(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 31/195
A61K 31/13

(11) 공개번호 10-2004-0081478
(43) 공개일자 2004년09월21일

(21) 출원번호 10-2004-7011809
(22) 출원일자 2004년07월30일
번역문 제출일자 2004년07월30일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2003/000232
(87) 국제공개번호 WO 2003/063845
(86) 국제출원출원일자 2003년01월20일
(87) 국제공개일자 2003년08월07일

(30) 우선권주장 60/353,632 2002년01월31일 미국(US)

(71) 출원인 워너-램버트 캄파니 엘엘씨
미국 07950 뉴저지주 모리스 플레인즈 테이버 로드 201

(72) 발명자 둘리,데이비드,제임스
미국 48105 미시간주 앤 아버 2800 플라이마우쓰 로드 앤 아버 래보라토리즈 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

우스트로우,데이비드,위르겐
미국 48105 미시간주 앤 아버 2800 플라이마우쓰 로드 앤 아버 래보라토리즈 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

(74) 대리인 장수길
김영

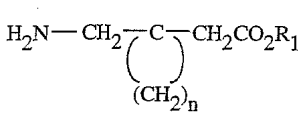
심사청구 : 있음

(54) 이명을 치료하기 위한 알파 2 델타 리간드

요약

본 발명은 알파2델타 리간드, 예를 들어 화학식 I의 화합물 및 그의 제약학상 허용되는 염을 투여하여 이명을 치료하는 방법에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서, R $_1$ 은 수소, 직쇄 또는 분지된 저급 알킬이고, n은 4 내지 6의 정수이다.

색인어

이명, 알파2델타 리간드, 가바펜틴, 프레가발린

명세서

기술분야

본 발명은 알파2델타 리간드 (α2δ 리간드)로서 활성을 갖는 화합물을 투여하여 이명을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 화합물은 칼슘 채널의 α2δ 서브유닛에 대해 친화성을 갖는다. 또한, 상기 화합물은 감마-아미노 부티르산 (GABA) 유사체로서 문헌에 언급되어 왔다.

배경기술

이명은 인구의 10 내지 13%에서 발생하는 의학적 질병이다. 따라서, 약 3천 6백만 명의 미국인 및 4천만 명의 유럽인들이 이 질병을 앓고 있다. 이명은 명백한 외부 자극 없이 머리 또는 귀에서 감지되는 청각으로 정의될 수 있다. 이는 사실상 주관적인 것으로서, 지각 및 심리학적 요소를 모두 포함하는 청각 신호 처리 기능 장애의 징후이다.

이명은 청각 경로 중의 어느 지점에서도 유발될 수 있다. 지속적인 성가신 이명의 발생은 통상적으로, 심리학적 요소를 갖는 것으로 여겨진다. 이명은 임의 형태의 감각신경성 청력 손상, 특히 청력 장애, 노화 및 소음 노출과 관련될 수 있다. 중이 수술, 고막 성형술, 만성 화농성 중이염 및 이경화증은 모두 전음성 청력 손상 및 이명을 일으킬 수 있다.

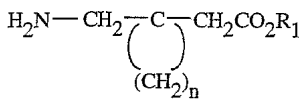
여러 가지의 알파2델타 리간드가 공지되어 있다. 시클릭 알파2델타 리간드인 가바펜틴은 현재 시판 중이며 (뉴론틴 (Neurontin) ®, 워너-램버트 캄파니), 간질 및 신경병성 통증의 치료에 대해 임상적으로 광범위하게 사용되고 있다. 상기 시클릭 알파2델타 리간드는 미국 특허 제4,024,175호 및 그의 분할 미국 특허 제4,087,544호에 개시되어 있다. 기타 일련의 알파2델타 리간드는 미국 특허 제5,563,175호 및 미국 특허 제6,316,638호에 기술되어 있다. 상기 특허들은 그 전체로서 본원에 참고자료로 삽입된다.

발명의 요약

본 발명은 치료적 유효량의 알파2델타 리간드 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 이명을 앓는 포유류의 이명 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

본 발명의 방법의 바람직한 실시태양은, 하기 화학식 I의 시클릭 아미노산 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염인 알파2델타 리간드를 사용한다.

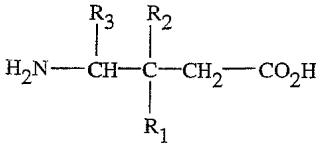
화학식 I



여기서, R_1은 수소 또는 저급 알킬이고, n은 4 내지 6의 정수이다. 특히 바람직한 실시태양은 R_1이 수소이고 n이 5인 화학식 I의 화합물을 사용하는데, 이 화합물은 1-(아미노메틸)-시클로헥산 아세트산이며 일반적으로 가바펜틴으로 알려져 있다. 기타 바람직한 알파2델타 리간드 또는 그의 제약학상 허용되는 염은, 시클릭 고리가 예를 들어, 메틸 또는 에틸과 같은 알킬로 치환된 화학식 I의 화합물이다. 상기 화합물의 전형은 (1-아미노메틸-3-메틸시클로헥실) 아세트산, (1-아미노메틸-3-메틸시클로펜틸) 아세트산 및 (1-아미노메틸-3,4-디메틸시클로펜틸) 아세트산을 포함한다.

다른 바람직한 실시태양에 있어서, 본 발명의 방법은 하기 화학식 II의 알파2델타 리간드 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 사용한다.

화학식 II



여기서,

R_1 은 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 비치환 알킬, 비치환 페닐, 또는 3 내지 6 탄소 원자를 갖는 비치환 시클로알킬이고;

R_2 는 수소 또는 메틸이고;

R_3 는 수소, 메틸 또는 카르복실이다.

화학식 II의 화합물의 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체는 본 발명의 방법에 사용될 수 있다.

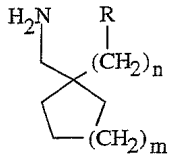
본 발명의 방법의 특히 바람직한 실시태양은 (R), (S) 또는 (R,S) 이성질체 로서, R_2 및 R_3 가 모두 수소이고, R_1 이 $-(CH_2)_{0-2}-iC_4H_9$ 인 화학식 II의 화합물을 사용한다.

본 발명의 방법의 더욱 바람직한 실시태양은, 3-아미노메틸-5-메틸-헥산산, 또는 특히 (S)-3-(아미노메틸)-5-메틸헥산산으로 명명되고, 현재 일반적으로 프레가발린으로 알려진 화학식 II의 화합물을 사용한다. 프레가발린은 'CI-1008' 및 'S-(+)-3-IBG'로도 알려져 있다.

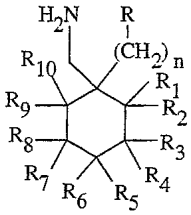
본 발명의 방법의 다른 바람직한 실시태양은, 3-(1-아미노에틸)-5-메틸헵탄산 또는 3-(1-아미노에틸)-5-메틸헥산산으로 명명되는 화학식 II의 화합물을 사용한다.

본 발명의 방법의 다른 바람직한 실시태양은, 하기 화학식 III, IIIC, IIIF, IIIG 또는 IIIH의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염인 알파2델타 리간드를 사용한다.

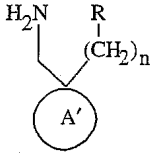
화학식 III



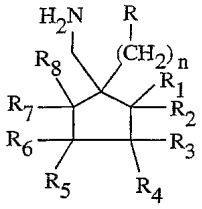
화학식 IIIC



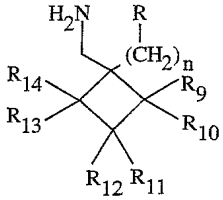
화학식 IIIF



화학식 IIIG



화학식 IIIH



여기서,

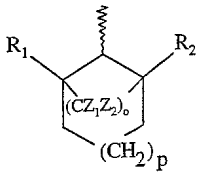
n은 0 내지 2의 정수이고;

m은 0 내지 3의 정수이고;

R은 술폰아미드, 아미드, 포스폰산, 헤테로사이클, 술폰산 또는 히드록삼산이고;

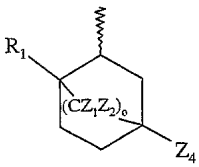
R $_1$ 내지 R $_{14}$ 는 수소, 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬, 비치환되거나 할로겐, 알킬, 알콕시, 히드록시, 카르복시, 카르보알콕시, 트리플루오로메틸 및 니트로로부터 선택된 치환기로 치환된 벤질 또는 페닐로부터 각각 독립적으로 선택되고;

A'은



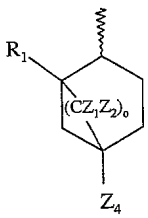
(1)

,



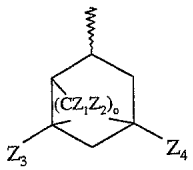
(2)

,



(3)

,



(4)

및

(5)

로부터 선택된 브릿지된 고리이며,

여기서 ⧘ 는 결합점이고;

Z_1 내지 Z_4 는 수소 및 메틸로부터 각각 독립적으로 선택되고;

o는 1 내지 4의 정수이고;

p는 0 내지 2의 정수이다.

화학식 I에서, m이 2이고 n이 1인 경우 상기 R은 술폰산일 수 없다. (Suman-Chaulan N., et al., *European Journal of Phartnacologv,* 1993; 244:293-301).

본 발명의 방법의 다른 바람직한 실시태양은,

(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-포스폰산;

(1R-트랜스)(1-아미노메틸-3-메틸-시클로헥실메틸)-포스폰산;

(트랜스)(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸메틸)-포스폰산;

(1R-트랜스)(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸메틸)-포스폰산;

(1S-시스)(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸메틸)-포스폰산;

(1S-트랜스)(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸메틸)-포스폰산;

(1R-시스)(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸메틸)-포스폰산;

(1α,3α,4α)(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸메틸)-포스폰산;

(1α,3β,4β)(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸메틸)-포스폰산;

(R)(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로펜틸메틸)-포스폰산;

(S)(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로펜틸메틸)-포스폰산;

(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로부틸메틸)-포스폰산;

2-(1-아미노메틸-시클로헥실)-N-히드록시-아세트아미드;

(1S-트랜스)2-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로헥실)-N-히드록시-아세트아미드;

(트랜스)2-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-N-히드록시-아세트아미드;

(1S-시스)2-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸)-N-히드록시-아세트아미드;

(1R-트랜스)2-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸)-N-히드록시-아세트아미드;

(1R-시스)2-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸)-N-히드록시-아세트아미드;

(1S-트랜스)2-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸)-N-히드록시-아세트아미드;

(1α,3α,4α)2-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-N-히드록시-아세트아미드;

(1α,3β,4β)2-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-N-히드록시-아세트아미드;

(S)2-(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로펜틸)-N-히드록시-아세트아미드;

(R)2-(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로펜틸)-N-히드록시-아세트아미드;

2-(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로부틸)-N-히드록시-아세트아미드;

N-[2-(1-아미노메틸-시클로헥실)-에틸]-메탄술폰아미드;

(1S-시스)N-[2-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로헥실)-에틸]-메탄술폰아미드;

(트랜스)N-[2-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-에틸]-메탄술폰아미드;

(1S-시스)N-[2-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸)-에틸]-메탄술폰아미드;

(1R-트랜스)N-[2-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸)-에틸]-메탄술폰아미드;

(1R-시스)N-[2-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸)-에틸]-메탄술폰아미드;

(1S-시스)N-[2-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸)-에틸]-메탄술폰아미드;

(1α,3α,4α)N-[2-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-에틸]-메탄술폰아미드;

(1α,3β,4β)N-[2-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-에틸]-메탄술폰아미드;

(S)N-[2-(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로펜틸)-에틸]-메탄술폰아미드;

(R)N-[2-(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로펜틸)-에틸]-메탄술폰아미드;

N-[2-(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로부틸)-에틸]-메탄술폰아미드;

(1S-시스)3-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온;

(트랜스)3-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온;

(1S-시스)3-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온;

(1R-트랜스)3-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온;

(1R-시스)3-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온;

(1S-트랜스)3-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온;

(1α,3α,4α)3-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온;

(1α,3β,4β)3-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사 디아졸-5-온;

(S)3-(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온;

(R)3-(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온;

3-(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로부틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온;

3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-티온;

(1S-시스)3-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-티온;

(트랜스)3-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-티온;

(1S-시스)3-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-티온;

(1R-트랜스)3-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-티온;

(1R-시스)3-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-티온;

(1S-트랜스)3-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-티온;

(1α,3α,4α)3-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사 디아졸-5-티온;

(1α,3β,4β)3-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-티온;

(S)3-(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-티온;

(R)3-(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-티온;

3-(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로부틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-티온;

C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로헥실]-메틸아민;

(1S-시스)C-[3-메틸-1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로헥실]-메틸아민;

(트랜스)C-[3,4-디메틸-1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민;

(1S-시스)C-[3-메틸-1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민;

(1R-트랜스)C-[3-메틸-1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민;

(1R-시스)C-[3-메틸-1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민;

(1S-트랜스)C-[3-메틸-1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민;

(1α,3α,4α)C-[3,4-디메틸-1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민;

(1α,3β,4β)C-[3,4-디메틸-1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민;

(S)C-[3,3-디메틸-1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민;

(R)C-[3,3-디메틸-1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민;

C-[3,3-디메틸-1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로부틸]-메틸아민;

N-[2-(1-아미노메틸-시클로헥실)-에틸]-C,C,C-트리플루오로-메탄술폰아미드;

(1S-시스)N-[2-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로헥실)-에틸]-C,C,C-트리플루오로-메탄술폰아미드;

(트랜스)N-[2-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-에틸]-C,C,C-트리플루오로-메탄술폰아미드;

(1R-시스)N-[2-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸)-에틸]-C,C,C-트리플루오로-메탄술폰아미드;

(1S-트랜스)N-[2-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸)-에틸]-C,C,C-트리플루오로-메탄술폰아미드;

(1S-시스)N-[2-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸)-에틸]-C,C,C-트리플루오로-메탄술폰아미드;

(1R-트랜스)N-[2-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸)-에틸]-C,C,C-트리플루오로-메탄술폰아미드;

(1α,3α,4α)N-[2-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-에틸]-C,C,C-트리플루오로-메탄술폰아미드;

(1α,3β,4β)N-[2-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-에틸]-C,C,C-트리플루오로-메탄술폰아미드;

(S)N-[2-(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로펜틸)-에틸]-C,C,C-트리플루오로- 메탄술폰아미드;

(R)N-[2-(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로펜틸)-에틸]-C,C,C-트리플루오로-메탄술폰아미드;

N-[2-(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로부틸)-에틸]-C,C,C-트리플루오로-메탄술폰아미드;

3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]티아디아졸-5-온;

(1S-시스)3-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]티아디아졸-5-온;

(트랜스)3-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]티아디아졸-5-온;

(1R-시스)3-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]티아디아졸-5-온;

(1S-트랜스)3-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]티아디아졸-5-온;

(1S-시스)3-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]티아디아졸-5-온;

(1R-트랜스)3-(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]티아디아졸-5-온;

(1α,3α,4α)3-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]티아디아졸-5-온;

(1α,3β,4β)3-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]티아디아졸-5-온;

(S)3-(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]티아디아졸-5-온;

(R)3-(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]티아디아졸-5-온;

3-(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로부틸메틸)-4H-[1,2,4]티아디아졸-5-온;

C-[1-(2-옥소-2,3-디히드로-2λ⁴-[1,2,3,5]옥사티아디아졸-4-일메틸)-시클로헥실]-메틸아민;

(1S-시스)C-[3-메틸-1-(2-옥소-2,3-디히드로-2λ⁴-[1,2,3,5]옥사티아디아졸-4-일메틸)-시클로헥실]-메틸아민;

(트랜스)C-[3,4-디메틸-1-(2-옥소-2,3-디히드로-2λ⁴-[1,2,3,5]옥사티아디아졸-4-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민;

(1S-시스)C-[3-메틸-1-(2-옥소-2,3-디히드로-2λ⁴-[1,2,3,5]옥사티아디아졸-4-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민;

(1R-트랜스)C-[3-메틸-1-(2-옥소-2,3-디히드로-2λ⁴-[1,2,3,5]옥사티아디아졸-4-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민;

(1R-시스)C-[3-메틸-1-(2-옥소-2,3-디히드로-2λ⁴-[1,2,3,5]옥사티아디아졸-4-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민;

(1S-트랜스)C-[3-메틸-1-(2-옥소-2,3-디히드로-2λ⁴-[1,2,3,5]옥사티아디아졸-4-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민;

(1α,3α,4α)C-[3,4-디메틸-1-(2-옥소-2,3-디히드로-2λ⁴-[1,2,3,5]옥사티아디아졸-4-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민;

(1α,3β,4β)C-[3,4-디메틸-1-(2-옥소-2,3-디히드로-2λ⁴-[1,2,3,5]옥사티아디아졸-4-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민;

(S)C-[3,3-디메틸-1-(2-옥소-2,3-디히드로-2λ⁴-[1,2,3,5]옥사티아디아졸-4-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민;

(R)C-[3,3-디메틸-1-(2-옥소-2,3-디히드로-2λ⁴-[1,2,3,5]옥사티아디아졸-4-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민;

C-[3,3-디메틸-1-(2-옥소-2,3-디히드로-2λ⁴-[1,2,3,5]옥사티아디아졸-4-일메틸)-시클로부틸]-메틸아민;

(1-아미노메틸-시클로헥실)-메탄술폰아미드;

(1R-트랜스)(1-아미노메틸-3-메틸-시클로헥실)-메탄술폰아미드;

(트랜스)(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-메탄술폰아미드;

(1S-트랜스)(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸)-메탄술폰아미드;

(1R-시스)(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸)-메탄술폰아미드;

(1R-트랜스)(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸)-메탄술폰아미드;

(1S-시스)(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸)-메탄술폰아미드;

(1α,3β,4β)(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-메탄술폰아미드;

(1α,3α,4α)(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-메탄술폰아미드;

(R)(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로펜틸)-메탄술폰아미드;

(S)(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로펜틸)-메탄술폰아미드;

(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로부틸)-메탄술폰아미드;

(1-아미노메틸-시클로헥실)-메탄술폰산;

(1R-트랜스)(1-아미노메틸-3-메틸-시클로헥실)-메탄술폰산;

(트랜스)(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-메탄술폰산;

(1S-트랜스)(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸)-메탄술폰산;

(1S-시스)(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸)-메탄술폰산;

(1R-트랜스)(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸)-메탄술폰산;

(1R-시스)(1-아미노메틸-3-메틸-시클로펜틸)-메탄술폰산;

(1α,3β,4β)(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-메탄술폰산;

(1α,3α,4α)(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-메탄술폰산;

(R)(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로펜틸)-메탄술폰산;

(S)(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로펜틸)-메탄술폰산;

(1-아미노메틸-3,3-디메틸-시클로부틸)-메탄술폰산;

(1-아미노메틸-시클로펜틸메틸)-포스폰산;

2-(1-아미노메틸-시클로펜틸)-N-히드록시-아세트아미드;

N-[2-(1-아미노메틸-시클로펜틸)-에틸]-메탄술폰아미드;

3-(1-아미노메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온;

3-(1-아미노메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-티온;

C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민;

N-[2-(1-아미노메틸-시클로펜틸)-에틸]-C,C,C-트리플루오로-메탄술폰아미드;

3-(1-아미노메틸-시클로펜틸메틸)-4H-[1,2,4]티아디아졸-5-온;

C-[1-(2-옥소-2,3-디히드로-2λ⁴-[1,2,3,5]옥사티아디아졸-4-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민;

(1-아미노메틸-시클로펜틸)-메탄술폰아미드;

(1-아미노메틸-시클로펜틸)-메탄술폰산;

(9-아미노메틸-비시클로[3.3.1]논-9-일메틸)-포스폰산;

2-(9-아미노메틸-비시클로[3.3.1]논-9-일)-N-히드록시-아세트아미드;

N-[2-(9-아미노메틸-비시클로[3.3.1]논-9-일)-에틸]-메탄술폰아미드;

3-(9-아미노메틸-비시클로[3.3.1]논-9-일메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온;

3-(9-아미노메틸-비시클로[3.3.1]논-9-일메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸5-티온;

C-[9-(1H-테트라졸-5-일메틸)-비시클로[3.3.1]논-9-일]-메틸아민;

N-[2-(9-아미노메틸-비시클로[3.3.1]논-9-일)-에틸]-C,C,C-트리플루오로-메탄술폰아미드;

3-(9-아미노메틸-비시클로[3.3.1]논-9-일메틸)-4H-[1,2,4]티아디아졸-5-온;

C-[9-(2-옥소-2,3-디히드로-2λ⁴-[1,2,3,5]옥사티아디아졸-4-일메틸)-비시클로[3.3.1]논-9-일]-메틸아민;

(9-아미노메틸-비시클로[3.3.1]논-9-일)-메탄술폰아미드;

(9-아미노메틸-비시클로[3.3.1]논-9-일)-메탄술폰산;

(2-아미노메틸-아다만탄-2-일메틸)-포스폰산;

2-(2-아미노메틸-아다만탄-2-일)-N-히드록시-아세트아미드;

N-[2-(2-아미노메틸-아다만탄-2-일)-에틸]-메탄술폰아미드;

3-(2-아미노메틸-아다만탄-2-일메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온;

3-(2-아미노메틸-아다만탄-2-일메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-티온;

C-[2-(1H-테트라졸-5-일메틸)-아다만탄-2-일]-메틸아민;

N-[2-(2-아미노메틸-아다만탄-2-일)-에틸]-C,C,C-트리플루오로-메탄술폰아미드;

3-(2-아미노메틸-아다만탄-2-일메틸)-4H-[1,2,4]티아디아졸-5-온;

C-[2-(2-옥소-2,3-디히드로-2λ⁴-[1,2,3,5]옥사티아디아졸-4-일메틸)-아다만탄-2-일]-메틸아민;

(2-아미노메틸-아다만탄-2-일)-메탄술폰아미드;

(2-아미노메틸-아다만탄-2-일)-메탄술폰산;

(1-아미노메틸-시클로헵틸메틸)-포스폰산;

2-(1-아미노메틸-시클로헵틸)-N-히드록시-아세트아미드;

N-[2-(1-아미노메틸-시클로헵틸)-에틸]-메탄술폰아미드;

3-(1-아미노메틸-시클로헵틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-티온;

N-[2-(1-아미노메틸-시클로헵틸)-에틸]-C,C,C-트리플루오로-메탄술폰아미드;

C-[1-(2-옥소-2,3-디히드로-2λ ^{4} -[1,2,3,5]옥사티아디아졸-4-일메틸)-시클로헵틸]-메틸아민;

(1-아미노메틸-시클로헵틸)-메탄술폰아미드 및

(1-아미노메틸-시클로헵틸)-메탄술폰산

으로부터 선택된 화학식 III, IIIC, IIIF, IIIG 또는 IIIH의 화합물을 사용한다.

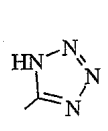
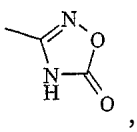
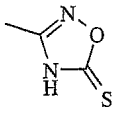
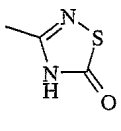
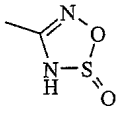
본 발명의 방법의 다른 바람직한 실시태양은 화학식 III, IIIC, IIIF, IIIG 또는 IIIH의 화합물을 사용하고, 여기서 바람직한 화합물은 R이 -NHSO $_{2}$ R ^{15} 또는 -S0 $_{2}$ NHR ^{15} 로부터 선택되는 술폰아미드 (여기서, R ^{15} 는 직쇄 또는 분지된 알킬 또는 트리플루오로메틸임)인 것이다.

본 발명의 방법의 다른 바람직한 실시태양은 화학식 III, IIIC, IIIF, IIIG 또는 IIIH의 화합물을 사용하고, 여기서 특히 바람직한 것은 N-[2-(1-아미노메틸- 시클로헥실)-에틸]-메탄술폰아미드이다.

본 발명의 방법의 다른 바람직한 실시태양은 화학식 III, IIIC, IIIF, IIIG 또는 IIIH의 화합물을 사용하고, 여기서 기타 바람직한 화합물은 R이 포스폰산, -PO $_{3}$ H $_{2}$ 인 것이다.

본 발명의 방법의 다른 바람직한 실시태양은 화학식 III, IIIC, IIIF, IIIG 또는 IIIH의 화합물을 사용하고, 여기서 (1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-포스폰산 및 (2-아미노메틸-4-메틸-펜틸)-포스폰산이 특히 바람직하다.

본 발명의 방법의 다른 바람직한 실시태양은 화학식 III, IIIC, IIIF, IIIG 또는 IIIH의 화합물을 사용하고, 여기서 기타 바람직한 화합물은 R이


,

,

,

, 및


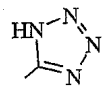
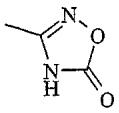
로부터 선택되는 헤테로사이클인 것이다.

본 발명의 방법의 다른 바람직한 실시태양은 화학식 III, IIIC, IIIF, IIIG 또는 IIIH의 화합물을 사용하고, 여기서 C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)시클로헥실]-메틸아민 및 4-메틸-2-(1H-테트라졸-5-일메틸)-펜틸아민이 특히 바람직하다.

본 발명의 방법의 특히 바람직한 실시태양은

m이 0 내지 2의 정수이고;

p가 2의 정수이고;

R이  또는 

인 화학식 III의 화합물을 사용한다.

또한 바람직한 본 발명의 방법의 실시태양은, 3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온인 화학식 III, IIIC, IIIF, IIIG 또는 IIIH의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 사용한다.

또한 바람직한 본 발명의 방법의 실시태양은, 3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온 히드로클로라이드인 화학식 III, IIIC, IIIF, IIIG 또는 IIIH의 화합물을 사용한다.

또한 바람직한 본 발명의 방법의 실시태양은, 3-(1-아미노메틸-시클로헵틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온인 화학식 III, IIIC, IIIF, IIIG 또는 IIIH의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 사용한다.

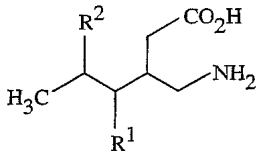
또한 더욱 바람직한 본 발명의 방법의 실시태양은, 3-(1-아미노메틸-시클로헵틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온 히드로클로라이드인 화학식 III, IIIC, IIIF, IIIG 또는 IIIH의 화합물을 사용한다.

또한 바람직한 본 발명의 방법의 실시태양은, C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로헵틸]-메틸아민인 화학식 III, IIIC, IIIF, IIIG 또는 IIIH의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 사용한다.

또한 더욱 바람직한 본 발명의 방법의 실시태양은, C-[1-(1H-테트라졸-5-일 메틸)시클로헵틸]-메틸아민인 화학식 III, IIIC, IIIF, IIIG 또는 IIIH의 화합물을 사용한다.

본 발명의 방법의 다른 바람직한 실시태양은, 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염인 알파2델타 리간드를 사용한다.

화학식 IV



여기서,

R^1은 수소, 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬, 또는 페닐이고;

R^2는 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬, 2 내지 8 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알케닐, 3 내지 7 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 알콕시, -알킬시클로알킬, -알킬알콕시, -알킬 OH, -알킬페닐, -알킬페녹시, -페닐 또는 치환된 페닐이고;

R^1은 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬이거나, R^2가 메틸인 경우 페닐이다.

본 발명의 방법의 바람직한 실시태양은, R^1이 수소이고 R^2가 알킬인 화학식 IV의 화합물을 사용한다.

본 발명의 방법의 다른 바람직한 실시태양은, R^1이 메틸이고 R^2가 알킬인 화학식 IV의 화합물을 사용한다.

또한, 본 발명의 방법의 다른 바람직한 실시태양은, R^1이 메틸이고 R^2가 메틸 또는 에틸인 화학식 IV의 화합물을 사용한다.

특히 바람직한 본 발명의 방법의 실시태양은

3-아미노메틸-5-메틸헵탄산;

3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산;

3-아미노메틸-5-메틸-노난산;

3-아미노메틸-5-메틸-데칸산;

3-아미노메틸-5-메틸-운데칸산;

3-아미노메틸-5-메틸-도데칸산;

3-아미노메틸-5-메틸-트리데칸산;

3-아미노메틸-5-시클로프로필-헥산산;

3-아미노메틸-5-시클로부틸-헥산산;

3-아미노메틸-5-시클로펜틸-헥산산;

3-아미노메틸-5-시클로헥실-헥산산;

3-아미노메틸-5-트리플루오로메틸-헥산산;

3-아미노메틸-5-페닐-헥산산;

3-아미노메틸-5-(2-클로로페닐)-헥산산;

3-아미노메틸-5-(3-클로로페닐)-헥산산;

3-아미노메틸-5-(4-클로로페닐)-헥산산;

3-아미노메틸-5-(2-메톡시페닐)-헥산산;

3-아미노메틸-5-(3-메톡시페닐)-헥산산;

3-아미노메틸-5-(4-메톡시페닐)-헥산산 및

3-아미노메틸-5-(페닐메틸)-헥산산

으로부터 선택된 화학식 IV의 화합물을 사용한다.

