

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00808730.X

C07C229/08

A61K 31/197

C07C229/30

C07C229/22

C07C229/34

C07C229/32

C07C229/20

[45] 授权公告日 2005 年 4 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1196671C

[22] 申请日 2000.5.31 [21] 申请号 00808730.X

[30] 优先权

[32] 1999. 6. 10 [33] US [31] 60/138,485

[86] 国际申请 PCT/US2000/015070 2000.5.31

[87] 国际公布 WO2000/076958 英 2000.12.21

[85] 进入国家阶段日期 2001.12.10

[71] 专利权人 沃尼尔·朗伯公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 T·R·贝利奥提

J·S·布莱恩斯

I·V·埃克哈托 A·T·奥苏玛

R·M·夏尔昆 A·J·索普

L·D·维斯 D·J·乌斯特罗

袁步伟

J·B·施瓦兹

审查员 韩 涛

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

代理人 程金山

A61P 25/00

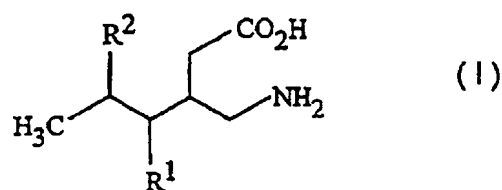
A61P 1/00

权利要求书 2 页 说明书 103 页

[54] 发明名称 单和双取代的 3-丙基-γ-氨基丁酸

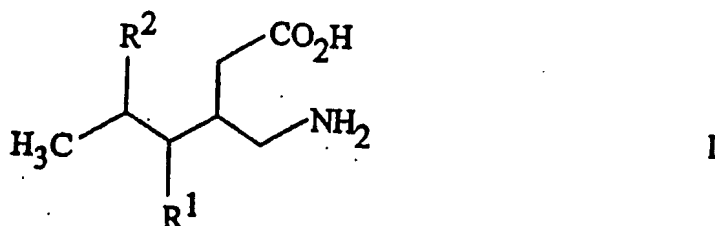
[57] 摘要

本发明为式 I 的一系列新的单和双取代的 3-丙基 γ 氨基丁酸。该化合物用作治疗癫痫症、晕厥发作、运动机能减退、颅病症、神经变性病症、抑郁、焦虑、恐慌、疼痛、神经病理学病症、关节炎、睡眠障碍、IBS、和胃损伤的治疗剂。制备该化合物和有用中间产物的方法也是本发明的部分。



ISSN 1008-4274

## 1. 式 I 的化合物



或其药学上可接受的盐，其中：

$R^1$  为氢或 1-6 个碳原子的直链或支链烷基；

$R^2$  为 4-8 个碳原子的直链或支链烷基。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中  $R^1$  为氢，并且  $R^2$  为 4-8 个碳原子的直链或支链烷基。

3. 根据权利要求 1 的化合物及其药学上可接受盐，选自：

3-氨基甲基-5-甲基-壬酸；

3-氨基甲基-5-甲基-癸酸；以及

3-氨基甲基-5-甲基-十一酸。

4. 化合物或其药学上可接受的盐，其为：

(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸。

5. 化合物或其药学上可接受的盐，其为：

(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸。

6. 根据权利要求 1 的化合物及其药学上可接受的盐，其为：

(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-壬酸；或

(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-癸酸。

7. 化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：

3-氨基甲基-5-甲基-庚酸；和

3-氨基甲基-5-甲基-辛酸。

8. 含有有效治疗量的权利要求 1, 4, 5 或 7 任一项中化合物和药学上可接受载体的药物组合物。

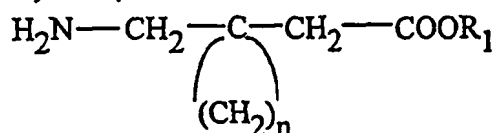
9. 权利要求 1, 4, 5 或 7 任一项中的化合物用于制备治疗癫痫症、晕厥发作、运动机能减退、颅病症、神经变性病症、抑郁、焦虑、恐慌、疼痛、神经病理学病症、睡眠障碍、过敏性肠综合症或胃损伤的药物的用途。

10. 权利要求 1, 4, 5 或 7 任一项的化合物用于制备治疗癫痫症、焦虑、恐慌、疼痛、睡眠障碍、过敏性肠综合症或胃损伤的药物的用途。

单和双取代的 3-丙基- $\gamma$ -氨基丁酸

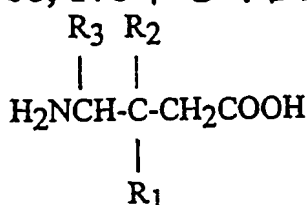
## 发明背景

在美国专利号 4,024,175 及其分案美国专利号中已知下式的化合物:



其中,  $R^1$  为氢或低级烷基而  $n$  为 4、5 或 6。其用途公开如下: 对氨基硫脲诱发的痛性痉挛的预防作用; 对卡地阿唑痛性痉挛的预防作用; 脑病、癫痫症晕厥发作、运动机能减退和颅的损伤; 和改善大脑功能。该化合物用于老年病患者。本文引用该专利作为参考。

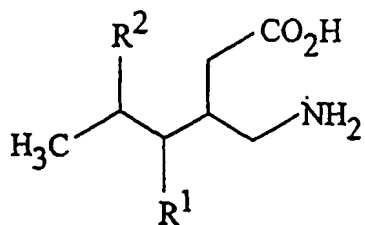
在美国专利号 5,563,175 和它的各分案中已知下式的化合物



或其药学上可接受的盐, 其中  $R_1$  为具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、苯基或具有 3-6 个碳原子的环烷基;  $R_2$  为氢或甲基; 而  $R_3$  为氢或羧基。据此引用这些专利作为参考。

## 发明概述

## 式 I 的化合物



I

或其药学上可接受的盐, 其中:

$R^1$  为氢、1-6 个碳原子的直链或支链烷基或苯基;

$R^2$  为 1-8 个碳原子的直链或支链烷基、2-8 个碳原子的直链或支链

链烯基、3-7个碳原子的环烷基、1-6个碳原子的烷基、-烷基环烷基、-烷基烷氧基、-烷基OH、-烷基苯基、-烷基苯氧基、-苯基或取代的苯基；和

当R<sup>2</sup>为甲基时，R<sup>1</sup>为1-6个碳原子的直链或支链烷基或苯基。

在优选的式I的化合物中，R<sup>1</sup>为氢而R<sup>2</sup>为烷基。

在其它优选的式I的化合物中，R<sup>1</sup>为甲基而R<sup>2</sup>为烷基。

在其它优选的式I的化合物中，R<sup>1</sup>为甲基而R<sup>2</sup>为甲基或乙基。

特别优选的化合物选自：

3-氨基甲基-5-甲基-庚酸；

3-氨基甲基-5-甲基-辛酸；

3-氨基甲基-5-甲基-壬酸；

3-氨基甲基-5-甲基-癸酸；

3-氨基甲基-5-甲基-十一酸；

3-氨基甲基-5-甲基-月桂酸；

3-氨基甲基-5-甲基-十三酸；

3-氨基甲基-5-环丙基-己酸； 3-氨基甲基-5-环丁基-己酸；

3-氨基甲基-5-环戊基-己酸； 3-氨基甲基-5-环己基-己酸；

3-氨基甲基-5-三氟甲基-己酸；

3-氨基甲基-5-苯基-己酸；

3-氨基甲基-5- (2-氯苯基)-己酸；

3-氨基甲基-5- (3-氯苯基)-己酸；

3-氨基甲基-5- (4-氯苯基)-己酸；

3-氨基甲基-5- (2-甲氧基苯基)-己酸；

3-氨基甲基-5- (3-甲氧基苯基)-己酸；

3-氨基甲基-5- (4-甲氧基苯基)-己酸； 和

3-氨基甲基-5- (苯基甲基)-己酸。

其它特别优选的化合物选自：

(3R, 4S)-3-氨基甲基-4, 5-二甲基-己酸；

3-氨基甲基-4, 5-二甲基-己酸；

(3R, 4S)-3-氨基甲基-4, 5-二甲基-己酸 MP；

(3S, 4S)-3-氨基甲基-4,5-二甲基-己酸;  
(3R, 4R)-3-氨基甲基-4,5-二甲基-己酸 MP;  
3-氨基甲基-4-异丙基-己酸;  
3-氨基甲基-4-异丙基-庚酸;  
3-氨基甲基-4-异丙基-辛酸;  
3-氨基甲基-4-异丙基-壬酸;  
3-氨基甲基-4-异丙基-癸酸; 和  
3-氨基甲基-4-苯基-5-甲基-己酸。

其它优选的化合物选自

(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲氧基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-乙氧基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-丙氧基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-异丙氧基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-叔丁氧基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-氟甲氧基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(2-氟-乙氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(3,3,3-三氟-丙氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-苯氧基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(4-氯-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(3-氯-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(2-氯-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(4-氟-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(3-氟-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(2-氟-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(3-甲氧基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(2-甲氧基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(4-硝基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(3-硝基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(2-硝基-苯氧基)-己酸;

- (3S, 5S)-3-氨基甲基-6-羟基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-甲氧基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-乙氧基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-丙氧基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-异丙氧基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-叔丁氧基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-氟甲氧基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(2-氟-乙氧基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(3,3,3-三氟-丙氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-苯氧基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(4-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(3-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(4-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(3-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(3-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(2-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(3-三氟甲基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(2-三氟甲基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(4-硝基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(3-硝基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(2-硝基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-苄氧基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-羟基-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-甲氧基-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-乙氧基-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-丙氧基-庚酸;

(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-异丙氧基-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-叔丁氧基-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-氟甲氧基-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(2-氟-乙氧基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(3, 3, 3-三氟-丙氧基)-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-苄氧基-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-苯氧基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(4-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(3-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(4-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(3-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(3-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(3-三氟甲基-苯氧基)-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(2-三氟甲基-苯氧基)-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(4-硝基-苯氧基)-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(3-硝基-苯氧基)-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(2-硝基-苯氧基)-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-苯基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(4-氟-苯基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(3-氟-苯基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(2-氟-苯基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(3-甲氧基-苯基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(4-氟-苯基)-5-甲基-己酸;

(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(3-氟-苯基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(2-氟-苯基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-7-苯基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-(4-氟-苯基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-(3-氟-苯基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-(2-氟-苯基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-(3-甲氧基-苯基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-(4-氟-苯基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-(3-氟-苯基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-(2-氟-苯基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛-7-烯酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-壬-8-烯酸;  
(E)-(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-辛-6-烯酸;  
(Z)-(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-辛-6-烯酸;  
(Z)-(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-壬-6-烯酸;  
(E)-(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-壬-6-烯酸;  
(E)-(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-壬-7-烯酸;  
(Z)-(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-壬-7-烯酸;  
(Z)-(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-癸-7-烯酸;  
(E)-(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-十一碳-7-烯酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5,6,6-三甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5,6-二甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-环丙基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-环丁基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-环戊基-己酸;和  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-环己基-己酸。

进一步的其它更为优选的化合物为:

(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸;

(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-壬酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-癸酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-十一酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-月桂酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5, 9-二甲基-癸酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5, 7-二甲基-辛酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5, 8-二甲基-壬酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-6-环丙基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-6-环丁基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-6-环戊基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-6-环己基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-环丙基-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-环丁基-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-环戊基-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-环己基-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-8-环丙基-5-甲基-辛酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-8-环丁基-5-甲基-辛酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-8-环戊基-5-甲基-辛酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-8-环己基-5-甲基-辛酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-氟-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-氟-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-8-氟-5-甲基-辛酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-9-氟-5-甲基-壬酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7, 7, 7-三氟-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-8, 8, 8-三氟-5-甲基-辛酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-8-苯基-辛酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-苯基-己酸; 和  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-7-苯基-庚酸.

本发明还为包括治疗有效量的一或多种式 I 的化合物和药学可接受

的载体的药物组合物。

本发明化合物用于治疗癫痫症、晕厥发作、运动机能减退、颅病症、神经变性病症、抑郁、焦虑、恐慌、疼痛、神经病理学病症、关节炎、睡眠障碍、过敏性肠综合症(IBS)和胃损伤。

### 发明详述

本发明的化合物为以上式 I 所示的单和双取代的 3-丙基 $\gamma$ -氨基丁酸。术语如以下所述或者它们出现在说明书中。

术语烷基或链烯基为具有 1-8 个碳原子的直链或支链，包括但不限于甲基、乙基、丙基、正丙基、异丙基、丁基、2-丁基、叔丁基和辛基。烷基可以是未被取代的或被 1-3 个氟原子取代。优选的基团为甲基和乙基。

环烷基为具有 3-7 个碳原子的环基。

苄基和苯基可以未被取代的或被 1-3 个各自独立地选自卤素，特别是氟、烷氧基、烷基和氨基的基团取代。

卤素包括氟、氯、溴和碘。

烷氧基为如以上关于烷基所述。

由于氨基酸为两性，因此当 R 为氢时，药理学相容盐可以是适当的无机或有机酸如盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、草酸、乳酸、柠檬酸、苹果酸、水杨酸、丙二酸、马来酸、琥珀酸和抗坏血酸的盐。碱金属或碱土金属如钠、钾、镁或钙的盐的形成起始于对应的氢氧化物或碳酸盐。还可以用四甲基铵离子制备季铵离子盐。

化合物 I-VIII 的前体药物包括在本发明的范围内。氨基酰基-乙醇酸和-乳酸酯为已知的氨基酸前体药物(Wermuth C. G., 化学和工业 (Chemistry and Industry), 1980: 433-435)。可以通过已知的方法将氨基酸的羧基酯化。前体药物和软药物在现有技术中是已知的(Palomino E., 未来的药物 (Drugs of the Future), 1990; 15 (4): 361368)。据些引用上两篇引文作为参考。

口服药物的有效性取决于药物有效地转运穿过粘膜上皮和其在肠肝循环中的稳定性。在肠道外给药有效但口服效果较低或被认为血浆半衰期太短的药物可以被化学修饰成前体药物的形式。

前体药物是已被化学修饰的药物，它在作用部位可能无生物活性，但可以被一或多种酶或者其他体过过程降解或修饰成母生物活性形式。

这种化学修饰的药物或前体药物应该具有与其母形式不同的药代动力学曲线，从而使其更易于吸收通过粘膜上皮，更好地形成盐和/溶解，改进系统稳定性(例如增大血浆半衰期)。这些化学修饰可以是：

1) 可被酯酶或脂肪酶分解的酯或酰胺衍生物。对于酯衍生物，可通过已知方法从该药物分子的羧酸部分得到酯。对于酰胺衍生物，可通过已知方法从该药物分子的羧酸部分和胺部分得到酰胺。

2) 可被特异性或非特异性蛋白酶识别的肽。肽可以通过已知方法与药物分子的胺或羧酸部分形成酰胺键而结合到药物分子上。

3) 通过膜选择前体药物形式或修饰的前体药物形式而在作用部位蓄积的衍生物。

4) 1-3 的任意组合。

目前的动物实验研究已表明通过制备“软”季盐可以增加某些药物的口服吸收度。将季盐称为“软”季盐是因为它与常规的季盐如  $R-N^+(CH_3)_3$  不同，可以在水解时释放出活性药物。

与基本药物或其盐相比，“软”季盐具有有用的物理性质。其水溶性相比于其它盐如盐酸盐得到增大，但更为重要的是它们可以增大药物的肠吸收。增加吸收可能是因为“软”季盐具有表面活性剂性质并能与胆酸等形成微团和未离子化的离子对，从而能穿透肠上皮释放出活性母体药物。

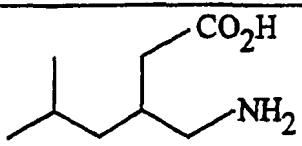
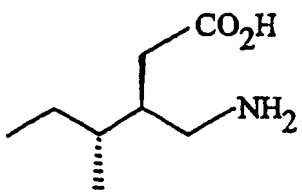
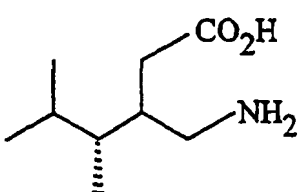
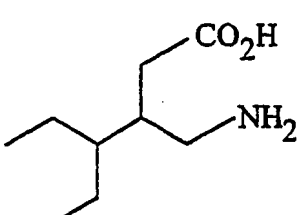
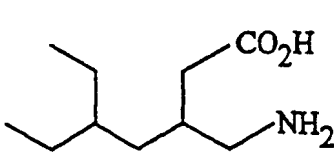
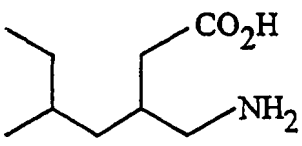
本发明的某些化合物可以未溶剂化形式和溶剂化形式包括水合形式存在。一般而言，包括水合形式的溶剂化形式等同于未溶剂化形式，并被认为包含在本发明的范围内。

本发明的化合物包括所有的对映异构体和差向异构体形式以及其适宜的混合物。例如，实施例 1 的化合物为所有四种可能立体异构体的混合物。实施例 6 的化合物为异构体的一种。在可以形成某种构型的这些化合物中，环己烷环碳中心的构型可以是 R 或 S。

采用来自猪脑组织的 [ $^3H$ ] 加巴喷丁和  $\alpha_2\delta$  亚基的放射配基结合测定

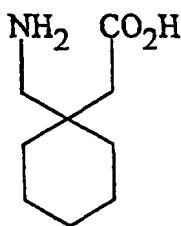
(Gee N. S., Brown J. P., Dissanayake V. U. K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G. N., "新的抗惊厥药, 加巴喷丁, 结合到钙通道的 $\alpha_2\delta$ 亚基," 生物化学杂志 (J. Biol. Chem.), 1996; 271: 5879-5776).

表1

结构	[ <sup>3</sup> H] GBP 结合 (IC <sub>50</sub> , nM)	抗惊厥剂 %保护	
		1 hr	2 hr
	0.218		100
	1.8	0	0
	0.04	80	100
	0.206	0	20
	在检测	0	20
	0.092	60	100

以上的表1显示了现有技术中以及本发明化合物对 $\alpha_2\delta$ 亚基的结合亲和力的比较。

比较本发明的化合物与 Neurontin<sup>®</sup>, 一种有效治疗诸如癫痫症等疾病的上市药物。Neurontin<sup>®</sup>为以下结构式的1-(氨基甲基)-环己烷乙酸。



在该测定中加巴喷丁 (Neurontin®) 约为 0.10-0.12 $\mu$ M。因此预期本发明化合物表现出与加巴喷丁相当或更好的药理学性质, 例如作为惊厥、焦虑和疼痛的药剂。

本发明涉及一模拟化合物作为神经变性病症药剂的医疗用途。这种神经变性病症如阿耳茨海默氏病、杭廷顿氏舞蹈病、帕金森氏病和肌萎缩性侧索硬化症。

本发明还涉及治疗称为急性脑损伤的神经变性病症。它们包括但不限于: 中风、头外伤和窒息。

中风指小脑血管疾病, 还指小脑血管事故 (CVA), 包括急性血栓栓塞中风。中风包括病灶和普遍局部缺血。还包括瞬间小脑局部缺血发作和其它伴有小脑局部缺血的小脑血管问题。接受特定的颈动脉内膜切除术或其它脑血管或一般血管外科操作, 或者包括小脑血管造影术等的诊断血管步骤的患者。

其它的事故为头外伤、脊柱和索外伤, 或者由于一般性缺氧损伤、低氧症、低血糖、低血压和类似的在关节复位、超融合术和低氧症的过程中可见的损伤。

本发明可用于一定范围的事故, 例如在心脏旁路外科手术过程中, 在颅内出血事故中, 在产期窒息中, 在心脏停止和癫痫持续状态中。

疼痛指急性和慢性疼痛。

急性疼痛通常短期存在并与交感神经系统的机能亢进有关。实例为术后疼痛和异常性疼痛。

通常将慢性疼痛定义为持续 3-6 个月的疼痛, 它包括体因性疼痛和精神性疼痛。其它的疼痛为感受损伤。

其它的疼痛为由损伤或外周感觉神经感染而导致的。它包括但不限于外周神经外伤疼痛、疱疹病毒感染、糖尿病、灼痛、帕尼扎氏丛抽出术、神经瘤、截肢和结节性脉管炎。神经病性疼痛还由慢性酒精中毒引起的神经损伤、人类免疫缺陷病毒感染、甲状腺功能减退、尿毒症或维生素缺乏导致。神经病疼痛包括但不限于由于外伤引起的疼痛，如糖尿病疼痛。

精神性疼痛的出现没有器官来源，如下背疼痛、非典型表面疼痛和慢性头痛。

其它类型的疼痛为：炎性疼痛、骨关节炎疼痛、三叉神经痛、癌痛、糖尿病性神经病、不安腿综合症、急性疱疹和带状疱疹神经痛、灼痛、臂丛抽出术、枕骨神经痛、痛风、幻肢、烧伤和其它形式的神经痛、神经病性和自发性疼痛综合症。

熟练的内科医生能够测定受试者易感或有危险的中风和中风疼痛的确切情况，以通过本发明方法进行给药。

本发明化合物还预期用于治疗抑郁。抑郁可以是与个人损失有关的压力继发的器官疾病的结果，或者自发性发生。某些形式的抑郁存在家族事件的趋势表明至少某些形式的抑郁的机械原因。抑郁的诊断主要通过量化患者心情的变化。一般通过内科医师进行心情评估或通过神经心理学医生采用验证的评价量度如 Hamilton 抑郁评价量度 (Hamilton Rating Scale) 或 Brief 精神病学评价量度 (Brief Psychiatric Rating Scale) 来量化。已提出其它多种量度以量化和测定抑郁患者心情变化的程度，如失眠症、精神难以集中、缺乏活力、没劲和罪过的感觉。在 1994 年由美国精神病学协会 (the American Psychiatric Association) 出版的被指定为 DSM-IV-R 手册的《精神异常诊断和统计手册》 (the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (第四版) 中收集了抑郁的诊断和所有精神病学诊断标准。

GABA 为中枢神经系统的抑制性神经递质。在一般的抑制作用的含义中，似乎可能 GABA-模拟物可能降低或抑制小脑功能并可能因而减缓机能和减少心境，其导致抑郁。

本发明的化合物可以通过增加突触接点的新生 GABA 而产生抗惊厥

作用。如果加巴喷丁的确增加突触接点的 GABA 的水平或 GABA 的效力，则可以将它归为 GABA-模拟物并可能降低或抑制小脑功能，因而可能减缓机能并减少心情，其导致抑郁。

与目前 GABA 活性的主流观点不同，GABA 激动剂或 GABA-模拟物可能恰恰以相反的方式通过提高心境而是抗抑郁剂的事实已成为一个新概念。

通过标准的药理学方法证明本发明化合物还预期用于治疗焦虑和恐慌。

本发明的化合物还预期用于治疗睡眠障碍。睡眠障碍是影响入睡和沉睡能力的障碍，它极大地影响了睡眠或导致与睡眠有关的异常行为。这些异常包括如失眠症、与药物有关的失眠、睡眠过度、嗜眠发作、睡眠呼吸暂停综合症和深眠状态。

本发明的化合物还用于治疗关节炎。

### 生物学活性

表 2

实施例	[ <sup>3</sup> H]Gbp 结合 (IC <sub>50</sub> , μM)	抗焦虑活性* % Preg. 活性	抗惊厥 % 保护*	
			1h	2h
Pregabalin	0.218	100		100
(3S, 4R) 3-氨基甲基-4, 5-二甲基-己酸	2.2	12	20	20
(3R, 4S) 3-氨基甲基-4, 5-二甲基-己酸	1.7	58	20	0
(3R, 4R) 3-氨基甲基-4, 5-二甲基-己酸	0.022	204	100	100
3-氨基甲基-5-甲基庚酸	0.092	79	60	100
3-氨基甲基-5-甲基辛酸	0.019	NT	40	100
3-氨基甲基-5-甲基癸酸	0.150	NT	0	0
3-氨基甲基-5-甲基壬酸	0.178	NT	40	80
3-氨基甲基-5-甲基十一酸	0.163	NT		NT
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸	在测试	在测试	80	100

表 2(续)

实施例	[ <sup>3</sup> H]Gbp 结合 (IC <sub>50</sub> , μM)	抗焦虑活性* % Preg. 活性	抗惊厥 % 保护*	
			1h	2h
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸盐酸盐	0.012	160	100	100
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-壬酸盐	0.026	125.94	100	100
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-癸酸	0.0297	105.59	100	100
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸	在测试	在测试	0	0
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸	1.2	15.6	0	20
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-壬酸	在测试	在测试	0	0
3-氨基甲基-5-甲基-6-苯基己酸	9.08	NT	0	0
3-氨基甲基-5,7,7-三甲基-辛酸	>10	NT	NT	
(S)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸	0.0126	135.38	100	100
3-氨基甲基-5,7-二甲基-辛酸	0.359	NT	NT	

表 2(续)

实施例	[ <sup>3</sup> H]Gbp 结合 (IC <sub>50</sub> , μM)	抗焦虑活性* % Preg. 活性	抗惊厥 % 保护*	
			1h	2h
3-氨基甲基-6,6,6-三氟-5-甲基己酸	4.69	NT	0	0
3-氨基甲基-5-甲基-辛-7-烯酸	>10	NT	0	0
(S)-3-氨基甲基-6-甲氧基-5-甲基己酸	在测试	在测试	0	0
3-氨基甲基-4-异丙基-庚酸	0.671	NT	NT	
3-氨基甲基-4-异丙基-辛酸	5.4	NT	0	0
3-氨基甲基-4-异丙基-己酸	0.49	NT	0	0
3-氨基甲基-5-甲基-4-苯基己酸		NT	0	0
(S)-3-氨基甲基-6-氟-5-甲基己酸	0.605	NT	NT	
3-氨基甲基-5-环己基-己酸	7.3	NT	NT	

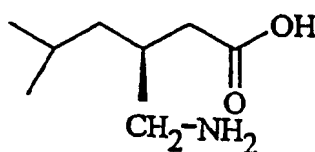
表 2(续)

实施例	[ <sup>3</sup> H]Gbp 结合 (IC <sub>50</sub> , μM)	抗焦虑活性* % Preg. 活性	抗惊厥 % 保护*	
			1h	2h
3-氨基甲基-5-环戊基-己酸	>10			
3-氨基甲基-5-苯基-己酸	10.1	NT	NT	
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基- 癸酸	在测试	在测试	0	20

\*剂量为 30mg/kg PO 化合物

NT 未测试。

如以上的表 2 所示, 本发明的化合物用作抗焦虑剂和抗惊厥剂。将它们与 pregabalin 比较, pregabalin 为以下式的异丁基γ-氨基丁酸或(S)-3-(氨基甲基)-5-甲基己酸。



## 材料和方法

### 角叉菜胶诱发的痛觉过敏

在鼠爪试验中, 采用测痛仪(analgesimeter) (Randall-Selitto method: Randall L. O. 和 Selitto J. J., "在炎性组织中沉淀止痛活性的方法," 国际药效学通讯 (Arch. Int. Pharmacodyn. ), 1957; 4: 409-419) 测定损伤压力阈值。在试验日前在该仪器上训练雄性 Sprague-Dawley 大鼠。慢慢地往各大鼠的后爪加压并测定损伤压力阈值为引起缩爪所需的压力(g)。采用 250 g 的截止点防止对爪的任何组织损伤。在试验日, 进行两至三次基线测定, 然后通过胸膜腔注射 100μl 20%角叉菜胶至右后爪而对动物给药。在角叉菜胶实现动物表现出痛觉过敏的 3 小时后再次测定损伤阈值。在角叉菜胶后用加巴喷丁(3-300 mg, s. c.)、吗啡(3 mg/kg, s. c.)或盐水对动物给药, 并在角叉菜胶后的 4、4.5 和 5 小时检查损伤阈值。

在以上角叉菜胶诱发的痛觉过敏模型中测试(R)-2-氮杂-螺[4.5]癸烷-4-羧酸盐。该化合物的口服剂量为 30mg/kg, 而在给药 1 小时后进后获得 53%的最大可能作用 (MPE) 百分率。在给药 2 小时后, 仅获得 4.6% MPE。

### 氨基脲诱发的强直性发作

通过皮下给予氨基脲 (750 mg/kg) 而诱发小鼠强直性发作。注意到前爪强直性拉伸的潜伏期。考虑对任何在氨基脲后 2 小时内不惊厥的小鼠是被保护的, 并得到最大潜伏期分值为 120 分钟。

### 动物

从 Interfauna (Huntingdon, UK) 获得雄性 Hooded Lister 大鼠 (200-250 g), 从 Bantin 和 Kingman (Hull, UK) 获得雄性 T0 小鼠 (20-25 g)。将两啮齿动物种分六组饲养。在将曼彻斯特大学药学院 (Manchester University Medical School) (Manchester, UK) 饲养的 10 只重量为 280-360g 的普通狨 (Callithrix Jacchus) 成对饲养。在 12-小时亮/暗循环(在 07.00 钟天亮)下饲养所有的动物并用水和随意喂养。

### 给药

在试验前 40 分钟以 1 mL/kg 的体积对大鼠和狨和 10ml/kg 对小鼠腹膜内 (IP) 或皮下 (SC) 给药。

### 小鼠亮/暗箱

该容器为顶部开口箱, 长 45cm, 宽 27cm, 高 27cm, 通过伸到壁上 20cm 的隔断将其分为一个小的 (2/5) 和 1 个大的 (3/5) 区域 (Costall B., 等人, "在暗和亮箱中研究小鼠: 确认为焦虑模型," 药理生化行为 (Pharmacol. Biochem. Behav.), 1989; 32: 777-785)。

在底部平面的隔断中心处有一个 7.5×7.5 cm 的开口。小隔室着黑色而大隔室着白色。用 60-W 钨灯泡迷照射该白隔室。实验室用红光照射。各小鼠的试验通过将其放置在白色区域的中间并使其暴露于新环境中 5 分钟。测定在照明侧所用时间(Kilfoil T., 等人, "抗焦虑和致焦虑药物对简单的小鼠焦虑模型中研究的活性的作用,"神经药理学 (Neuropharmacol.), 1989; 28: 901-905)。

### 大鼠高级 X-迷宫

按前述(Field, 等人, "测试焦虑的大鼠高级 X 迷宫的自动化,"Br. J. Pharmacol., 1991; 102 (Suppl.) : 304P) 已将标准高级 X-迷路 (Handley S. L., 等人, " $\alpha$ -肾上腺能受体激动剂和拮抗剂在“吓”引发的行为的迷宫 - 研究模型中的作用,"Naunyn-Schiedeberg's Arch. Pharmacol., 1984; 327: 1-5) 自动化。将动物置于 X-迷路的中间面对一个开口臂。为了测定抗焦虑效果, 在 5 分钟的试验期内测定进入和在开口臂的后半段上所用的时间 (Costall, 等人, "用高级 + 迷宫评价大鼠中的抗焦虑潜能,"Br. J. Pharmacol., 1989; 96 (Suppl.): 312p)。

### 猿人恐吓试验

在 2 分钟的试验期记录动物对恐吓刺激(人站在大约距猿笼 0.5m 远并瞪着猿眼)表现出的体态的总数。体态打分为眯瞪眼、尾姿、笼/栖所的气味标记、毛竖起、后退和背成弓状。在试验日在药物治疗之前和之后使每一动物接触恐吓刺激两次。采用单向方差分析分析两个得分之间的差异, 然后进行 Dunnett's t-检验。所有的药物治疗至少在第一次(对照)恐吓的 2 小时后以 SC 进行。每一化合物的预处理时间为 40 分钟。

