸第三丁酯 126

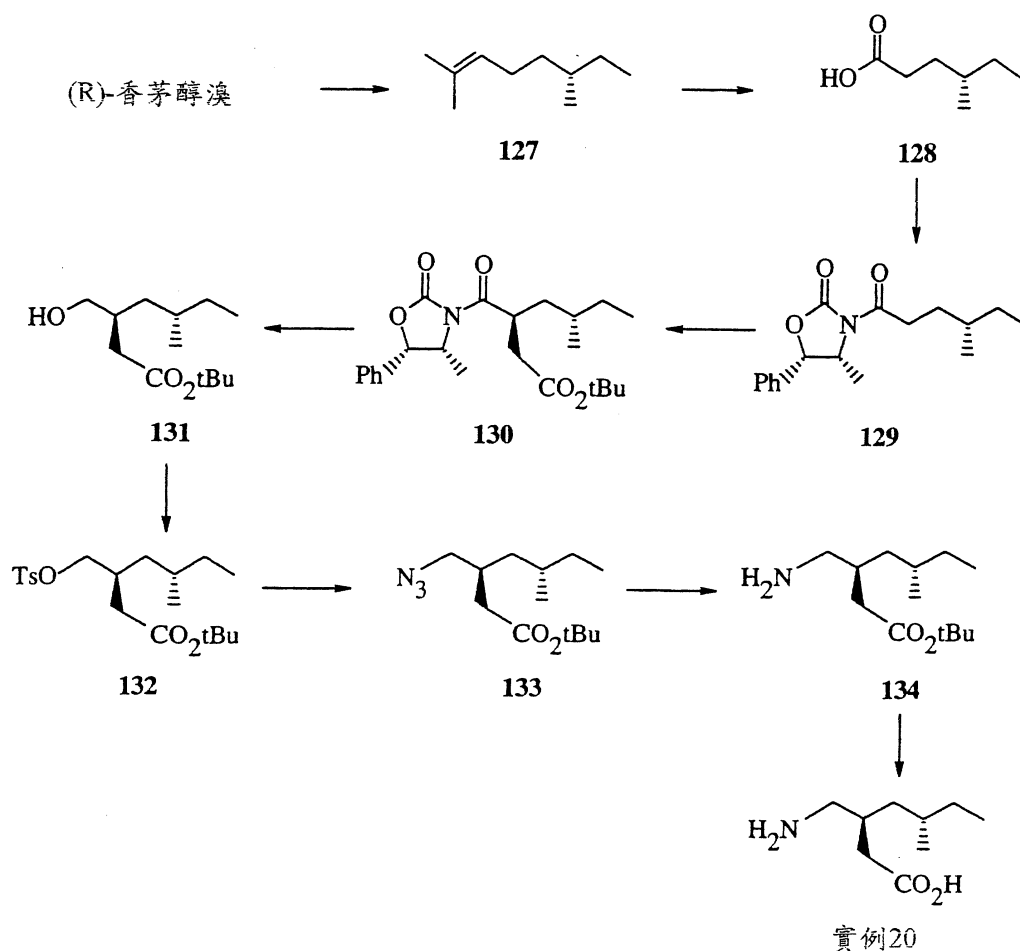
在41 PSI下，對125(2.8克，10.4毫莫耳)及10% Pd/C(1.0克)於甲醇(50.0毫升)中之混合物進行氫化作用96小時。過濾該溶液，產生1.7克之粗製126，其不經進一步之純化即用於下一步驟。MS, m/z (相對強度)：244 [M+1H, 100%]，285 [M+1H+CH₃CN, 25%]。

實例 19 (3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸

使用類似製備實例18(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-庚酸之流程，產生實例19化合物。380毫克；29.0%。¹H NMR (CD₃OD)

δ 2.90 (dd, $J = 3.9, 8.8$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 7.6, 5.1$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 3.2, 12.51$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J = 8.8, 6.8$ Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.30 (m, 3H), 1.10 (m, 2H), 0.85 (m, 6H); MS, m/z (相對強度): 187 [$M+1H$, 100%], 211 [$M+1H+CH_3CN$, 30%].

實例 20: (3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-庚酸之合成



(S)-2,6-二甲基-辛-2-烯 127

在 0°C 下，以 45 分鐘之時間，將 (R)-(-)-香茅醇溴 (49.1 克，224.2 毫莫耳) 逐滴加入 THF 中之 1.0 M LAH 溶液 (336 毫升，336 毫莫耳)。

耳)中。在 0°C 下，繼續攪拌 4 小時。以飽和之氯化銨溶液緩慢中止反應，再加入乙醚 (100 毫升)。過濾所得之白色漿液，再以 MgSO_4 對該濾液進行去水。在減壓條件下濃縮該溶液，產生 26.2 克 (83%) 呈油體之 127。MS, m/z (相對強度)：180 $[\text{M}-1\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}, 100\%]$ ，139 $[\text{M}-1\text{H}, 90\%]$ 。

(S)-4-甲基-己酸 128

使用類似製備化合物 120 之流程，產生 15.9 克呈油體之 128。MS, m/z (相對強度)：129 $[\text{M}-1\text{H}, 100\%]$ ，170 $[\text{M}-1\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}, 70\%]$ 。

(4R,5S)-4-甲基-3-((S)-4-甲基-己醯基)-5-苯基-噁唑啉-2-酮 129

使用類似製備 (4R,5S)-4-甲基-3-((S)-4-甲基-庚醯基)-5-苯基-噁唑啉-2-酮 121 之流程，產生 35.0 克呈油體之粗製 (4R,5S)-4-甲基-3-((S)-4-甲基-己醯基)-5-苯基-噁唑啉-2-酮 129。其不經進一步之純化即用於下一步驟。MS, m/z (相對強度)：290 $[\text{M}+1\text{H}, 100\%]$ ，331 $[\text{M}+1\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}, 20\%]$ 。

(3S,5S)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-氧-5-苯基-噁唑啉-3-基)-庚酸第三丁酯 130

使用類似製備 (3S,5S)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-氧-5-苯基-噁唑啉-3-羰基)-辛酸第三丁酯 122 之流程，產生 4.6.0 克 (25.4%) 呈白色固體之 130。MS, m/z (相對強度)：348 $[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3+1\text{H}, 100\%]$ ，443 $[\text{M}-1\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}, 100\%]$ ，402 $[\text{M}-1\text{H}, 55\%]$ ，404 $[\text{M}+1\text{H}, 45\%]$ 。

(3S,5S)-3-羥甲基-5-甲基-庚酸第三丁酯 131

使用類似製備 (3S,5S)-3-羥甲基-5-甲基-辛酸第三丁酯 123 之流程，產生 1.2克 (52.1%) 呈油體之 131。MS, m/z (相對強度)：175 [M-C(CH₃)₃+1H, 100%]，173 [M-C(CH₃)₃-1H, 100%]，216 [M-C(CH₃)₃+1H+CH₃CN, 95%]。

(3S,5S)-5-甲基-3-(甲苯-4-磺醯基氧甲基)-庚酸第三丁酯 132

使用類似製備 (3S,5R)-5-甲基-3-(甲苯-4-磺醯基氧甲基)-辛酸第三丁酯 104 之流程，產生 2.1克呈油體之 132。此產物不經進一步之純化即用於下一步驟。MS, m/z (相對強度)：329 [M-C(CH₃)₃+1H, 85%]，370 [M-C(CH₃)₃+1H+CH₃CN, 65%]。

(3S,5S)-3-疊氮基甲基-5-甲基-庚酸第三丁酯 133

使用類似製備 (3S,5R)-3-疊氮基甲基-5-甲基-辛酸第三丁酯 105 之流程，產生 0.76克 (54.0%) 呈油體之 133。MS, m/z (相對強度)：198 [M-C(CH₃)₃-1H, 100%]。

(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-庚酸第三丁酯 134

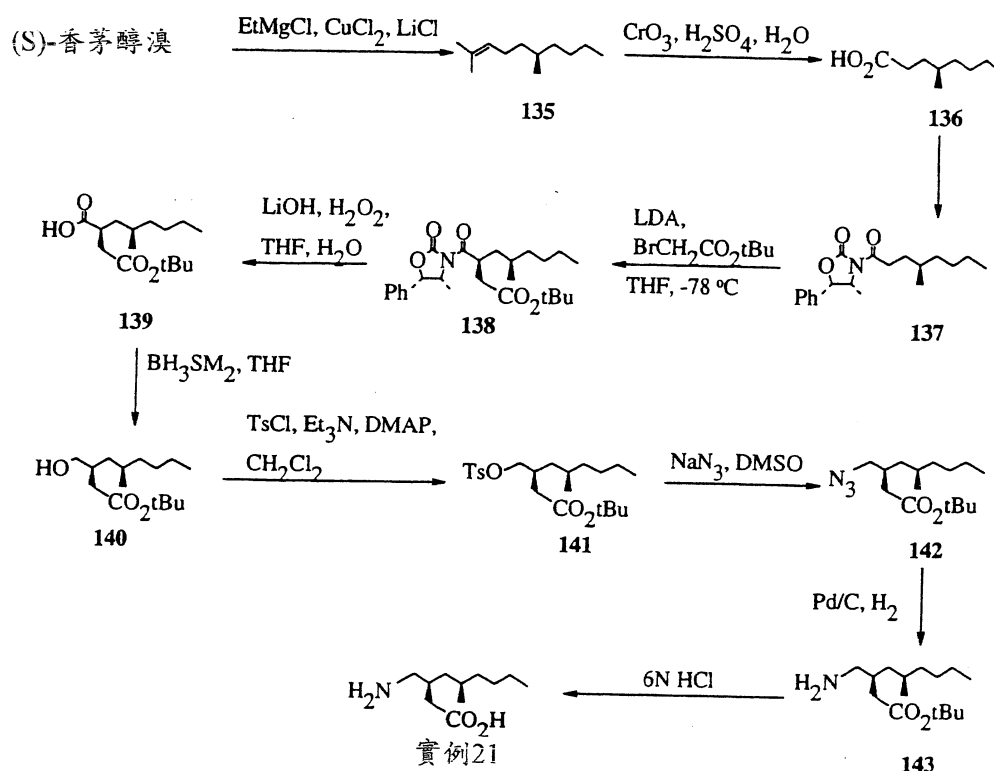
使用類似 (3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸第三丁酯 126 所用之流程，產生 0.62克呈油體之 134。此產物不經進一步之純化即用於下一步驟。MS, m/z (相對強度)：230 [M+1H, 100%]，271 [M+1H+CH₃CN, 45%]。

實例 20 (3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-庚酸

使用類似實例 19 所用之流程，產生呈白色固體之 (3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-庚酸 (0.3克，65.1%)。1H NMR (CD₃OD) δ 2.80-3.00 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.30-1.50 (m, 3H), 1.00-1.20 (m, 2H), 0.9 (m, 6H)；MS, m/z (相對強度)：

187 [M+1H, 100%], 211 [M+1H+CH₃CN, 30%]. MS, m/z (相對強度): 174 [M+1H, 100%], 172 [M-1H, 100%], 215 [M+1H+CH₃CN, 20%].

實例 21: (3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-壬酸鹽酸鹽之合成



(R)-4-甲基-辛酸 136

在室溫下，將氯化鋰 (0.39克，9.12毫莫耳) 及氯化銅 (I) (0.61克，4.56毫莫耳) 結合於 45 毫升之 THF 中，並攪拌 5 分鐘，接著冷卻至 0°C，再加入溴化乙基鎂 (THF 中之 1 M 溶液，45 毫升，45 毫莫耳) 中。逐滴加入 (S)-香茅醇溴 (5.0 克，22.8 毫莫耳)，再使該溶液緩慢回溫至室溫，並同時攪拌隔夜。小心加入飽和之 NH₄Cl (aq) 以中止反應，再與 Et₂O 及飽和之 NH₄Cl

(aq)共同攪拌30分鐘。分離不同相，再對有機相進行去水(MgSO_4)，並進行濃縮。該粗製產物不經進一步之純化即予使用。

在 0°C 下，於50毫升丙酮中之烯烴135(3.8克，22.8毫莫耳)中，加入瓊斯試劑(Jones reagent)(2.7 M於 H_2SO_4 (aq)中，40毫升，108毫莫耳)，並使該溶液緩慢回溫至室溫，並同時攪拌隔夜。使該混合物在 Et_2O 及 H_2O 間進行分配，分離不同相，以鹽水清洗該有機相，去水(MgSO_4)，再進行濃縮。以閃蒸層析(8:1之己烷： EtOAc)純化該殘餘物，產生2.14克(59%)呈無色油體之酸136：LRMS: m/z 156.9 (M^+)； ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.33 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.23 (m, 5H), 1.10 (m, 1H), 0.86 (m, 6H)。瓊斯試劑(Jones reagent)係藉著結合26.7克之 CrO_3 及23毫升之 H_2SO_4 ，並以 H_2O 稀釋至100毫升而製備為2.7 M溶液。

(4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-辛醯基)-5-苯基-噁唑啉-2-酮 137

在 0°C 下，於25毫升 CH_2Cl_2 中之酸136(2.14克，13.5毫莫耳)中，加入3滴DMF，再加入草醯氯(1.42毫升，16.2毫莫耳)，造成劇烈之氣體生成。使該溶液直接回溫至室溫，攪拌30分鐘，再進行濃縮。同時，在 -78°C 下，於40毫升THF中之噁唑啉酮(2.64克，14.9毫莫耳)中，逐滴加入正丁基鋰(己烷中之1.6 M溶液，9.3毫升，14.9毫莫耳)。攪拌該混合物10分鐘，之後，逐滴加入10毫升THF中之醯基氯。在 -78°C 下攪拌該反應物30分鐘，接著使其直接回溫至室溫，並以飽和之 NH_4Cl (aq)中止反應。使該混合物在 Et_2O 及飽和之 NH_4Cl (aq)間進行分

配，分離不同相，對該有機相進行去水 (MgSO_4)，再進行濃縮，產生 3.2 克呈無色油體之嘮唑啉酮 137。LRMS: m/z 318.2 (M^+)； ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.34 (m, 5H), 5.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.73 (五重峰, $J = 6.8$ 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)。該粗製產物不經進一步之純化即予使用。

(3S,5R)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-氧-5-苯基-嘮唑啉-3-羰基)-壬酸第三丁酯 138

在 -78°C 下，於 30 毫升 THF 中之二異丙胺 (1.8 毫升，12.6 毫莫耳) 溶液中，加入正丁基鋰 (己烷中之 1.6 M 溶液，7.6 毫升，12.1 毫莫耳)，並攪拌該混合物 10 分鐘，之後，逐滴加入 10 毫升 THF 中之嘮唑啉酮 137 (3.2 克，10.1 毫莫耳)。攪拌該溶液 30 分鐘，在 -50°C 下，快速逐滴加入第三丁基溴乙酸酯 (1.8 毫升，12.1 毫莫耳)，再以 3 小時之時間，使該混合物緩慢回溫至 10°C 。使該混合物在 Et_2O 及飽和之 NH_4Cl (aq) 間進行分配，分離不同相，對該有機相進行去水 (MgSO_4)，再進行濃縮。以閃蒸層析 (16:1 至 8:1 之己烷： EtOAc) 純化該殘餘物，產生 2.65 克 (61%) 呈無色結晶固體之酯 138， $\text{mp} = 84-86^\circ\text{C}$ 。 $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +17.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3)； ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.34 (m, 5H), 5.62 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.73 (五重峰, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 2.67 (dd, $J = 9.8, 16.4$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 5.1, 16.4$ Hz, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.28 (m, 7H), 1.08 (m, 1H), 0.88 (m, 9H)； ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 176.45, 171.22, 152.71, 133.64, 128.86, 125.86, 80.83, 78.87, 55.33, 40.02, 38.21, 37.59, 36.31, 30.86, 29.29, 28.22, 23.14, 20.41, 14.36, 14.26。 $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ 之分析計算值：C, 69.58；H, 8.64；N, 3.25。實驗值：C,

69.37 ; H, 8.68 ; N, 3.05。

(S)-2-((R)-2-甲基-己基)-琥珀酸 4-第三丁酯 139

在 0°C 下，於 20 毫升 THF 中之酯 138 (2.65 克，6.14 毫莫耳) 中，加入 10 毫升 H₂O 中之 LiOH 單水合物 (1.0 克，23.8 毫莫耳) 及過氧化氫 (30 wt% 水溶液，5.0 毫升) 之預冷卻 (0°C) 溶液。劇烈攪拌該混合物 90 分鐘，再使其回溫至室溫，並攪拌 90 分鐘。在 0°C 下，加入 100 毫升之 10% NaHSO₃ 以中止反應，再以 Et₂O 進行萃取。分離不同相，以鹽水清洗該有機相，去水 (MgSO₄)，再進行濃縮。該粗製酸 139 不經進一步之純化即予使用。

(3S,5R)-3-羥甲基-5-甲基-壬酸第三丁酯 140

在 0°C 下，於 30 毫升 THF 中之粗製酸 139 (6.14 毫莫耳) 溶液中，加入甲硼烷二甲硫複合物 (THF 中之 2.0 M 溶液，4.6 毫升，9.2 毫莫耳)，並使該混合物隔夜緩慢回溫至室溫。加入額外之 BH₃-DMS，直到該酸完全消耗 (約 5 毫升)。加入 MeOH 以中止反應，再使其在 Et₂O 及飽和之 NaHCO₃ (aq) 間進行分配。分離不同相，以鹽水清洗該有機相，去水 (MgSO₄)，再進行濃縮，產生醇 140。LRMS: m/z 226.1 ; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.63 (dd, J = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 11.0, 6.8 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 14.9, 7.6 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 14.9, 5.6 Hz, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (m, 6H), 1.02 (m, 2H), 0.85 (m, 6H)。該粗製產物不經進一步之純化即予使用。

(3S,5R)-5-甲基-3-(甲苯-4-磺醯基氧甲基)-壬酸第三丁酯 141

在 0°C 下，於 30 毫升 CH₂Cl₂ 中之醇 140 (6.14 毫莫耳) 中，加入 DMAP (0.1 克)、對-甲苯磺醯氯 (1.37 克，7.2 毫莫耳)，再快速逐

滴加入三乙胺(1.8毫升, 13毫莫耳)。在添加之後, 使該混合物立刻回溫至室溫, 不繼續完成反應。使該混合物在Et₂O及飽和之1N HCl(aq)間進行分配, 分離不同相, 以飽和之NaHCO₃(aq)清洗該有機相, 去水(MgSO₄), 再進行濃縮, 產生甲苯磺酸酯141。該粗製產物不經進一步之純化即予使用。

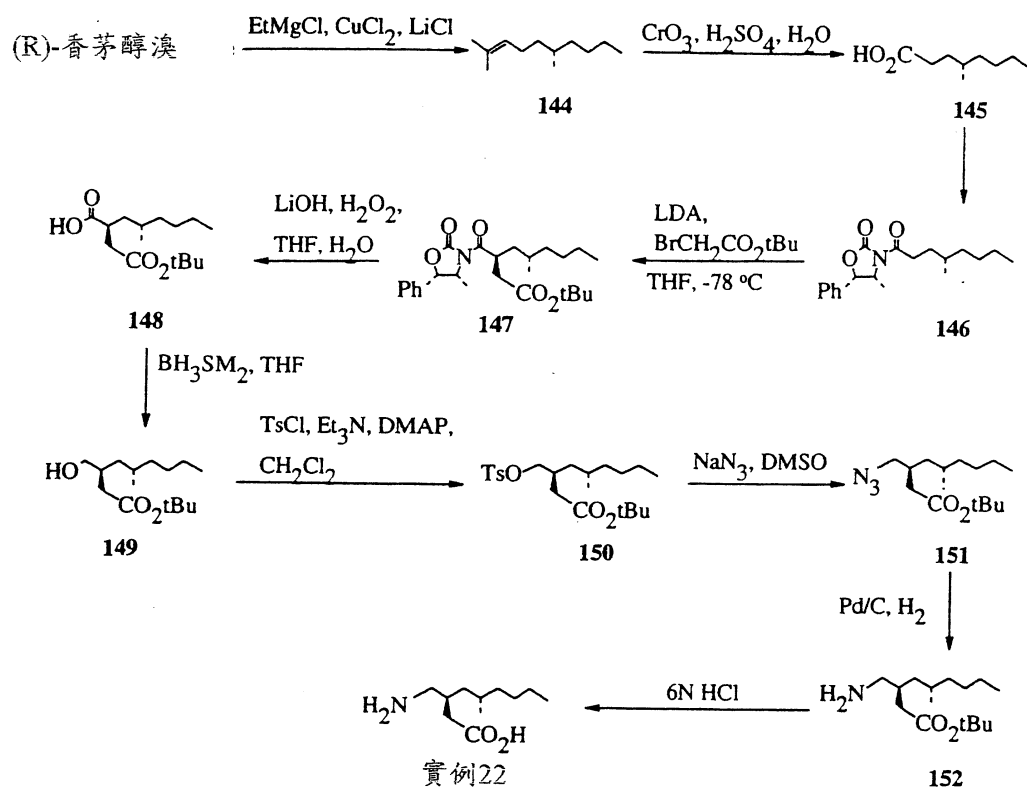
(3S,5R)-3-疊氮基甲基-5-甲基-壬酸第三丁酯 142

使用類似製備(3S,5R)-3-疊氮基甲基-5-甲基-辛酸第三丁酯105之流程, 產生呈無色油體之疊氮化物142。LRMS: m/z 200.1; ¹H NMR(CDCl₃): δ 3.31(dd, J = 12.2, 4.2 Hz, 1H), 3.19(dd, J = 12.2, 5.9 Hz, 1H), 2.22(m, 1H), 2.10(m, 1H), 1.39(s, 9H), 1.21(m, 8H), 1.00(m, 2H), 0.81(m, 6H)。

實例 21 (3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-壬酸鹽酸鹽

在20% Pd/C、EtOH之存在下, 於45 psi之H₂下, 對疊氮化物142(1.0克)進行氫化作用15小時, 產生粗製胺基酯143, 對其進行濃縮, 並在不經進一步純化之情形下即予使用。在該胺基酯143中, 加入6毫升之6N HCl(aq), 並將該混合物加熱至回流90分鐘, 冷卻, 並進行濃縮。自EtOAc: 己烷中進行再結晶, 產生0.38克(45%自疊氮化物)呈無色結晶固體之(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-壬酸鹽酸鹽(HCl鹽), 亦取得82毫克(10%自疊氮化物)之第二批產物。mp = 146-156°C。LRMS: m/z 200.1(M⁺); ¹H NMR(CDCl₃): δ 2.87(dd, J = 13.2, 5.4 Hz, 1H), 2.79(dd, J = 13.2, 7.3 Hz, 1H), 2.29(d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.08(m, 1H), 1.31(m, 1H), 1.09(m, 7H), 0.92(m, 1H), 0.68(m, 6H)。C₁₁H₂₄NO₂Cl之分析計算值: C, 55.57; H, 10.17; N, 5.89。實驗值: C, 55.69; H, 10.10; N, 5.86。

實例 22：(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-壬酸之合成



(S)-酸 145 係自 (R)-香茅醇溴，根據上述 (R)-4-甲基-辛酸 136 之流程而進行製備。其產率與該 (R)-酸 鏡像異構物相當，而其 $^1\text{H NMR}$ 光譜與其相同。LRMS: m/z 158.9 ($M+1$)。

噁唑啉酮 146 係自酸 145，如上 (4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-辛醯基)-5-苯基-噁唑啉-2-酮 137 所述而進行製備。LRMS: m/z 290.1 ($M-27$)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.38 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 5.64 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.74 (五重峰, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.92 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.42 (m, 7H), 1.18 (m, 1H), 0.88 (m, 9H)。

第三丁酯 147 係自噁唑啉酮 146，如上化合物 138 所述而進行製備。LRMS: m/z 348.1 ($M-83$)。

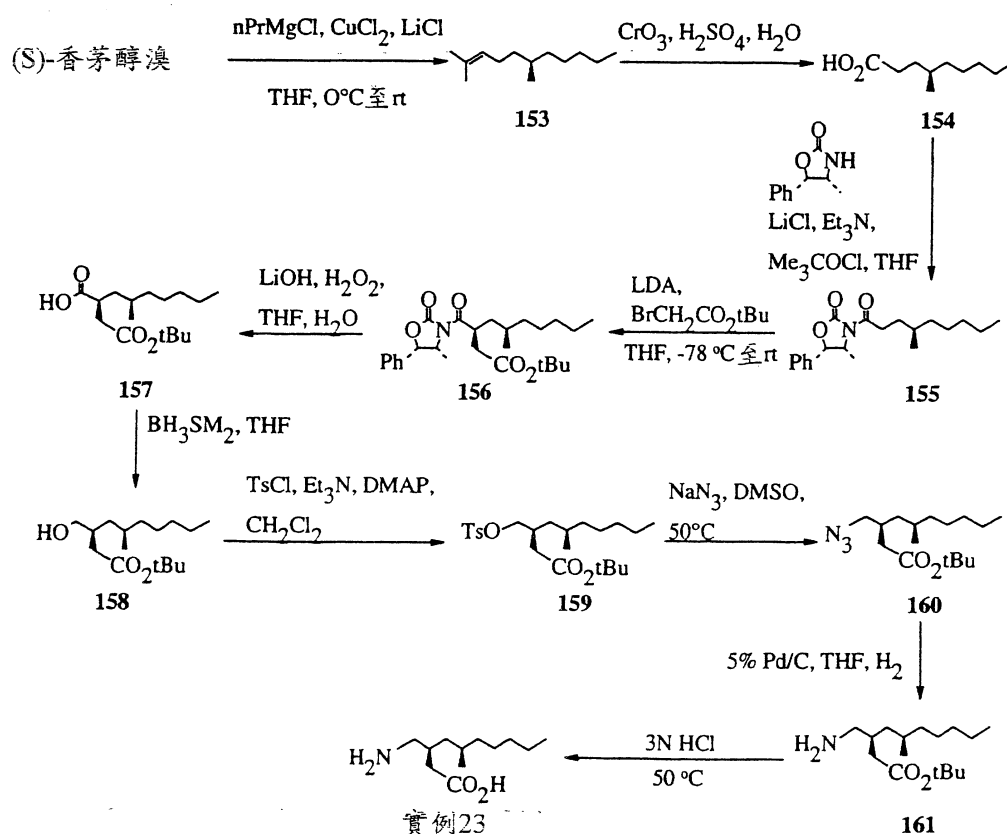
醇 149 係自第三丁酯 147，如上 (3S,5R)-3-羥甲基-5-甲基-

壬酸第三丁酯 140 所述而進行製備。LRMS: m/z 156.9 (M-100); ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.60 (dd, $J = 11.0, 4.6$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 11.0, 6.8$ Hz, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.17-1.38 (m, 7H), 1.11 (m, 1H), 0.84 (m, 6H)。

實例 22: (3S, 5S)-3-胺甲基-5-甲基-壬酸

(3S, 5S)-3-胺甲基-5-甲基-壬酸係自 149, 如上 (3S, 5R)-3-胺甲基-5-甲基-壬酸鹽酸鹽所述而取得。在 Dowex 50WX8 50-100 篩號、H-形式樹脂上, 使用 10% NH_4OH 作為溶析液, 以離子交換層析純化如此取得之粗製 HCl 鹽, 以提供該自由鹼。以 Et_2O 清洗該蠟狀固體兩次, 並進行乾燥, 以產生非晶形白色固體, $\text{mp} = 144-146^\circ\text{C}$ 。LRMS: m/z 172.0 (M-28); ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.76 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.12 (m, 6H), 0.96 (m, 2H), 0.66 (m, 6H)。

實例 23: (3S, 5R)-3-胺甲基-5-甲基-癸酸之合成



(R)-2,6-二甲基十一碳-2-烯 153

使用類似製備(S)-2,6-二甲基-壬-2-烯 119之流程，產生呈無色油體之 153 (20.16克，98%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.10-5.06 (m, 1H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.347-1.23 (m, 4H), 1.15-1.06 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 11H)。

(R)-4-甲基-壬酸 154

將(R)-2,6-二甲基十一碳-2-烯 153 (10.03克，55.03毫莫耳)溶於丙酮(270毫升)中，並冷卻至0°C。逐滴加入瓊斯試劑(Jones reagent)(CrO₃/H₂SO₄)(2.7 M，120毫升)，再以18小時之時間，使該反應物回溫至室溫。將該反應物倒至水/Na₂SO₄ (200毫升)上，並以乙酸乙酯(4 x 100毫升)萃取該水層。以MgSO₄對該結合之有機物進行去水，過濾，再進行旋轉蒸發，以產生一油體。將該粗製油體溶於CH₂Cl₂ (400毫升)中，並冷卻至-78°C。以臭氧對該反應物進行吹泡，直到成為藍色為止，以除去殘餘之不純物質(6E)(3S)-3,7-二甲基辛-1,6-二烯。加入二甲硫(5毫升)，再在室溫下攪拌該反應物2小時。除去溶劑，再在矽膠上對該粗製物質進行層析，以20%之EtOAc/己烷溶析，產生一油體。將該油體溶於乙醚(100毫升)中，並以10% NaOH (2 x 25毫升)進行萃取。結合水層，再以乙醚(50毫升)進行萃取。將該水層冷卻至0°C，再以HCl進行酸化。以EtOAc (3 x 100毫升)萃取該酸性層，再以MgSO₄對結合之萃取液進行去水，過濾，並進行旋轉蒸發，產生呈油體之 154 (6.86克，54%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.40-2.25 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.47-1.11 (m, 8H), 0.87-0.84 (m, 6H); [α]_D =