본 발명의 방법의 특히 바람직한 다른 실시태양은,

(3R,4S)-3-아미노메틸-4,5-디메틸-헥산산;

3-아미노메틸-4,5-디메틸-헥산산;

(3R,4S)-3-아미노메틸-4,5-디메틸-헥산산 MP;

(3S,4S)-3-아미노메틸-4,5-디메틸-헥산산;

(3R,4R)-3-아미노메틸-4,5-디메틸-헥산산 MP;

3-아미노메틸-4-이소프로필-헥산산;

3-아미노메틸-4-이소프로필-헵탄산;

3-아미노메틸-4-이소프로필-옥탄산;

3-아미노메틸-4-이소프로필-노난산;

3-아미노메틸-4-이소프로필-데칸산 및

3-아미노메틸-4-페닐-5-메틸-헥산산

으로부터 선택된 화학식 IV의 화합물을 사용한다.

본 발명의 방법의 다른 바람직한 실시태양은,

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메톡시-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-에톡시-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-프로폭시-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-이소프로폭시-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5- *tert* -부톡시-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-플루오로메톡시-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(2-플루오로-에톡시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(3,3,3-트리플루오로-프로폭시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-페녹시-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(4-클로로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(3-클로로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(2-클로로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(4-플루오로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(3-플루오로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(2-플루오로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(4-메톡시-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(3-메톡시-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(2-메톡시-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(4-니트로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(3-니트로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(2-니트로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-히드록시-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-메톡시-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-에톡시-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-6-프로폭시-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-이소프로폭시-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-*tert*-부톡시-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-플루오로메톡시-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(2-플루오로-에톡시)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-6-(3,3,3-트리플루오로-프로폭시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-6-페녹시-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(4-클로로-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(3-클로로-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(2-클로로-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(4-플루오로-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(3-플루오로-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(2-플루오로-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(4-메톡시-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(3-메톡시-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(2-메톡시-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-6-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-6-(3-트리플루오로메틸-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-6-(4-니트로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-6-(3-니트로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-6-(2-니트로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-벤질옥시-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-히드록시-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-메톡시-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-에톡시-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-프로폭시-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-이소프로폭시-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-*tert*-부톡시-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-플루오로메톡시-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-(2-플루오로-에톡시)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(3,3,3-트리플루오로-프로폭시)-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-벤질옥시-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-페녹시-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-(4-클로로-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-(3-클로로-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-(2-클로로-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-(4-플루오로-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-(3-플루오로-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-(2-플루오로-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-(4-메톡시-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-(3-메톡시-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-(2-메톡시-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(3-트리플루오로메틸-페녹시)-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(2-트리플루오로메틸-페녹시)-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(4-니트로-페녹시)-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(3-니트로-페녹시)-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(2-니트로-페녹시)-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-6-페닐-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(4-클로로-페닐)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(3-클로로-페닐)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(2-클로로-페닐)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(4-메톡시-페닐)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(3-메톡시-페닐)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(2-메톡시-페닐)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(2-플루오로-페닐)-5-메틸-헥산산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-7-페닐-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(4-클로로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(3-클로로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(2-클로로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(4-메톡시-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(3-메톡시-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(2-메톡시-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(2-플루오로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-옥트-7-엔산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-논-8-엔산;

(E)-(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-옥트-6-엔산;

(Z)-(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-옥트-6-엔산;

(Z)-(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-논-6-엔산;

(E)-(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-논-6-엔산;

(E)-(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-논-7-엔산;

(Z)-(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-논-7-엔산;

(Z)-(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-덱-7-엔산;

(E)-(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-운덱-7-엔산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5,6,6-트리메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5,6-디메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-시클로프로필-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-시클로부틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-시클로펜틸-헥산산 및

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-시클로헥실-헥산산

으로부터 선택된 화학식 IV의 화합물을 사용한다.

본 발명의 방법의 더욱 바람직한 또 다른 실시태양은,

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-노난산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-데칸산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-운데칸산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-도데칸산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5,9-디메틸-데칸산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5,7-디메틸-옥탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5,8-디메틸-노난산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-6-시클로프로필-5-메틸-헥산산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-6-시클로부틸-5-메틸-헥산산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-6-시클로펜틸-5-메틸-헥산산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-6-시클로헥실-5-메틸-헥산산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-시클로프로필-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-시클로부틸-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-시클로펜틸-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-시클로헥실-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-8-시클로프로필-5-메틸-옥탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-8-시클로부틸-5-메틸-옥탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-8-시클로펜틸-5-메틸-옥탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-8-시클로헥실-5-메틸-옥탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-플루오로-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-플루오로-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-8-플루오로-5-메틸-옥탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-9-플루오로-5-메틸-노난산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7,7,7-트리플루오로-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-8,8,8-트리플루오로-5-메틸-옥탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-8-페닐-옥탄산;

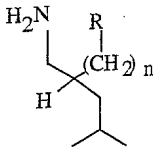
(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-6-페닐-헥산산 및

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-7-페닐-헵탄산

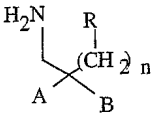
으로부터 선택된 화학식 IV의 화합물을 사용한다.

본 발명의 방법의 다른 바람직한 실시태양은, 하기 화학식 1A 또는 1B의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염인 알파2델타 리간드를 사용한다.

화학식 1A



화학식 1B

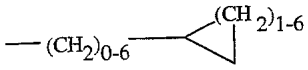


여기서,

n은 0 내지 2의 정수이고;

R은 술폰아미드, 아미드, 포스폰산, 헤테로사이클, 술폰산 또는 히드록삼산이고;

A는 수소 또는 메틸이고;

B는 

1 내지 11 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬, 또는

-(CH $_2$) $_{1-4}$ -Y-(CH $_2$) $_{0-4}$ -페닐 (여기서, Y는 -0-, -S-, -NR' $_3$ 이고, R' $_3$ 은 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 알킬, 3 내지 8 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 또는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 할로겐, 히드록시, 카르복시, 카르보알콕시, 트리플루오로메틸 및 니트로로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있는 벤질 또는 페닐이다)이다.

바람직한 실시태양은, R이 -NHSO $_2$ R ^{15} 및 -S0 $_2$ NHR ^{15} (여기서, R ^{15} 는 직쇄 또는 분지된 알킬 또는 트리플루오로메틸이다)로부터 선택되는 술폰아미드인 화학식 1A 또는 1B의 화합물인 알파2델타 리간드를 사용한다.

특히 바람직한 실시태양은,

4-메틸-2-(1H-테트라졸-5-일메틸)-펜틸아민;

3-(2-아미노메틸-4-메틸-펜틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-티온, HCl;

(2-아미노메틸-4-메틸-펜틸)-포스폰산;

3-(3-아미노-2-시클로펜틸-프로필)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온;

3-(3-아미노-2-시클로펜틸-프로필)-4H-[1,2,4]티아디아졸-5-온;

2-시클로펜틸-3-(2-옥소-2,3-디히드로-2λ ⁴ -[1,2,3,5]옥사티아디아졸-4-일)-프로필아민;

3-(3-아미노-2-시클로부틸-프로필)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온;

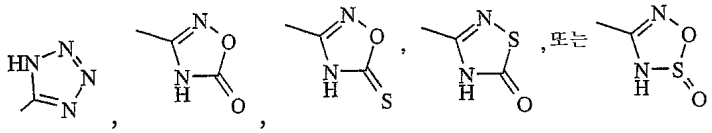
3-(3-아미노-2-시클로부틸-프로필)-4H-[1,2,4]티아디아졸-5-온 및

2-시클로부틸-3-(2-옥소-2,3-디히드로-2λ ⁴ -[1,2,3,5]옥사티아디아졸-4-일)-프로필아민

으로부터 선택되는 화학식 1A 또는 1B의 화합물을 사용한다.

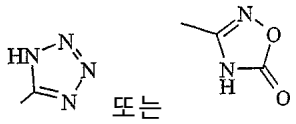
다른 바람직한 실시태양은, R이 포스폰산, -PO_3H_2 인 화학식 1A 또는 1B의 화합물을 사용한다.

다른 바람직한 실시태양은, R이



인 화학식 1A 또는 1B의 화합물을 사용한다.

더욱 바람직한 실시태양은, R이



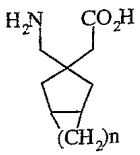
인 화학식 1A 또는 1B의 화합물을 사용한다.

또한, 더욱 바람직한 실시태양은 3-(2-아미노메틸-4-메틸-펜틸)-4H-[1,3,4]옥사디아졸-5-온인 화학식 1A 또는 1B의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 사용한다.

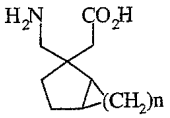
또한, 더욱 바람직한 실시태양은 3-(2-아미노메틸-4-메틸-펜틸)-4H-[1,2,4] 옥사디아졸-5-온 히드로클로라이드인 화학식 1A 또는 1B의 화합물을 사용한다.

본 발명의 다른 실시태양은, 하기 화학식 V, VI, VII 또는 VIII의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염인 알파2델타 리간드를 사용한다.

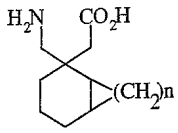
화학식 V



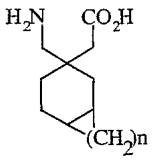
화학식 VI



화학식 VII



화학식 VIII



여기서,

n은 1 내지 4의 정수이며, 각 중심이 독립적으로 R 또는 S일 수 있는 입체 중심이 있다.

바람직한 실시태양은, n이 2 내지 4의 정수인 화학식 V, VI, VII 또는 VIII의 화합물을 사용한다.

다른 바람직한 실시태양은, 화학식 V의 화합물을 사용한다.

또한, 더욱 바람직한 실시태양은

(1α,6α,8β)(2-아미노메틸-옥타히드로-인덴-2-일)-아세트산;

(2-아미노메틸-옥타히드로-인덴-2-일)-아세트산;

(2-아미노메틸-옥타히드로-펜타렌-2-일)-아세트산;

(2-아미노메틸-옥타히드로-펜타렌-2-일)-아세트산;

(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산;

(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산 및

(2-아미노메틸-옥타히드로-인덴-2-일)-아세트산

으로부터 선택되는 화학식 V, VI, VII 또는 VIII의 화합물을 사용한다.

또 다른 더욱 바람직한 실시태양은,

(1α,5β)(3-아미노메틸-비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-아세트산,

(1α,5β)(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산,

(1α,5β)(2-아미노메틸-옥타히드로-펜타렌-2-일)-아세트산,

(1α,6β)(2-아미노메틸-옥타히드로-인덴-2-일)-아세트산,

(1α,7β)(2-아미노메틸-데카히드로-아줄렌-2-일)-아세트산,

(1α,5β)(3-아미노메틸-비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-아세트산,

(1α,5β)(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산,

(1α,5β)(2-아미노메틸-옥타히드로-펜타렌-2-일)-아세트산,

(1α,6β)(2-아미노메틸-옥타히드로-인덴-2-일)-아세트산,

(1α,7β)(2-아미노메틸-데카히드로-아줄렌-2-일)-아세트산,

(1α,3α,5α)(3-아미노메틸-비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-아세트산,

(1α,3α,5α)(2-아미노메틸-옥타히드로-펜타렌-2-일)-아세트산,

(1α,6α,8α)(2-아미노메틸-옥타히드로-인덴-2-일)-아세트산,

(1α,7α,9α)(2-아미노메틸-데카히드로-아줄렌-2-일)-아세트산,

(1α,3β,5α)(3-아미노메틸-비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-아세트산,

(1α,3β,5α)(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산,

(1α,3β,5α)(2-아미노메틸-옥타히드로-펜타렌-2-일)-아세트산,

(1α,6α,8β)(2-아미노메틸-옥타히드로-인덴-2-일)-아세트산,

(1α,7α,9β)(2-아미노메틸-데카히드로-아줄렌-2-일)-아세트산,

((1R,3R,6R)-3-아미노메틸-비시클로[4.1.0]헵트-3-일)-아세트산,

((1R,3S,6R)-3-아미노메틸-비시클로[4.1.0]헵트-3-일)-아세트산,

((1S,3S,6S)-3-아미노메틸-비시클로[4.1.0]헵트-3-일)-아세트산,

((1S,3R,6S)-3-아미노메틸-비시클로[4.1.0]헵트-3-일)-아세트산,

((1R,3R,6S)-3-아미노메틸-비시클로[4.2.0]옥트-3-일)-아세트산,

((1R,3S,6S)-3-아미노메틸-비시클로[4.2.0]옥트-3-일)-아세트산,

((1S,3S,6R)-3-아미노메틸-비시클로[4.2.0]옥트-3-일)-아세트산,

((1S,3R,6R)-3-아미노메틸-비시클로[4.2.0]옥트-3-일)-아세트산,

((3αR,5R,7αS)-5-아미노메틸-옥타히드로-인덴-5-일)-아세트산,

((3αR,5S,7αS)-5-아미노메틸-옥타히드로-인덴-5-일)-아세트산,

((3αS,5S,7αR)-5-아미노메틸-옥타히드로-인덴-5-일)-아세트산,

((3αS,5R,7αR)-5-아미노메틸-옥타히드로-인덴-5-일)-아세트산,

((2R,4αS,8αR)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산,

((2S,4αS,8αR)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산,

((2S,4αR,8αS)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산,

((2R,4αR,8αS)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산,

((2R,4αS,9αR)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)-아세트산,

((2S,4αS,9αR)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)-아세트산,

((2S,4αR,9αS)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)-아세트산,

((2R,4αR,9αS)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)-아세트산,

((1R,3R,6S)-3-아미노메틸-비시클로[4.1.0]헵트-3-일)-아세트산,

((1R,3S,6S)-3-아미노메틸-비시클로[4.1.0]헵트-3-일)-아세트산,

((1S,3S,6R)-3-아미노메틸-비시클로[4.1.0]헵트-3-일)-아세트산,

((1S,3R,6R)-3-아미노메틸-비시클로[4.1.0]헵트-3-일)-아세트산,

((1R,3R,6R)-3-아미노메틸-비시클로[4.2.0]옥트-3-일)-아세트산,

((lR,3S,6R)-3-아미노메틸-비시클로[4.2.0]옥트-3-일)-아세트산,

((1S,3S,6S)-3-아미노메틸-비시클로[4.2.0]옥트-3-일)-아세트산,

((1S,3R,6S)-3-아미노메틸-비시클로[4.2.0]옥트-3-일)-아세트산,

((3αR,5R,7αR)-5-아미노메틸-옥타히드로-인덴-5-일)-아세트산,

((3αR,5S,7αR)-5-아미노메틸-옥타히드로-인덴-5-일)-아세트산,

((3αS,5S,7αS)-5-아미노메틸-옥타히드로-인덴-5-일)-아세트산,

((3αS,5R,7αS)-5-아미노메틸-옥타히드로-인덴-5-일)-아세트산,

((2R,4αR,8αR)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산,

((2S,4αS,8αR)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산,

((2S,4αR,8αS)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산,

((2R,4αS,8αS)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산,

((2R,4αR,9αR)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)-아세트산,

((2S,4αR,9αR)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)-아세트산,

((2S,4αS,9αS)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)-아세트산 및

((2R,4αS,9αS)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)-아세트산

으로부터 선택되는 화학식 V, VI, VII 또는 VIII의 화합물을 사용한다.

더욱 바람직한 실시태양은 (1α,3α,5α)(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산인 화학식 V, VI, VII 또는 VIII의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 사용한다.

또한, 더욱 바람직한 실시태양은 (1α,3α,5α)(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산 히드로클로라이드인 화학식 V, VI, VII 또는 VIII의 화합물을 사용한다.

본 발명의 다른 바람직한 실시태양은, 사용되는 알파2델타 리간드가

3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온;

(S,S)-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-아세트산;

(R,S)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산;

(S,R)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산;

(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산;

(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산 (여기서, 시클로부틸 고리는 메틸아민기에 대해 트랜스임) 및

C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로헵틸]-메틸아민

인 화합물 및 그의 제약학상 허용되는 염으로부터 선택되는, 상기 기술된 이명의 치료 방법에 관한 것이다.

상기 화합물들은 이하, 또는 국제 특허출원 WO 99/21824 (1999년 5월 6일 공개), 국제 특허출원 WO 00/76958 (2000년 12월 21일 공개), 또는 국제 특허출원 WO 01/28978 (2001년 4월 26일 공개)에서 기술하는 바와 같이 제조될 수 있다. 상기 출원들은 그 전체로서 본원에 참고자료로 삽입된다.

더욱 바람직한 실시태양은, 3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온인 화합물의 히드로클로라이드 염을 사용한다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 방법에 사용되는 바람직한 알파2델타 리간드는, 화학식 I의 시클릭 아미노산으로부터 선택된다. 이는 본원에 참고자료로서 삽입되는 미국 특허 제 4,024,175호 및 그의 분할인 미국 특허 제4,087,544호에 기술되어 있다.

다른 바람직한 방법은 화학식 II의 알파2델타 리간드를 사용하고, 이 화합물은 본원에 참고자료로서 삽입되는 미국 특허 제5,563,175호에 기술되어 있다.

다른 바람직한 방법은 화학식 III, IIIC, IIIF, IIIG 또는 IIIH의 알파2델타 리간드를 사용하고, 이 화합물은 본원에 참고자료로서 삽입되는 PCT 국제출원 WO 99/31075에 기술되어 있다.

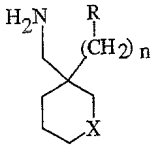
다른 바람직한 방법은, 본원에 참고자료로서 삽입되는 PCT 국제출원 WO 00/76958에 기술된 화학식 IV의 알파2델타 리간드를 사용한다.

본 발명의 방법에 사용되는 다른 바람직한 알파2델타 리간드는, 본원에 참고자료로서 삽입되는 PCT 국제출원 WO 99/31074에 기술된 화학식 1A 및 1B의 화합물이다.

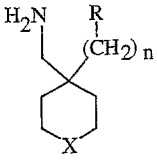
본원에 참고자료로서 삽입되는 PCT 국제출원 WO 01/28978은, 본 발명의 방법에 사용되는 다른 바람직한 알파2델타 리간드를 기술하고 있는데, 이는 화학식 V, VI, VII 및 VIII의 화합물이다.

본 발명에 사용하기 위한 다른 바람직한 알파2델타 리간드는, 본원에 참고자료로서 삽입되는 PCT 국제출원 WO 99/31057에 기술되어 있다. 상기 알파2델타 리간드는 하기 화학식 ID 및 1E의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염이다.

화학식 1D



화학식 1E



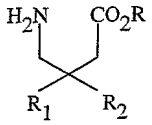
여기서,

n은 0 내지 2의 정수이고;

R은 술폰아미드, 아미드, 포스폰산, 헤테로사이클, 술폰산 또는 히드록삼산이고;

X는 -O-, -S-, -S(O)-, -S(O) $_2$ - 또는 NR' $_1$ 이고, 여기서 R' $_1$ 은 수소, 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬, 벤질, -C(O)R' $_2$ (여기서, R' $_2$ 는 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬, 벤질 또는 페닐임) 또는 -CO $_2$ R' $_3$ (여기서, R' $_3$ 는 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬, 또는 벤질임)이며, 여기서 벤질 또는 페닐기는 비치환되거나 할로겐, 트리플루오로메틸 및 니트로로부터 선택된 1 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있다.

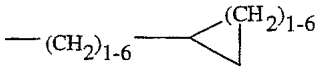
본 발명의 방법에 사용될 수 있는 다른 바람직한 알파2델타 리간드는, 본원 에 참고자료로서 삽입되는 PCT 국제출원 WO 98/17627에 기술되어 있다. 상기 실시태양은, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염인 알파2델타 리간드를 사용한다.



여기서,

R은 수소 또는 저급 알킬이고;

R $_1$ 은 수소 또는 저급 알킬이고;

R $_2$ 는  ,

7 내지 11 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬 또는

-(CH $_2$) $_{(1-4)}$ -X-(CH $_2$) $_{(0-4)}$ -페닐이고,

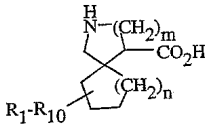
여기서 X는 -O-, -S-, -NR $_3$ -이고,

R $_3$ 는 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 알킬, 3 내지 8 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 벤질 또는 페닐이며,

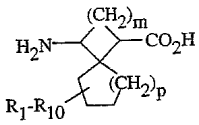
페닐 및 벤질은 비치환되거나 알킬, 알콕시, 할로겐, 히드록시, 카르복시, 카르보알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노 및 니트로로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있다.

본 발명의 방법에 사용될 수 있는 다른 바람직한 알파2델타 리간드는, 본원에 참고자료로 삽입되는 PCT 국제출원 WO 99/61424에 기술되어 있다. 상기 본 발명의 방법의 실시태양은, 하기 화학식 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 전구 약물인 알파2델타 리간드를 사용한다:

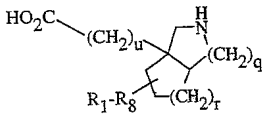
화학식 1



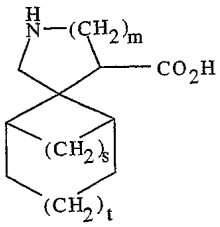
화학식 2



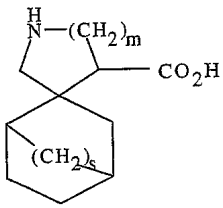
화학식 3



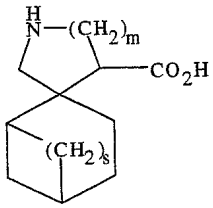
화학식 4



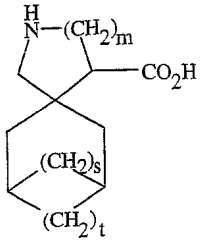
화학식 5



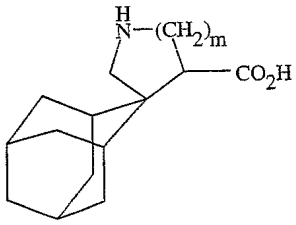
화학식 6



화학식 7



화학식 8



여기서,

R_1 내지 R_{10} 은 수소, 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬, 벤질 또는 페닐로부터 각각 독립적으로 선택되고;

m은 0 내지 3의 정수이고;

n은 1 내지 2의 정수이고;

o는 0 내지 3의 정수이고;

p는 1 내지 2의 정수이고;

q는 0 내지 2의 정수이고;

r은 1 내지 2의 정수이고;

s는 1 내지 3의 정수이고;

t는 0 내지 2의 정수이고;

u는 0 내지 1의 정수이다.

상기 언급된 모든 미국 특허 및 WO 공보는, 본원에 참고자료로서 삽입된다.

용어들은 하기 정의된 바와 같거나, 명세서에서 다르게 나타낸 바와 같다.

'사용한다(uses)', '사용한다(utilizes)' 및 '사용한다(empolys)'라는 용어들은, 본 발명의 실시태양을 기술함에 있어서 교체되어 사용될 수 있음을 이해해야 한다.

'저급 알킬'이라는 구절은, 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬기 또는 라디칼을 의미하며, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실 등을 포함한다.

'알킬'이라는 용어는 다르게 나타내지 않으면 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 기이고, 메틸, 에틸, 프로필, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 2-부틸, tert-부틸 및 옥틸을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 알킬은 비치환되거나 히드록시 또는 1 내지 3개의 불소 원자로 치환될 수 있다. 바람직한 기는 메틸 및 에틸이다.

'알케닐'이라는 용어는 1, 2 또는 3개의 이중 결합을 포함하는 2 내지 8 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 기이고, 에테닐, 프로펜-1-일, 프로펜-2-일, 프로펜-3-일, 1-헥센-3-일 및 헵트-1,3-디엔-7-일을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 알케닐은 비치환되거나 1 내지 3개의 불소 원자로 치환될 수 있다.

'시클로알킬'이라는 용어는 3 내지 7 탄소 원자를 갖는 시클릭기를 의미하고, 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로헵틸을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

벤질 및 페닐기는 비치환되거나 할로겐, 특히 플루오로, 알콕시, 알킬 및 NH_2 로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 치환될 수 있다.

할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

'알콕시'라는 용어는, 알킬이 상기 정의된 바와 같은 -0-알킬기를 의미한다.

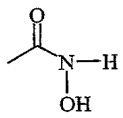
본 발명의 화학식 1A, 1B, III, IIIC, IIIF, IIIG 및 IIIH의 화합물을 정의하기 위해 사용된 용어들은, 하기 설명하는 바와 같다.

술폰아미드는 화학식 $-NHSO_2R^{15}$ 또는 $-SO_2NHR^{15}$ 의 화합물이고, 여기서 R^{15} 는 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬기 또는 트리플루오로메틸이다.

아미드는 화학식 $-NHCOR^{12}$ 의 화합물이고, 여기서 R^{12} 는 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬, 벤질 및 페닐이다.

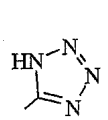
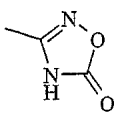
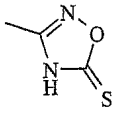
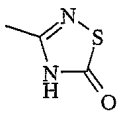
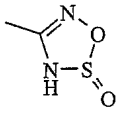
포스폰산은 $-PO_3H_2$ 이다.

술폰산은 $-SO_3H$이다.

히드록삼산은  이다.

헤테로사이클은 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 6개의 헤테로원자를 갖는, 1 내지 2 고리를 갖는 기이다.

바람직한 헤테로사이클은

 ,  ,  ,  , 및  이다.

알킬이라는 용어는 1 내지 11 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 기이고, 다르게 나타낸 경우를 제외하고는 메틸, 에틸, 프로필, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 2-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, n-헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 및 운데실을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

시클로알킬기는 3 내지 8 탄소를 갖고, 다르게 나타내지 않으면 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸이다.

벤질 및 페닐기는 비치환되거나 히드록시, 카르복시, 카르보알콕시, 할로겐, CF_3, 니트로, 알킬 및 알콕시로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있다. 바람직한 것은 할로겐이다.

알콕시는 알킬에 대해 상기 정의된 바와 같다.

할로겐은 불소, 염소 및 브롬이고, 바람직한 것은 불소 및 염소이다.

카르보알콕시는 -COO알킬이고, 여기서 알킬은 상기 정의된 바와 같다. 바람직한 것은 카르보메톡시 및 카르보에톡시이다.

α2δ 서브유닛에 대한 결합도는 문헌 [N. S. Gee *et al., J. Biol. Chem.,* 1996, 271:5879-5776]에 기술된 바와 같이, [^{3}H]가바펜틴 및 돼지 뇌조직으로부터 유래된 α2δ 서브유닛을 사용하는 방사성 리간드 결합 검정법으로 측정할 수 있다.

이명을 치료하는 화합물의 능력은, 캐롤 에이 바우어 (Carol A. Bauer)의 문헌 ['Assessing Tinnitus and Prospective Tinnitus Therapeutics Using a Psychological Animal Model', Journal of the Association for Research in Otolaryngology, 2/1:054-064 (2001)]에 기술된 방법으로 평가할 수 있다.

본 발명의 방법을 실시하는데 필요한 모든 것은, 알파2델타 리간드 또는 그의 제약학상 허용되는 염을, 이명 치료에 치료적으로 유효한 양으로 투여하는 것이다. 상기 이명-치료량은 통상적으로, 약 1 내지 약 300 mg/kg(대상의 체중)이다. 통상적인 용량은, 성인 대상의 정상 체중에 대해 약 10 내지 약 5000 mg/일이다. 임상 환경에서는, 미국 식품의약국 ('FDA')와 같은 통제 기구가 특정 치료적 유효량을 요구할 수 있다.

무엇이 본 발명의 방법에 따라 이명을 치료하기 위한 알파2델타 리간드 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 유효량 또는 치료적 유효량을 구성하는지 결정함에 있어서, 의사 또는 수의사는 통상적으로 그들의 경험, 공개된 의학적 연구, 대상 (즉, 포유류)의 연령, 성별, 체중 및 일반적인 상태, 및 치료되는 질병, 장애 또는 증상의 형태 및 정도, 그리고 만일 있다면 대상에 의한 기타 약물의 사용에 비추어 다수의 요인들을 고려할 것이다. 따라서, 투여되는 용량은 상기 언급한 범위 또는 농도에 포함될 수 있거나, 그 바깥쪽 범위로, 즉 그 미만이거나 초과하는 범위로 변화할 수 있으며, 이러한 범위는 개별적인 대상의 요구, 치료되는 증상의 심도 및 사용되는 특정 치료 제제에 의해 좌우된다. 특정 상황에 대한 적절한 용량의 결정은, 의학 또는 수의학 분야의 기술 범위 내에 속한다. 통상적으로, 치료는 특정 대상에 대한 최적치 미만의 알파2델타 리간드인 적은 용량으로 시작할 수 있다. 그 후, 그 조건에서 최적의 효과에 도달될 때까지 용량을 조금씩 증가시킬 수 있다. 편의상, 필요에 따라 총 1일 용량을 여러 부분으로 나누어 하루 동안 투여할 수 있다.

알파2델타 리간드 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 제약 조성물은, 용량 단위형의 활성 화합물을 제약 담체와 제제화하여 제조될 수 있다. 용량 단위형의 일부 예는, 하나 또는 그 이상의 용량 단위를 함유하고 개별 용량으로 분할될 수 있는 용기에 포장된 정제, 캡슐, 환제, 분말, 수성 및 비수성 경구 용액 및 현탁 액, 및 비경구 용액이다.