### 大鼠冲突试验

在操作室内训练大鼠压杠杆以获得食物奖赏。时间表由交替的可变间期为 30 秒而信号为打开室内光线的不受惩罚的 4 分钟和固定比率为

5(与取食伴随的足颤)而信号为关闭室内光线的受惩罚的 3 分钟组成。将每只大鼠的足颤程度调节至与不受处罚的反应相比获得大约 80%-90%的反应抑制。在训练日大鼠接受盐水赋形剂。

### DBA2 小鼠抗惊厥效力模型

所有过程根据 Parke-Davis 动物应用委员会批准的协议下的实验动物的护理和应用 NIH 指南(NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)进行。从 Jackson 实验室, Bar Harbour, 缅因州获得雌性 3-4 周龄的 DBA/2 小鼠。将小鼠置于 4 平方英寸的悬挂在钢杆的丝网上, 然后立即进行抗惊厥试验。将平面缓慢反转 180 并观察小鼠 30 秒。将任何从丝网上掉下的小鼠记为运动失调(Coughenour L. L., McLean J. R., Parker R. B., "一种新型的快速测量小鼠损伤的运动功能的装置," Pharm. Biochem. Behav., 1977 ; 6 (3): 351-3)。将小鼠放置于在顶盖中间有一个高频扬声器(4cm 直径)的封闭丙烯酸塑料室内(高 21cm, 直径约 30 cm)。用声频信号发生器(Protek 型 B-810)产生持续的在 8 kHz 和 16kHz 之间每 10 毫秒振荡一次的正弦曲线音调。在刺激期间室底的平均声压水平(SPL)大约为 100 dB。将小鼠置于室内并使其适应数分钟。赋形剂治疗组的 DBA/2 小鼠对声音刺激(应用直至强直性拉伸发生或最多 60 秒)的反应具有特征性的惊厥发作顺序, 它由猛烈地奔跑、随后的慢性惊厥发作, 接着的强直性拉伸和最后的呼吸停止和 80%或更多的小鼠死亡组成。在赋形剂治疗小鼠中, 惊厥发作到呼吸停止的整个顺序持续大约 15-20 秒。记录药物治疗和赋形剂治疗小鼠的所有惊厥发作期的发生, 强直性惊厥发作的发生用于通过机率单位分析计算抗惊厥 ED<sub>50</sub> 值(Litchfield J. T., Wilcoxon F. "评价剂量 - 效应实验的简单方法," J. Pharmacol., 1949; 96: 99-113)。在每个剂量点仅用小鼠试验一次。测试 DBA/2 小鼠(n=5-10 每剂量)组在口部给药后小时(先前测定的最大效果时间)的声致惊厥发作反应。将该研究中的所有药物溶于蒸馏水中并通过口管饲法以 10 mL

体积/kg 体重给药。不溶的药物将悬浮在 1% 羧甲基纤维素。剂量表示为活性药物部分的重量。

本发明化合物还预期用于治疗疼痛和恐惧症(Am. J. Pain Manag, 1995; 5: 7-9)。

本发明化合物还预期用于治疗躁狂综合症、急性或慢性、单向上部(single upside)或复发性抑郁。它们还预期用于治疗和/或预防双相性精神障碍(美国专利号 5, 510, 381)。

本发明化合物还预期用于睡眠障碍。其评价如在药物研发(Drug Dev Res) 1988; 14: 151-159 中所述。

可以制得本发明化合物并以宽泛的各种口服或肠道外剂型给药。因此本发明化合物可以通过注射即静脉内、肌内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内给药。而且, 本发明化合物可以通过吸入例如鼻内给药。此外, 本发明化合物可以经眼给药。对本领域技术人员来说显然以下的剂型可以包括作为活性成分的式 I 的化合物或对应的式 I 化合物的药学上可接受的盐。

为了由本发明化合物制备药物组合物, 药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括散剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散的颗粒。固体载体可以是一或多种还可用作稀释剂、调味剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或成囊材料的物质。

在散剂中, 该载体为细分的与细分的活性成分混合的固体。

在片剂中, 活性成分以适当的比例与具有必要粘合性质的载体混合并被压制成预期的形状和大小。

散剂和片剂优选含有 5 或 10 到约 70 百分比的活性化合物。适宜的载体为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可油等等。术语“制剂”意指包括活性化合物和作为提供胶囊的载体的成囊材料的制剂, 其中该具有或不具有其它载体的活性成分被载体包围, 而该载体因此与它相关。类似地包括扁囊剂和锭剂。片剂、散剂、胶囊、丸剂、扁囊剂

和锭剂可以用作适于口服的剂型。

为了制备栓剂，首先将低熔点蜡如脂肪酸甘油酯或可可油的混合物溶解并通过搅拌将活性成分均匀地分散于其中。然后将溶解的均匀混合物倾入适宜大小的模具中，使其冷却并借此凝固。

液体形式的制剂包括溶液、悬浮液和乳剂如水或水丙二醇溶液。对于肠道外注射液体制剂，可以在含水聚乙二醇溶液中制备。

适于口用的水溶液的制备可以通过将活性成分溶于水，并加入期望的适宜着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂。

适于口用的含水悬液的制备可以通过采用粘性材料如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其它已知助悬剂将细分的活性成分分散在水中。

还包括固体形式的制剂，设计使其在使用前立即转化成液体形式的口服制剂。这种液体形式包括溶液、悬浮液和乳剂。除了该活性成分，这些制剂可以包含着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人工和天然甜料、分散剂、增稠剂、稳定剂等等。

药学制剂优选单元剂型。在这些剂型中，将该制剂再分成含有适量的该活性成分的单元剂量。该单元剂型可以是包装制剂，该包装含有分散量的制剂如小包装的片剂、胶囊和装入小瓶或安瓿的散剂。而且，该单元剂型本身可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂，或者它可以是适量的这些包装形式的任一种。

单元剂量制剂中活性成分的数量可以根据特定的应用和活性成分的效力而在 0.1mg-1g 内变化或调节。在医药应用中，这种药物可以每天给药三次，如作为 100 或 300mg 的胶囊。如果需要，该组合物还可以含有其它相容的治疗剂。

在治疗应用中，在本发明药学方法中所用的该化合物的最初给药剂量约为每日 0.01mg-100mg/kg。优选日剂量范围约为 0.01 mg-100 mg/kg。但是该剂量的变化取决于患者的需要、治疗病症的严重性和所使用的化合物。为特定病症确定适宜剂量在本领域技术范围内。一般来说，最初用比化合物的最佳剂量小的较小剂量治疗。然后通过少量增加

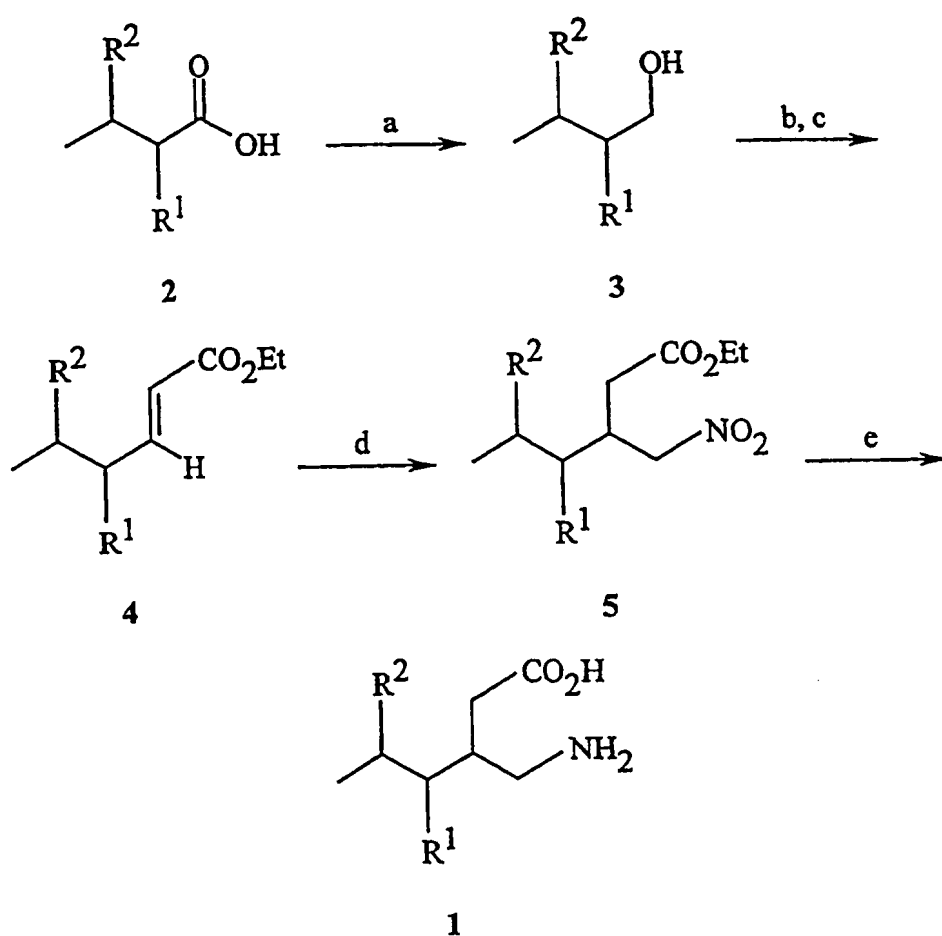
而增大剂量直至获得该情况下的最佳效果。为方便起见，如果需要可以将总日剂量分开并在当天分部分给药。

以下的实施例例举了本发明，但它们不是意图限定范围。

### 一般合成方案

#### 一般性描述

#### 方法 1



a)  $\text{LiAlH}_4$ ;

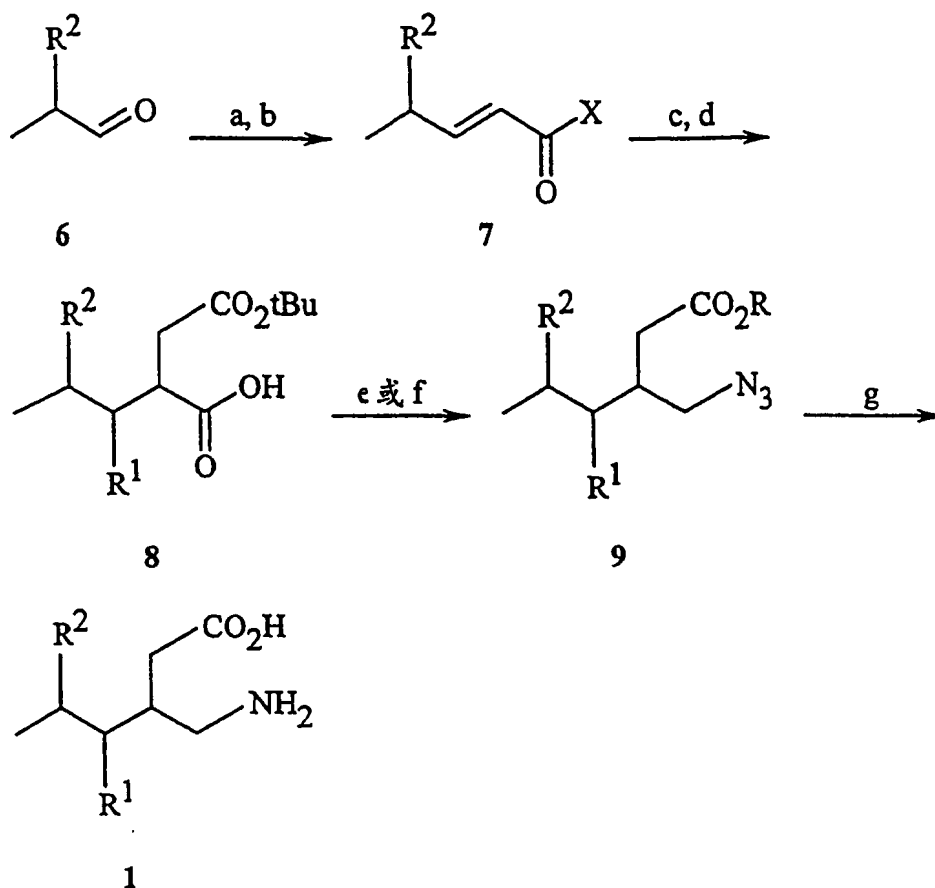
b) 重铬酸吡啶鎓;

c) 膦酰基乙酸三乙酯,  $\text{NaH}$ ;

d) 硝基甲烷 DBU;

e) i.  $\text{H}_2\text{Pd/C}$ ; ii.  $\text{HCl}$ ; iii 离子交换色谱法。

### 方法 2



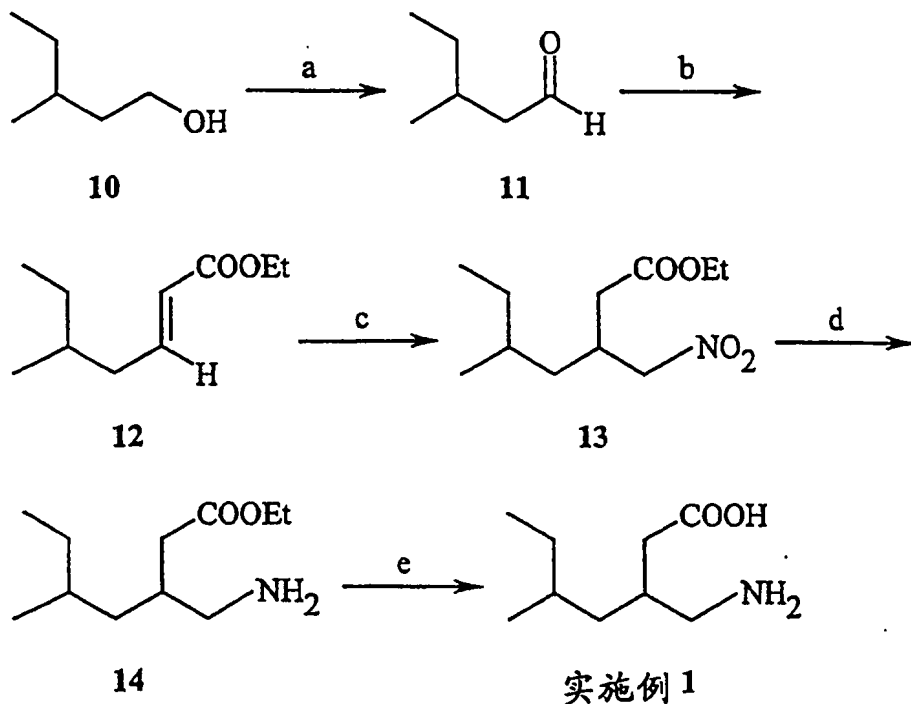
X=OEt 或手性噁唑烷辅剂。

- a) 膦酰基乙酸三乙酯,  $\text{NaH}$ ;  
 b) i.  $\text{NaOH}$ , ii. 新戊酰氯,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{XH}$ ;  
 c)  $\text{R}^1\text{MgBr}$ ,  $\text{CuBr}_2$  DMS;  
 d)  $\text{NaHMDS}$ ,  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$ ;  
 e)  $\text{R}=\text{tBu}$  i.  $\text{LiOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; ii.  $\text{BH}_3$ , iii.  $\text{TsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , iv.  $\text{NaN}_3$ ,  
 DMSO;  
 f)  $\text{R}=\text{Et}$  i.  $\text{LiOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; ii.  $\text{BH}_3$ , iii.  $\text{PTSA}$ ,  $\text{THF}$ ; iv  $\text{HBr}$   $\text{EtOH}$ ,  
 v.  $\text{NaN}_3$  DMSO;

g) i.  $\text{H}_2\text{Pd/C}$ ; ii.  $\text{HCl}$ , iii. 离子交换色谱法。

### 具体实施例

#### 合成实施例 1: 3-氨基甲基-5-甲基-庚酸



a)  $\text{PDC}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;

b)  $\text{NaH}$ , 膦酰基乙酸三乙酯;

c)  $\text{DBU}$ ,  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ;

d)  $\text{H}_2$ , 10%  $\text{Pd/C}$ ;

e) 6N  $\text{HCl}$ , 回流, 离子交换树脂 ( $\text{Dowex 50WX8}$ , 强酸性)。

#### 3-甲基-1-戊醛 11

将 3-甲基-1-戊醇 10 (15 g, 146.79 mmol) 加到搅拌的处在 500ml 二氯甲烷中的重铬酸吡啶鎓 (112.17 g, 298.1 mmol)。搅拌 2.5 小时, 然后 400ml 的醚, 并继续搅拌另外 5 分钟。将混合物中的滤液浓缩至小体积并将其应用于 Florisil 柱。用石油醚洗脱该化合物, 进一步用在石油醚中的 10% 的醚作为洗脱剂在硅胶柱上色谱分析得到 11 (6.5 g, 44%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.72, (d,  $-\text{CHO}$ ), 2.38 (dd, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 2.19 (dd, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 1.95 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{H}_5(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2-$ ), 1.4-1.0 (m), 0.9-0.8 (m).

### 5-甲基-2-庚烯酸乙酯 12

用己烷洗涤氢氧化钠 (60% 分散, 2.4 g, 65 mmol) 并将其悬浮在 60 mL 二甲氧基乙烷中。在冰水浴上冷却, 同时缓慢加入磷酰基乙酸三乙酯, 计时 5 分钟。0℃ 下搅拌反应物 15 分钟并加入 20ml 处在二甲氧基乙烷中的 3-甲基-1-戊醛 11 (6.5 g, 65 mmol) 溶液。回流过夜后, 将其浓缩, 加入水和己烷, 分离有机相, 并弃去含水部分。用盐水洗涤两次并在硫酸镁上干燥。蒸发溶剂得到 12 (6.75 g, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.89 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOEt}$ ), 5.77 (d, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOEt}$ ), 4.16 (q, 2H,  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.15 和 1.98 (各 1H 和一个多重峰;  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOEt}$ ), 1.48 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{H}_5(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2$ ), 1.30-1.10 (m), 和 0.83.

### 5-甲基-3-硝基甲基庚酸乙酯 13

室温下将处在 80ml 乙腈中的 5-甲基-2-庚酸乙酯 12 (6.75 g, 39.70 mmol)、DBU (6.0 g, 39.7 mmol)、硝基甲烷 (21.97 g, 359.9 mmol) 于氮气氛下搅拌过夜。将混合物浓缩成油。用 1N 的 HCl、盐水洗涤在醚中的油溶液并干燥。将其蒸发得到轻油, 在硅胶上色谱分析, 用在石油醚中的 5%-10% 醚洗脱得到 13 (3.6 g, 42%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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-氨基甲基-5-甲基-庚酸 (实施例 1)

在乙醇中在 20% Pd/C 的存在下将 5-甲基-3-硝基甲基庚酸乙酯 13 (3.6 g) 氢化, 并蒸发得到 14。加入六份 30ml 常规盐酸并回流过夜。减压蒸发溶剂, 将残留物与甲苯共沸。将含水残留物溶液用于已被 HPLC 等级水洗至中性 PH 的 Dowex 50WX 8-100 离子交换树脂。用水洗脱柱直到洗脱剂为中性 PH, 然后用 0.5N 的  $\text{NH}_4\text{OH}$  溶液洗脱得到含有 3-氨

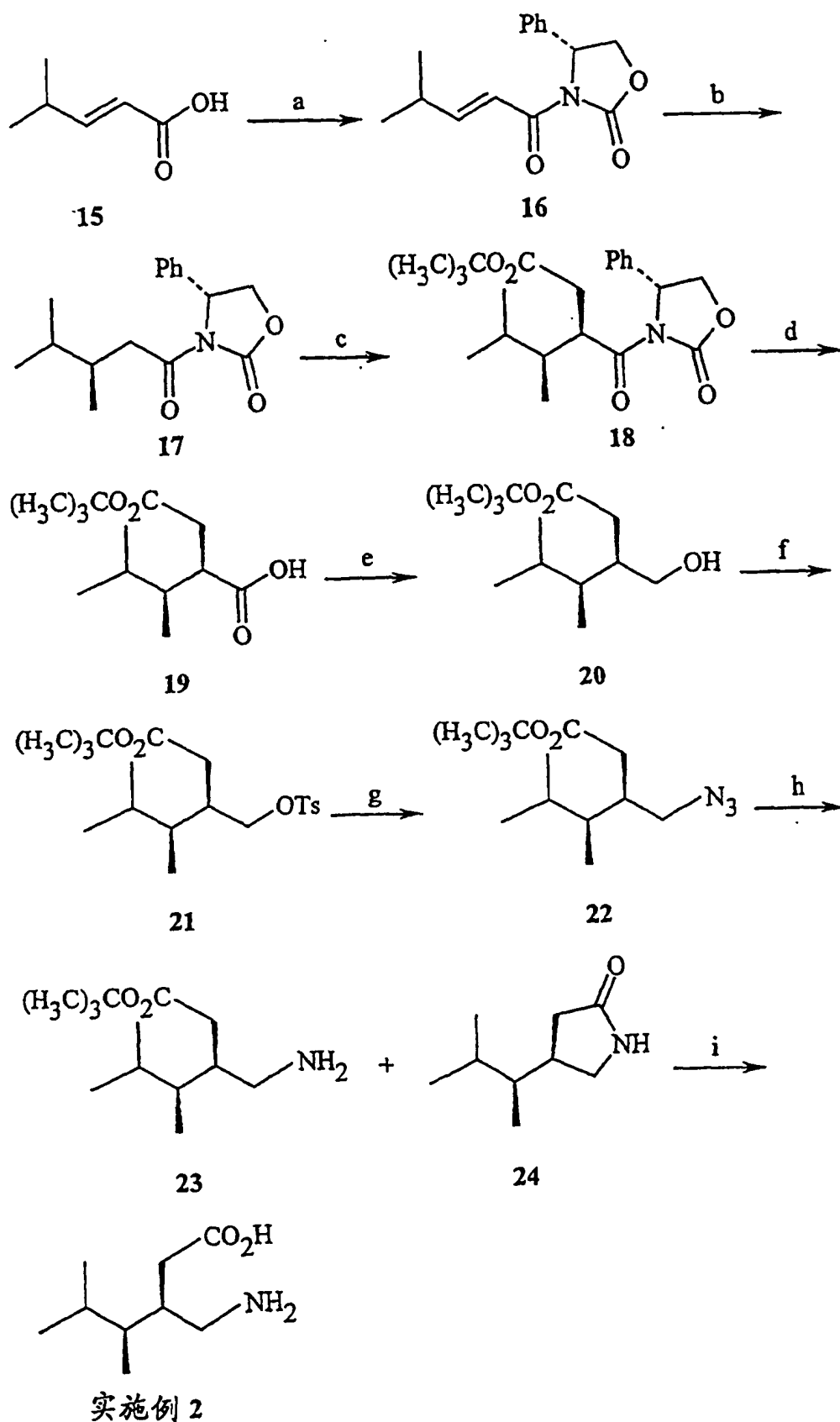
基甲基-5-甲基-庚酸的部分。合并这些部分并进一步在  $C_{18}$  柱上色谱分析。用在甲醇中的 40% 的水洗脱该化合物并从甲醇-醚中结晶得到 630 mg 的实施例 1。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $2\text{CH}_3$ ). MS 发现在 (M+1) 174 处的分子离子, 在 156、139 和 102 处的其它离子, 分析计算  $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2$ : C, 62.39; H 11.05; N 8.08. 实测 C, 62.00; H, 10.83; N, 7.98.

可以类似的方法制备以下的实施例。

- 3-氨基甲基-5-甲基-庚酸;
- 3-氨基甲基-5-甲基-辛酸;
- 3-氨基甲基-5-甲基-壬酸;
- 3-氨基甲基-5-甲基-癸酸;
- 3-氨基甲基-5-甲基-十一酸;
- 3-氨基甲基-5-甲基-月桂酸;
- 3-氨基甲基-5-甲基-十三酸;
- 3-氨基甲基-5-环丙基-己酸;
- 3-氨基甲基-5-环丁基-己酸;
- 3-氨基甲基-5-环戊基-己酸;
- 3-氨基甲基-5-环己基-己酸;
- 3-氨基甲基-5-三氟甲基-己酸;
- 3-氨基甲基-5-苯基-己酸;
- 3-氨基甲基-5- (2-氯苯基)-己酸;
- 3-氨基甲基-5- (3-氯苯基)-己酸;
- 3-氨基甲基-5- (4-氯苯基)-己酸;
- 3-氨基甲基-5- (2-甲氧基苯基)-己酸;
- 3-氨基甲基-5- (3-甲氧基苯基)-己酸;
- 3-氨基甲基-5- (4-甲氧基苯基)-己酸; 和
- 3-氨基甲基-5- (苯基甲基)-己酸.

## 合成实施例 2: (3R, 4S) 3-氨基甲基-4,5-二甲基-己酸



## 反应剂和条件:

- a) (R)-(-)-4-苯基-2-噁唑烷酮,  $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{LiCl}$ , THF, -20 到 23℃;
- b)  $\text{MeMgCl}$ ,  $\text{CuBrSMe}_2$ , THF, -35 C;
- c)  $\text{NaHMDS}$ ,  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$ , THF, -78℃ 到 -40℃;
- d)  $\text{LiOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , THF,  $\text{H}_2\text{O}$ , 25 C;
- e)  $\text{BH}_3\text{SMe}_2$ , THF, 0 到 25℃;
- f)  $\text{pTsCl}$ , 吡啶, 25 C;
- g)  $\text{NaN}_3$ , DMSO, 60 C;
- h) 阮内镍,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}_2$ ; i) 3M  $\text{HCl}$ , 回流, 离子交换树脂 (Dowex 50WX8, 强酸性).

## [R- (E)] 3- (4-甲基-戊-2-烯酰)-4-苯基-噁唑烷-2-酮 16

-20℃下将三甲基乙酰氯化物 (7.8 g, 0.065 mol) 加到酸 14 (6.9 g, 0.06 mol) 和在 THF (200 mL) 中的三乙胺 (18 g, 0.187 mol)。1 小时后, 加入氯化锂 (2.35 g, 0.55 mol) 和 (R)-(-)-4-苯基-2-噁唑烷酮 (8.15 g, 0.05 mol) 并将稠悬浮液加热至室温。20 小时后, 将悬浮液过滤并将滤液浓缩。从己烷/乙酸乙酯 (5:1) 中重结晶所得的固体而得到噁唑烷酮 16, 它是一种白色固体 (8.83 g, 68%)。 $^1\text{H NMR}$

( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (m, 5H), 7.18 (dd, 1H,  $J=15.4$  和 1.2 Hz), 7.02 (dd, 1H,  $J=15.4$  和 6.8 Hz), 5.45 (dd, 1H,  $J=8.8$  和 3.9 Hz), 4.68 (t, 1H,  $J=8.8$  Hz), 4.22 (dd, 1H,  $J=8.8$  和 3.9 Hz), 2.50 (m, 1H), 1.04 (d, 1H,  $J=1.4$  Hz), 1.02 (d, 1H,  $J=1.4$  Hz). MS,  $m/z$  (相对强度): 260 [ $\text{M}+\text{H}$ , 100%].

## (3R, 3R\*) 3- (3, 4-二甲基-戊酰)-4-苯基-噁唑烷-2-酮 17

-20℃下往在 THF (45 mL) 中的溴化铜(I)-二甲基硫化物配合物加入氯化甲基镁 (为在 THF 中的 3M 溶液)。20 分钟后, 在 10 分钟内滴加入在 THF (20 mL) 中的噁唑烷酮 16 (3.69 g, 0.014 mol)。2.5

小时后，加入饱和氯化铵水溶液将反应猝灭。分离所得到的两层并用醚提取含水相。用 1M 盐酸洗涤合并的有机相，然后用含水氢氧化铵洗涤。将有机相干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并浓缩得到噁唑烷酮 17，为白色固体 (3.39 g, 88%)。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

7.30 (m, 1H), 5.40 (dd, 1H,  $J = 8.8$  和  $3.7$  Hz), 4.63 (t, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 4.21 (dd, 1H,  $J = 8.8$  和  $3.7$  Hz), 2.85 (dd, 1H,  $J = 16.1$  和  $5.6$  Hz), 2.8 (dd, 1H,  $J = 16.1$  和  $8.5$  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,  $m/z$  (相对强度): 276 [ $\text{M}+\text{H}$ , 100%].

[3R-(3R\*(R\*), 4S\*)]-4,5-二甲基-3-(2-氧代-4-苯基-噁唑烷-3-羰基)-己酸叔丁酯 18

-78 $^{\circ}\text{C}$  下将双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠 (14.4 mL, 0.014 mol, 在 THF 中的 1 M 溶液) 加到在 THF (35 mL) 中的噁唑烷酮 17 (3.37 g, 0.012 mol) 溶液。35 分钟后，加入溴乙酸叔丁酯 (3.5 g, 0.018 mol) 并立即将溶液加热到 -40 $^{\circ}\text{C}$ 。3 小时后，加入饱和氯化铵水溶液猝灭反应。分离所得的两层并和醚提取含水相。将合并的有机相干燥并浓缩。快速色谱法 (9:1-5:1 己烷/乙酸乙酯梯度) 得到酯 18 (3.81 g, 82%)，为白色固体。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (m,

5H), 5.37 (dd, 1H,  $J = 8.4$  和  $3.1$  Hz), 4.67 (t, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 4.41 (dt, 1H,  $J = 12.0$  和  $3.5$  Hz), 4.25 (dd, 1H,  $J = 8.68$  和  $3.1$  Hz), 2.65 (dd, 1H,  $J = 16.9$  和  $12.0$  Hz), 2.25 (dd, 1H,  $J = 16.9$  和  $3.5$  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,  $m/z$  (相对强度): 429 [ $\text{M}-\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$ , 100%], 388 [ $\text{M}-\text{H}$ , 20%].

(3R, 4S)-2-(1,2-二甲基-丙基)-琥珀酸 4-叔丁酯 19

向在 THF (54 mL)/水 (15 mL) 中的噁唑烷酮 18 (3.62 g, 9.3 mmol) 加入预混合的氢氧化锂溶液 (20 mL 0.8 M 水溶液, 0.016 mol)/ $\text{H}_2\text{O}_2$

(5.76 mL 30% 水溶液)。7 小时后，用水稀释该溶液并加入重亚硫酸钠 (~10 g)。进一步搅拌 0.5 小时，然后分离两层并用醚提取含水相。然后用 1 M 盐酸使有机相呈酸性 (pH 2) 并用醚提取。将合并的有机相干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并浓缩。快速色谱法 (5: 1 己烷/乙酸乙酯) 得到酸 19 (2.1 g, 95%)，为无色油。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.0 (m, 1H), 2.55 (dd, 1H,  $J=16.6$  和  $11.2$  Hz), 2.27 (dd, 1H,  $J=16.6$  和  $3.4$  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,  $m/z$  ( 相对强度 ): 243 [M-H, 100%].

#### (3R, 4S)-3-羟基甲基-4, 5-二甲基-己酸叔丁酯 20

0℃下将硼烷-甲基硫化物配合物 (16 mL, 0.032 mol 在 THF 中的 2 M 溶液) 加到在 THF (20 mL) 中的酸 19 (1.96 g, 8 mmol) 的搅拌溶液中。20 小时后，加入甲醇直至泡腾中止并浓缩溶液。快速色谱法 (5: 1 己烷/乙酸乙酯梯度) 得到醇 20 (1.29 g, 70%)，为无色油。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $m/z$  ( 相对强度 ): 175 [M-tBu, 100%].