-11.4 (c1於 CHCl_3 中)。

(4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-壬鹽基)-5-苯基-噁唑啉-2-酮 155

將化合物 154 (6.504克, 37.76毫莫耳)溶於 THF (95毫升)中, 並冷卻至 0°C 。逐滴加入三乙胺 (19.74毫升, 141.6毫莫耳), 再逐滴加入三甲基乙鹽氣 (6.98毫升, 56.64毫莫耳)。在 0°C 下, 攪拌該濃稠白色懸浮液 90分鐘。加入 LiCl (1.86克, 41.54毫莫耳)、(4R)-4-甲基-5-苯基-1,3-噁唑啉-2-酮 (6.824克, 38.51毫莫耳)、及 THF (70毫升), 再使該反應物隔夜回溫至室溫。蒸發溶劑。將固體溶於 EtOAc 中, 濾除, 再以 EtOAc 充分清洗。以水 (2 x 50毫升) 及鹽水清洗該濾液。以 MgSO_4 對該有機物進行去水, 過濾, 再進行旋轉蒸發。在矽膠上對該粗製物質進行層析, 以 10% 之 EtOAc / 己烷溶析, 產生呈油體之 155 (10.974克, 88%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.35 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 2H), 5.66 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 4.76 (五重峰, $J = 7.03$ Hz, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.52-1.47 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.27-1.16 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 8H); $[\alpha]_D = +34.1$ (c1於 CHCl_3 中)。

(3S,5R)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-氧-5-苯基-噁唑啉-3-羰基)-癸酸第三丁酯 156

使用類似製備 (3S,5S)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-氧-5-苯基-噁唑啉-3-羰基)-辛酸第三丁酯 122 之流程, 產生呈油體之 (3S,5R)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-氧-5-苯基-噁唑啉-3-羰基)-癸酸第三丁酯 156 (0.668克, 90%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.28 (m, 5H), 5.63 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 4.74 (五重峰, $J = 6.84$ Hz,

1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 2.68 (dd, $J = 16.4, 9.77$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 16.6, 4.88$ Hz, 1H), 1.68 (五重峰, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.50-1.32 (m, 10H), 1.28-1.21 (m, 1H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.90-0.86 (m, 9H); MS (APCI) m/z 348 ($M^+ - 97$, 100%); $[\alpha]_D = +18.8$ (c1 於 CHCl_3 中)。

(S)-2-((R)-2-甲基-庚基)-琥珀酸 4-第三丁酯 157

將化合物 156 (5.608克, 12.59毫莫耳) 溶於 THF/ H_2O (60毫升 / 14 毫升) 中, 並冷卻至 0°C 。結合 LiOH (1N, 18.89毫升) 及 H_2O_2 (35%, 4.45毫升, 50.4毫莫耳), 再逐滴加入該反應物中, 保持 $T < 5^\circ\text{C}$ 。在 0°C 下攪拌該反應物 4 小時, 再以 Na_2SO_3 (6.3克) 中止反應, 並逐滴加入 50 毫升 H_2O 中之 NaHSO_3 (3.4克)。攪拌該反應物 15 分鐘, 並分離各層。以 EtOAc (3 x 100 毫升) 萃取該水層, 再以 MgSO_4 對結合之萃取液進行去水, 過濾, 並進行旋轉蒸發, 產生一油體。將該粗製物質溶於 EtOAc (10 毫升) 中, 並逐滴加入庚烷 (250 毫升) 中。攪拌該懸浮液 20 分鐘, 濾除固體, 再以庚烷清洗。以 60°C 之 H_2O (100 毫升) 清洗該濾液, 以 MgSO_4 去水, 過濾, 並進行旋轉蒸發, 產生呈油體之 157 (3.52克)。將此物質直接用於下一步驟。

(3S,5R)-3-羥甲基-5-甲基-癸酸第三丁酯 158

將化合物 157 (3.52克, 12.3毫莫耳) 溶於無水 THF (123 毫升) 中, 並冷卻至 0°C 。逐滴加入甲硼烷二甲硫複合物 (10 M, 3.69 毫升), 再使該反應物回溫至室溫, 並攪拌 1 小時。將該反應物冷卻至 0°C , 再逐滴加入 MeOH (20 毫升) 以中止反應。攪拌該反應物 18 小時, 再進行旋轉蒸發以除去溶劑。在矽膠上對該粗製物質進行層析, 以 20% 之 EtOAc / 己烷溶析,

產生呈油體之 158 (2.28克, 68%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.65-3.59 (m, 1H), 3.43 (dd, $J = 11.1, 6.96$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 14.9, 7.57$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J = 15.1, 5.62$ Hz, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.40-1.25 (m, 4H), 1.07-1.13 (m, 1H), 1.03-0.96 (m, 1H), 0.86-0.84 (m, 6H); MS (APCI) m/z 216 ($\text{M}^+ - 56$, 100%)。

(3S, 5R)-5-甲基-3-(甲苯-4-磺醯基氧甲基)-癸酸第三丁酯 159

將化合物 158 (2.27克, 8.33毫莫耳)溶於 CH_2Cl_2 (30毫升)中, 並冷卻至 0°C 。加入甲苯磺醯氯 (1.91克, 10.0毫莫耳)及催化性之 DMAP, 再逐滴加入三乙胺 (2.55毫升, 18.33毫莫耳)。在 0°C 下攪拌該反應物 18小時。進行旋轉蒸發以除去溶劑(在減壓條件下除去), 再以 EtOAc 清洗該粗製物質, 並進行過濾。再以 EtOAc 清洗該固體, 再以 0.5 N HCl (20毫升)、鹽水 (30毫升)清洗該濾液, 以 MgSO_4 去水, 過濾, 並進行旋轉蒸發。在矽膠上對該油體進行層析, 以 5% EtOAc/己烷至 10% EtOAc/己烷之梯度溶析, 產生呈油體之 159 (3.399克, 96%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.30$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.30$ Hz, 2H), 3.99 (dd, $J = 9.65, 3.54$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 9.52, 5.37$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (dd, $J = 14.7, 6.23$ Hz, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.10 (dd, $J = 14.9, 6.35$ Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.31-1.17 (m, 3H), 1.08-0.81 (m, 2H), 0.79-0.76 (m, 6H); $[\alpha]_{\text{D}} = -10.1$ (c1於 CHCl_3 中)。

(3S, 5R)-3-疊氮基甲基-5-甲基-癸酸第三丁酯 160

結合化合物 159 (3.01克, 7.05毫莫耳)、疊氮化鈉 (1.26克, 19.40毫莫耳)、及 DMSO (12毫升), 並加熱至 60°C 3小時。將 EtOAc (100毫升)加入反應物中, 並進行過濾。以 EtOAc (20毫

升)清洗該固體，再蒸發濾液。在矽膠上對該粗製物質進行層析，以5%之EtOAc/己烷溶析，產生呈油體之160(1.86克，89%)。

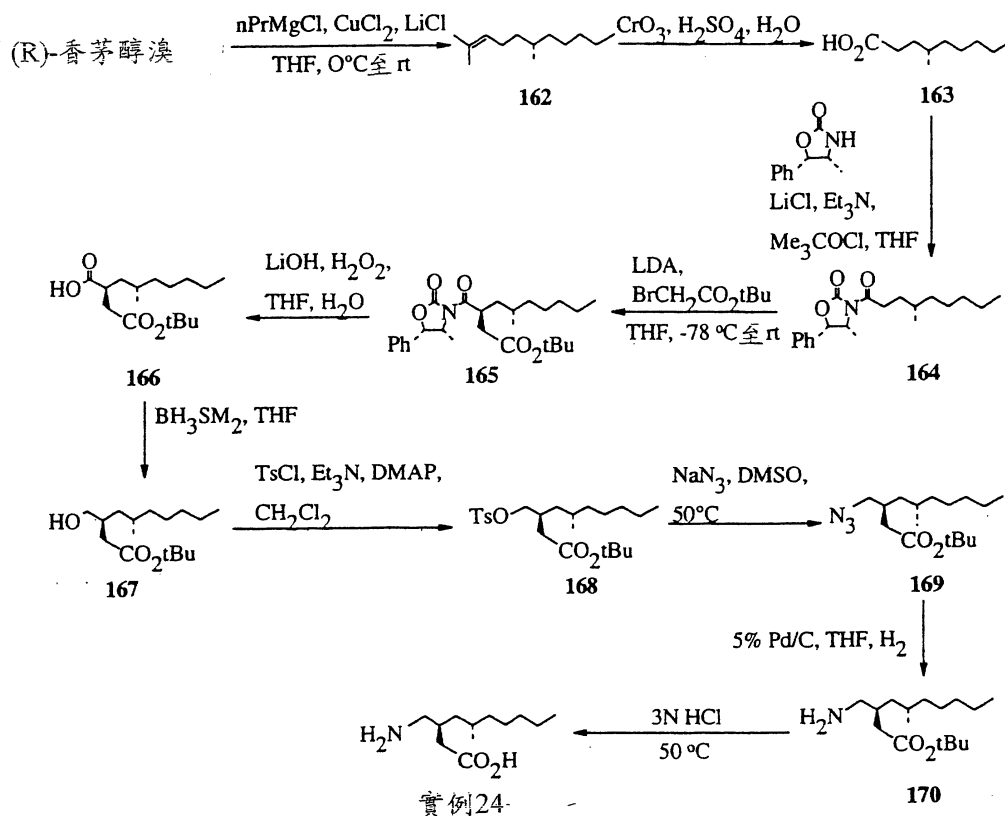
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-癸酸第三丁酯 161

在氫氣及加壓下，於5% Pd/C上，震盪化合物160(1.86克，6.25毫莫耳)於THF(50毫升)中之溶液8小時，並進行三次氫氣洗。濾除催化劑，並蒸發濾液。在矽膠上對該粗製物質進行層析，以甲醇溶析，產生呈油體之161(1.21克，71%)。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.70 (dd, J = 12.9, 4.40 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 12.7, 6.59 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 14.5, 6.96 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 14.5, 6.47 Hz, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.43 (s, 12H), 1.39-1.25 (m, 4H), 1.14-1.07 (m, 1H), 1.03-0.97 (m, 1H), 0.86-0.82 (m, 6H)。

實例 23 (3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-癸酸

在3N HCl(30毫升)中，將化合物161(1.20克，4.44毫莫耳)加熱至50°C 4小時。蒸發溶劑，再以甲苯清洗該油體，並進行蒸發。使該粗製物質通過離子交換管柱(Dowex 50WX8，強酸性)，以水溶析，再以0.5N NH₄OH溶析。分離呈白色固體之(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-癸酸(0.725克，75%)：mp = 174-175°C。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.83 (dd, J = 12.69, 4.88 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 13.1, 7.45 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 6.59 Hz, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 1H), 1.19-1.09 (m, 2H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.66 (m, 6H)。MS (APCI) m/z 215 (M⁺, 10%), 174 (M⁺-41, 100%)；[α]_D = -5.7(c1.025於H₂O中)。

實例 24：(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-癸酸之合成



(S)-2,6-二甲基-十一碳-2-烯 162

在 N_2 大氣下，將氯化正丙基鎂 / 乙醚溶液 (2.0 M, 228 毫升) 冷卻至 -20°C 。結合 LiCl (3.87 克, 91.25 毫莫耳)、 CuCl_2 (6.13 克, 45.63 毫莫耳)、及蒸餾 THF (456 毫升)，並攪拌 30 分鐘。經由套管，將該 Li_2CuCl_4 溶液加至格利雅試劑 (Grignard reagent) 中，並在 -20°C 下攪拌所得之溶液 30 分鐘。將 R-(-)-香茅醇溴 (50 克, 228.1 毫莫耳) 溶於 THF (60 毫升) 中，並逐滴加入該格利雅溶液中。在 0°C 下攪拌該反應物 1 小時。將該反應物冷卻至 -40°C ，再逐滴加入 NH_4Cl (飽和, 200 毫升) 以中止反應。

分離各層，並以乙醚(3 x 100毫升)萃取該水層。以 MgSO_4 對結合之有機相進行去水，過濾，並進行旋轉蒸發，產生一油體。在矽膠上對該粗製物質進行層析，以己烷溶析，產生呈無色油體之 162 (9.15克，22%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.10-5.06 (m, 1H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.34-1.23 (m, 4H), 1.15-1.06 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 11H)。

(S)-4-甲基-壬酸 163

將化合物 162 (7.97克，43.7毫莫耳)溶於丙酮(214毫升)中，並冷卻至 0°C 。逐滴加入瓊斯試劑(Jones reagent)($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$) (2.7 M, 95毫升)，再以 18 小時之時間，使該反應物回溫至室溫。將該反應物倒至水 / Na_2SO_4 (200毫升)上，並以乙酸乙酯(4 x 100毫升)萃取該水層。以 MgSO_4 對該結合之有機物進行去水，過濾，再進行旋轉蒸發，以產生一油體。在矽膠上對該粗製油體進行層析，以己烷溶析，產生呈油體之 163 (5.56克，74%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.40-2.25 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.47-1.11 (m, 8H), 0.87-0.84 (m, 6H)；MS (APCI) m/z 170.9 (M-1, 100%)。

(4R,5S)-4-甲基-3-((S)-4-甲基-壬鹽基)-5-苯基-噁唑啉-2-酮 164

使用類似製備化合物 155 之流程，惟使用 (S)-4-甲基-壬酸 163 (5.56克，32.27毫莫耳)作為反應物，產生呈油體之 164 (10.70克，100%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.34 (m, 3H), 7.28 (d, J = 6.59 Hz, 2H), 5.64 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 4.74 (五重峰, J = 6.78 Hz, 1H), 2.94-2.85 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.47-1.43 (m, 1H), 1.39-1.22 (m, 7H), 0.90-0.84 (m, 8H)。

(3S,5S)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-氧-5-苯基-噁唑啉-3-基)-癸酸第三丁酯 165

使用類似製備化合物 156 之流程，產生呈固體之 165 (4.25 克，61%)。MS (APCI) m/z 446 (M^+ -1 10%), 390 (M^+ -55, 100%, -tBu)。

(S)-2-((S)-2-甲基-庚基)-琥珀酸 4-第三丁酯 166

使用類似製備化合物 157 之流程，惟使用酯 165 (8.24 克，18.89 毫莫耳) 作為反應物，產生呈油體之 166 (5.81 克)。MS (APCI) m/z 285 (M -1, 100%)。

(3S,5S)-3-羥甲基-5-甲基-癸酸第三丁酯 167

使用類似製備化合物 158 之流程，惟使用 (S)-2-((S)-2-甲基-庚基)-琥珀酸 4-第三丁酯 166 (5.78 克，20.18 毫莫耳) 作為反應物，產生呈油體之 167 (4.18 克，76%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.64-3.58 (m, 1H), 3.84-3.42 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.26-1.18 (m, 8H), 1.11-1.04 (m, 2H), 0.87-0.83 (m, 6H); MS (APCI) m/z 217 (M^+ -55, 40%, -tBu)。

(3S,5S)-5-甲基-3-(甲苄-4-磺醯基氧甲基)-癸酸第三丁酯 168

使用類似製備化合物 159 之流程，惟使用 (3S,5S)-3-羥甲基-5-甲基-癸酸第三丁酯 167 (4.164 克，15.29 毫莫耳) 作為反應物，產生呈油體之 168 (4.17 克，64%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 9.52, 4.15 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 9.52, 5.13 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28, 2.19-2.13 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.27-1.01 (m, 11H), 0.85 (t, J = 7.08 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.35 Hz, 3H)。

(3S,5S)-3-疊氮基甲基-5-甲基-癸酸第三丁酯 169

使用類似製備化合物 160 之流程，惟使用 (3S,5S)-5-甲基-3-(甲苯-4-磺醯基氧甲基)-癸酸第三丁酯 168 (4.155克，9.74毫莫耳)作為反應物，產生呈油體之 169 (2.77克，96%)。MS (APCI) m/z 270 (M^+ -27, 30%, $-N_2$), 214 (M^+ -87, 100%, $-tBu$, $-N_2$)。

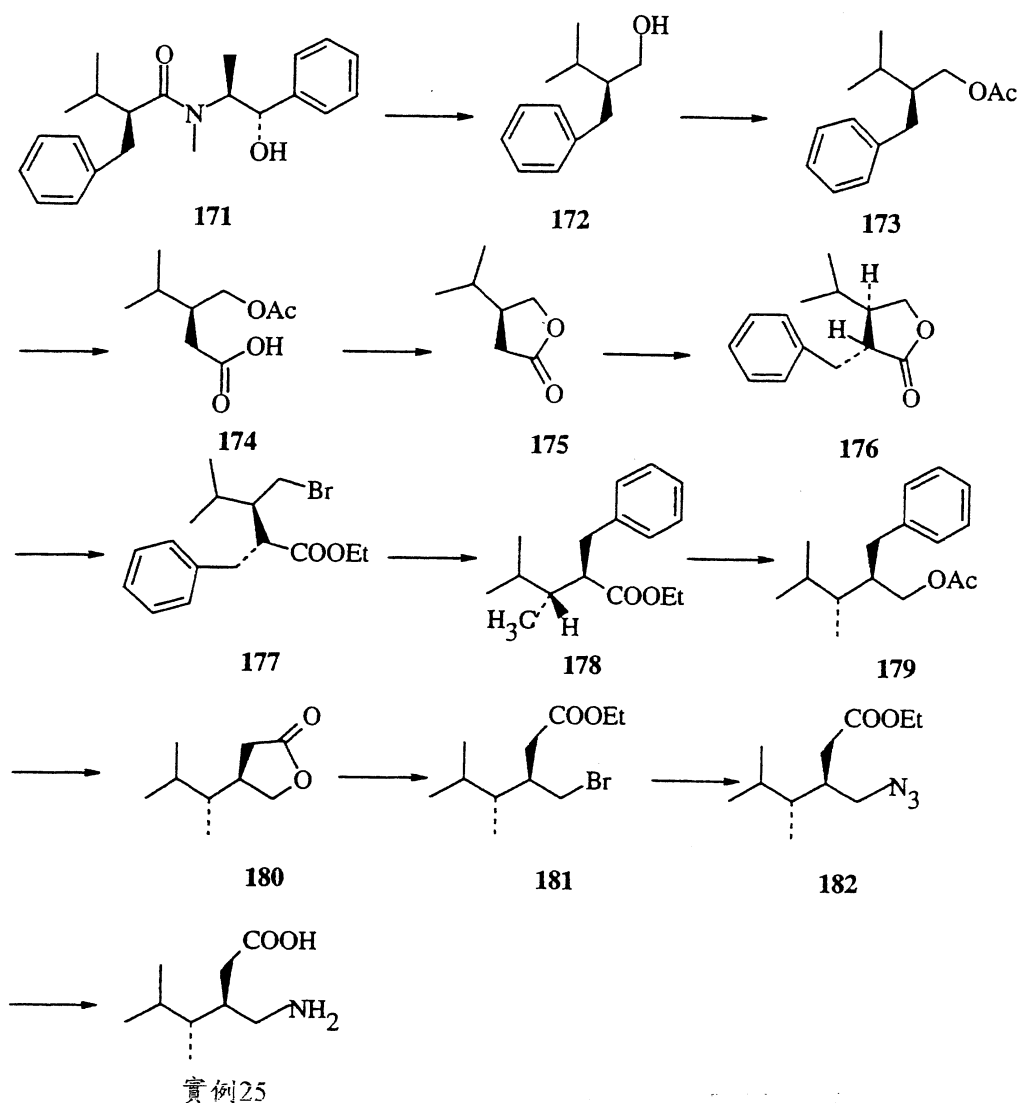
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-癸酸第三丁酯 170

使用類似製備化合物 155 之流程，惟使用 (3S,5S)-3-疊氮基甲基-5-甲基-癸酸第三丁酯 169 (2.50克，8.405毫莫耳)作為反應物，產生呈油體之 170 (1.648克，72%)。MS (APCI) m/z 272 (M^{++1} , 100%)。

實例 24 (3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-癸酸

使用類似實例 15 化合物所用之流程，惟使用 (3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-癸酸第三丁酯 170 (1.6克，6.00毫莫耳)作為反應物，產生呈白色固體之實例 16 化合物 (72%)。MS (APCI) m/z 272 (M^{++1} , 100%)。mp = 174-175°C； 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.91 (dd, J = 12.9, 3.91 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 12.7, 7.57 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 15.6, 3.17 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 15.6, 8.80 Hz, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.38-1.27 (m, 7H), 1.78-1.03 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 6H), 0.66 (m, 6H)；MS (APCI) m/z 216 (M^{++1} , 100%), 214 (M^+ , 100%)； $[\alpha]_D^{25}$ = +21.4 (c1於 MeOH 中)。

實例 25：(3R,4R)-3-胺甲基-4,5-二甲基-己酸之合成



(S)-2-苄基-3-甲基-丁-1-醇 172

參見 JACS 1997; 119: 6510。鹽胺 171。

自 171 合成乙酸 (S)-2-苄基-3-甲基-丁酯 173 之大規模流程

在 -78°C 下，將正丁基鋰 (10 M 於己烷中，100 毫升，1000 毫莫耳，3.9 當量) 加入 THF (600 毫升) 中之二異丙胺 (108.9 克，150.9

毫升，1.076莫耳，4.20當量)溶液中。攪拌所得之溶液10分鐘，回溫至0°C，再置於該溫度下10分鐘。以一份之方式加入甲硼烷-氨複合物(31.65克，1.025毫莫耳，4.0當量)，並在0°C下攪拌該懸浮液15分鐘，接著在23°C下攪拌15分鐘，再冷卻至0°C。經由套管，以3分鐘之時間，將THF中之醯胺171(86克，256.41毫莫耳，1當量)加入該冰氫化物中。在23°C下隔夜攪拌該反應物，再冷卻至0°C。緩慢加入3N HCl(700毫升)以中止過量氫化物之反應。以額外之HCl水溶液(3N，200毫升)稀釋該反應混合物，再以鹽水稀釋，接著以乙醚(4 x 15毫升)進行萃取。將該乙醚溶液濃縮成小體積，再加入200毫升之2N NaOH，並在23°C下攪拌2.5小時。加入額外之乙醚，並分離各層。以鹽飽和該水層，再以乙醚(3 x 200毫升)進行萃取。以鹽水清洗該結合之有機物，再以硫酸鈉進行去水。對該殘餘物進行閃蒸層析(石油醚-25%乙醚-TEA)，產生50克之醇172。NMR (CDCl₃) δ 7.35-7.16 (m, 5H, C₆H₅), 3.55 (app. t, 2H, -CH₂OH), 2.71 (dd, 1H, ArCH₂CH-), 2.52 (dd, 1H, ArCH₂CH), 1.87 (m, 1H, CHCH(Me)-), 1.67 (m, 1H, CH(Me)₂-), 0.98 (d, 3H, CH₃), 及 0.96 (d, 3H, CH₃)。

保留3.3克之樣本以進行定性，其餘者則立刻在室溫下隔夜進行乙醯化作用(50毫升三乙胺，4.6克DMAP，32毫升乙酸酐)。作用後，再在矽膠上進行層析，以石油醚進行溶析，再以石油醚中之10%乙醚溶析，產生62克之173。NMR (CDCl₃) δ 7.30-7.14 (m, 5H, C₆H₅), 3.98 (m, 2H, -CH₂OAc), 2.71 (dd, 1H, ArCH₂CH-), 2.51 (dd, 1H, ArCH₂CH), 1.99 (s, 3H, CH₃C = O), 1.82 (m, 1H, CHCH(Me)及 CH(Me)₂), 0.97 (d, 3H, CH₃), 及 0.95 (d, 3H, CH₃)。

(S)-乙醯氧甲基-4-甲基-戊酸 174 及 (S)-4-異丙基-二氫-呋喃-2-酮 175

將乙酸酯 173 (15克, 68.18毫莫耳) 溶於 CH_3CN (150毫升)、四氯化碳 (150毫升)、及 HPLC 級水 (300毫升) 中, 並進行攪拌。加入過碘酸鈉 (262.50克, 1220毫莫耳), 再加入氯化鈦 (650毫克, 3.136毫莫耳)。在隔夜攪拌後, 以乙醚及水稀釋之, 並通過矽藻土墊進行過濾。分離有機部分, 再以乙醚進一步萃取該水相。在以硫酸鎂進行去水後, 蒸發溶劑。在該殘餘物中加入碳酸鉀 (42克), 並在甲醇 (250毫升) 中進行回流隔夜, 再冷卻至室溫。進行蒸發後, 加入水以溶解該固體, 再加入濃 HCl 以將 pH 調整至 2。加入氯仿, 並隔夜進行萃取。分離有機相, 再以氯仿進一步萃取該水相。對結合之有機萃取液進行去水, 蒸發, 再在矽膠上純化該產物, 並以二氯甲烷中之 10% 乙醚溶析該化合物。以 tlc 監測該等級分, 並以 I_2/KI 溶液偵測色譜斑。結合該等級分, 產生 4.6 克之內酯 175。NMR (CDCl_3) δ 4.38 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{O}$), 3.93 (app. t, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{O}$), 2.54 (dd, 1H, $\text{CH}_c\text{H}_d \text{ C}=\text{O}$), 2.23 (m, 2H, $\text{CHCH}(\text{Me})$ 及 $\text{CH}_c\text{H}_d \text{ C}=\text{O}$), 1.60 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 0.92 (d, 3H, CH_3), 及 0.85 (d, 3H, CH_3)。

(3R,4R)-3-苄基-4-異丙基-二氫-呋喃-2-酮 176

在 -78°C 下, 於氬氣大氣下, 以 3 至 5 分鐘之時間, 將雙(三甲矽烷基)醯胺鋰 (THF 中之 1.0 M 溶液, 92 毫升, 92 毫莫耳) 加入 100 毫升無水 THF 中之 (S)- β -(2-丙基)- γ -丁內酯 175 (11.68 克, 91.25 毫莫耳) 溶液中。攪拌 1 小時, 再快速加入無水 THF 中之苄基碘 (21.87 克, 100.37 毫莫耳) 溶液。繼續攪拌 1.5

小時，再在 -78°C 下，加入鹽水溶液，再加入乙酸乙酯，以中止反應。分離有機相，再以乙醚進一步萃取該水相。在矽膠上進行層析，首先以石油醚之 5% 二氯甲烷進行溶析，最後以石油醚中之 10% 乙醚溶析，產生 11.6 克 (58%) 之所欲化合物。NMR (CDCl_3) δ 7.19 (m, 5H, C_6H_5), 4.02 (app. t, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{O}$), 3.87 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{O}$), 2.98 (d, 2H, ArCH_2), 2.57 (q, 1H, $\text{BnCHC}=\text{O}$), 2.05 (m, 1H, $\text{CHCH}(\text{Me})_2$), 1.55 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 0.81 (d, 3H, CH_3), 及 0.72 (d, 3H, CH_3)。

(2R,3R)-2-苄基-3-溴甲基-4-甲基-戊酸乙酯 177

將內酯 176 (6.5 克，29.8 毫莫耳) 溶於絕對乙醇 (80 毫升) 中，並在冰浴中冷卻。使無水 HBr 通過該溶液吹泡 1 小時，再在室溫下隔夜攪拌，同時將該溶液置於無水環境下。將其倒入石油醚及鹽水之冰冷混合物中。分離有機相，再以石油醚進一步萃取該水相。以冰水重複清洗該結合之有機溶液，再進行去水。在真空下除去溶劑，產生 7.0 克之粗製化合物。NMR (CDCl_3) δ 7.27 (m, 5H, C_6H_5), 4.02 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.70 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Br}$), 3.55 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Br}$), 2.97 (m, 2H, ArCH_2), 2.83 (q, 1H, $\text{BnCHC}=\text{O}$), 2.11 (m, 1H, $\text{CHCH}(\text{Me})_2$), 1.97 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 1.10 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 0.96 (d, 3H, CH_3), 及 0.93 (d, 3H, CH_3)。

(2R,3R)-2-苄基-3,4-二甲基-戊酸乙酯 178

於 20% Pd/C (1.0 克) 之存在下，在含三乙胺 (3.2 毫升) 之乙醇 (100 毫升) 中，對溴代酯 177 (7.25 克，約 80% 純度) 進行氫化作用隔夜。使其通過矽藻土墊過濾，再以乙醇清洗該濾餅。蒸發溶劑，再將殘餘物溶於乙醚中，自其中分離出固體 ($\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$)。濾除該固體。濃縮該濾液，在重複此流程，以

除去所有之鹽酸鹽。在矽膠管柱上對該產物進行層析，以石油醚進行溶析，產生 3.25 克之所欲脫溴化合物。NMR (CDCl_3) δ 7.21 (m, 5H, C_6H_5), 3.95 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.85 (m, 2H, ArCH_2), 2.64 (q, 1H, $\text{BnCHC}=\text{O}$), 1.85 (m, 1H, $\text{CHCH}(\text{Me})_2$), 1.62 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 1.05 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 0.95 (d, 3H, CH_3), 0.84 (d, 3H, CH_3), 及 0.82 (d, 3H, CH_3)。MS 產生 290 ($\text{M} + \text{CH}_3\text{CN}$), 249 ($\text{M}+1$), 及其他於 203。以乙醚進一步進行溶析，產生內酯 (2.25 克)，其係自前一步驟殘留者。

乙酸 (2R,3R)-2-苄基-3,4-二甲基-戊基-酯 179

將乙酯 178 (3.20 克, 12.85 毫莫耳) 溶於無水乙醚中，並在鈍氣大氣下，於冰浴中冷卻。加入氫化鋁鋰 (500 毫克, 13.15 毫莫耳)，並在室溫下隔夜攪拌該懸浮液。小心加入乙酸乙酯以破壞過量之 LAH，同時在冰浴中攪拌該反應物。小心加入飽和之硫酸鈉以凝結該氧化鋁，其在室溫下以白色沈澱物之形式分離。以二氯甲烷稀釋該反應混合物，再加入無水硫酸鈉以對該混合物進行去水。過濾後，濃縮該溶液，產生 3.0 克之油體。