제약 희석제를 포함하는 적절한 제약 담체의 일부 예는, 젤라틴 캡슐; 당류, 예를 들어 락토스 및 수크로스; 전분, 예를 들어 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 유도체, 예를 들어 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트; 젤라틴; 탈크; 스테아르산; 스테아르산 마그네슘; 식물성 기름, 예를 들어 땅콩 기름, 목화씨 기름, 참깨 기름, 올리브유, 옥수수 기름 및 테오브로마 오일; 프로필렌 글리콜, 글리세린; 소르비톨; 폴리에틸렌 글리콜; 물; 아가; 알긴산; 등장 식염수 및 인산염 완충 용액; 및 제약 제제에 통상적으로 사용되는 기타 적합한 성분이다.

본 발명에 사용되는 조성물은 또한, 착색제, 향료 및(또는) 보존제와 같은 다른 성분들을 함유할 수 있다. 상기 물질들은 통상적으로 만일 존재한다면, 상대적으로 소량으로 사용된다. 만일 필요하다면 조성물은 또한, 이명 치료에 통상적으로 사용되는 기타 치료제를 함유할 수 있다. 나아가, 만일 필요하다면 조성물은 또한 2차 증상들, 예를 들어 이명에 수반될 수 있거나 수반되지 않을 수 있는 우울증 또는 불안증의 치료에 통상적으로 사용되는 기타 치료제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 아스피린, 나프로신, 또는 유사한 항염증성 진통제를 포함할 수 있다.

상기 조성물에서 활성 성분의 백분율은 넓은 범위내에서 변화할 수 있지만, 실질적인 목적을 위해 고체 조성물 내에서는 10% 이상의 농도로, 1차 액체 조성물 내에서는 2% 이상으로 존재하는 것이 바람직하다. 가장 만족스러운 조성물은 활성 성분의 비율이 훨씬 높은 것, 예를 들어 약 95% 이하인 것이다.

알파2델타 리간드 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 바람직한 투여 경로는, 경구 또는 비경구이다. 예를 들어, 유용한 정맥내 용량은 5 내지 50 mg이고, 유용한 경구 용량은 20 내지 800 mg이다. 용량은 골관절염과 같이 이명을 유발하는 질병의 치료에 사용되는 용량 범위 내이거나, 내과 의사가 처방한 환자의 필요량에 의해 결정될 것이다.

알파2델타 리간드 또는 그의 제약학상 허용되는 염은, 임의의 형태로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 단위 제형으로 투여된다. 본 발명에 사용되는 알파2델타 리간드 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 단위 제형은 또한, 이명을 유발하는 질병의 치료에 유용한 기타 화합물을 포함할 수 있다.

본 발명에서 가바펜틴, 프레가발린, 3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온 히드로클로라이드, 3-(1-아미노메틸-시클로헵틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온 히드로클로라이드, C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로헵틸]-메틸아민, 3-(2-아미노메틸-4-메틸-펜틸)-4H-[1,2,4]-옥사디아졸-5-온 히드로클로라이드, (1α,3α,5α)(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산 히드로클로라이드, 또는 (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산을 포함하는 화학식 I, II, III, IIIC, IIIF, IIIG, IIIH, IV, 1A, 1B, V, VI, VII 또는 VIII의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 사용할 경우, 화합물이 상대적으로 비독성 성질을 갖고, 조제가 용이하며, 사실 상기 화합물들은 잘 복용되었고 (wel1-tolerated), IV 및 약물의 경구 투여가 용이한 점을 포함하는 장점이 있다. 또한, 통상적으로 약물은 체내에서 대사되지 않는다.

본 발명의 방법은 포유류의 이명을 치료 또는 예방하기 위한 인간 및 수의학 약제에 유용하다. 포유류는 인간, 고양이, 개, 말, 소, 돼지 및 양을 포함한다.

본 발명의 방법에 사용되는 일부 화합물들은 또한, 산 부가 및(또는) 염기 염을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 제약학상 허용되는 염을 형성할 수 있다. 산 부가 염은 염기성 화합물로부터 형성되는 반면, 염기 부가 염은 산성 화합물로부터 형성된다. 상기 모든 형태들은 본 발명의 방법에 유용한 화합물 영역에 속한다.

본 발명의 방법에 유용한 염기성 화합물의 제약학상 허용되는 산 부가 염은 무기산, 예를 들어 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 불화수소산, 아인산 등으로부터 유도된 비독성 염, 뿐만 아니라 유기산, 예를 들어 지방족 모노- 및 디카르복실산, 페닐-치환 알칸산, 히드록시 알칸산, 알칸이산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 술폰산 등으로부터 유래된 비독성 염을 포함한다. 따라서, 상기 염들은 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술파이트, 비술파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노히드로겐포스페이트, 디히드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 카프릴레이트, 이소부티레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 만델레이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 프탈레이트, 벤젠술포네이트, 톨루엔술포네이트, 페닐아세테이트, 시트레이트, 락테 이트, 말레이트, 타르트레이트, 메탄술포네이트 등을 포함한다. 또한, 아미노산의 염, 예를 들어 알기네이트 등과 글루코네이트, 갈락투로네이트 (예를 들어, 문헌 [Berge S.M. et al., 'Pharmaceutical Salts,' *J. of Pharma. Sci.,* 1977; 66:1] 참조)가 고려된다.

본 발명의 방법에 유용한 염기성 화합물의 산 부가 염은, 유리 염기 형태의 화합물을 충분한 양의 소정의 산과 접촉시켜 통상적인 방법으로 비독성 염을 생성함으로써 제조된다. 화합물의 유리 염기 형태는, 이렇게 형성된 산 부가 염을 염기와 접촉시키고, 통상적인 방법으로 유리 염기 형태의 화합물을 단리함으로써 재생될 수 있다. 본 발명의 방법에 따라 제조된 유리 염기 형태의 화합물은, 특정 물리적 성질, 예를 들어 용해도, 결정 구조, 흡습도 등에서 그의 각각의 산 부가 염 형태와 어느 정도 다르지만, 다른 점에서 유리 염기 형태의 화합물 및 그의 각각의 산 부가 염 형태는 본 발명의 목적에 부합한다.

본 발명의 방법에 유용한 산성 화합물의 제약학상 허용되는 염기 부가 염은, 유리 산 형태의 화합물을 비독성 금속 양이온, 예를 들어 알칼리 또는 알칼리 토금속 양이온, 또는 아민, 특히 유기 아민과 접촉시킴으로써 제조될 수 있다. 적절한 금속 양이온은 예를 들어, 나트륨 양이온 (Na^+), 칼륨 양이온 (K^+), 마그네슘 양이온 (Mg^{2+}), 칼슘 양이온 (Ca^{2+}) 등을 포함한다. 적절한 아민은 예를 들어, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 디시클로헥실아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민 및 프로카인이다 (예를 들어, 상기 문헌 [Berge, 1977] 참조).

본 발명의 방법에 유용한 산성 화합물의 염기 부가 염은, 유리 산 형태의 화합물을 충분한 양의 소정의 염기와 접촉시켜 통상적인 방법으로 염을 생성함으로써 제조될 수 있다. 유리 산 형태의 화합물은 이렇게 형성된 염 형태를 산과 접촉시키고, 유리 산인 화합물을 통상적인 방법으로 단리시킴으로써 재생될 수 있다. 본 발명의 방법에 유용한 유리 산 형태의 화합물은 특정 물리적 성질, 예를 들어 용해도, 결정 구조, 흡습도 등에서 그의 각각의 염 형태와 어느 정도 다르지만, 다른 점에서 염은 본 발명의 목적에 대해 그의 각각의 유리 산과 동등하다.

본 발명의 방법에 유용한 특정 화합물은 비용매화 형태, 및 수화 형태를 포함하는 용매화 형태로 존재할 수 있다. 통상적으로, 수화 형태를 포함하는 용매화 형태는 비용매화 형태와 동등하며, 본 발명의 영역 내에 포함되는 것으로 의도된다.

본 발명의 방법에 유용한 특정 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 포함하며, 각각의 중심은 R 또는 S 배위로 존재할 수 있다. 본 발명의 방법은 임의의 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체 또는 에피머 형태의 알파2델타 리간드, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 및 그의 혼합물을 사용할 수 있다.

또한, 본 발명의 방법에 유용한 특정 화합물은 기하학적 이성질체, 예를 들어 알케닐기의 엔트게겐 (entgegen, E) 및 주사멘 (zusammen, Z) 이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명의 방법은 알파2델타 리간드 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 임의의 시스, 트랜스, 신, 안티, 엔트게겐 (E), 또는 주사멘 (Z) 이성질체, 및 그의 혼합물을 사용할 수 있다.

본 발명의 방법에 유용한 특정 화합물은, 둘 이상의 토토머 형태로서 존재할 수 있다. 토토머 형태의 화합물은 예를 들어, 에놀화/탈-에놀화 등에 의해 교체될 수 있다. 본 발명의 방법은, 알파2델타 리간드 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 임의의 토토머 형태, 및 그의 혼합물을 사용할 수 있다.

본 발명의 방법에 유용한 알파2델타 리간드 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 합성하기 위한 중간체, 및 그의 제약학상 허용되는 염은, 유기 화학 분야의 당업자가 유기 화학 분야에서 잘 알려진 여러 가지 합성 방법을 개조하여 제조할 수 있다. 상기 합성 방법은 예를 들어, 문헌 [*Reageuts for Organic Synthesis,* by Fieser and Fieser, John Wiley amp; Sons, Inc, New York, 2000; *Comprehensive Organic Transformations,* by Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc, New York, 1989; the series *Compendium of Organic Synthetic Methods,* 1989, by Wiley-Interscience; the text *Advanced Organic Chemistry,* 4 th edition, by Jerry March, Wiley-Interscience, New York, 1992; 또는 the *Handbook of Heterocyclic Chemistry* by Alan R. Katritzky, Pergamon Press Ltd, London, 1985]에서 찾을 수 있다. 별법으로, 당업자는 널리 이용가능한 데이터베이스, 예를 들어 케미칼 앱스트랙트 서비스 (*Chemical Abstracts Service* , 오하이오, 콜럼버스) 또는 MDL 인포메이션 시스템즈 게엠베하 (*MDL Information Systems GmbH* , (이전에는 *Beilstein Information Systems GmbH*), 독일 프랑크푸르트)로부터 이용가능한 것들을 검색함 으로써, 화학 문헌에서 중간체 제조에 유용한 방법을 찾을 수 있다.

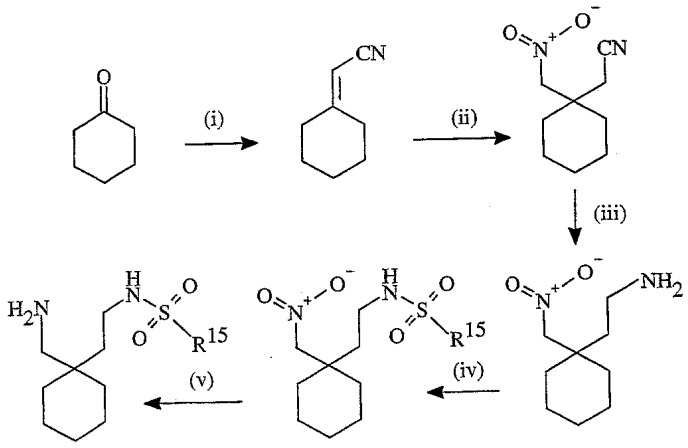
본 발명의 방법에 유용한 화합물의 제조에서, 상업적 공급원으로부터 구입할 수 있거나 상기 언급한 참고문헌 또는 공급원의 방법을 사용하여 쉽게 제조될 수 있는 출발 물질, 시약, 용매 및 촉매를 사용할 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용한 상업적 공급원의 출발 물질, 시약, 용매 및 촉매는 예를 들어, 알드리치 케미칼 캄파니 (*Aldrich Chemical Company*), 및 그 자회사인 시그마-알드리치 코포레이션 (미주리주 세인트 루이스), 바켐 (*BACHEM,* BACHEM A.G., 스위스) 또는 랭카스터 신테시스 리미티드 (*Lancaster Synthesis Ltd* , 영국)을 포함한다.

본 발명의 방법에 유용한 일부 화합물의 합성에서, 반응성 관능기를 함유하는 출발 물질, 중간체, 또는 반응 생성물을 사용할 수 있다. 화학 반응 동안, 반응성 관능기는 사용되는 반응 조건에서 반응기를 실질적으로 불활성으로 만드는 보호기로 보호될 수 있다. 보호기는 보호기가 필요한 반응 단계를 수행하기 전에 출발 물질 상에 도입된다. 보호기는 더 이상 필요하지 않게 되면 제거될 수 있다. 알파2델타 리간드 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 합성 동안 보호기의 도입, 및 그 후 이의 제거는 당업계의 기술 범위에 속한다. 보호기의 도입 및 제거 방법은 공지되어 있으며, 예를 들어 본원에 참고자료로 삽입되는 문헌 [*Protective Groups in Organic Synthesis,* 2 nd ed., Greene T.W. and Wuts P.G., John Wiley amp; Sons, New York: New York, 1991]에 언급되어 있다. 따라서, 예를 들어 카르복실릭 아실기, 예를 들어 포르밀, 아세틸 및 트리플루오로아세틸; 알콕시카르보닐기, 예를 들 어 에톡시카르보닐, *tert*- 부톡시카르보닐 (BOC), β,β,β-트리클로로에톡시카르보닐 (TCEC) 및 β-요오도에톡시카르보닐; 아랄킬옥시카르보닐기, 예를 들어 벤질옥시카르보닐 (CBZ), 파라-메톡시벤질옥시카르보닐 및 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (FMOC); 트리알킬실릴기, 예를 들어 트리메틸실릴 (TMS) 및 *tert* -부틸디메틸실릴 (TBDMS); 및 기타 기, 예를 들어 트리페닐메틸 (트리틸), 테트라히드로피라닐, 비닐옥시카르보닐, 오르토-니트로페닐술페닐, 디페닐포스피닐, 파라-톨루엔술포닐 (Ts), 메실, 트리플루오로메탄술포닐 및 벤질과 같은 보호기는, 아미노, 히드록실 및 다른 기를 보호하는데 사용될 수 있다. 보호기의 제거 방법은 예를 들어, 10% 탄소 상 팔라듐과 같은 수소화 촉매의 존재하에 50 psi의 수소 기체에 의한 CBZ 기의 수소첨가 분해, 예를 들어 디클로로메탄 중의 염화수소, 디클로로메탄 중의 트리플루오로아세트산 (TFA) 등에 의한 BOC 기의 산첨가 분해, 실릴기의 플루오라이드 이온과의 반응, 및 TCEC 기의 아연 금속으로의 환원성 절단을 포함한다.

본 발명의 방법에 유용한 알파2델타 리간드 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 제조는, 상기 특허 또는 특허 출원에 참고자료로 삽입되거나, 하기 반응식에 기술된다.

화학식 III, IIIC, IIIF, IIIG 및 IIIH의 화합물은 하기 방법에 따라 제조될 수 있다. 술폰아미드는 하기 반응식 1에 나타낸 통상적인 경로로 합성될 수 있다.

반응식 1



시약:

(i) 디에틸시아노메틸 포스포네이트, NaH, 테트라히드로푸란;

(ii) 니트로메탄, 테트라부틸암모늄 플루오라이드, 테트라히드로푸란;

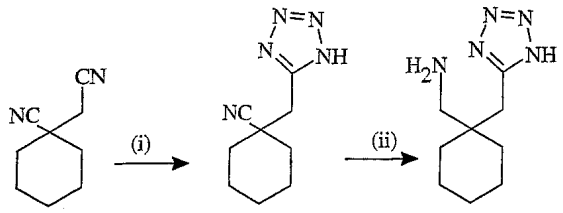
(iii) 보란 메틸 술파이드, 톨루엔;

(iv) 트리에틸아민, $R^{15}SO_2Cl$, 테트라히드로푸란;

(v) 10% Pd-C, 수소 기체, 메탄올.

테트라졸은 하기 반응식 2에 나타낸 통상적인 경로로 합성될 수 있다.

반응식 2



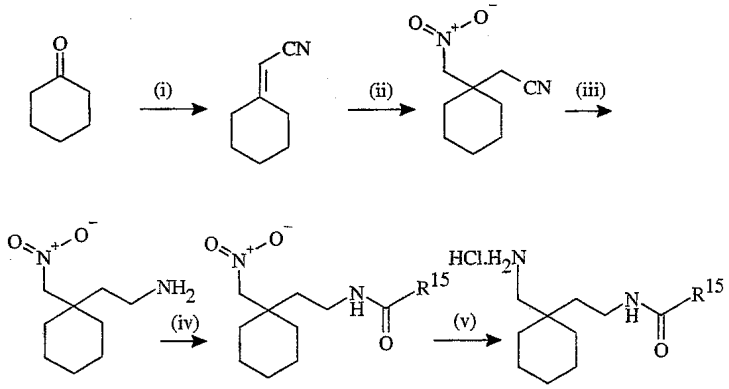
시약:

(i) 트리메틸실릴아지드, 트리메틸알루미늄 (헥산 중의 2 M), 톨루엔;

(ii) 라니 니켈, 메탄올.

아미드는 하기 반응식 3에 나타낸 통상적인 경로로 합성될 수 있다.

반응식 3



시약:

(i) 디에틸시아노메틸 포스포네이트, NaH, 테트라히드로푸란;

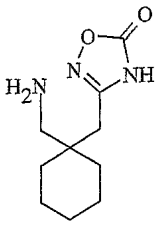
(ii) 니트로메탄, 테트라부틸암모늄 플루오라이드, 테트라히드로푸란;

(iii) 보란 메틸 술파이드, 톨루엔;

(iv) 트리에틸아민, R^{15}COCl, 테트라히드로푸란;

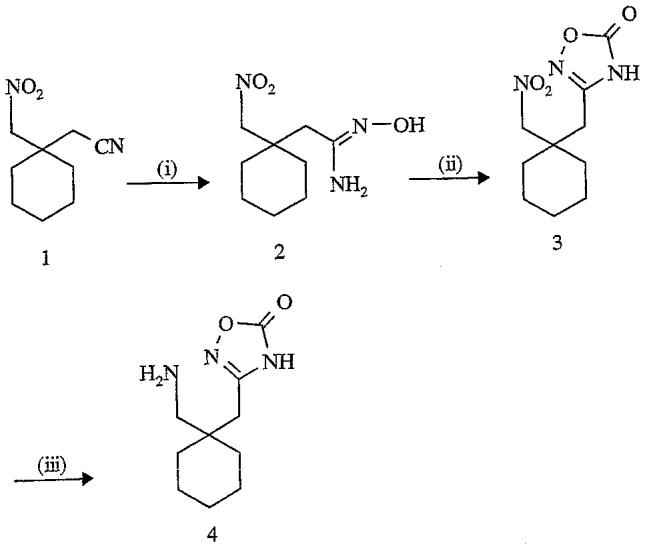
(v) 10% Pd-C, 수소 기체, 메탄올.

헤테로사이클, 예를 들어



은 하기 반응식 4에 나타낸 통상적인 경로로 합성될 수 있다.

반응식 4



(i) $NH_2OH \cdot HCl$, Et_3N;

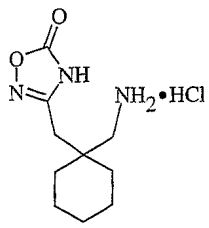
(ii) iBuOCOCl, 피리딘 다음 크실렌 중의 환류;

(iii) Fe/HCl.

화합물 1 [(1-니트로메틸-시클로헥실)아세토니트릴]은, 트리에틸아민과 같은 염기 존재하에 히드록실아민 히드로클로라이드로 처리되어 화합물 2를 생성할 수 있다.

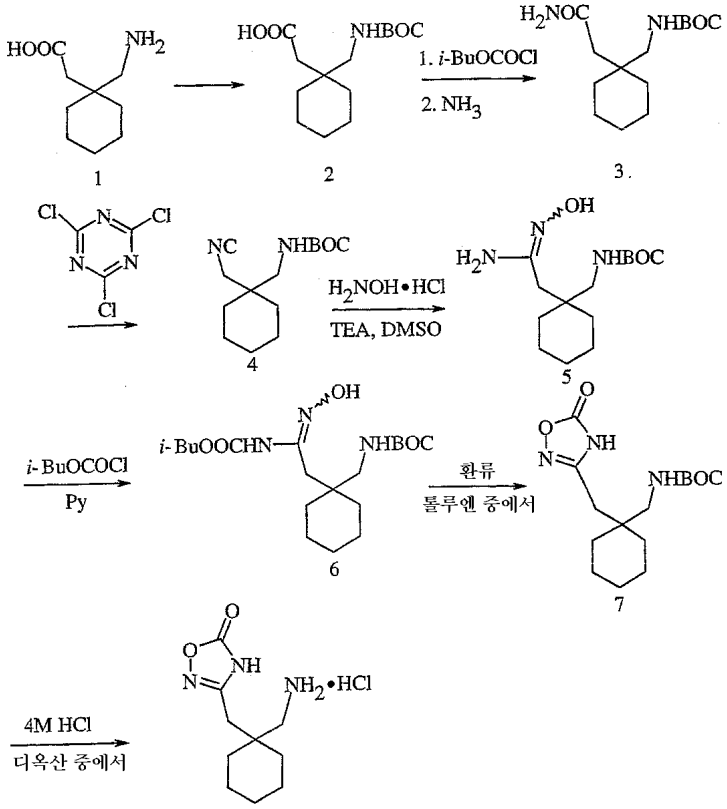
헤테로시클릭 화합물 3은, 피리딘과 같은 염기의 존재하에 이소-부틸 클로로포르메이트로의 처리 후, 크실렌과 같은 용매 중에서 환류에 의해 화합물 2로부터 제조될 수 있다. 니트로 화합물 (화합물 3)은 예를 들어, 철 및 염산으로의 환원에 의해 필요한 아민으로 전환될 수 있다.

헤테로사이클, 예를 들어

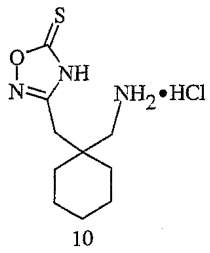


은 하기 반응식 5a에 나타낸 통상적인 경로로 합성될 수 있다.

반응식 5a

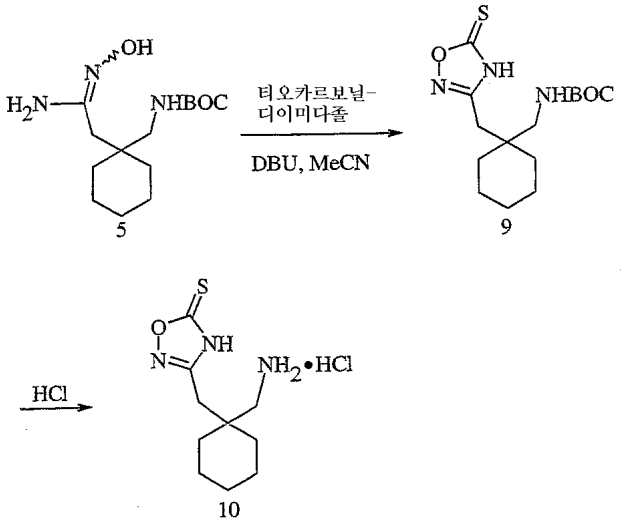


헤테로사이클, 예를 들어

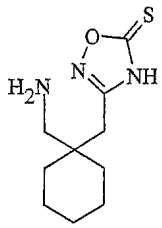


은 하기 반응식 5b에 나타낸 통상적인 경로로 합성될 수 있다.

반응식 5b

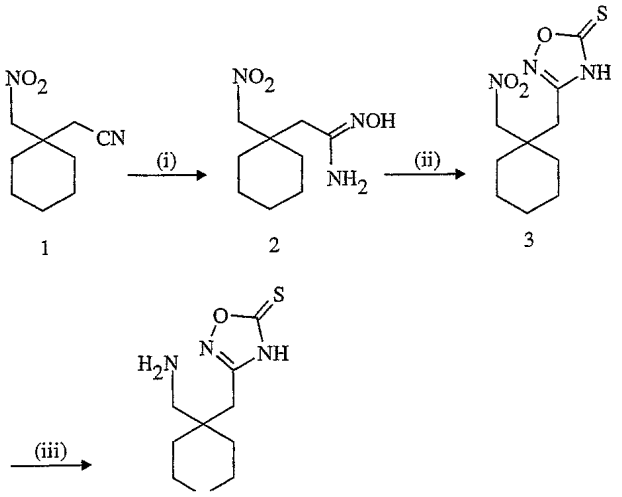


헤테로사이클, 예를 들어



은 하기 반응식 6에 나타낸 통상적인 경로로 합성될 수 있다.

반응식 6



(i) NH $_2$ OH · HCl, Et $_3$ N;

(ii) 1,1'-티오카르보닐디이미다졸 후, DBU 또는 DBN;

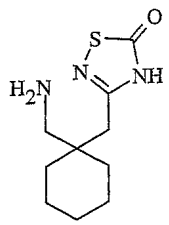
(iii) Fe/HCl.

화합물 1 [(니트로메틸-시클로헥실)아세토니트릴]은, 트리에틸아민과 같은 염기 존재하에 히드록실아민 히드로클로라이드로 처리되어 화합물 2를 생성할 수 있다.

헤테로시클릭 화합물 3은 1,1'-티오카르보닐디이미다졸로의 처리 후, 염기, 예를 들어 1,8-디아자비시클로-[4,5,0]-운덱-7-엔 (DBU) 또는 1,5-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 (DBN)으로의 처리에 의해, 화합물 2로부터 제조될 수 있다.

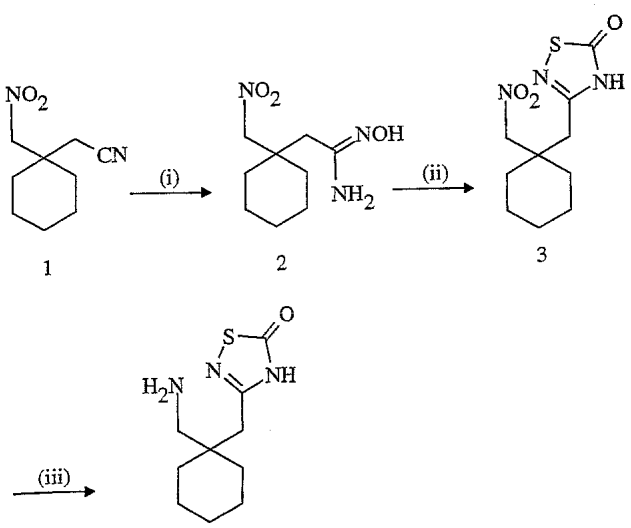
니트로 화합물 (화합물 3)은 예를 들어, 철 및 염산으로의 환원에 의해 필요한 아민으로 전환될 수 있다.

헤테로사이클, 예를 들어



은 하기 반응식 7에 나타낸 통상적인 경로로 합성될 수 있다.

반응식 7



(i) $NH_2OH \cdot HCl$, Et_3N;

(ii) 1,1'-티오카르보닐디이미다졸 후, 실리카겔 또는 $BF_3 \cdot OEt_2$;

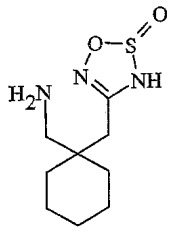
(iii) Fe/HCl.

화합물 1 [(니트로메틸-시클로헥실)아세토니트릴]은, 트리에틸아민과 같은 염기 존재하에 히드록실아민 히드로클로라이드로 처리되어 화합물 2를 생성할 수 있다.

헤테로시클릭 화합물 3은, 1,1'-티오카르보닐디이미다졸로의 처리 후 실리카겔 또는 보론 트리플루오라이드 에테레이트로의 처리에 의해, 화합물 2로부터 제조될 수 있다.

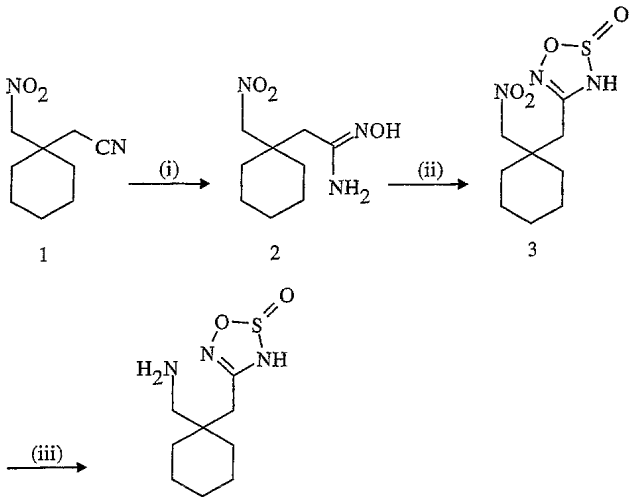
니트로 화합물 (화합물 3)은 예를 들어, 철 및 염산으로의 환원에 의해 필요한 아민으로 전환될 수 있다.

헤테로사이클, 예를 들어



은 하기 반응식 8에 나타낸 통상적인 경로로 합성될 수 있다.

반응식 8



(i) $NH_2OH \cdot HCl$, Et_3N;

(ii) 피리딘, $SOCl_2$;

(iii) Fe/HCl.

화합물 1 [(니트로메틸-시클로헥실)아세토니트릴]은, 트리에틸아민과 같은 염기 존재하에 히드록실아민 히드로클로라이드로 처리되어 화합물 2를 생성할 수 있다.