#### (3R, 4S)-4, 5-二甲基-3- (甲苯-4-磺酰氧基甲基)-己酸叔丁酯 21

0℃下将对甲苯磺酰氯 (847 mg, 4.4 mmol) 加到搅拌的处在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) 中的醇 6 (850 mg, 3.7 mmol)、DMAP (10 mg, 0.08 mmol) 和三乙胺 (1.23 mL, 8.88 mmol) 溶液，将该溶液加热至室温。15 小时后，用 1N 盐酸洗涤该溶液，然后用盐水洗涤。干燥合并的有机相 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并浓缩。快速色谱法 (100 to 92% 己烷/乙酸乙酯梯度) 得到甲苯磺酸

酯 7 (1.22 g, 86%) , 为稠树脂。

$^1\text{H NMR}$

( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $m/z$  ( 相对强度 ): 311 [85%], 198 [100%], 157 [95%].

(3R, 4S)-3-叠氮基甲基-4, 5-二甲基-己酸叔丁酯 22

将在 DMSO (15 mL) 中的甲苯磺酸酯 21 (1.19 g, 3.1 mmol) 和叠氮化钠 (402 mg, 6.2 mmol) 溶液加热到 60°C, 持续 2.5 小时。加入水 (100 mL) 并用醚提取该溶液。干燥合并的有机相 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并浓缩。快速色谱法 (9:1 己烷/乙酸乙酯) 得到该叠氮化物 22 (628 mg, 80%), 为无色油。 $^1\text{H NMR}$

( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.4 (dd, 1H,  $J=12.21$  和 6.11 Hz), 3.3 (dd, 1H,  $J=21.11$  和 6.59 Hz), 2.30 (dd, 1H,  $J=15.14$  和 3.66 Hz), 2.25 (m, 1H), 2.05 (dd, 1H,  $J=15.14$  和 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 ( $m/z$ ): ( 相对强度 ): 228 [M-N<sub>2</sub>, 35%], 172 [M-N<sub>2</sub>-tBu, 100%].

(3R, 4S)-3-氨基甲基-4, 5-二甲基-己酸叔丁酯 23 和 [4R- [4R\* (S\*)]]-4- (1, 2-二甲基-丙基)-吡咯烷-2-酮 24

在氢气氛下摇晃在甲醇 (50 mL) 中的叠氮化物 8 (640 mg, 2.5 mmol) 和阮内镍 (1 g) 4 小时。过滤溶液并将滤液浓缩得到胺 23 和内酰胺 24 的混合物, 将其不经纯化用于下一步骤。

(3R, 4S)-3-氨基甲基-4, 5-二甲基-己酸 (实施例 2)

将在 3 M 盐酸中的胺 23 和内酰胺 24 (500 mg) 溶液加热回流 9 小时, 然后在室温下搅拌 15 小时。浓缩溶液并依次纯化固体, 该纯化包括离子交换色谱法 (Dowex 50WX8, 强酸性), 草酸盐形成, 然后进一步

通过离子交换色谱法 (Dowex 50WX8, 强酸性) 纯化, 得到实施例 2 (343 mg), 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  2.87 (m, 2H), 2.22 (dd, 1H,  $J=15.4$  和 3.4 Hz), 2.12 (m, 1H), 1.93 (dd, 1H,  $J=15.4$  和 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,  $m/z$  ( 相对强度 ): 174 [ $\text{M}+\text{H}$ , 100%].

类似地制备以下的实施例:

3-氨基甲基-4, 5-二甲基-己酸;

(3R, 4S)-3-氨基甲基-4, 5-二甲基-己酸 MP;

(3S, 4S)-3-氨基甲基-4, 5-二甲基-己酸;

(3R, 4R)-3-氨基甲基-4, 5-二甲基-己酸 MP;

3-氨基甲基-4-异丙基-己酸;

3-氨基甲基-4-异丙基-庚酸;

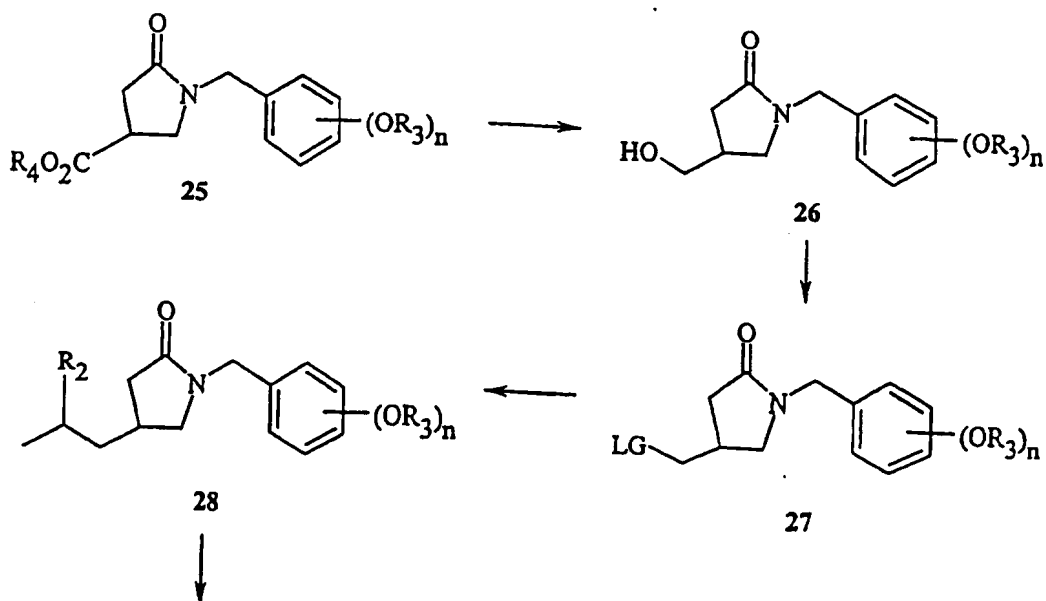
3-氨基甲基-4-异丙基-辛酸;

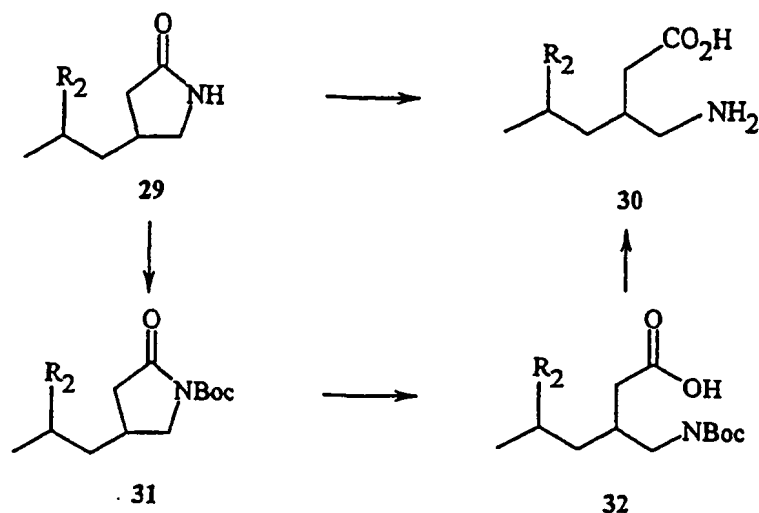
3-氨基甲基-4-异丙基-壬酸;

3-氨基甲基-4-异丙基-癸酸; 和

3-氨基甲基-4-苯基-5-甲基-己酸。

### 方法 3





其中,

$R^3 = \text{OMe}$  或  $\text{H}$

$R^4 = \text{Me}, \text{Et}$

$n = 0-2$

可用含水酸如盐酸等在室温和回流温度之间处理结构 29 的化合物而制得结构 30 的化合物。可选择用在溶剂如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  或  $\text{EtOAc}$  等中的三氟乙酸处理结构 32 的化合物而制备结构 30 的化合物。可通过 Boc 保护的內酰胺如化合物 31 的碱水解而制备化合物 30, 而化合物 31 本身可用在溶剂如 THF 等中的重碳酸二叔丁酯处理结构 29 的化合物而制备。例如, 用含水氢氧化钠处理 Boc-內酰胺 31 将产生酸 32。

可以用在氨水中的钠或锂金属处理结构 28 的化合物 ( $n=0$ ) 而制备结构 29 的化合物。优选用在氨水中的钠金属进行反应。或者, 在乙腈和水的混合物中的硝酸铯氨处理结构 28 的化合物 ( $n=1$  或  $2$ ) 而制备结构 29 的化合物。其它在文献中已知用于在从氮上除去取代的烷氧基苄基的方法如 Green, 有机合成中的保护基 (Protective Groups in

Organic Synthesis), Wiley, 2 ed, 1991 所述, 并可以使用它们。

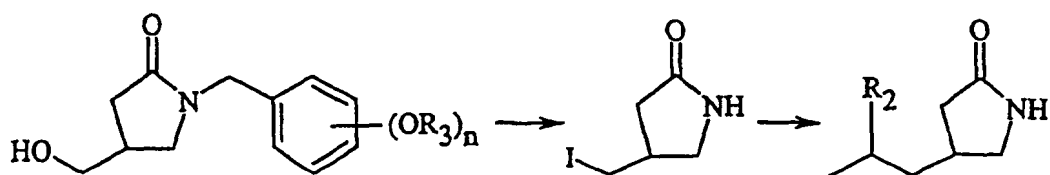
可通过现有技术中已知的碳-碳键形成反应由结构 27 的化合物(其中 LG 为适宜的离去基团如卤化物或烷基磺酸盐, 优选使用碘化物)的化合物制备结构 28 的化合物。文献中有多种用于在各种金属盐的存在下偶合有机卤化物或有机烷基磺酸盐和有机金属反应剂的方法, 如在综合有机合成(Comprehensive Organic Synthesis), 栏 3: 413 所总结的。例如, 可以在处于溶剂如四氢呋喃等的镁金属、碘和溴化铜二甲基硫化物的存在下, 用适宜的次卤化物(氯化物或碘化物)处理结构 27 的化合物而制备结构 28 的化合物。可选择使用 El Marini, Synthesis, 1992: 1104 的方法。因此, 可以在处于溶剂如四氢呋喃等的镁、碘和四氯铜酸锂的存在下, 用适宜的甲基取代的次卤化物如碘化物处理结构 27 的化合物(其中 LG 为碘化物)而制备结构 28 的化合物。

结构 27 的化合物结合适宜的离去基团, 它可以与适宜的亲核试剂发生亲核取代。离去基团的实例包括卤化物如氯化物、溴化物或碘化, 磺酸酯如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、nosylate 等等。可以用处在溶剂如甲苯等中的碘、三苯基磷化氢和咪唑处理结构 26 的化合物而制备结构 27 的化合物(其中 LG=碘化物)。

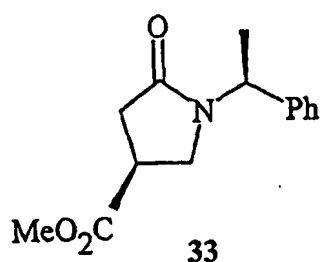
可以用处在溶剂如四氢呋喃或 DME 等中的金属硼氢化物如硼氢化钠处理结构 25 的化合物而制备结构 26 的化合物。

化合物 25 的制备可以类似于 Zoretic 等人, 有机化学杂志(J. Org Chem.) 1980; 45: 810-814 或 Nielsen 等人医药化学杂志(J. Med. Chem.), 1990; 33: 71-77, 采用适宜的 苄基胺例如但不限于苄基胺, 4-甲氧基苄基胺或 2,4-二甲氧基苄基胺。

作为一种可选择的方法, 可以用金属钠和氨水处理结构 26 的化合物得到 4-羟基甲基-吡咯烷酮, 并可以将其碘化得以 4-碘甲基-吡咯烷酮。然后可以根据以上避免内酰胺氮保护的方法将 4-碘甲基吡咯烷酮与有机金属反应剂偶合, 方法如下。



与上述方法类似，可以使用结构 33 的内酰胺（见 Nielsen 等人, J. Med. Chem., 1990; 33: 71-77 用于一般制备方法）以在最终氨基酸的 C3 上构建固定的立体化学。



以这种方式制备的化合物包括：

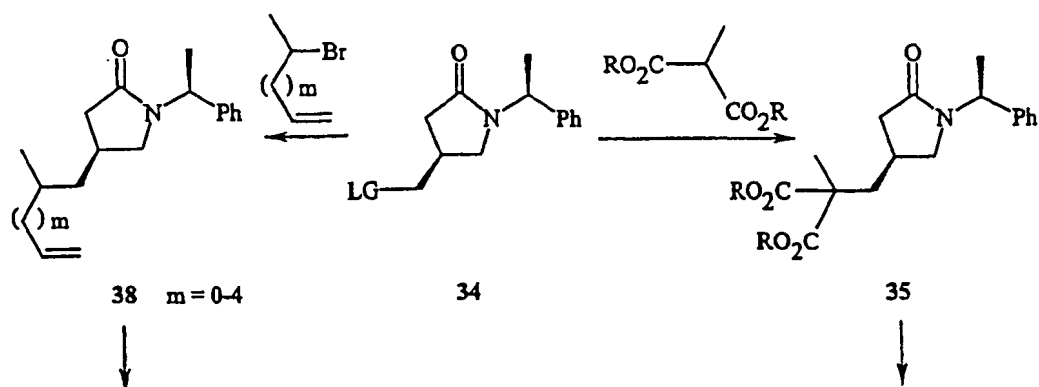
- 3-氨基甲基-5-甲基-6-苯基-己酸；
- 3-氨基甲基-6-(4-氯-苯基)-5-甲基-己酸；
- 3-氨基甲基-6-(3-氯-苯基)-5-甲基-己酸；
- 3-氨基甲基-6-(2-氯-苯基)-5-甲基-己酸；
- 3-氨基甲基-6-(4-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
- 3-氨基甲基-6-(3-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
- 3-氨基甲基-6-(2-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
- 3-氨基甲基-5-甲基-7-苯基-庚酸；
- 3-氨基甲基-7-(4-氯-苯基)-5-甲基-庚酸；
- 3-氨基甲基-7-(3-氯-苯基)-5-甲基-庚酸；
- 3-氨基甲基-7-(2-氯-苯基)-5-甲基-庚酸；
- 3-氨基甲基-7-(4-氟-苯基)-5-甲基-庚酸；
- 3-氨基甲基-7-(3-氟-苯基)-5-甲基-庚酸；
- 3-氨基甲基-7-(2-氟-苯基)-5-甲基-庚酸；
- (3S)-3-氨基甲基-6-环丙基-5-甲基-己酸；
- (3S)-3-氨基甲基-6-环丁基-5-甲基-己酸；

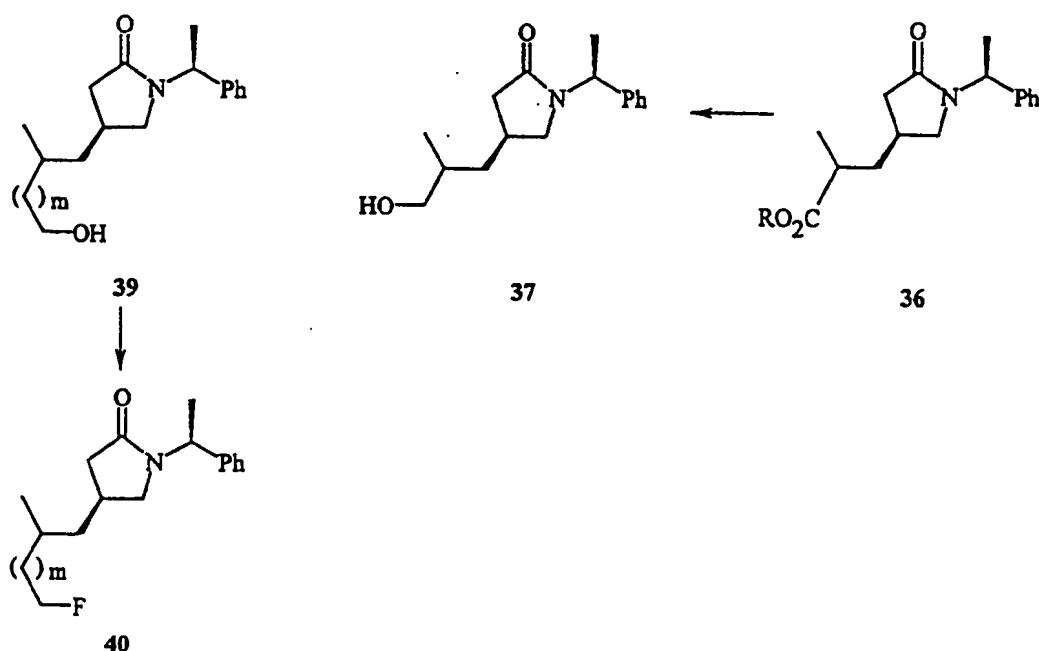
- (3S)-3-氨基甲基-6-环戊基-5-甲基-己酸;
- (3S)-3-氨基甲基-6-环己基-5-甲基-己酸;
- (3S)-3-氨基甲基-7-环丙基-5-甲基-庚酸;
- (3S)-3-氨基甲基-7-环丁基-5-甲基-庚酸;
- (3S)-3-氨基甲基-7-环戊基-5-甲基-庚酸;
- (3S)-3-氨基甲基-7-环己基-5-甲基-庚酸;
- (3S)-3-氨基甲基-8-环丙基-5-甲基-辛酸;
- (3S)-3-氨基甲基-8-环丁基-5-甲基-辛酸;
- (3S)-3-氨基甲基-8-环戊基-5-甲基-辛酸;
- (3S)-3-氨基甲基-8-环己基-5-甲基-辛酸;
- (3S)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸;
- (3S)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸;
- (3S)-3-氨基甲基-5-甲基-壬酸;
- (3S)-3-氨基甲基-5-甲基-癸酸;
- (3S)-3-氨基甲基-5-甲基-十一酸;
- (3S)-3-氨基甲基-5,7-二甲基-辛酸;
- (3S)-3-氨基甲基-5,8-二甲基-壬酸;
- (3S)-3-氨基甲基-5,9-二甲基-癸酸;
- (3S)-3-氨基甲基-5,6-二甲基-庚酸;
- (3S)-3-氨基甲基-5,6,6-三甲基-庚酸;
- (3S)-3-氨基甲基-5-环丙基-己酸;
- (3S)-3-氨基甲基-6-氟-5-甲基-己酸;
- (3S)-3-氨基甲基-7-氟-5-甲基-庚酸;
- (3S)-3-氨基甲基-8-氟-5-甲基-辛酸;
- (3S)-3-氨基甲基-7,7,7-三氟-5-甲基-庚酸;
- (3S)-3-氨基甲基-8,8,8-三氟-5-甲基-辛酸;
- (3S)-3-氨基甲基-5-甲基-庚-6-烯酸;
- (3S)-3-氨基甲基-5-甲基-辛-7-烯酸;
- (3S)-3-氨基甲基-5-甲基-壬-8-烯酸;

(E)-(3S)-3-氨基甲基-5-甲基-辛-6-烯酸;  
(Z)-(3S)-3-氨基甲基-5-甲基-辛-6-烯酸;  
(E)-(3S)-3-氨基甲基-5-甲基-壬-6-烯酸;  
(Z)-(3S)-3-氨基甲基-5-甲基-壬-6-烯酸;  
(E)-(3S)-3-氨基甲基-5-甲基-壬-7-烯酸;  
(Z)-(3S)-3-氨基甲基-5-甲基-壬-7-烯酸;  
(E)-(3S)-3-氨基甲基-5-甲基-癸-7-烯酸;  
(Z)-(3S)-3-氨基甲基-5-甲基-癸-7-烯酸;  
3-氨基甲基-6-环丙基-5-甲基-己酸;  
3-氨基甲基-6-环丁基-5-甲基-己酸;  
3-氨基甲基-6-环戊基-5-甲基-己酸;  
3-氨基甲基-6-环己基-5-甲基-己酸;  
3-氨基甲基-7-环丙基-5-甲基-庚酸;  
3-氨基甲基-7-环丁基-5-甲基-庚酸;  
3-氨基甲基-7-环戊基-5-甲基-庚酸;  
3-氨基甲基-7-环己基-5-甲基-庚酸;  
3-氨基甲基-8-环丙基-5-甲基-辛酸;  
3-氨基甲基-8-环丁基-5-甲基-辛酸;  
3-氨基甲基-8-环戊基-5-甲基-辛酸;  
3-氨基甲基-8-环己基-5-甲基-辛酸;  
3-氨基甲基-5-甲基-庚酸;  
3-氨基甲基-5-甲基-辛酸;  
3-氨基甲基-5-甲基-壬酸;  
3-氨基甲基-5-甲基-癸酸;  
3-氨基甲基-5-甲基-十一酸;  
3-氨基甲基-5,7-二甲基-辛酸;  
3-氨基甲基-5,8-二甲基-壬酸;  
3-氨基甲基-5,9-二甲基-癸酸;  
3-氨基甲基-5,6-二甲基-庚酸;

- 3-氨基甲基-5,6,6-三甲基-庚酸;  
 3-氨基甲基-5-环丙基-己酸;  
 3-氨基甲基-6-氟-5-甲基-己酸;  
 3-氨基甲基-7-氟-5-甲基-庚酸;  
 3-氨基甲基-8-氟-5-甲基-辛酸;  
 3-氨基甲基-7,7,7-三氟-5-甲基-庚酸;  
 3-氨基甲基-8,8,8-三氟-5-甲基-辛酸;  
 3-氨基甲基-5-甲基-庚-6-烯酸;  
 3-氨基甲基-5-甲基-辛-7-烯酸;  
 3-氨基甲基-5-甲基-壬-8-烯酸;  
 (E)-3-氨基甲基-5-甲基-辛-6-烯酸;  
 (Z)-3-氨基甲基-5-甲基-辛-6-烯酸;  
 (E)-3-氨基甲基-5-甲基-壬-6-烯酸;  
 (Z)-3-氨基甲基-5-甲基-壬-6-烯酸;  
 (E)-3-氨基甲基-5-甲基-壬-7-烯酸;  
 (Z)-3-氨基甲基-5-甲基-壬-7-烯酸;  
 (E)-3-氨基甲基-5-甲基-癸-7-烯酸;和  
 (Z)-3-氨基甲基-5-甲基-癸-7-烯酸。

## 方法 4





可在 $-78^{\circ}\text{C}$ 和室温之间的温度下,通过采用处在溶剂如二氯甲烷中的二乙基氨基硫三氟化物处理结构 39 的化合物而制备结构 40 的化合物。其它用于氟化醇的方法是已知的和可以使用的,如在 Wilkinson, Chem. Rev. 1992; 92: 505-519 中所列举的。可以如以上方法所述的方法将结构 40 的化合物转化成所需的 $\gamma$ -氨基酸。

可以通过采用处在溶剂如 THF 和水中的四氧化锇和高碘酸钠进行处理,和采用处在溶剂如乙醇中的硼氢化钠还原所得的中间产物而制备结构 39 的化合物。

结构 38 和 34 的化合物可以根据方法 3 所述的原则由结构 3 的化合物制得。

另一种可选择的用于合成醇 39 ( $n=0$ )的方法包括用金属硼氢化物如处在溶剂如四氢呋喃或 DME 等中的硼氢化钠处理结构 36 的化合物而得到结构 37 的化合物,其中的氟化作用可以与结构 40 的化合物的制备相类似的方式实现。可以在室温和回流之间的温度下用处在含水 DMSO 中的氯化钠或锂处理结构 35 的化合物而制备结构 36 的化合物。优选在回流下采用处在含水 DMSO 中的氯化钠进行反应。可以用适宜的甲基丙

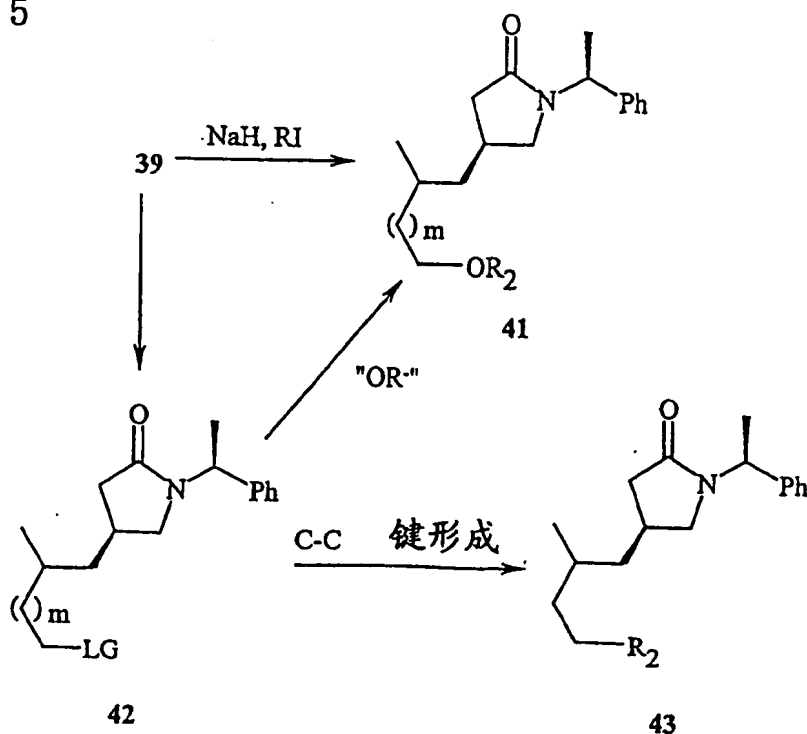
二酸二酯如二甲基甲丙二酸酯等与在溶剂如 DMSO 或 THF 等中的氢化钠处理结构 34 的化合物而制备结构 35 的化合物。优选通过以下方法进行反应：将 NaH 加到处在 DMSO 中的二甲基甲基丙二酸酯溶液，然后加入预溶于 DMSO 中的内酰胺 34（其中 LG 优选为碘化或如在方法 3 中所定义）。

可以通过上述的方法将化合物 39 和 37 转化成具有羟基的游离氨基酸。

以下的化合物可以这种方式制备：

- (3S)-3-氨基甲基-6-氟-5-甲基-己酸；
- (3S)-3-氨基甲基-6-氟-5-甲基-己酸；
- (3S)-3-氨基甲基-7-氟-5-甲基-庚酸；
- (3S)-3-氨基甲基-8-氟-5-甲基-辛酸；
- (3S)-3-氨基甲基-9-氟-5-甲基-壬酸；
- (3S)-3-氨基甲基-7-羟基-5-甲基-庚酸；和
- (3S)-3-氨基甲基-6-羟基-5-甲基-己酸。

### 方法 5



可以用处在溶剂如 DMSO 或 THF 等中的适宜的烷基碘化物(或烷基磺

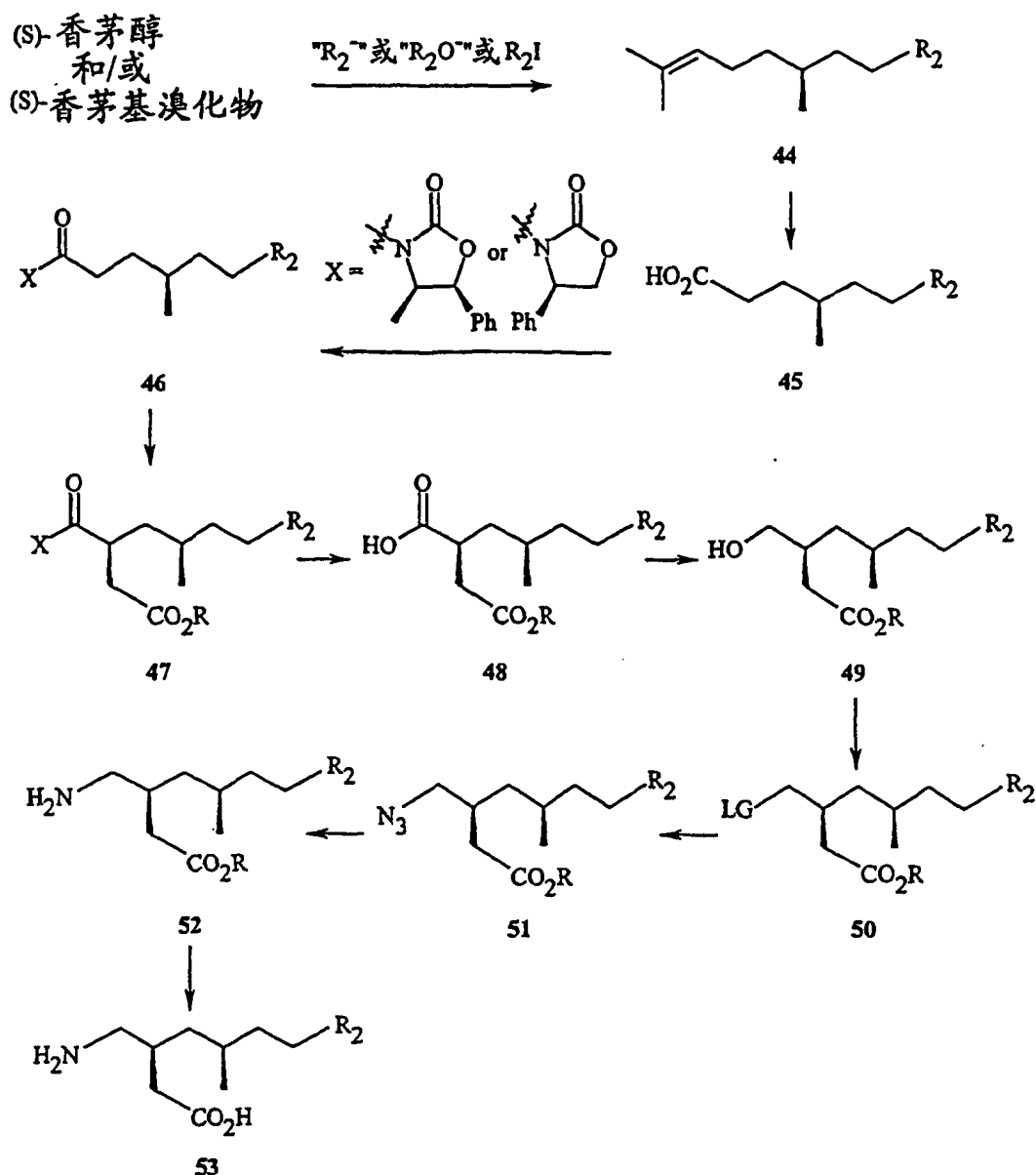
酸盐)如甲基碘化物等和碱如正丁基锂或氢化钠等处理结构 39 的化合物而制备结构 41 的化合物。优选通过以下方法进行该反应: 将 NaH 加到处在 DMSO 中的醇溶液, 然后加入烷基碘化物并在室温和回流之间的温度加热反应混合物。结构 41 的化合物到 $\gamma$ -氨基酸的转化如以上所述。

或者, 结构 41 的化合物可以来自结构 42 的化合物(其中 LG=碘化物、溴化物或磺酸酯, 如方法 3 中所例举), 通过处在溶剂如 DMSO 或 THF 等中的适宜的烷氧基阴离子的处理。结构 42 的化合物还用作方法中所列的碳-碳键形成方法的反应物。