將該物質 (3.0 克) 溶於二氯甲烷 (30 毫升) 中，再加入三乙胺 (2.5 毫升)、DMAP (200 毫克)、及乙酸酐 (1.5 毫升)。在室溫下攪拌 3 小時，再以乙醚稀釋。以水、1N HCl、飽和之碳酸氫鈉、鹽水清洗該乙醚溶液，再進行去水。在真空下濃縮該溶液，產生 3.16 克之乙酯氧基化合物 179。NMR (CDCl_3) δ 7.19 (m, 5H, C_6H_5), 4.03 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.69 (m, 2H, ArCH_2), 2.09 (m, 1H, BnCHCH_2O), 2.02 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 1.68 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CHCH}(\text{Me})_2$), 1.23 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 0.87 (d, 3H, CH_3), 0.84 (d, 3H, CH_3), 及 0.81 (d, 3H, CH_3)。

(R)-4-((R)-1,2-二甲基-丙基)-二氫-呋喃-2-酮 180

在芳族化合物 179 (5.0克, 20.16毫莫耳) 於 HPLC 級乙腈 (60毫升)、四氯化碳 (60毫升)、及水 (120毫升) 中之溶液中, 加入過碘酸鈉 (86.24克, 403.32毫莫耳, 20當量), 再加入 RuCl_3 (414毫克, 10毫莫耳%)。在室溫下劇烈攪拌該混合物隔夜, 再以二氯甲烷 (400毫升) 稀釋。使該混合物通過矽藻土墊過濾, 以除去固體沈澱物。分離有機部分, 再以二氯甲烷進一步萃取該水相。在濃縮該結合之有機部分後, 將該殘餘物溶於乙醚中, 並加至 Florisil 管柱上。以乙醚中之 3% 甲醇溶析該化合物, 蒸發成一糊狀物, 再將其溶於甲醇 (100毫升) 中。加入碳酸鉀 (8.0克), 再使該混合物進行回流 6 小時。蒸發溶劑, 再將該固體殘餘物溶於水中。小心加入濃 HCl 以將 pH 調整至 2, 同時在冰浴中冷卻並攪拌。將氯仿 (200毫升) 加至該溶液中, 並在室溫下隔夜攪拌。分離有機相, 再以氯仿進一步萃取該水性部分。進行去水後, 蒸發溶劑, 產生 5.0克之內酯 180。NMR (CDCl_3) δ 4.36 (app. t, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{O}$), 3.85 (app. t, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{O}$), 2.46 (m, 2H, $\text{CH}_c\text{H}_d \text{ C}=\text{O}$), 2.13 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{C}=\text{O}$), 1.60 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 1.34 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CHCH}(\text{Me})_2$), 0.86 (d, 3H, CH_3), 及 0.72 (t, 3H, CH_3)。

(3R,4R)-3-溴甲基-4,5-二甲基-己酸乙酯 181

將內酯 180 (5.0克) 溶於絕對乙醇 (25毫升) 中, 並以氫氣沖洗。在於冰水浴中冷卻之同時, 使無水 HBr 通過該混合物吹泡 45 分鐘, 再將其置於室溫下隔夜。將該混合物其倒入冰鹽水及己烷中。分離有機相, 再以己烷進一步萃取該水相。對該結合之有機萃取液進行去水, 再進行蒸發。在矽

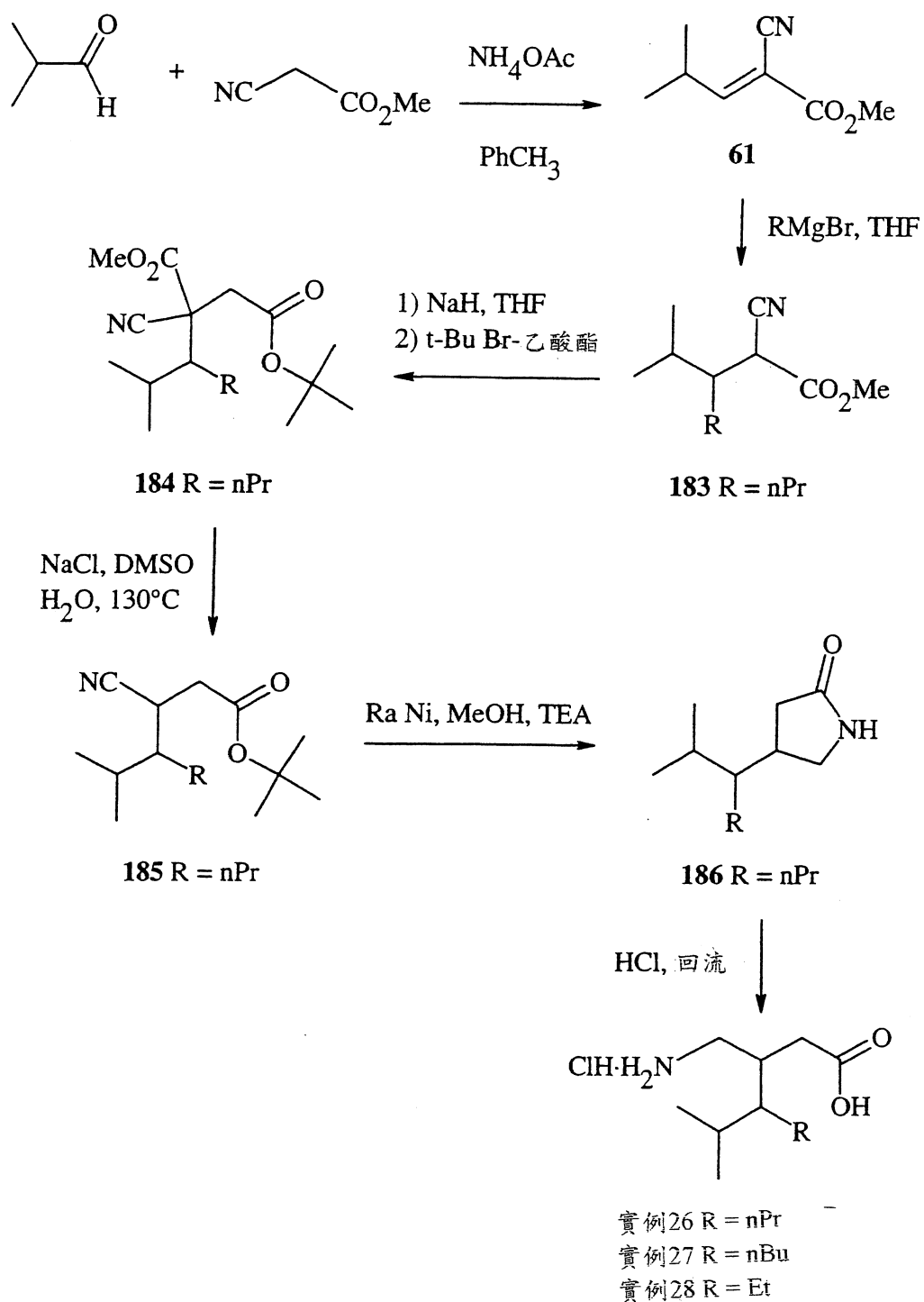
膠上進行閃蒸層析，使用石油醚中之10%乙醚，產生3.54克之溴代酯181。NMR (CDCl_3) δ 4.14 (q, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.60 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Br}$), 3.41 (dd, 1H, $\text{CH}_c\text{H}_b\text{Br}$), 2.54 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C=O}$), 2.44 (dd, 1H, $\text{CH}_c\text{H}_b\text{C=O}$), 2.22 (m, 1H, $\text{O=CCH}_2\text{CHCH}_2\text{Br}$), 1.67 (m, 1H, $\text{CHCH}_3\text{CH}(\text{Me})_2$), 1.37 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 1.26 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 0.94 (d, 3H, $\text{CHCH}_3\text{CH}(\text{Me})_2$), 0.81 (d, 3H, $((\text{CH}_3)_2)\text{CHCH}_3\text{CH}$), 及 0.79 (d, 3H, $((\text{CH}_3)_2)\text{CHCH}_3\text{CH}$)。

(3R,4R)-3-疊氮基甲基-4,5-二甲基-己酸乙酯 182 及實例 25
(3R,4R)-3-胺甲基-4,5-二甲基-己酸

在室溫下，隔夜攪拌無水DMF (8.0毫升)中之溴代酯181 (3.54克，13.34毫莫耳)、疊氮化鈉 (1.04克，16.13毫莫耳)。加入水 (16毫升) 及己烷，分離有機部分，再以己烷進一步萃取該水性部分。對其進行去水，再進行蒸發，產生3.0克之疊氮基酯。NMR (CDCl_3) δ 4.14 (q, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.48 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{N}_3$), 3.21 (dd, 1H, $\text{CH}_c\text{H}_b\text{N}_3$), 2.34 (m, 2H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C=O}$), 2.20 (m, 1H, $\text{O=CCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}_3$), 1.60 (m, 1H, $\text{CHCH}_3\text{CH}(\text{Me})_2$)。對該化合物進行氫化作用 (HPL, 66480 x 100)。將該氫化粗製產物溶於6N HCl中，並進行回流隔夜。在真空下蒸發溶劑，並使該殘餘物與甲苯進行共沸。將該殘餘物加至離子交換管柱 (Dowex 50Wb x 8-100) 上進行層析以進行進一步之純化，其以HPLC級水清洗至中性溶析液，再以0.5N NH_4OH 溶液溶析該化合物。使該產物自甲醇中結晶，產生720毫克。NMR (CD_3OD) δ 3.04 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{NH}_2$), 2.82 (dd, 1H, $\text{CH}_c\text{H}_b\text{NH}_2$), 2.52 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C=O}$), 2.40 (dd, 1H, $\text{CH}_c\text{H}_b\text{C=O}$), 2.07 (m, 1H, $\text{O=CCH}_2\text{CHCH}_2\text{NH}_2$), 1.67 (m, 1H, $\text{CHCH}_3\text{CH}(\text{Me})_2$), 1.35 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 0.97 (d, 3H, $\text{CHCH}_3\text{CH}(\text{Me})_2$), 0.88 (d, 3H, $((\text{CH}_3)_2)\text{CHCH}_3\text{CH}$), 及 0.83 (d, 3H, $((\text{CH}_3)_2)\text{CHCH}_3\text{CH}$)。

$((CH_3)_2CHCH_3CH)$ 。 $[\alpha]_D -5.3$ (c, MeOH, 1.9毫克 / 毫升)。 $C_9H_{19}NO_2$ 之分析計算值：C, 62.39；H, 11.05；N, 8.08。實驗值：C, 62.01；H, 11.35；N, 7.88。MS顯示離子於 215 ($M + CH_3CN$), 197 ($M + Na^+$), 174 ($M + H^+$)。以反相 HPLC分析衍生物 (Hypersil BDS C_{18} 5微米, 流動相 50/50之 CH_3CN -含 0.1% TFA之水), 產生停滯時間 8.21分鐘之 99.93% 純度。

實例 26-28：3-胺甲基-4-異丙基-庚酸之合成



2-氰基-4-甲基-2-戊烯酸甲酯 61

在迪安-斯達克分水器 (Dean-Stark trap) 下，將 500 毫升甲苯中

之異丁醛(30.0克, 416毫莫耳)、氰乙酸甲酯(20.6克, 208毫莫耳)、氫氧化銨(3.2克, 41.6毫莫耳)、及醋酸(5.0克, 83.2毫莫耳)加熱至回流12小時。將該混合物冷卻至室溫, 再以飽和之 NaHSO_3 (3 x 100毫升)、 NaHCO_3 (3 x 100毫升)、及100毫升之鹽水進行萃取。以 Na_2SO_4 對有機層進行去水, 再蒸發溶劑。在高真空下蒸餾剩餘之油體(0.5 mm Hg, B.P. = 115-120°C), 產生28.8克呈油體之2-氰基-4-甲基-2-戊烯酸甲酯61 (90%產率)。

2-氰基-3-異丙基-己酸甲酯 183

將氯化丙基鎂於 Et_2O 中之2.0 M溶液(9.8毫升, 19.6毫莫耳), 加入2-氰基-4-甲基-2-戊烯酸(3.0克, 19.6毫莫耳)於50毫升THF中之溶液中(其在氬氣下, 於IPA/乾冰浴中冷卻至-40°C)。攪拌該溶液4小時, 再加入50毫升之飽和 KH_2PO_4 以中止反應。蒸發THF, 再在中壓條件下, 於矽膠上, 以50%之 CH_2Cl_2 /己烷, 對剩餘之油體進行層析。產率=1.9克(50%)呈油體之2-氰基-3-異丙基-己酸甲酯。

2-氰基-2-(1-異丙基-丁基)-琥珀酸 4-第三丁酯 1-甲酯 184

將2-氰基-3-異丙基-己酸甲酯(1.9克, 9.6毫莫耳)於10毫升THF中之溶液, 加入NaH(經己烷清洗, 0.23克, 9.6毫莫耳)於20毫升THF中之漿液中(其在氬氣下, 於冰水浴中冷卻)。攪拌該溶液10分鐘, 再加入溴乙酸第三丁酯(2.1克, 10.6毫莫耳)。使該溶液回溫至室溫。12小時後, 加入50毫升之飽和 KH_2PO_4 以中止反應, 再蒸發THF。將該等有機產物萃取至 Et_2O (3 x 50毫升)中, 再以 MgSO_4 對結合之有機層進行去水。

蒸發溶劑，再在中壓條件下，於矽膠上，以 25% 之己烷 / CH_2Cl_2 ，對剩餘之油體進行層析。2-氰基-2-(1-異丙基-丁基)-琥珀酸 4-第三丁酯 1-甲酯之產率 = 1.3 克 (42%)，呈油體。

3-氰基-4-異丙基-庚酸第三丁酯 185

將 2-氰基-2-(1-異丙基-丁基)-琥珀酸 4-第三丁酯 1-甲酯 (1.3 克，4.2 毫莫耳)、 NaCl (0.25 克，4.2 毫莫耳)、及 H_2O (0.15 克，8.3 毫莫耳) 於 25 毫升 DMSO 中之混合物加熱至 130°C 12 小時。將該混合物冷卻至室溫，再以 100 毫升之鹽水稀釋。將該等有機產物萃取至 Et_2O (3 x 50 毫升) 中。結合該等有機層，再以 50 毫升之 H_2O 及 50 毫升之鹽水清洗。以 Na_2SO_4 進行去水，再蒸發溶劑，產生 0.8 克 (75% 產率) 呈油體之 3-氰基-4-異丙基-庚酸第三丁酯。

4-(1-異丙基-丁基)-2-吡咯啉酮 186

在含有 TEA 及 Ra Ni 之 MeOH 中，於 50 psi 之 H_2 下，還原 3-氰基-4-異丙基-庚酸第三丁酯 (0.8 克，3.2 毫莫耳)。在消耗理論量之 H_2 時，濾除催化劑，並蒸發溶劑，產生 0.6 克 (100% 產率) 呈油體之 4-(1-異丙基-丁基)-2-吡咯啉酮。

實例 26：3-胺甲基-4-異丙基-庚酸

在 50 毫升之 6.0 M HCl 中，將 4-(1-異丙基-丁基)-2-吡咯啉酮 (0.8 克，3.2 毫莫耳) 加熱至回流 12 小時。將該溶液冷卻至室溫，並通過矽藻土進行過濾。蒸發該濾液，再使殘餘之固體自 MeOH/EtOAc 中進行再結晶。產生 0.035 克 (6% 產率) 呈 HCl 鹽之 3-胺甲基-4-異丙基-庚酸，mp $160-170^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ

0.9 (m, 9H), 1.30 (m, 5H), 1.78 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.95 (m, 1H)。

MS (APCI, CH₃CN, H₂O) 201 (M⁺, 100%)。

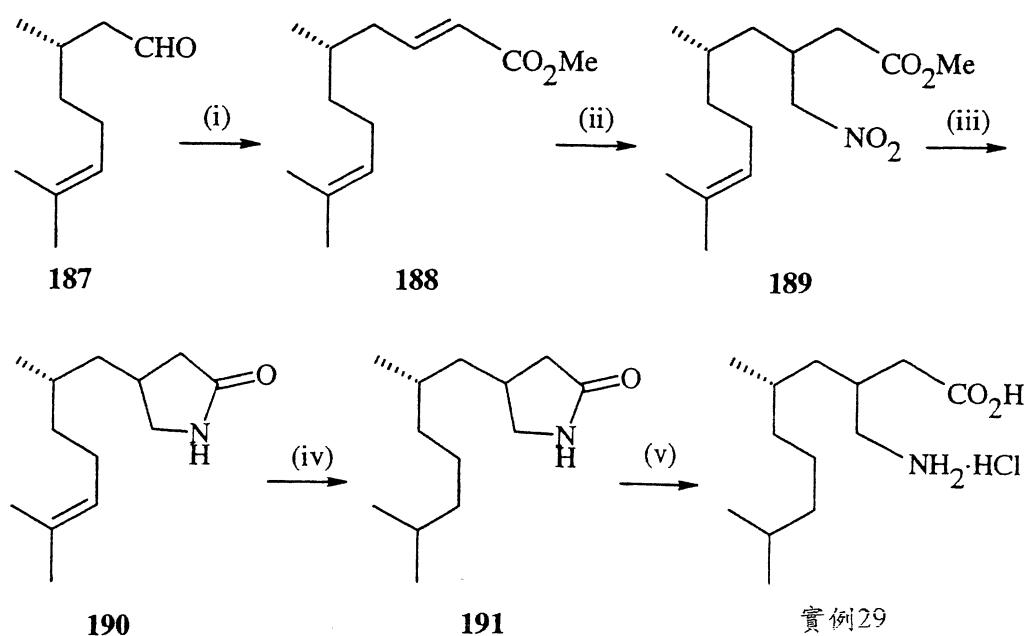
實例 27：3-胺甲基-4-異丙基-辛酸

根據實例 26 之流程而進行製備。產率=0.13克 (15%) 之 3-胺甲基-4-異丙基-辛酸，mp 160-170°C。¹H NMR (CD₃OD) δ 0.9 (m, 9H), 1.30 (m, 7H), 1.78 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.95 (m, 2H)。MS (APCI, CH₃CN, H₂O) 198 (M-17, 100%), 216 (M⁺, 50%)。

實例 28：3-胺甲基-4-異丙基-己酸

根據實例 26 之流程而進行製備。產率=0.11克 (42%) 之 3-胺甲基-4-異丙基-己酸，mp 170-180°C。¹H NMR (CD₃OD) δ 0.9 (m, 9H), 1.18 (m, 1H), 1.39 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.95 (m, 2H)。MS (APCI, CH₃CN, H₂O) 188 (M⁺, 100%)。

實例 29



(i) MeO₂CCH = PPh₃, THF, 40°C; (ii) MeNO₂, DBU; (iii) 阮內鎳 (Raney

Nickel), H₂, MeOH; (iv) Pd-C, MeOH, H₂; (v) 6N HCl

不飽和酯 188之合成

在 40°C 下，於無水四氫呋喃 (30 毫升) 中，攪拌 (S)-(-)-香茅醛 187 (2.0 毫升，11.03 毫莫耳) 及三苯基亞正膦基乙酸甲酯 (3.69 克，11.03 毫莫耳)。8 小時後，將該混合物冷卻至室溫，並隔夜進行攪拌。在真空下除去溶劑，再將該殘餘物與正戊烷 (50 毫升) 共同攪拌。1 小時後，濾除固體，再在真空下除去溶劑，產生一油體，其以閃蒸層析 (矽膠，1:9 之乙酸乙酯：庚烷) 進行純化，產生 2.05 克 (88%) 呈澄清油體之 188。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ 0.90 (3H, d, J = 6 Hz); 1.12-1.40 (2H, m); 1.60 (3H, s); 1.62 (1H, m); 1.68 (3H, s); 2.01 (3H, m); 2.21 (1H, m); 3.73 (3H, s); 5.08 (1H, m); 5.82 (1H, d, J = 16 Hz); 6.94 (1H, m)。

MS (CI⁺) (m/z): 211 (MH⁺, 75%), 179 (78%), 151 (100%)。

IR (薄膜) (cm⁻¹) ν : 1271, 1436, 1728, 2917。

硝基酯 189之合成

將酯 188 (2.02 克，9.6 毫莫耳) 與 1,8-二吡雙環 [5,4,0] 十一碳-7-烯 (1.44 毫升，9.6 毫莫耳) 一同溶於硝基甲烷 (25 毫升) 中，並在室溫下進行攪拌。23 小時後，以乙醚 (150 毫升) 稀釋該混合物，並以水 (50 毫升) 清洗，再以 2N HCl (50 毫升) 清洗。收集有機相，去水 (MgSO₄)，再在真空下除去溶劑。以閃蒸層析 (矽膠，3:7 之乙酸乙酯：庚烷) 純化該殘餘物，產生 2.26 克 (87%) 呈澄清油體之 189。注意此化合物及所有後續之化合物皆係 2 種非鏡像異構物之等莫耳濃度混合物。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ 0.90 (2 x 3H, 各為 d, J = 6 Hz); 1.09-1.58 (10H, m); 1.602

(6H, s); 1.685 (6H, s); 1.94 (4H, m); 2.42 (4H, m), 2.66 (2H, m); 3.70 (6H, s); 4.42 (4H, m); 5.07 (2H, m)。

MS (CI⁺) (m/z): 272 (MH⁺, 90%), 240 (100%), 151 (100%)。

IR (薄膜) (cm⁻¹) ν : 1554, 1739, 2918。

內酯 191之合成

將硝基酯 189 (2.09克, 7.7毫莫耳)溶於甲醇(75毫升)中, 並在 35°C, 於氫氣大氣 (39 psi)下, 於阮內鎳 (Raney Nickel) (催化性, 經水及甲醇預洗)上進行震盪。17小時後, 使該混合物通過矽藻土進行過濾。在真空下除去溶劑, 產生一油體。

¹H NMR顯示該雙鍵已經部分還原, 因此該產物不經進一步之純化即繼續使用。將一樣本之此部份還原產物 (440毫克, 2.1毫莫耳)溶於甲醇(40毫升)中, 並在氫氣大氣下, 於 5% Pd-C上進行震盪。18小時後, 通過矽藻土進行過濾以除去該催化劑, 取得 442毫克 (99%自該部分還原物質)呈澄清油體之產物, 其不需要進行純化。注意此化合物及所有後續之化合物皆係 2種非鏡像異構物之等莫耳濃度混合物。

¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ : 0.88 (18H, m); 1.04-1.58 (20H, m); 1.96 (2H, m); 2.40 (2H, m), 2.58 (2H, m); 2.98 (2H, m); 3.45 (2H, m); 5.82 (2H, br s)。

MS (CI⁺) (m/z): 212 (MH⁺, 100%)。

實例 29之合成

在 6N HCl (20毫升)中, 將內鹽胺 191 (428毫克, 2.0毫莫耳)加熱至回流。5小時後, 使該混合物冷卻至室溫, 並以二氯甲烷 (2 x 10毫升)清洗。收集水相, 再在真空下除去溶劑。將該殘餘物溶於水 (10毫升)中, 再進行凍乾, 產生 382毫克

(71%)呈白色固體之實例 29 化合物。注意此化合物係 2 種非鏡像異構物之等莫耳濃度混合物。¹H NMR (400 MHz) (d₆-DMSO) δ 0.82 (18H, m); 0.95-1.55 (20H, m); 2.05-2.45 (6H, m), 2.75 (4H, m); 7.98 (6H, br s)。

MS (Cl⁺) (m/z): 230 ([MH-HCl]⁺, 90%), 212 (100%)。

微分析：C₁₃H₂₈NO₂Cl 之計算值：C 58.74；H 10.62；N 5.27。

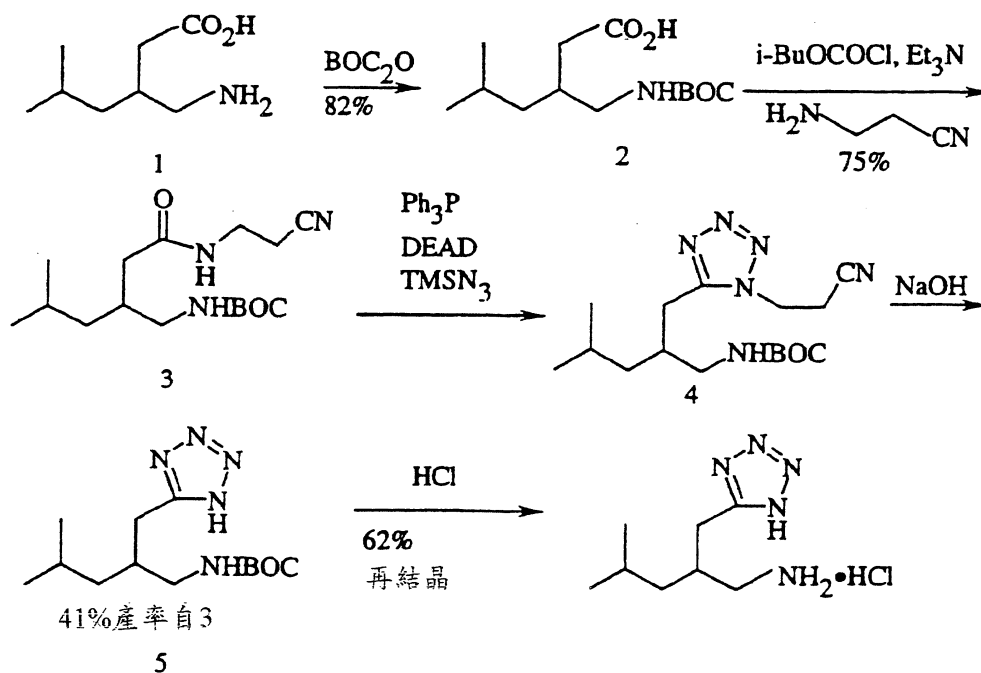
實驗值：C 58.46；H 10.50；N 5.33。

對熟習技藝者而言，(R)-(+)-香茅醛之使用可產生與實例 29 具有相對 C5-立體化學之化合物。

式 (1A) 或 (1B) 化合物之合成述於下文之流程 19 及實例 30-33 中。

式 (1A) 之四唑可以流程 19 所示之途徑而進行合成。

流程 19



下列之實例係用以說明本發明，其並不限制其範圍。

實例 30

4-甲基-2-(1H-四唑-5-基甲基)-戊胺

流程 19 中之化合物 3 {2-[(2-氰基-乙基胺基甲鹽基)-甲基]-4-甲基-戊基}-胺基甲酸第三丁酯

將化合物 2 (8.0 克，0.03 莫耳)(以慣常方式自 (BOC)₂ 及前加巴林 (pregabalin) 製備) 溶於 250 毫升之無水 THF 中，並在冰水浴中冷卻。加入三乙胺 (4.62 毫升，0.033 莫耳)，再加入氯甲酸異丁酯 (4 毫升，0.031 莫耳)。在 0°C 下攪拌該反應物約 15 分鐘，其間形成沈澱物。在另一燒瓶中，置入 35 毫升 1 M NaOH 及 300 毫升 THF 中之 3-胺基丙腈富馬酸酯 (3.95 克，0.03 莫耳)。將該混合物冷卻至 0°C，再以四份之形式，以上述形成之混合酞進行處理。再加入各份之前，先將 35 毫升之 1 M NaOH 加入該混合物中。攪拌該反應物 24 小時，再進行濃縮以除去 THF。以三次之乙酸乙酯萃取該水溶液。以鹽水清洗結合之有機萃取液，再以硫酸鎂進行去水。在加壓條件下除去溶劑，產生 6.6 克之綠色油體。MS (APCI) m/z 312 (M+1)。

流程 19 中之化合物 4 [4-甲基-2-(1-(2-氰基-乙基)-四唑-5-基甲基)-戊基]-胺基甲酸第三丁酯

將氰鹽胺 (6.5 克，0.0209 莫耳) 及三苯膦 (11.06 克，0.042 莫耳) 溶於 300 毫升之無水 THF 中。以 DEAD (6.7 毫升，0.0425 莫耳) 及 TMSN₃ (5.75 毫升，0.043 莫耳) 處理該溶液。攪拌該反應物 24 小時，再將該反應混合物冷卻至 0°C，並以含 46.9 克 (NH₄)₂Ce(IV)NO₃ 之 900 毫升水溶液進行處理。濃縮該反應混合

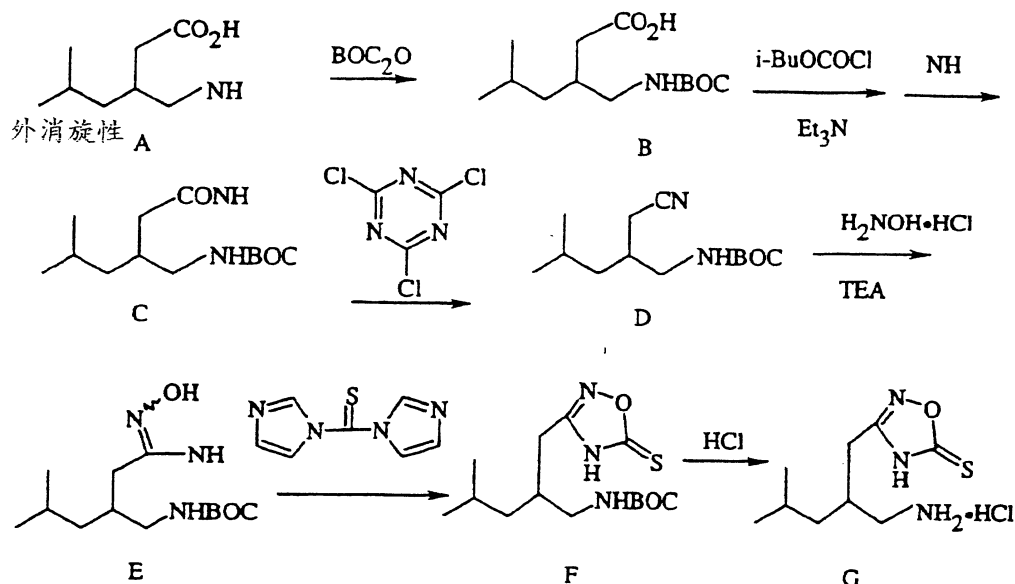
物以除去 THF，再以三份之 CH_2Cl_2 進行萃取。以鹽水及 Na_2SO_4 對結合之有機層進行去水，再在減壓條件下除去溶劑，產生一澄清油體，使其通過矽膠塞，產生混合氧化三苯膦之該產物。將此粗製混合物溶於 200 毫升 THF 及 50 毫升 2N NaOH 中。將此混合物加熱至回流 2 小時，再在室溫下攪拌隔夜。在減壓條件下除去 THF，再以水稀釋所得之殘餘物。再以乙醚進行萃取後，將該水相酸化至 pH 7，再以 21 毫升之 4N HCl 進行萃取。接著以固體 KH_2PO_4 飽和該水相。以 CH_2Cl_2 萃取該水性混合物。以鹽水清洗該有機萃取液，再以 Na_2SO_4 進行去水。在減壓條件下除去該有機溶劑，產生 3.4 克琥珀色油體之分離。