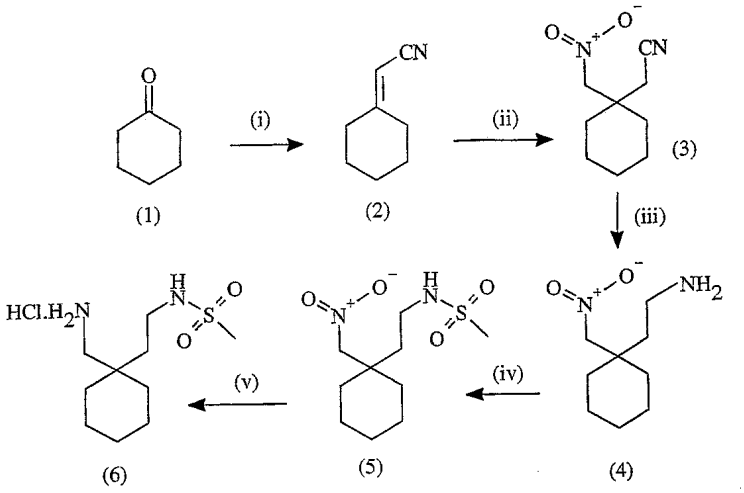
헤테로시클릭 화합물 3은, 피리딘과 같은 염기의 존재하에 티오닐 클로라이드로의 처리에 의해, 화합물 2로부터 제조될 수 있다.

니트로 화합물 (화합물 3)은 예를 들어, 철 및 염산으로의 환원에 의해 필요한 아민으로 전환될 수 있다.

하기 실시예는 화학식 III, IIIC, TTTF, IIIG 또는 IIIH의 화합물의 제조를 예시하는 것이고, 본 발명의 영역을 제한하고자 하는 것이 아니다.

실시예

실시예 1



시약:

(i) 디에틸시아노메틸 포스포네이트, NaH, 테트라히드로푸란;

(ii) 니트로메탄, 테트라부틸암모늄 플루오라이드, 테트라히드로푸란;

(iii) 보란 메틸 술파이드, 톨루엔;

(iv) 트리에틸아민, 메탄술포닐 클로라이드, 테트라히드로푸란;

(v) 10% Pd-C, 수소 기체, 메탄올 다음 HCl.

시클로헥실리덴-아세토니트릴 (2)

수소화나트륨 (오일 중의 60%, 0.80 g, 20 mmol)을 50 mL의 테트라히드로푸란에 현탁하고, 질소하에 얼음에서 냉각했다. 디에틸시아노메틸 포스포네이트 (3.85 g, 22 mmol)를 10 mL의 테트라히드로푸란 중에 적가하고, 15분 동안 교반을 지속하여 맑은 용액을 얻었다. 시클로헥사논 (1.90 g, 19 mol)을 5 mL의 테트라히 드로푸란에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 승온시켰다. 액체를 경사분리하고, 잔류물을 에테르로 3회 세척했다. 액체 및 세척액을 합해 묽은 염산 및 물로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시켜 여과하고, 건조 상태로 증발시켰다. 잔류물을 4:1의 헵탄/에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 필요한 생성물을 얻었다 (1.5 g, 67%).

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

IR νmax 2933, 2859, 2217, 1633, 1449

(1-니트로메틸-시클로헥실)-아세토니트릴 (3)

니트릴 (화합물 2, 0.78 g, 6.44 mmol), 니트로메탄 (0.80 g, 13.11 mmol) 및 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 (테트라히드로푸란 중의 1.0 M, 10 mL, 10 mmol)를 20 mL의 테트라히드로푸란 중에서 70°C로 밤새 가열했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 묽은 염산 및 물로 세척하여 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하여 건조 상태로 증발시켰다. 잔류물을 3:1의 헵탄/에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서 필요한 생성물을 얻었다 (0.83 g, 71 %).

^{1}H NMR 400 MHz ($CDCl_3$): δ 1.57 (s, 10H), 2.63 (s, 2H), 4.52 (s, 2H).

$C_9H_{13}N_2O_2$ 에 대한 분석 계산치:

C, 59.32; H, 7.74; N, 15.37.

실측치: C, 59.40; H, 7.65; N, 15.18.

2-(1-니트로메틸-시클로헥실)-에틸아민 (4)

보란 메틸 술파이드 (톨루엔 중의 2.0 M, 1.3 mL, 2.6 mmol)를 질소하 톨루 엔 (10 mL) 중의 화합물 3 (0.4 g, 2.2 mmol)에 첨가했다. 3시간 동안 60°C로 가열한 후 혼합물을 냉각되도록 하고, 15 mL의 메탄올을 첨가한 다음 디옥산 중의 4 M의 HCl 15 mL를 첨가했다. 1시간 동안 환류한 후, 혼합물을 건조 상태로 증발시켰다. 에틸 아세테이트로부터의 결정화로 무색 결정으로서 필요한 생성물을 얻었다 (0.23 g, 47%); mp 170-173°C.

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

$C_9H_{18}N_2O_2$•HCl•0.2H_2O 에 대한 분석 계산치:

C, 47.77; H, 8.64: N, 12.38.

실측치: C, 47.80; H, 8.66; N, 12.64.

N-[2-(1-니트로메틸-시클로헥실)-에틸]-메탄술폰아미드 (5)

트리에틸아민 (0.64 g, 6.3 mmol)을 테트라히드로푸란 (35 mL) 중의 아민 히드로클로라이드 염 (화합물 4, 0.70 g, 3.1 mmol) 및 메탄 술포닐 클로라이드 (0.36 g, 6.3 mmol)의 혼합물에 적가했다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 희석하여 묽은 염산, 포화 중탄산나트륨 용액 및 물로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시켜 여과하고, 건조 상태로 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헵탄으로부터 결정화하여, 무색 결정을 얻었다 (0.39 g, 47%); mp 86-88°C.

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

$C_{10}H_{20}N_2O_4S$ 에 대한 분석 계산치:

C, 45.44; H, 7.63; N, 10.60; S, 12.13.

실측치: C, 45.77; H, 7.64; N, 10.58; S, 12.17.

N-[2-(1-아미노메틸-시클로헥실)-에틸]-메탄술폰아미드 히드로클로라이드 (6)

10% 탄소 상 팔라듐을 메탄올 (50 mL) 중의 화합물 5 (0.35 g, 1.3 mmol)의 용액에 질소하에 첨가했다. 혼합물을 40 psi의 수소하에서 6시간 동안 진탕한 다음, 규조토를 통해 여과했다. 여과액을 건조 상태로 증발시켰다. 디옥산 중의 4 N HCl을 첨가한 다음 에테르를 첨가하여, 무색 결정성 고체로서 생성물을 얻었다 (0.33 g, 92%); mp 196-199 °C.

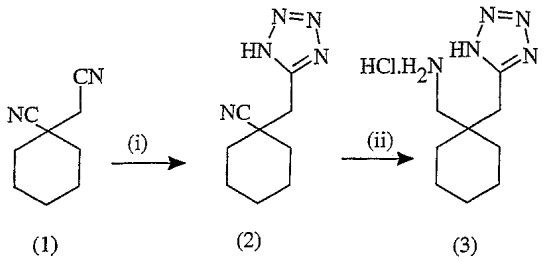
^{1}H NMR 400 MHz (d_6-DMSO): δ 1.25-1.45 (m, 10H), 1.55-1.60 (m, 5H), 2.70-2.75 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 5H), 6.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.86 (bs, 3H).

$C_{10}H_{22}N_2O_2S$•HCl•0.25H_2O 에 대한 분석 계산치:

C, 43.63; H, 8.60; N, 10.17.

실측치: C, 43.43; H, 8.64; N, 9.95.

실시예 2



시약:

(i) 트리메틸실릴아지드, 트리메틸알루미늄 (헥산 중의 2 M), 톨루엔;

(ii) 라니 니켈, 수소 기체, 메탄올 다음 HCl.

1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로헥산카르보니트릴 (2)

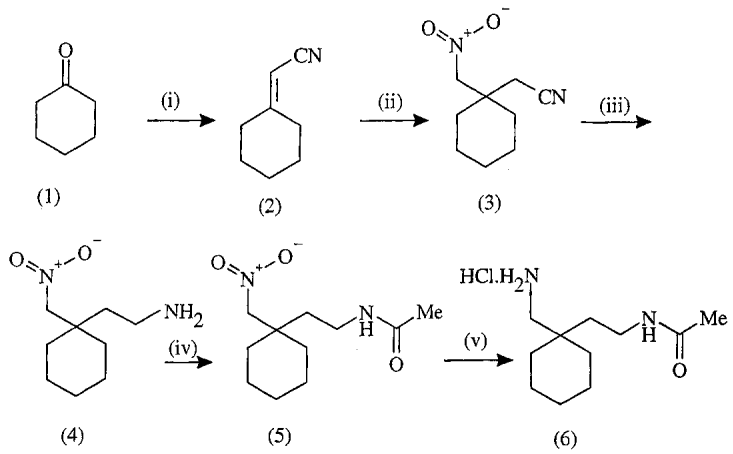
질소하 톨루엔 (20 mL) 중의 비스 니트릴 (1.48 g, 10 mmol)의 용액에 (Griffiths G., Mettler H., Mills L.S., and Previdoli F., Helv. Chim. Acta , 74 :309 (1991)) 트리메틸실릴아지드 (1.15 g, 10 mmol)를 첨가한 다음, 트리메틸알루미늄 (5 mL, 헥산 중의 2.0 M, 10 mmol)을 첨가했다. 90°C로 밤새 가열한 후, 혼합물을 냉각시키고 에틸 아세테이트, 얼음 및 6 N의 염산에 조심스럽게 첨가했다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 물로 세척하여 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시켰다. 결정화로 필요한 화합물을 얻었다 (158 mg, 8%).

C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로헥실]-메틸아민 히드로클로라이드 (3)

메탄올 중의 테트라졸 (화합물 8, 158 mg, 0.83 mmol)을 메탄올 중의 라니 니켈의 세척된 현탁액에 첨가했다. 혼합물을 40 psi의 수소하에서 3.5시간 동안 진탕한 다음, 여과하여 촉매를 제거하고 건조 상태로 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 묽은 염산 사이에서 분배했다. 수성상을 분리하고 건조 상태로 증발시켰다. 메탄올/에테르로부터의 재결정화로 필요한 생성물을 얻었다 (44 mg, 23%); mp 176-179°C.

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

실시예 3



시약:

(i) 디에틸시아노메틸 포스포네이트, NaH, 테트라히드로푸란;

(ii) 니트로메탄, 테트라부틸암모늄 플루오라이드, 테트라히드로푸란;

(iii) 보란 메틸 술파이드, 톨루엔;

(iv) 트리에틸아민, 아세틸 클로라이드, 테트라히드로푸란;

(v) 10% Pd-C, 수소 기체, 메탄올 다음 HCl

시클로헥실리덴-아세토니트릴 (2)

수소화나트륨 (오일 중의 60%, 0.80 g, 20 mmol)을 50 mL의 테트라히드로푸란에 현탁하고, 질소하에 얼음에서 냉각했다. 디에틸시아노메틸 포스포네이트 (3.85 g, 22 mmol)를 10 mL의 테트라히드로푸란에 적가하고, 15분 동안 교반을 지속하여 맑은 용액을 얻었다. 시클로헥사논 (1.90 g, 19 mmol)을 5 mL의 테트라히드로푸란에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 액체를 경사분리하고, 잔류물을 에테르로 3회 세척했다. 액체 및 세척액을 합하고, 묽은 염산 및 물로 세척하여 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하여 건조 상태로 증발시켰다. 잔류물을 4:1의 헵탄/에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 필요한 생성물을 얻었다 (1.5 g, 67%).

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

IR νmax 2933, 2859, 2217, 1633, 1449.

(1-니트로메틸-시클로헥실)-아세토니트릴 (3)

니트릴 (화합물 2, 0.78 g, 6.44 mmol), 니트로메탄 (0.80 g, 13.11 mmol) 및 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 (테트라히드로푸란 중의 1.0 M, 10 mL, 10 mmol)를, 20 mL의 테트라히드로푸란 중에서 70℃로 밤새 가열했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 묽은 염산 및 물로 세척하여 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하여 건조 상태로 증발시켰다. 잔류물 3:1의 헵탄/에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서 필요한 생성물을 얻었다 (0.83 g, 71%).

^{1}H NMR 400 MHz ($CDCl_3$): δ 1.57 (s, 10H), 2.63 (s, 2H), 4.52 (s, 2H).

$C_9H_{13}N_2O_2$에 대한 분석 계산치:

C, 59.32; H, 7.74; N, 15.37.

실측치: C, 59.40; H, 7.65; N, 15.18.

2-(1-니트로메틸-시클로헥실)-에틸아민 (4)

보란 메틸 술파이드 (톨루엔 중의 2.0 M, 1.3 mL, 2.6 mmol)를 질소하에 톨루엔 (10 mL) 중의 화합물 3 (0.4 g, 2.2 mmol)에 첨가했다. 60℃로 3시간 동안 가열한 후, 혼합물을 냉각하고 15 mL의 메탄올을 첨가한 다음, 디옥산 중의 4 M HCl 15 mL를 첨가했다. 1시간 동안 환류한 후, 혼합물을 건조 상태로 증발시켰다. 에틸 아세테이트로부터의 결정화로, 무색 결정으로서 필요한 생성물을 얻었다 (0.23 g, 47%); mp 170-173℃.

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

$C_9H_{18}N_2O_2$•HCl•0.2H_2O에 대한 분석 계산치:

C, 47.77; H, 8.64; N, 12.38.

실측치: C, 47.80; H, 8.66; N, 12.64.

N-[2-(1-니트로메틸-시클로헥실)-에틸]-아세트아미드 (5)

아민 히드로클로라이드 염 (화합물 4, 0.50 g, 2.25 mmol)을 실시예 1, 단계 4에 기술한 방법에 따라, 테트라히드로푸란 중의 아세틸 클로라이드 (0.20 g, 2.55 mmol) 및 트리에틸아민 (0.45 g, 4.45 mmol)과 반응시켰다. 에틸 아세테이트로 용리하면서 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 결정성 고체로서 필요한 생성물을 얻었다 (0.35 g, 69%); mp 68-70℃.

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

N-[2-(1-아미노메틸-시클로헥실)-에틸]-아세트아미드 히드로클로라이드 (6)

화합물 5 (0.30 g, 1.3 mmol)를 실시예 1, 단계 5에 기술한 방법에 따라 10% 탄소 상 팔라듐의 존재하에 수소화하여, 히드로클로라이드 염으로서의 생성물을 얻 었다 (0.35 g, 100%).

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

IR νmax 3265, 2929, 1628, 1553, 1446, 1373, 1298.

실시예 4

3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온; 히드로클로라이드

[1-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-시클로헥실]-아세트산 (2)

1 N의 NaOH 125 mL 및 THF 50 mL 중의 가바펜틴 (**1**) (9.37g, 0.0547 mol)의 용액을 0°C로 냉각하고, 200 mL의 THF 중의 디-tert-부틸 디카르보네이트 (13.1 g, 0.06 mol)의 용액을 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 회전 증발기 상에서 농축하여 THF를 제거했다. 농축물을 KH_2PO_4로 포화시키고 3X EtOAc로 추출했다. EtOAc 추출물을 2X 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 증발시켜 14.8 g (100%)의 백색 고체를 얻었다, mp 109-111°C.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 1.2-1.4 (m, 19H), 2.27 (s, 2H), 3.11 (d, 2H, J = 6.84 Hz),

4.95 (브로드, 1H).

MS (APCI) m/z 272 (M + 1).

$C_{14}H_{25}NO_4$에 대한 분석 계산치:

C, 61.97; H, 9.29; N, 5.16.

실측치: C, 62.36; H, 9.27; N, 5.19.

(1-카르바모일메틸-시클로헥실메틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (3)

[1-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-시클로헥실]-아세트산 (**2**) (152 g, 0.56 mol)을 1 L의 THF 및 트리에틸아민 (66.2 g, 0.65 mol)에 용해하고, -10°C로 냉각했다. 1시간에 걸쳐 이소부티르알데히드를 첨가하고 (84.7 g, 0.62 mol), 불균질 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반했다. 암모니아 기체를 차가운 반응 혼합물로 30분 동안 버블링하고, 혼합물을 실온으로 가온했다. 16시간 동안 교반한 후 반응 혼합물을 회전 증발기 상에서 건조 상태로 증발시키고, 잔류물을 물에 용해하여 3X EtOAc로 추출하고, 2X 염수로 세척하여 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 증발시켜 오일을 얻었고, 이를 펜탄으로부터 결정화하여 116.5 g (77%)의 백색 결정을 수득했다; mp 123-125°C.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 1.2-1.6 (m, 19H), 2.12 (s, 2H), 3.13 (d, 2H, J = 7.08 Hz),

4.97 (s, IH), 5.43 (s, 1H), 7.34 (s, 1H).

MS (APCI) 271 m/z. (M +1).

$C_{14}H_{26}N_2O_3$에 대한 분석 계산치:

C, 62.19; H, 9.69; N, 10.36.

실측치: C, 62.00; H, 9.72; N, 9.96.

(1-시아노메틸-시클로헥실메틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (4)

염화 시아누르 (39.5 g, 0.214 mol)를 400 mL의 DMF 중의 (1-카르바모일메틸-시클로헥실메틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (**3**) (116 g, 0.429 mol)에 첨가했다. 얼음 수조를 사용하여 발열을 완화시켰고, 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 120 g (1.43 mol)의 $NaHCO_3$를 포함하는 얼음물에 붓고, 4X EtOAc로 추출했다. 추출물을 1X 물, 2X 염수로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 증발시켜 오일을 수득했고, 이를 3:1의 헥산/EtOAc에 용해하여 실리카겔로 여과했다. 증발시켜 백색 결정을 수득했다 (86.5 g, 80%); mp 54-58°C.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 1.3-1.5 (m, 19H), 2.30 (s, 2H), 3.15 (d, 2h, J = 7.00 Hz),

4.60 (브로드, 1H).

MS (APCI) m/z 253 (M + 1).

$C_{14}H_{24}N_2O_2$에 대한 분석 계산치:

C, 66.63; H, 9.59; N, 11.10.

실측치: C, 66.64; H, 9.52; N, 10.80.

[1-(N-히드록시카르밤이미도일메틸)-시클로헥실메틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (5)

DMSO (300 mL) 중의 히드록실아민 히드로클로라이드 (69.5 g, 1.00 mol)의 현탁액을 얼음물에서 냉각하고, 트리에틸아민 (106.7 g, 1.05 mol)을 첨가했다. 발열 반응의 결과 온도가 20°C로 되었다. 혼합물을 이 온도에서 15분 동안 교반하고, 트리에틸아민 히드로클로라이드를 여과하여 THF로 세척했다. 여과액을 농축하여 THF를 제거하고, (1-시아노메틸-시클로헥실메틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (**4**) (50.4 g, 0.2 mol)를 첨가하여 혼합물을 75°C에서 15시간 동안 가열했다. 냉각 후, 반응 혼합물을 물 (1 L)로 희석하여 3X EtOAc로 추출했다. EtOAc 추출물을 1X 포화 KH_2PO_4, 1X 포화 $NaHCO_3$, 2X 염수로 세척하여 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 증발시켜 점성 고체를 수득했

고, 이를 Et_2O에 연화하여 백색 결정, 25.2 g (44%)을 얻었다; mp 125-127℃.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 1.3-1.5 (m 19H), 1.99 (s, 2H), 3.12 (d, 2H J = 6.84 Hz),
4.93 (t, 1H, J = 6.84 Hz), 5.40 (s, 1H).
MS (APCI) m/z 286 (M + 1).
$C_{14}H_{27}N_3O_3$에 대한 분석 계산치:
C, 58.92; H, 9.54; N, 14.72.
실측치: C, 58.96; H, 9.80; N, 14.65.

BOC-가바펜틴 아미독심 카르바메이트 (6)

DMF (200 mL) 중의 [1-(N-히드록시카르밤이미도일메틸)-시클로헥실메틸]카르밤산 tert-부틸 에스테르 (**5**) (25.1 g, 0.088 mol) 및 피리딘 (7.82 g, 0.099 mol)의 용액을, 이소부티르알데히드 (12.32 g, 0.09 mol)를 적가하면서 얼음물에서 냉각했다. 15분 후 조 (bath)를 제거하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하여 물로 희석하고 3X EtOAc로 추출했다. 추출물을 1X 물, 2X 염수로 세척하여 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 증발시켜 오일 34 g (100%)을 얻었고, 이를 추가의 정제없이 사용했다.

MS (APCI) m/z 386 (M + 1).

[1-(5-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸)-시클로헥실메틸]-카르밤산 tert-부틸 (7)

BOC-가바펜틴 아미독심 카르바메이트 (33.88 g, 0.088 mol)를 크실렌 (250 mL)에 용해하고, 2.5시간 동안 환류하에 가열했다. 크실렌을 증발 제거하고, 잔류물을 Et_2O에 용해하여 1 N의 NaOH 3X 75 mL로 추출했다. 염기성 추출물을 포화 KH_2PO_4 로 산성화하고, 3X Et_2O로 추출했다. Et_2O 추출물을 1X 포화 KH_2PO_4, 2X 염수로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 증발시켜 17.9 g (65%)의 크림색 고체를 수득했다, mp 140-143℃.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 1.0-1.6 (m, 19H), 2.42 (s, 2H), 3.00 (d, 2H, J = 7.32 Hz),
4.86 (t, 1H, J = 7.08 Hz), 11.30 (s, 1H).
MS (APCI) m/z 312 (M + 1).
$C_{15}H_{25}N_3O_4$에 대한 분석 계산치:
C, 57.86; H, 8.09; N, 13.49.
실측치: C, 58.21; H, 8.31; N, 13.30.

3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온; 히드로클로라이드 (8)

디옥산 중의 4 M HCl (200 mL) 중의 BOC-가바펜틴 옥사디아졸론 (17.7 g, 0.0568 mol)의 용액을 1.5시간 동안 정치하였다. 절반 부피로 농축하고 Et_2O를 첨가하여 침전물을 얻었고, 이를 여과하고 MeOH로부터 재결정화하여 백색 결정을 얻었다 (12.98 g, 92.7%), mp 209-212℃.

^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 1.2-1.5 (m, 10H), 2.64 (s, 4H), 2.79 (s, 2H), 7.98 (s, 3H),
12.35 (s, 1H).
MS (APCI) m/z 212 (M +1).
$C_{10}H_{17}N_3O_2$·HCl에 대한 분석 계산치:
C, 48.49; H, 7.32; N, 16.96; Cl, 14.31.
실측치: C, 48.71; H, 7.18; N, 17.03; Cl, 14.32.

실시예 5

[1-(5-티옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸)-시클로헥실메틸]-카르밤 산 tert-부틸 에스테르 (9)

MeCN (150 mL) 중의 [1-(N-히드록시카르밤이미도일메틸)-시클로헥실메틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (4.85 g, 0.017 mol), 90%의 1,1'-티오카르보닐디이미다졸 (3.96 g, 0.02 mol) 및 DBU (10.39 g, 0.068 mol)의 혼합물을, 실온에서 19시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, 포화 KH_2PO_4 에 현탁하여 3X EtOAc로

추출했다. EtOAc 추출물을 2X 포화 KH_2PO_4, 2X 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 증발 후, 증발시키면서 3:1의 EtOAc/헥산으로 용리하면서 실리카겔로 여과하여 고체를 수득했고, Et_2O/헥산으로부터 재결정화하여 연한 핑크색 고체를 얻었다, 2.6 g (47%), mp 160-161℃.

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

MS (APCI) m/z 328 (M + 1).

$C_{15}H_{25}N_3O_3S$에 대한 분석 계산치:

C, 55.02; H, 7.70; N, 12.83; S, 9.79.

실측치: C, 55.34; H, 7.80; N, 12.72; S, 9.43.

3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-티온; 히드로클로라이드 (10)

[1-(5-티옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일에틸)-시클로헥실메틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (9)

(2.5 g, 0.0076 mol)을 1,4-디옥산 중의 4 M HCl (75 mL)에 용해하고, 실온에서 교반했다. 형성된 침전물을 여과하고 MeOH-Et_2O로부터 재결정화하여, 1.31 g (66%)의 백색 고체를 얻었다, mp 210-212℃.

^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 1.2-1.5 (m, 10H), 2.79-2.85 (m, 4H), 7.99 (s, 3H).

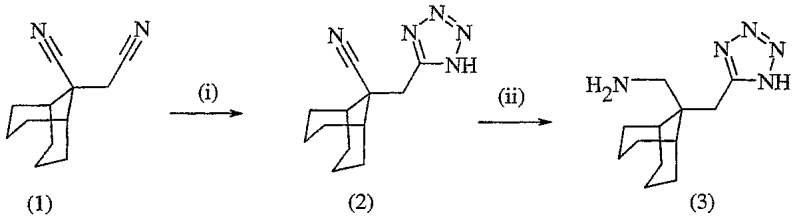
MS (APCI) m/z 228 (M+1).

$C_{10}H_{17}N_3OS \cdot HCl$에 대한 분석 계산치:

C, 45.53; H, 6.88; N, 15.93; S, 12.16; Cl, 13.44.

실측치: C, 45.92; H, 6.71; N, 15.83; S, 11.81; Cl, 13.48.

실시예 6



(1) (2) (3)

시약:

(i) 트리메틸실릴아지드, 디부틸틴 옥사이드, 톨루엔

(ii) 니켈 촉매, 메탄올

9-(1H-테트라졸-5-일메틸)-비시클로[3.3.1]노난-9-카르보니트릴 (2)의 합성

톨루엔 (10 mL) 중의 비스 니트릴 (WO 9733859 참조) (1.2 g, 6.38 mmol)의 용액에, 트리메틸실릴아지드 (1.48 g, 12.87 mmol)를 첨가한 다음 디부틸틴 옥사이드 (0.16 g, 0.64 mmol)를 첨가했다. 3일 동안 95℃로 가열한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 1 N의 HCl 및 물로 세척하여, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 건조 상태로 증발시켰다. 결정화로 필요한 화합물을 얻었다 (0.3 g, 20%); mp 189-191℃.

400 MHz NMR (d_6-DMSO) δ 1.50-1.70 (m, 4H), 1.75-2.10 (m, 10H), 3.48 (s, 2H).

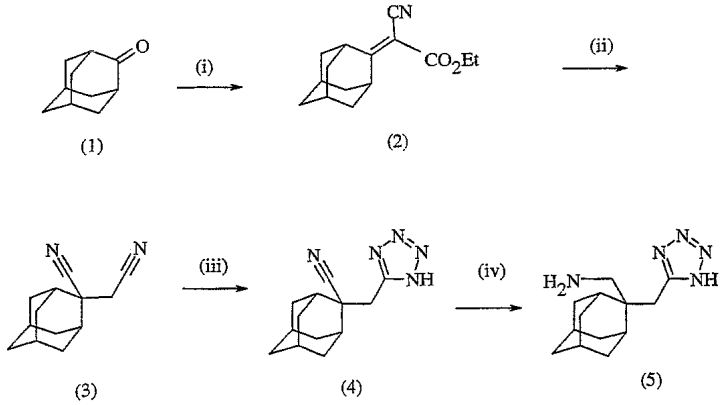
C-[9-(1H-테트라졸-5-일메틸)-비시클로[3.3.1]논-9-일]-메틸아민 히드로클로라이드 (3)의 합성

메탄올 (100 mL) 중의 단계 1에서 수득한 테트라졸 (0.60 g, 2.59 mmol)을, 메탄올 중의 니켈 촉매의 세척한 현탁액에 첨가했다. 혼합물을 40 psi의 수소하에서 밤새 진탕한 다음, 여과하여 촉매를 제거하고 건조 상태로 증발시켰다. 잔류물을 메탄올에 용해시키고, 에테르성 염화수소를 첨가했다. 에테르를 첨가하고 여과하여, 필요한 생성물을 얻었

다 (0.19 g, 22%). mp 232-236℃.

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

실시예 7



시약:

(i) 에틸시아노아세테이트, NaH, THF;

(ii) KCN, EtOH, 물, 환류;

(iii) 트리메틸실릴아지드, 디부틸틴 옥사이드, 톨루엔;

(iv) 니켈 촉매, 메탄올

2-(1H-테트라졸-5-일메틸)-아다만탄-2-카르보니트릴 (4)의 합성

실시예 4의 9-(1H-테트라졸-5-일메틸)-비시클로[3.3.1]노난-9-카르보니트릴과 동일한 방식으로 제조했다.

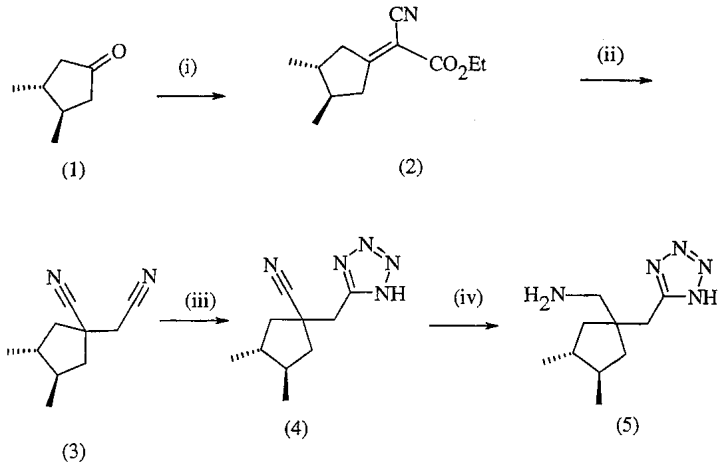
C-[2-(1H-테트라졸-5-일메틸)-아다만탄-2-일]-메틸아민 히드로클로라이드 (5)의 합성

단계 3에서 수득한 니트릴(0.47 g, 1.9 mmol)을 동일한 방식으로, 50 psi의 수소하에서 밤새 니켈 촉매 (약수저 한 스푼 가득, 세척된)와 진탕했다. 규조토를 통해 여과하고 증발시킨 다음, 메탄올 및 에테르성 염화수소로 처리하여 필요한 생성물을 얻었고, 이를 메탄올 및 아세토니트릴로부터 결정화했다 (25 mg, 5%); mp 250-252℃.