以这种方式制备的化合物包括:

- (3S)-3-氨基甲基-7-羟基-5-甲基-庚酸;
- (3S)-3-氨基甲基-7-甲氧基-5-甲基-庚酸;
- (3S)-3-氨基甲基-7-乙氧基-5-甲基-庚酸;
- (3S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-丙氧基-庚酸;
- (3S)-3-氨基甲基-7-氟甲氧基-5-甲基-庚酸;
- (3S)-3-氨基甲基-7-(2-氟-乙氧基)-5-甲基-庚酸;
- (3S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(3, 3, 3-三氟-丙氧基)-庚酸;
- (3S)-3-氨基甲基-6-羟基-5-甲基-己酸;
- (3S)-3-氨基甲基-6-甲氧基-5-甲基-己酸;
- (3S)-3-氨基甲基-6-乙氧基-5-甲基-己酸;
- (3S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-丙氧基-己酸;
- (3S)-3-氨基甲基-6-氟甲氧基-5-甲基-己酸;
- (3S)-3-氨基甲基-6-(2-氟-乙氧基)-5-甲基-己酸; 和
- (3S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(3, 3, 3-三氟-丙氧基)-己酸。

## 方法 6



可以通过在 Hoekstra 等人, 有机方法的开发 (Organic Process Research and Development), 1997; 1: 26-38 所述的一般方法由以上所示的结构 45 的化合物制备结构 53 的化合物。

可以用处在水/硫酸中的三氧化铬溶液处理结构 44 的化合物而制备结构 45 的化合物。可选择使用在 Hudlicky, 有机化学中的氧化 (Oxidations in Organic Chemistry), ACS Monograph 186, ACS 1990: 77 中所述的裂解 44 中的烯的方法。

可以通过现有技术中已知的和方法 3 中所述的碳碳形成反应由 (S)-香茅基溴化物制备结构 44 的化合物 (其中  $\text{R}_2$ =烷基, 支链烷基, 环烷基, 烷基-环烷基)。还可以采用以烷氧基阴离子取代 (S)-香茅基溴化物

卤化物提供结构 44 的化合物, 其中 R=烷氧基或苯氧基醚(和根据式 I 的其适宜取代)。可选择采用(S)-香茅醇通过用碱如氢氧化钠处理(S)-香茅醇, 用适宜的烷基卤化物处理所得醇盐以提供醚, 从而提供结构 44 的化合物。在另一方法中, 可以用适宜的金属硼氢化物或氢化铝类如 LAH 还原(S)-香茅基溴化物(或适宜的硫酸酯, 例如但不限于甲烷磺酸(S)-3, 7-二甲基-辛-6-烯基酯)以提供(R)-2, 6-二甲基-辛-2-烯。

对于本领域技术人员来说, 可考虑任意选择 R-或 S-香茅醇或 R-或 S-香茅基溴化物得到所需的在最终氨基酸的 C5 处的异构体。

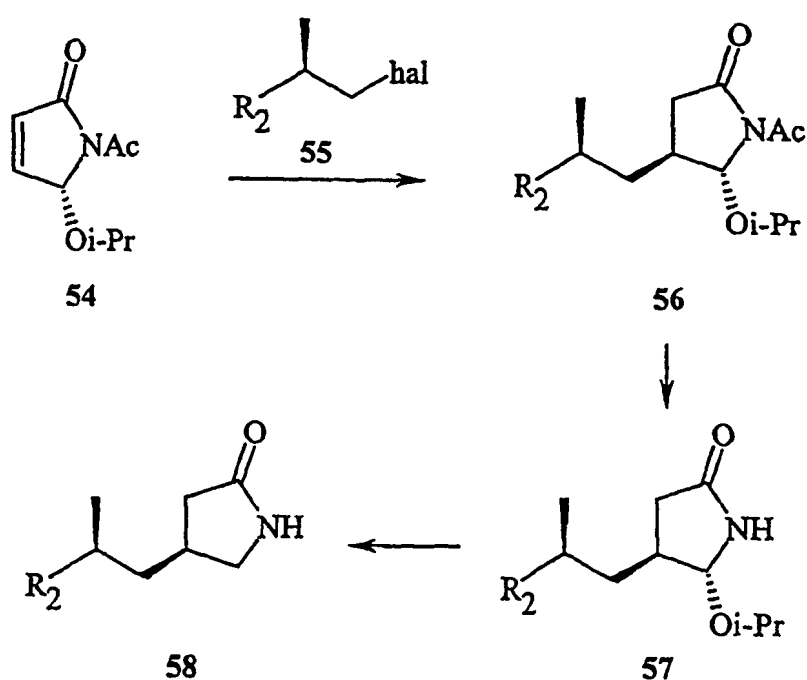
以这种方式制备的化合物包括:

- (3S, 5S)-3-氨基甲基-7-甲氧基-5-甲基-庚酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-7-乙氧基-5-甲基-庚酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-丙氧基-庚酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-7-异丙氧基-5-甲基-庚酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-7-叔丁氧基-5-甲基-庚酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-7-氟甲氧基-5-甲基-庚酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(2-氟-乙氧基)-5-甲基-庚酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(3, 3, 3-三氟-丙氧基)-庚酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-7-苄氧基-5-甲基-庚酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-苯氧基-庚酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(4-氯-苯氧基)-5-甲基-庚酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(3-氯-苯氧基)-5-甲基-庚酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(2-氯-苯氧基)-5-甲基-庚酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(4-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(3-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-庚酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-庚酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(3-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-庚酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-庚酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)庚酸;

- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(3-三氟甲基-苯氧基)-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(2-三氟甲基-苯氧基)-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(4-硝基-苯氧基)-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(3-硝基-苯氧基)-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-7-(2-硝基-苯氧基)-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-环丙基-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-环丁基-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-环戊基-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-环己基-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-8-环丙基-5-甲基-辛酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-8-环丁基-5-甲基-辛酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-8-环戊基-5-甲基-辛酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-8-环己基-5-甲基-辛酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-壬酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-癸酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-十一酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5, 9-二甲基-癸酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5, 8-二甲基-壬酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-氟-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-8-氟-5-甲基-辛酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-8, 8, 8-三氟-5-甲基-辛酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-7-苯基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-(4-氟-苯基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-(3-氟-苯基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-(2-氟-苯基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-(3-甲氧基-苯基)-5-甲基-庚酸;

(3S, 5R)-3-氨基甲基-7-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-庚酸;  
 (3S, 5R)-3-氨基甲基-7-(4-氟-苯基)-5-甲基-庚酸;  
 (3S, 5R)-3-氨基甲基-7-(3-氟-苯基)-5-甲基-庚酸;  
 (3S, 5R)-3-氨基甲基-7-(2-氟-苯基)-5-甲基-庚酸; 和  
 (3S, 5R)-3-氨基甲基-5, 10-二甲基-十一酸.

### 方法 7



可以用处溶剂如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的硼三氯化物二乙基醚合物和三乙基硅烷处理结构 57 的化合物而制备结构 58 的化合物。可使用在 Meyers, J. Org. Chem., 1993; 58: 36-42 中所述的另一可选择方法, 因而采用处在溶剂如含有处于甲醇的 3% HCl 的 THF/甲醇中的氨基硼氢化钠

处理结构 57 的化合物。

可以根据 Koot, 四面体通讯 (Tetrahedron Lett.), 1992; 33: 7969-7972 的方法, 用处在溶剂如 DMF 等中的二甲基胺处理结构 56 的化合物而制备结构 57 的化合物。

结构 56 的化合物的制备可以采用适宜的伯卤化物 55 (碘化物、溴化物或氯化物) 在采用 tBuLi 标准反式金属取代的条件下处理结构 54 的化合物, 用适宜的铜盐处理所得的有机金属反应剂, 这些铜盐例如但不限于溴化铜或碘化铜。将所得的有机铜酸盐加到处在溶剂如 THF 等中的内酰胺 (参见 Koot 等人, J. Org. Chem., 1992; 57: 1059-1061, 用于制备手性内酰胺 54)。Koot, Tetrahedron Lett., 1992; 33: 7969-7972 的过程例举该方法。

对于本领域技术人员来说, 可以考虑合理选择 R-或 S-伯卤化物 55 以在最终氨基酸的 C5 处产生所需的异构体。

以这种方式制备的化合物包括:

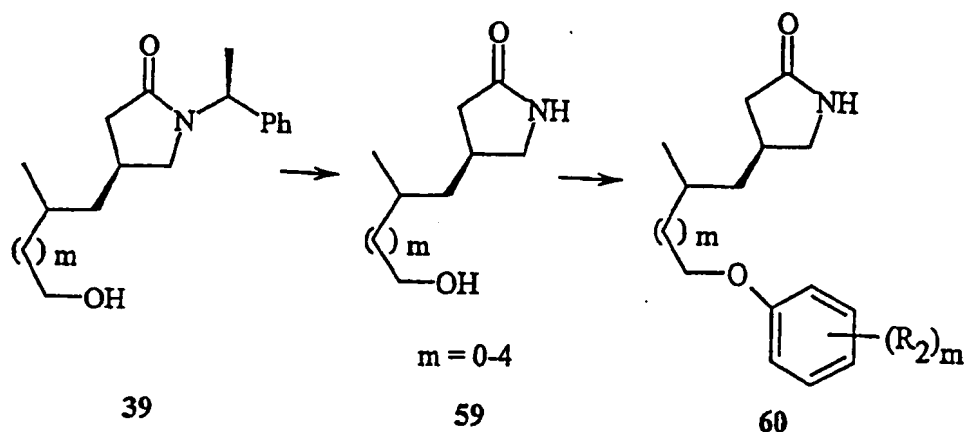
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲氧基-己酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-乙氧基-己酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-丙氧基-己酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-异丙氧基-己酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-叔丁氧基-己酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-氟甲氧基-己酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(2-氟-乙氧基)-己酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(3, 3, 3-三氟-丙氧基)-己酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-苯氧基-己酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(4-氟-苯氧基)-己酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(3-氟-苯氧基)-己酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(2-氟-苯氧基)-己酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(4-氟-苯氧基)-己酸;
- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(3-氟-苯氧基)-己酸;

- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(2-氟-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(4-甲氧基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(3-甲氧基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(2-甲氧基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(4-硝基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(3-硝基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-(2-硝基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-甲氧基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-乙氧基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-丙氧基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-异丙氧基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-叔丁氧基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-氟甲氧基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(2-氟-乙氧基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(3, 3, 3-三氟-丙氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-苯氧基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(4-氯-苯氧基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(3-氯-苯氧基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(2-氯-苯氧基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(4-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(3-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(3-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(2-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(3-三氟甲基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(2-三氟甲基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(4-硝基-苯氧基)-己酸;

- (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(3-硝基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-(2-硝基-苯氧基)-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-苄氧基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-6-环丙基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-6-环丁基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-6-环戊基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-6-环己基-5-甲基-己酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-壬酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-癸酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-十一酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-月桂酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5, 7-二甲基-辛酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5, 8-二甲基-壬酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5, 9-二甲基-癸酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-5, 10-二甲基-十一酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5, 6-二甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5, 6, 6-三甲基-庚酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-环丙基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-氟-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7-氟-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-8-氟-5-甲基-辛酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-7, 7, 7-三氟-5-甲基-庚酸;  
(3S, 5R)-3-氨基甲基-8, 8, 8-三氟-5-甲基-辛酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-6-苯基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(4-氯-苯基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(3-氯-苯基)-5-甲基-己酸;  
(3S, 5S)-3-氨基甲基-6-(2-氯-苯基)-5-甲基-己酸;

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

## 方法 8



可以在 Mitsunobu, 合成 (Synthesis), 1981: 1 所述的条件下, 用适宜取代的酚(包括酚本身)处理结构 59 的化合物而制备结构 60 的化合物。

可以用在氨水中的钠或锂金属等处理结构 39 的化合物而制备结构 59 的化合物。优选用在氨水中的钠金属进行该反应。

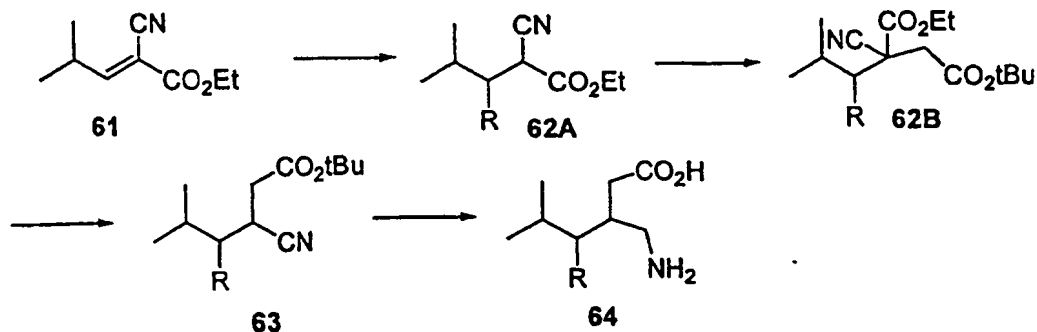
直接水解化合物 60 将产生期望的氨基酸或者可以采用通过水解 Boc 保护的内酰胺的方法。

以这种方式制备的化合物包括:

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

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

### 方法 9 合成 C-4 取代的类似物



可以在催化剂如存在碱如位于有机溶剂如甲醇中的三乙胺的阮内镍的存在下用 50psi 的氢处理结构 63 的化合物而制备结构 64 的化合物。然后在室温和回流之间的温度下用含水酸如 6N HCl 处理所得的

产物。所得的产物接受离子交换色谱法以分离产物 64。

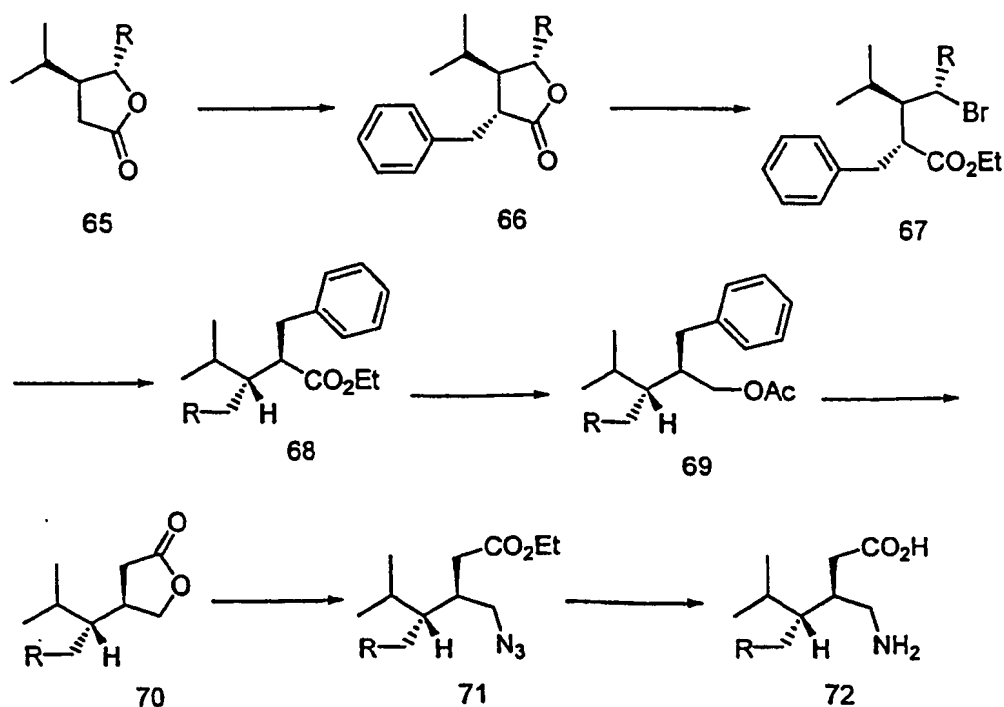
可以用适宜的碱如但不限于氢氧化钠、正丁基锂等，和烷基化反应剂如但不限于处在溶剂如 DMSO 或 THF 等中的溴乙酸叔丁酯或溴乙酸苄基酯处理结构 62B 的化合物而制备结构 63 的化合物。优选用氢氧化钠处理处在 THF 中的结构 62B 的化合物并用溴乙酸叔丁酯将所得的阴离子烷基化而进行该反应。

可以在 50℃ 和回流之间的温度下用处在溶剂如含水 DMSO 中的氯化钠处理结构 62A 的化合物制备结构 62B 的化合物。

结构 62A 的化合物可以在铜盐如但不限于碘化铜、溴化铜二甲基硫化物的存在下，用处在溶剂如 THF 或醚中的适宜的烷基金属卤化物如烷基锂反应剂或有机镁卤化物处理结构 61 的化合物而制备结构 62A 的化合物。或者，在室温处或以下用氯化烷基镁处理溶剂如醚中的腈而进行该反应。

可以根据在异丁基腈和氰基乙酸甲酯之间的缩合的已知文献方法制备诸如 61 的化合物。

#### 方法 10: C-4 取代



可以由叠氮化物 71 经两个步骤制备双重分枝的 3-取代 GABA 类似物 72：在贵金属催化剂如碳上的 5%钯的存在下将叠氮化物 71 氢化，用强酸如 6 N HCl 在回流下水解所得的内酰胺。然后用离子交换色谱法分离最终产物 72。

可以在以下两个步骤中制备化合物 71：在如 0 °C 的温度下用在溶剂如乙醇中的 HBr 处理内酯如 70，在 10°C 和 80°C 之间的温度下，用在溶剂如二甲基亚砷中的叠氮化钠与所得的溴化物反应。

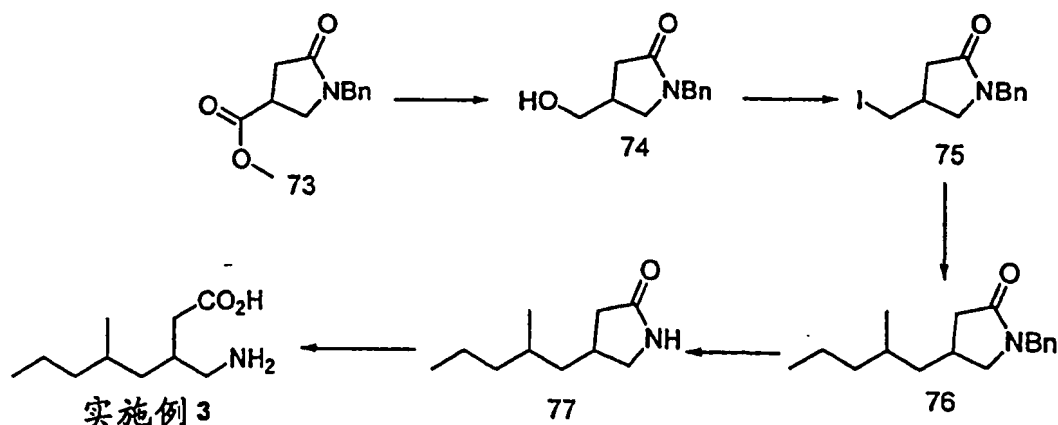
可以在以下两步中制备内 70：在 0°C 和 100°C 的温度下，在催化量的处在溶剂如乙腈中的三氯化钨的存在下，用氧化剂如高碘酸钠氧化化合物如 69 并用在甲醇中的碳酸钾处理所得的化合物，然后在 25°C 和 70°C 的温度下进行，接着在外周温度下，在回流下用在溶剂如 THF 中的酸如对甲苯磺酸或含水酸如在水中的 HCl 处理。

可以通过以下方法制备化合物如 69：采用在溶剂如醚或 THF 中的氢化物还原剂如氢化锂铝还原化合物如 68，并在碱如三乙胺或吡啶等的存在下将所得的醇与酰化试剂如乙酰反应。

可以通过以下方法制备结构 68 的化合物：在处在溶剂如乙醇中的贵金属催化剂如 5%碳上的钯的存在下，将化合物如 67 与约 50psi 的氢反应。可以通过结构 66 的化合物与用溴化氢气体饱和的乙醇溶液反应而制备式 67 的化合物。可以通过以下方法由化合物如 65 制备化合物如 66：在 -78°C 的温度下用强碱如在溶液如 THF 中的二异丙基胺处理化合物，并使所得的阴离子与化合物如溴化苄或碘苄反应。可以由文献 (Davies, 有机化学杂志(J. Org Chem. ), 1999; 64 (23): 8501-8508; Koch J. Org. Chem., 1993; 58 (10): 2725-37; Afonso, 四面体 (Tetrahedron), 1993; 49 (20): 4283-92; Bertus, Tetrahedron, Asymmetry 1999; 10 (7): 1369-1380; Yamamoto, 美国化学学会杂志 (J. Am. Chem. Soc. ), 1992; 114 (20): 7652-60) 中已知的方法制备旋光形式的结构 66 的化合物 (R=H 或低级烷基)。

### 具体实施例

### 实施例 3: 合成 3-氨基甲基-5-甲基-辛酸



#### 1-苄基-4-羟基甲基-吡咯烷-2-酮 74

将硼氢化钠 (8.0 g, 0.211 mol) 加到处在 1,2-二甲氧基乙烷 (600 mL) 中的 1-苄基-5-氧-3-吡咯烷羧酸甲酯 73 (See Zoretic 等人, J. Org. Chem., 1980; 45: 810-814 一般合成方法) (32.0 g, 0.137 mol) 并回流 19 小时。将反应物冷却至室温并加入 200ml 的水。用 1M 的柠檬酸粹来反应并减压浓缩。用二氯甲烷提取残留物, 在硫酸镁上干燥, 并蒸发至干得到 17.47 g, 62% 的醇 74, 为澄清的油。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $m/z$  ( 相对强度 ): 207 [ $\text{M}+2\text{H}$ , 66%]. IR (KBr) 3345, 2946, 2866, 1651, 1445, 1025, 737, 和  $698\text{ cm}^{-1}$ .

#### 1-苄基-4-碘甲基-吡咯烷-2-酮 75

往在 210ml 甲苯中的醇内酰胺 74 (11.18 g, 0.056 mol) 依次加入三苯基磷化氢 (20.0 g, 0.076 mol)、咪唑 (10.8 g, 0.159 mol) 和碘 (19.0g, 0.075 mol)。搅拌悬浮液 1.5 小时, 然后将上清液倾入另一烧瓶中。用醚洗涤该粘性黄色残留物两次并合并溶液。蒸发溶剂并在二氧化硅上色谱分析, 用 1:1 丙酮/己烷洗脱得到 7.92 g, 46% 的碘内酰胺 75, 为黄色油。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (m,

5H), 4.38 (d, 1H,  $J=14.6$ ), 4.46 (d, 1H,  $J=14.6$ ), 3.38 (dd, 1H,  $J=7.8$  和 2.2), 3.20 (dd, 1H,  $J=5.6$  和 4.4), 3.12 (dd, 1H,  $J=7.3$  和 2.4), 2.96 (dd, 1H,  $J=5.8$

和 4.4), 2.60 (m, 2H), 2.22 (dd, 1H,  $J=10.5$  和 9.7). MS,  $m/z$  (相对强度): 224 [M-H-Bn, 94%], 317 [M+2H, 64%]. IR 3027, 2917, 1688, 1438, 1267, 和 701  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 1-苄基-4-(2-甲基-戊基)-吡咯烷-2-酮 76

在氮气下将碘晶体和 2-溴戊烷 (2.88 g, 0.019 mol) 加到处在 15 ml 干燥 THF 中的镁屑 (0.50 g, 0.021 mol) 悬浮液中。在冰浴中间歇冷却放热反应, 然后在室温下搅拌 2 小时。0℃ 下加入 8 毫升  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  (由在 10ml 的干 THF 中的 84mg LiCl 和 134 mg  $\text{CuCl}_2$  制成), 然后滴加入在 15ml 干 THF 中的 1-苄基-4-碘甲基吡咯烷-2-酮 75, 0℃ 下搅拌所得的悬浮液 3 小时。用饱和氯化铵溶液猝灭反应, 然后室温下继续搅拌 1 小时。加入水以溶解形成的沉淀, 用醚提取该溶液和在硫酸镁上干燥。真空蒸了该溶剂并在二氧化硅上色谱分析, 用 1:1 丙酮/己烷洗脱得到 1.13 g, 69% 的 1-苄基-4-(2-甲基-戊基)-吡咯烷-2-酮 76。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  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,  $m/z$  (相对强度): 261 [M+2H, 100%], 301 [M-H+ $\text{CH}_3\text{CN}$ , 82%], 260 [M+H, 72%].

#### 4-(2-甲基-戊基)-吡咯烷-2-酮 77

将配备干冰冷凝器的 250ml 三颈烧瓶冷却至 -78℃。将氨水 (80 mL) 浓缩至该烧瓶并加入处在 15 mL THF 中的 1-苄基-4-(2-甲基-戊基)-吡咯烷-2-酮 76 (1.67g, 0.006 mol)。加入新切的钠珠直至持续深蓝颜色。除去冷却浴并在回流 (-33℃) 下搅拌该反应物 1 小时。用氯化铵猝灭该反应并蒸发过量的氨水。用水洗涤所得的残留物, 用二氯甲烷提取, 并在硫酸镁上干燥。蒸发溶剂, 然后在二氧化硅上进行色谱层析, 用 1:1 丙酮/己烷洗脱得到 0.94 g, 86% 的 4-(2-甲基-戊基)-吡咯烷-2-酮 77。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  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,  $m/z$  (相对强度): 212

[M+2H+CH<sub>3</sub>CN, 100%], 171 [M+2H, 72%], 170 [M+1H, 65%].

### 3-氨基甲基-5-甲基-辛酸(实施例 3)

将 4-(2-甲基-戊基)-吡咯烷-2-酮 77 (0.94 g, 0.007 mol) 溶于 70 mL 6N HCl 并回流 20 小时。真空蒸发溶液并将残留物水溶液应用于已用 HPLC 等级洗涤的 Dowex 50WX 8-100 (强酸性) 离子交换树脂。洗脱柱, 首先用水洗脱至洗脱剂为常数 pH, 然后用 5% 的氢氧化铵溶液洗脱。将氢氧化铵部分蒸发并与甲苯共沸。用丙酮洗涤白色固体, 过滤并真空干燥 24 小时得到氨基酸 0.61 g, 59%。

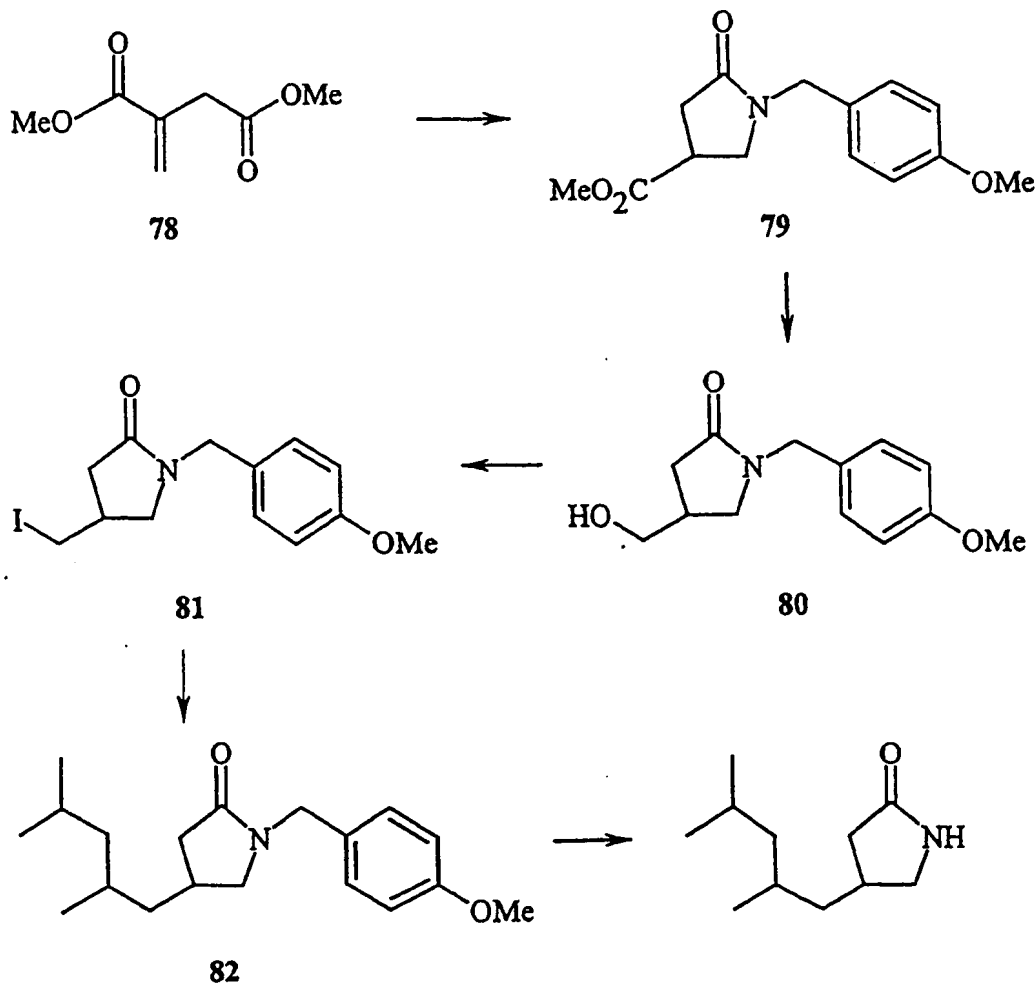
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 3.00 (m, 1H),

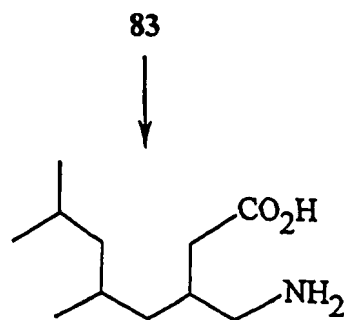
2.85 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.14 (brm, 1H), 1.60 (brm, 1H), 1.38

(m, 4H), 1.18 (m, 2H), 0.60 (m, 6H). MS, *m/z* ( 相对强度 ): 188 [M+H,

100%].

### 实施例 4: 合成 3-氨基甲基-5, 7-二甲基-辛酸





实施例 4

## 1- (4-甲氧基-苄基)-5-氧代-吡咯烷-3-羧酸甲酯 79

0℃下将在甲醇(13mL)中的衣康酸二甲酯(48 g, 0.306 mol)加到在甲醇(40 mL)中的4-甲氧基苄基胺(42 g, 0.306 mol)。室温下搅拌该溶液4天。往该溶液中加入1N HCl, 然后加入醚。分离双层并用醚提取含水相。干燥合并的有机相(MgSO<sub>4</sub>)。在过滤干燥剂时, 从溶液中沉淀出期望的物质79, 将其收集并真空干燥。23.26 g, 29%。MS, m/z (相对强度): 264 [M+H, 100%]。分析计算 C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>: C, 63.87; H, 6.51; N, 5.32。发现: C, 63.96; H, 6.55; N, 5.29。

## 4-羟基甲基-1- (4-甲氧基-苄基)-吡咯烷-2-酮 80

室温下将 NaBH<sub>4</sub> (15g, 0.081 mol) 部分加到在乙醇中的酯79 (600 mL)。4.5小时后, 小心地将水(~200 mL)加到反应物中, 并在室温下搅拌溶液过夜。过滤除去所得的固体并将滤液浓缩得到醇80, 为一种油。15.33 g, 81%。MS, m/z (相对强度): 235 [M+H, 100%]。

## 4-碘甲基-1- (4-甲氧基-苄基)-吡咯烷-2-酮 81

将三苯基磷化氢(20 g, 0.077 mol)、咪唑(10.8 g, 0.16 mol)和碘(19 g, 0.075 mol)加到处在 PhMe 中的醇80 (12.9 g, 0.055 mol)。室温下搅拌该悬浮液5小时。加入饱和的硫代硫酸钠溶液并分离双层。用醚提取含水相, 用盐水洗涤合并的有机相, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)和浓缩。对残留物进行快速色谱法(6:1-4:1 甲苯/丙酮)得到碘化物

81, 为一种油。11.9g, 63%. MS,  $m/z$  (相对强度): 346 [M+H, 100%].