4-甲基-2-(1H-四唑-5-基甲基)-戊胺

將取自前一步驟之物質 (0.9 克，3.18 毫莫耳) 溶於 20 毫升之二噁己環中之 4M HCl 中。靜置該反應物 1 小時。形成一固體，加入 10 毫升之乙醚，再過濾該反應物，產生 780 毫克呈白色固體之實例 30 化合物；MS (APCI) m/z 184 ($M+1$)。

實例 31

異丁基 GABA 嘮二唑酮硫酮 (G) 亦稱為 3-(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-4H-[1,2,4]嘮二唑-5-硫酮；HCl



BOC-異丁基 GABA (B)

以 10 分鐘之時間，將二碳酸二第三丁酯 (13.1 克，0.06 莫耳) 於 THF (200 毫升) 中之溶液，加入於冰水浴中冷卻之異丁基 GABA (9.95 克，0.056 莫耳) 於 1N NaOH (125 毫升) 及 THF (50 毫升) 中之溶液中。在室溫下攪拌該反應混合物 3 小時，濃縮以除去 THF，以飽和之 KH_2PO_4 飽和，再以 3 x EtOAc 進行萃取。以 2x 鹽水清洗該萃取液，以 MgSO_4 去水，再進行蒸發，產生 13.8 克 (95%) 之白色固體，mp $84-88^\circ\text{C}$ 。MS (APCI) m/z 260 ($\text{M}+1$)。

BOC-異丁基 GABA 鹽胺 (C)

將 BOC-異丁基 GABA (6.78 克，0.026 莫耳) 及三乙胺 (3.0 克，0.030 莫耳) 之溶液冷卻至 0°C ，再緩慢加入氯甲酸異丁酯 (3.9 克，0.029 莫耳)。在 0°C 下攪拌 20 分鐘後，以氮氣對該反應混

合物進行吹泡 30 分鐘，再在室溫下攪拌該混合物 18 小時。濃縮該混合物以除去 THF，將其懸浮於水中，再以 3 x EtOAc 進行萃取。以 1 x 10% Na₂CO₃、2x 鹽水清洗該萃取液，再以 Na₂SO₄ 去水。進行蒸發，產生 4.9 克 (73%) 之油體，其不經進一步之純化即予使用。MS (APCI) m/z 259 (M+1)。

BOC-異丁基 GABA 腈 (D)

將 BOC-異丁基 GABA 醯胺 (4.6 克，0.0178 莫耳) 於 DMF (15 毫升) 中之溶液全部一次加入氰尿醯氯 (1.66 克，0.009 莫耳) 中，並在室溫下攪拌 30 分鐘。將該反應混合物倒入 NaHCO₃ (4.2 克，0.05 莫耳) 於水 (150 毫升) 中之溶液中。加入固體 K₂CO₃ 以使 pH 成為 9，再以 2 x CH₂Cl₂ 進行萃取，以 1x 鹽水清洗，再以 Na₂SO₄ 去水。進行蒸發，產生一油體，使其通過矽膠進行過濾，以 CH₂Cl₂-EtOAc 溶析，產生 3.8 克 (89%) 之油體，其不經進一步之純化即予使用。MS (APCI) m/z 240 (M), 239 (M-1); IR (膜) 2215 cm⁻¹。

BOC-異丁基 GABA 脎胺 (E)

將三乙胺 (7.62 克，0.075 莫耳) 加入羥胺鹽酸鹽 (5.21 克，0.075 莫耳) 於 DMSO (25 毫升) 中之溶液中，以製備羥胺溶液。15 分鐘後，濾除三乙胺鹽酸鹽，並將 BOC-異丁基 GABA 腈 (3.61 克，0.015 莫耳) 加入該濾液中。將該混合物加熱至 75°C 17 小時。以水稀釋該混合物，再以 3 x EtOAc 進行萃取。以 2x 鹽水清洗該萃取液，以 Na₂SO₄ 去水，再進行蒸發，產生一油體，使其通過短矽膠管柱進行過濾，以 CH₂Cl₂-EtOAc 溶析，產生 3.2 克 (78%) 之油體。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84 (d, 6H, J = 6.35 Hz),

1.11 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.63 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.43 (m, 1H); MS (APCI) m/z 274 (M+1)。

BOC-異丁基 GABA 喹二唑酮硫酮 (F)

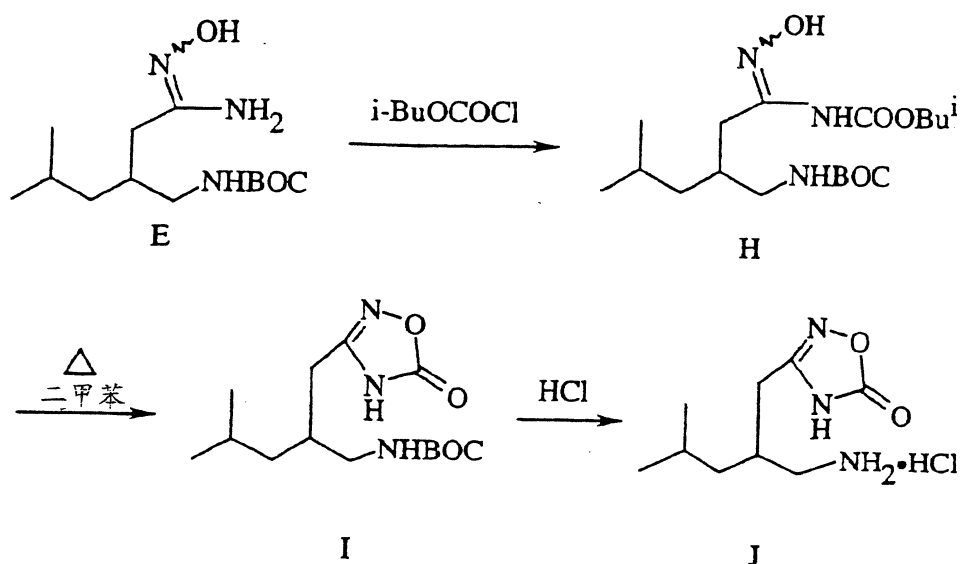
在室溫下，攪拌 BOC-異丁基 GABA 偕胺脒 (0.5克，0.00183莫耳)、DBU (1.12克，0.00736莫耳)、及 90% 1,1'-硫代羰基二咪唑 (0.398克，0.002莫耳) 於 MeCN (12毫升) 中之溶液 16小時。將該反應混合物蒸發至乾，將其溶於 EtOAc 中，再以 KHSO₄ 溶液清洗。以 1N NaOH (100毫升) 萃取該 EtOAc 層。以 Et₂O 清洗該鹼性萃取液，再以飽和之 KH₂PO₄ 酸化，再以 3x EtOAc 進行萃取。以 1x 水、1x 鹽水清洗該萃取液，再以 MgSO₄ 去水。進行蒸發，產生 0.25克 (43%) 之油體。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84 (d, 6H, J = 6.59 Hz), 1.1 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 12.8 (s, 1H)。MS (APCI) m/z 316 (M+1)。

異丁基 GABA 喹二唑酮硫酮 (G) 亦稱為 3-(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-4H-[1,2,4]喹二唑-5-硫酮；HCl

在室溫下，將 BOC-異丁基 GABA 喹二唑酮硫酮 (0.25克，0.79毫莫耳) 溶於二噁己環中之 4M HCl (10毫升) 中 1 小時。進行蒸發，再使該殘餘物自 MeCN 中進行再結晶，產生 0.108克呈乳白色晶體之實例 31 化合物，mp 183-185°C。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.84 (d, 6H, J = 6.59 Hz), 1.1 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 0.80 (d, 6H, J = 6.59 Hz), 1.06 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.7 (m, 4H), 7.95 (s, 3H); MS (APCI) m/z 216 (M+1)。C₉H₁₇N₃OS-HCl 之分析計算值：C, 42.93; H, 7.21; N, 16.69; Cl, 14.08。實驗值：C, 43.38; H, 7.24; N, 16.29; Cl, 14.17。

實例 32

異丁基 GABA 喹二唑酮(J)亦稱為 3-(2-胺甲基-4-甲基戊基)-4H-[1,2,4]喹二唑-5-酮 HCl



BOC-異丁基 GABA 偕胺肟胺基甲酸酯 (H)

在 0℃ 下，將 氯甲酸異丁酯 (0.253 克，0.00185 莫耳) 逐滴加入 BOC-異丁基 GABA 偕胺酯 (0.5 克，0.00183 莫耳) 及 吡啶 (0.158 克，0.002 莫耳) 於 DMF (10 毫升) 中之溶液中。在置於該溫度下 30 分鐘後，以水稀釋該反應混合物，再以 3x EtOAc 進行萃取。以 1x 水、1x 鹽水清洗該萃取液，再以 MgSO_4 去水。進行蒸發，產生 0.7 克 (100%) 之油體，其不經進一步之純化即予使用。MS (APCI) m/z 374 (M+1)。

BOC-異丁基 GABA 噁二唑酮 (I)

將 BOC-異丁基 GABA 偕胺污胺基甲酸酯 (0.7克, 0.00183莫耳) 溶於二甲苯 (20毫升) 中, 並在回流溫度下加熱 2 小時。進行

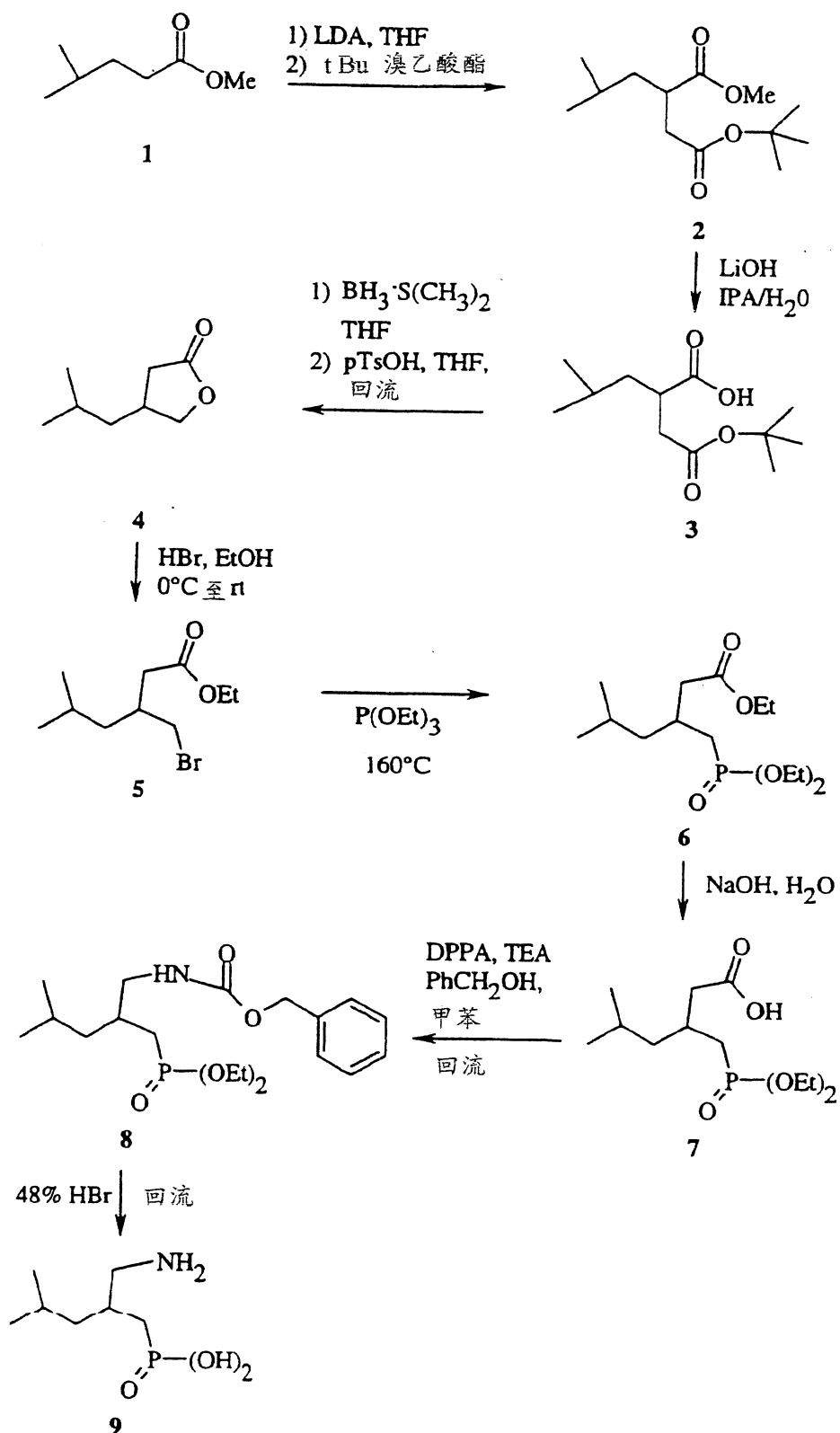
蒸發，產生一深色玻璃狀油體，將其溶於 Et_2O 中，並以 1N NaOH 進行萃取。以飽和之 KH_2PO_4 酸化該鹼相，再以 3x EtOAc 進行萃取。以鹽水清洗該萃取液，以 MgSO_4 去水，再進行蒸發，產生 0.25 克 (46%) 之棕色油體，其不經進一步之純化即予使用。MS (APCI) m/z 300 ($M+1$)。

異丁基 GABA 喹二唑酮 (J) 亦稱為 3-(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-4H-[1,2,4]喹二唑-5-酮；HCl

將 BOC-異丁基 GABA 喹二唑酮 (0.25 克，0.835 毫莫耳) 溶於二喹己環中之 4M HCl 中，並使其靜置 2.5 小時。進行蒸發，再使該殘餘物自 $\text{MeCN-Et}_2\text{O}$ 中進行再結晶，產生 53 毫克 (27%) 呈黃褐色固體之實例 32 化合物， mp 181-184°C。 ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.80 (d, 6H, $J = 6.35$ Hz), 1.1 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.5-2.8 (m, 4H), 7.95 (s, 3H), 12.39 (s, 1H)；MS (APCI) m/z 216 ($M+1$)。
 $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\cdot\text{HCl}$ 之分析計算值：C, 45.86；H, 7.70；N, 17.83；Cl, 15.04。
實驗值：C, 45.40；H, 7.55；N, 16.79；Cl, 15.81。

實例 33

(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-膦酸(9)之製備



2-異丁基-琥珀酸-4-第三丁酯-1-甲酯(2)之製備：

在 -78°C 下，於 Ar 下，將 4-甲基戊酸甲酯 (10.0 克，76.8 毫莫耳) 加入 LDA 於 150 毫升 THF 中之溶液中。15 分鐘後，在 -78°C 下，以套管將該陰離子溶液加至溴乙酸第三丁酯 (22.5 克，115.2 毫莫耳) 於 50 毫升 THF 中之溶液中，並攪拌該溶液 45 分鐘。接著使該反應混合物回溫至室溫，再以 100 毫升之飽和 KH_2PO_4 進行處理。蒸發 THF，再將該有機物萃取至 Et_2O (3 x 50 毫升) 中。以 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 清洗該 Et_2O ，再以 MgSO_4 進行去水。蒸發溶劑，再在真空下 (0.1 mm Hg) 蒸餾該殘餘油體，產生 11.1 克 (59% 產率) 之 2-異丁基-琥珀酸-4-第三丁酯-1-甲酯，其於 65°C 至 72°C 沸騰。NMR (H^1 , 400 MHz, CDCl_3) δ 0.9 (6H, m); δ 1.2 (1H, m); δ 1.4 (9H, s); δ 1.5 (2H, m); δ 2.3 (1H, dd); δ 2.5 (1H, dd); δ 2.8 (1H, m); δ 3.6 (3H, s)。

2-異丁基-琥珀酸-4-第三丁酯(3)之製備：

在室溫下，於 180 毫升之 3:1 IPA/ H_2O 中，隔夜攪拌 2-異丁基-琥珀酸-4-第三丁酯-1-甲酯 (11.1 克，45.4 毫莫耳) 及 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2.0 克，47.7 毫莫耳)。以 Et_2O (3 x 25 毫升) 萃取該反應混合物。以飽和之 KH_2PO_4 酸化該水相，再以 Et_2O (3 x 50 毫升) 進行萃取。以 MgSO_4 對該 Et_2O 進行去水，再進行蒸發，產生 8.0 克 (77% 產率) 呈油體之 2-異丁基-琥珀酸-4-第三丁酯。NMR (H^1 , 400 MHz, CDCl_3) δ 0.9 (6H, m); δ 1.3 (1H, m); δ 1.4 (9H, s); δ 1.6 (2H, m); δ 2.3 (1H, dd); δ 2.6 (1H, dd); δ 2.8 (1H, m)。

4-異丁基-二氫-呋喃-2-酮(4)之製備：

在 Ar 下，將 2-異丁基-琥珀酸-4-第三丁酯 (8.0 克，34.7 毫莫

耳)於100毫升THF中之溶液冷卻至 0°C ，並加入甲硼烷二甲硫複合物(2.6克，34.7毫莫耳)。在 0°C 下攪拌該反應混合物10分鐘，再在室溫下隔夜攪拌。將該溶液冷卻至 0°C ，並加入100毫升之MeOH。蒸發溶劑，再在高真空下乾燥剩餘之油體2小時。將該剩餘之油體溶於100毫升之THF中，並加入催化量之對甲苯磺酸。將該溶液加熱至回流隔夜。在冷卻至室溫後，蒸發溶劑，再將該油體溶於以 Et_2O (100毫升)中。以2.0N Na_2CO_3 (2 x 50毫升)萃取該 Et_2O 溶液，再以100毫升之鹽水萃取，並以 MgSO_4 去水。蒸發 Et_2O ，再在20% EtOAc /己烷中，對剩餘之油體進行中壓層析(MPLC)，產生4.4克(89%產率)呈油體之4-異丁基-二氫-呋喃-2-酮。NMR (H^1 , 400 MHz, CDCl_3) δ 0.9 (6H, m); δ 1.3 (2H, dd); δ 1.5 (1H, m); δ 2.1 (1H, m); δ 2.6 (2H, m); δ 3.6 (1H, m); δ 4.4 (1H, m)。

3-溴甲基-3-異丁基-丙酸-乙酯(5)之製備：

將4-異丁基-二氫-呋喃-2-酮(4.4克，30.9毫莫耳)於絕對 EtOH (50毫升)中之溶液冷卻至 0°C ，再以 HBr 氣體對其進行通氣10分鐘而以 HBr 對其進行飽和。使該溶液回溫至室溫，並攪拌2.5小時。以150毫升之鹽水稀釋，再以 Et_2O (3 x 100毫升)進行萃取。以 MgSO_4 去水，再蒸發溶劑，產生4.9克(63%產率)呈油體之3-溴甲基-3-異丁基-丙酸-乙酯。NMR (H^1 , 300 MHz, CDCl_3) δ 0.9 (6H, d); δ 1.3 (5H, m); δ 1.6 (1H, m); δ 2.3 (1H, m); δ 2.5 (1H, dd); δ 3.2 (1H, dd); δ 3.6 (1H, dd); δ 4.1 (2H, q)。

3-(二乙氧基-磷醯基甲基)-5-甲基-己酸乙酯(6)之製備：

在 Ar 下，於 170°C 之油浴中，加熱3-溴甲基-3-異丁基-丙

酸-乙酯(4.6克, 18.3毫莫耳)。以2小時之時間, 逐滴加入亞磷酸三乙酯(3.6克, 22毫莫耳)。在添加完成後, 將該油浴之溫度提高至190°C 4小時。將該反應混合物冷卻至室溫, 再於EtOAc中, 以MPLC純化該產物, 產生2.7克(48%產率)之3-(二乙氧基-磷醯基甲基)-5-甲基-己酸乙酯。NMR (H^1 , 400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.8 (6H, m); δ 1.2 (5H, m); δ 1.3 (6H, m); δ 1.6 (1H, m); δ 1.7 (1H, d); δ 1.8 (1H, d); δ 2.3 (2H, m); δ 2.5 (1H, dd); δ 4.1 (6H, m)。

3-(二乙氧基-磷醯基甲基)-5-甲基-己酸(7)之製備:

在0°C下, 使3-(二乙氧基-磷醯基甲基)-5-甲基-己酸乙酯(1.0克, 3.2毫莫耳)及NaOH(1.8毫升, 2.0 M)與10毫升之EtOH結合。15分鐘後, 使該反應混合物回溫至室溫, 並隔夜攪拌。蒸發EtOH, 再加入50毫升之2.0 M NaOH。以 Et_2O (2 x 50毫升)萃取該溶液, 再以濃HCl酸化至pH = 1。以EtOAc (3 x 50毫升)萃取該酸性溶液, 再以 $MgSO_4$ 對結合之萃取液進行去水, 並進行蒸發, 產生0.65克(72%產率)呈油體之3-(二乙氧基-磷醯基甲基)-5-甲基-己酸。NMR (H^1 , 400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.9 (6H, d); δ 1.3 (8H, m); δ 1.6 (1H, m); δ 1.8 (2H, m); δ 2.3 (1H, m); δ 2.5 (2H, m); δ 4.1 (4H, m)。

[2-(苄氧羰基胺基-甲基)-4-甲基-戊基]膦酸二乙酯(8)之製備:

將3-(二乙氧基-磷醯基甲基)-5-甲基-己酸(0.65克, 2.3毫莫耳)、二苯基二磷醯基疊氮化物(0.76克, 2.8毫莫耳)、三乙胺(0.47克, 4.6毫莫耳)、及苄醇(0.5克, 4.6毫莫耳)於100毫升甲苯中之溶液加熱至回流隔夜。蒸發甲苯, 並將殘餘之

油體溶於50毫升之EtOAc中。以1.0N HCl (2 x 50毫升)、飽和之NaHCO₃ (2 x 50毫升)、及50毫升之鹽水清洗該EtOAc溶液。以Na₂SO₄去水，再蒸發溶劑，產生一油體，再於EtOAc中，以MPLC進行純化。[2-(苄氧羰基胺基-甲基)-4-甲基-戊基]膦酸二乙酯之產率=0.46克(52%)。NMR (H¹, 400 MHz, CDCl₃) δ 0.9 (6H, m); δ 1.1-1.4 (9H, m); δ 1.7 (2H, m); δ 2.0 (1H, m); δ 3.1 (1H, m); δ 3.3 (1H, m); δ 4.1 (4H, q); δ 5.0 (2H, s); δ 5.7 (1H, bs); δ 7.3 (5H, m)。

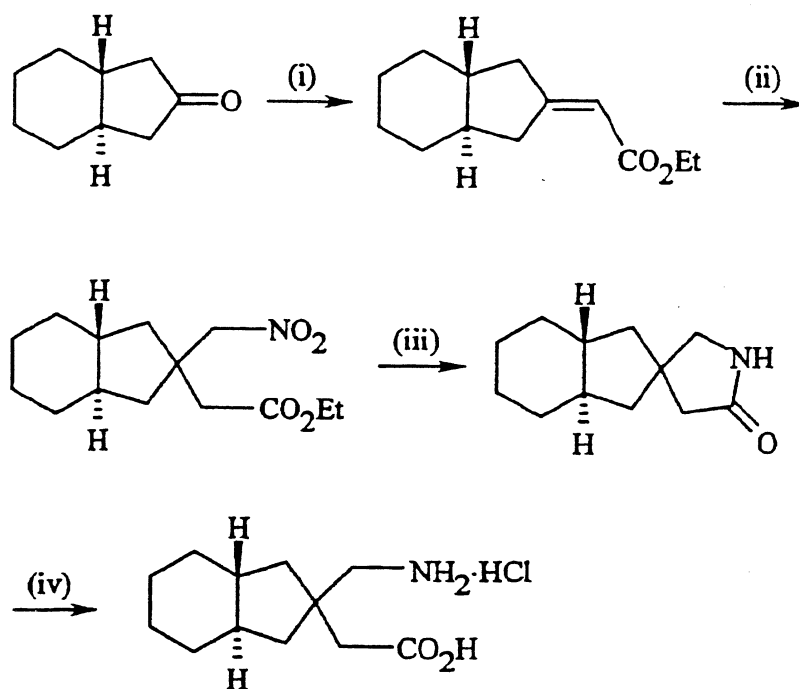
(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-膦酸(9)之製備：

將[2-(苄氧羰基胺基-甲基)-4-甲基-戊基]膦酸二乙酯(0.46克，1.2毫莫耳)於20毫升之47% HBr水溶液中之溶液加熱至回流隔夜。將該溶液冷卻至室溫，再蒸發H₂O。將殘餘之固體溶於10毫升之H₂O中，通過Celite® 545過濾，再使其通過Dowex® 50離子交換管柱(床體積=30毫升)。以200毫升之H₂O、150毫升之3% NH₄OH、及150毫升之10% NH₄OH溶析該管柱。結合該等鹼性溶析物，再進行蒸發，產生0.14克之白色固體。在高真空下，於60°C，與P₂O₅進行乾燥後，取得0.11克(47%產率)之實例33化合物(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-膦酸。NMR (H¹, 400 MHz, CD₃OD) δ 0.9 (6H, m); δ 1.2 (2H, t); δ 1.4 (1H, m); δ 1.7 (2H, m); δ 2.1 (1H, m); δ 2.7 (1H, dd); δ 3.0 (1H, dd)。MS (m/e) 196 (M+1, 100%)。C₇H₁₈NO₃P之分析計算值：C-43.07, H-9.29, N-7.18。實驗值：C-43.08, H-8.62, N-6.89。

下列之實例係說明式 V-VIII 化合物之合成。

實例 34

(±)-(1 α ,6 β)-(2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸鹽酸鹽



步驟 (i)

在 0°C，於氫氣下，攪拌氫化鈉 (0.11 毫克，2.7 毫莫耳) 及 THF (5 毫升)。逐滴加入膦鹽基乙酸三乙酯 (0.5 毫升)，並攪拌該溶液 10 分鐘。逐滴加入 THF (5 毫升) 中之該酮 (0.37 克，7.7 毫莫耳)，同時予以攪拌，再使其回溫至室溫。18 小時後，使該反應混合物在水 (80 毫升) 及乙醚 (3 x 20 毫升) 間分離。在真空下除去溶劑，產生一黃色油體，再以閃蒸層析 (矽膠，19:1 之庚烷 / EtOAc) 進行純化，產生 0.34 克 (62%) 呈無色油體之該酯：

^1H NMR (CDCl_3) (400 MHz): 1.05-1.29 (9H, m, 環氫原子 + CH_3), 1.76-1.78 (6H, m, 環氫原子), 1.87-1.97 (2H, m, 環氫原子), 2.0-2.16 (2H, m, 環氫原子), 2.51-2.56 (1H, dd, $J = 5.7, 27.5$ Hz, 環氫原子), 3.12-3.18 (1H, dd, $J = 5.4, 18.8$ Hz, 環氫原子), 4.12-4.20 (2H, m, CH_2), 5.77 (1H, s, CH)。

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

步驟 (ii)

將該酯 (0.34克, 1.63毫莫耳) 溶於 THF (5毫升) 中, 並在氬氣下進行攪拌。加入硝基甲烷 (0.25毫升), 再將該反應混合物加熱至 60°C 。以 1 小時之時間, 將 TBAF (2.3毫升) 逐滴加入該熱溶液中, 並攪拌 4 小時。使該反應混合物在 2N HCl 及乙醚間進行分配, 再以鹽水清洗該乙醚層。在真空下除去溶劑, 產生一黃色油體, 再以閃蒸層析 (矽膠, 19:1 之庚烷 / EtOAc) 進行純化, 產生 0.264 克 (60%) 呈無色油體之產物。

^1H NMR (CDCl_3) (400 MHz): 0.97-1.30 (9H, m, 環氫原子 + CH_3), 1.73-1.95 (6H, m, 2 x CH + 4 環氫原子), 2.5 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.7 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 4.12-4.18 (2H, m, CH_2), 4.49-4.51 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, CH_2NO_2), 4.73-4.75 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, CH_2NO_2)。

步驟 (iii)

將該硝基酯 (0.24克, 0.9毫莫耳) 溶於含鎳海綿之甲醇中。在 30°C 、50 psi 下, 對該反應物進行氫化作用 15 小時。使該反應混合物通過矽藻土過濾, 再在真空下除去溶劑, 產生 0.18 克 (85%) 呈黃色固體之產物。此產物係內鹽胺及胺基酯之混合物。

步驟 (iv)