400 MHz NMR δ 1.49 (s, 2H), 1.54 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 13.7 Hz), 1.67 (s, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.97 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.34 (s, 물에 의해 차폐), 7.99 (bs, 3H).

질량 분석 ES^+ 248 (100%, $(M+H)^+$).

실시예 8



시약:

(i) 에틸 시아노아세테이트, 암모늄 아세테이트, 아세트산, 톨루엔

(ii) 시안화칼륨, 수성 에탄올

(iii) 트리메틸실릴아지드, 디부틸틴 옥사이드, 톨루엔

(iv) 니켈 촉매, 메탄올

(트랜스)시아노-(3,4-디메틸-시클로펜틸리덴)-아세트산 에틸 에스테르 (2)의 합성

트랜스-3,4-디메틸 시클로펜타논 (2.91 g, 25.94 mmol), 에틸 시아노아세테이트 (2.93 g, 25.93 mmol), 암모늄 아세테이트 (0.20 g, 2.60 mmol) 및 아세트산 (0.31 g, 5.17 mmol)을, 딘-스타크 트랩 (Dean-Stark trap) 하에서 24 시간 동안 환류중인 톨루엔 중에서 함께 가열했다. 냉각하고 규조토를 통해 여과한 후 증발시 켜, 회백색 고체로서 필요한 생성물을 얻었다 (5.0 g, 93%).

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

질량 분석 ES^+ 208.19 $(M+H)^+$, 225.19, 230.16 (100%, $(M+Na)^+$).

(트랜스)1-시아노메틸-3,4-디메틸-시클로펜탄카르보니트릴 (3)의 합성

단계 1로부터의 생성물 (5.0 g, 24.1 mmol)을 에탄올/10% 물 (50 mL) 중의 시안화칼륨 (1.57 g, 24.2 mmol)과 밤새 환류했다. 건조 상태로 증발시키고 1:1의 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리하면서 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서 필요한 생성물 2.9 g (74%)을 얻었다. tlc rf 0.45 에틸 아세테이트/헵탄 1:1.

400 MHz NMR δ 1.05 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 1.49 (dd, J = 13.2, 11.6 Hz, 1H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 1H), 1.96 (dd, J = 13.6, 14.8 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 14.0, 8.4 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 2.73 (s, 2H).

(트랜스)3,4-디메틸-1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로펜탄카르보니트릴 (4)의 합성

단계 2로부터의 비스-니트릴 (1.62 g, 10 mmol)을 톨루엔 (50 mL) 중의 트리메틸실릴 아지드 (2.84 g, 24.7 mmol) 및 디-부틸틴 옥사이드 (0.24 g, 0.96 mmol)와 100°C로 밤새 가열했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 묽은 염산 및 물로 세척했다. 용액을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 건조 상태로 증발시켰다. 에틸 아세테이트로 용리하면서 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로 서 필요한 생성물 0.94 g (46%)을 얻었다.

질량 분석 ES^+ 206.23 $(M+H)^+$, 228.26 $(M+Na)^+$.

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

(트랜스)C-[3,4-디메틸-1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로펜틸]-메틸아민 히드로클로라이드 (5)의 합성

단계 3에서 수득한 테트라졸 (0.90 g, 0.44 mmol) 및 니켈 촉매 (약수저 한스푼 가득, 세척된)를 메탄올 (200 mL) 중에서 밤새 함께 진탕했다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 건조 상태로 증발시켰다. 잔류물을 메탄올 및 에테르성 염화수소로 처리한 다음, 수성 디옥산 중의 디-tert-부틸 디카르보네이트 (0.80 g, 3.67 mmol) 및 중탄산나트륨 (0.80 g, 9.52 mmol)(1:1, 20 mL)과 밤새 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 수성상을 분리하여 산성화하고, 에틸 아세테이트로 3X 추출했다. 추출물을 황산 마그네슘 상에서 건조시켜 여과하고 증발시켜, 무색 오일을 얻었다. 이 오일을 디옥산 중의 4 M 염화수소 (5 mL)와 밤새 교반한 다음 건조 상태로 증발시켜, 필요한 생성물 0.24 g (76%)을 얻었다.

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

질량 분석 ES^+ 210 100%, $(M+H)^+$.

$C_{10}H_{19}N_5 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ 에 대한 원소 분석 계산치:

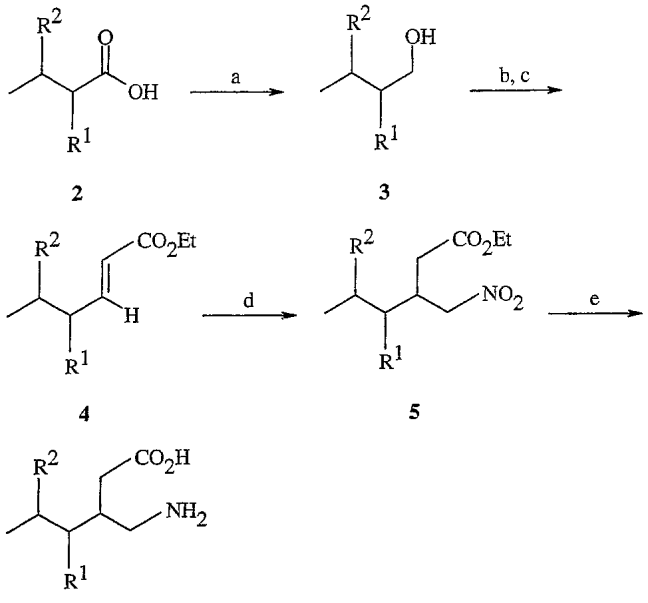
C, 47.14; H, 8.31; N, 27.49.

실측치: C, 47.23; H, 7.97; N, 27.16.

R^1 및 R^2 가 상기 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물은 하기 방법에 따라 제조할 수 있다.

통상적인 합성 반응식

방법 1 (반응식 9)



a) $LiAlH_4$;

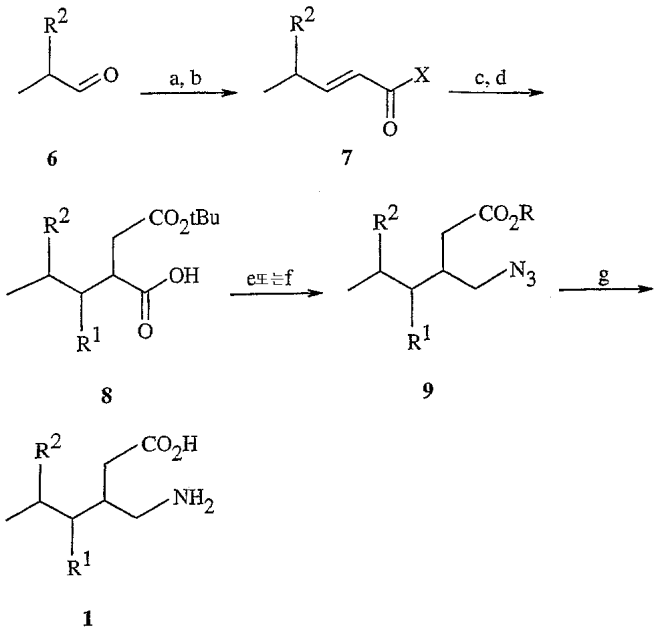
b) 피리디늄 디크로메이트;

c) 트리에틸포스포노아세테이트, NaH;

d) 니트로메탄 DBU;

e) i. H_2 Pd/C; ii. HCl; iii. 이온 교환 크로마토그래피.

방법 2 (반응식 10)



X = OEt 또는 키랄 옥사졸리딘 보조물.

a) 트리에틸포스포노아세테이트, NaH;

b) i. NaOH, ii. 피발로일 클로라이드, Et_3N, XH;

c) R^1MgBr, $CuBr_2DMS$;

d) NaHMDS, $BrCH_2CO_2tBu$;

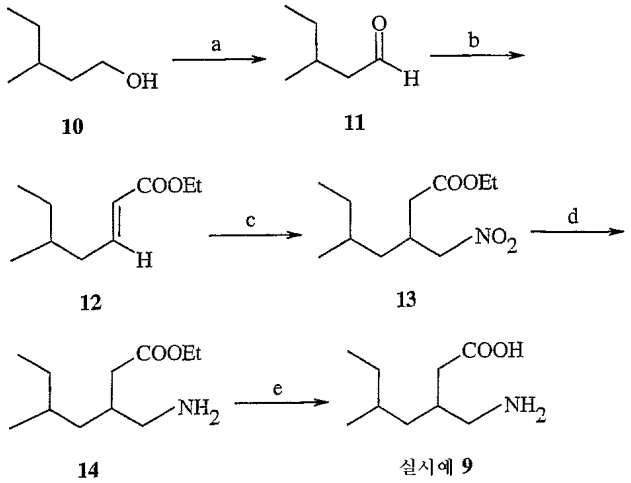
e) R = tBu i. LiOH, H_2O_2; ii. BH_3, iii. TsCl, ET_3N, iv. NaN_3, DMSO;

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

g) i. H_2 Pd/C; ii. HCl, iii. 이온 교환 크로마토그래피.

특정 실시예

실시예 9의 합성: **3-아미노메틸-5-메틸헵탄산**



a) PDC, CH_2Cl_2;

b) NaH, 트리에틸포스포노아세테이트;

c) DBU, CH_3NO_2;

d) H_2, 10% Pd/C;

e) 6 N의 HCl, 환류, 이온 교환 수지 (도웩스 (Dowex) 50WX8, 강산성).

3-메틸-1-펜탄알 11

디클로로메탄 500 mL 중의 피리디늄 디크로메이트 (112.17 g, 298.1 mmol)의 교반된 현탁액에, 3-메틸-1-펜탄올 **10** (15 g, 146.79 mmol)을 첨가했다. 2.5시간 동안 교반한 후 에테르 400 mL을 첨가하고, 5분 동안 더 교반을 지속했다. 혼합물로부터의 여과액을 소부피로 농축하고, 플로리실 (Florisil) 컬럼에 가했다. 화합물을 석유계 에테르로 용리하고, 용리액으로서 석유계 에테르 중의 10% 에테르를 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 추가로 크로마토그래피하여, **11** 을 얻었다 (6.5 g, 44%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.72, (d, -C<u>H</u>O), 2.38 (dd, 1H, -C<u>H</u>$_2$CHO), 2.19 (dd, 1H, -C<u>H</u>$_2$CHO), 1.95 (m, 1H, $C_2H_5(CH_3)$C<u>H</u>CH_2-), 1.4-1.0 (m), 0.9-0.8 (m).

에틸 5-메틸-2-헵타노에이트 12

수소화나트륨 (60% 분산액, 2.4 g, 65 mmol)을 헥산으로 세척하고, 디메톡시에탄 60 mL에 현탁했다. 얼음 수조에서 냉각하면서, 트리에틸 포스포노아세테이트를 약 5분 동안 천천히 첨가했다. 반응물을 0°C에서 15분 동안 교반하고, 메톡시에탄 20 mL 중의 3-메틸-1-펜탄알 **11** (6.5 g, 65 mmol)의 용액을 첨가했다. 밤새 환류한 후 농축하고, 물 및 헥산을 첨가하여 유기상을 분리하고, 수성 부분을 버렸다. 용액을 염수로 2회 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 **12** 를 얻었다 (6.75 g, 61 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 6.89 (m, 1H, -CH_2C<u>H</u>:CHCOOEt), 5.77 (d, 1H, -CH_2CH:C<u>H</u>COOEt), 4.16 (q, 2H, -COOC<u>H</u>$_2$$CH_3$), 2.15 및 1.98 (1H 각각 및 멀티플렛, -C<u>H</u>$_2$CH:CHCOOEt), 1.48 (m, 1H, $C_2H_5(CH_3)$C<u>H</u>CH_2), 1.30-1.10 (m), 및 0.83.

에틸 5-메틸-3-니트로메틸헵타노에이트 13

아세토니트릴 80 mL 중의 에틸 5-메틸-2-헵타노에이트 **12** (6.75 g, 39.70 mmol), DBU (6.0 g, 39.7 mmol), 니트로메탄 (21.97 g, 359.9 mmol)을 질소 분위기하에서 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 오일로 농축했다. 에테르 중의 오일 용액을 1 N의 HCl, 염수로 세척하여 건조시켰다. 증발시켜 가벼운 오일을 얻었고, 석유계 에테르 중의 5% 내지 10%의 에테르로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여, **13** 을 얻었다 (3.6 g, 42%).

^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ 4.49-4.39 (m), 4.12-4.07 (m), 3.61 (m), 2.36 (m), 1.36-1.18 (m), 0.86-0.79.

3-아미노메틸-5-메틸헵탄산 (실시예 9)

에틸 5-메틸-3-니트로메틸헵타노에이트 **13** (3.6 g)을 20% Pd/C의 존재하에 에탄올 중에서 수소화하고, 증발시켜 **14** 를 얻었다. 6 N의 염산 30 mL를 첨가하고, 밤새 환류했다. 용매를 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 톨루엔으로 공비했다. 잔류물의 수용액을 HPLC급 물로 중성 pH로 세척한 도웩스 50WX 8-100 이온 교환 수지에 가했다. 용리액이 중성 pH가 될 때까지 컬럼을 물로 용리한 다음, 0.5 N의 NH_4OH 용액으로 용리하여 3-아미노메틸-5-메틸헵탄산을 함유하는 분획을 얻었다. 분획을 합하고 C18 컬럼 상에서 추가로 크로마토그래피했다. 화합물을 메탄올 중의 40% 물로 용리하고 메탄올-에테르로부터 결정화하여, **실시예 9** 630 mg을 얻었 다.

^{1}H-NMR (CD$_3$OD) δ 2.83 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.95 (1H, bs), 1.38 (1H, m), 1.3-1.15 (m, 2H), 1.14-0.95 (m, 2H). 0.80 (m, 2CH$_3$). MS로 (M+1) 174 에서 분자 이온을 발견했고 156, 139, 및 102에서 다른 이온을 발견. $C_9H_{19}NO_2$ 에 대한 분석 계산치: C, 62.39; H 11.05; N 8.08. 실측치 C, 62.00; H, 10.83; N, 7.98.

유사한 방식으로 하기 실시예들을 제조할 수 있었다.

3-아미노메틸-5-메틸-헵탄산;

3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산;

3-아미노메틸-5-메틸-노난산;

3-아미노메틸-5-메틸-데칸산;

3-아미노메틸-5-메틸-운데칸산;

3-아미노메틸-5-메틸-도데칸산;

3-아미노메틸-5-메틸-트리데칸산;

3-아미노메틸-5-시클로프로필-헥산산;

3-아미노메틸-5-시클로부틸-헥산산;

3-아미노메틸-5-시클로펜틸-헥산산;

3-아미노메틸-5-시클로헥실-헥산산;

3-아미노메틸-5-트리플루오로메틸-헥산산;

3-아미노메틸-5-페닐-헥산산;

3-아미노메틸-5-(2-클로로페닐)-헥산산;

3-아미노메틸-5-(3-클로로페닐)-헥산산;

3-아미노메틸-5-(4-클로로페닐)-헥산산;

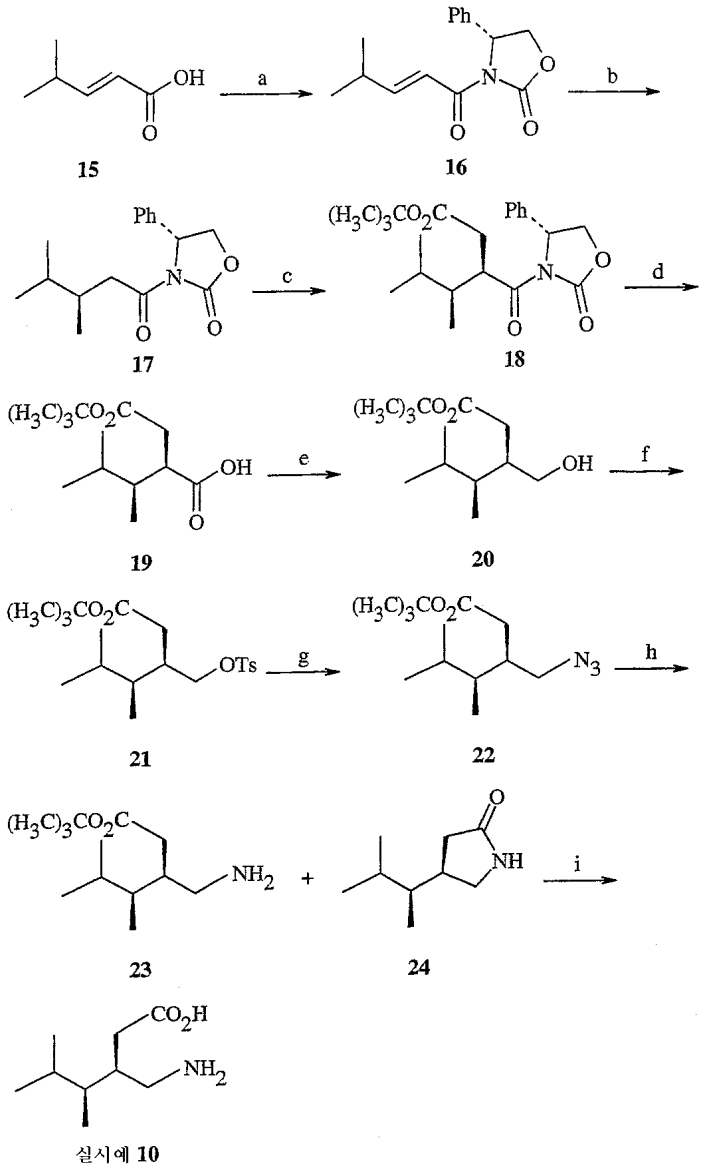
3-아미노메틸-5-(2-메톡시페닐)-헥산산;

3-아미노메틸-5-(3-메톡시페닐)-헥산산;

3-아미노메틸-5-(4-메톡시페닐)-헥산산 및

3-아미노메틸-5-(페닐메틸)-헥산산.

실시예 10의 합성: **(3R,4S)3-아미노메틸-4,5-디메틸-헥산산**



실시예 10

시약 및 조건:

a) (R)-(-)-4-페닐-2-옥사졸리디논, $(CH_3)_3CCOCl$, Et_3N, LiCl, THF, -20 내지 23℃;

b) MeMgC1, $CuBrSMe_2$, THF, -35℃;

c) NaHMDS, $BrCH_2CO_2tBu$, THF, -78℃ 내지 -40℃;

d) LiOH, H_2O_2, THF, H_2O, 25℃;

e) BH_3SMe_2, THF, 0 내지 25℃;

f) pTsCl, 피리딘, 25℃;

g) NaN_3, DMSO, 60℃;

h) 라니 니켈, MeOH, H_2;

i) 3 M HCl, 환류, 이온 교환 수지 (도웩스 50WX8, 강산성).

[R-(E)]3-(4-메틸-펜트-2-에노일)-4-페닐-옥사졸리딘-2-온 16

트리메틸아세틸 클로라이드 (7.8 g, 0.065 mol)를 THF (200 mL) 중의 산 **14** (6.9 g, 0.06 mol) 및 트리에틸아민 (18 g, 0.187 mol)에 -20°C에서 첨가했다. 1시간 후, 염화리튬 (2.35 g, 0.55 mol) 및 (R)-(-)-4-페닐-2-옥사졸리디논 (8.15 g, 0.05 mol)을 첨가하고, 진한 현탁액을 실온으로 가온했다. 20시간 후, 현탁액을 여과하고 여과액을 농축했다. 결과 고체를 헥산/에틸 아세테이트 (5:1)로부터 재결정화하여, 백색 고체로서 옥사졸리디논 **16** 을 얻었다 (8.83 g, 68%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.35 (m, 5H), 7.18 (dd, 1H, J = 15.4 및 1.2 Hz), 7.02 (dd, 1H, J = 15.4 및 6.8 Hz), 5.45 (dd, 1H, J = 8.8 및 3.9 Hz), 4.68 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 4.22 (dd, 1H, J = 8.8 및 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* (상대 강도): 260 [M+H, 100%].

(3R,3R*)3-(3,4-디메틸-펜타노일)-4-페닐-옥사졸리딘-2-온 17

-20°C에서 THF (45 mL) 중의 브롬화 구리(I)-디메틸 술파이드 착물에, 염화 메틸마그네슘 (THF 중의 3 M 용액으로서)을 첨가했다. 20분 후, THF (20 mL) 중의 옥사졸리디논 **16** (3.69 g, 0.014 mol)을 10분에 걸쳐 적가했다. 2.5시간 후, 반응물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하여 켄칭했다. 결과물인 두 층을 분리하여 수성상을 에테르로 추출했다. 합한 유기상을 1 M의 염산으로 세척한 다음, 5%의 수성 수산화암모늄으로 세척했다. 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축하여, 백색 고체로서 옥사졸리디논 **17** 을 얻었다 (3.39 g, 88%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.30 (m, 1H), 5.40 (dd, 1H, J = 8.8 및 3.7 Hz), 4.63 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 4.21 (dd, 1H, J = 8.8 및 3.7 Hz), 2.85 (dd, 1H, J = 16.1 및 5.6 Hz), 2.8 (dd, 1H, J = 16.1 및 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* (상대 강도): 276 [M+H, 100%].

[3R-(3R*(R*),4S*)]-4,5-디메틸-3-(2-옥소-4-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-헥산산 tert-부틸 에스테르 18

소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 (14.4 mL, THF 중의 1 M 용액, 0.014 mol)를 THF (35 mL) 중의 옥사졸리디논 **17** (3.37 g, 0.012 mol)의 용액에 -78°C에서 첨가했다. 35분 후, tert-부틸 브로모아세테이트 (3.5 g, 0.018 mol)를 첨가하고 용액을 즉시 -40°C로 가온했다. 3시간 후, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하여 반응물을 켄칭했다. 결과물인 두 층을 분리여 수성상을 에테르로 추출했다. 합한 유기 상을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축했다. 플래쉬 크로마토그래피 (9:1부터 5:1까지의 헥산/에틸 아세테이트 구배)로, 백색 고체로서 에스테르 **18** 을 얻었다 (3.81 g, 82%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.35 (m, 5H), 5.37 (dd, 1H, J = 8.4 및 3.1 Hz), 4.67 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 4.41 (dt, 1H, J = 12.0 및 3.5 Hz), 4.25 (dd, 1H, J = 8.68 및 3.1 Hz), 2.65 (dd, 1H, J = 16.9 및 12.0 Hz), 2.25 (dd, 1H, J = 16.9 및 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* (상대 강도): 429 [M-H+CH_3CN, 100%], 388 [M-H, 20%].

(3R,4S)-2-(1,2-디메틸-프로필)-숙신산 4-tert-부틸 에스테르 19

THF (54 mL)/물 (15 mL) 중의 옥사졸리디논 **18** (3.62 g, 9.3 mmol)에, 미리 혼합한 수산화리튬 (0.8 M의 수용액 20 mL, 0.016 mol)/H_2O_2 (30% 수용액 5.76 mL)의 용액을 첨가했다. 7시간 후, 용액을 물로 희석하고 소듐 비술파이트를 첨가했다 (~10 g). 추가로 0.5시간 동안 교반한 후, 두 층을 분리하고 수성상을 에테르로 추출했다. 그 다음,

1 M의 염산으로 수성상을 산성화 (pH 2)하고 에테르로 추출했다. 합한 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축했다. 플래쉬 크로마토그래피 (5:1 헥산/에틸 아세테이트)로, 무색 오일로서 산 **19** 를 얻었다 (2.1 g, 95%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.0 (m, 1H), 2.55 (dd, 1H, *J* = 16.6 및 11.2 Hz), 2.27 (dd, 1H, *J* = 16.6 및 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* (상대 강도): 243 [M-H, 100%].

(3R,4S)-3-히드록시메틸-4,5-디메틸-헥산산 tert-부틸 에스테르 20

보란-메틸 술파이드 착물 (16 mL, THF 중의 2 M 용액, 0.032 mol)을, 0°C에 서 THF (20 mL) 중의 산 **19** (1.96 g, 8 mmol)의 교반된 용액에 첨가했다. 20시간 후, 발포가 멈출 때까지 메탄올을 첨가하고 용액을 농축했다. 플래쉬 크로마토그래피 (5:1 헥산/에틸 아세테이트 구배)로 무색 오일인 알코올 **20** 을 얻었다 (1.29 g, 70%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.62 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (m, 1H), 0.93 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 0.86 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 0.77 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz). MS, *m/z* (상대 강도): 175 [M-tBu, 100%].

(3R,4S)-4,5-디메틸-3-(톨루엔-4-술포닐옥시메틸)-헥산산 tert-부틸 에스테르 21

p-톨루엔술포닐 클로라이드 (847 mg, 4.4 mmol)를 0°C에서 CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 알코올 **6** (850 mg, 3.7 mmol), DMAP (10 mg, 0.08 mmol) 및 트리에틸아민 (1.23 mL, 8.88 mmol)의 교반된 용액에 첨가하고, 용액을 실온으로 가온했다. 15시간 후 용액을 1 N의 염산으로, 그 다음 염수로 세척했다. 합한 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축했다. 플래쉬 크로마토그래피 (100부터 92%까지의 헥산/에틸 아세테이트 구배)로 진한 점성 물질인 토실레이트 **7** 을 얻었다 (1.22 g, 86%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.80 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 3.92 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.27 (m, 1H), 0.78 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 0.73 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 0.63 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz). MS, *m/z* (상대 강도): 311 [85%], 198 [100%], 157 [95%].

(3R,4S)-3-아지도메틸-4,5-디메틸-헥산산 tert-부틸 에스테르 22

DMSO (15 mL) 중의 토실레이트 **21** (1.19 g, 3.1 mmol) 및 아지드화 나트륨 (402 mg, 6.2 mmol)의 용액을, 60°C로 2.5시간 동안 가온했다. 물 (100 mL)을 첨가하고, 용액을 에테르로 추출했다. 합한 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축했다. 플래쉬 크로마토그래피 (9:1 헥산/에틸 아세테이트)로 무색 오일로서 아지드 **22** 를 얻었다 (628 mg, 80%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.4 (dd, 1H, *J* = 12.21 및 6.11 Hz), 3.3 (dd, 1H, *J* = 21.11 및 6.59 Hz), 2.30 (dd, 1H, *J* = 15.14 및 3.66 Hz), 2.25 (m, 1H), 2.05 (dd, 1H, *J* = 15.14 및 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*): (상대 강도): 228 [M-N_2, 35%], 172 [M-N_2-tBu, 100%].

(3R,4S)-3-아미노메틸-4,5-디메틸-헥산산 tert-부틸 에스테르 23 및 [4R-[4R*(S*)]]-4-(1,2-디메틸-프로필)-피롤리딘-2-온 24

메탄올 (50 mL) 중의 아지드 **8** (640 mg, 2.5 mmol) 및 라니 니켈 (1 g)을, 수소 분위기하에서 4시간 동안 진탕했다. 용액을 여과하고 여과액을 농축하여 아민 **23** 및 락탐 **24** 의 혼합물을 얻었고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에 사용했다.

(3R,4S)-3-아미노메틸-4,5-디메틸-헥산산 (실시예 10)

3 M의 염산 중의 아민 **23** 및 락탐 **24** (500 mg)의 용액을 9시간 동안 가열 환류한 다음, 실온에서 15시간 동안 교반했다. 용액을 농축하고, 결과 고체를 이온 교환 크로마토그래피 (도웩스 50WX8, 강산성), 옥살레이트 염 형성 후 이온 교환 크로마토그래피로의 추가 정제 (도웩스 50WX8, 강산성)를 포함하는 연속 정제를 거 쳐, 백색 고체로서 실시예 10을 얻었다 (343 mg).

^{1}H NMR (D_2O) δ 2.87 (m, 2H), 2.22 (dd, 1H, J = 15.4 및 3.4 Hz), 2.12 (m, 1H), 1.93 (dd, 1H, J = 15.4 및 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* (상대 강도): 174 [M+H, 100%].