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

采用与 1-苄基-4-(2-甲基-戊基)吡咯烷-2-酮 76 的制备类似的方法得到 4-(2, 4-二甲基-戊基)-1-(4-甲氧基-苄基)-吡咯烷-2-酮, 为一种油。1.22g, 29%. MS,  $m/z$  (相对强度): 304 [M+H, 100%].

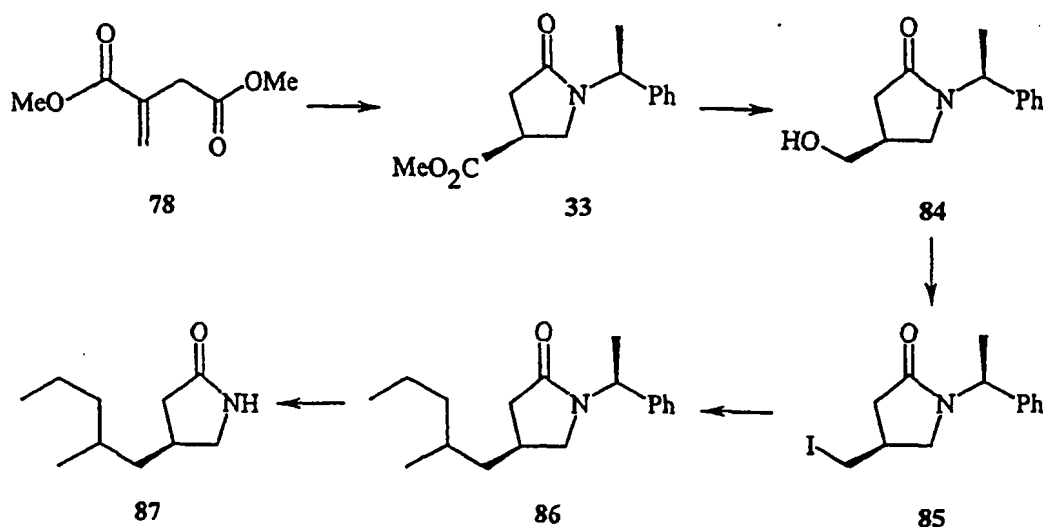
4-(2, 4-二甲基-戊基)-吡咯烷-2-酮 83

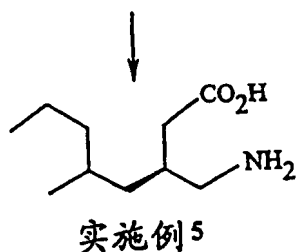
0℃下将在 H<sub>2</sub>O (10 mL) 中的硝酸铯铵加到在 MeCN (20 mL) 中的内酰胺 (1.17 g, 3.86 mmol)。50 分钟后进一步加入部分硝酸铯铵 (2.1 g, 3.86 mmol), 1 小时后将该混合物吸收到二氧化硅上, 并用色谱法分析得到一种油。MS,  $m/z$  (相对强度): 183 [M+H, 100%].

3-氨基甲基-5, 7-二甲基-辛酸 (实施例 4)

采用与 3-氨基甲基-5-甲基辛酸 (实施例 3) 的制备类似的方法得到氨基酸, 为一种固体。MS,  $m/z$  (相对强度): 202 [M+H, 100%].

实施例 5: 合成 (S)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸





(S)-4-羟基甲基-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯烷-2-酮 84

将硼氢化钠 (22 g, 0.595 mol) 加到在 EtOH (600 mL) 中的酯 33 (49 g, 0.198 mol)。7 小时后, 小心地加入 1M 柠檬酸, 并在泡腾结束之后, 加入水以完全猝灭该反应。减压除去乙醇并加入乙酸乙酯。分离所得的双层, 用 EtOAc 提取含水相, 干燥合并的有机相 (MgSO<sub>4</sub>) 并浓缩得到一种重油。MS, m/z (相对强度): [M+H, 100%]。

(S)-4-碘甲基-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯烷-2-酮 85

采用与化合物 80 的碘化类似的方法得到碘化物 85, 为一种油。35.2 g, 56%。分析计算 C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>I<sub>1</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: C, 47.43; H, 4.90; N, 4.25。发现: C, 47.41; H, 4.83; N, 4.17。

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

采用与 1-苯基-4-(2-甲基-戊基)-吡咯烷-2-酮的制备类似的方法得到 2.71 g, 81.0% 的 86, 为一种油。MS, m/z (相对强度): 274 [M+1H, 100%], 315 [M+H+CH<sub>3</sub>CN, 65%]。

(S)-4-(2-甲基-戊基)-吡咯烷-2-酮 87

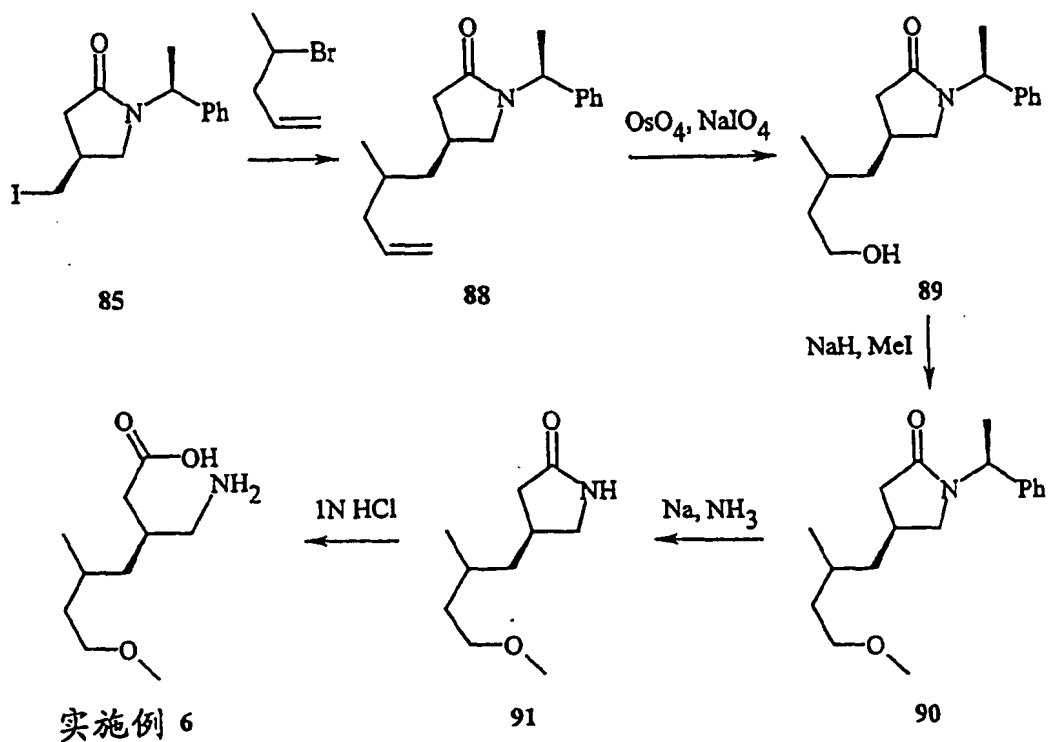
采用与 4-(2-甲基-戊基)-吡咯烷-2-酮 77 的制备类似的方法得到 1.14 g, 72.8% 的 87, 为一种油。MS, m/z (相对强度): 170 [M+1H, 10%], 211 [M+1H+CH<sub>3</sub>CN, 90%]。

### 实施例 5: (S)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸

采用与 3-氨基甲基-5-甲基辛酸(实施例 3)的制备类似的方法得到氨基酸(实施例 5) 0.88 g, 74.3%.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $m/z$  (相对强度): 188 [ $\text{M}+1\text{H}$ , 100%], 186 [ $\text{M}-1\text{H}$ , 100%], 229 [ $\text{M}+1\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$ , 30%].

### 实施例 6: 合成(S)-3-氨基甲基-7-甲氧基-5-甲基-庚酸



(S)-4-(2-甲基-戊-4-烯基)-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯烷-2-酮 88

根据与 1-苄基-4-(2-甲基-戊基)-吡咯烷-2-酮 76 的制备类似的方法得到加合物 88, 为一种油, 6 g, 74%. MS,  $m/z$  (相对强度): 272 [M+H, 100%].

(S)-4-(4-羟基-2-甲基-丁基)-1-((S)-1-苄基-乙基)-吡咯烷-2-酮 89

将  $\text{OsO}_4$  (在  $t\text{-BuOH}$  中的 2 mL 4%wt 的溶液) 加到在 THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:1, 100 mL) 中。1 小时后, 加入高碘酸钠 (11.4 g, 0.053 mol)。2 小时后, 过滤该悬浮液并用二氯甲烷洗涤该固体。浓缩滤液并用甲苯共沸。残留物在室温下搅拌过夜。加入 1N 柠檬酸并用醚稀释混合物。分离所得的两层并用醚萃取含水相, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并浓缩合并的有机相。快速色谱层析 (1:1 己烷/ $\text{EtOAc}$ ) 残留物得到一种油。4.2 g, 73%. MS,  $m/z$  (相对强度): 276 [M+H, 100%].

(S)-4-(4-甲氧基-2-甲基-丁基)-1-((S)-1-苄基-乙基)-吡咯烷-2-酮 90

室温下将 NaH (368 mg, 60% 在油中) 加到处在 DMSO (60 mL) 中的醇 89 (2 g, 7.66 mmol)。30 分钟后, 加入碘甲烷 (1.08 g, 7.66 mmol) 并在室温下搅拌该溶液过夜, 同时用水 (500 mL) 稀释反应物。用醚提取该溶液, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 合并的有机提取物并浓缩。快速色谱层析 (90% to 50% 己烷/丙酮) 残留物得到产物 90, 为一种油 (1.1 g, 52%)。MS  $m/z$  290 (M+H, 100%)。

(S)-4-(4-甲氧基-2-甲基-丁基)-吡咯烷-2-酮 91

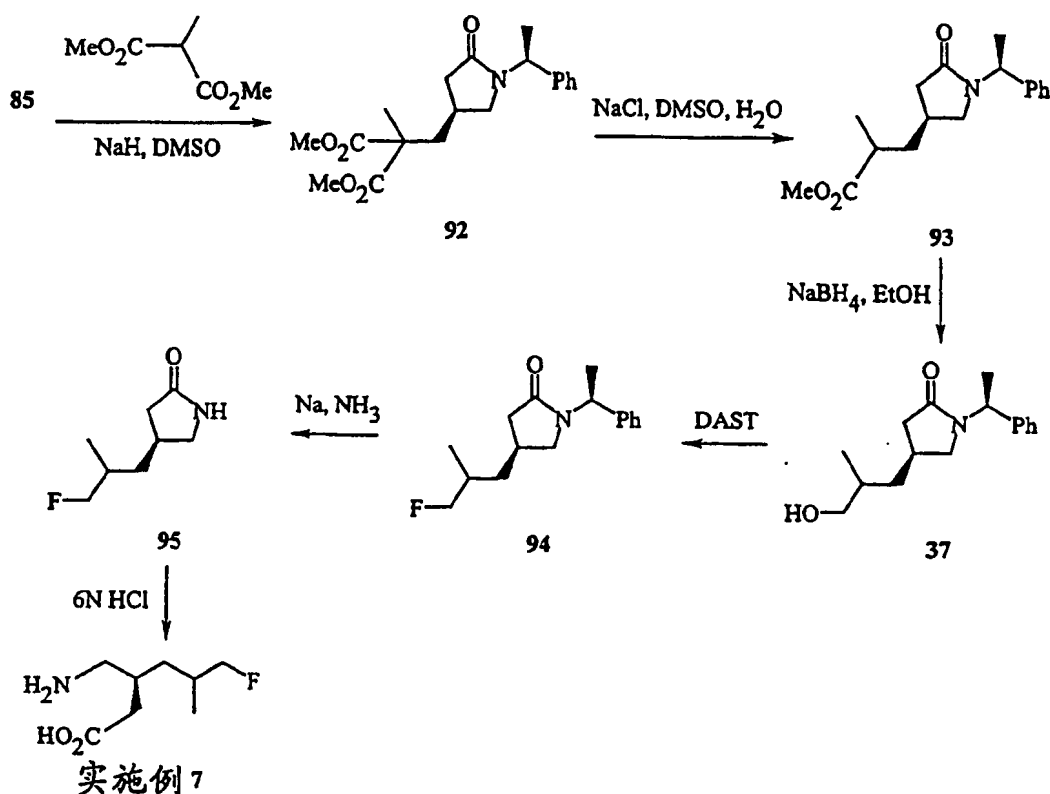
采用与 4-(2-甲基-戊基)-吡咯烷-2-酮 77 的合成类似的方法得到内酰胺 91, 为一种油。MS  $m/z$  186 (M+H, 100%)。

实施例 6: (S)-3-氨基甲基-7-甲氧基-5-甲基-庚酸

根据与合成实施例 3 类似的方法。由离子-交换色谱法分离所得的

氨基酸，并由甲醇/乙酸乙酯重结晶得到实施例 6，为一种白色固体。MS  $m/z$  204 (M+H, 100%)。分析计算  $C_{10}H_{21}N_1O_3$ : C, 59.09; H, 10.41; N, 6.89。发现: C, 58.71; H, 10.21; N, 6.67。

### 实施例 7: 合成 (S)-3-氨基甲基-6-氟-5-甲基-己酸



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

室温下将 NaH (291 mg 60% 分散在油中) 加到在 DMSO (7 mL) 中的二甲基甲基丙二酸酯 (1.06g, 7.29mmol)。在泡腾终止后，加入在 DMSO (5 mL) 中的内酰胺 85 (2 g, 7.29 mol)。1 小时后加入水并用醚提到水溶液。干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 合并的有机相并浓缩。快速色谱分析 (1: 1 己烷/

丙酮) 残留物得到产物, 为一种油 (1.7 g, 81%)。MS  $m/z$  348 (M+H, 100%)。

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

将酯 92 (483 mg, 1.4 mmol)、NaCl (104 mg, 1.8 mmol)、水 (105  $\mu$ L) 和 DMSO (5 mL) 回流加热 2 小时。将该溶液冷却至室温, 加入水并用醚提取水溶液。干燥(MgSO<sub>4</sub>)合并的有机相并浓缩。快速色谱层析(80%-66% 己烷/丙酮) 残留物得到产物, 为一种油 (160 mg, 40%)。MS  $m/z$  290 (M+H, 100%)。

(S)-4-(3-羟基-2-甲基-丙基)-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯烷-2-酮 37

将 NaBH<sub>4</sub> (3.7 g, 0.10 mol) 加到在 EtOH (100 mL) 中的酯 93 (4.82 g, 0.017 mol), 并回流加热该混合物 2.5 小时。将溶液冷却到 0 °C 并小心加入 1 M 柠檬酸, 然后加入水。浓缩该溶液至半体积, 加入醚提取。干燥(MgSO<sub>4</sub>)合并的有机提取物并浓缩。快速色谱层析(1: 1 己烷/丙酮) 残留物得到产物, 为一种油 (2.6 g, 59%)。MS  $m/z$  262 (M+H, 100%)。

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

-78 °C 下将在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中的醇 37 加到在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 中的 DAST (1 g, 6.2 mmol)。1 小时后于 -78 °C 下将溶液加热至室温。7 小时后, 小心用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭反应并分离双层。干燥(MgSO<sub>4</sub>)该有机相并浓缩。快速色谱层析(90%-66% 己烷/丙酮) 残留物得到产物, 为一种油 (600 mg, 37%)。MS  $m/z$  264 (M+H, 100%)。

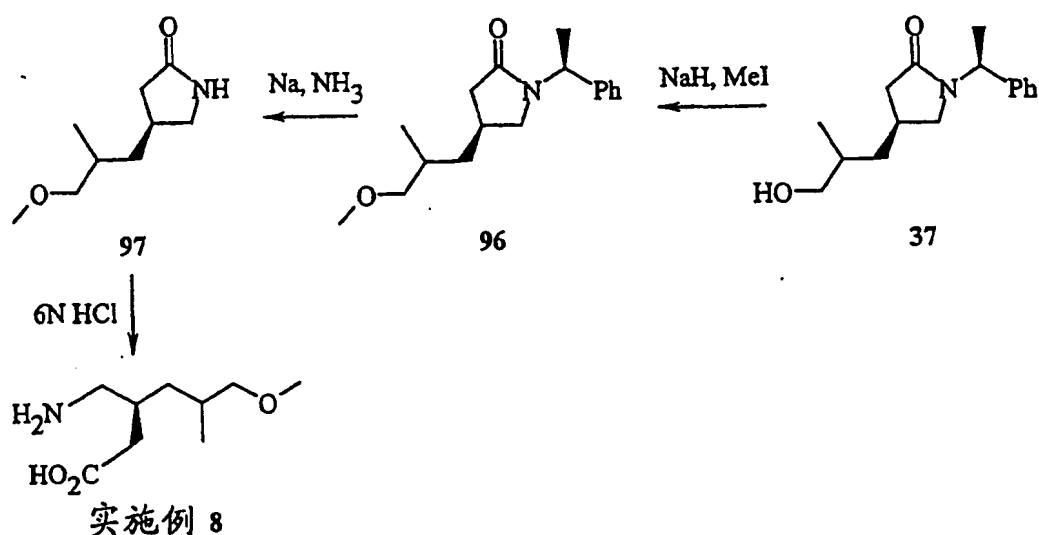
(S)-4-(3-氟-2-甲基-丙基)-吡咯烷-2-酮 95

采用与 4-(2-甲基-戊基)-吡咯烷-2-酮 77 的制备类似的方法得到内酰胺, 为一种油 (242 mg, 68%)。MS  $m/z$  159 (M, 100%)。

### 实施例 7 (S)-3-氨基甲基-6-氟-5-甲基-己酸

根据合成实施例 3 类似的方法。从甲醇/乙酸乙酯中重结晶由离子-交换色谱法分离所得的氨基酸得到实施例 7, 为一种白色固体。MS  $m/z$  177 (M, 100%)。分析计算  $C_8H_{16}F_1N_1O_2 \cdot 0.02 H_2O$ : C, 54.11; H, 9.10; N, 7.89。发现: C, 53.75; H, 9.24; N, 7.72。

### 实施例 8: 合成 (S)-3-氨基甲基-6-甲氧基-5-甲基-己酸



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

采用与 (S)-4-(4-甲氧基-2-甲基-丁基)-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯烷-2-酮 90 的合成类似的方法得到醚 96, 为一种油 (90mg, 37%)。MS  $m/z$  276 (M+H, 100%)。

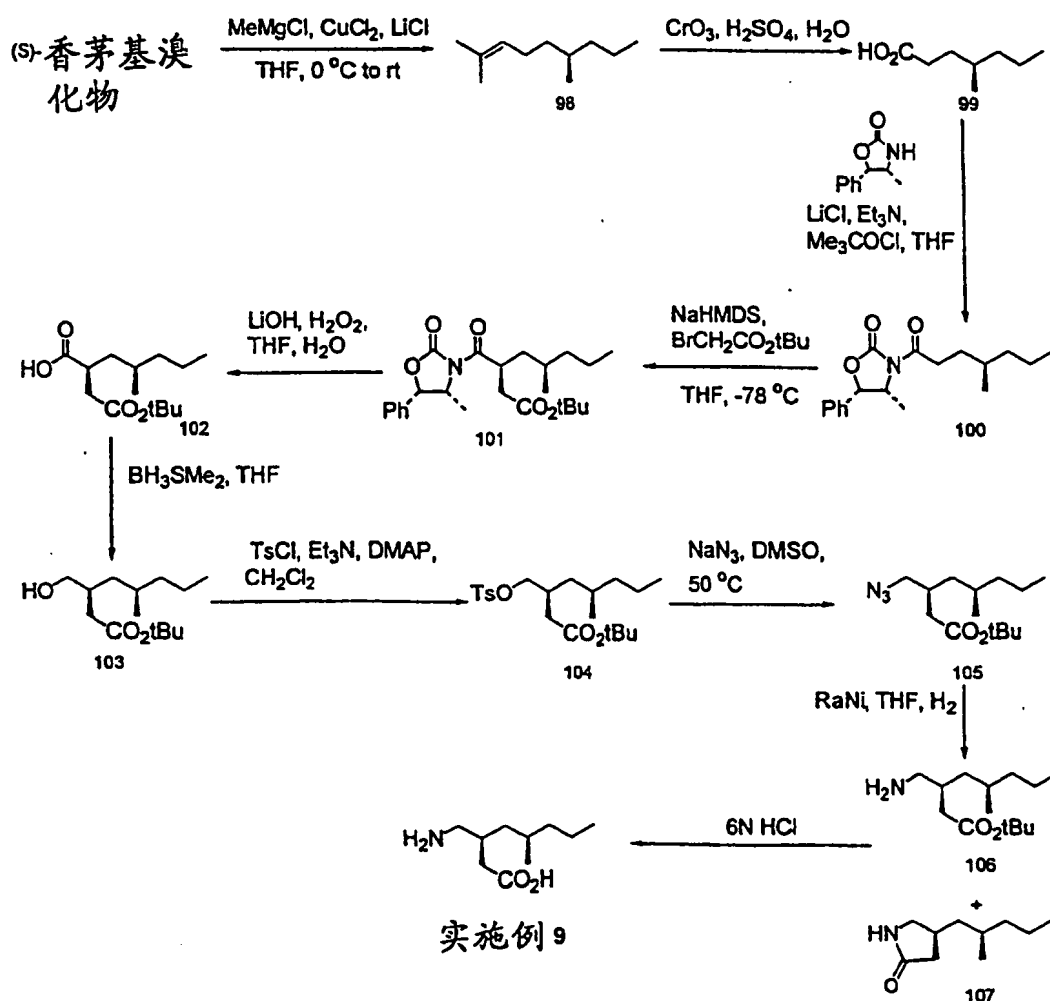
## (S)-4-(3-甲氧基-2-甲基-丙基)-吡咯烷-2-酮 97

采用与 4-(2-甲基-戊基)-吡咯烷-2-酮 77 的合成类似的方法得到 97, 为一种油 (760 mg, 93%)。MS  $m/z$  171 (M+H, 100%)。

## 实施例 8 (S)-3-氨基甲基-6-甲氧基-5-甲基-己酸

根据与合成实施例 3 类似的方法。从甲醇/乙酸乙酯中重结晶由离子-交换色谱法分离所得的氨基酸, 得到实施例 8, 为一种白色固体。MS  $m/z$  190 (M+H, 100%)。分析计算  $C_9H_{19}N_1O_3$ : C, 57.12; H, 10.12; N, 7.40。发现: C, 57.04; H, 10.37; N, 7.30。从母液中进行第二批沉淀 ( $^1H$  NMR 测得 1:5 比率的 C5 异构体)。MS  $m/z$  190 (M+H, 100%)。

## 实施例 9: 合成 (3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸盐酸盐



(R)-2,6-二甲基-壬-2-烯 98

0℃下往处在 THF (800 mL) 中的 (S)-香茅基溴化物 (50 g, 0.228 mol) 加入 LiCl (4.3 g), 然后加入 CuCl<sub>2</sub> (6.8 g)。30 分钟后, 加入氯化甲基镁 (在 THF 中的 152 mL 3 M 溶液, Aldrich) 并将溶液加热至室温。10 小时后, 将溶液冷却至 0℃ 并小心加入饱和的氯化铵水溶液。分离所得的两层并用醚提取含水相。干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 合并的有机相并浓缩得到一种油。32.6 g; 93%。不经进一步纯化而使用。

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 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

50 分钟内将在 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (33 mL)/H<sub>2</sub>O (146 mL) 中的 CrO<sub>3</sub> (39 g, 0.39 mol) 溶液加到在丙酮 (433 mL) 中的烯烃 98 (20 g, 0.13 mol)。60 小时后, 加入进一步量的在 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (22 mL)/H<sub>2</sub>O (100 mL) 中的 CrO<sub>3</sub> (26 g, 0.26 mol)。12 小时后, 用盐水稀释该溶液并用醚提取该溶液。干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 合并的有机相并浓缩。快速色谱层析 (6:1 to 2:1 己烷/EtOAc 的梯度) 得到产物 99, 为一种油。12.1 g; 65%。MS, m/z (相对强度): 143 [M-H, 100%].

(4R, 5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-庚酰基)-5-苯基-噁唑烷-2-酮

100

0℃下将三甲基乙酰氯化物(20 g, 0.17 mol)加到在 THF(500mL)中的酸 99(19g, 0.132 mol)和三乙胺(49.9 g, 0.494 mol)。1 小时后加入 LiCl(7.1g, 0.17mol), 然后加入噁唑烷酮(30 g, 0.17 mol)。将混合物加热至室温, 在 16 小时后过滤除去滤液并减压浓缩该溶液。快速色谱法(7:1 己烷/EtOAc)得到产物 100, 为一种油。31.5 g; 79%。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=5.5 (c1 在 CHCl<sub>3</sub> 中)。MS, m/z (相对强度): 304 [M+H, 100%]。

(3S, 5R)-5-甲基-3-((4R, 5S)-4-甲基-2-氧代-5-苯基-噁唑烷-3-羰基)-辛酸叔丁酯 101

-50℃下将 NaHMDS (在 THF 中的 48 mL 1 M 溶液)加到在 THF (200 ml)中的噁唑烷酮 100 (12.1 g, 0.04 mol)。30 分钟后加入溴乙酸叔丁酯(15.6g, 0.08mol)。-50℃下搅拌该溶液 4 小时, 然后加热到室温。16 小时后, 加入饱和氯化铵水溶液并分离双层。用醚提取含水相, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)合并的有机相并浓缩。快速色谱法 (9:1 己烷/EtOAc) 得到产物 101, 为白色固体 12 g; 72%。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=30.2 (c1 在 CHCl<sub>3</sub> 中)。

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz;

CDCl<sub>3</sub>) 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-叔丁酯 102

0℃下 将预混合的 LiOH (51.2 mL 0.8 M 溶液)和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (14.6 mL 30% 溶液)的溶液加到在 in H<sub>2</sub>O (73 mL)和 THF (244 mL)中的酯 101 (10.8 g, 0.025 mol)。24 小时后, 进一步加入 12.8 mL LiOH (0.8 M 溶液)和 3.65 mL H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% 溶液)。30 分钟后, 加入酸式亚硫酸钠(7 g)、亚硫酸钠(13g)和水(60 mL), 然后加入己烷(100 mL)和醚(100 mL)。分离双层并用醚提取含水层。将合并的有机相浓缩至溶于(300 mL)庚烷的油。滤出所得的固体, 干燥(MgSO<sub>4</sub>) 滤液并浓缩得到一种油(6 g,

93%), 产物不经进一步纯化使用。MS,  $m/z$  (相对强度): 257 [M+H, 100%].

#### (3S, 5R)-3-羟基甲基-5-甲基-辛酸叔丁酯 103

0℃下将  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2$  (在 THF 中的 36 mL 2 M 溶液, Aldrich) 加到在 THF (100 mL) 中的酸 102 (3.68 g, 0.014 mol), 同时将该溶液加热到室温。15 分钟后, 往溶液中小心加入冰 (以控制泡腾), 然后加入盐水。用醚提取该溶液, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并的有机相并减压浓缩。快速色谱法 (4:1 己烷/EtOAc) 得到醇 103, 为一种油 (2.0 g, 59%)。

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 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-磺酰氧基甲基)-辛酸叔丁酯 104

室温下将三乙胺 (2.4 g, 0.024 mol)、DMAP (20 mg) 和甲苯磺酰氯 (2.3 g, 0.012 mol) 加到在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) 中的醇 103 (1.98 g, 8.1 mmol)。14 小时后加入 1N 的 HCl 并分离双层。用醚提取含水相, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并的有机相并浓缩。快速色谱法 (95% 己烷/EtOAc) 得到甲苯磺酸酯 104, 为一种油 (2.94 g, 91%)。  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz;

$\text{CDCl}_3$ ) 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-叠氮基甲基-5-甲基-辛酸叔丁酯 105

在 DMSO (30 mL) 中将甲苯磺酸酯 104 (2.92 g, 7.3 mmol) 和叠氮化钠 (1.43 g, 0.02 mol) 加热到  $\sim 50^\circ\text{C}$ 。2 小时后, 将溶液冷却至室温并用水稀释。用醚提取该溶液, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并的有机相并浓缩得到一种油 1.54 g, 79%。进一步用快速色谱法 (95% 己烷/EtOAc) 纯化得到一种油。  $[\alpha]_D^{20} = -8.3$  (在  $\text{CHCl}_3$  中的  $c$  1)。  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 172.01,

80.73, 54.89, 39.73, 39.46, 39.00, 33.40, 29.85, 28.30, 20.15, 19.82, 14.52.