將該胺基酯溶於 6N HCl (5 毫升) 及二噁己環 (2.5 毫升) 中，並加熱至回流 4 小時。以二氯甲烷 (3 x 5 毫升) 清洗該溶液，再在真空下蒸發該水性部分，產生 0.196 克 (99%) 呈無色固體之實例 34 化合物。

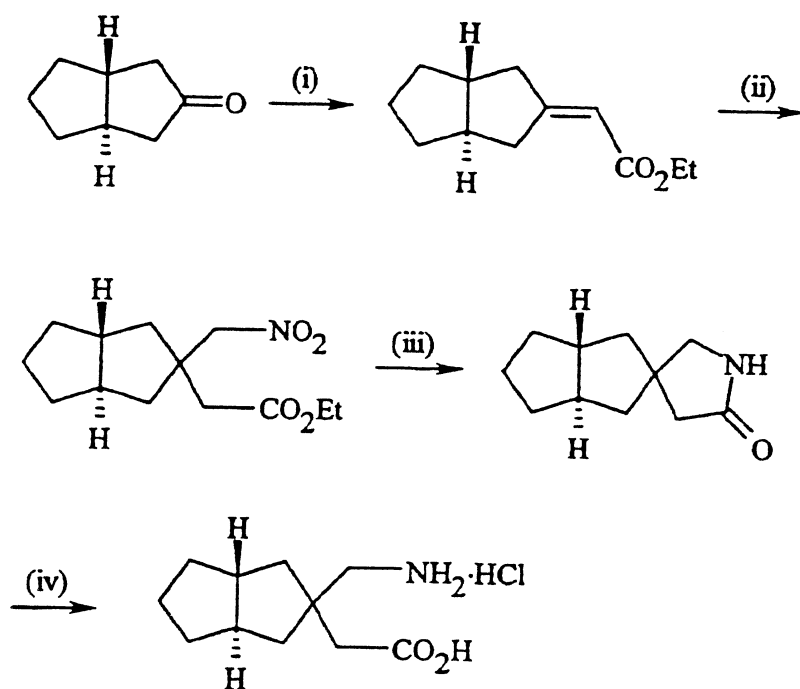
^1H NMR (DMSO) (400 MHz): δ 0.86-1.04 (2H, m), 1.08-1.17 (6H, m), 1.60-1.78 (6H, m), 2.35-2.39 (1H, d, $J = 16$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.46 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.83-2.87 (1H, d, $J = 13$ Hz, CH_2NH_2), 2.97-3.00 (1H, d, $J = 13$ Hz, CH_2NH_2), 7.91 (2H, bs, NH_2)。

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

HPLC, Prodigy C18 管柱, 5% 之甲醇 / 乙腈。停滯時間 = 3.00 分鐘, 具 99% 純度。

實例 35

(±)-(1 α ,5 β)-(2-胺甲基-八氫-并環戊二烯-2-基)-乙酸鹽酸鹽



步驟 (i)

在 0°C，於氬氣下，攪拌氫化鈉 (0.6克，14.5毫莫耳) 及 THF (50毫升)。逐滴加入膦鹽基乙酸三乙酯 (2.9毫升)，並攪拌該溶液 10分鐘。逐滴加入 THF (10毫升) 中之該酮 (1.8克，14.5毫莫耳)，同時予以攪拌，再使其回溫至室溫。18小時後，使該反應混合物在水 (250毫升) 及乙醚 (3 x 50毫升) 間分離。在真空下除去溶劑，產生一黃色油體，再以閃蒸層析 (矽膠，19:1之庚烷 / EtOAc) 進行純化，產生 1.95克 (69%) 呈無色油體之該酯。¹H NMR (CDCl₃) (400 MHz): δ 1.14-1.19 (2H, m, CH₂), 1.25-1.29 (3H, m, CH₃), 1.55-1.79 (4H, m, 2 x CH₂), 2.03-2.10 (4H, m, 2 x CH₂), 2.45-2.55 (1H, dd, CH), 3.05-3.15 (1H, dd, CH), 4.12-4.17 (2H, q, J = 7.3, 14.4 Hz, COCH₂), 5.76 (1H, m, CH)。

步驟 (ii)

將該酯 (1.9克，10毫莫耳) 溶於 THF (15毫升) 中，並在氬氣下進行攪拌。加入硝基甲烷 (1.4毫升)，再將該反應混合物加熱至 60°C。以 1 小時之時間，將 TBAF (14毫升) 逐滴加入該熱溶液中，並攪拌 5 小時。使該反應混合物在 2N HCl 及乙醚間進行分配，再以鹽水清洗該乙醚層。在真空下除去乙醚，產生一橘色油體，再以閃蒸層析 (矽膠，19:1之庚烷 / EtOAc) 進行純化，產生 1.5克 (64%) 呈無色油體之產物。¹H NMR (CDCl₃) (400 MHz): δ 1.03-1.09 (1H, m, 環氫原子), 2.00-2.05 (2H, m, 環氫原子), 2.57-2.61 (1H, d, J = 16.4 Hz, CH₂CO₂Et), 2.71-2.75 (1H, d, J = 16.4 Hz, CH₂CO₂Et), 4.12-4.18 (2H, q, J = 7.1, 14.2 Hz, OCH₂CH₃), 4.56-4.59 (1H, d, J = 11.5 Hz, CH₂NO₂), 4.77-4.80 (1H, d, J = 11.5 Hz, CH₂NO₂)。IR (淨) 2957, 2870, 1731,

1547, 1374, 1182, 1030 cm^{-1} 。

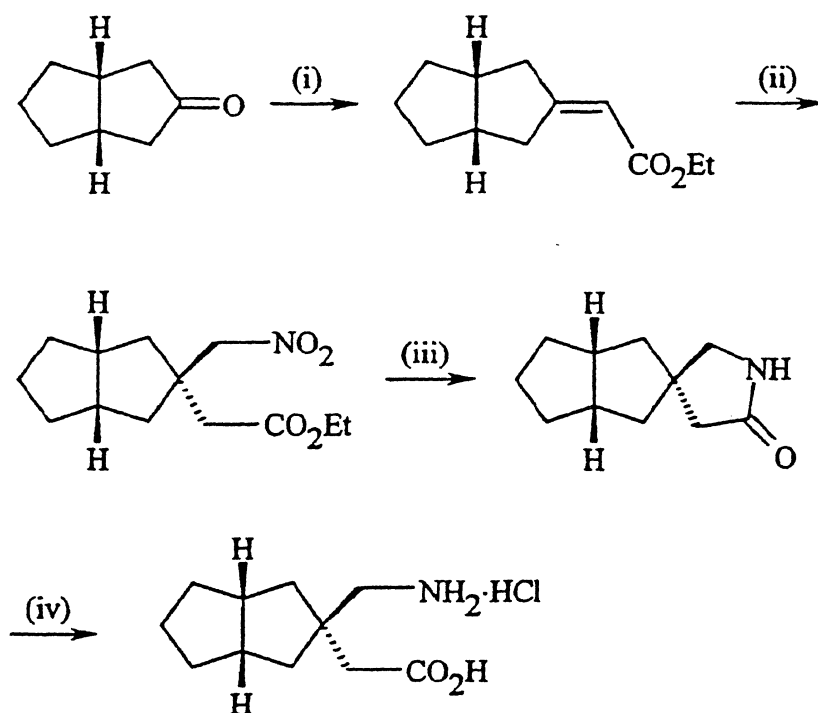
步驟 (iii)

將該硝基酯 (1.59克, 5.9毫莫耳) 溶於含鎳海綿之甲醇 (400毫升) 中。在 30°C 、50 psi 下, 對該反應物進行氫化作用 5 小時。使該反應混合物通過矽藻土過濾, 再在真空下除去溶劑, 產生 1.08克 (97%) 呈偏白色固體之內鹽胺。 ^1H NMR (CDCl_3) (400 MHz): δ 1.08-1.11 (2H, m, 環氫原子), 1.23-1.28 (2H, m, 環氫原子), 1.62-1.68 (4H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.30-2.40 (2H, m, CH_2CO), 3.29-3.30 (2H, m, CH_2NH), 5.45 (1H, bs, NH)。MS (ES^+) m/e 180 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 3%, 359 $[2\text{M} + \text{H}]^+$ 21%, 381 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ 100%。

步驟 (iv)

將該內鹽胺溶於 6N HCl (20毫升) 及二噁己環 (8毫升) 中, 並加熱至回流 4 小時。以二氯甲烷 (3×10 毫升) 清洗該溶液, 再在真空下蒸發該水性部分, 產生 0.65克 (84%) 呈無色固體之實例 35 化合物。 ^1H NMR (DMSO) (400 MHz): δ 1.0-1.18 (4H, m, 環氫原子), 1.52-1.72 (6H, m, 環氫原子), 1.95-2.20 (2H, m, 環氫原子), 2.33-2.67 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.90-2.94 (1H, d, $J = 12.9$ Hz, CH_2NH_2), 3.00-3.03 (1H, d, $J = 12.7$ Hz, CH_2NH_2), 7.94 (2H, bs, NH_2)。MS (ES^+) m/e 198 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 100%。LCMS (ELSD) Prodigy ODS3 50 mm x 2 mm 管柱, 5%-50% 之 MeCN/ H_2O 。停滯時間 = 2.30 分鐘, 質量實驗值 = 198。100% 純度。

實例 36

(1 α ,3 α ,5 α)(2-胺甲基-八氫-并環戊二烯-2-基)-乙酸鹽酸鹽

步驟 (i)

在 0°C，於氫氣下，在 NaH (0.45 克，11.3 毫莫耳) 於 THF (25 毫升) 中之懸浮液中，緩慢加入 (以 ~ 10 分鐘之時間) 膦鹽基乙酸三乙酯 (23 毫升，116 毫莫耳)，再加入 5 (1.29 克，10.4 毫莫耳於 2 x 3 毫升 THF 中)。使該反應物其回溫至室溫，並攪拌 4 小時，之後，以水 (100 毫升) 稀釋，以乙醚 (2 x 200 毫升) 萃取，以飽和鹽水 (50 毫升) 清洗，再進行去水 (MgSO₄)。進行管柱層析 (9:1 之庚烷 / 乙酸乙酯)，產生 175 克 (86%) 呈無色油體之產物。

IR (薄膜) (cm^{-1}) ν = 2964, 1713, 1655, 1371, 1208, 1125, 1040。

^1H NMR (CDCl_3): δ 5.72 (1H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.2), 3.02-2.92 (1H, m), 2.72-2.54 (3H, m), 2.52-2.42 (1H, m), 2.28-2.20 (1H, m), 1.85-1.31 (6H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.2)。(m/z AP^+ 195 (MI + 1) 100%。

步驟 (ii)

在 6 (2.75克, 22.2毫莫耳) 於 THF (22毫升) 中之溶液中, 加入 TBAF (24毫升, 24.0毫莫耳), 再加入硝基甲烷 (4.4毫升, 8.14毫莫耳)。加熱該反應混合物 (60°C 之油浴) 4.75小時, 之後, 以乙酸乙酯 (100毫升) 稀釋, 並以 2 M HCl (30毫升) 清洗, 再以飽和鹽水 (40毫升) 清洗, 去水 (MgSO_4), 再在減壓條件下進行濃縮。進行管柱層析 (9:1 之庚烷 / 乙酸乙酯), 產生 0.73克 (20%) 呈無色油體之產物。該產物經 ^1H NMR 發現為非鏡像異構物之 9:1 混合物。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 4.67 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.2), 4.14 (2H, q, J = 7.2), 2.58 (2H, s), 2.49 (2H, s), 2.12-2.0 (2H + 2H, m), 1.63-1.49 (4H + 4H, m), 1.44-1.36 (2H + 2H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.2), 1.27 (3H, t, J = 7.2), 1.16-1.04 (2H + 2H, m)。

步驟 (iii)

在 30°C 、50 psi 下, 對含鎳海綿催化劑之甲醇 (100毫升) 中之化合物 7 (0.88克, 3.45毫莫耳) 進行氫化作用; 將其靜置 5 小時。再使用前, 先清洗該鎳海綿催化劑數次, 首先以水清洗, 再以甲醇清洗。在完成氫化作用後, 使該反應混合物通過矽藻土過濾, 再在真空下濃縮所得之溶液, 產生 0.62克 (80%) 之黃色固體。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 5.43 (1H, br s), 3.15 (2H, s), 2.56-2.44 (3H, m), 1.99 (2H, dd, J = 12.6, 8.2), 1.64-1.50 (2H, m), 1.44-1.34 (3H, m),

1.22-1.14 (2H, m)。

m/z ES⁺ 226 (M⁺ + 1) 100%。

步驟 (iv)

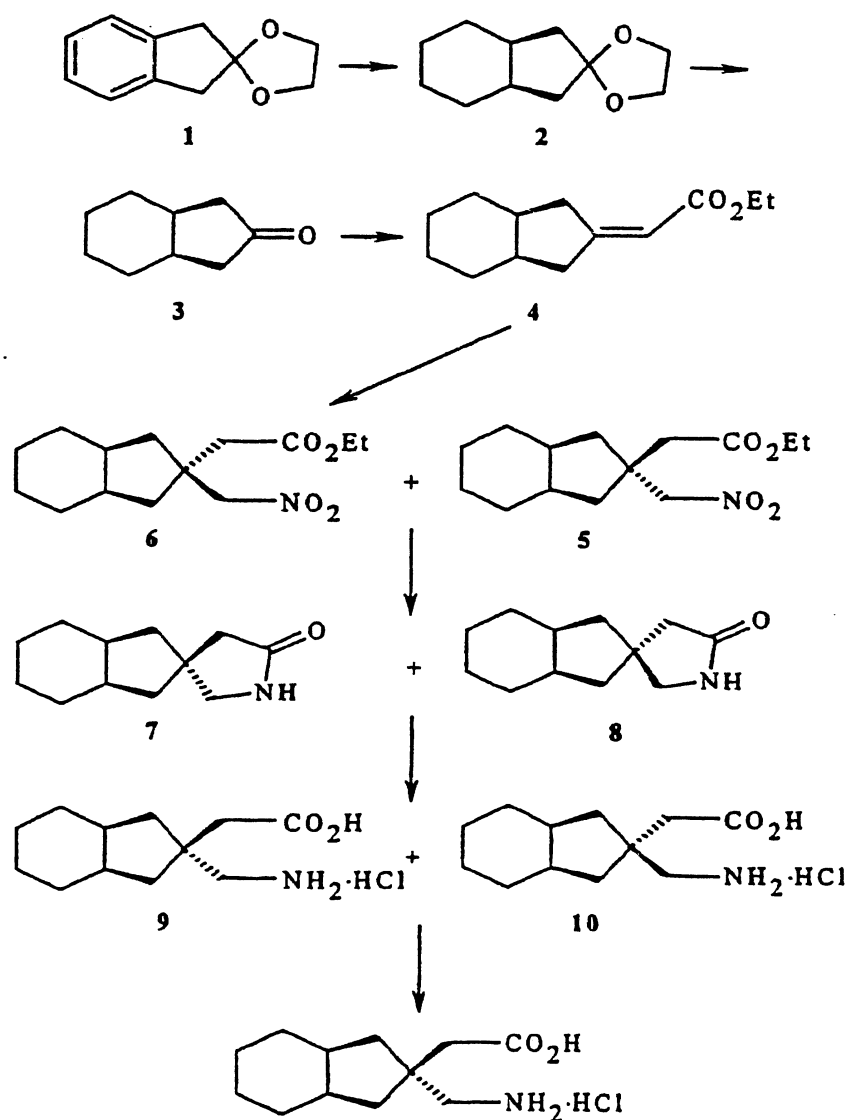
將二噁己環 (10毫升) 及 6 M HCl (30毫升) 中之化合物 8 (0.61 克, 2.7毫莫耳) 加熱至回流 (100°C 之油浴) 4 小時。冷卻後, 以水 (40毫升) 稀釋該反應物, 並以二氯甲烷 (3 x 40毫升) 清洗該反應混合物, 再在真空下進行蒸發, 產呈 6:1 比例非鏡像異構物白色晶體之實例 36 化合物。使該產物自乙酸乙酯 / 甲醇中再結晶兩次, 產生非鏡像異構物之 10:1 混合物。

m/z ES⁺ 198 (M⁺ + 1) 100%。

¹H NMR (D₂O): δ 3.03 (2H, s), 2.50-2.36 (4H, m), 1.84 (2H, dd, J = 12, 8), 1.41 (4H, s), 1.26 (2H, s), 1.02 (2H, m)。

HPLC 管柱 = Prodigy ODS 3, 室溫 = 0.87, 純度 = 100%。

實例 37

(1 α ,6 α ,8 α)(2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸鹽酸鹽

化合物 1 之合成

使用迪安-斯達克分水器 (Dean-Stark trap)，在苯 (40 毫升) 中，對 2,3-二氫化茛-2-酮 (1.0 克，7.6 毫莫耳)、乙二醇 (0.43 毫升，7.6 毫莫耳)、及對-甲苯磺酸進行回流 6 小時。冷卻該混合物，再以乙酸乙酯 (100 毫升) 稀釋，並以飽和之碳酸氫鈉溶

液 (60 毫升) 清洗。分離有機層，再以乙酸乙酯 (2 x 50 毫升) 進一步萃取該水層。以鹽水清洗該結合之有機部分，去水 (MgSO_4)，再在減壓條件下蒸發溶劑。對殘餘物進行層析 (SiO_2 ，庚烷 / 乙酸乙酯，97:3)，產生呈無色油體之縮醛 1 (1.14 克，85%)； R_f (庚烷 / 乙酸乙酯，8:2) 0.36； $\nu_{\max}$ (膜) / cm^{-1} 1483, 1331, 1291, 1105； δ_H (400 MHz; CDCl_3): 7.19-7.14 (4H, m, Ph), 4.02 (4H, s, 2 x CH_2CO_2), 3.18 (4H, s, 2 x CH_2O)。

化合物 2 之合成

在氫氣大氣下 (70 Psi，50°C)，於催化量之 5% 銻被氧化鋁上，震盪乙醇 (50 毫升) 中之縮醛 1 (0.5 克，2.84 毫莫耳) 16 小時。濾除催化劑，再在減壓條件下蒸發溶劑，產生呈無色油體之縮醛 2 (0.51 克，99%)； $\nu_{\max}$ (膜) / cm^{-1} 2923, 1449, 1337, 1192, 1115, 1089； δ_H (400 MHz; CDCl_3): 3.89-3.86 (4H, m, 2 x CH_2O), 2.10-2.00 (2H, m), 1.88 (2H, dd, $J = 13.9, 7.6$), 1.81 (2H, dd, $J = 13.7, 7.0$), 1.56-1.26 (6H, m)。

化合物 3 之合成

將 2N 鹽酸 (10 毫升) 及丙酮 (10 毫升) 混合物中之縮醛 2 (1.01 克，5.54 毫莫耳) 攪拌 24 小時。此時，tlc 顯示起始之縮醛完全消耗。加入飽和之碳酸鈉溶液 (20 毫升)，並以乙醚 (3 x 25 毫升) 萃取該混合物。以鹽水清洗該結合之有機部分，去水 (MgSO_4)，再在減壓條件下蒸發溶劑。對殘餘物進行層析 (SiO_2 ，戊烷 / 乙醚，95:5)，產生呈無色油體之酮 3 (0.75 克，97%)； R_f (庚烷 / 乙酸乙酯，8:2) 0.42； $\nu_{\max}$ (膜) / cm^{-1} 1743 ($\text{C}=\text{O}$)； δ_H (400 MHz; CDCl_3): 2.37-2.28 (2H, m), 2.20 (2H, dd, $J = 18.5, 7.5$), 2.12 (2H, dd, $J = 18.7, 6.3$), 1.65-1.24 (10H, m)。

化合物 4 之合成

在 0°C，於氫氣下，將膦鹽基乙酸三乙酯 (1.13 毫升，5.70 毫莫耳) 逐滴加入 THF (15 毫升) 中之氫化鈉 (0.22 克之油中之 60% 懸浮液，5.43 毫莫耳) 之攪拌懸浮液中。20 分鐘後，逐滴加入 THF (6 毫升) 中之酮 3 (0.75 克，5.43 毫莫耳)。使該混合物回溫至室溫，並攪拌 16 小時。加入水 (5 毫升)，並以乙醚 (15 毫升 x 3) 萃取該混合物。以鹽水清洗該結合之有機部分，再進行去水 (MgSO_4)。在減壓條件下蒸發溶劑。對殘餘物進行層析 (SiO_2 ，庚烷 / 乙酸乙酯，95:5)，產生呈無色油體之酯 4 (0.81 克，72%)； R_f (庚烷 / 乙酸乙酯，8:2) 0.66； ν_{max} (膜) / cm^{-1} 1715 (C=O), 1652 (C=O)； δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 5.80 (1H, 五重峰, $J = 2.2$, CHCO_2Et), 4.15 (2H, q, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 2.79 (1H, dd, $J = 19.5, 8.1$), 2.69 (1H, ddt, $J = 19.8, 7.3, 2.3$), 2.47 (1H, dd, $J = 17.3, 7.2$), 2.34 (1H, ddt, $J = 17.3, 5.6, 1.8$), 2.14 (1H, m), 2.02 (1H, m), 1.60-1.22 (8H, m)； m/z (ES^+) 209 ($\text{M} + \text{H}$, 57%), 455 ($2\text{M} + \text{K}$, 67%)。

化合物 5 及 6 之合成

在 THF 中，將酯 4 (0.45 克，2.16 毫莫耳)、硝基甲烷 (0.24 毫升，4.31 毫莫耳)、及氟化四丁銨 (3.10 毫莫耳之 THF 中之 1 M 溶液，3.10 毫莫耳) 加熱至 65°C 4 小時。冷卻該混合物，以乙酸乙酯 (100 毫升) 稀釋，並以稀鹽酸 (15 毫升) 進行酸化。分離有機層，再以乙酸乙酯 (2 x 15 毫升) 進一步萃取該水層。以鹽水清洗該結合之有機部分，去水 (MgSO_4)，再在減壓條件下蒸發溶劑。對殘餘物進行層析 (SiO_2 ，庚烷 / 乙酸乙酯，98:2)，產生 9:1 比例呈黃色油體之硝基酯 5 及 6 (0.35 克，

60%) ; R_f (庚烷 / 乙酸乙酯, 9:1) 0.28 ; $\nu_{\max}$ (膜) / cm^{-1} 1732 (C=O), 1547 (NO_2), 1375 (NO_2) ; 主要異構物 5 : δ_H (400 MHz; CDCl_3): 4.61 (2H, s, CH_2NO_2), 4.15 (2H, q, $J = 7.2$, OCH_2Me), 2.70 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.06 (2H, m), 1.81 (2H, dd, $J = 13.9, 7.1$), 1.56 (1H, dd, $J = 13.1, 6.8$), 1.51-1.22 (8H, m), 1.28 (3H, t, $J = 7.2$)。

化合物 7 及 8 之合成

在氫氣大氣下 (50 Psi, 30°C) , 於催化量之鎳海綿催化劑上, 震盪甲醇 (30 毫升) 中之 5 及 6 之混合物 (0.81 克, 3.01 毫莫耳) 12 小時。濾除催化劑, 再在減壓條件下蒸發溶劑, 產生呈白色固體之硝基酯 7 及 8 之 9:1 混合物 (0.42 克, 72%) ; $\nu_{\max}$ (膜) / cm^{-1} 3214 (NH), 1706 (C=O); 主要異構物 7 : δ_H (400 MHz; CDCl_3): 5.57 (1H, br s, NH), 3.20 (2H, s, CH_2NH), 2.36 (2H, s, CH_2CO), 2.04-1.94 (2H, m), 1.77 (2H, dd, $J = 13.2, 7.0$), 1.61 (2H, dd, $J = 13.4, 6.7$), 1.60-1.20 (8H, m) ; m/z (ES^+) 387 (2M+H, 97%)。

實例 37 化合物之合成

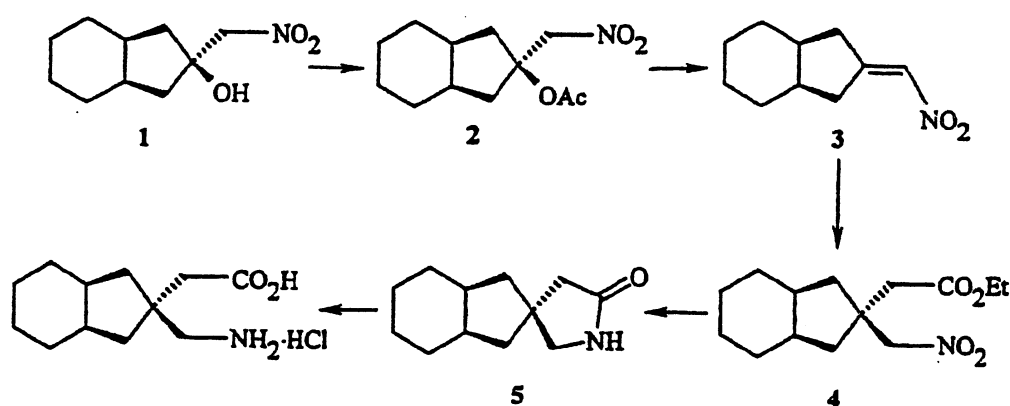
(1 α ,6 α ,8 α)(2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸鹽酸鹽

將 7 及 8 之混合物 (0.42 克, 2.17 毫莫耳) 溶於 1,4-二噁己環 (8 毫升) 及鹽酸 (20 毫升之 6N 溶液) 中, 並使該混合物進行回流 6 小時。冷卻後, 以水 (20 毫升) 稀釋該混合物, 並以二氯甲烷 (2 x 15 毫升) 清洗。在減壓條件下蒸發該水層, 產生呈白色固體之酸 9 及 10 之 9:1 混合物 (0.43 克, 79%)。使用乙酸乙酯 / 甲醇進行再結晶, 專一產生酸實例 37 (0.27 克) ; δ_H (400 MHz; d_6 -DMSO): 12.3 (1H, br s, CO_2H), 7.94 (2H, br s, NH_2), 2.90 (2H, s, CH_2NH_2), 2.52 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 1.97 (2H, br s), 1.65 (2H, dd, $J = 13.5, 6.7$), 1.54-1.20 (10H,

m); m/z (ES^+) 212 ($M + H$, 100%); (實驗值: C, 56.4; H, 8.74; N, 5.43。 $C_{12}H_{21}NO_2 \cdot 1HCl \cdot 0.5H_2O$ 須 C, 56.1; H, 9.03; N, 5.45%); LCMS (Prodigy C18 50 mm x 4.6 mmid 管柱, 5%-50%之乙腈/水); 停滯時間 = 1.53分鐘, 98%純度。

實例 38

(1 α ,6 α ,8 β)(2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸鹽酸鹽



化合物 1 之合成

在 $-78^{\circ}C$, 於氬氣下, 將正丁基鋰 (5.1 毫升之己烷中之 2.5 M 溶液, 12.75 毫莫耳) 逐滴加入 THF (20 毫升) 及 HMPA (2 毫升) 中之硝基甲烷 (0.34 毫升, 6.3 毫莫耳) 攪拌混合物中。使該混合物回溫至 $-60^{\circ}C$, 並攪拌 1 小時。將該混合物冷卻至 $-78^{\circ}C$, 再加入 3 (0.79 克, 5.743 毫莫耳)。使該混合物回溫至 $-60^{\circ}C$, 並再攪拌 2 小時。加入飽和之氯化銨溶液 (5 毫升) 以中止該混合物之反應。在回溫至室溫後, 加入稀鹽酸 (10 毫升) 及乙醚 (30 毫升), 分離有機層, 再以乙醚 (2 x 25 毫升) 進一步萃取該水層。以鹽水清洗該結合之有機部分, 去水 ($MgSO_4$), 再在減壓條件下蒸發溶劑。對殘餘物進行層析 (SiO_2 , 庚烷

／乙酸乙酯，95:5)，產生呈白色固體之硝基醇1 (0.50克，43%)； R_f (庚烷／乙酸乙酯，9:1) 0.14； $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2)/ cm^{-1} 3424 (OH), 1548 (NO_2), 1379 (NO_2)； δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 4.45 (2H, s, CHNO_2), 3.26 (1H, s, OH), 2.04-1.95 (2H, m), 1.85-1.80 (4H, m), 1.64-1.24 (8H, m)。

化合物2之合成

在乙酸酐(1毫升)中，將1 (0.50克，2.49毫莫耳)及濃硫酸(1滴)加熱至50°C 5分鐘。使該混合物冷卻，再使其在乙醚(100毫升)及水(50毫升)間進行分配。以鹽水清洗該乙醚層，去水(MgSO_4)，再在減壓條件下蒸發溶劑，產生呈無色油體之硝基乙酸酯2 (0.49克，82%)； R_f (庚烷／乙酸乙酯，9:1) 0.44； $\nu_{\max}$ (膜)/ cm^{-1} 1739 ($\text{C}=\text{O}$), 1551 (NO_2), 1375 (NO_2)； δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 4.88 (2H, s, CH_2NO_2), 2.38-2.00 (8H, m), 2.07 (3H, s, MeCO), 1.62-1.32 (6H, m)。