유사한 방식으로 하기 실시예들을 제조할 수 있었다:

3-아미노메틸-4,5-디메틸-헥산산;

(3R,4S)-3-아미노메틸-4,5-디메틸-헥산산 MP;

(3S,4S)-3-아미노메틸-4,5-디메틸-헥산산;

(3R,4R)-3-아미노메틸-4,5-디메틸-헥산산 MP;

3-아미노메틸-4-이소프로필-헥산산;

3-아미노메틸-4-이소프로필-헵탄산;

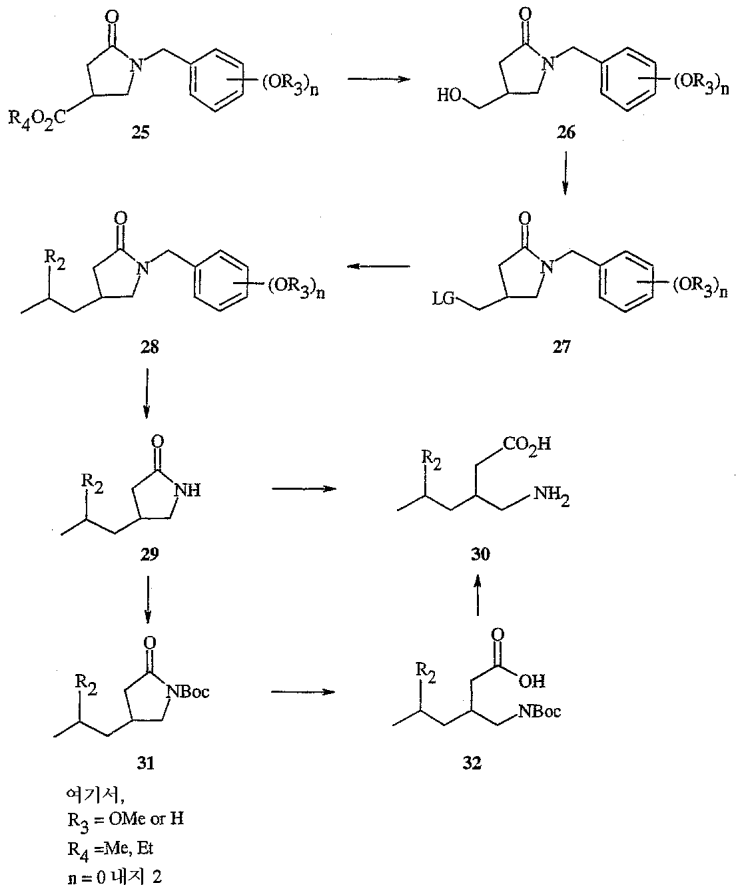
3-아미노메틸-4-이소프로필-옥탄산;

3-아미노메틸-4-이소프로필-노난산;

3-아미노메틸-4-이소프로필-데칸산 및

3-아미노메틸-4-페닐-5-메틸-헥산산.

방법 3 (반응식 11)



구조 **30** 의 화합물은, 구조 **29** 의 화합물을 실온과 환류 온도 사이에서 염산 등과 같은 수성 산으로 처리하여 제조할 수 있었다. 별법으로, 구조 **30** 의 화합물은 구조 **32** 의 화합물을 CH_2Cl_2 또는 EtOAc 등과 같은 용매 중에서 트리플루오로아세트산으로 처리하여 제조할 수 있다. 화합물 **32** 는 화합물 **31** 의 화합물과 같은 Boc 보호된 락탐 (이 자체는 구조 **29** 의 화합물을 THF 등과 같은 용매 중의 디-tert-부틸 디카르보네이트로 처리하여 제조할 수 있음)의 염기 매개 가수분해로 제조할 수 있었다. Boc-락탐 **31** 을 예를 들어, 수성 수산화나트륨으로 처리하여 산 **32** 를 생성할 수 있었다.

구조 **29** 의 화합물은, 구조 **28** 의 화합물 (n = 0)을 암모니아 중의 나트륨 또는 리튬 금속으로 처리하여 제조할 수 있다. 바람직하게는, 반응은 암모니아 중의 나트륨 금속으로 수행된다. 별법으로, 구조 **29** 의 화합물은 구조 **28** 의 화합물 (n = 1 또는 2)을 아세토니트릴과 물의 혼합물 중의 세륨 암모늄 니트레이트로 처리하여 제조할 수 있다. 질소로부터 치환된 알콕시 벤질기의 제거에 대해서 문헌에 공지된 다른 방법들은, 문헌 [Green, *Protective Groups in 유기 Synthesis,* Wiley, 2 ed, 1991]에 기술되어 있고 이들을 사용할 수 있다.

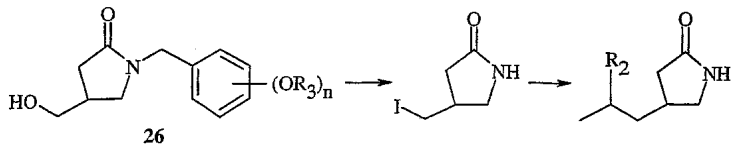
구조 **28** 의 화합물은, 당 분야에 공지된 탄소-탄소 결합 형성 반응으로 구조 **27** 의 화합물 (여기서, LG는 적절한 이탈기, 예를 들어 할라이드 또는 알킬 술포네이트이고, 바람직하게는 요오다이드를 사용할 수 있다)로부터 제조할 수 있다. 문헌 [*Comprehensive Organic Synthesis,* volume 3:413]에 요약되고 사용할 수 있는 바와 같이, 문헌에는 유기 할로겐화물 또는 유기알킬 술포네이트를 여러 가지의 금속염의 존재하에 유기금속 시약과 커플링하기 위한 여러 가지 방법들이 존재한다. 예를 들어, 구조 **28** 의 화합물은 테트라히드로푸란 등과 같은 용매 중의 마그네슘 금속, 요오드 및 브롬화 구리 디메틸술파이드의 존재하에, 구조 **27** 의 화합물 (여기서, LG는 요오다이드)을 적절한 2차 할라이드 (클로라이드 또는 요오다이드)로 처리하여 제조할 수 있다. 별법으로, 엘 마리니 (El Marini)의 문헌 [*Synthesis,* 1992:1104]에 따른 방법을 사용할 수 있다. 나아가, 구조 **28** 의 화합물은 테트라히 드로푸란 등과 같은 용매 중의 마그네슘, 요오드 및 리튬 테트라클로로큐프레이트의 존재하에, 구조 **27** 의 화합물 (여기서, LG는 요오다이드)을 적절한 메틸-치환된 2차 할라이드, 예를 들어 요오다이드로 처리하여 제조할 수 있다.

구조 **27** 의 화합물은 적절한 이탈기를 포함하는데, 이는 적절한 친핵체와 친핵 치환 반응을 일으킬 수 있다. 상기 이탈기의 예로서 할라이드, 예를 들어 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드, 및 술폰산 에스테르, 예를 들어 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트, 노실레이트 등이 포함된다. 구조 **27** 의 화합물 (여기서, LG = 요오다이드)은 구조 **26** 의 화합물을 톨루엔 등과 같은 용매 중의 요오드, 트리페닐포스핀 및 이미다졸로 처리하여 제조할 수 있다.

구조 **26** 의 화합물은 구조 **25** 의 화합물을 테트라히드로푸란 또는 DME 등과 같은 용매 중의 금속 보로히드라이드, 예를 들어 소듐 보로히드라이드로 처리하여 제조할 수 있다.

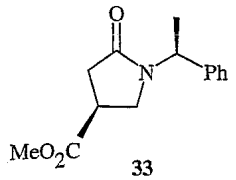
화합물 **25** 는 적절한 벤질아민, 예를 들어 벤질아민, 4-메톡시벤질아민 또는 2,4-디메톡시벤질아민 (이에 한정되지는 않음)을 사용하여, 조레틱 (Zoretic) 등의 방법 [*J. Org. Chem.,* 1980; 45:810-814] 또는 닐센 (Nielsen) 등의 방법 [*J. Med. Chem.,* 1990; 33:71-77]과 유사한 방식으로 제조할 수 있다.

별법으로, 구조 **26** 의 화합물을 나트륨 금속 및 암모니아로 처리하여 4-히드록시메틸-피롤리디논을 얻을 수 있고, 이를 요오드화하여 4-요오도메틸-피롤리디논을 얻을 수 있었다. 그 다음, 4-요오도메틸-피롤리디논은 하기와 같이 락탐 질소 의 보호를 피하면서 상기 방법에 따라 유기금속 시약과 커플링될 수 있었다.



26

상기 방법과 유사하게, 구조 **33** 의 락탐 (통상적인 제조 방법에 대해, 문헌 [Nielsen et. al., *J. Med. Chem.,* 1990; 33:71-77] 참조)을 사용하여, 최종 아미노산의 C3에 일정한 입체화학을 확립할 수 있었다.



33

이러한 방식으로 제조할 수 있는 화합물들은 이하를 포함한다:

3-아미노메틸-5-메틸-6-페닐-헥산산;

3-아미노메틸-6-(4-클로로-페닐)-5-메틸-헥산산;

3-아미노메틸-6-(3-클로로-페닐)-5-메틸-헥산산;

3-아미노메틸-6-(2-클로로-페닐)-5-메틸-헥산산;

3-아미노메틸-6-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-헥산산;

3-아미노메틸-6-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-헥산산;

3-아미노메틸-6-(2-플루오로-페닐)-5-메틸-헥산산;

3-아미노메틸-5-메틸-7-페닐-헵탄산;

3-아미노메틸-7-(4-클로로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

3-아미노메틸-7-(3-클로로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

3-아미노메틸-7-(2-클로로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

3-아미노메틸-7-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

3-아미노메틸-7-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

3-아미노메틸-7-(2-플루오로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-6-시클로프로필-5-메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-6-시클로부틸-5-메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-6-시클로펜틸-5-메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-6-시클로헥실-5-메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-7-시클로프로필-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-7-시클로부틸-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-7-시클로펜틸-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-7-시클로헥실-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-8-시클로프로필-5-메틸-옥탄산;

(3S)-3-아미노메틸-8-시클로부틸-5-메틸-옥탄산;

(3S)-3-아미노메틸-8-시클로펜틸-5-메틸-옥탄산;

(3S)-3-아미노메틸-8-시클로헥실-5-메틸-옥탄산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-노난산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-데칸산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-운데칸산;

(3S)-3-아미노메틸-5,7-디메틸-옥탄산;

(3S)-3-아미노메틸-5,8-디메틸-노난산;

(3S)-3-아미노메틸-5,9-디메틸-데칸산;

(3S)-3-아미노메틸-5,6-디메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-5,6,6-트리메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-5-시클로프로필-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-6-플루오로-5-메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-7-플루오로-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-8-플루오로-5-메틸-옥탄산;

(3S)-3-아미노메틸-7,7,7-트리플루오로-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-8,8,8-트리플루오로-5-메틸-옥탄산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-헵트-6-엔산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-옥트-7-엔산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-논-8-엔산;

(E)-(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-옥트-6-엔산;

(Z)-(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-옥트-6-엔산;

(E)-(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-논-6-엔산;

(Z)-(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-논-6-엔산;

(E)-(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-논-7-엔산;

(Z)-(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-논-7-엔산;

(E)-(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-덱-7-엔산;

(Z)-(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-덱-7-엔산;

3-아미노메틸-6-시클로프로필-5-메틸-헥산산;

3-아미노메틸-6-시클로부틸-5-메틸-헥산산;

3-아미노메틸-6-시클로펜틸-5-메틸-헥산산;

3-아미노메틸-6-시클로헥실-5-메틸-헥산산;

3-아미노메틸-7-시클로프로필-5-메틸-헵탄산;

3-아미노메틸-7-시클로부틸-5-메틸-헵탄산;

3-아미노메틸-7-시클로펜틸-5-메틸-헵탄산;

3-아미노메틸-7-시클로헥실-5-메틸-헵탄산;

3-아미노메틸-8-시클로프로필-5-메틸-옥탄산;

3-아미노메틸-8-시클로부틸-5-메틸-옥탄산;

3-아미노메틸-8-시클로펜틸-5-메틸-옥탄산;

3-아미노메틸-8-시클로헥실-5-메틸-옥탄산;

3-아미노메틸-5-메틸-헵탄산;

3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산;

3-아미노메틸-5-메틸-노난산;

3-아미노메틸-5-메틸-데칸산;

3-아미노메틸-5-메틸-운데칸산;

3-아미노메틸-5,7-디메틸-옥탄산;

3-아미노메틸-5,8-디메틸-노난산;

3-아미노메틸-5,9-디메틸-데칸산;

3-아미노메틸-5,6-디메틸-헵탄산;

3-아미노메틸-5,6,6-트리메틸-헵탄산;

3-아미노메틸-5-시클로프로필-헥산산;

3-아미노메틸-6-플루오로-5-메틸-헥산산;

3-아미노메틸-7-플루오로-5-메틸-헵탄산;

3-아미노메틸-8-플루오로-5-메틸-옥탄산;

3-아미노메틸-7,7,7-트리플루오로-5-메틸-헵탄산;

3-아미노메틸-8,8,8-트리플루오로-5-메틸-옥탄산;

3-아미노메틸-5-메틸-헵트-6-엔산;

3-아미노메틸-5-메틸-옥트-7-엔산;

3-아미노메틸-5-메틸-논-8-엔산;

(E)-3-아미노메틸-5-메틸-옥트-6-엔산;

(Z)-3-아미노메틸-5-메틸-옥트-6-엔산;

(E)-3-아미노메틸-5-메틸-논-6-엔산;

(Z)-3-아미노메틸-5-메틸-논-6-엔산;

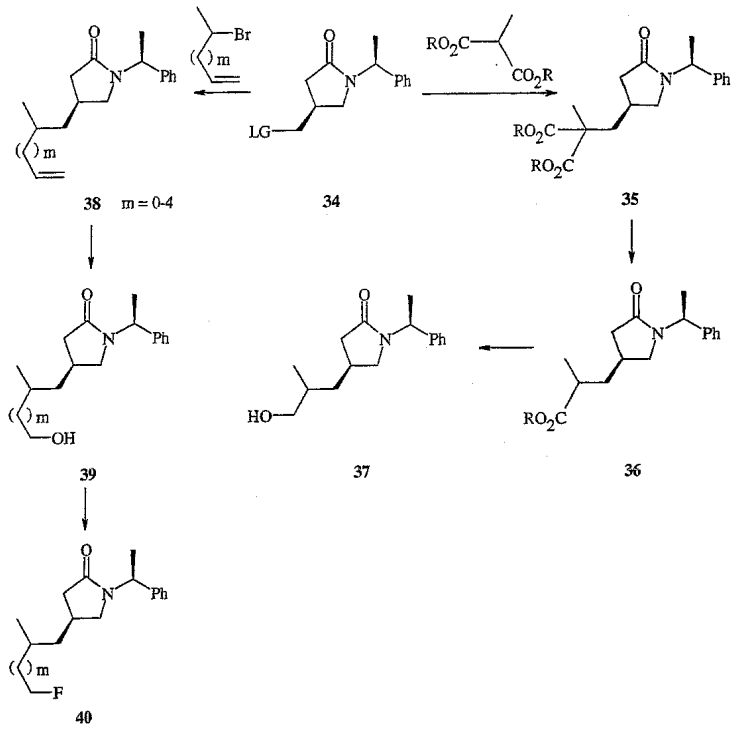
(E)-3-아미노메틸-5-메틸-논-7-엔산;

(Z)-3-아미노메틸-5-메틸-논-7-엔산;

(E)-3-아미노메틸-5-메틸-덱-7-엔산 및

(Z)-3-아미노메틸-5-메틸-덱-7-엔산.

방법 4 (반응식 12)



구조 **40** 의 화합물은 -78℃ 내지 실온의 온도에서, 구조 **39** 의 화합물을 메틸렌 클로라이드와 같은 용매 중의 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드로 처리하여 제조할 수 있었다. 알코올의 플루오르화에 대한 다른 방법은 공지되어 있으며, 문헌 [Wilkinson, *Chem. Rev.* 1992; 92:505-519]에 예시한 바와 같이 사용할 수 있다. 구조 **40** 의 화합물은 상기 방법 3에서 기술한 바와 같이, 필요한 γ-아미노산 으로 전환할 수 있다.

구조 **39** 의 화합물은 용매, 예를 들어 THF 및 물 중에서 구조 **38** 의 화합물을 사산화오스뮴 및 과요오드화 나트륨으로 처리하고, 결과 중간체를 에탄올과 같은 용매 중의 소듐 보로히드라이드로 환원하여 제조할 수 있었다.

구조 **38** 및 **34** 의 화합물은, 방법 3에 기술한 원칙에 따라 구조 **33** 의 화합물로부터 제조할 수 있었다.

알코올 **39** (n = 0)의 합성에 대한 별법은, 구조 **36** 의 화합물을 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 DME 등 중에서 금속 보로히드라이드, 예를 들어 소듐 보로히드라이드로 처리하여 구조 **37** 의 화합물을 얻는 것을 포함하고, 구조 **40** 의 화합물의 제조와 유사한 방식으로 플루오르화할 수 있다. 구조 **36** 의 화합물은 구조 **35** 의 화합물을 실온 내지 환류 온도에서, 수성 DMSO 중의 염화나트륨 또는 염화리튬으로 처리하여 제조할 수 있었다. 바람직하게는, 반응은 환류 온도에서 수성 DMSO 중의 염화나트륨으로 수행했다. 구조 **35** 의 화합물은 구조 **34** 의 화합물을 DMSO 또는 THF 등과 같은 용매 중에서 적절한 메틸 말론산 디에스테르, 예를 들어 디메틸 메틸말로네이트 등과 수소화나트륨으로 처리하여 제조할 수 있었다. 바람직하게는, 반응은 NaH를 DMSO 중의 디메틸 메틸말로네이트의 용액에 첨가한 다음, DMSO에 미리 용해한 락탐 **34** (여기서, LG는 바람직하게는 요오다이드이거나, 방법 3에서 정의한 바와 같다)를 첨가하여 수행한다.

화합물 **39** 및 **37** 은 상기 방법에 의해, 히드록실기를 포함하는 유리 아미노산으로 전환될 수 있다.

하기 화합물들은 이러한 방식으로 제조할 수 있었다:

(3S)-3-아미노메틸-6-플루오로-5-메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-6-플루오로-5-메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-7-플루오로-5-메틸-헵탄산;

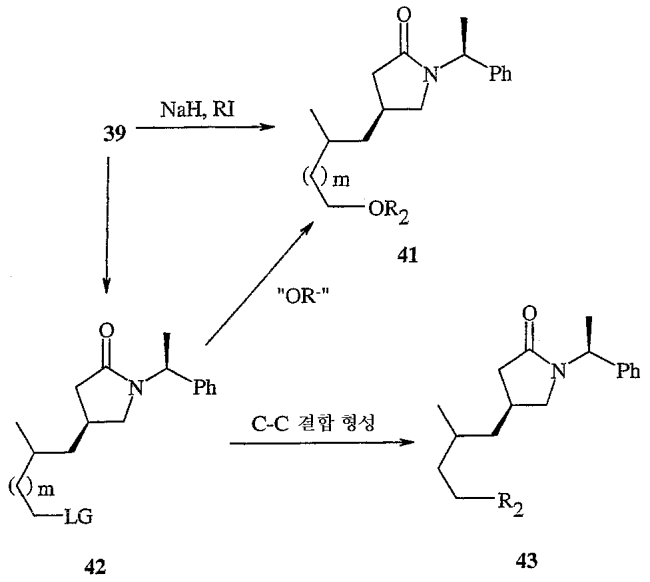
(3S)-3-아미노메틸-8-플루오로-5-메틸-옥탄산;

(3S)-3-아미노메틸-9-플루오로-5-메틸-노난산;

(3S)-3-아미노메틸-7-히드록시-5-메틸-헵탄산 및

(3S)-3-아미노메틸-6-히드록시-5-메틸-헥산산.

방법 5 (반응식 13)



구조 **41** 의 화합물은 구조 **39** 의 화합물을 DMSO 또는 THF 등과 같은 용매 중에서, 적절한 알킬 요오다이드 (또는 알킬 술포네이트), 예를 들어 메틸 요오다이드 등과 염기, 예를 들어 n-부틸 리튬 또는 수소화나트륨 등으로 처리하여 제조할 수 있었다. 바람직하게는, 반응은 NaH를 DMSO 중의 알코올 용액에 첨가한 다음, 알킬 요오다이드를 첨가하고 반응 혼합물을 실온 내지 환류 온도에서 가열하여 수행한다. 구조 **41** 의 화합물의 γ-아미노산으로의 전환은, 상기 기술한 바와 같다.

별법으로, 구조 **41** 의 화합물은 구조 **42** 의 화합물 (여기서, 방법 3에서 예시한 바와 같이 LG = 요오다이드, 브로마이드 또는 술폰산 에스테르)을, DMSO 또는 THF 등과 같은 용매 중의 적절한 알콕시 음이온으로 처리하여 제조할 수 있었다. 구조 **42** 의 화합물은 또한, 방법 3에 기술한 바와 같이 탄소-탄소 결합 형성 방법에 기질로서 작용할 수 있다.

상기 방식으로 제조할 수 있는 화합물은 이하를 포함한다:

(3S)-3-아미노메틸-7-히드록시-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-7-메톡시-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-7-에톡시-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-프로폭시-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-7-플루오로메톡시-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-7-(2-플루오로-에톡시)-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(3,3,3-트리플루오로-프로폭시)-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-6-히드록시-5-메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-6-메톡시-5-메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-6-에톡시-5-메틸-헥산산;

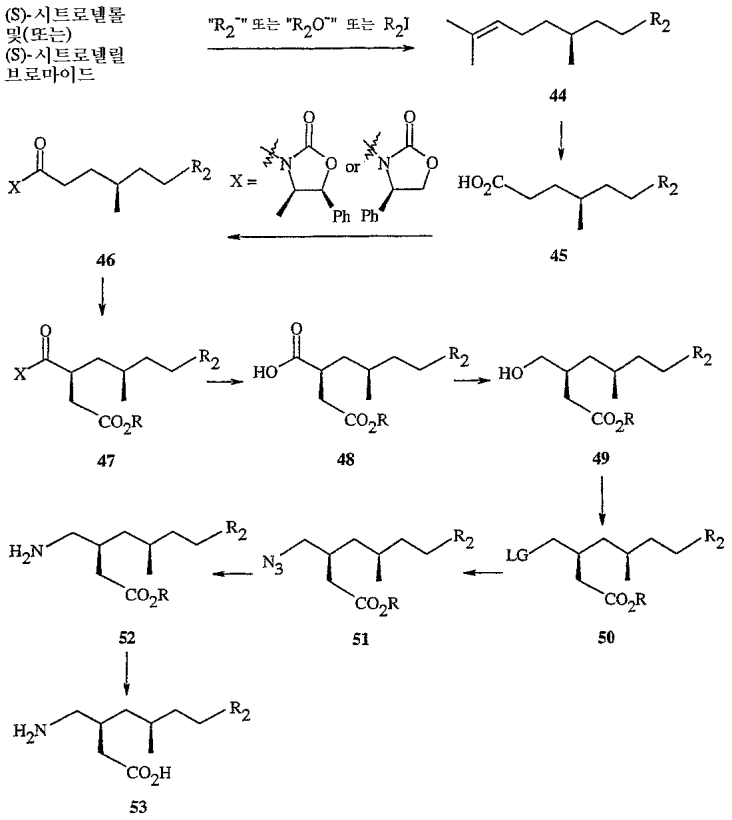
(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-6-프로폭시-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-6-플루오로메톡시-5-메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-6-(2-플루오로-에톡시)-5-메틸-헥산산 및

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-6-(3,3,3-트리플루오로-프로폭시)-헥산산.

방법 6 (반응식 14)



구조 **53** 의 화합물은 문헌 [Hoekstra et. al., *Organic Process Research and Development* , 1997; 1:26-38]에 기술한 통상적인 방법으로, 상기 도시한 바와 같이 구조 **45** 의 화합물로부터 제조할 수 있었다.

구조 **45** 의 화합물은 구조 **44** 의 화합물을 물/황산 중의 삼산화크롬 용액으로 처리하여 제조할 수 있다. **44** 에서 올레핀을 절단하는 별법은, 문헌 [Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry, ACS* Monograph 186, ACS 1990:77]에 상세히 기술한 바와 같이 사용할 수 있었다.

구조 **44** 의 화합물 (여기서, R_2 = 알킬, 분지된 알킬, 시클로알킬, 알킬-시클로알킬)은 당 분야에 공지된 탄소-탄소 결합 형성 반응으로, 그리고 상기 방법 3에 기술한 바와 같이 (S)-시트로넬릴 브로마이드로부터 제조할 수 있었다. (S)-시트로넬릴 브로마이드에서 할라이드의 알콕시 음이온으로의 치환 (및 화학식 1에 따른 적절한 치환)은, 또한 R = 알콕시 또는 페녹시 에테르인 구조 **44** 의 화합물을 제공하는데 사용할 수 있다. 별법으로, (S)-시트로넬롤은 수소화나트륨과 같은 염기로 처리하고, 에테르를 얻기 위해 결과 알콕시드를 적절한 알킬 할라이드로 처리하여 구조 **44** 의 화합물을 얻는데 사용할 수 있다. 다른 방법에서, (S)-시트로넬릴 브로마이드 (또는 적절한 술폰산 에스테르, 예를 들어 메탄술폰산 (S)-3,7-디메틸-옥트-6-에닐 에스테르 (이에 한정되지는 않음))를 적절한 금속 보로히드라이드 또는 수소화 알루미늄 종류, 예를 들어 LAH로 환원하여, (R)-2,6-디메틸-옥트-2-엔을 얻을 수 있었다.

당업자들은 R- 또는 S-시트로넬롤, 또는 R- 또는 S-시트로넬릴 브로마이드를 합리적으로 선택하여 최종 아미노산의 C5에서 필요한 이성질체를 얻을 수 있음을 이해할 것이다.

상기 방식으로 제조할 수 있는 화합물은 이하를 포함한다:

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-메톡시-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-에톡시-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-프로폭시-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-이소프로폭시-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-tert-부톡시-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-플루오로메톡시-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-(2-플루오로-에톡시)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(3,3,3-트리플루오로-프로폭시)-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-벤질옥시-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-페녹시-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-(4-클로로-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-(3-클로로-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-(2-클로로-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-(4-플루오로-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-(3-플루오로-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-(2-플루오로-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-(4-메톡시-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-(3-메톡시-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-(2-메톡시-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(3-트리플루오로메틸-페녹시)-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(2-트리플루오로메틸-페녹시)-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(4-니트로-페녹시)-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(3-니트로-페녹시)-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(2-니트로-페녹시)-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-시클로프로필-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-시클로부틸-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-시클로펜틸-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-시클로헥실-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-8-시클로프로필-5-메틸-옥탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-8-시클로부틸-5-메틸-옥탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-8-시클로펜틸-5-메틸-옥탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-8-시클로헥실-5-메틸-옥탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-노난산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-데칸산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-운데칸산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5,9-디메틸-데칸산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5,8-디메틸-노난산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-플루오로-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-8-플루오로-5-메틸-옥탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-8,8,8-트리플루오로-5-메틸-옥탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-7-페닐-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(4-클로로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(3-클로로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(2-클로로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(4-메톡시-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(3-메톡시-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(2-메톡시-페닐)-5-메틸-헵탄산;

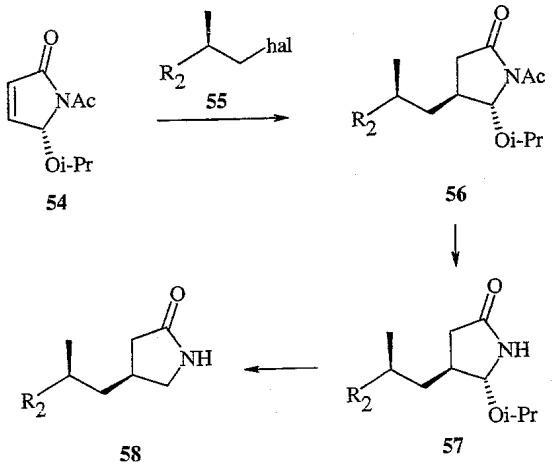
(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(2-플루오로-페닐)-5-메틸-헵탄산 및

(3S,5R)-3-아미노메틸-5,10-디메틸-운데칸산.

방법 7 (반응식 15)



구조 **58** 의 화합물은 구조 **57** 의 화합물을 CH_2Cl_2 와 같은 용매 중의 보론트리플루오라이드 디에틸에테레이트 및 트리에틸실란으로 처리하여 제조할 수 있었다. 별법으로, 문헌 [Meyers, *J. Org. Chem.,* 1993; 58:36-42]에 기술된 방법을 사용하여 구조 **57** 의 화합물을 메탄올 중의 3% HCl을 갖는 THF/메탄올과 같은 용매 중의 소듐 시아노보로히드라이드로 처리할 수 있었다.

구조 **57** 의 화합물은 쿠트 (Koot)의 방법 [*Tetrahedron Lett.,* 1992; 33:7969-7972]에 따라, 구조 **56** 의 화합물을 DMF 등과 같은 용매 중의 디메틸아민으로 처리하여 제조할 수 있다.

구조 **56** 의 화합물은 적합한 1차 할라이드 **55** (요오다이드, 브로마이드 또는 클로라이드)를 표준 금속교환 조건하에서 tBuLi로 처리하고, 결과 유기금속 시약을 적절한 구리 염, 예를 들어 브롬화 구리 또는 요오드화 구리 (이에 한정되지는 않 음)로 처리하여, 구조 **54** 의 화합물로부터 제조할 수 있다. 결과 유기-구리를 THF 등과 같은 용매 중의 락탐에 첨가한다 (키랄 락탐 **54** 의 제조에 대해, 문헌 [Koot et al, *J. Org. Chem.,* 1992; 57:1059-1061] 참조). 쿠트의 방법 [*Tetrahedron Lett.,* 1992; 33:7969-7972]은 이 방법을 예시하고 있다.