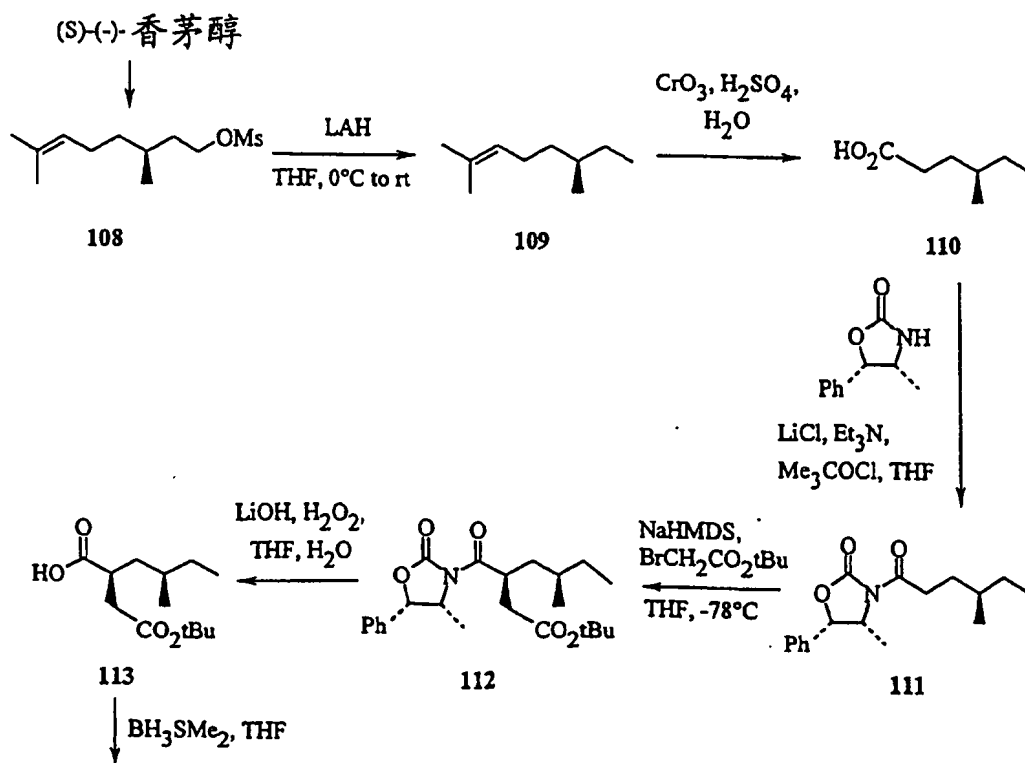
(S)-4-((R)-2-甲基-戊基)-吡咯烷-2-酮 107 和 (3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸叔丁酯 106

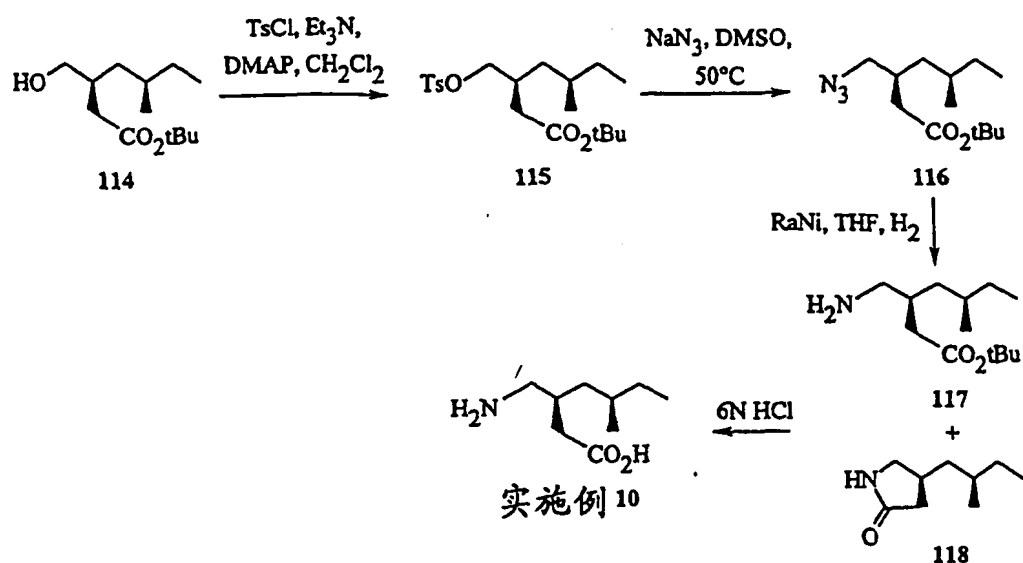
用 5% Pd/C 处理叠氮化物 105 并在氢气氛下摇晃 20 小时, 由此进一步加入 200 mg 5% Pd/C。6 小时后, 浓缩滤液得到一种油, 由  $^1\text{H NMR}$  发现该油为伯胺 106 和内酰胺 107 (1.75 g) 的混合物, 产物不经进一步纯化而使用。

实施例 9 (3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸盐酸盐

用 3N HCl (40 mL) 处理胺 106 和内酰胺 107 (1.74 g) 的混合物, 并将该溶液加热到  $50^\circ\text{C}$  4 小时, 然后冷却到室温。12 小时后, 浓缩溶液并从乙酸乙酯中重结晶残留物得到氨基酸, 为一种白色固体 605 mg。MS,  $m/z$  (相对强度): 188 [M+H, 100%]。分析计算  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_2 \cdot \text{H}_1\text{Cl}_1$ , C, 53.68; H, 9.91; N, 6.26。发现: C, 53.83; H, 10.12; N, 6.07。

实施例 10: 合成 (3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸





### 甲烷磺酸(S)-3,7-二甲基-辛-6-烯酯 108

0℃下将在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) 中的甲烷磺酰氯(26 mL, 0.329 mol) 加到在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (800 mL) 中的 S-(-)-香茅醇(42.8 g, 0.274 mol) 和三乙胺(91 mL, 0.657 mol)。2 小时后于 0℃ 下用 1N HCl 洗涤该溶液, 然后用盐水洗涤。干燥(MgSO<sub>4</sub>)有机相并浓缩得到一种油(60.5g, 94%), 该油不经进一步纯化而使用。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 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

0℃下将氢化锂铝(3.8 g, 0.128 mol)加到在 THF(1L)中的烯烃 108(60 g, 0.256 mol)。7 小时后, 进一步加入 3.8g 氢化锂铝, 并将溶液加热到室温。18 小时后, 进一步加入 3.8g 氢化锂铝。在进一步的 21 小时后, 小心地用 1N 柠檬酸猝灭该反应并进一步用盐水稀释该溶液。分离所得的两层, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)有机相并浓缩得到一种油, 该油不经进一步纯化而使用。MS, m/z (相对强度): 139 [M-H, 100%].

### (R)-4-甲基-己酸 110

采用与(R)-4-甲基-庚酸 99 的合成类似的方法得到酸, 为一种油

(9.3 g, 56%). MS,  $m/z$  (相对强度): 129 [M-H, 100%].

(4R, 5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-乙酰基)-5-苯基-噁唑烷-2-酮  
111

采用与(4R, 5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基庚酰)-5-苯基-噁唑烷-2-酮 100 的合成类似的方法得到噁唑烷酮 111, 为一种油(35.7 g, 95%). MS,  $m/z$  (相对强度): 290 [M+H, 100%].

(3S, 5R)-5-甲基-3-[1-((4R, SS)-4-甲基-2-氧代-5-苯基-噁唑烷-3-基)-甲酰氧基]-庚酸叔丁酯 112

根据与(3S, 5R)-5-甲基-3-((4R, 5S)-4-甲基-2-氧-5-苯基-噁唑烷-3-羰基)-辛酸叔丁酯 101 的制备类似的方法得到 112, 为一种油(7.48 g; 31%).

(S)-2-((R)-2-甲基-丁基)-琥珀酸 4-叔丁酯 113

将预混合的 LiOH (37 mL 0.8 M 溶液) 和  $H_2O_2$  (10.57 mL 30% 溶液) 加到在  $H_2O$  (53 mL) 和 THF (176 mL) 中的酯 112 并将该溶液加热到室温。2 小时后, 加入酸式亚硫酸钠(7g)、亚硫酸钠(13 g)和水(60 mL), 分离双层并用醚提取含水层。将合并的有机相浓缩至一种溶于庚烷(200 mL)的油。滤出所得的固体, 干燥( $MgSO_4$ )滤液并浓缩得到一种油(4.4 g), 该油不经进一步纯化而使用。

(3S, 5R)-3-羟基甲基-5-甲基-庚酸叔丁酯 114

采用与(3S, 5R)-3-羟基甲基-5-甲基-辛酸叔丁酯 103 的制备类似的方法得到醇 114, 为一种油(2.68 g, 69%). MS,  $m/z$  (相对强度): 216 [89%], 174 [M- $(CH_3)_3C$ , 100%].

(3S, 5R)-5-甲基-3-(甲苯-4-磺酰氧基甲基)-庚酸叔丁酯 115

0℃下将吡啶(2.6 g, 0.033 mol)、DMAP (100 mg)和甲苯磺酰氯

(3.15 g, 0.016 mol)加到在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (140 mL) 中的 114 醇 (2.53 g, 0.011 mmol) 并将该溶液加热到室温 3.5 小时, 由此再加入 DMAP 和 TsCl (3.15 g)。14 小时后, 加入 1N HCl 并分离双层。用盐水洗涤有机相, 然后或干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 和浓缩。快速色谱法 (95% 到 86% 己烷/EtOAc) 得到 甲苯磺酸酯 115, 为一种油 (1.53 g, 36%)。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 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-叠氮基甲基-5-甲基-庚酸叔丁酯 116

采用与 (3S, 5R)-3-叠氮基甲基-5-甲基-辛酸叔丁酯 105 的制备类似的方法得到一种油 0.956 g, 97%。MS,  $m/z$  (相对强度): 228 [M-N<sub>2</sub>, 80%].

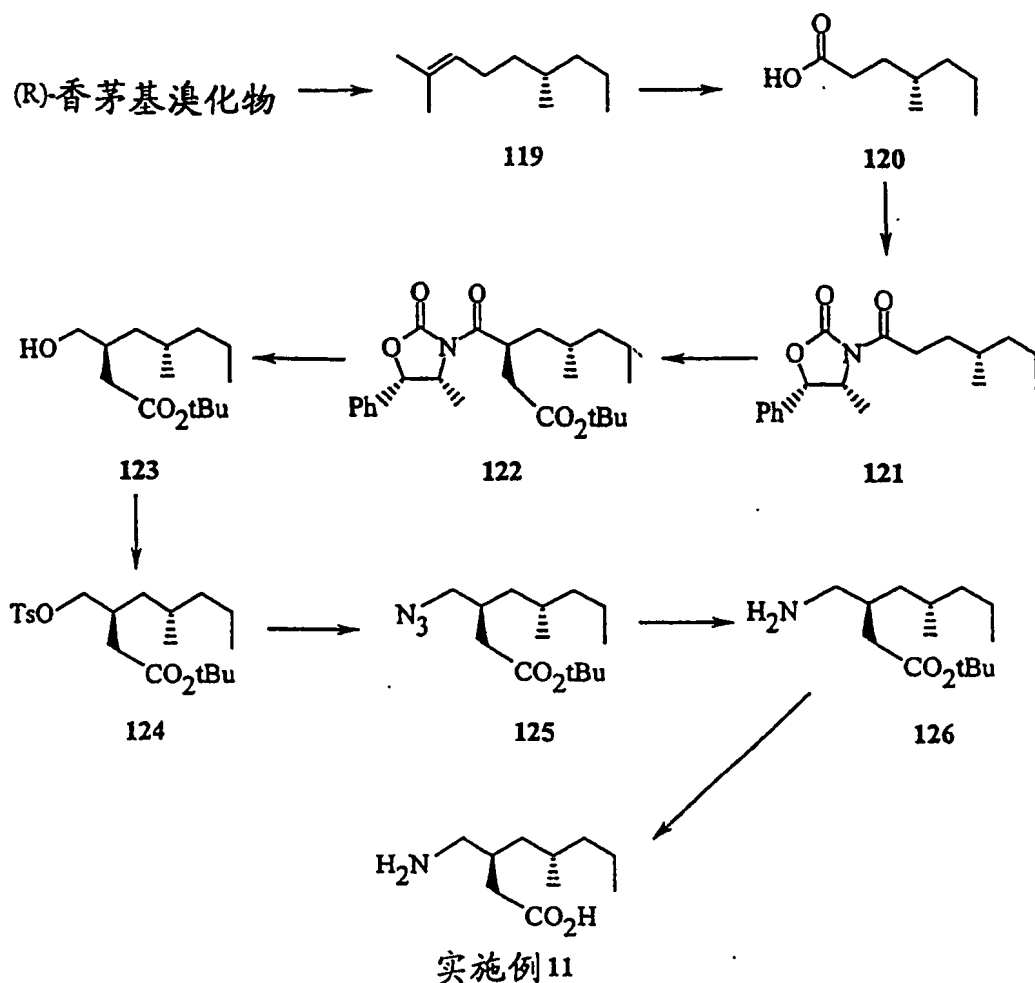
#### (S)-4-((R)-2-甲基-丁基)-吡咯烷-2-酮 118 和 (3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸叔丁酯 117

用在 THF (20 mL) 中的 20% Pd/C (90 mg) 处理叠氮化物 116 (689 mg) 并在氢气下摇晃 36 小时。过滤除去催化剂并将所得的油不经进一步纯化而使用。

#### 实施例 10 (3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸

用 6N HCl 处理胺 117 和内酰胺 118 的混合物并将溶液加热到 50 °C 17 小时然后冷却至室温并浓缩。采用 5% 氢氧化铵对所得的油进行离子-交换色谱法 (Dowex, 强酸性树脂) 得到膏状固体, 从甲醇/乙酸乙酯中将其重结晶得到 (3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸, 实施例 10。MS,  $m/z$  (相对强度): 174 [M+H, 100%]。分析计算  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_1\text{O}_2$ 。C, 62.39; H, 11.05; N, 8.08。发现: C, 62.23; H, 11.33; N, 7.89。

#### 实施例 11: 合成 (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸



### (S)-2,6-二甲基-壬-2-烯 119

将  $\text{CuCl}_2$  (5.36 g, 39.7 mmol) 和  $\text{LiCl}$  (3.36, 80.0 mmol) 一起在干 THF (40 mL) 中搅拌 15 分钟。0℃ 下在氮气氛下将所得的溶液加到在 THF (168 mL) 中的 3.0 M 氯化甲基镁，并在室温下搅拌 15 分钟。将在在 THF (100 mL) 中的 (R)-(-)-香茅基溴化物 (55.16 g, 251.8 mmol) 缓慢地加到该反应悬浮液中，并在 0℃ 下搅拌 2.5 小时。加热到室温并继续搅拌另一小时。将该混合物冷却至 0℃ 并用饱和氯化铵溶液粹灭。然后将该悬浮液提取至醚，用水洗涤，并在  $\text{MgSO}_4$  上干燥。减压浓缩该溶液得到 36.3 g; 94% 的 (S)-2,6-二甲基-壬-2-烯，为一种油。MS,  $m/z$  (相对强度): 153 [M-1H, 100%], 194 [M-1H+CH<sub>3</sub>CN, 45%].

### (S)-4-甲基-庚酸 120

0℃下在 1.5 小时内将 Jones 反应剂 (2.7 M, 600 mL) 滴加到在丙酮 (1L) 中的 (S)-2,6-二甲基-壬-2-烯 119 (39.0 g, 253.2 mmol) 并在室温下搅拌 18 小时。将该反应混合物倾入到饱和 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 溶液中并提取到醚中。用盐水洗涤并真空浓缩。将油状残留物溶于甲醇 (70 mL) 和 1 M NaOH (700 mL), 然后搅拌 30 分钟。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗涤该水溶液, 用 10% HCl 酸化并提取到 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥该溶液并浓缩至干得到 24.22 g; 66% 的 (S)-4-甲基-庚酸, 为一种油。MS, m/z (相对强度): 143 [M-1H, 100%].

(4R, 5S)-4-甲基-3-((S)-4-甲基-庚酰基)-5-苯基-噁唑烷-2-酮  
121

采用与 (4R, 5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-庚酰)-5-苯基-噁唑烷-2-酮 100 的制备类似的方法得到 (4R, 5S)-4-甲基-3-((S)-4-甲基-庚酰)-5-苯基-噁唑烷-2-酮 121, 6.2 g; 80.0%, 为一种油。MS, m/z (相对强度): 304 [M+1H, 90%], 355 [M+1H+CH<sub>3</sub>CN, 60%].

(3S, 5S)-5-甲基-3-((4R, 5S)-4-甲基-2-氧代-5-苯基-噁唑烷-3-羧基)-辛酸叔丁酯 122

-5℃下在氮下将在己烷 (18.0 mL, 30.1 mmol) 中的正 BuLi, 1.6 M 滴加到在干 THF (50 mL) 中的二异丙基胺 (4.6 mL, 32.6 mmol), 在加入期间保持温度低于 0℃。-5℃下搅拌该混合物 20 分钟, 然后冷却到 -78℃。将在 THF (12 mL) 中的 121 (7.6 g, 25.1 mmol) 加到 LDA 溶液中并在 -78℃ 下搅拌 30 分钟。将乙酸叔丁酯 (4.8 mL, 32.6 mmol) 加到该反应物中并在 -78℃ 下持续搅拌 2 小时。加热到室温, 然后搅拌另外 18 小时。用饱和 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 溶液猝灭该反应, 将其提取至乙酸乙酯, 并在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥。将该溶液浓缩得到一种溶于热己烷中的固体残留物。将该己烷溶液冷却至室温, 然后进一步在冰浴上冷却。收集所得的沉淀物并风干得到 122, 为一种绒毛状白色固体。4.3 g; 41%。MS, m/z (相对强度): 362 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+1H, 100%], 418 [M+1H, 20%].

(S)-2-((S)-2-甲基-戊基)-琥珀酸 4-叔丁酯和 (3S, 5S)-3-羟基甲基-5-甲基-辛酸叔丁酯 123

0℃下将预混合的 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (12.2 mL) 和 LiOH (0.8 M, 42.7 mL) 溶液加到与 THF (203.0 mL) 和水 (61.0 mL) 混合的酯 122。0℃下搅拌所得的溶液 4 小时。将酸式亚硫酸钠 (7 g)、亚硫酸钠 (13 g) 和水 (60 mL) 加到该反应物中。然后加入 1:1 混合的醚/己烷 (200 mL) 并分离有机相。用醚提取含水相, 在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥合并的有机提取物并真空浓缩。将残留物溶于庚烷并搅拌 5 分钟。过滤所得的沉淀并将滤液浓缩至干得到一种油。

(3S, 5S)-3-羟基甲基-5-甲基-辛酸叔丁酯 123

根据与 (3S, 5R)-3-羟基甲基-5-甲基-辛酸叔丁酯 103 的制备类似的方法得到 123, 为一种油。4.0 g; 76.0%。MS, m/z (相对强度): 230 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+1H+CH<sub>3</sub>CN, 100%], 189 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+1H, 70%]。

(3S, 5S)-5-甲基-3-(甲苯-4-磺酰氧甲基)-辛酸叔丁酯 124

根据与 (3S, 5R)-5-甲基-3-(甲苯-4-磺酰氧甲基)-辛酸 104 的制备类似的方法得到 6.9 克 124。

MS, m/z (相对强度): 343 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+1H, 70%], 384

[M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+1H+CH<sub>3</sub>CN, 100%]。

(3S, 5S)-3-叠氮基甲基-5-甲基-庚酸叔丁酯 125

根据与 (3S, 5R)-3-叠氮基甲基-5-甲基-辛酸叔丁酯 105 的制备类似的方法得到 2.9 g; 66% 的 125, 为一种油。MS, m/z (相对强度): 212 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-1H, 45%]。

(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸叔丁酯 126

在 41 PSI 下将在甲醇 (50.0 mL) 中的 125 (2.8 g, 10.4 mmol) 和 10% Pd/C (1.0 g) 的混合物氢化 96 小时。过滤该溶液得到 1.7g 粗

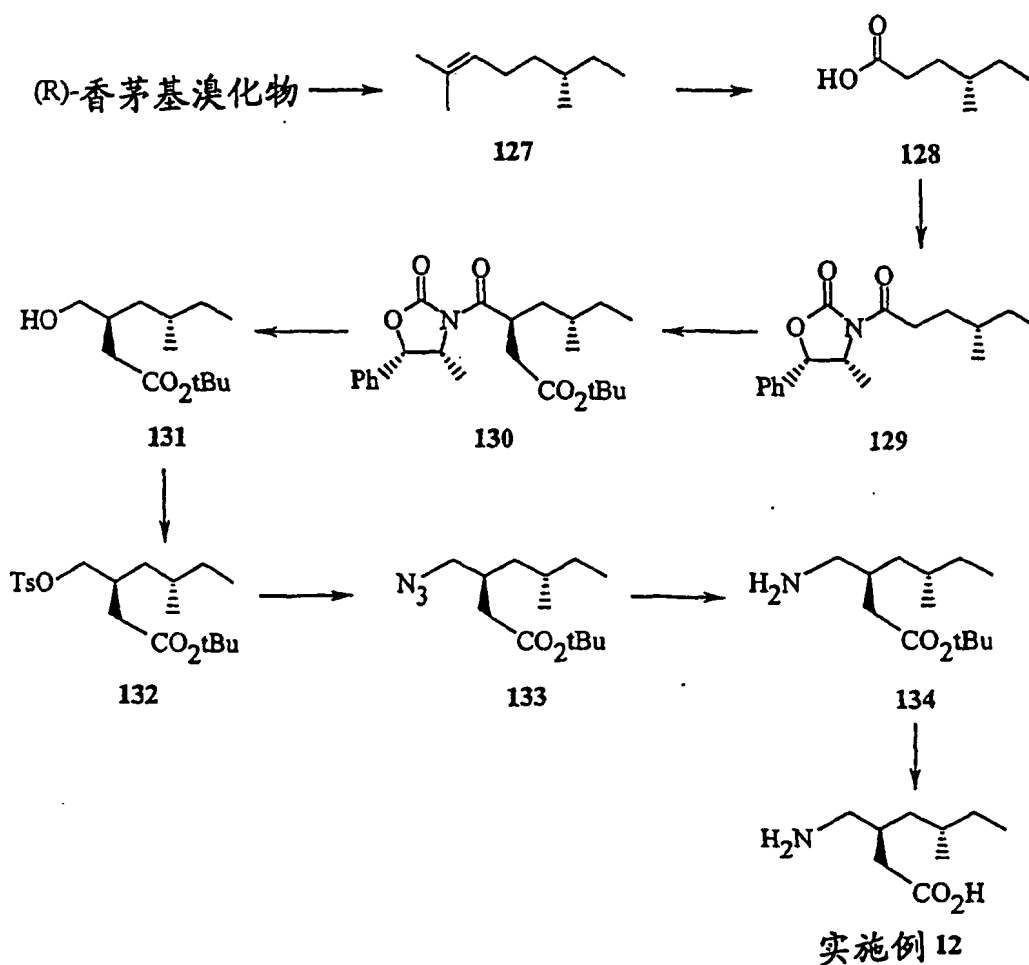
制的 126, 将其不经进一步纯化而使用。MS,  $m/z$  (相对强度): 244 [M+1H, 100%], 285 [M+1H+CH<sub>3</sub>CN, 25%].

### 实施例 11 (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸

根据与实施例 10 (3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸的制备的类似的方法得到实施例 11. 380 mg; 29.0%.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  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,  $m/z$  (相对强度): 187 [M+1H, 100%], 211 [M+1H+CH<sub>3</sub>CN, 30%].

### 实施例 12: 合成 (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸



**(S)-2,6-二甲基-辛-2-烯 127**

0℃下在45分钟内将(R)-(-)-香茅基溴化物(49.1 g, 224.2 mmol)滴加到在THF (336 mL, 336 mmol)中的1.0 M LAH。0℃下继续搅拌另外4小进。用饱和化铵溶液缓慢地猝灭反应然后加入醚(100 mL)。过滤所得的白色结晶浆液并在MgSO<sub>4</sub>上干燥滤液。减压浓缩溶液得到26.2 g; 83%的127, 为一种油。MS, m/z(相对强度): 180 [M-1H+CH<sub>3</sub>CN, 100%], 139 [M-1H, 90%]。

**(S)-4-甲基-己酸 128**

采用与化合物120的制备类似的方法得到15.9g的128, 为一种油。MS, m/z(相对强度): 129 [M-1H, 100%], 170 [M-1H+CH<sub>3</sub>CN, 70%]。

**(4R, 5S)-4-甲基-3-((S)-4-甲基-己酰基)-5-苯基-噁唑烷-2-酮 129**

采用与用于(4R, 5S)-4-甲基-3-((S)-4-甲基-庚酰)-5-苯基-噁唑烷-2-酮 121 的制备类似的方法得到35.0 g 粗品(4R, 5S)-4-甲基-3-((S)-4-甲基-己酰)-5-苯基-噁唑烷-2-酮 129, 为一种油。将其不经进一步纯化使用。MS, m/z(相对强度): 290 [M+1H, 100%], 331 [M+1H+CH<sub>3</sub>CN, 20%]。

**(3S, 5S)-5-甲基-3-((4R, 5S)-4-甲基-2-氧代-5-苯基-噁唑烷-3-羧基)-庚酸叔丁酯 130**

采用与用于(3S, 5S)-5-甲基-3-((4R, 5S)-4-甲基-2-氧-5-苯基-噁唑烷-3-羧基)-辛酸叔丁酯 122 的制备类似的方法得到4.6.0g, 25.4%的130, 为一种白色固体。MS, m/z(相对强度): 348 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+1H, 100%], 443 [M-1H+CH<sub>3</sub>CN, 100%], 402 [M-1H, 55%], 404 [M+1H, 45%]。

**(3S, 5S)-3-羟基甲基-5-甲基-庚酸叔丁酯 131**

与用于制备(3S, 5S)-3-羟基甲基-5-甲基-辛酸叔丁酯 123 类似的方法得到 1.2 g, 52.1%的 131, 为一种油。MS,  $m/z$  (相对强度): 175 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+1H, 100%], 173 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-1H, 100%], 216 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+1H +CH<sub>3</sub>CN, 95%].

**(3S, 5S)-5-甲基-3-(甲苯-4-磺酰氧基甲基)-庚酸叔丁酯 132**

根据与(3S, 5R)-5-甲基-3-(甲苯-4-磺酰氧基甲基)-辛酸叔丁酯 104 的制备类似的方法得到 2.1 g 的 132, 为一种油。产物不经进一步纯化用于下一步骤。MS,  $m/z$  (相对强度): 329 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+1H, 85%], 370 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+1H +CH<sub>3</sub>CN, 65%].

**(3S, 5S)-3-叠氮基甲基-5-甲基-庚酸叔丁酯 133**

根据与(3S, 5R)-3-叠氮基甲基-5-甲基-辛酸叔丁酯 105 的制备类似的方法得到 0.76 g, 54.0% 的 133, 为一种油。MS,  $m/z$  (相对强度): 198 [M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-1H, 100%].

**(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸叔丁酯 134**

采用与用于(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基辛酸叔丁酯 126 的类似的方法得到 0.62 g 的 134, 为一种油。产物不经进一步纯化而用于下一步骤。MS,  $m/z$  (相对强度): 230 [M+1H, 100%], 271 [M+1H +CH<sub>3</sub>CN, 45%].

**实施例 12 (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸**

采用与用于实施例 11 的类似方法得到(3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸(0.3 g, 65.1%), 为白色固体。<sup>1</sup>H NMR

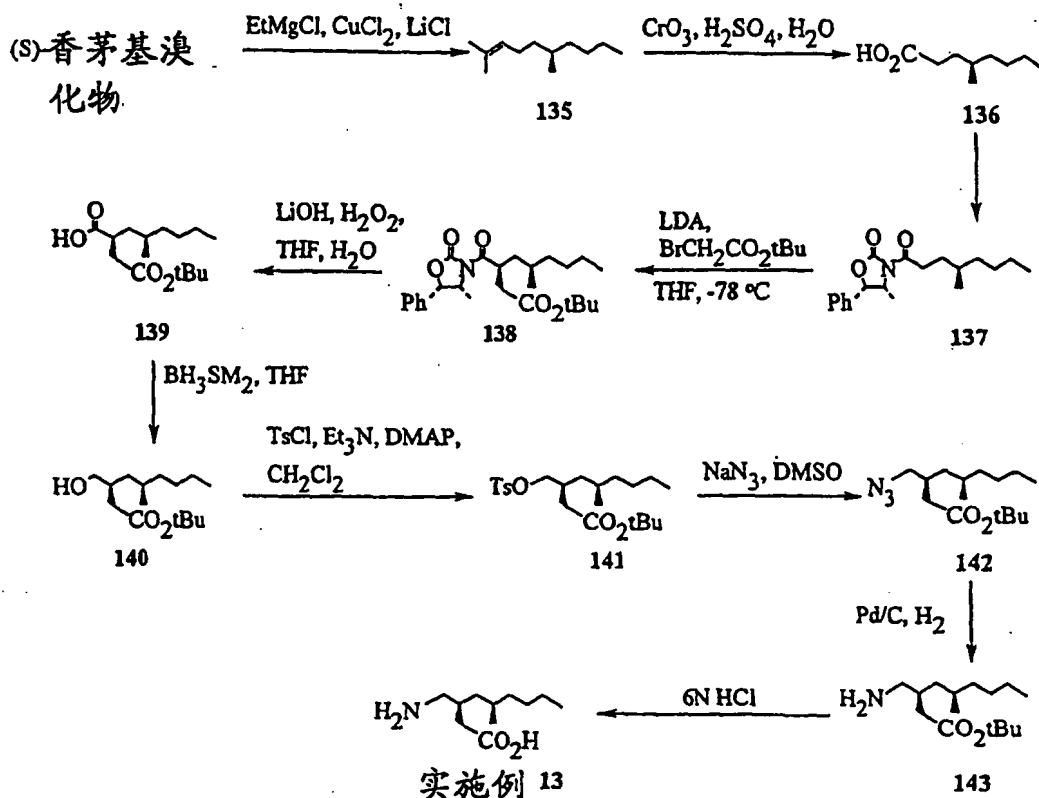
(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  2.80-3.00 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.20 (dd,  $J = 8.2, 7.1$  Hz, 1H), 2.05

(m, 1H), 1.30-1.50 (m, 3H), 1.00-1.20 (m, 2H), 0.9 (m, 6H); MS,  $m/z$  (相对强度

): 187 [M+1H, 100%], 211 [M+1H+CH<sub>3</sub>CN, 30%]. MS,  $m/z$  (相对强度

): 174 [M+1H, 100%], 172 [M-1H, 100%], 215 [M+1H +CH<sub>3</sub>CN, 20%].

### 实施例 13: 合成 (3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-壬酸盐酸盐



#### (R)-4-甲基-辛酸 136

外周温度下在 45 ml THF 中合并氯化锂 (0.39 g, 9.12 mmol) 和氯化铜(I) (0.61 g, 4.56 mmol) 并搅拌 15 分钟, 然后冷却至 0℃, 此时加入溴化乙基镁 (在 THF 中的 1 M 溶液, 45 mL, 45 mmol)。滴加入 (S)-香茅基溴化物 (5.0 g, 22.8 mmol) 并将该溶液缓慢加热到外周温度搅拌过夜。小心加入盐 NH<sub>4</sub>Cl (aq) 猝灭该反应, 并用 Et<sub>2</sub>O 和盐 NH<sub>4</sub>Cl (aq) 搅拌 30 分钟。分离相, 干燥该有机相 (MgSO<sub>4</sub>) 并浓缩。粗产物不经纯化

而使用。

0℃下将 Jones' 反应剂(在 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (aq) 中 2.7 M, 40 mL, 108 mmol) 加到在 50 mL 丙酮中的烯烃 135 (3.8 g, 22.8 mmol) 溶液并将溶液缓慢加热至外周温度搅拌过夜。在 Et<sub>2</sub>O 和 H<sub>2</sub>O 之间分离该混合物, 分离相, 用盐水洗涤有机相, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 并浓缩。残留物用快速色谱法(8:1 己烷: EtOAc) 纯化得到 2.14g (59%) 的酸 136, 为一种无色油: LRMS: m/z 156.9 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 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)。合并 26.7g CrO<sub>3</sub>、23 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 并用水稀释至 100ml 而制备 Jones' 反应剂为 2.7M 的溶液。

(4R, 5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-辛酰基)-5-苯基-噁唑烷-2-酮  
137

0℃下向在 25 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的酸 136 (2.14 g, 13.5 mmol) 加入 3 滴 DMF, 然后加入草酰氯(1.42 mL, 16.2 mmol), 导致剧烈的气体放出。将该溶液直接加热到外周温度, 搅拌 30 分钟, 并浓缩。同时, 在-78℃下将正丁基锂(1.6 M 溶于己烷, 9.3 mL, 14.9 mmol) 滴加到在 40 mL 的 THF 中的噁唑烷酮 (2.64 g, 14.9 mmol)。搅拌该混合物 10 分钟, 此时滴加入在 10ml 的 THF 中的酰基氯。-78℃搅拌反应物 30 分钟, 然后直接加热至外周温度并用盐 NH<sub>4</sub>Cl 猝灭反应。在 Et<sub>2</sub>O 和盐 NH<sub>4</sub>Cl (aq) 之间分离该混合物。分离相, 干燥(MgSO<sub>4</sub>) 有机相, 并浓缩至提供 3.2 g 的噁唑烷酮 137, 为无色油。LRMS: m/z 318.2 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 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)。粗产物不经进一步纯化而使用。

(3S, 5R)-5-甲基-3-((4R, 5S)-4-甲基-2-氧代-5-苯基-噁唑烷-3-羧基)-壬酸叔丁酯 138

-78℃下将正丁基锂(1.6 M 溶于己烷, 7.6 mL, 12.1 mmol)加到在 30 mL THF 中的二异丙基胺(1.8 mL, 12.6 mmol), 搅拌混合物 10 分钟, 此时滴加入在 10 mL THF 中的噁唑烷酮 137 (3.2 g, 10.1 mmol). 搅拌该溶液 30 分钟, -50℃下快速滴加入溴乙酸叔丁酯(1.8 mL, 12.1 mmol), 3 小时内将该混合物缓慢加热至 10℃. 在 Et<sub>2</sub>O 和盐 NH<sub>4</sub>Cl (aq) 之间分离该混合物, 分离相, 干燥有机相(MgSO<sub>4</sub>), 并浓缩. 残留物用快速色谱法 (16: 1-8: 1 己烷 s: EtOAc) 纯化得到 2.65 g (61%) 酯 138, 为无色晶状固体, mp=84-86℃.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +17.1$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 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); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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. 分析计算 C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub>: C, 69.58; H, 8.64; N, 3.25. 实测: C, 69.37; H, 8.68; N, 3.05.