化合物3之合成

在0°C下，將甲醇(3毫升)中之甲醇鉀(0.15克，2.04毫莫耳)逐滴加入甲醇(5毫升)中之2 (0.49克，2.04毫莫耳)之攪拌溶液中。10分鐘後，使該混合物在乙醚(100毫升)及水(50毫升)間進行分配。以鹽水清洗該乙醚層，去水(MgSO_4)，再在減壓條件下蒸發溶劑。對殘餘物進行層析(SiO_2 ，戊烷／乙醚，98:2)，產生呈淺黃色油體之硝基烯烴3 (0.21克，57%)； R_f (庚烷／乙酸乙酯，8:2) 0.54； $\nu_{\max}$ (膜)/ cm^{-1} 1643 ($\text{C}=\text{C}$), 1509 (NO_2), 1342 (NO_2)； δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 7.12 (1H, 五重峰, $J=2.0$, CHNO_2), 3.01 (1H, ddt, $J=20.5, 8.0, 2.1$), 2.90 (1H, ddt, $J=20.5, 7.3, 2.1$), 2.54 (1H, ddt, $J=17.8, 7.1, 2.0$), 2.43 (1H, ddt, $J=17.7, 5.6, 1.9$), 2.21 (1H, m), 2.12 (1H, m), 1.60-1.24

(8H, m)。

化合物 4 之合成

在 -78°C ，於氬氣下，將 THF (2 毫升) 中之乙酸乙酯 (0.12 毫升，1.22 毫莫耳) 逐滴加入雙(三甲矽烷基)鹽胺鋰 (1.22 毫升之 THF 中之 1 M 溶液，1.22 毫莫耳) 之攪拌溶液中。20 分鐘後，加入 THF (1 毫升) 中之 3 (0.21 克，1.16 毫莫耳)，再攪拌該混合物 2 小時。加入飽和之氯化銨溶液 (3 毫升) 以中止該混合物之反應再使其回溫至室溫。以乙醚 (20 毫升) 稀釋該混合物，再加入稀鹽酸 (15 毫升)。分離有機層，再以乙醚 (2 x 10 毫升) 進一步萃取該水層。以鹽水清洗該結合之有機部分，去水 (MgSO_4)，再在減壓條件下蒸發溶劑。對殘餘物進行層析 (SiO_2 ，庚烷 / 乙酸乙酯，99:1)，產生呈無色液體之硝基酯 4 (0.13 克，41%)； R_f (庚烷 / 乙酸乙酯，9:1) 0.32； v_{max} (CH_2Cl_2)/ cm^{-1} 1731 (C = O), 1547 (NO_2), 1375 (NO_2)； δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 4.73 (2H, s, CH_2NO_2), 4.14 (2H, q, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 2.58 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.07 (2H, m), 1.71-1.66 (4H, m), 1.60-1.24 (8H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$)； m/z (ES^+) 270 ($\text{M} + \text{H}$, 100%)。

化合物 5 之合成

在氬氣大氣下 (60 Psi, 30°C)，於催化量之鎳海綿催化劑上，震盪甲醇 (40 毫升) 中之 4 (0.122 克，0.45 毫莫耳) 6 小時。過濾該混合物，再在減壓條件下蒸發溶劑，產生呈白色固體之硝基酯 5 (0.084 克，96%)； v_{max} (膜)/ cm^{-1} 3228 (NH), 1665 (C = O)； δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 5.49 (1H, br s, NH), 3.34 (2H, s, CH_2NH), 2.25 (2H, s, CH_2CO), 2.10-1.98 (2H, m), 1.77 (2H, dd, $J = 13.2, 7.1$), 1.65 (2H, dd, $J = 13.2, 6.8$),

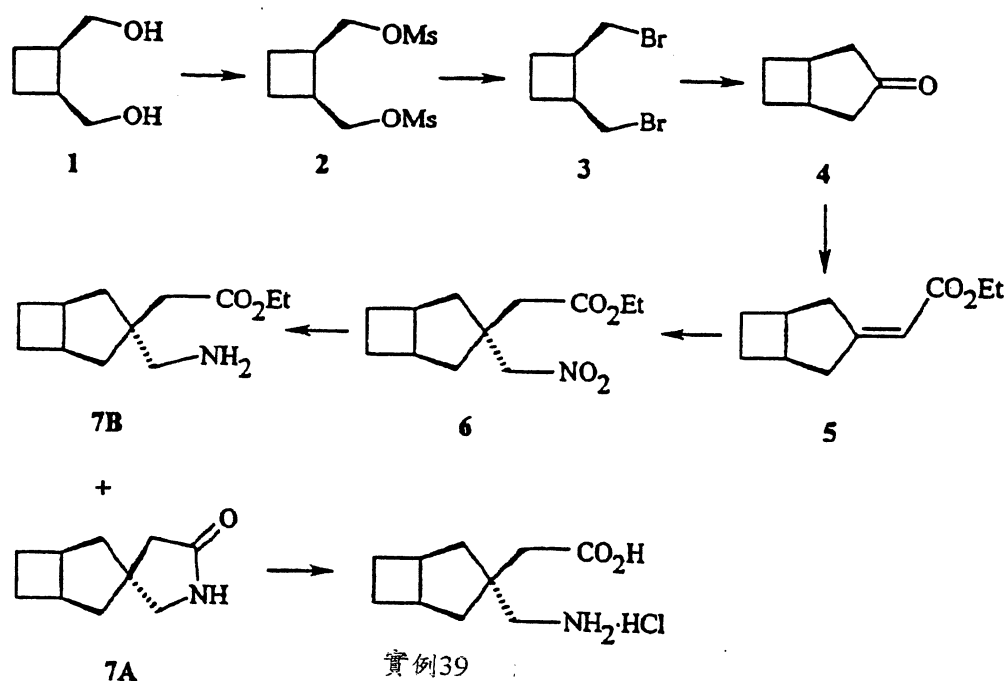
1.62-1.20 (8H, m)。

實例 38 化合物之合成

將 (2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸 5 (0.083 克, 0.43 毫莫耳) 溶於 1,4-二噁己環 (2 毫升) 及鹽酸 (8 毫升之 6N 溶液) 中, 並使該混合物進行回流 5 小時。冷卻後, 以水 (20 毫升) 稀釋該混合物, 並以二氯甲烷 (2 x 15 毫升) 清洗。在減壓條件下蒸發該水層, 產生呈白色固體之酸 6 (0.097 克, 91%)。使用乙酸乙酯 / 甲醇對其進行再結晶, 產生純性實例 38 化合物 (0.057 克); δ_H (400 MHz; d_6 -DMSO): 7.90 (1H, br s, NH_2), 3.02 (2H, s, CH_2NH_2), 2.43 (2H, s, CH_2CO_2H), 2.00 (2H, br s), 1.53-1.24 (12H, m); m/z (ES^+) 212 ($M + H$, 100%); LCMS (Prodigy C18 50 mm x 4.6 mmid 管柱, 5%-50%之乙腈 / 水); 停滯時間 = 1.12 分鐘, 100% 純度。

實例 39

(1 α ,3 α ,5 α)(2-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸鹽酸鹽



化合物 1 之合成

在 0°C，於氬氣下，將氫化鋁鋰 (69.4 毫升之乙醚中之 1 M 溶液，69.4 毫莫耳) 逐滴加入 THF (60 毫升) 中之順-環丁烷-1,2-二羧酸 (5 克，34.7 毫莫耳) 之攪拌溶液中。使該混合物回溫至室溫，並攪拌 16 小時。將該混合物冷卻至 0°C，再小心加入水 (2.7 毫升)、氫氧化鈉溶液 (2.7 毫升之 15% w/v 溶液)、及水 (8.1 毫升) 以中止反應。攪拌該混合物 15 分鐘，再以過濾除去沈澱物。在減壓條件下蒸發溶劑，產生呈無色油體之醇 1 (4.0 克，98%)； δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 3.85 (2H, m), 3.6 (2H, m), 3.2 (2H, s), 2.7 (2H, m), 2 (2H, m), 1.55 (2H, m)； δ_{C} (400 MHz; CDCl_3): 63.15, 37.83, 20.40。

化合物 2 之合成

在 -40°C，於氬氣下，將甲磺醯氯 (6.2 毫升，79.1 毫莫耳) 逐滴加入二氯甲烷 (150 毫升) 中之 1 (4.0 克，34.4 毫莫耳) 之攪拌溶液中。再逐滴加入三乙胺 (12.0 毫升，86.0 毫莫耳)，並使該混合物緩慢回溫至室溫。攪拌 16 小時後，加入稀鹽酸 (50 毫升) 以中止該混合物之反應。分離有機層，再以二氯甲烷 (2 x 50 毫升) 進一步萃取該水層。以鹽水清洗該結合之有機部分，去水 (MgSO_4)，再在減壓條件下蒸發溶劑。對殘餘物進行層析 (SiO_2 ，庚烷 / 乙酸乙酯，6:4)，產生呈白色固體之甲磺醯酯 2 (6.1 克，73%)； R_f (庚烷 / 乙酸乙酯，1:1) 0.18； δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 4.3 (4H, m), 3.05 (6H, s), 2.9 (2H, m), 2.2 (2H, m), 1.8 (2H, m)； δ_{C} (400 MHz; CDCl_3): 69.51, 37.45, 38.28, 21.09。

化合物 3 之合成

於氬氣下，將無水溴化鋰 (10.6 克，121.8 毫莫耳) 加入丙酮

(50毫升)中之2 (5.95克, 24.4毫莫耳)之攪拌混合物中, 並使該混合物進行回流2小時。冷卻後, 在減壓條件下蒸發丙酮, 再將該殘餘物溶於乙醚(50毫升)中, 以水(50毫升)、鹽水清洗, 去水(MgSO_4), 再在減壓條件下蒸發溶劑。對殘餘物進行層析(SiO_2 , 庚烷/乙酸乙酯, 95:5), 產生呈橘色液體之二溴化物3 (5.36克, 86%); R_f (庚烷/乙酸乙酯, 8:2) 0.82; δ_H (400 MHz, CDCl_3): 3.6 (2H, m), 3.45 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.1 (2H, m), 1.7 (2H, m); δ_C (400 MHz, CDCl_3): 39.70, 33.79, 23.95。

化合物4之合成

於氬氣大氣下, 以1小時之時間, 在氫化鉀(1.58克, 39.5毫莫耳)(經戊烷預洗3次)於四氫呋喃(22毫升)中之冰(0°C)溶液中, 加入甲基甲基硫代甲基亞磺(1.36毫升, 13.04毫莫耳, 預於分子篩上進行去水3小時)於四氫呋喃(3毫升)中溶液。再攪拌30分鐘後, 在0°C下, 以1小時之時間, 加入3 (3.17克, 13.1毫莫耳)於THF(2毫升)中之溶液。使該反應混合物回溫至室溫, 再攪拌隔夜。加入氯化銨水溶液(6毫升, 25%)以中止該混合物之反應。10分鐘後, 濾除固體, 並濃縮濾液。將該殘餘物溶於乙醚(20毫升)中, 並加入9N硫酸(0.05毫升)。在攪拌30小時後, 加入飽和之碳酸氫鈉。分離該乙醚相, 並將其濃縮成5毫升。加入飽和之亞硫酸氫鈉(1.5克)溶液, 並攪拌該混合物30分鐘。分離各相。再將該乙醚相與飽和之亞硫酸氫鈉(0.5克)溶液共同攪拌30分鐘。分離各相, 再以氫氧化鈉水溶液(5毫升, 20%)處理收集之水相, 並以乙醚進行萃取。對該乙醚相進行去水(MgSO_4),

再在減壓條件下進行蒸發，產生呈黃色液體之 4 (0.16克，11%)。 δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 3.0 (2H, m), 2.15-2.45 (6H, m), 1.65 (2H, m)。

化合物 5 之合成

在 0°C ，於氫氣下，將膦鹽基乙酸三乙酯 (0.32 毫升，1.61 毫莫耳) 逐滴加入 THF (2 毫升) 中之氫化鈉 (0.059 克之油中之 60% 懸浮液，1.47 毫莫耳) 之攪拌懸浮液中。20 分鐘後，逐滴加入 THF (1 毫升) 中之酮 4 (0.16 克，1.45 毫莫耳)。使該混合物回溫至室溫，並攪拌 16 小時。加入水 (5 毫升)，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水清洗該結合之有機部分，再進行去水 (MgSO_4)。在減壓條件下蒸發溶劑。對殘餘物進行層析 (SiO_2 ，庚烷-乙酸乙酯，95:5)，產生呈無色油體之酯 5 (0.166 克，0.92 毫莫耳，64%)； δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 5.9 (1H, s), 4.2 (2H, q), 3.15 (1H, d), 2.9 (1H, m), 2.8 (1H, m), 2.65 (2H, m), 2.3 (1H, d), 2.15 (2H, m), 1.5 (2H, m), 1.3 (3H, t)； δ_{C} (400 MHz; CDCl_3): 169.51, 166.98, 113.37, 59.62, 43.23, 38.79, 38.45, 36.20, 25.62, 24.95, 14.44。

化合物 6 之合成

在 THF (1 毫升) 中，將酯 5 (0.152 克，0.84 毫莫耳)、硝基甲烷 (0.092 毫升，1.7 毫莫耳)、及氟化四丁銨 (1.03 毫莫耳之 THF 中之 1 M 溶液，1.03 毫莫耳) 加熱至 65°C 4 小時。冷卻該混合物，以乙醚 (30 毫升) 稀釋，並以 2N 鹽酸 (5 毫升) 進行酸化。以鹽水清洗該有機層，去水 (MgSO_4)，再在減壓條件下蒸發溶劑。對殘餘物進行層析 (SiO_2 ，庚烷 / 乙醚，95:5)，產生呈無色液體之硝基酯 6 (0.085 克，0.35 毫莫耳，41%)； δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 4.4 (2H, s), 4.15 (2H, q), 2.75 (2H, bs), 2.7 (2H, s), 2.3 (2H, m), 2.1 (2H,

m), 1.65 (4H, m), 1.15 (3H, t); δ_C (400 MHz; $CDCl_3$): 171.48, 79.68, 60.52, 50.10, 44.15, 41.06, 37.36, 25.76, 14.28。

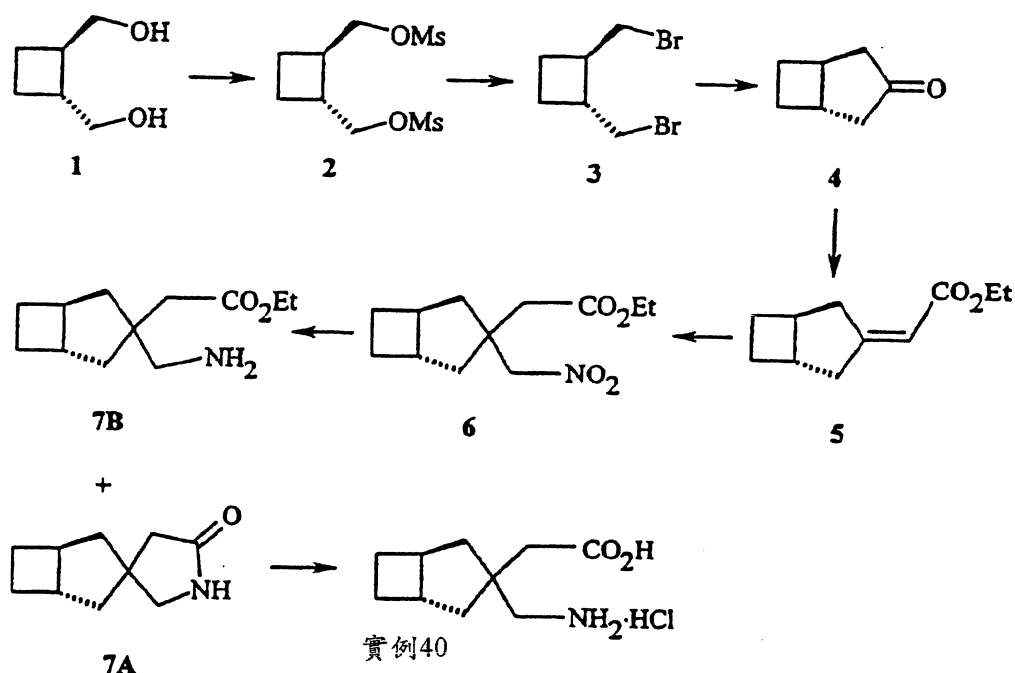
化合物 7A 及 7B 之合成

在氫氣大氣下 (50 Psi, 30°C), 於催化量之鎳海綿催化劑上, 震盪甲醇 (10 毫升) 中之硝基酯 6 (0.076 克, 0.31 毫莫耳) 12 小時。過濾該混合物, 再在減壓條件下蒸發溶劑, 產生呈白色固體之內鹽胺 7A 及硝基酯 7B 之混合物 (0.05 克)。此物質不經進一步之純化及定性即予使用。

實例 39 化合物之合成

將 7A 及 7B (0.05 克) 溶於鹽酸 (2 毫升之 6N 溶液) 中, 並使該混合物進行回流 4 小時。冷卻後, 在減壓條件下蒸發該水層, 產生呈白色固體之酸。使用乙酸乙酯 / 甲醇對其進行再結晶, 產生純性實例 39 化合物 (0.045 克, 0.2 毫莫耳, 64%); δ_H (400 MHz; D_2O): 3 (2H, s), 2.85 (4H, m + s), 2.35 (2H, m), 2.1 (2H, m), 1.75 (4H, m); δ_C (400 MHz; D_2O): 167.5, 46.64, 43.89, 42.03, 40.89, 36.08, 23.91。 m/z (ES^+) 184 ($M+H$, 100%)。

實例 40

(±)-(1 α ,5 β)(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸鹽酸鹽

化合物 1 之合成

在 0°C，於氬氣下，將氫化鋁鋰 (134.8 毫升之乙醚中之 1 M 溶液，134.8 毫莫耳) 逐滴加入 THF (120 毫升) 中之順-環丁烷-1,2-二羧酸 (9.71 克，67.39 毫莫耳) 之攪拌溶液中。使該混合物回溫至室溫，並攪拌 16 小時。將該混合物冷卻至 0°C，再小心加入水 (5.2 毫升)、氫氧化鈉溶液 (5.2 毫升之 15% w/v 溶液)、及水 (15.7 毫升) 以中止反應。攪拌該混合物 15 分鐘，再以過濾除去沈澱物。在減壓條件下蒸發溶劑，產生呈淺黃色油體之醇 1 (6.73 克，57.64 毫莫耳，85%)； δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 3.85 (2H, m), 3.6 (2H, m), 2.9 (2H, s), 2.7 (2H, m), 2 (2H, m), 1.55 (2H, m)。

化合物 2 之合成

在 -40°C，於氬氣下，將甲磺醯氯 (29.3 毫升，373.8 毫莫耳)

逐滴加入二氯甲烷(500毫升)中之1 (8.85克, 75.8毫莫耳)之攪拌溶液中。再逐滴加入三乙胺(63.4毫升, 454.4毫莫耳), 並使該混合物緩慢回溫至室溫。攪拌16小時後, 加入稀鹽酸(100毫升)以中止該混合物之反應。分離有機層, 再以二氯甲烷(2 x 100毫升)進一步萃取該水層。以鹽水清洗該結合之有機部分, 去水(MgSO_4), 再在減壓條件下蒸發溶劑。對殘餘物進行層析(SiO_2 , 庚烷/乙酸乙酯, 6:4), 產生呈白色固體之甲磺鹽酯2 (15.89克, 58.3毫莫耳, 77%); δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 3.0 (6H, m), 2.6 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.8 (2H, m)。

化合物3之合成

於氬氣下, 將無水溴化鋰(25克, 287.3毫莫耳)加入丙酮(150毫升)中之2 (15.84克, 57.4毫莫耳)之攪拌混合物中, 並使該混合物進行回流2小時。冷卻後, 在減壓條件下蒸發丙酮, 再將該殘餘物溶於乙醚(100毫升)中, 以水(100毫升)、鹽水清洗, 去水(MgSO_4), 再在減壓條件下蒸發溶劑, 產生呈橘色液體之二溴化物3 (13.5克, 55.8毫莫耳, 97%); δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 3.5 (4H, m), 2.45 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.6 (2H, m)。

化合物4之合成

於氬氣大氣下, 以1小時之時間, 在氬化鉀(1.08克, 27.5毫莫耳)(經戊烷預洗3次)於THF (15毫升)中之冰(0°C)懸浮液中, 加入甲基甲基硫代甲基亞磺(0.93毫升, 8.92毫莫耳, 預於分子篩上進行去水3小時)於THF (2毫升)中溶液。再攪拌30分鐘後, 在0°C下, 以1小時之時間, 加入3 (2.16克, 8.93

毫莫耳)於 THF (1毫升)中之溶液。使該反應混合物回溫至室溫，再攪拌隔夜。加入氯化銨水溶液(6毫升，25%)以中止該混合物之反應。10分鐘後，濾除固體，並濃縮濾液。將該殘餘物溶於乙醚(20毫升)中，並加入 9N 硫酸(0.03毫升)。在攪拌 30 小時後，加入飽和之碳酸氫鈉。分離該乙醚相，並將其濃縮成 5 毫升。加入飽和之亞硫酸氫鈉(1.5克)溶液，並攪拌該混合物 30 分鐘。分離各相。再將該乙醚相與飽和之亞硫酸氫鈉(0.5克)溶液共同攪拌 30 分鐘。分離各相，再以氫氧化鈉水溶液(5毫升，20%)處理收集之水相，並以乙醚進行萃取。對該乙醚相進行去水(MgSO_4)，再在減壓條件下進行蒸發，產生呈黃色液體之 4 (0.141克，15%)。 $\delta_{\text{H SH}}$ (400 MHz; CDCl_3): 2.25 (4H, m), 2.0 (4H, m), 1.7 (2H, m)。

化合物 5 之合成

在 0°C ，於氬氣下，將膦醯基乙酸三乙酯(0.28毫升，1.41毫莫耳)逐滴加入 THF (2毫升)中之氫化鈉(0.052克之油中之 60% 懸浮液，1.29毫莫耳)之攪拌懸浮液中。20 分鐘後，逐滴加入 THF (1毫升)中之酮 4 (0.141克，1.28毫莫耳)。使該混合物回溫至室溫，並攪拌 16 小時。加入水(5毫升)，並以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水清洗該結合之有機部分，再進行去水(MgSO_4)。在減壓條件下蒸發溶劑。對殘餘物進行層析(SiO_2 ，庚烷／乙酸乙酯，95:5)，產生呈無色油體之酯 5 (0.092克，0.51毫莫耳，40%)； δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 5.85 (1H, s), 4.1 (2H, q), 3.1 (1H, d.d), 2.45 (1H, d.d), 2.2 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.4 (2H, m), 1.25 (3H, t)； δ_{C} (400 MHz; CDCl_3): 1701.53, 166.57, 115.13, 59.62, 47.06, 45.69, 39.89, 37.24,

28.52, 28.17, 14.44。

化合物 6 之合成

在 THF (1 毫升) 中，將酯 5 (0.09 克，0.5 毫莫耳)、硝基甲烷 (0.055 毫升，1.02 毫莫耳)、及氟化四丁銨 (0.61 毫升之 THF 中之 1 M 溶液，0.61 毫莫耳) 加熱至 65°C 4 小時。冷卻該混合物，以乙醚 (30 毫升) 稀釋，並以 2N 鹽酸 (5 毫升) 進行酸化。以鹽水清洗該有機層，去水 (MgSO_4)，再在減壓條件下蒸發溶劑。對殘餘物進行層析 (SiO_2 ，庚烷 / 乙醚，95:5)，產生呈無色液體之硝基酯 6 (0.063 克，0.26 毫莫耳，52%)； δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 4.4 (2H, [AB]q), 4.15 (2H, q), 2.65 (2H, [AB]q), 1.2-1.95 (3H, t 及 m, 13H)； δ_{C} (400 MHz; CDCl_3): 171.28, 82.42, 60.56, 49.97, 45.80, 45.32, 42.88, 40.19, 40.09, 27.64, 14.26。

化合物 7A 及 7B 之合成

在氫氣大氣下 (50 Psi，30°C)，於催化量之鎳海綿催化劑上，震盪甲醇 (10 毫升) 中之硝基酯 6 (0.063 克，0.26 毫莫耳) 12 小時。過濾該混合物，再在減壓條件下蒸發溶劑，產生呈白色固體之內鹽胺 7A 及硝基酯 7B 之混合物 (0.051 克)。此物質不經進一步之純化及定性即予使用。

實例 40 化合物之合成

將 7A 及 7B (0.051 克) 溶於鹽酸 (2 毫升之 6N 溶液) 中，並使該混合物進行回流 4 小時。冷卻後，在減壓條件下蒸發該水層，產生呈白色固體之酸。使用乙酸乙酯 / 甲醇對其進行再結晶，產生純性實例 40 化合物 (0.046 克，0.21 毫莫耳，81%)； δ_{H} (400 MHz; D_2O): 3.3 (2H, [AB]q), 2.7 (2H, [AB]q), 2 (2H, m), 1.35-1.85

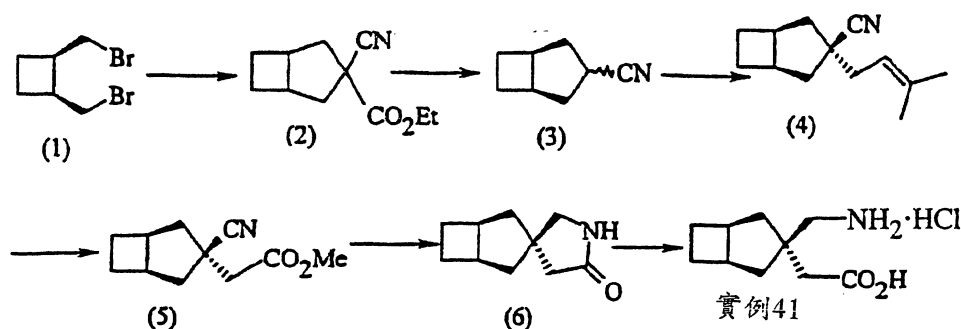
(212)

發明說明續頁

(8H, m); δ_C (400 MHz; D_2O): 174.8, 47.50, 46.59, 44.28, 43.61, 41.64, 38.37, 38.09, 25.88. m/z (ES^+) 184 ($M + H$, 100%).