당업자들은 R- 또는 S-1차 할라이드 **55** 를 합리적으로 선택하여 최종 아미노산의 C5에서 필요한 이성질체를 얻을 수 있음을 이해할 것이다.

상기 방식으로 제조할 수 있는 화합물은 이하를 포함한다:

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메톡시-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-에톡시-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-프로폭시-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-이소프로폭시-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-tert-부톡시-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-플루오로메톡시-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(2-플루오로-에톡시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(3,3,3-트리플루오로-프로폭시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-페녹시-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(4-클로로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(3-클로로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(2-클로로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(4-플루오로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(3-플루오로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(2-플루오로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(4-메톡시-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(3-메톡시-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(2-메톡시-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(4-니트로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(3-니트로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-(2-니트로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-메톡시-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-에톡시-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-6-프로폭시-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-이소프로폭시-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-tert-부톡시-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-플루오로메톡시-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(2-플루오로-에톡시)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-6-(3,3,3-트리플루오로-프로폭시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-6-페녹시-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(4-클로로-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(3-클로로-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(2-클로로-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(4-플루오로-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(3-플루오로-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(2-플루오로-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(4-메톡시-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(3-메톡시-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(2-메톡시-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸 6-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸 6-(3-트리플루오로메틸-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸 6-(2-트리플루오로메틸-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸 6-(4-니트로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸 6-(3-니트로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸 6-(2-니트로-페녹시)-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-벤질옥시-5-메틸-헥산산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-6-시클로프로필-5-메틸-헥산산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-6-시클로부틸-5-메틸-헥산산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-6-시클로펜틸-5-메틸-헥산산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-6-시클로헥실-5-메틸-헥산산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-노난산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-데칸산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-운데칸산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-도데칸산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5,7-디메틸-옥탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5,8-디메틸-노난산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5,9-디메틸-데칸산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5,10-디메틸-운데칸산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5,6-디메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5,6,6-트리메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-시클로프로필-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-플루오로-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7-플루오로-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-8-플루오로-5-메틸-옥탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-7,7,7-트리플루오로-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-8,8,8-트리플루오로-5-메틸-옥탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-6-페닐-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(4-클로로-페닐)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(3-클로로-페닐)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(2-클로로-페닐)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(4-메톡시-페닐)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(3-메톡시-페닐)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(2-메톡시-페닐)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-6-(2-플루오로-페닐)-5-메틸-헥산산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-7-페닐-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(4-클로로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(3-클로로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(2-클로로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(4-메톡시-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(3-메톡시-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(2-메톡시-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-7-(2-플루오로-페닐)-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-헵트-6-엔산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-옥트-7-엔산;

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-논-8-엔산;

(E)-(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-옥트-6-엔산;

(Z)-(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-옥트-6-엔산;

(Z)-(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-논-6-엔산;

(E)-(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-논-6-엔산;

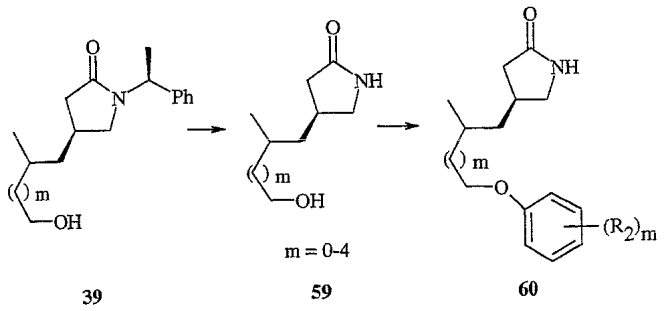
(E)-(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-논-7-엔산;

(Z)-(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-논-7-엔산;

(Z)-(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-덱-7-엔산 및

(E)-(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-운덱-7-엔산.

방법 8 (반응식 16)



구조 **60** 의 화합물은 구조 **59** 의 화합물을 미쯔노부 (Mitsunobu)의 문헌 [*Synthesis* , 1981:1]에 기술된 조건하에서, 적절하게 치환된 페놀 (페놀 자체를 포함)로 처리하여 제조할 수 있다.

구조 **59** 의 화합물은 구조 **39** 의 화합물을 암모니아 중의 나트륨 또는 리튬 금속 등으로 처리하여 제조할 수 있다. 바람직하게는, 반응은 암모니아 중의 나트륨 금속으로 수행한다.

화합물 **60** 의 직접 가수분해로 목적 아미노산을 얻을 수 있거나, Boc 보호된 락탐의 가수분해에 의한 접근법을 사용할 수 있다. 상기 방식으로 제조할 수 있는 화합물은 이하를 포함한다:

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-페녹시-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-7-(4-클로로-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-7-(3-클로로-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-7-(2-클로로-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-7-(4-플루오로-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-7-(3-플루오로-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-7-(2-플루오로-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-7-(4-메톡시-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-7-(3-메톡시-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-7-(2-메톡시-페녹시)-5-메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(3-트리플루오로메틸-페녹시)-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(2-트리플루오로메틸-페녹시)-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(4-니트로-페녹시)-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(3-니트로-페녹시)-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-7-(2-니트로-페녹시)-헵탄산;

(3S)-3-아미노메틸-6-(3-클로로-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-6-(2-클로로-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-6-(4-플루오로-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-6-(3-플루오로-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-6-(2-플루오로-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-6-(4-메톡시-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-6-(3-메톡시-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-6-(2-메톡시-페녹시)-5-메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸 6-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸 6-(3-트리플루오로메틸-페녹시)-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸 6-(2-트리플루오로메틸-페녹시)-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸 6-(4-니트로-페녹시)-헥산산;

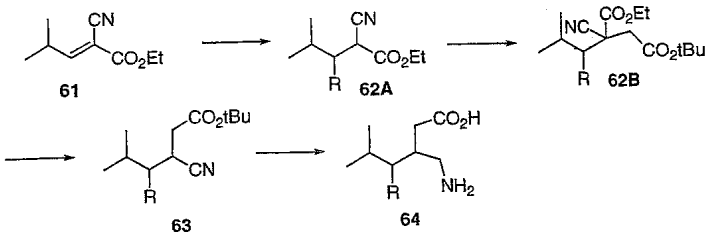
(3S)-3-아미노메틸-5-메틸 6-(3-니트로-페녹시)-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸 6-(2-니트로-페녹시)-헥산산;

(3S)-3-아미노메틸-5-메틸-6-페녹시-헥산산 및

(3S)-3-아미노메틸-6-(4-클로로-페녹시)-5-메틸-헥산산.

방법 9 C-4 치환 유사체의 합성 (반응식 17)



구조 **64** 의 화합물은 유기 용매, 예를 들어 메탄올 중의 트리에틸 아민과 같은 염기의 존재하 및 라니 니켈과 같은 촉매의 존재하에, 구조 **63** 의 화합물을 50 psi의 수소로 처리하여 제조할 수 있었다. 그 다음, 결과 생성물을 실온 내지 환류 온도에서 6 N의 HCl과 같은 수성 산으로 처리했다. 결과 혼합물을 이온 교환 크로마토그래피하여, 생성물 **64** 를 단리할 수 있었다.

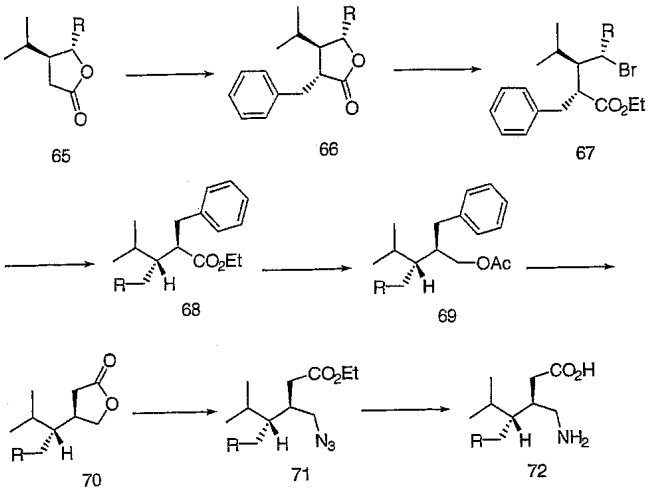
구조 **63** 의 화합물은 **62B** 의 화합물을 DMSO 또는 THF 등과 같은 용매 중에서 구조 적절한 염기, 예를 들어 수소화나트륨, n-부틸 리튬 등과 알킬화제, 예를 들어 t-부틸브로모아세테이트 또는 벤질브로모아세테이트 (이에 한정되지는 않음)로 처리하여 제조할 수 있다. 바람직하게는, 반응은 THF 중의 구조 **62B** 의 화합물 용액을 수소화나트륨으로 처리하고, 결과 음이온을 t-부틸브로모아세테이트로 알킬화하여 수행한다.

구조 **62B** 의 화합물은 구조 **62A** 의 화합물을 50℃ 내지 환류 온도에서, 수성 DMSO와 같은 용매 중의 염화나트륨으로 처리하여 제조할 수 있다.

구조 **62A** 의 화합물은 구리 염, 예를 들어 요오드화 구리, 브롬화 구리 디메틸술파이드 (이에 한정되지는 않음)의 존재하에, 구조 **61** 의 화합물을 THF 또는 에테르와 같은 용매 중에서 적절한 알킬금속할라이드, 예를 들어 알킬 리튬 시약 또는 유기마그네슘 할라이드로 처리하여 제조할 수 있다. 별법으로, 반응을 에테르와 같은 용매 중의 니트릴을 실온 또는 실온 미만에서 알킬마그네슘 클로라이드로 처리하여 수행할 수 있다.

61 과 같은 화합물은 문헌에 공지된 이소부틸알데히드와 메틸시아노아세테이트 간의 축합 방법에 따라 제조할 수 있다.

방법 10: C-4 치환 (반응식 18)



이중 분지된 3-치환 알파2델타 리간드 **72** 는 귀금속 촉매, 예를 들어 5% 탄소 상 팔라듐의 존재하에 아지드 **71** 의 수소화 및 환류하에 결과 락탐의 강산, 예를 들어 6 N의 HCl로의 가수분해를 통해, 아지드 **71** 로부터 2단계로 제조할 수 있다. 그 다음, 최종 생성물 **72** 를 이온 교환 크로마토그래피로 단리할 수 있다.

화합물 **71** 은 **70** 과 같은 락톤을 0℃와 같은 온도에서 에탄올과 같은 용매 중의 HBr로 처리하고, 결과 브로마이드를 10℃ 내지 80℃의 온도에서 디메틸 술폭시드와 같은 용매 중의 아지드화 나트륨과 반응시키는 2단계로 제조할 수 있다.

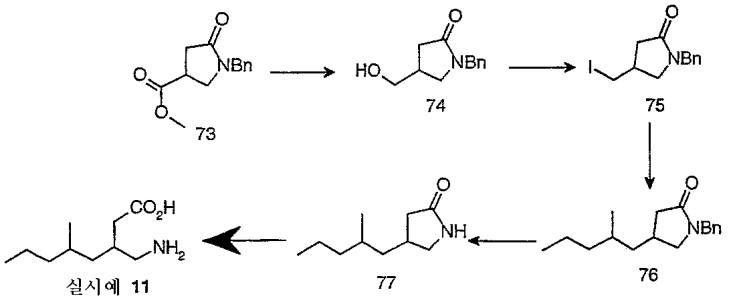
락톤 **70** 은 **69** 와 같은 화합물을 0℃ 내지 100℃의 온도에서 아세토니트릴과 같은 용매 중의 촉매량의 루테늄 트리클로라이드의 존재하에 과요오드산 나트륨과 같은 산화제로 산화시키고, 결과 화합물을 25℃ 내지 70℃의 온도에서 메탄올 중의 탄산칼륨으로 처리한 다음, 환류하에 THF와 같은 용매 중의 p-톨루엔 술폰산과 같은 산, 또는 상온에서 물 중의 HCl과 같은 수성 산으로 처리하는 2단계로 제조할 수 있다.

69 와 같은 화합물은 **68** 과 같은 화합물을 에테르 또는 THF와 같은 용매 중에서 수소화 환원제, 예를 들어 수소화 리튬 알루미늄으로 환원하고, 결과 알코올을 트리에틸 아민 또는 피리딘 등과 같은 염기의 존재하에 아세트산 무수물과 같은 아실화제와 반응시켜 제조할 수 있다.

구조 **68** 의 화합물은 **67** 과 같은 화합물을 에탄올과 같은 용매 중에서 5% 탄소 상 팔라듐과 같은 귀금속 촉매의 존재하에, 약 50 psi의 수소와 반응시켜 제조할 수 있다. 화학식 **67** 의 화합물은 구조 **66** 의 화합물을 브롬화수소 기체로 포화된 에탄올 용액과 반응시켜 제조할 수 있다. **66** 과 같은 화합물은 **65** 와 같은 화합물을 -78℃와 같은 온도에서 THF와 같은 용매 중의 강염기, 예를 들어 리튬 디이소프로필 아민으로 처리하고, 결과 음이온을 벤질 브로마이드 또는 벤질 요오다이드와 같은 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다. 구조 **66** 의 화합물 (R = H 또는 저급 알킬)은 문헌에 공지된 방법으로 광학 형태로 제조할 수 있다 (Davies, *J. Org. Chem.,* 1999; 64(23):8501-8508; Koch *J. Org. Chem.,* 1993; 58(10):2725-37; Afonso, *Tetrahedron,* 1993; 49(20):4283-92; Bertus, *Tetrahedron,* Asymmetry 1999; 10(7):1369-1380; Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.,* 1992; 114(20):7652-60).

특정 실시예

실시예 11: **3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산** 의 합성



1-벤질-4-히드록시메틸-피롤리딘-2-온 74

소듐 보로히드라이드 (8.0 g, 0.211 mol)를 1,2-디메톡시에탄 (600 mL) 중의 메틸-1-벤질-5-옥소-3-피롤리딘카르복실레이트 **73** (통상적인 합성 방법에 대해 문헌 [Zoretic et al, *J. Org. Chem.,* 1980; 45:810-814] 참조)(32.0 g, 0.137 mol)의 용액에 첨가하고, 19시간 동안 환류했다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 200 mL의 물을 첨가했다. 반응물을 1 M의 시트르산으로 켄칭하고, 감압하에 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄으로 추출하여 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 건조 상태로 증발시켜, 맑은 오일로서 17.47 g, 62%의 알코올 **74** 를 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.30 (m, 5H), 4.38 (d, 1H, J = 14.7), 4.46 (d, 1H, J = 14.7), 3.56 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.26 (m, 1H). MS, *m/z* (상대 강도): 207 [M+2H, 66%]. IR (KBr) 3345, 2946, 2866, 1651, 1445, 1025, 737, 및 698 cm^{-1}.

1-벤질-4-요오도메틸-피롤리딘-2-온 75

210 mL의 톨루엔 중의 알코올 락탐 **74** (11.18 g, 0.056 mol)에 트리페닐포스핀 (20.0 g, 0.076 mol), 이미다졸 (10.8 g, 0.159 mol) 및 요오드 (19.0 g, 0.075 mol)를 순서대로 첨가했다. 1.5시간 동안 현탁액을 교반한 후, 상청액을 다른 플라스크에 부었다. 점성 황색 잔류물을 에테르로 2회 세척하고, 용액을 합했다. 용매를 증발시키고 잔류물을 1:1의 아세톤/헥산으로 용리하면서 실리카 상에서 크로마토그래피하여, 황색 오일로서 7.92 g, 46%의 요오도락탐 **75** 를 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.25 (m, 5H), 4.38 (d, 1H, J = 14.6), 4.46 (d, 1H, J = 14.6), 3.38 (dd, 1H, J = 7.8 및 2.2), 3.20 (dd, 1H, J = 5.6 및 4.4), 3.12 (dd, 1H, J = 7.3 및 2.4), 2.96 (dd, 1H, J = 5.8 및 4.4), 2.60 (m, 2H), 2.22 (dd, 1H, J = 10.5 및 9.7). MS, *m/z* (상대 강도): 224 [M-H-Bn, 94%], 317 [M+2H, 64%]. IR 3027, 2917, 1688, 1438, 1267, 및 701 cm^{-1}.

1-벤질-4-(2-메틸-펜틸)-피롤리딘-2-온 76

질소하에 15 mL의 건조 THF 중의 마그네슘 부스러기 (0.50 g, 0.021 mol) 현탁액에, 요오드 결정 및 2-브로모펜탄 (2.88 g, 0.019 mol)을 첨가했다. 발열 반응을 얼음조에서 주기적으로 냉각한 후, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 8 ml의 Li_2CuCl_4 (10 mL의 건조 THF 중의 84 mg의 LiCl 및 134 mg의 $CuCl_2$ 로부터 제조)를 0°C에서 첨가한 후, 15 mL의 건조 THF 중의 1-벤질-4-요오도메틸-피롤리딘-2-온 **75** 를 적가하고, 결과 현탁액을 0°C에서 3시간 동안 교반했다. 실온에서 1시간 동안 교반을 지속한 후, 염화암모늄 포화 용액으로 켄칭했다. 물을 첨가하여 형성된 침전물을 용해시킨 다음, 용액을 에테르로 추출하고 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 진공하에서 증발시키고 잔류물을 1:1의 아세톤/헥산으로 용리하면서 실리카 상에서 크로마토그래피하여, 1.13 g, 69%의 1-벤질-4-(2-메틸-펜틸)-피롤리딘-2-온 **76** 을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.30 (m, 5H), 4.44 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.30 (m, 6H), 1.10 (m, 1H), 0.90 (m, 6H). MS, *m/z* (상대 강도): 261 [M+2H, 100%], 301 [M-H+CH_3CN, 82%], 260 [M+H, 72%].

4-(2-메틸-펜틸)-피롤리딘-2-온 77

드라이아이스 응축기가 장착된 250 mL의 3구 플라스크를 -78°C로 냉각시켰다. 암모니아 (80 mL)를 플라스크 내에서 응축시키고, 15 mL의 THF 중의 1-벤질-4-(2-메틸-펜틸)-피롤리딘-2-온 **76** (1.67 g, 0.006 mol)을 첨가했다. 진한 푸른색이 지속될 때까지 새로 절단한 나트륨 비드를 첨가했다. 냉각조를 제거하고 반응물을 1시간 동안 환류 하에서 (-33°C) 교반했다. 반응물을 염화암모늄으로 켄칭하고, 과량의 암모니아를 증발시켰다. 결과 잔류물을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하여 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고 1:1의 아세톤/헥산으로 용리하면서 실리카 상에서 크로마토그래피하여, 0.94 g, 86%의 4-(2-메틸-펜틸)-피롤리딘-2-온 **77** 을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$)

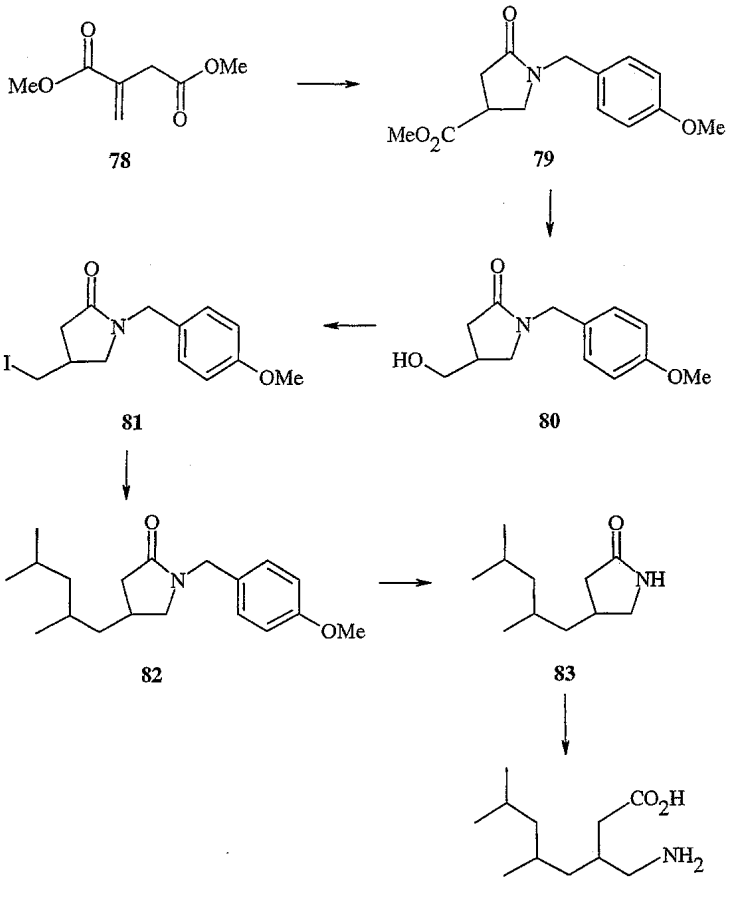
δ 6.25 (br, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.30 (m, 6H), 0.80 (m, 6H). MS, *m/z* (상대 강도):
212 [M+2H+CH_3CN, 100%], 171 [M+2H, 72%], 170 [M+1H, 65%].

3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산 (실시예 11)

4-(2-메틸-펜틸)-피롤리딘-2-온 **77** (0.94 g, 0.007 mol)을 6 N의 HCl 70 mL에 용해시키고, 20시간 동안 환류했다. 용액을 진공하에서 증발시키고, 잔류물 수 용액을 HPLC급 물로 세척한 도웩스 50WX 8-100 (강산성) 이온 교환 수지에 가했다. 컬럼을 먼저 용리액이 일정한 pH에 이를 때까지 물로 용리한 다음, 5%의 수산화암모늄 용액으로 용리했다. 수산화암모늄 분획을 증발시키고 톨루엔으로 공비했다. 백색 고체를 아세톤으로 세척하여 여과하고 24시간 동안 진공 오븐에서 건조시켜, 0.61 g, 59%의 아미노산을 얻었다.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 3.00 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.14 (brm, 1H), 1.60 (brm, 1H), 1.38 (m, 4H), 1.18 (m, 2H), 0.60 (m, 6H). MS, *m/z* (상대 강도): 188 [M+H, 100%].

실시예 12: 3-아미노메틸-5,7-디메틸-옥탄산의 합성



실시예 12

1-(4-메톡시-벤질)-5-옥소-피롤리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르 79

0°C에서 메탄올 (40 mL) 중의 4-메톡시벤질아민 (42 g, 0.306 mol)에, 메탄올 (13 mL) 중의 디메틸 이타코네이트 (48 g, 0.306 mol)를 첨가했다. 용액을 실온에서 4일 동안 교반했다. 1 N의 HCl을 용액에 첨가한 다음, 에테르를 첨가했다. 두 층을 분리하고, 수성상을 에테르로 추출했다. 합한 유기상을 건조시켰다 ($MgSO_4$). 건조제를 여과하면서 용액으로부터 침전된 목적 물질 **79** 를 수집하여 진공하에서 건조시켰다. 23.26 g, 29%.

MS, *m/z* (상대 강도):

264 [M+H, 100%]. $C_{14}H_{17}N_1O_4$에 대한 분석 계산치: C, 63.87; H, 6.51; N, 5.32.

실측치: C, 63.96; H, 6.55; N, 5.29.

4-히드록시메틸-1-(4-메톡시-벤질)-피롤리딘-2-온 80

$NaBH_4$ (15 g, 0.081 mol)를 실온에서 에탄올 (600 mL) 중의 에스테르 **79** 에 나누어 첨가했다. 4.5시간 후 물 (~200 mL)을 조심스럽게 반응물에 첨가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반했다. 결과 고체를 여과 제거하고 여과액을 농축하여, 오일로서 알코올 **80** 을 얻었다.

15.33 g, 81%. MS, *m/z* (상대 강도): 235 [M+H, 100%].

4-요오도메틸-1-(4-메톡시-벤질)-피롤리딘-2-온 81

PhMe 중의 알코올 **80** (12.9 g, 0.055 mol)에 트리페닐포스핀 (20 g, 0.077 mol), 이미다졸 (10.8 g, 0.16 mol) 및 요오드 (19 g, 0.075 mol)를 첨가했다. 현탁액을 실온에서 5시간 동안 교반했다. 티오황산 나트륨 포화 수용액을 첨가하고, 두 층을 분리했다. 수성상을 에테르로 추출하고, 합한 유기상을 염수로 세척하여 건조 ($MgSO_4$)시키고 농축했다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (6:1부터 4:1까지의 톨루엔/아세톤)하여, 오일로서 요오드화물 **81** 을 얻었다.

11.9g, 63%. MS, *m/z* (상대 강도): 346 [M+H, 100%].

4-(2,4-디메틸-펜틸)-1-(4-메톡시-벤질)-피롤리딘-2-온 82

1-벤질-4-(2-메틸-펜틸)-피롤리딘-2-온 **76** 의 제조와 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 4-(2,4-디메틸-펜틸)-1-(4-메톡시-벤질)-피롤리딘-2-온을 얻었다. 1.22 g, 29%.

MS, *m/z* (상대 강도): 304 [M+H, 100%].

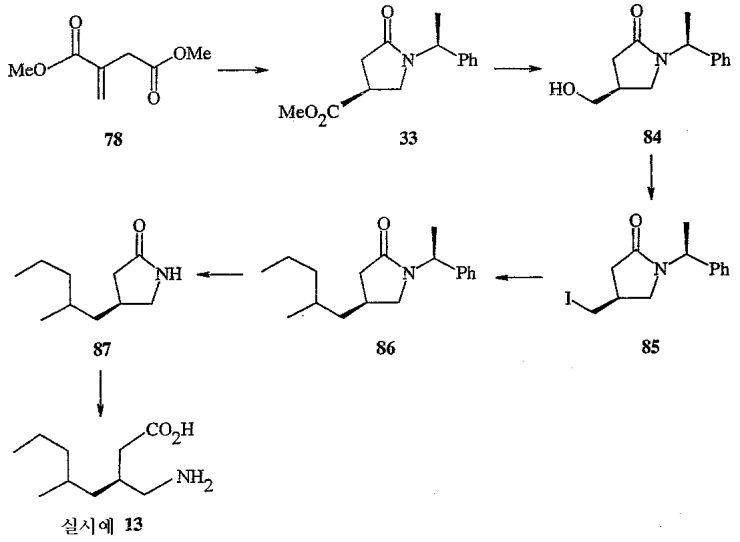
4-(2,4-디메틸-펜틸)-피롤리딘-2-온 83

0°C에서 MeCN (20 mL) 중의 락탐 (1.17 g, 3.86 mmol)에, H_2O (10 mL) 중의 세륨 암모늄 니트레이트 (4.2 g, 7.7 mmol)를 첨가했다. 50분 후 추가 분량의 세륨 암모늄 니트레이트 (2.1 g, 3.86 mmol)를 첨가하여, 1시간 후 혼합물을 실리카 상에 흡수시키고 플래쉬 크로마토그래피하여, 오일을 얻었다. MS, *m/z* (상대 강도): 183 [M+H, 100%].

3-아미노메틸-5,7-디메틸-옥탄산 (실시예 12)

3-아미노메틸-5-메틸옥탄산 (실시예 3)의 제조와 유사한 방법을 사용하여, 고체로서 아미노산을 얻었다. MS, *m/z* (상대 강도): 202 [M+H, 100%].

실시예 13: (S)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산의 합성



실시예 13

(S)-4-히드록시메틸-1-((S)-1-페닐-에틸)-피롤리딘-2-온 84

EtOH (600 mL) 중의 에스테르 **33** (49 g, 0.198 mol)에 소듐 보로히드라이드 (22 g, 0.595 mol)를 첨가했다. 7시간 후 1 M의 시트르산을 조심스럽게 첨가하고, 발포가 멈춘 후 물을 첨가하여 반응물을 완전히 켄칭했다. 에탄올을 감압하에서 제거하고 에틸 아세테이트를 첨가했다. 결과물인 두 층을 분리하고 수성상을 EtOAc로 추출하여, 합한 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축하여, 중질유를 얻었다. MS, *m/z* (상대 강도): [M+H, 100%].

(S)-4-요오도메틸-1-((S)-1-페닐-에틸)-피롤리딘-2-온 85

화합물 **80** 의 요오드화와 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 요오드화물 **85** 를 얻었다. 35.2 g, 56%.

$C_{13}H_{16}I_1N_1O_1$ 에 대한 분석 계산치 : C, 47.43; H, 4.90; N, 4.25.

실측치 : C, 47.41; H, 4.83; N, 4.17.

4-(2-메틸-펜틸)-1-((S)-1-페닐-에틸)-피롤리딘-2-온 86

1-벤질-4-(2-메틸-펜틸)-피롤리딘-2-온 **76** 의 제조와 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 2.71 g, 81.0%의 **86** 을 얻었다.

MS, *m/z* (상대 강도) : 274 [M+1H, 100%], 315 [M+H+CH_3CN, 65%].

(S)-4-(2-메틸-펜틸)-피롤리딘-2-온 87

4-(2-메틸-펜틸)-피롤리딘2-온 **77** 의 제조와 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 1.14 g, 72.8%의 **87** 을 얻었다.

MS, *m/z* (상대 강도) : 170 [M+1H, 10%], 211 [M+1H+CH_3CN, 90%].