#### (S)-2-((R)-2-甲基-己基)-琥珀酸 4-叔丁酯 139

0℃下将预冷却(0℃)的在 10ml H<sub>2</sub>O 中的 LiOH 一水合物(1.0 g, 23.8 mmol)和过氧化氢(30 wt%水溶液, 5.0 mL)溶液加到在 20 mL THF 中的酯 38 (2.65 g, 6.14 mmol)的溶液. 剧烈搅拌混合物 90 分钟, 然后加热至外周温度并搅拌 90 分钟. 0℃下加入 100 mL 10%NaHSO<sub>3</sub> (aq) 猝灭反应, 然后用 Et<sub>2</sub>O 提取. 分离各相, 用盐水洗涤有机相, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 并浓缩. 粗品酸 139 不经纯化而使用.

#### (3S, 5R)-3-羟基甲基-5-甲基-壬酸 叔丁酯 140

0℃下将硼烷-二甲基硫化物配合物(2.0 M soln in THF, 4.6 mL, 9.2 mmol)加以在 30 mL THF 中的粗品酸 139 (6.14 mmol)的溶液, 将溶液缓慢加热到外周温度过夜. 加入额外的 BH<sub>3</sub>-DMS 直至该酸被完全

消耗(计算 5 mL)。加入 MeOH 猝灭反应,然后在 Et<sub>2</sub>O 和盐 NaHCO<sub>3</sub> (aq) 之间分离。分离相,用盐水洗涤有机相,干燥(MgSO<sub>4</sub>),并浓缩得到醇 140。LRMS: *m/z* 226.1; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 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)。粗产物不经纯化使用。

#### (3S, 5R)-5-甲基-3-(甲苯-4-磺酰氧基甲基)-壬酸叔丁酯 141

0°C 下向在 30 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的醇 140 (6.14 mmol) 加入 DMAP (0.1 g)、对甲苯磺酰氯 (1.37 g, 7.2 mmol), 然后快速滴加入三乙胺 (1.8 mL, 13 mmol)。在加入并搅拌过夜后立即将混合物加热到外周温度,并不要进行完全。Et<sub>2</sub>O 和 1N HCl (aq) 之间分离该混合物,分离相并用盐 NaHCO<sub>3</sub> (aq) 洗涤有机相,干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并浓缩得到甲苯磺酸酯 141。产物不经进一步纯化而使用。

#### (3S, 5R)-3-叠氮基甲基-5-甲基-壬酸叔丁酯 142

根据与 (3S, 5R)-3-叠氮基甲基-5-甲基-辛酸叔丁酯 105 的制备类似的方法得到叠氮化 142, 为一种无色油。

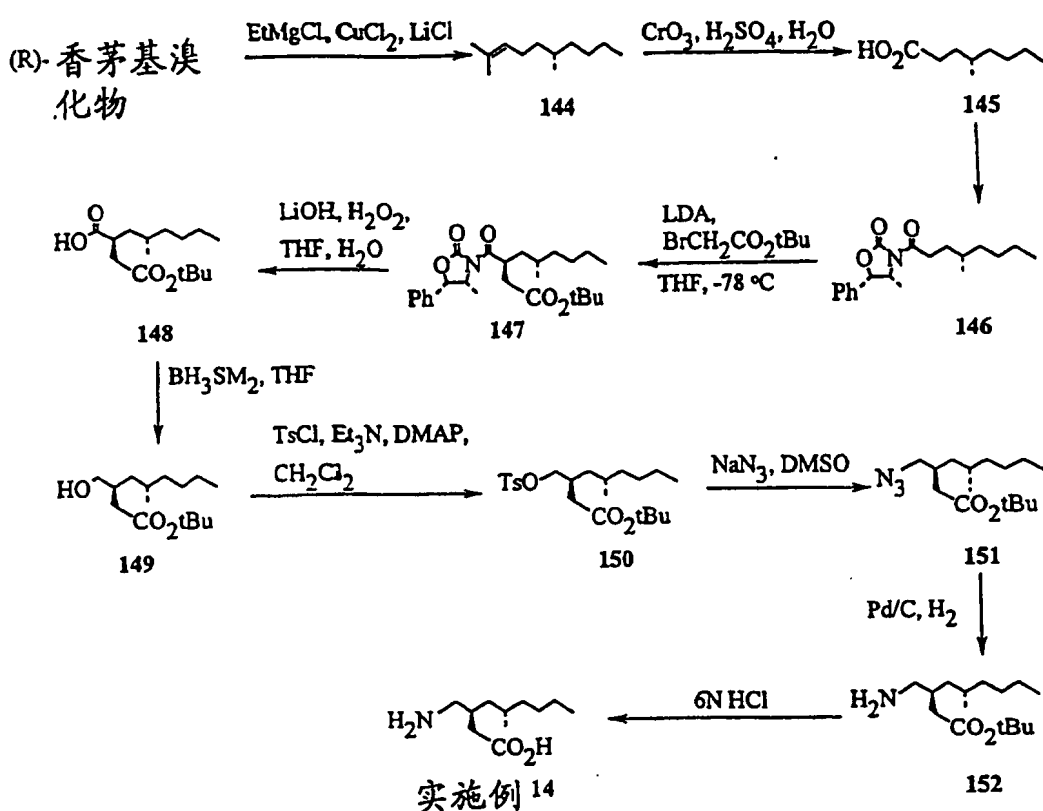
LRMS: *m/z* 200.1; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.31 (dd, *J*= 12.2, 4.2 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J*= 12.2, 5.9 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.21 (m, 8H), 1.00 (m, 2H), 0.81 (m, 6H)。

#### 实施例 13 (3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-壬酸盐盐酸盐

在 20% Pd/C、EtOH 的存在下,在 45 psi 的 H<sub>2</sub> 下将叠氮化物 142 (1.0 g) 氢化 15 小时得到粗品氨基酯 143, 然后将其浓缩并不经纯化而使用。将 6 mL 6N HCl (aq) 加到氨基酯 143 并将该混合物加热到回流 90 分钟, 冷却并浓缩。从 EtOAc: 己烷中重结晶得到 0.38 g (45% 自叠氮化物) 的 (3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-壬酸盐盐酸盐, 为一种无色晶状固体 (HCl 盐), 第二次收取 82 mg (10% 自叠氮化物)。

mp = 146-156°C. LRMS:  $m/z$  200.1 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 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, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.09 (m, 7H), 0.92 (m, 1H), 0.68 (m, 6H). 分析计算 C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>Cl: C, 55.57; H, 10.17; N, 5.89. 实测: C, 55.69; H, 10.10; N, 5.86.

### 实施例 14: 合成 (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-壬酸



根据以上用于 (R)-4-甲基-辛酸 136 所列的方案由 (R)-香茅基溴化物制备 (S)-酸 145。产量相当，且 <sup>1</sup>H NMR 光谱与 (R)-酸对映体的光谱相同。LRMS:  $M/z$  158.9 (M+1)。

如以上关于 (4R, 5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-辛酰)-5-苯基-噁

唑烷-2-酮 137 所述由酸 145 制备噁唑烷酮 146。

LRMS:  $m/z$  290.1 (M-27);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).

如以上关于化合物 138 所述由噁唑烷酮 146 制备叔丁酯 147。LRMS:  $m/z$  348.1 (M-83)。

如以上关于 (3S, 5R)-3-羟基甲基-5-甲基-壬酸叔丁酯 140 所述由叔丁酯 147 制备醇 149。LRMS:

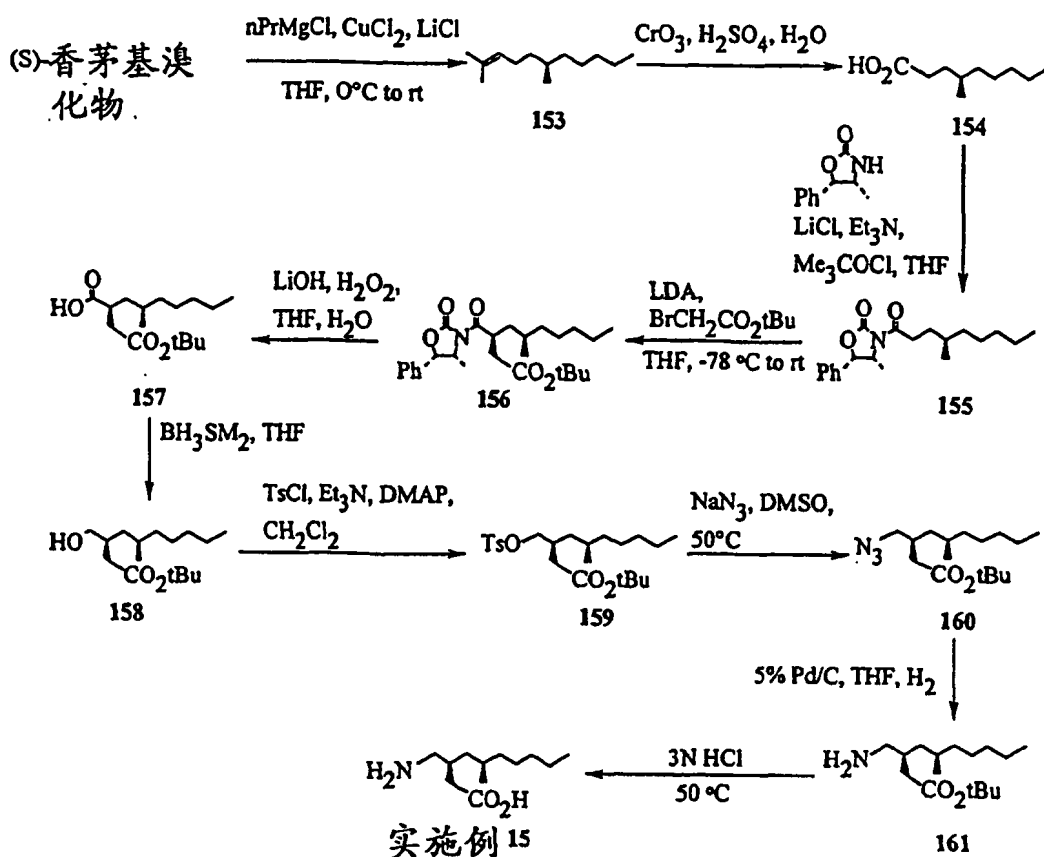
$m/z$  156.9 (M-100);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.60 (dd,  $J=11.0, 4.6$  Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J=11.0, 6.8$  Hz, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.17-1.38 (m, 7H), 1.11 (m, 1H), 0.84 (m, 6H).

实施例 14: (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-壬酸

如以上关于 (3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-壬酸盐酸盐所述由 147 得到 (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-壬酸。通过在 Dowex 50WX8 50-100 筛目、H-形式树脂上的离子交换色谱法纯化如此得到的粗品 HCl 盐, 采用 10%  $\text{NH}_4\text{OH}$  作为洗脱剂得到游离碱。用  $\text{Et}_2\text{O}$  洗涤蜡状固体两次并干燥得到一种无定形白色固体, mp 144-146°C. LRMS:

$m/z$  172.0 (M-28);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).

实施例 15: 合成 (3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-癸酸



### (R)-2,6-二甲基十一碳-2-烯 153

采用与(S)-2,6-二甲基-壬-2-烯 119的制备类似的方法得到 153, 为一种无色油 (20.16 g, 98%)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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)。

### (R)-4-甲基壬酸 154

将(R)-2,6-二甲基十一碳-2-烯 153 (10.03 g, 55.03 mmol) 溶于丙酮 (270 mL) 并冷却到  $0^\circ\text{C}$ 。滴加入 Jones 反应剂 ( $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ) (2.7 M, 120 mL), 然后加热到室温 18 小时。将反应物倾入水/ $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (200 mL), 用乙酸乙酯 ( $4 \times 100$  mL) 提取含水层。在  $\text{MgSO}_4$  上干燥合并的有机物, 过滤并旋转蒸得到一种油。将粗品油溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 mL) 并冷却至  $-78^\circ\text{C}$ 。使臭氧冒泡进入反应直至变蓝以除去痕量的杂质 (6E) (3S)-3,7-二甲基辛-1,6-二烯。加入二甲基硫化物 (5 mL), 在室

温下搅拌反应物 2 小时。除去溶剂，在二氧化硅上色谱层析粗品，用 20% EtOAc/己烷洗脱得到一种油。将该油溶于醚 (100 mL) 并用 10% NaOH (2×25 mL) 提取。合并含水层并用醚 (50 mL) 提取。将含水层冷却至 0 °C 并用 HCl 酸化。用 EtOAc (3×100 mL) 提取酸性层，在 MgSO<sub>4</sub> 上提取合并的提取物，过滤并旋转蒸发得到 154，为一种油 (6.86 g, 54%)。<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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]<sub>D</sub> = -11.4 (c1 in CHCl<sub>3</sub>).

(4R, 5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-壬酰基)-5-苯基-噁唑烷-2-酮  
155

将化合物 154 (6.504 g, 37.76 mmol) 溶于 THF (95 mL) 并冷却至 0 °C。滴加入三乙胺 (19.74 mL, 141.6 mmol)，然后滴加入三甲基乙酰氯化物 (6.98 mL, 56.64 mmol)。0 °C 下搅拌稠白悬浮液 90 分钟。加入 LiCl (1.86 g, 41.54 mmol)、(4R)-4-甲基-5-苯基-1,3-噁唑烷-2-酮 (6.824 g, 38.51 mmol) 和 THF (70 mL)，将反应物加热到室温过夜。蒸发溶剂。将固体置于 EtOAc，滤出，并用 EtOAc 大量洗涤。用水 (2×50 mL) 和盐水洗涤滤液。在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥有机物，过滤并旋转蒸发。在二氧化硅上色谱层析粗品，用 10% EtOAc/己烷洗脱得到 155，为一种油 (10.974 g, 88%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) 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); [α]<sub>D</sub>

= +34.1 (c1 in CHCl<sub>3</sub>).

(3S, 5R)-5-甲基-3-((4R, 5S)-4-甲基-2-氧代-5-苯基-噁唑烷-3-羰基)-癸酸叔丁酯 156

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

烷-3-羧基)-辛酸叔丁酯 122 的制备类似的方法得到(3S, 5R)-5-甲基-3-((4R, 5S)-4-甲基-2-氧-5-苯基-噁唑烷-3-羧基)-癸酸叔丁酯 156, 为一种油 (0.668g, 90%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 ( $\text{M}^+$ -97, 100%);  $[\alpha]_{\text{D}} = +18.8$  (c1 in  $\text{CHCl}_3$ ).

#### (S)-2-((R)-2-甲基-庚基)-琥珀酸 4-叔丁酯 157

将化合物 156 (5.608 g, 12.59 mmol) 溶于 THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (60 mL/14 mL) 并冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。合并 LiOH (1N, 18.89 mL) 和  $\text{H}_2\text{O}_2$  (35%, 4.45 mL, 50.4 mmol), 然后滴加到反应物中保持  $T < 5^\circ\text{C}$ 。 $0^\circ\text{C}$  下搅拌反应物 4 小时, 用滴加的在 50 mL  $\text{H}_2\text{O}$  中的  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (6.3 g) 和  $\text{NaHSO}_3$  (3.4 g) 来猝灭反应。搅拌反应物 15 分钟, 分层。用 EtOAc (3 $\times$ 100 mL) 提取含水层, 在  $\text{MgSO}_4$  上干燥合并的提取物, 过滤, 并旋转蒸发得到一种油。将粗品溶于 EtOAc (10 mL) 并滴加至庚烷 (250 mL)。搅拌悬浮液 20 分钟, 过滤该固体并用庚烷洗涤。用  $60^\circ\text{C}$   $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) 洗涤滤液, 在  $\text{MgSO}_4$  上干燥, 过滤并旋转蒸发得到 157, 为一种油 (3.52 g)。将该物质直接用于下一步骤。

#### (3S, 5R)-3-羟基甲基-5-甲基-癸酸叔丁酯 158

将化合物 157 (3.52 g, 12.3 mmol) 溶于无水 THF (123 mL) 并冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。滴加硼烷二甲基硫化物配合物 (10 M, 3.69 mL), 加热反应物至室温并搅拌 1 小时。将反应物冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 用滴加的 MeOH (20 mL) 猝灭反应。搅拌反应物 18 小时, 旋转蒸掉溶剂。在二氧化硅上色谱层析粗品, 用 20% EtOAc/己烷洗脱得到 158 (2.28 g, 68%), 为一种油。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 ( $M^+ - 56$ , 100%).

(3S, 5R)-5-甲基-3-(甲苯-4-磺酰氧基甲基)-癸酸叔丁酯 159

将化合物 158 (2.27 g, 8.33 mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) 并冷却至 0 °C。加入甲苯磺酰氯 (1.91 g, 10.0 mmol) 和催化剂 DMAP, 然后滴加入三乙胺 (2.55 mL, 18.33 mmol)。然后在 0 °C 下搅拌反应物 18 小时。旋转蒸发掉溶剂 (减压下除去), 用 EtOAc 洗涤粗品并过滤。用 EtOAc 洗涤固体, 并用 0.5N HCl (20 mL)、盐水 (30 mL) 洗涤滤液, 在  $\text{MgSO}_4$  上干燥, 过滤并旋转蒸发。在二氧化硅上色谱层析该油, 用 5% EtOAc/己烷梯度洗脱至 10% EtOAc/己烷得到 159 (3.399 g, 96%), 为一种油。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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);  $[\alpha]_D = -10.1$  (c1 in  $\text{CHCl}_3$ ).

(3S, 5R)-3-叠氮基甲基-5-甲基-癸酸叔丁酯 160

合并化合物 159 (3.01 g, 7.05 mmol)、叠氮化钠 (1.26 g, 19.40 mmol) 和 DMSO (12 mL) 并加热到 60 °C 30 分钟。将 EtOAc (100 mL) 加到反应物并过滤。用 EtOAc (20 mL) 洗涤固体, 并过滤蒸发。在二氧化硅上色谱层析粗品, 用 5% EtOAc/己烷洗脱得到 160, 为一种油 (1.86 g, 89%)。

(3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-癸酸叔丁酯 161

在 5% Pd/C 上在氢下摇晃在 THF (50 mL) 中的化合物 (1.86 g, 6.25

mmol) 的溶液 8 小时, 同时用氢净化三次。滤出催化剂并蒸发滤液。在二氧化硅上色谱层析粗品, 用甲醇洗脱得到 161, 为一种油 (1.21 g, 71%)。

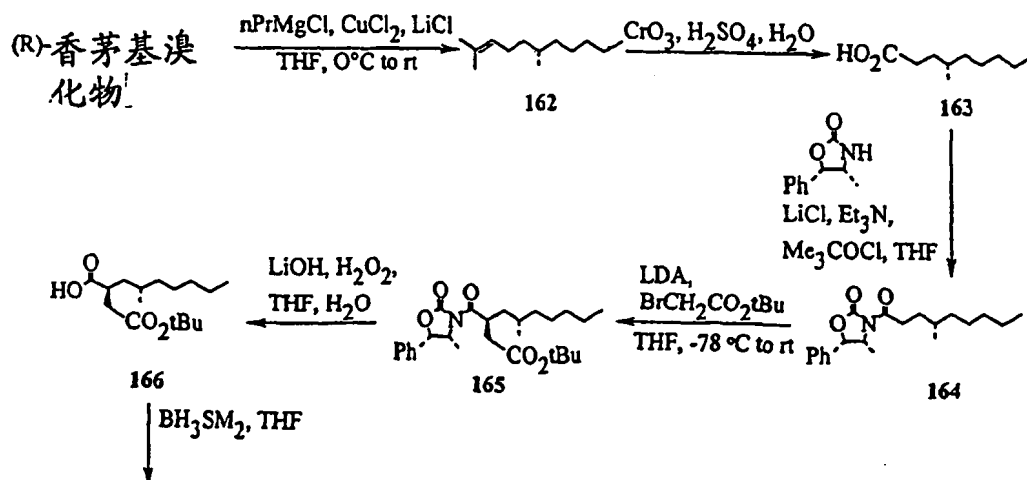
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.70 (dd,  $J=12.9, 4.40$  Hz, 1H), 2.54 (dd,  $J=12.7, 6.59$  Hz, 1H), 2.26 (dd,  $J=14.5, 6.96$ , 1H), 2.12 (dd,  $J=14.5, 6.47$  Hz, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.43 (s, 12H), 1.39-1.25 (m, 4H), 1.14-1.07 (m, 1H), 1.03-0.97 (m, 1H), 0.86-0.82 (m, 6H)。

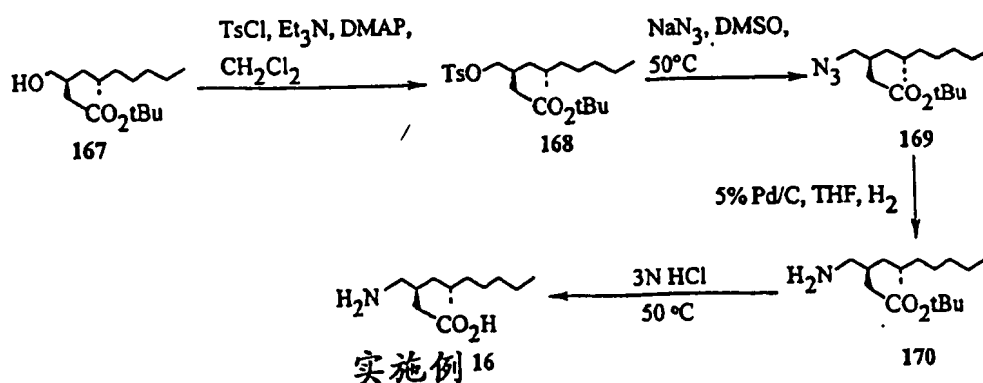
### 实施例 15 (3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-癸酸

在 3N HCl (30 mL) 中将化合物 161 (1.20 g, 4.44 mmol) 加热到 50°C 4 小时。蒸发溶剂, 用甲苯洗涤该油, 并蒸发。粗品经过离子交换柱 (Dowex 50WX8-100, 强酸性), 用水洗脱, 然后用 0.5N  $\text{NH}_4\text{OH}$  洗脱。分离 (3S, 5R)-3-氨基甲基-5-甲基-癸酸为一种白色固体 (0.725 g, 75%):

mp = 174-175°C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 ( $\text{M}^+$ , 10%), 174 ( $\text{M}^+-41$ , 100%);  $[\alpha]_{\text{D}} = -5.7$  (c1.025 in  $\text{H}_2\text{O}$ )。

### 实施例 16: 合成 (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-癸酸





### (S)-2,6-二甲基-十一碳-2-烯 162

在  $\text{N}_2$  气氛下将氯化正丙基镁/醚溶液 (2.0 M, 228 mL) 冷却到  $-20^\circ\text{C}$ 。合并 LiCl (3.87 g, 91.25 mmol)、 $\text{CuCl}_2$  (6.13 g, 45.63 mmol) 和蒸馏的 THF (456 mL) 并搅拌 30 分钟。通过套管将  $\text{Li}_2\text{CuCl}$  溶液加到格利雅反应剂,  $-20^\circ\text{C}$  下搅拌所得的溶液 30 分钟。将 R-(-) 香茅基溴化物 (50g, 228.1 mmol) 溶于 THF (60 mL) 并滴加至格利雅溶液中。  $0^\circ\text{C}$  下搅拌反应物 1 小时。将反应物冷却至  $-40^\circ\text{C}$  并用滴加的  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat'd, 200 mL) 猝灭。分层并用醚 ( $3 \times 100$  mL) 提取含水层。在  $\text{MgSO}_4$  上干燥合并的有机物, 过滤, 并旋转蒸发得到一种油。在二氧化硅上色谱层析粗品, 用己烷洗脱得到 162, 为无色油 (9.15 g, 22%)。  $^1\text{H NMR}$  (400.

MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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

将化合物 162 (7.97 g, 43.7 mmol) 溶于丙酮 (214 mL) 并冷却到  $0^\circ\text{C}$ 。滴加 Jones 反应剂 ( $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ) (2.7 M, 95 mL), 并将反应物加热至室温 18 小时。将反应物倾入水/ $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (200 mL), 用乙酸乙酯 ( $4 \times 100$  mL) 提取含水层。在  $\text{MgSO}_4$  上干燥合并的有机物, 过滤, 并旋转蒸发得到一种油。在二氧化硅上色谱层析粗品油, 用己烷洗脱得到 163,

为一种油 (5.56 g, 74%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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-壬酰基)-5-苯基-噁唑烷-2-酮  
164

采用与用于制备化合物 155 的类似方法, 除了将(S)-4-甲基壬酸 163 (5.56 g, 32.27 mmol) 用作反应剂, 得到 164, 为一种油 (10.70 g, 100%)。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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-氧代-5-苯基-噁唑烷-3-羧基)-癸酸叔丁酯 165

采用与用于制备化合物 156 类似的方法得到 165, 为一种固体 (4.25 g, 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-叔丁酯 166

采用用于化合物 157 的类似的方法, 除了将酯 165 (8.42 g, 18.89 mmol) 用作反应剂得到 166, 为一种油 (5.81 g)。 将该物质直接用于下一步骤。 MS (APCI)  $m/z$  285 ( $M-1$ , 100%)。

(3S, 5S)-3-羟基甲基-5-甲基-癸酸叔丁酯 167

采用与制备化合物 158 类似的方法, 除了将(S)-2-((S)-2-甲基-庚基)-琥珀酸 4-叔丁酯 166 (5.78 g, 20.18 mmol) 用作反应剂, 得到 167, 为一种油 (4.18 g, 76%)。  $^1\text{H NMR}$

(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 ( $\text{M}^+$ -55, 50%, -tBu).

#### (3S, 5S)-5-甲基-3-(甲苯-4-磺酰氧基甲基)-癸酸叔丁酯 168

采用与用于制备化合物 159 的类似的方法, 除了将(3S, 5S)-3-羧基甲基-5-甲基-癸酸叔丁酯 167 (4.164g, 15.29mmol) 用作反应剂, 得到 168, 为一种油 (4.17 g, 64%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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-叠氮基甲基-5-甲基-癸酸叔丁酯 169

采用与用于制备化合物 160 的类似方法, 除了将(3S, 5S)-5-甲基-3-(甲苯-4-磺酰氧基甲基)-癸酸叔丁酯 168 (4.155 g, 9.74 mmol) 用作反应剂, 得到 169, 为一种油 (2.77g, 96%). MS (APCI)  $m/z$  270 ( $\text{M}^+$ -27, 30%,  $-\text{N}_2$ ), 214 ( $\text{M}^+$ -87, 100%, -tBu,  $-\text{N}_2$ ).

#### (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-癸酸叔丁酯 170

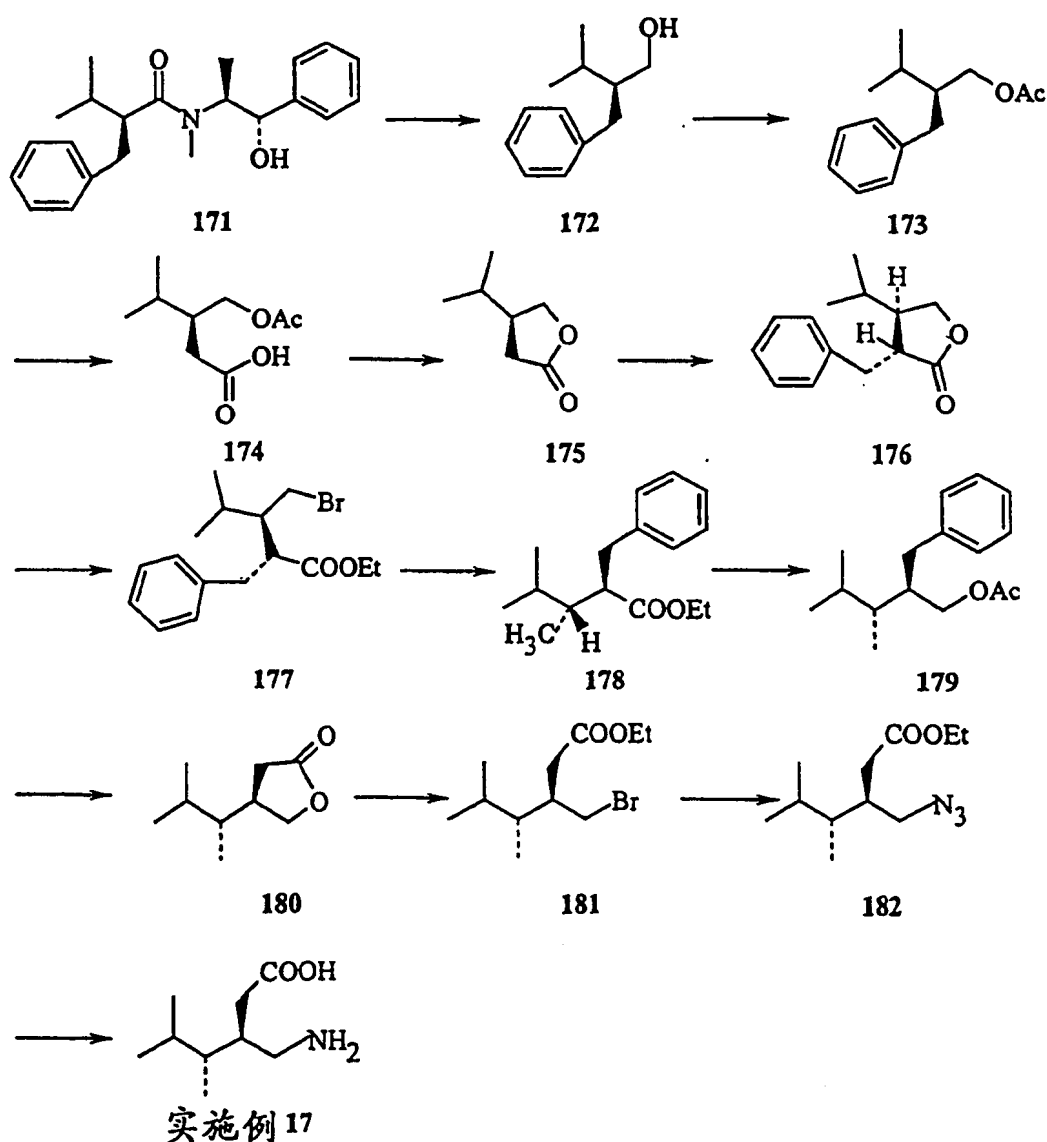
采用与用于制备化合物 161 类似的方法, 除了将(3S, 5S)-3-叠氮基甲基-5-甲基-癸酸叔丁酯 169 (2.50 g, 8.405 mmol) 用为反应剂, 得到 170, 为一种油 (1.648 g, 72%). MS (APCI)  $m/z$  272 ( $\text{M}^+$ +1, 100%).