實例 41

(1 α ,3 β ,5 α)(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸鹽酸鹽



化合物 (2) 之合成

在 DMF (100 毫升) 中，將二溴化物 1 (5.7 克，22.3 毫莫耳)、氰乙酸乙酯 (4.8 毫升，44.5 毫莫耳)、及碳酸鉀 (6.15 克，44.5 毫莫耳) 共同攪拌 48 小時。加入稀鹽酸 (100 毫升)，再以乙醚 (3 x 100 毫升) 萃取該混合物。以鹽水清洗該結合之有機部分，去水 ($MgSO_4$)，再在減壓條件下蒸發溶劑。對殘餘物進行層析 (SiO_2 ，庚烷-乙酸乙酯，98:2)，產生呈非鏡像異構物 68:32 混合物之氰基酯 2 (4.3 克，100%); R_f (庚烷-乙酸乙酯，9:1) 0.28; ν_{max} (膜) / cm^{-1} 2241 (CN), 1741 (C=O); 主要非鏡像異構物：

δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 4.30 (2H, q, J 7.1, CO_2CH_2Me), 2.98 (2H, m), 2.56-2.22 (6H, m), 1.70 (2H, m), 1.35 (3H, t, J 7.1, Me); 次要非鏡像異構物： δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 4.26 (2H, q, J 7.1, CO_2CH_2Me), 3.05 (2H, m), 2.56-2.22 (6H, m), 1.99 (2H, m), 1.33 (3H, t, J 7.1, Me)。

化合物 (3) 之合成

在 DMSO (40 毫升) 中，將 氰基酯 2 (0.76 克，3.91 毫莫耳)、水 (0.14 毫升，7.82 毫莫耳)、及 氯化鋰 (0.66 毫升，15.6 毫莫耳) 加熱至 150°C 22 小時。冷卻該混合物，以水 (150 毫升) 稀釋，再以 乙醚 (3 x 50 毫升) 萃取該混合物。以鹽水清洗該結合之乙醚部分，去水 (MgSO₄)，再在減壓條件下蒸發溶劑。對殘餘物進行層析 (SiO₂，庚烷-乙酸乙酯，95:5)，產生呈非鏡像異構物 60:40 混合物之 氰化物 3 (0.21 克，44%)；R_f (庚烷-乙酸乙酯，9:1) 0.44；v_{max} (膜)/cm⁻¹ 2238 (CN)；主要非鏡像異構物：δ_H (400 MHz; CDCl₃) 2.97 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.32-2.18 (2H, m), 2.10-1.96 (3H, m), 1.92-1.78 (2H, m), 1.48-1.38 (1H, m)；次要非鏡像異構物：δ_H (400 MHz; CDCl₃) 3.13 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.32-2.18 (2H, m), 2.10-1.96 (3H, m), 1.92-1.78 (2H, m), 1.48-1.38 (1H, m)。

化合物 (4) 之合成

在 -78°C，於氬氣下，以 1 小時之時間，將 THF (30 毫升) 中之 氰化物 3 (0.86 克，7.1 毫莫耳) 逐滴加入 THF (40 毫升) 中之六甲基乙矽烷疊氮化鋰 (7.8 毫升之 THF 中之 1 M 溶液，7.8 毫莫耳) 之攪拌混合物中。使該混合物回溫至 -40°C，並攪拌 2 小時。將該混合物冷卻至 -78°C，再加入二甲基烯丙基溴 (1.3 毫升，10.6 毫莫耳)。在 -78°C 下再攪拌該混合物 2 小時，接著再使其回溫至室溫隔夜。加入飽和之氯化銨溶液 (20 毫升)，再以 乙醚 (50 毫升) 及稀鹽酸 (30 毫升) 稀釋該混合物。以 乙醚 (2 x 50 毫升) 進一步萃取該水層，再以鹽水清洗該結合之 15 份有機部分，去水 (MgSO₄)，並在減壓條件下蒸發溶劑。對殘餘物進行層析 (SiO₂，庚烷-乙酸乙酯，98:2)，產生

呈無色油體之氰基烯烴 4 (0.96克, 72%); R_f (庚烷-乙酸乙酯, 95:5) 0.38; $\nu_{\max}$ (膜)/ cm^{-1} 2230 (CN), 1673 (C=C); δ_H (400 MHz; CDCl_3): 5.27 (1H, tt, J 7.6, 1.3, CHCMe_2), 2.89 (2H, m), 2.30-2.22 (4H, m), 2.10 (2H, d, J 14.2), 1.94 (2H, m), 1.84-1.62 (2H, m), 1.65 (3H, s, Me), 1.55 (3H, s, Me); m/z (AP+) 190 (M+H, 100%)。

化合物 (5) 之合成

在 -78°C 下, 於二氯甲烷 (80 毫升) 中, 共同攪拌氰基烯烴 4 (0.96克, 5.1 毫莫耳) 及氫氧化鈉 (10.2 毫升之甲醇中之 2.5 M 溶液, 25.5 毫莫耳)。使臭氧通過該混合物, 其立即變為橘色。2 小時後, 該混合物轉變為綠色, 以氧氣對該溶液進行氣洗 5 分鐘, 再以氮氣進行氣洗。以乙醚 (100 毫升) 及水 (100 毫升) 稀釋該攪拌混合物, 再使其回溫至室溫隔夜。以乙醚 (2 x 50 毫升) 進一步萃取該水層, 再以鹽水清洗該結合之有機部分, 去水 (MgSO_4), 並在減壓條件下蒸發溶劑。對殘餘物進行層析 (SiO_2 , 庚烷-乙酸乙酯, 95:5), 產生呈黃色油體之氰基酯 5 (0.70 克, 71%); R_f (庚烷-乙酸乙酯, 8:2) 0.36; $\nu_{\max}$ (膜)/ cm^{-1} 2233 (CN), 1740 (C=O); δ_H (400 MHz; CDCl_3): 3.75 (3H, s, OMe), 2.94 (2H, m), 2.63 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.35-2.21 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.86 (2H, m); m/z (AP+) 194 (M+H, 95%)。

化合物 (6) 之合成

在氫氣大氣下 (60 Psi, 30°C), 於催化量之鎳海綿催化劑上, 震盪甲醇 (100 毫升) 中之氰基酯 5 (0.81 克, 4.2 毫莫耳) 6 小時。過濾該混合物, 再在減壓條件下蒸發溶劑, 產生呈白色固體之內醯胺 6 (0.64 克, 92%); $\nu_{\max}$ (膜)/ cm^{-1} 1962 (C=O);

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 5.52 (1H, br s, NH), 3.54 (2H, s, CH_2NH), 2.80 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.16 (2H, s, CH_2CO), 1.93 (2H, ddd, J 13.4, 8.1, 2.4), 1.74 (2H, dd, J 13.0, 3.2), 1.64 (2H, m)。

(1 α ,3 β ,5 α)(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸鹽酸鹽(實例41)化合物之合成

將內醯胺6 (0.64克, 3.87毫莫耳)溶於1,4-二噁己環(4毫升)及鹽酸(16毫升之6N溶液)中, 並使該混合物進行回流6小時。冷卻後, 以水(20毫升)稀釋該混合物, 並以二氯甲烷(2 x 15毫升)清洗。在減壓條件下蒸發該水層, 產生呈白色固體之酸7 (0.67克, 79%)。使用乙酸乙酯/甲醇對其進行再結晶, 專一產生實例41化合物(0.26克); δ_{H} (400 MHz; d_6 -DMSO): 7.98 (1H, br s, NH_2), 3.13 (2H, s, CH_2NH_2), 2.70 (2H, s), 2.17-2.14 (4H, m), 1.85 (2H, dd, J 13.3, 8.0), 1.63 (2H, m), 1.55 (2H, dd, J 12.9, 5.1); m/z (ES^+) 184 ($\text{M}+\text{H}$, 100%); LCMS (Prodigy C18 50 mm x 4.6 mmid 管柱, 5%-50%之乙腈/水); 停滯時間 = 2.40分鐘, 98%純度。

下列之化合物係以實例34至41中之方法之一製備。

(1 α ,5 β)(3-胺甲基-二環[3.1.0]己-3-基)-乙酸,
 (1 α ,5 β)(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸,
 (1 α ,5 β)(2-胺甲基-八氫-并環戊二烯-2-基)-乙酸,
 (1 α ,6 β)(2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸,
 (1 α ,7 β)(2-胺甲基-十氫-莖-2-基)-乙酸,
 (1 α ,5 β)(3-胺甲基-二環[3.1.0]己-3-基)-乙酸,
 (1 α ,5 β)(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸,
 (1 α ,5 β)(2-胺甲基-八氫-并環戊二烯-2-基)-乙酸,

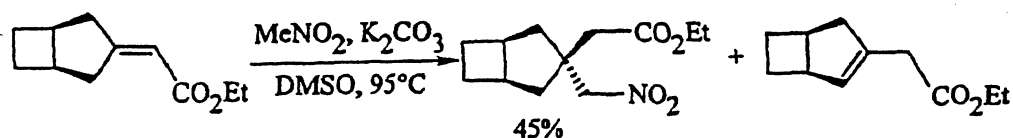
$(1\alpha,6\beta)$ (2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸，
 $(1\alpha,7\beta)$ (2-胺甲基-十氫-萵-2-基)-乙酸，
 $(1\alpha,3\alpha,5\alpha)$ (3-胺甲基-二環[3.1.0]己-3-基)-乙酸，
 $(1\alpha,3\alpha,5\alpha)$ (3-胺甲基-二環[3.1.0]庚-3-基)-乙酸，
 $(1\alpha,3\alpha,5\alpha)$ (2-胺甲基-八氫-并環戊二烯-2-基)-乙酸，
 $(1\alpha,6\alpha,8\alpha)$ (2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸，
 $(1\alpha,7\alpha,9\alpha)$ (2-胺甲基-十氫-萵-2-基)-乙酸，
 $(1\alpha,3\beta,5\alpha)$ (3-胺甲基-二環[3.1.0]己-3-基)-乙酸，
 $(1\alpha,3\beta,5\alpha)$ (3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸，
 $(1\alpha,3\beta,5\alpha)$ (2-胺甲基-八氫-并環戊二烯-2-基)-乙酸，
 $(1\alpha,6\alpha,8\beta)$ (2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸，
 $(1\alpha,7\alpha,9\beta)$ (2-胺甲基-十氫-萵-2-基)-乙酸，
 $((1R,3R,6R)$ -3-胺甲基-二環[4.1.0]庚-3-基)-乙酸，
 $((1R,3S,6R)$ -3-胺甲基-二環[4.1.0]庚-3-基)-乙酸，
 $((1R,3S,6S)$ -3-胺甲基-二環[4.1.0]庚-3-基)-乙酸，
 $((1R,3R,6S)$ -3-胺甲基-二環[4.1.0]庚-3-基)-乙酸，
 $((1R,3R,6S)$ -3-胺甲基-二環[4.2.0]辛-3-基)-乙酸，
 $((1R,3S,6S)$ -3-胺甲基-二環[4.2.0]辛-3-基)-乙酸，
 $((1S,3S,6R)$ -3-胺甲基-二環[4.2.0]辛-3-基)-乙酸，
 $((1S,3R,6R)$ -3-胺甲基-二環[4.2.0]辛-3-基)-乙酸，
 $((3\alpha R,5R,7\alpha S)$ -5-胺甲基-八氫-茛-5-基)-乙酸，
 $((3\alpha R,5S,7\alpha S)$ -5-胺甲基-八氫-茛-5-基)-乙酸，
 $((3\alpha S,5S,7\alpha R)$ -5-胺甲基-八氫-茛-5-基)-乙酸，
 $((3\alpha S,5R,7\alpha R)$ -5-胺甲基-八氫-茛-5-基)-乙酸，

((2R,4 α S,8 α R)-2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸，
 ((2S,4 α S,8 α R)-2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸，
 ((2S,4 α R,8 α S)-2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸，
 ((2R,4 α R,8 α S)-2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸，
 ((2R,4 α S,9 α R)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸，
 ((2S,4 α S,9 α R)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸，
 ((2S,4 α R,9 α S)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸，
 ((2R,4 α R,9 α S)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸，
 ((1R,3R,6S)-3-胺甲基-二環[4.1.0]庚-3-基)-乙酸，
 ((1R,3S,6S)-3-胺甲基-二環[4.1.0]庚-3-基)-乙酸，
 ((1S,3S,6R)-3-胺甲基-二環[4.1.0]庚-3-基)-乙酸，
 ((1S,3R,6R)-3-胺甲基-二環[4.1.0]庚-3-基)-乙酸，
 ((1R,3R,6R)-3-胺甲基-二環[4.2.0]辛-3-基)-乙酸，
 ((1R,3S,6R)-3-胺甲基-二環[4.2.0]辛-3-基)-乙酸，
 ((1S,3S,6S)-3-胺甲基-二環[4.2.0]辛-3-基)-乙酸，
 ((1S,3R,6S)-3-胺甲基-二環[4.2.0]辛-3-基)-乙酸，
 ((3 α R,5R,7 α R)-5-胺甲基-八氫-茛-5-基)-乙酸，
 ((3 α R,5S,7 α R)-5-胺甲基-八氫-茛-5-基)-乙酸，
 ((3 α S,5S,7 α S)-5-胺甲基-八氫-茛-5-基)-乙酸，
 ((3 α S,5R,7 α S)-5-胺甲基-八氫-茛-5-基)-乙酸，
 ((2R,4 α R,8 α R)-2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸，
 ((2S,4 α S,8 α R)-2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸，
 ((2S,4 α R,8 α S)-2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸，
 ((2R,4 α S,8 α S)-2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸，

((2R,4 α R,9 α R)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸，
 ((2S,4 α R,9 α R)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸，
 ((2S,4 α S,9 α S)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸，及
 ((2R,4 α S,9 α S)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸。

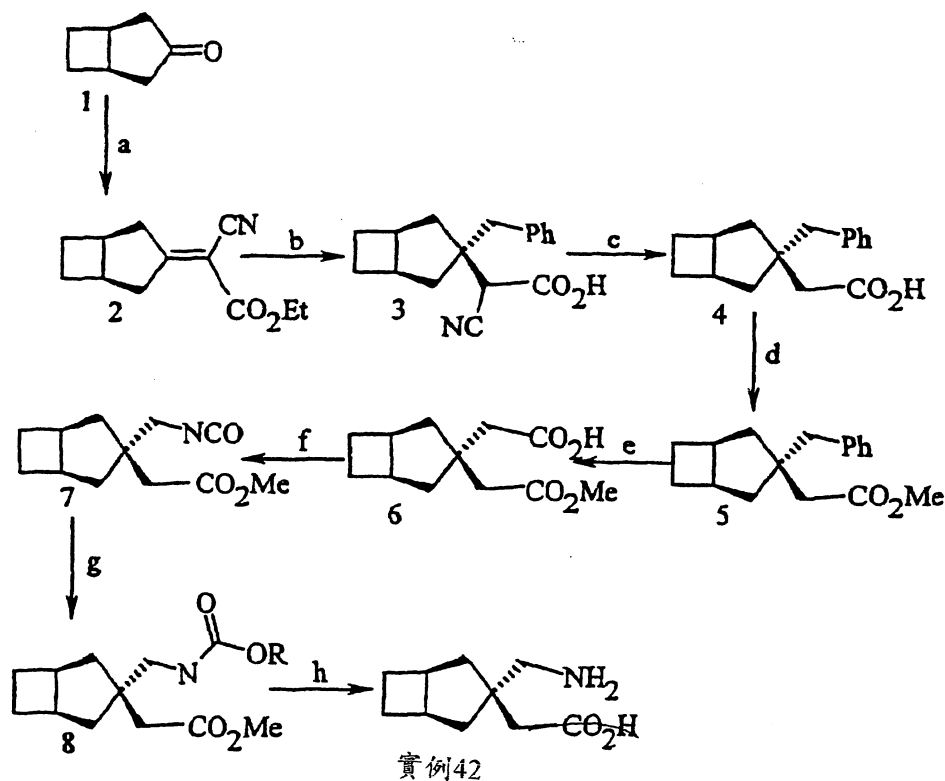
下列之方法係特定關於實例42化合物(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸之製備

方法1



在自 0°C 至 120°C 之溫度下，於含鹼(諸如，碳酸鉀、碳酸鈉、或碳酸銨)之溶劑(諸如，二甲亞砜或 N,N-二甲基甲醯胺)中，將硝基甲烷加至該不飽和酯中。相較於先前之途徑，此一方法可達成較高產率之硝基酯，並減少脫綴合酯之產率。

方法 2A



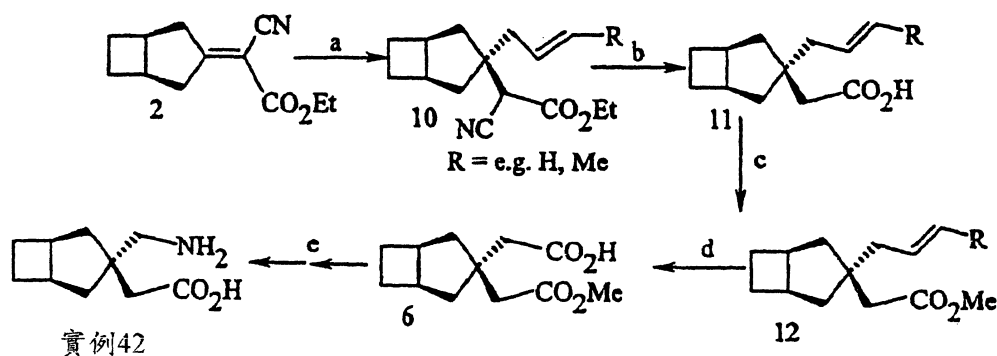
- a) 將烷基氯乙酸酯(例如, 氯乙酸酯乙酯)加入式(1)之環戊酮於溶劑中(其選自甲苯、苯、二甲苯, 或正庚烷)之混合物中, 在其中加入乙酸以及 β -丙胺酸、或乙酸銨、或六氫吡啶。在自 0°C 至 150°C 之溫度下, 攪拌該混合物, 並除去水(例如, 使用迪安-斯達克分水器(Dean-Stark trap)或經活化之分子篩), 以產生式(2)之烯烴;
- b) 在自 -100°C 至 110°C 之溫度下, 將上述步驟a)之產物, 加入氯化苄基鎂、或溴化苄基鎂、或碘化苄基鎂於無水溶劑中(其係選自四氫呋喃、1,4-二噁己環、正庚烷、甲苯、乙醚、或第三丁基甲基醚)之混合物中, 以產生式(3)之加成產物;

- c) 將上述步驟 b) 之產物，加入鹼 (其係選自氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋰、或氫氧化銻) 於溶劑中 (其係選自乙二醇、2-甲氧基乙基醚、1,4-二噁己環、或二乙二醇) 之混合物中，並在自 25°C 至 250°C 之溫度下攪拌該混合物，以產生式 (4) 之羧酸；
- d) 將上述步驟 c) 之產物，加入碘化甲烷於溶劑 (其係選自二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃、甲苯、或 1,4-二噁己環) 中之混合物中，在其中加入鹼 (諸如，1,8-二吡雙環 [5.4.0] 十一碳 -7-烯 (DBU)、三乙胺、或 1,5-二吡雙環 [4.3.0] 壬 -5-烯 (DBN))，並在自 -40°C 至 110°C 之溫度下進行攪拌，以產生式 (5) 之酯；或者，在自 0°C 至 100°C 之溫度下，將上述步驟 c) 之產物，加入甲醇及濃酸 (諸如，硫酸或鹽酸) 之混合物中；或者，在自 -40°C 至 100°C 之溫度下，將上述步驟 c) 之產物，加入三甲矽烷基重氮甲烷及甲醇於苯或甲苯中之混合物中；或者，在自 -40°C 至 40°C 之溫度下，將上述步驟 c) 之產物，加入溶劑 (諸如苯、甲苯、二氯甲烷、或乙醚) 中之重氮甲烷中；
- e) 將上述步驟 d) 之產物，加入四氯化碳或乙酸乙酯及乙腈之混合物中，在其中加入水、過碘酸鈉、及氯化鈎 (III)，並在自 -40°C 至 80°C 之溫度下進行攪拌，以產生式 (6) 之羧酸；
- f) 將上述步驟 e) 之產物，加入鹼 (其係選自三乙胺或二異丙基乙胺) 及溶劑 (其係選自甲苯、苯、二甲苯、四氫呋喃、乙醚、或正庚烷) 之混合物中，在其中加入二苯基

磷鹽基疊氮化物 (DPPA)，並在自 0°C 至 150°C 之溫度下進行攪拌，以產生式 (7) 之異氰酸酯；或者，在自 -40°C 至 78°C 之溫度下，將上述步驟 e) 之產物，加入四氫呋喃或乙腈或乙醚中之氯甲酸乙酯或氯甲酸異丁酯以及鹼（諸如，三乙胺或二異丙基乙胺）中，再加入水及四氫呋喃或乙腈中之疊氮化鈉，再加入甲苯或苯，並進行回流；及

g) 將上述步驟 f) 之產物，加入溶劑中（其係選自甲苯、苯、二甲苯、或正庚烷）中，在其中加入甲醇或第三丁醇，以產生 (8)，再在有或無溶劑（諸如，1,4-二噁己環、乙酸、或水）存在之情形下，將 (8) 加入自 0.01 M 至 12 M 濃度之鹽酸水溶液中，以產生式 (9) 之胺基酸；或者，將上述步驟 f) 之產物，加入溶劑中（其係選自甲苯、苯、二甲苯、或正庚烷），在其中加入苄醇，以產生 (8)，再在鎳或鈮或鉑上，對 (8) 進行氫化作用，以產生內醯胺，接著再在有或無溶劑（諸如，1,4-二噁己環、乙酸、或水）存在之情形下，使用自 0.01 M 至 12 M 濃度之鹽酸水溶液，對其進行水解，以產生實例 42 化合物。

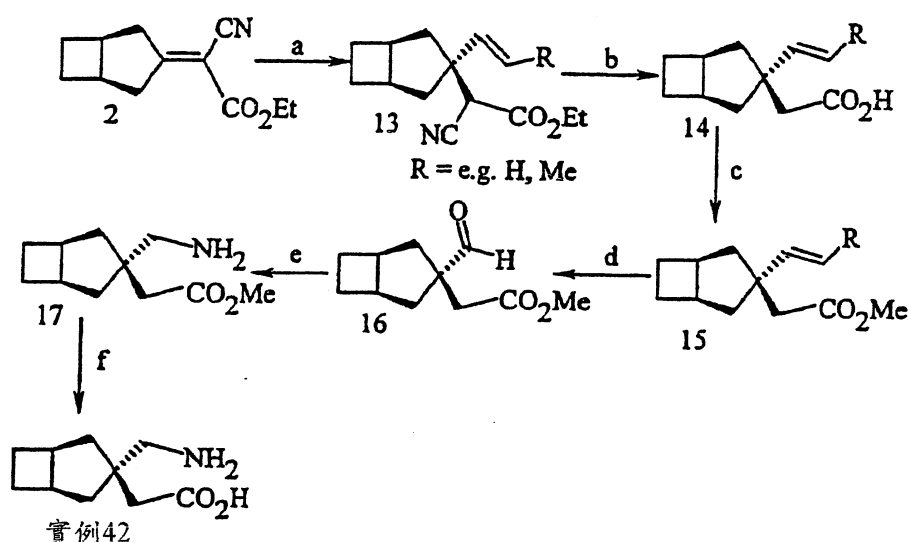
方法 2B



- a) 在自 -100°C 至 110°C 之溫度下，將氰基酯(2)加入氯化或溴化苄基鎂、或氯化-2-丁醯基鎂於無水溶劑中(其係選自四氫呋喃、1,4-二噁己環、正庚烷、甲苯、乙醚、或第三丁基甲基醚)之混合物中，以產生式(10)之加成產物；
- b) 將上述步驟a)之產物，加入鹼(其係選自氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋰、或氫氧化鉍)於溶劑中(其係選自乙二醇、2-甲氧基乙基醚、1,4-二噁己環、或二乙二醇)之混合物中，並在自 25°C 至 250°C 之溫度下攪拌該混合物，以產生式(11)之羧酸；
- c) 將上述步驟b)之產物，加入碘化甲烷於溶劑(其係選自二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃、甲苯、或1,4-二噁己環)中之混合物中，在其中加入鹼(諸如，1,8-二吡雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、三乙胺、或1,5-二吡雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN))，並在自 -40°C 至 110°C 之溫度下進行攪拌，以產生式(11)之酯；或者，在自 0°C 至 100°C 之溫度下，將上述步驟b)之產物，加入甲醇及濃酸(諸如，硫酸或鹽酸)之混合物中；或者，在自 -40°C 至 100°C 之溫度下，將上述步驟b)之產物，加入三甲矽烷基重氮甲烷及甲醇於苯或甲苯中之混合物中；或者，在自 -40°C 至 40°C 之溫度下，將上述步驟b)之產物，加入溶劑(諸如苯、甲苯、二氯甲烷、或乙醚)中之重氮甲烷中；及
- d) 將上述步驟c)之產物，加入四氯化碳或乙酸乙酯及乙腈之混合物中，在其中加入水、過碘酸鈉、及氯化鈎

(III)，並在自 -40°C 至 80°C 之溫度下進行攪拌，以產生實例 42 化合物。

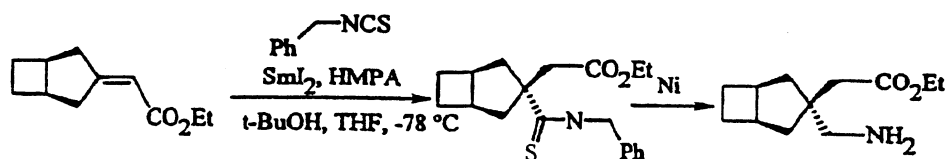
方法 2C



- 在自 -100°C 至 0°C 之溫度下，將溶劑(諸如，四氫呋喃或乙醚)中之有機金屬試劑(諸如，氯化或溴化乙烯基鋰或乙烯基鎂)，加入氰基酯(2)，以產生(13)；
- 將上述步驟 a) 之產物，加入鹼(其係選自氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋰、或氫氧化鉀)於溶劑中(其係選自乙二醇、2-甲氧基乙基醚、1,4-二噁己環、或二乙二醇)之混合物中，並在自 25°C 至 250°C 之溫度下攪拌該混合物，以產生式(14)之羧酸；
- 將上述步驟 b) 之產物，加入碘化甲烷於溶劑(其係選自二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃、甲苯、或 1,4-二噁己環)中之混合物中，在其中加入鹼(諸如，1,8-二吡雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU)、三乙胺、或 1,5-二吡雙環

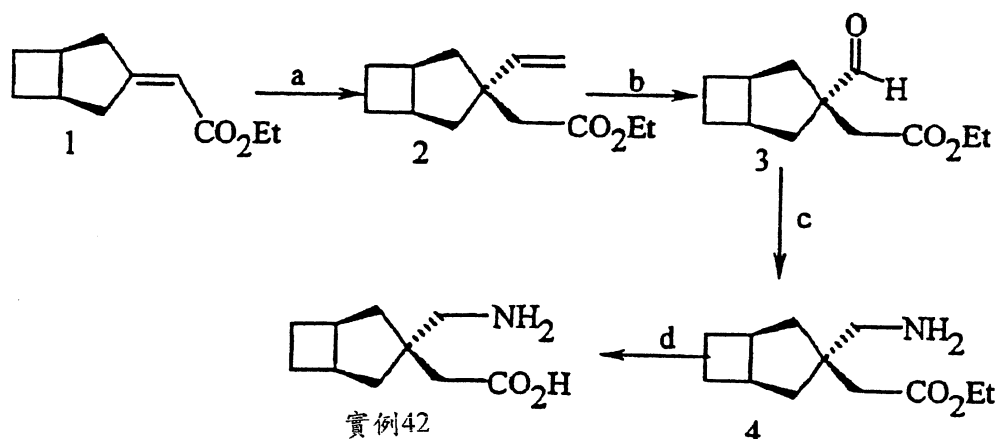
- [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN)，並在自 -40°C 至 110°C 之溫度下進行攪拌，以產生式 (15) 之酯；或者，在自 0°C 至 100°C 之溫度下，將上述步驟 b) 之產物，加入甲醇及濃酸 (諸如，硫酸或鹽酸) 之混合物中；或者，在自 -40°C 至 100°C 之溫度下，將上述步驟 b) 之產物，加入三甲矽烷基重氮甲烷及甲醇於苯或甲苯中之混合物中；或者，在自 -40°C 至 40°C 之溫度下，將上述步驟 b) 之產物，加入溶劑 (諸如苯、甲苯、二氯甲烷、或乙醚) 中之重氮甲烷中；
- d) 在自 -100°C 至 0°C 之溫度下，在溶劑 (諸如，氯仿或二氯甲烷或甲醇) 中，對上述步驟 c) 之產物進行臭氧分解，再加入淬滅劑 (諸如，三苯膦或二甲硫)，以產生 (16)；
- e) 使溶劑 (諸如，甲醇或乙醇) 中之上述步驟 d) 之產物，與氨溶液或氨氣反應，再使用硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、或三乙醯氧基硼氫化鈉進行還原作用，或是在鎳、鈮、或鉑之存在下藉由氫化作用進行還原，以產生 (17)；及
- f) 在有或無溶劑 (諸如，1,4-二噁己環、乙酸、或水) 存在之情形下，使用自 0.01 M 至 12 M 濃度之鹽酸水溶液，對上述步驟 e) 之產物進行水解，以產生實例 42 化合物。

方法 3



在自 -100°C 至 0°C 之溫度下，在溶劑混合物中(其係由四氫呋喃、乙醚、或1,4-二噁己環，配位溶劑(諸如，HMPA或DMPU)，以及醇(諸如，第三丁醇))，攪拌該不飽和酯及硫代異氰酸苄酯與二碘化鈔：在自 20°C 至 100°C 之溫度下，在溶劑中(諸如，甲醇、乙醇、乙酸乙酯)，使用催化劑(諸如，鎳、鈮、鉑、或銻)，對該所得之酯進行氫化作用，以產生該胺基酯。

方法 4A



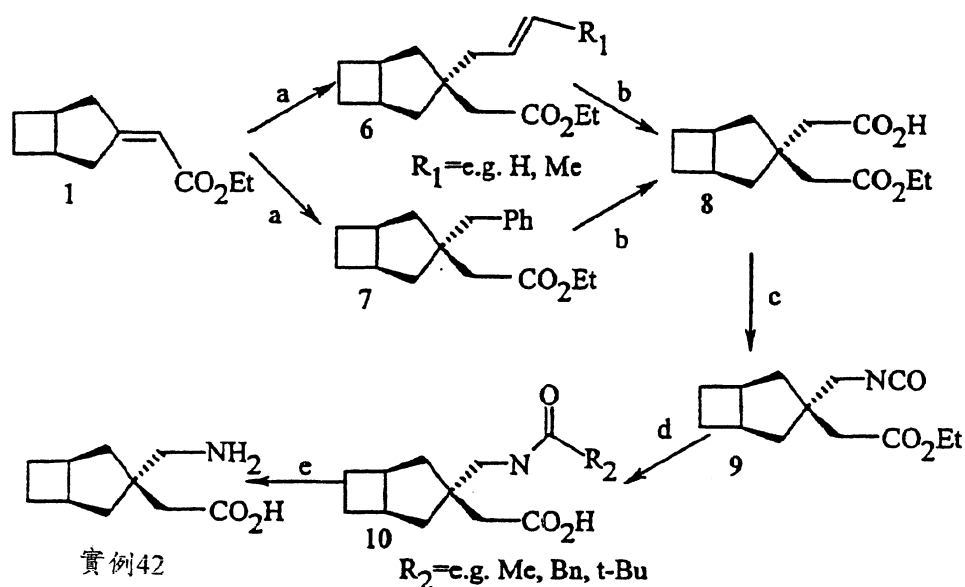
- a) 在自 -100°C 至 0°C 之溫度下，在溶劑中(諸如，四氫呋喃或乙醚)，於路易斯酸(Lewis acid)(諸如，三氟化甲硼烷醚合物或氯化鋁)之存在下，使有機金屬試劑(諸如，氯化或溴化乙烯基鋰或乙烯基鎂)與二甲鋅、氯化鋅、碘化銅(I)、溴化銅(I)二甲硫複合物、或氰化銅(I)混合，再加入不飽和酯(1)，以產生加成產物(2)；
- b) 在自 -100°C 至 0°C 之溫度下，在溶劑(諸如，氯仿或二氯甲烷或甲醇)中，對上述步驟a)之產物進行臭氧分解，

再加入淬滅劑(諸如, 三苯膦或二甲硫), 以產生(3);

c) 使溶劑(諸如, 甲醇或乙醇)中之上述步驟b)之產物, 與氨溶液或氨氣反應, 再使用硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、或三乙醯氧基硼氫化鈉進行還原作用, 或是在鎳、鈮、或鉑之存在下藉由氫化作用進行還原, 以產生(4); 及

d) 在有或無溶劑(諸如, 1,4-二噁己環、乙酸、或水)存在之情形下, 使用自 0.01 M 至 12 M 濃度之鹽酸水溶液, 對上述步驟c)之產物進行水解, 以產生實例42化合物。

方法 4B



a) 在自 -100°C 至 0°C 之溫度下, 在溶劑中(諸如, 四氫呋喃或乙醚), 於路易斯酸 (Lewis acid)(諸如, 三氟化甲硼烷醚合物或氯化鋁)之存在下, 使有機金屬試劑(諸如, 氯化或溴化乙烯基鋰或乙烯基鎂)與二甲鋅、氯化鋅、碘化銅(I)、

溴化銅(I)二甲硫複合物、或氰化銅(I)混合，再加入不飽和酯(1)，以產生加成產物(6)；或者，在自 -100°C 至 0°C 之溫度下，在溶劑中(諸如，四氫呋喃或乙醚)，於路易斯酸(Lewis acid)(諸如，三氟化甲硼烷醚合物或氯化鋁)之存在下，使有機金屬試劑(諸如，氯化或溴化苺基鎂)與二甲鋅、氯化鋅、碘化銅(I)、溴化銅(I)二甲硫複合物、或氰化銅(I)混合，再加入不飽和酯(1)，以產生加成產物(7)；

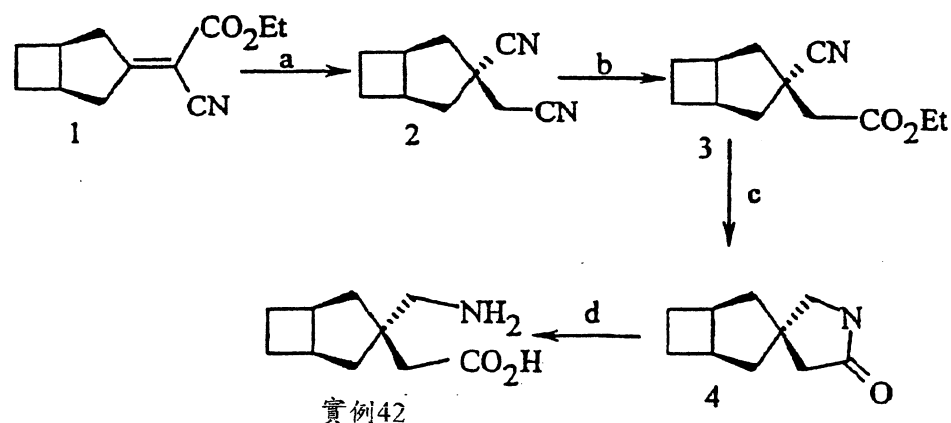
b) 將上述步驟a)之產物，加入四氯化碳或乙酸乙酯及乙腈之混合物中，在其中加入水、過碘酸鈉、及氯化鈦(III)，並在自 -40°C 至 80°C 之溫度下進行攪拌，以產生式(8)之羧酸；

c) 將上述步驟b)之產物，加入鹼(其係選自三乙胺或二異丙基乙胺)及溶劑(其係選自甲苯、苯、二甲苯、四氫呋喃、乙醚、或正庚烷)之混合物中，在其中加入二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA)，並在自 0°C 至 150°C 之溫度下進行攪拌，以產生式(9)之異氰酸酯；或者，在自 -40°C 至 78°C 之溫度下，將上述步驟b)之產物，加入四氫呋喃或乙腈或乙醚中之氯甲酸乙酯或氯甲酸異丁酯以及鹼(諸如，三乙胺或二異丙基乙胺)中，再加入水及四氫呋喃或乙腈中之疊氮化鈉，再加入甲苯或苯，並進行回流；及

d) 將上述步驟c)之產物，加入溶劑中(其係選自甲苯、苯、二甲苯、或正庚烷)中，在其中加入甲醇或第三丁醇，以產生(10)，再在有或無溶劑(諸如，1,4-二噁己環、乙酸、或水)存在之情形下，將(10)加入自0.01 M至12 M濃度

之鹽酸水溶液中，以產生胺基酸(5)；或者，將上述步驟c)之產物，加入溶劑中(其係選自甲苯、苯、二甲苯、或正庚烷)，在其中加入苺醇，以產生(10)，再在鎳或鈀或鉑上，對(10)進行氫化作用，以產生內醯胺，接著再在有或無溶劑(諸如，1,4-二噁己環、乙酸、或水)存在之情形下，使用自0.01 M至12 M濃度之鹽酸水溶液，對其進行水解，以產生實例42化合物。

方法5



- a) 使化合物(1)與氰化鉀或氰化鈉、及水、及乙醇或甲醇共同進行回流，並除去水(例如，使用迪安-斯達克分水器(Dean-Stark trap))，以產生(2)；
- b) 在自 -30°C 至 40°C 之溫度下，將上述步驟a)之產物與乙醇或甲苯或苯共同攪拌，再以氣體鹽酸飽和該溶液，以產生(3)；
- c) 在自 15°C 至 60°C 之溫度下，在甲醇、乙醇、乙酸乙酯中，使用催化劑(諸如，鎳、鈀、鉑、或銻)，對上述步

驟 b) 之產物進行氫化作用，以產生 (4)；及

d) 在有或無溶劑(諸如，1,4-二噁己環、乙酸、或水)存在之情形下，使用自 0.01 M 至 12 M 濃度之鹽酸水溶液，對上述步驟 c) 之產物進行水解，以產生實例 42 化合物。

下列之實例說明本發明之醫藥組合物，其包含耳鳴治療有效量之 $\alpha 2\delta$ 配位體，以及醫藥可接受之載體、稀釋劑、或賦形劑。該等實例僅係代表性者，其不可被視為構成本發明任何範疇之限制。

調配實例 1

錠劑調配物：

成分	量(毫克)
3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮鹽酸鹽	25
乳糖	50
玉米粉(混合用)	10
玉米粉(糊劑)	10
硬脂酸鎂(1%)	5
總計	100

將 3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮鹽酸鹽、乳糖、及玉米粉(混合用)混合至均勻。將玉米粉(糊劑用)懸浮於 200 毫升之水中，再加熱並同時攪拌以形成一糊劑。使用該糊劑以使該混合粉末粒化。使該濕顆粒通過 No. 8 之人工篩網，並在 80°C 進行乾燥。以 1% 之硬脂酸鎂潤滑該乾燥顆粒，再將其壓製成錠劑。此等錠劑可以每日自一至四次之方式對人類進行投藥，以治療耳鳴。

調配實例 2

塗層錠劑：

以習慣方法，使用由蔗糖、馬鈴薯澱粉、滑石、黃耆膠、及著色劑構成之塗層，對調配實例 1 之錠劑進行塗層。

調配實例 3

注射管瓶：

使用 2 M 鹽酸，將 500 克加巴噴丁 (gabapentin) 及 5 克磷酸氫二鈉於 3 升雙重蒸餾水中之溶液調整至 pH 6.5。對該溶液進行無菌過濾，再將該濾液裝填至注射管瓶中，在無菌條件下進行凍乾，再進行無菌封口。各注射管瓶含有 25 毫克之加巴噴丁 (gabapentin)。

調配實例 4

栓劑：

融合 25 克之 $(1\alpha, 3\alpha, 5\alpha)$ -(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸鹽酸鹽、100 克之大豆卵磷脂、及 1400 克之可可脂，倒入模型中，並使其冷卻。各栓劑含有 25 毫克之 $(1\alpha, 3\alpha, 5\alpha)$ -(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸鹽酸鹽。

調配實例 5

溶液：

自 940 毫升雙重蒸餾水中之 1 克 3-(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮鹽酸鹽、9.38 克 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 克 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、及 0.1 克氯化苯二甲烴銨製備溶液。使用 2 M 鹽酸，將該溶液調整至 pH 6.8。以雙重蒸餾水將該溶液稀釋至

1.0升，並以紫外線照射進行滅菌。25毫升之該溶液含有25毫克之3-(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-4H-[1,2,4]嘔二唑-5-酮鹽酸鹽。

調配實例6

軟膏：

在無菌條件下，混合500毫克之3-(1-胺甲基-環庚基甲基)-4H-[1,2,4]嘔二唑-5-酮鹽酸鹽及99.5克之石油膏。一份5.0克之該軟膏含有25毫克之3-(1-胺甲基-環庚基甲基)-4H-[1,2,4]嘔二唑-5-酮鹽酸鹽。

調配實例7

膠囊：

以習慣方法，將2公斤之3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]嘔二唑-5-酮鹽酸鹽裝填至硬明膠膠囊中，以使各膠囊含有25毫克之3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]嘔二唑-5-酮鹽酸鹽。

調配實例8

安瓿：

將2.5公斤之加巴噴丁(gabapentin)溶於60升雙重蒸餾水中。對該溶液進行無菌過濾，再將該濾液裝填至安瓿中，在無菌條件下對該安瓿進行凍乾，再進行無菌封口。各安瓿含有25毫克之加巴噴丁(gabapentin)。

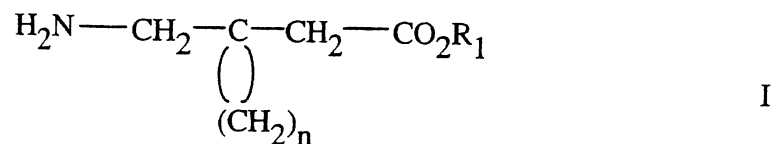
如上所示，本發明之方法可提供優於對於包含耳鳴之疾病之既有療法之獨特優點，其中該等既有之治療係修正疼痛或次級症狀，但卻未顯示具有可修正疾病之作用。加巴

噴丁 (gabapentin)、3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮鹽酸鹽、3-(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮鹽酸鹽、3-(1-胺甲基-環庚基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮鹽酸鹽、3-(2-胺甲基-環戊基-乙基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮鹽酸鹽、或(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸鹽酸鹽於MIA大鼠體內之有效性指出， $\alpha 2\delta$ 配位體可用於預防或治療耳鳴。

於敘述本發明之方法後，於此陳請本發明之各種具體實例。

肆、中文發明摘要

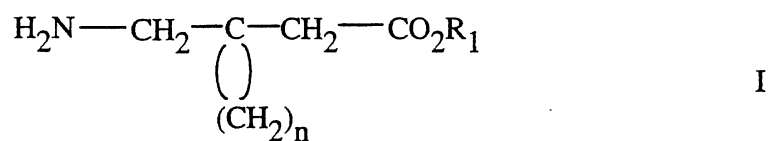
本發明係關於治療耳鳴之方法，其係藉由投藥一種 $\alpha 2 \delta$ 配位體而進行，例如，下式之化合物：



及其醫藥可接受之鹽形式，其中 R_1 係氫原子或是直鏈或支鏈低碳烷基，且 n 係自 4 至 6 之整數。

伍、英文發明摘要

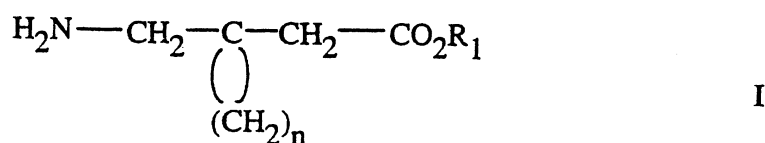
The invention relates to a method of treating tinnitus by administering an $\alpha 2 \delta$ ligand such as, for example, a compound of Formula



and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R_1 is hydrogen or straight or branched lower alkyl, and n is an integer of from 4 to 6.

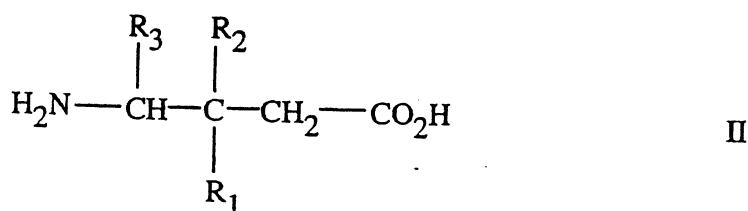
拾、申請專利範圍

1. 一種用於在哺乳動物體內治療耳鳴之醫藥組合物，其包含治療有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配位體(除外加巴噴丁(gabapentin)或提亞加賓(tiagabine))，或其醫藥可接受之鹽。
2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該 $\alpha 2 \delta$ 配位體係式 I 之化合物



及其醫藥可接受之鹽，其中 R_1 係氫原子或直鏈或支鏈低碳烷基，且 n 係自 4 至 6 之整數。

3. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該 $\alpha 2 \delta$ 配位體係式 II 之化合物



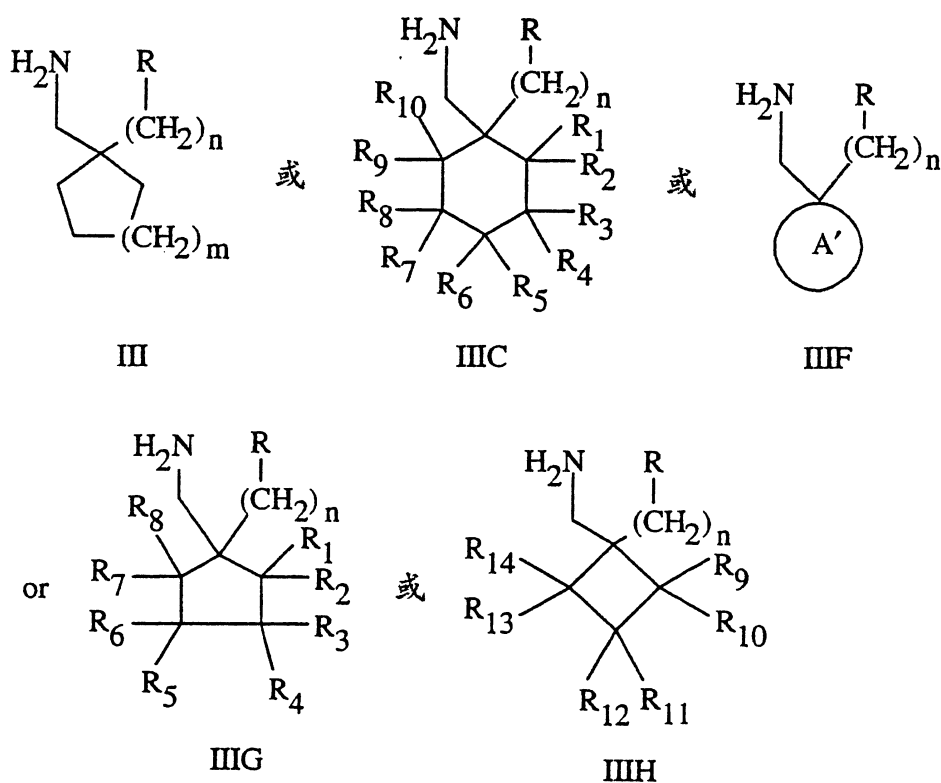
及其醫藥可接受之鹽，其中：

R_1 係自 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈未經取代烷基、未經取代之苯基、或自 3 至 6 個碳原子之未經取代環烷基；

R_2 係氫原子或甲基；且

R_3 係氫原子、甲基、或羧基。

4. 根據申請專利範圍第3項之醫藥組合物，其中該 $\alpha 2 \delta$ 配位體系前加巴林 (pregabalin)。
5. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該 $\alpha 2 \delta$ 配位體系下式之化合物



或其醫藥可接受之鹽，其中：

n係自0至2之整數；

m係自0至2之整數；

R係磺醯胺、

醯胺、

膦酸、

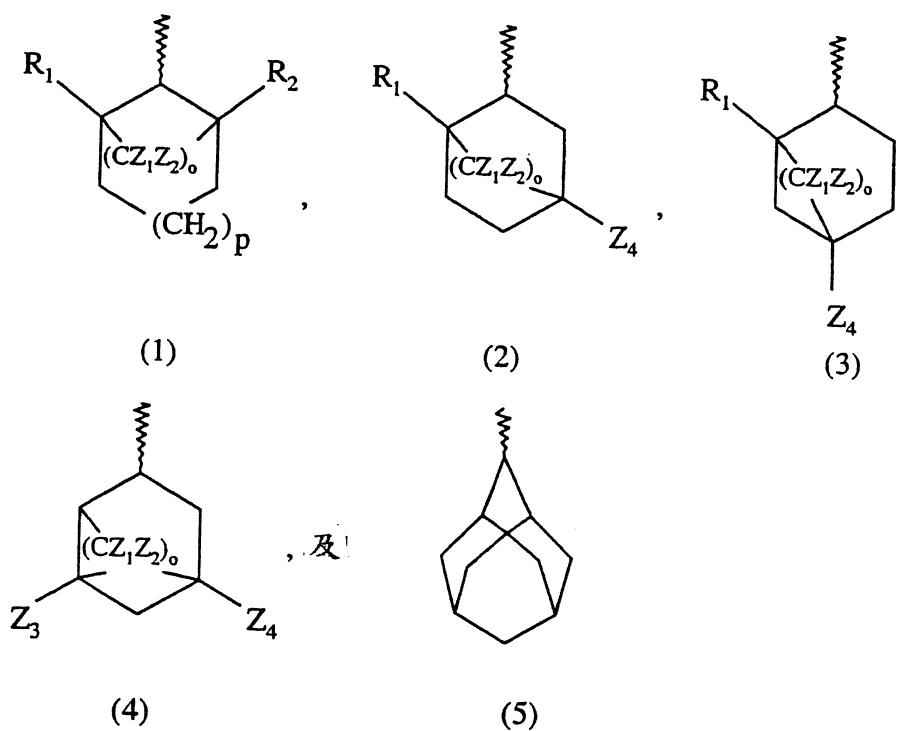
雜環、

磺酸、或

異羧酸；

R_1 至 R_{14} 各獨立選自氫原子或是自1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基、未經取代或經取代之苄基或苯基(該等取代基係選自鹵原子、烷基、烷氧基、羥基、羧基、羧烷氧基、三氟甲基、及硝基)；

A' 係一橋連環，其係選自



其中



係連接點：

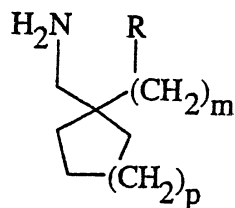
Z_1 至 Z_4 各獨立選自氫原子及甲基：

o 係自1至4之整數；且

p 係自0至2之整數，惟當 m 係2且 n 係1時，式I中之 R 不

可為 $-\text{SO}_3\text{H}$ 。

6. 根據申請專利範圍第5項之醫藥組合物，其中該 $\alpha 2\delta$ 配位體系式 III 之化合物



III

m 係自 0 至 2 之整數；

p 係自 0 至 3 之整數；且

R 係磺醯胺、

醯胺、

膦酸、

雜環、

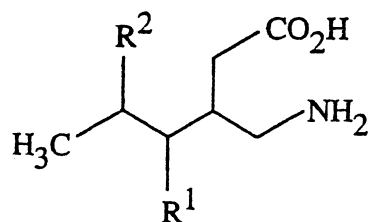
磺酸、或

異羧酸。

7. 根據申請專利範圍第5項之醫藥組合物，其中該 $\alpha 2\delta$ 配位體系選自 3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]喹二唑-5-酮、3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]喹二唑-5-酮鹽酸鹽、3-(1-胺甲基-環庚基甲基)-4H-[1,2,4]喹二唑-5-酮鹽酸鹽、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環庚基]-甲胺、(1-胺甲基-環己基甲基)-膦酸、(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-膦酸、N-[2-(1-胺甲基-環己基)-乙基]-甲磺醯胺、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環己基]-甲胺、4-甲基-2-(1H-四唑-5-基甲基)-戊胺、及 C-[1-(1H-四唑-5-

基甲基)-環庚基]-甲胺，及其醫藥可接受之鹽。

8. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該 $\alpha 2 \delta$ 配位體係式 IV 之化合物



IV

或其醫藥可接受之鹽，其中：

R^1 係氫原子、自 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基、或苯基；

R^2 係自 1 至 8 個碳原子之直鏈或支鏈烷基、

自 2 至 8 個碳原子之直鏈或支鏈烯基、

自 3 至 7 個碳原子之環烷基、

自 1 至 6 個碳原子之烷氧基、

-烷基環烷基、

-烷基烷氧基、

-烷基 OH、

-烷基苯基、

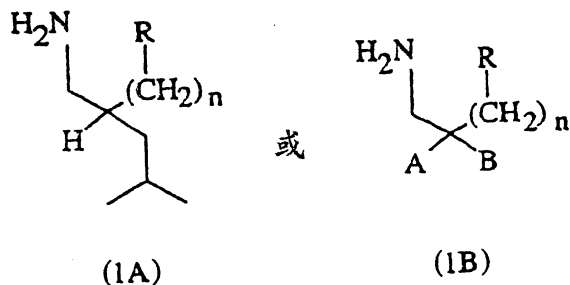
-烷基苯氧基、

-苯基或經取代之苯基；且

當 R^2 係甲基時， R^1 係自 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基、或苯基。

9. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該 $\alpha 2 \delta$ 配

位體係式 (1A) 或式 (1B) 之化合物



或其醫藥可接受之鹽，其中：

n 係自 0 至 2 之整數；

R 係磺醯胺、

醯胺、

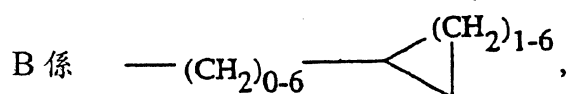
膦酸、

雜環、

磺酸、或

異羧酸；

A 係氫原子或甲基；且



自 1 至 11 個碳原子之直鏈或支鏈烷基、或

$\text{---}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{---Y---}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{---}$ 苯基，其中 Y 係 ---O--- 、 ---S--- 、 $\text{---NR}'_3$ ，其中：

R'_3 係自 1 至 6 個碳原子之烷基、自 3 至 8 個碳原子之環烷基、苄基或苯基，其中該苄基或苯基可為未經取代或是經自 1 至 3 個取代基取代

者，該等取代基各獨立選自烷基、烷氧基、鹵原子、羥基、羧基、羧烷氧基、三氟甲基、及硝基。

10. 根據申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其中該 $\alpha 2 \delta$ 配位體系選自

4-甲基-2-(1H-四唑-5-基甲基)戊胺；

3-(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮；

(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-膦酸；

3-(3-胺基-2-環戊基-丙基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮；

3-(3-胺基-2-環戊基-丙基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；

2-環戊基-3-(2-氧-2,3-二氫-2 λ 4-[1,2,3,5]噁噻二唑-4-基)-丙胺；

3-(3-胺基-2-環丁基-丙基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮；

3-(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮；

3-(3-胺基-2-環丁基-丙基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；

2-環丁基-3-(2-氧-2,3-二氫-2 λ 4-[1,2,3,5]噁噻二唑-4-基)-丙胺；

((2R,4 α R,8 α S)-2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸；

((2R,4 α S,9 α R)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸；

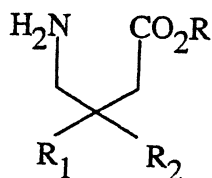
((2S,4 α S,9 α R)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸；

((2S,4 α R,9 α S)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸；

((2R,4 α R,9 α S)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸；

((1R,3R,6S)-3-胺甲基-二環[4.1.0]庚-3-基)-乙酸；
 ((1R,3S,6S)-3-胺甲基-二環[4.1.0]庚-3-基)-乙酸；
 ((1S,3S,6R)-3-胺甲基-二環[4.1.0]庚-3-基)-乙酸；
 ((1S,3R,6R)-3-胺甲基-二環[4.1.0]庚-3-基)-乙酸；
 ((1R,3R,6R)-3-胺甲基-二環[4.2.0]辛-3-基)-乙酸；
 ((1R,3S,6R)-3-胺甲基-二環[4.2.0]辛-3-基)-乙酸；
 ((1S,3S,6S)-3-胺甲基-二環[4.2.0]辛-3-基)-乙酸；
 ((1S,3R,6S)-3-胺甲基-二環[4.2.0]辛-3-基)-乙酸；
 ((3 α R,5R,7 α R)-5-胺甲基-八氫-茚-5-基)-乙酸；
 ((3 α R,5S,7 α R)-5-胺甲基-八氫-茚-5-基)-乙酸；
 ((3 α S,5S,7 α S)-5-胺甲基-八氫-茚-5-基)-乙酸；
 ((3 α S,5R,7 α S)-5-胺甲基-八氫-茚-5-基)-乙酸；
 ((2R,4 α R,8 α R)-2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸；
 ((2S,4 α S,8 α R)-2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸；
 ((2S,4 α R,8 α S)-2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸；
 ((2R,4 α S,8 α S)-2-胺甲基-十氫-萘-2-基)-乙酸；
 ((2R,4 α R,9 α R)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸；
 ((2S,4 α R,9 α R)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸；
 (1 α ,3 α ,5 α)(3-胺甲基-甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；
 ((2S,4 α S,9 α S)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸；
 及
 ((2R,4 α S,9 α S)-2-胺甲基-十氫-苯并環庚烯-2-基)-乙酸。

11. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該 $\alpha 2 \delta$ 配位體系下式之化合物



或其醫藥可接受之鹽，其中：

R 係氫原子或低碳烷基；

R₁ 係氫原子或低碳烷基；

R₂ 係 $\text{---}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{---}$  $(\text{CH}_2)_{1-6}$ ，

自7至11個碳原子之直鏈或支鏈烷基、或

$\text{---}(\text{CH}_2)_{(1-4)}\text{---X---}(\text{CH}_2)_{(0-4)}\text{---}$ 苯基，其中

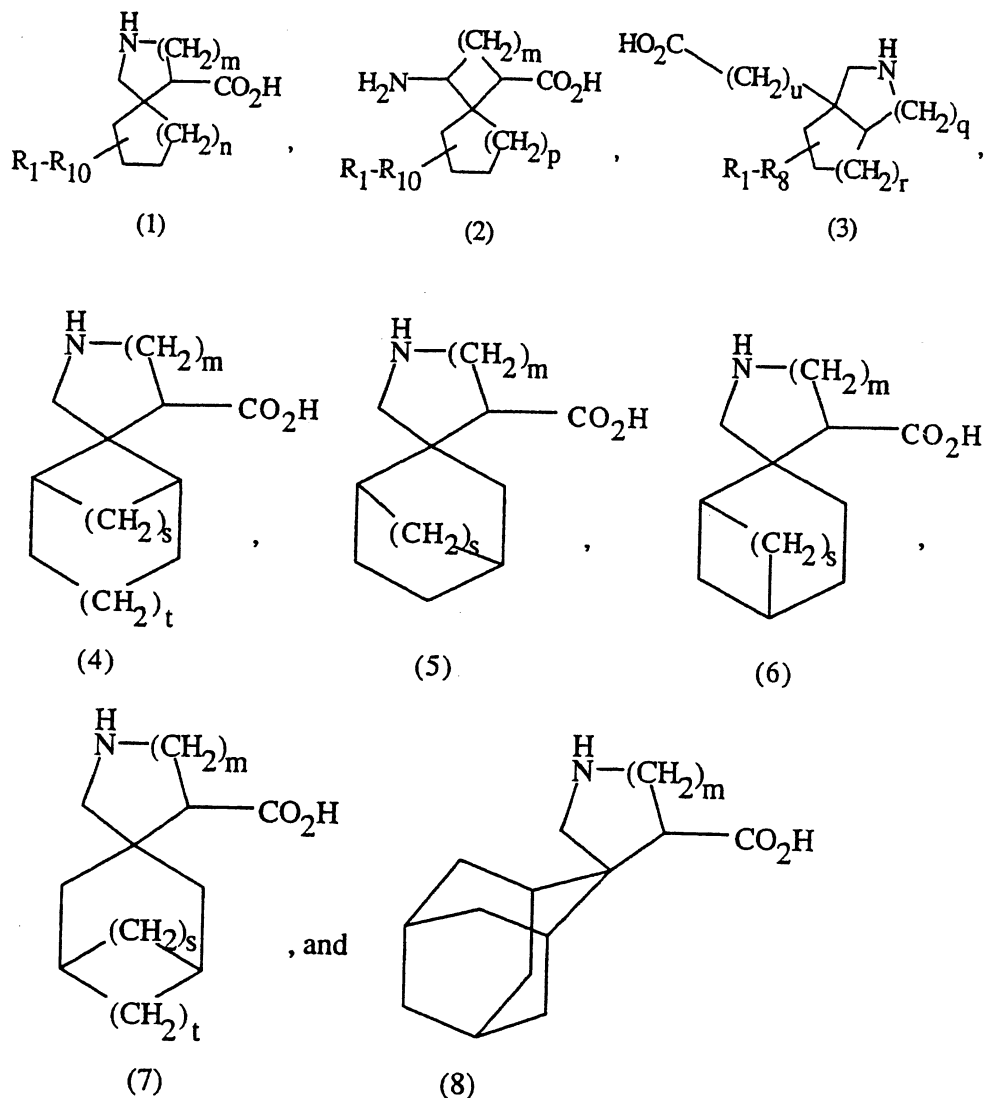
X 係 ---O--- 、 ---S--- 、 $\text{---NR}'_3$ ，其中

R'₃ 係自1至6個碳原子之烷基、自3至8個碳原子之環烷基、苄基或苯基；

其中該苯基及苄基可為未經取代或是經自1至3個取代基取代者，該等取代基各獨立選自烷基、烷氧基、鹵原子、羥基、羧基、羧烷氧基、三氟甲基、及硝基。

12. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該 $\alpha 2 \delta$ 配位體系式 (1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、或 (8)、

之化合物



或其醫藥可接受之鹽或前藥，其中：

R_1 至 R_{10} 各獨立選自氫原子或是自1至6個碳原子之直鏈

或支鏈烷基、苄基、或苯基；

m 係自0至3之整數；

n 係自1至2之整數；

o 係自0至3之整數；

p 係自1至2之整數；

q 係自 0 至 2 之整數；

r 係自 1 至 2 之整數；

s 係自 1 至 3 之整數；

t 係自 0 至 2 之整數；且

u 係自 0 至 1 之整數。

13. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中該 $\alpha 2 \delta$ 配位體係選自下列化合物及其醫藥可接受之鹽：

3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]嘔二唑-5-酮；

(S,S)-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸；

(R,S)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸；

(S,R)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸；

(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；

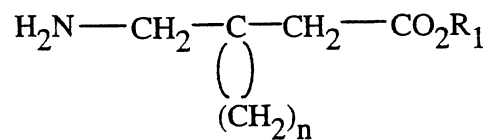
(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸，其中該環丁基環相對於該甲胺基團係反式；及

C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環庚基]-甲胺。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I