#### 实施例 14 (3S, 5S)-3-氨基甲基-5-甲基-癸酸

采用与用于实施例 15 的类似的方法, 除了将(3S, 5S)-3-(氨基甲基)-5-甲基癸酸叔丁酯 170 (1.6 g, 6.00 mmol) 用作反应剂, 得到实施例 16, 为一种白色固体 (72%). MS (APCI)  $m/z$  272 ( $\text{M}^+$ +1, 100%). mp = 174-175 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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%);  $[\alpha]_D = +21.4$  (c1 in MeOH).

### 实施例 17: 合成 (3R, 4R)-3-氨基甲基-4,5-二甲基-己酸



(S)-2-苄基-3-甲基-丁-1-醇 172

参照 JACS 1997; 119: 6510. 酰胺 (Amide) 171.

由 171 大规模合成乙酸(S)-2-苄基-3-甲基丁酯 173 的方法

-78℃下将正丁基锂(10 M 在己烷中, 100 mL, 1000 mmol, 3.9 当量)加到在 THF (600 mL)中的二异丙基胺(108.9g, 150.9 mL, 1.076 mol, 4.20 当量)。搅拌所得的溶液 10 分钟并加热到 0℃, 在该温度下放置 10 分钟。将硼烷-氨水配合物(31.65 g, 1.025 mmol, 和 4.0 当量)部分加入, 0℃下搅拌该悬浮液 15 分钟, 在 23℃下搅拌 15 分钟, 然后冷却至 0℃。3 分钟内通过套管将在 THF 中的酰胺 171 (86 g, 256.41 mmol, 1 当量)的溶液加到冷的氢化物中。23℃下搅拌反应物过夜, 然后冷却至 0℃。通过缓慢加入 3N HCl (700 mL)而猝灭过量的氢化物。用更多的含水 HCl (3N, 200 mL)和盐水洗涤反应混合物, 然后用醚(4×15 mL)提取。浓缩醚溶液至小体积, 加入 200 mL 2N 的 NaOH, 并在 23℃下搅拌 2.5 小时。加入更多的醚并分层。用盐饱和含水层, 并用醚 (3×200 mL)提取。用盐水洗涤合并的有机物, 并在硫酸钠上干燥。快速色谱层析(石油醚-25%醚-TEA)残留物得到醇 172, 50g。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.16 (m,

5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.55 (app. t, 2H, -CH<sub>2</sub>OH), 2.71 (dd, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH-), 2.52 (dd, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH), 1.87 (m, 1H, CHCH(Me), 1.67 (m, 1H, CH(Me)<sub>2</sub>), 0.98 (d, 3H, CH<sub>3</sub>) 和 0.96 (d, 3H, CH<sub>3</sub>).

保存 3.3g 试样用于表征, 剩余的立即在室温下乙酰化(三乙胺 50 mL, DMAP 4.6 g, 乙酐 32 mL)过夜。然后在硅胶上进行色谱层析, 用石油醚洗脱, 然后用在石油醚中的 10%的醚洗脱得到 62 g 有 173。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30-7.14 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.98 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>OAc), 2.71 (dd, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH-), 2.51 (dd, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH), 1.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C=O), 1.82 (m, 1H, CHCH(Me) 和 CH(Me)<sub>2</sub>), 0.97 (d, 3H, CH<sub>3</sub>) 和 0.95 (d, 3H, CH<sub>3</sub>).

(S)-乙酰氧基甲基-4-甲基-戊酸 174 和 (S)-4-异丙基-二氢吡喃-2-酮 175

将乙酸酯 173 (15 g, 68.18 mmol)溶于  $\text{CH}_3\text{CN}$  (150 mL)、四氯化碳(150 mL)和 HPLC 等级水(300 mL), 并搅拌。加入高碘酸钠(262.50g, 1220mmol), 然后加入氯化钨(650mg, 3.136 mmol)。过夜搅拌后, 用醚和水稀释, 通过才利特垫过滤。分离有机部分, 含水相进一步用醚提取。在硫酸镁上干燥, 然后蒸发溶剂。将碳酸钾加到残留物中, 在甲醇(250 mL)中回流过夜并冷却至室温。蒸发后, 加入水以溶解固体, 并加入浓 HCl 将 PH 调至 2。加入氯仿并提取过夜。分离有机相, 进一步用氯仿提取含水相。干燥合并的有机提取物, 在硅胶柱上纯化产物并用二氯化乙烯中的 20%醚洗脱化合物。用薄层色谱法监测馏分, 用 I<sub>2</sub>/KI 溶液检测斑点。合并馏并得到 4.6g 内酯 175。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $\text{CHCH}(\text{Me})$  和  $\text{CH}_c\text{H}_d\text{C}=\text{O}$ ), 1.60 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{Me})_2$ ), 0.92 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ) 和 0.85 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ )。

#### (3R, 4R)-3-苄基-4-异丙基-二氢呋喃-2-酮 176

3-5 分钟内,  $-78^\circ\text{C}$  下于氩气氛下将双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(1.0 M 溶液在 THF 中, 92 mL, 92 mmol)加到在 100 mL 干 THF 中的 (S)- $\beta$ -(2-丙基)- $\gamma$ -丁内酯 175(11.68 g, 91.25 mmol)溶液中。搅拌 1 小时, 快速加入处在干 THF 中的苄基碘化物(21.87 g, 100.37 mmol)溶液。继续搅拌 1.5 小时并在  $-78^\circ\text{C}$  下加入盐水溶液, 然后加入乙酸乙酯来猝灭反应。分离有机相, 并进一步用醚提取含水相。在硅胶上色谱层析, 首先用在石油醚中的 5%二氯甲烷洗脱, 最后用在石油醚中的 10%醚洗脱, 得到期望的化合物 11.6 g, 58%。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 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,  $\text{ArCH}_2$ ), 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,  $\text{CH}_3$ ) 和 0.72 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ )。

#### (2R, 3R)-2-苄基-3-溴甲基-4-甲基-戊酸乙酯 177

将内酯 176 (6.5 g, 29.8 mmol)溶于绝对乙醇(80 mL)并在冷浴中冷却。无水 HBr 冒泡通过溶液 1 小时并在室温下搅拌过夜,同时在干气氛下保持反应。将其倾入到冰冷的醚和盐水的混合物。分离有机相,并进一步用石油醚提取含水相。反复用冷水洗涤合并的有机溶液并干燥。真空除去溶剂得到粗品化合物 7.0 g。NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 7.27 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.02 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.70 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.55 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>H<sub>b</sub>Br), 2.97 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2.83 (q, 1H, BnCHC=O), 2.11 (m, 1H, CHCH(Me)<sub>2</sub>), 1.97 (m, 1H, CH(Me)<sub>2</sub>), 1.10 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 0.96 (d, 3H, CH<sub>3</sub>) 和 0.93 (d, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### (2R, 3R)-2-苄基-3, 4-二甲基-戊酸乙酯 178

在 20% Pd/C (1.0 g) 的存在下, 在含有三乙胺 (3.2 mL) 的乙醇 (100 mL) 中将溴酯 177 (7.25 g, 约 80% 纯度) 氢化过夜。通过才利特垫过滤, 用乙醇洗涤滤饼。蒸发溶剂, 将残留物置于醚中, 此时分离固体 (Et<sub>3</sub>N·HCl)。过滤除去固体。浓缩滤液并重复该过程以除去所有的盐酸盐。在硅胶柱上色谱层析产物, 用石油醚洗胶得到期望的去溴化的化合物 3.35 g。NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.95 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.85 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2.64 (q, 1H, BnCHC=O), 1.85 (m, 1H, CHCH(Me)<sub>2</sub>), 1.62 (m, 1H, CH(Me)<sub>2</sub>), 1.05 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 0.95 (d, 3H, CH<sub>3</sub>) 0.84 (d, 3H, CH<sub>3</sub>) 和 0.82 (d, 3H, CH<sub>3</sub>)。MS 给出 290 (M + CH<sub>3</sub>CN), 249 (M + 1), 和其它在 203 处。进一步用醚洗脱得到从上一步骤中带出的内酯 (2.25 g)。

#### 乙酸 (2R, 3R)-2-苄基-3, 4-二甲基-戊基-酯 179

将乙酯 178 (3.20 g, 12.85 mmol) 溶于无水醚中并在冰浴中在惰气氛下冷却。加入氢化锂铝 (500 mg, 13.15 mmol), 并在室温下搅拌该悬浮液过夜。小心加入乙酸乙酯破坏过量的 LAH, 同时在冰浴上搅拌反应物。小心加入饱和硫酸钠以凝结氧化铝, 在常温下分离成为白色沉淀物。用二氯甲烷稀释该反应混合物, 加入无水硫酸钠以干燥该混合

物。过滤后浓缩溶液得到一种油 3.0 g。

将该物质(3.0 g)溶于二氯甲烷(30 mL), 并加入三乙胺(2.5 mL)、DMAP(200 mg)和乙酐(1.5 mL)。室温下搅拌3小时, 并用醚稀释。用水、1N HCl、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤该醚溶液并干燥。真空浓缩该溶液得到乙酰氧基化合物 179 3.16 g。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.19 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.03 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.69 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2.09 (m, 1H, BnCHCH<sub>2</sub>O), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C=O), 1.68 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CHCH(Me)<sub>2</sub>), 1.23 (m, 1H, CH(Me)<sub>2</sub>), 0.87 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.84 (d, 3H, CH<sub>3</sub>) 和 0.81 (d, 3H, CH<sub>3</sub>)。

(R)-4-( (R)-1, 2-二甲基-丙基)-二氢咪喃-2-酮 180

将高碘酸钠(86.24 g, 403.32 mmol, 20当量)加到在HPLC等级乙腈(60 mL)、四氯化碳(60 mL)和水(120 mL)中的芳香化合物 179 (5.0 g, 20.16 mmol)溶液中。室温下剧烈搅拌该混合物过夜, 并用二氯甲烷(400 mL)稀释。通过才利特垫过滤该混合物以除去固体沉淀物。分离有机部分, 进一步用二氯甲烷提取含水相。浓缩合并的有机部分, 然后将残留物溶于醚, 并将其用于Florisil柱。用在醚中的3%甲醇洗脱该化合物, 蒸发至糊剂, 将其溶于甲醇(100 mL)。加入碳酸钾(8.0 g), 混合物回流6小时。蒸发溶剂, 将该固体残留物溶于水。小心加入浓HCl将pH调节2, 同时在冰水浴上冷却并搅拌。将氯仿(200 mL)加到该溶液并在室温下搅拌过夜。分离有机相, 进一步用氯仿提取含水部分。干燥后, 蒸发溶剂得到内酯 180 5.0 g。NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  4.36 (app. t, 1H, CH<sub>2</sub>H<sub>b</sub>O), 3.85 (app. t, 1H, CH<sub>2</sub>H<sub>b</sub>O), 2.46 (m, 2H, CH<sub>c</sub>H<sub>d</sub>C=O), 2.13 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>C=O), 1.60 (m, 1H, CH(Me)<sub>2</sub>), 1.35 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CHCH(Me)<sub>2</sub>), 0.86 (d, 3H, CH<sub>3</sub>) 和 0.72 (t, 3H, CH<sub>3</sub>)。

(3R, 4R)-3-溴甲基-4, 5-二甲基-己酸乙酯 181

将内酯 180 (5.0 g)溶于绝对乙醇(25 mL)并用氨冲洗。在冰水浴上冷却, 同时使无水HBr冒泡通过该混合物45分钟并在室温下静置过夜。

将混合物倾入到冰-盐水和乙烷中。分离有机相，进一步用己烷提取含水相。干燥合并的有机提取物并蒸发。在硅胶柱上用在石油醚中的10%醚的快速色谱层析得到溴酯 181 3.54 g.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.14 (q, 2H, CH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O), 3.60 (dd, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>Br), 3.41 (dd, 1H, CH<sub>c</sub>H<sub>b</sub> Br), 2.54 (dd, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>C=O), 2.44 (dd, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>C=O), 2.22 (m, 1H, O=CCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>Br), 1.67 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>CH(Me)<sub>2</sub>), 1.37 (m, 1H, CH(Me)<sub>2</sub>), 1.26 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 0.94 (d, 3H, CHCH<sub>3</sub>CH(Me)<sub>2</sub>), 0.81 (d, 3H, ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)CHCH<sub>3</sub>CH) 和 0.79 (d, 3H, ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)CHCH<sub>3</sub>CH).

(3R, 4R)-3-叠氮基甲基-4, 5-二甲基-己酸乙酯 182 和  
实施例 17 (3R, 4R)-3-氨基甲基-4, 5-二甲基-己酸

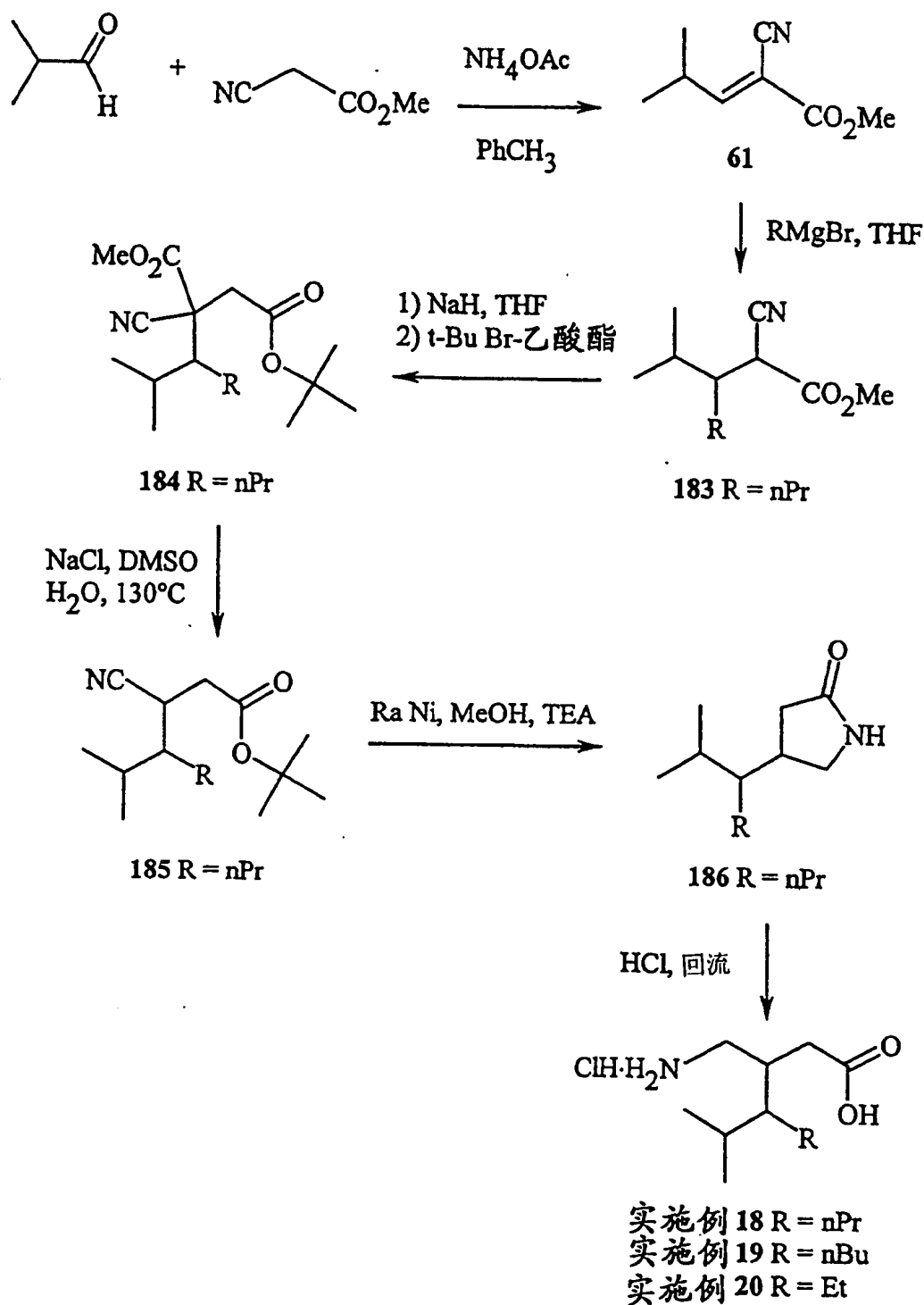
室温下搅拌在无水的 DMF (8.0 mL) 中的溴酯 181 (3.54 g, 13.34 mmol)、叠氮化钠 (1.04 g, 16.13 mmol) 过夜。加入水 (16 mL) 和己烷，分离有机部分，用己烷进一步提取含水部分。干燥并蒸发得到叠氮基酯 3.0 g. NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.14 (q, 2H, CH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O), 3.48 (dd, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>N<sub>3</sub>), 3.21 (dd, 1H, CH<sub>c</sub>H<sub>b</sub>N<sub>3</sub>), 2.34 (m 2H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>C=O), 2.20 (m, 1H, O=CCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> N<sub>3</sub>), 1.60 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>CH(Me)<sub>2</sub>). 将化合物氢化 (HPL, 66480×100)。将氢化粗品溶于 6N HCl 并回流过夜。真空蒸发溶剂，残留物与甲苯共沸。进一步将残留物装载到离子交换柱色谱层析 (Dowex 50Wb x 8-100) 来对其进行纯化，用 HPLC 等级水洗涤至中性，然后用 0.5N NH<sub>4</sub>OH 溶液洗脱化合物。从甲醇中重结晶得到 720 mg.

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 3.04 (dd, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>NH<sub>2</sub>), 2.82 (dd, 1H, CH<sub>c</sub>H<sub>b</sub> NH<sub>2</sub>), 2.52 (dd, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>C=O), 2.40 (dd, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>C=O), 2.07 (m, 1H, O=CCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1.67 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>CH(Me)<sub>2</sub>), 1.35 (m, 1H, CH(Me)<sub>2</sub>), 0.97 (d, 3H, CHCH<sub>3</sub>CH(Me)<sub>2</sub>), 0.88 (d, 3H, ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)CHCH<sub>3</sub>CH) and 0.83 (d, 3H, ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)CHCH<sub>3</sub>CH). [α]<sub>D</sub> -5.3 (c, MeOH, 1.9 mg/mL). 分析计算 C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: C 62.39, H 11.05, N 8.08. 实测 C 62.01, H 11.35, N 7.88.

MS 显示离子在 215 (M + CH<sub>3</sub>CN), 197 (M + Na<sup>+</sup>), 174 (M + H<sup>+</sup>). 通过反相 HPLC, Hypersil BDS C<sub>18</sub> 5 微米和流动相含有 0.1% TFA 的 50/50

CH<sub>3</sub>CN-水分析衍生物得到在 8.21 分钟的保留时间处的纯度 99.93%。

实施例 18-20: 合成 3-氨基甲基-4-异丙基-庚酸



### 2-氟基-4-甲基-2-戊烯酸甲酯 61

在 Dean-Stark 收集器下将在 500ml 甲苯中的异丁醛 (30.0 g, 416 mmol)、甲基-氟基-乙酸盐 (20.6 g, 208 mmol)、氢氧化铵 (3.2 g, 41.6 mmol) 和乙酸 (5.0 g, 83.2) 加热至回流 12 小时。将混合物冷却至室温并用饱和  $\text{NaHSO}_3$  (3×100 mL)、饱和  $\text{NaHCO}_3$  (3 ×100 mL) 和 100 mL 盐水提取。在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥有机层, 并蒸发溶剂。在高度真空 (0.5 mm Hg, B. P. =115-120℃) 下蒸馏残留的油得到 28.8g 的 2-氟基-4-甲基-2-戊烯酸甲酯 61, 为一种油 (90%产率)。

### 2-氟基-3-异丙基-己酸甲酯 183

将在  $\text{Et}_2\text{O}$  (9.8 mL, 19.6 mmol) 中的 2.0M 的氯化丙基镁溶液加到在 50 mL 的 THF 中的 2-氟基-4-甲基-2-戊烯酸 (3.0 g, 19.6 mmol) 溶液, 在 IPA/冰浴上于氩下将此溶液冷却至 -40℃。搅拌该溶液 4 小时, 并加入 50ml 饱和  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 。蒸发 THF, 在中等压力下在硅胶上用 50%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /己烷色谱层析残留的油。产量=1.9 g (50%) 的 2-氟基-3-异丙基-己酸甲酯, 为一种油。

### 2-氟基-2- (1-异丙基-丁基)-琥珀酸 4-叔丁酯 1-甲酯 184

将在 10ml 的 THF 中的 2-氟基-3-异丙基-己酸甲酯 (1.9 g, 9.6 mmol) 溶液加到在 20 mL 的 THF 中的 NaH (用己烷洗涤, 0.23 g, 9.6 mmol), 在冰水浴中在氩下冷却。搅拌该溶液 10 分钟, 加入溴乙酸叔丁酯 (2.1 g, 10.6 mmol)。将该溶液加热至室温。12 小时后, 加入 50ml 饱和  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  猝灭反应并蒸发 THF。将有机产物提取至  $\text{Et}_2\text{O}$  (3×50 mL), 并在  $\text{MgSO}_4$  上干燥合并的有机层。蒸发溶剂, 在中等压力下, 在硅胶上以 25%己烷/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  色谱层析残留油。得到 2-氟基-2- (1-异丙基-丁基)-琥珀酸 4-叔丁酯 1-甲酯= 1.3 g (42%), 为一种油。

### 3-氟基-4-异丙基-庚酸叔丁酯 185

将在 25 mL 的 DMSO 中的 2-氟基-2-(1-异丙基-丁基)-琥珀酸 4-叔丁酯 1-甲酯 (1.3 g, 4.2 mmol)、NaCl (0.25 g, 4.2 mmol), 和 H<sub>2</sub>O (0.15 g, 8.3 mmol) 的混合物加热至 70℃ 12 小时。将混合物冷却至室温并用 100ml 的盐水稀释。将有机产物提取至 Et<sub>2</sub>O (3×50 mL)。合并有机层并用 50 mL 的 H<sub>2</sub>O 和 50 mL 的盐水洗涤。在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥并蒸发溶剂得到 0.8 g (75% 产率) 的 3-氟基-4-异丙基庚酸叔丁酯, 为一种油。

#### 4- (1-异丙基-丁基)-2-吡咯烷酮 186

在 50 psi 的 H<sub>2</sub> 下, 在含有 TEA 和 Ra Ni 的 MeOH 中还原 3-氟基-4-异丙基-庚酸叔丁酯 (0.8 g, 3.2 mmol)。当使用理论量的 H<sub>2</sub> 时, 过滤除去催化剂, 并蒸发溶剂得到 0.6 g (100% 产率) 的 4-(1-异丙基-丁基)-2-吡咯烷酮, 为一种油。

#### 实施例 18: 3-氨基甲基-4-异丙基-庚酸

在 50 mL 的 6.0 M HCl 中将 4- (1-异丙基-丁基)-2-吡咯烷酮 (0.6 g, 2.3 mmol) 加热至回流 12 小时。将溶液冷却至室温并通过才利特过滤。蒸发滤液, 从 MeOH/EtOAc 中重结晶残留固体。产量: 0.035 g (6% 产率) 的 3-氨基甲基-4-异丙基-庚酸, 为一种盐酸盐, mp 160-170℃。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 0.9

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

MS (APCI, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O) 201 (M<sup>+</sup>, 100%).

#### 实施例 19: 3-氨基甲基-4-异丙基-辛酸

根据实施例 18 的方法制备。产量=0.13 g (15%) 的 3-氨基甲基-4-异丙基-辛酸。mp=160-170℃。 <sup>1</sup>H NMR

(CD<sub>3</sub>OD) 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, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O) 198 (M-17, 100%), 216 (M<sup>+</sup>, 50%).

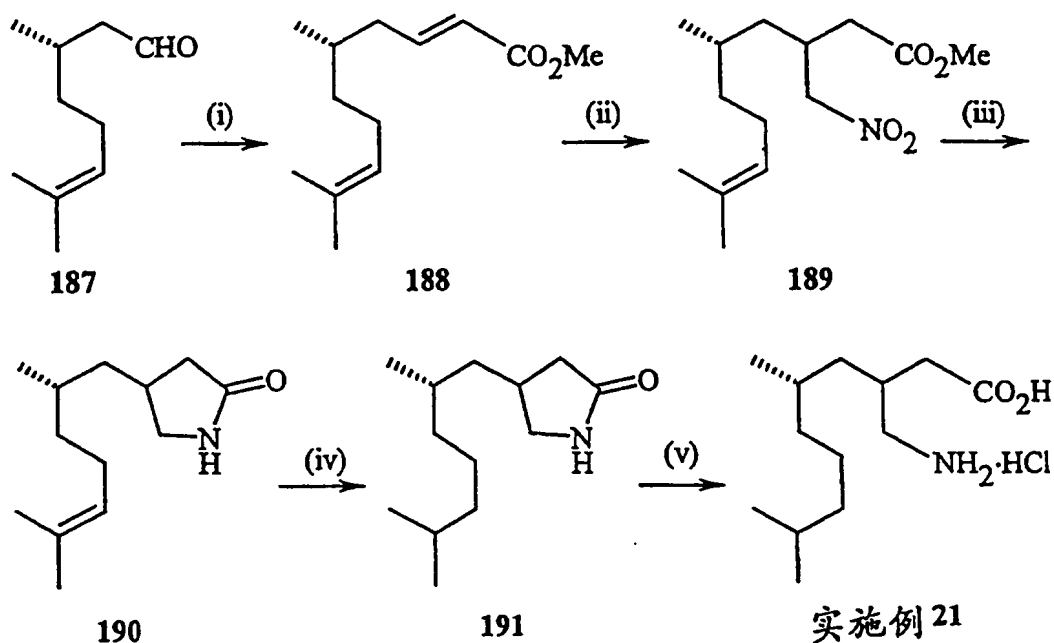
### 实施例 20: 3-氨基甲基-4-异丙基-己酸

根据实施例 18 制备。产量=0.11 g (42%) 的 3-氨基甲基-4-异丙基-己酸。mp=170-180°C. <sup>1</sup>H NMR

(CD<sub>3</sub>OD) 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, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O) 188 (M<sup>+</sup>, 100%).

### 实施例 21



(i) MeO<sub>2</sub>CCH=PPh<sub>3</sub>, THF, 40°C; (ii) MeNO<sub>2</sub>, DBU; (iii) 阮内镍, H<sub>2</sub>, MeOH; (iv) Pd-C, MeOH, H<sub>2</sub>; (v) 6N HCl

合成不饱和酯 188

40°C 下在干四氢呋喃(30 mL)中用三苯基正磷烯乙酸甲酯(3.69g, 11.03 mmol)搅拌(S)-(-)-香茅醛 187(2.0 mL, 11.03 mmol)。8 小时后, 将混合物冷却至室温并搅拌过夜。真空除去溶剂并用正戊烷(50 mL)搅拌残留物。1 小时后, 过滤除去固体并真空除去溶剂得到一种油,

由快速色谱法 (二氧化硅, 乙酸乙酯:庚烷 1:9) 纯化得到 2.05 g (88%) 的 188, 为一种澄清的油。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 ( $\text{CI}^+$ ) ( $m/z$ ): 211 ( $\text{MH}^+$ , 75%), 179 (78%), 151 (100%).

IR (thin film) ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 1271, 1436, 1728, 2917.

### 合成硝基酯 189

用 1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳-7-烯 (1.44 mL, 9.6 mmol) 将酯 188 (2.02 g, 9.6 mmol) 溶于硝基甲烷 (25 mL) 并在室温下搅拌。23 小时后, 用二乙醚 (150 mL) 稀释该混合物, 用水 (50 mL) 洗涤然后用 2N HCl (50 mL) 洗涤。收集有机相, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并真空除去溶剂。通过快速色谱法 (二氧化硅, 乙酸乙酯:庚烷 3:7) 纯化残留物得到 2.26 g (87%) 的 189, 为一种澄清的油。注意这里的和其后所有的化合物为 2 种非对映异构体的等摩尔混合物。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

0.90 (2  $\times$  3H, each 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 ( $\text{CI}^+$ ) ( $m/z$ ): 272 ( $\text{MH}^+$ , 90%), 240 (100%), 151 (100%).

IR (薄膜) ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 1554, 1739, 2918.

### 合成内酰胺 191

将硝基酯 189 (2.09 g, 7.7 mmol) 溶于甲醇 (75 mL), 并于 35  $^\circ\text{C}$  下在氢气 (39 psi) 下在阮内镍 (催化剂, 用水, 随后用甲醇预洗涤) 中摇晃。17 小时后, 通过才利特过滤该混合物。真空除去溶剂得到一种油。  $^1\text{H NMR}$  表明已有部分双键还原因此不进一步纯化而继续处理。将部分还原产物试样 (440 mg, 2.1 mmol) 溶于甲醇 (40 mL) 并在氢气氛下在 5% Pd-C 上摇晃。18 小时后, 通过才利特过滤除去催化剂得到 442 mg (99% 来自部分还原的物质), 为一种澄清的油, 它不需要纯化。

注意这里的和其后所有的化合物为 2 种非对映异构体的等摩尔混合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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 ( $\text{CI}^+$ ) ( $m/z$ ): 212 ( $\text{MH}^+$ , 100%).

### 合成实施例 21

在 6N HCl (20 mL) 中将内酰胺 191 (428 mg, 2.0 mmol) 加热至回流。15 小时后, 将该混合物冷却至室温, 并用二氯甲烷 (2×10 mL) 洗涤。收集含水相并真空除去溶剂。将残留物溶于水 (10 mL) 并冷冻干燥得到 382 mg (71%) 的实施例 34, 为一种白色固体。注意这里的和其后所有的化合物为 2 种非对映异构体的等摩尔混合物。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz) ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  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 ( $\text{CI}^+$ ) ( $m/z$ ): 230 ( $[\text{MH}-\text{HCl}]^+$ , 90%), 212 (100%)。

微量分析: 计算  $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Cl}$ :

C 58.74; H 10.62; N 5.27.

实测: C 58.46; H 10.50; N 5.33.

对本领域技术人员来说, 使用 (R)-(+)-香茅醛将提供与实施例 21 相反 C5-立体化学的化合物。