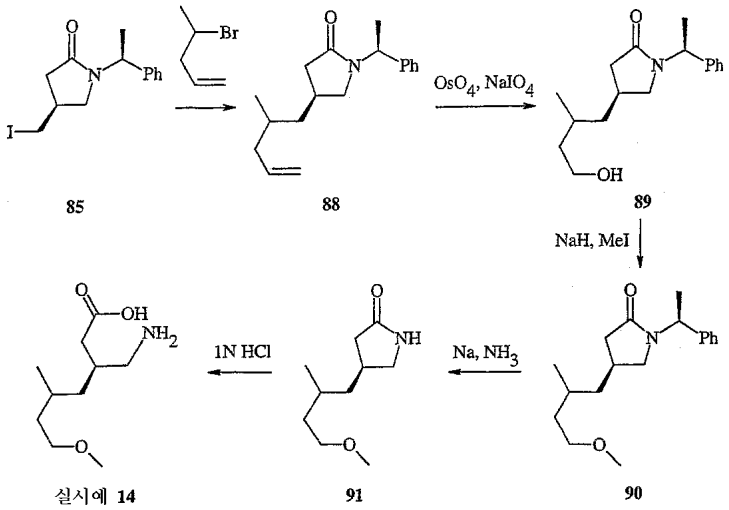
실시예 13: (S)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산

3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산 (실시예 11)의 제조와 유사한 방법을 사용하여, 0.88 g, 74.3%의 아미노산 (실시예 5)을 얻었다.

^1H NMR (CD_3OD) δ 2.95 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.05 (brm, 1H), 1.50 (brm, 1H), 1.30 (m, 4H), 1.10 (m, 2H), 0.90 (m, 6H).

MS, *m/z* (상대 강도): 188 [M+1H, 100%], 186 [M-1H, 100%], 229 [M+1H+CH_3CN, 30%].

실시예 14: (S)-3-아미노메틸-7-메톡시-5-메틸-헵탄산의 합성



(S)-4-(2-메틸-펜트-4-에닐)-1-((S)-1-페닐-에틸)-피롤리딘-2-온 88

1-벤질-4-(2-메틸-펜틸)-피롤리딘-2-온 **76** 의 제조와 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 첨가생성물 **88** 을 얻었다. 6 g, 74%. MS, *m/z* (상대 강도): 272 [M+H, 100%].

(S)-4-(4-히드록시-2-메틸-부틸)-1-((S)-1-페닐-에틸)-피롤리딘-2-온 89

OsO_4 (t-BuOH 중의 4 중량% 용액 2 mL)를 THF/H_2O (3:1, 100 mL) 중의 알켄 **88** (5.8 g, 0.021 mol)에 첨가했다. 1시간 후, 과요오드산 나트륨 (11.4 g, 0.053 mol)을 첨가했다. 2시간 후, 현탁액을 여과하고 고체를 디클로로메탄으로 세척했다. 여과액을 농축하고 잔류물을 톨루엔으로 공비했다. 잔류물을 에탄올에 용해하고, 소듐 보로히드라이드 (2.5 g)를 첨가했다. 현탁액을 실온에서 밤새 교반했다. 1 N의 시트르산을 첨가하고, 혼합물을 에테르로 희석했다. 결과물인 두 층을 분리하고 수성상을 에테르로 추출하여, 합한 유기물을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축했다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피하여 (1:1 헥산/EtOAc) 오일을 얻었다. 4.2 g, 73%. MS, *m/z* (상대 강도): 276 [M+H, 100%].

(S)-4-(4-메톡시-2-메틸-부틸)-1-((S)-1-페닐-에틸)-피롤리딘-2-온 90

실온에서 DMSO (60 mL) 중의 알코올 **89** (2 g, 7.66 mmol)에, NaH (368 mg, 오일 중의 60%)를 첨가했다. 30분 후 메틸 요오다이드 (1.08 g, 7.66 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하여 반응물을 물 (500 mL)로 희석했다. 용액을 에테르로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시켜 ($MgSO_4$) 농축했다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피하여 (90%부터 50%까지 헥산/아세톤), 오일로서 생성물 **90** 을 얻었다 (1.1 g, 52%). MS *m/z* 290 (M+H, 100%).

(S)-4-(4-메톡시-2-메틸-부틸)-피롤리딘-2-온 91

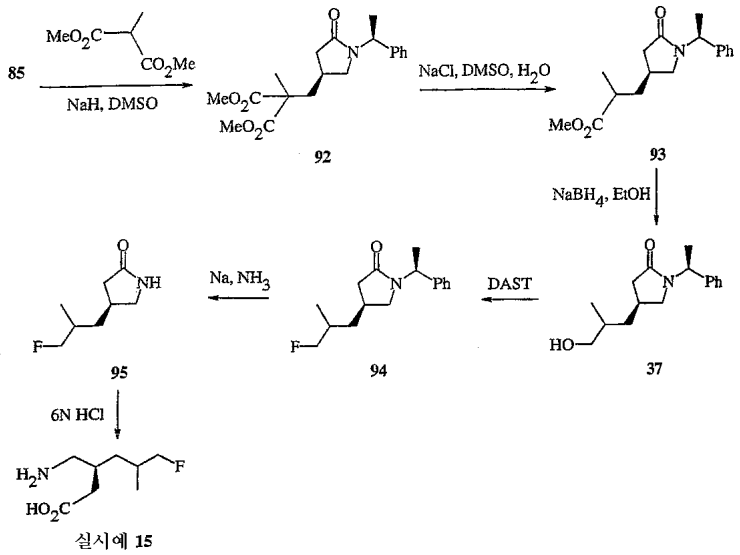
4-(2-메틸-펜틸)-피롤리딘-2-온 **77** 의 합성과 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 락탐 **91** 을 얻었다.
MS *m/z* 186 (M+H, 100%).

실시예 14: (S)-3-아미노메틸-7-메톡시-5-메틸-헵탄산

실시예 3의 합성과 유사한 방법에 따랐다. 이온교환 크로마토그래피로부터 단리한 결과 아미노산을 메탄올/에틸 아세테이트로부터 재결정화하여, 백색 고체로서 실시예 6을 얻었다.

MS *m/z* 204 (M+H, 100%). $C_{10}H_{21}N_1O_3$에 대한 분석 계산치: C, 59.09; H, 10.41; N, 6.89. 실측치:C, 58.71; H, 10.21; N, 6.67.

실시예 15: (S)-3-아미노메틸-6-플루오로-5-메틸-헥산산의 합성



실시예 15

2-메틸-2-[(S)-5-옥소-1-((S)-1-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일메틸]-말론산 디메틸 에스테르 92

실온에서 DMSO (7 mL) 중의 디메틸 메틸말로네이트 (1.06 g, 7.29 mmol)에, NaH (오일 중의 60% 분산액 291 mg)를 첨가했다. 발포가 멈춘 후, DMSO (5 mL) 중의 락탐 **85** (2 g, 7.29 mol)를 첨가했다. 1시간 후, 물을 첨가하고 수용액을 에테르로 추출했다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축했다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (1:1 헥산/아세톤)하여, 오일로서 생성물을 얻었다 (1.7 g, 81%). MS *m/z* 348 (M+H, 100%).

2-메틸-3-[(S)-5-옥소-1-((S)-1-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-프로피온산 메틸 에스테르 93

에스테르 **92** (483 mg, 1.4 mmol), NaCl (104 mg, 1.8 mmol), 물 (105 μL) 및 DMSO (5 mL)를 2시간 동안 가열 환류했다. 용액을 실온으로 냉각하여 물을 첨가하고, 수용액을 에테르로 추출했다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축했다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (80%부터 66%까지의 헥산/아세톤)하여, 오일로서 생성물을 얻었다 (160 mg, 40%). MS *m/z* 290 (M+H, 100%).

(S)-4-(3-히드록시-2-메틸-프로필)-1-((S)-1-페닐-에틸)-피롤리딘-2-온 37

EtOH (100 mL) 중의 에스테르 **93** (4.82 g, 0.017 mol)에 $NaBH_4$ (3.7 g, 0.10 mol)를 첨가하고, 혼합물을 2.5시간 동안 가열 환류했다. 용액을 0°C로 냉각하고, 1 M의 시트르산을 조심스럽게 첨가한 다음 물을 첨가했다. 용액을 절반 부피로 농축하고 에테르로 추출했다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축했다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피하여 (1:1 헥산/아세톤), 오일로서 생성물을 얻었다 (2.6 g, 59%). MS *m/z* 262 (M+H, 100%).

(S)-4-(3-플루오로-2-메틸-프로필)-1-((S)-1-페닐-에틸)-피롤리딘-2-온 94

-78°C에서 CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 DAST (1 g, 6.2 mmol)에, CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 알코올 **37** 을 첨가했다. -78°C에서 1시간 후, 용액을 실온으로 가온했다. 7시간 후 용액을 중탄산나트륨 포화 수용액으로 조심스럽게 켄칭하고, 두 층을 분리했다. 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축했다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피하여 (90%부터 66%까지의 헥산/아세톤), 오일로서 생성물을 얻었다 (600 mg, 37%). MS *m/z* 264 (M+H, 100%).

(S)-4-(3-플루오로-2-메틸-프로필)-피롤리딘-2-온 95

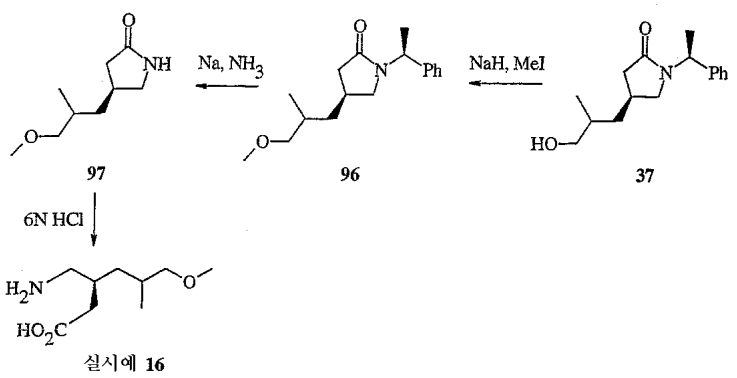
4-(2-메틸-펜틸)-피롤리딘-2-온 **77** 의 제조와 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 락탐을 얻었다 (242 mg, 68%). MS *m/z* 159 (M, 100%).

실시예 15 (S)-3-아미노메틸-6-플루오로-5-메틸-헥산산

실시예 11의 합성과 유사한 방법에 따랐다. 이온교환 크로마토그래피로 단리한 결과 아미노산을 메탄올/에틸 아세테이트로부터 재결정화하여, 백색 고체로서 실시예 15를 얻었다.

MS *m/z* 177 (M, 100%). $C_8H_{16}F_1N_1O_2$ 에 대한 분석 계산치:0.02 H_2O: C, 54.11; H, 9.10; N, 7.89. 실측치: C, 53.75; H, 9.24; N, 7.72.

실시예 16: (S)-3-아미노메틸-6-메톡시-5-메틸-헥산산의 합성



실시예 **16**

(S)-4-(3-메톡시-2-메틸-프로필)-1-((S)-1-페닐-에틸)-피롤리딘-2-온 96

(S)-4-(4-메톡시-2-메틸-부틸)-1-((S)-1-페닐-에틸)-피롤리딘-2-온 **90** 의 합 성과 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 에테르 **96** 을 얻었다 (90 mg, 37%). MS *m/z* 276 (M+H, 100%).

(S)-4-(3-메톡시-2-메틸-프로필)-피롤리딘-2-온 97

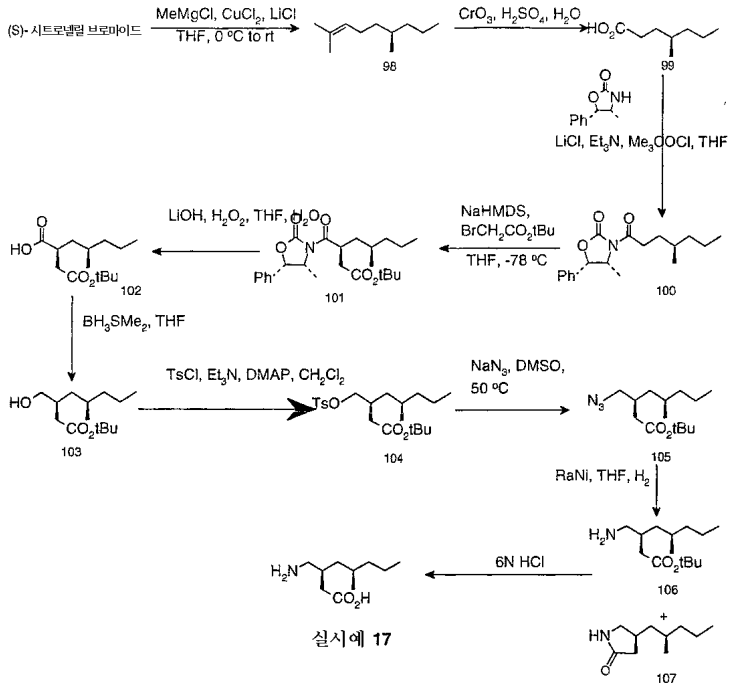
4-(2-메틸-펜틸)-피롤리딘-2-온 **77** 의 합성과 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 **97** 을 얻었다 (760 mg, 93%). MS *m/z* 171 (M+H, 100%).

실시예 16 (S)-3-아미노메틸-6-메톡시-5-메틸-헥산산

실시예 11의 합성과 유사한 방법을 따랐다. 이온교환 크로마토그래피로 단리한 결과 아미노산을 메탄올/에틸 아세테이트로부터 재결정화하여, 백색 고체로서 실시예 16을 얻었다.

MS *m/z* 190 (M+H, 100%). $C_9H_{19}N_1O_3$에 대한 분석 계산치: C, 57.12; H, 10.12; N, 7.40. 실측치: C, 57.04; H, 10.37; N, 7.30. 모액으로부터 침전된 제2 배치 (^{1}H NMR에 의한 1:5 비율의 C5 이성질체). MS *m/z* 190 (M+H, 100%).

실시예 17: (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산 히드로클로라이드의 합성



실시예 17

(R)-2,6-디메틸-논-2-엔 98

0°C에서 THF (800 mL) 중의 (S)-시트로넬릴 브로마이드 (50 g, 0.228 mol)에 LiCl (4.3 g)을 첨가한 다음, $CuCl_2$ (6.8 g)를 첨가했다. 30분 후 염화 메틸마그네슘 (THF 중의 3 M 용액 152 mL, 알드리치)을 첨가하고, 용액을 실온으로 가온했다. 10시간 후 용액을 0°C로 냉각하고, 염화암모늄 포화 수용액을 조심스럽게 첨가했다. 결과물인 두 층을 분리하고, 수성상을 에테르로 추출했다. 합한 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축하여, 오일을 얻었다.

^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$) 131.13, 125.28, 39.50, 37.35, 32.35, 25.92, 25.77, 20.31, 19.74, 17.81, 14.60.

(R)-4-메틸-헵탄산 99

아세톤 (433 mL) 중의 알켄 **98** (20 g, 0.13 mol)에 H_2SO_4 (33 mL)/H_2O (146 mL) 중의 CrO_3 (39 g, 0.39 mol)의 용액을 50분에 걸쳐 첨가했다. 6시간 후, H_2SO_4 (22 mL)/H_2O (100 mL) 중의 CrO_3 (26 g, 0.26 mol)의 추가량을 첨가했다. 12시간 후, 용액을 염수로 희석하고 용액을 에테르로 추출했다. 합한 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축했다. 플래쉬 크로마토그래피 (6:1부터 2:1까지의 헥산/EtOAc 구배)하여, 오일로서 생성물 **99** 를 얻었다. MS, *m/z* (상대 강도): 143 [M-H, 100%].

(4R,5S)-4-메틸-3-((R)-4-메틸-헵타노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온 100

0°C에서 THF (500 mL) 중의 산 **99** (19 g, 0.132 mol) 및 트리에틸아민 (49.9 g, 0.494 mol)에, 트리메틸아세틸클로라이드 (20 g, 0.17 mol)를 첨가했다. 1시간 후 LiCl (7.1 g, 0.17 mol)을 첨가하고, 옥사졸리디논 (30 g, 0.17 mol)을 첨가했다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 후 여과액을 여과 제거하여 용액을 감압하에서 농축했다. 플래쉬 크로마토그래피 (7:1의 헥산/EtOAc)하여, 오일로서 생성물 **100** 을 얻었다.

31.5 g; 79%. $[\alpha]_D = 5.5$ ($CHCl_3$ 중의 c 1). MS, *m/z* (상대 강도):
304 [M+H, 100%].

(3S,5R)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-옥탄산 tert-부틸 에스테르 101

-50°C에서 THF (200 mL) 중의 옥사졸리디논 **100** (12.1 g, 0.04 mol)에 NaHMDS (THF 중의 1 M 용액 48 mL)를 첨가했다. 30시간 후, t-부틸브로모아세테이트 (15.6 g, 0.08 mol)를 첨가했다. 용액을 -50°C에서 4시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온했다. 16시간 후, 염화암모늄 포화 수용액을 첨가하고 두 층을 분리했다. 수성상을 에테르로 추출하고, 합한 유기상을 건조시켜 ($MgSO_4$) 농축했다. 플래쉬 크로마토그래피 (9:1의 헥산/EtOAc)하여, 백색 고체로서 생성물 **101** 을 얻었다.

12 g; 72%. $[\alpha]_D$ = 30.2 ($CHCl_3$ 중의 c 1). ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$) 176.47, 171.24, 152.72, 133.63, 128.87, 125.86, 80.85, 78.88, 55.34, 39.98, 38.77, 38.15, 37.58, 30.60, 28.23, 20.38, 20.13, 14.50, 14.28.

(S)-2-((R)-2-메틸-펜틸)-숙신산 4-tert-부틸 에스테르 102

0°C에서 H_2O (73 mL) 및 THF (244 mL) 중의 에스테르 **101** (10.8 g, 0.025 mol)에, 미리 혼합한 LiOH (0.8 M의 용액 51.2 mL) 및 H_2O_2 (30% 용액 14.6 mL)의 용액을 첨가했다. 4시간 후, LiOH (0.8 M의 용액) 12.8 mL 및 H_2O_2 (30% 용액) 3.65 mL를 추가로 첨가했다. 30분 후 소듐 비술파이트 (7 g), 소듐 술파이트 (13 g) 및 물 (60 mL)을 첨가하고, 헥산 (100 mL) 및 에테르 (100 mL)를 첨가했다. 두 층을 분리하고 수성층을 에테르로 추출했다. 합한 유기상을 오일로 농축하고, 이를 헵탄 (300 mL)에 용해했다. 결과 고체를 여과하여 여과액을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축하여 오일을 얻었고 (6 g, 93%), 이를 추가의 정제없이 사용했다. MS, *m/z* (상대 강도): 257 [M+H, 100%].

(3S,5R)-3-히드록시메틸-5-메틸-옥탄산 tert-부틸 에스테르 103

0°C에서 THF (100 mL) 중의 산 **102** (3.68 g, 0.014 mol)에 $BH_3 \cdot Me_2$ (THF 중의 2 M 용액 36 mL, 알드리치)를 첨가하면서 용액을 실온으로 가온했다. 15시간 후, 얼음을 용액에 **조심스럽게** 첨가하고 (발포를 조절하기 위해) 염수를 첨가했다. 용액을 에테르로 추출하고, 합한 유기상을 건조시켜 ($MgSO_4$) 감압하에서 농축했다. 플래쉬 크로마토그래피 (4:1의 헥산/EtOAc)하여, 오일로서 알코올 **103** 을 얻었다 (2.0 g, 59%).

^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$) 173.56, 80.85, 65.91, 39.74, 39.20, 38.90, 35.65, 29.99, 28.31, 20.18, 19.99, 14.56.

(3S,5R)-5-메틸-3-(톨루엔-4-술포닐옥시메틸)-옥탄산 tert-부틸 에스테르 104

실온에서 CH_2Cl_2 (40 mL) 중의 알코올 **103** (1.98 g, 8.1 mmol)에 트리에틸아민 (2.4 g, 0.024 mol), DMAP (20 mg) 및 토실 클로라이드 (2.3 g, 0.012 mol)를 첨가했다. 14시간 후, 1 N의 HCl을 첨가하고 두 층을 분리했다. 수성상을 에테르로 추출하고, 합한 유기상을 건조시켜 ($MgSO_4$) 농축했다. 플래쉬 크로마토그래피 (95%의 헥산/EtOAc)하여, 오일로서 토실레이트 **104** 를 얻었다 (2.94 g, 91%).

^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$) 171.60, 144.92, 133.07, 130.02, 128.12, 80.80, 72.15, 39.73, 38.09, 37.89, 32.67, 29.71, 28.22, 21.83, 20.10, 19.54, 14.49.

(3S,5R)-3-아지도메틸-5-메틸-옥탄산 tert-부틸 에스테르 105

토실레이트 **104** (2.92 g, 7.3 mmol) 및 아지드화 나트륨 (1.43 g, 0.02 mol) 을, DMSO (30 mL) 중에서 ~50°C로 가온했다. 2시간 후, 용액을 실온으로 냉각하고 물로 희석했다. 용액을 에테르로 추출하여 합한 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축하여, 1.54 g, 79%의 오일을 얻었다. 플래쉬 크로마토그래피 (95%의 헥산/EtOAc)로 추가로 정제하여 오일을 얻었다.

$[\alpha]_D$ = -8.3 ($CHCl_3$ 중의 c 1). ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$) 172.01, 80.73, 54.89, 39.73, 39.46, 39.00, 33.40, 29.85, 28.30, 20.15, 19.82, 14.52.

(S)-4-((R)-2-메틸-펜틸)-피롤리딘-2-온 107 및 (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산 tert-부틸 에스테르 106

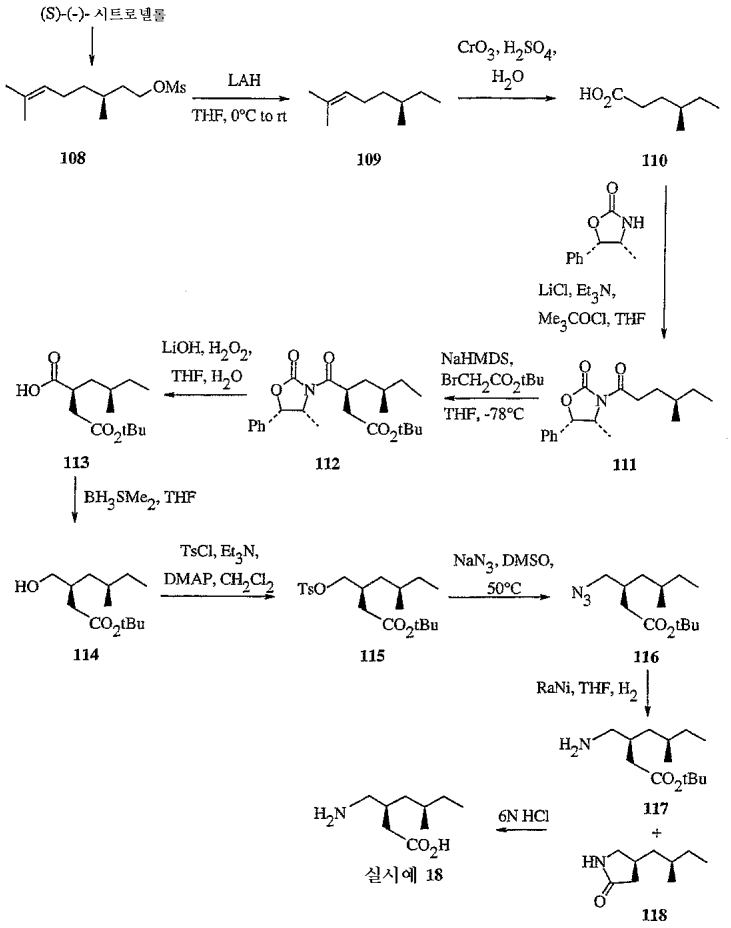
아지드 **105** 를 5% Pd/C로 처리하고, 수소 분위기하에서 20시간 동안 진탕하면서 5% Pd/C 200 mg을 추가로 첨가했다. 6시간 후, 여과액을 농축하여 오일을 얻었고, ^1H NMR 결과 1차 아민 **106** 및 락탐 **107** 의 혼합물 (1.75 g)인 것으로 나타났으며, 이를 추가의 정제없이 사용했다.

실시예 17 (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산 히드로클로라이드

아민 **106** 및 락탐 **107** 의 혼합물 (1.74 g)을 3 N의 HCl (40 mL)로 처리하고, 용액을 50°C로 4시간 동안 가온한 다음 실온으로 냉각했다. 12시간 후, 용액을 농축하고 잔류물을 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여, 백색 고체로서 605 mg의 아미노산을 얻었다.

MS, *m/z* (상대 강도): 188 [M+H, 100%]. $C_{10}H_{21}N_1O_2 : H_1Cl_1$에 대한 분석계산치 C, 53.68; H, 9.91; N, 6.26. 실측치: C, 53.83; H, 10.12; N, 6.07.

실시예 18: (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-헵탄산의 합성



메탄술폰산 (S)-3,7-디메틸-옥트-6-에닐 에스테르 108

0°C에서 CH_2Cl_2 (800 mL) 중의 S-(-)-시트로넬롤 (42.8 g, 0.274 mol) 및 트리에틸아민 (91 mL, 0.657 mol)에, CH_2Cl_2 (200 mL) 중의 메탄술포닐 클로라이드 (26 mL, 0.329 mol)를 첨가했다. 0°C에서 2시간 후, 용액을 1 N의 HCl로 세척한 다음 염수로 세척했다. 유기상은 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축하여 오일을 얻었고 (60.5 g, 94%), 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) 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-디메틸-옥트-2-엔 109

0°C에서 THF (1 L) 중의 알켄 **108** (60 g, 0.256 mol)에, 수소화 리튬 알루미늄 (3.8 g, 0.128 mol)을 첨가했다. 7시간 후 3.8 g의 수소화 리튬 알루미늄을 추가로 첨가하고, 용액을 실온으로 가온했다. 18시간 후 3.8 g의 수소화 리튬 알루미늄을 추가로 첨가했다. 추가로 21시간 후, 반응물을 1 N의 시트르산으로 조심스럽게 켄칭하고, 용액을 염수로 추가로 희석했다. 결과 이상 (two phase)을 분리하여, 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축하여 오일을 얻었고, 이를 추가의 정제없이 사용했다. MS, *m/z* (상대 강도): 139 [M-H, 100%].

(R)-4-메틸-헥산산 110

(R)-4-메틸-헵탄산 **99** 의 합성과 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 산을 얻었다 (9.3 g, 56%).
MS, *m/z* (상대 강도) : 129 [M-H, 100%].

(4R,5S)-4-메틸-3-((R)-4-메틸-헥사노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온 111

(4R,5S)-4-메틸-3-((R)-4-메틸-헵타노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온 **100** 의 합성과 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 옥사졸리디논 **111** 을 얻었다 (35.7 g, 95%). MS, *m/z* (상대 강도): 290 [M+H, 100%].

(3S,5R)-5-메틸-3-[1-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-일)-메타노일]- 헵탄산 tert-부틸 에스테르 112

(3S,5R)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-옥탄산 tert-부틸 에스테르 **101** 의 제조와 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 **112** 을 얻었다 (7.48 g; 31 %).

(S)-2-((R)-2-메틸-부틸)-숙신산 4-tert-부틸 에스테르 113

0°C에서 H_2O (53 mL) 및 THF (176 mL) 중의 에스테르 **112** (7.26 g, 0.018 mol)에 미리 혼합한 LiOH (0.8 M의 용액, 37 mL) 및 H_2O_2 (30%의 용액, 10.57 mL)의 용액을 첨가하고, 용액을 실온으로 가온했다. 2시간 후 소듐 비술파이트 (7 g), 소듐 술파이트 (13 g) 및 물 (60 mL)을 첨가하고, 두 층을 분리하여 수성층을 에테르로 추출했다. 합한 유기상을 오일로 농축하여 헵탄 (200 mL)에 용해시켰다. 결과 고체를 여과 제거하여 여과액을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축하여 오일을 얻었고 (4.4 g), 이를 추가의 정제없이 사용했다.

(3S,5R)-3-히드록시메틸-5-메틸-헵탄산 tert-부틸 에스테르 114

(3S,5R)-3-히드록시메틸-5-메틸-옥탄산 tert-부틸 에스테르 **103** 의 제조와 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 알코올 **114** 를 얻었다 (2.68 g, 69%). MS, *m/z* (상대 강도): 216 [89%], 174 [M-$(CH_3)_3C$, 100%].

(3S,5R)-5-메틸-3-(톨루엔-4-술포닐옥시메틸)-헵탄산 tert-부틸 에스테르 115

0°C에서 CH_2Cl_2 (140 mL) 중의 **114** 알코올 (2.53 g, 0.011 mmol)에 피리딘 (2.6 g, 0.033 mol), DMAP (100 mg) 및 토실 클로라이드 (3.15 g, 0.016 mol)를 첨 가하고, 용액을 실온으로 3.5시간 동안 가온하여 DMAP 및 TsCl (3.15 g)를 더 첨가했다. 14시간 후, 1 N의 HCl을 첨가하고 두 층을 분리했다. 유기상을 염수로 세척한 다음, 또는 건조시켜 ($MgSO_4$) 농축했다. 플래쉬 크로마토그래피 (95%부터 86%까지의 헥산/EtOAc)하여, 오일로서 토실레이트 **1**

^{13}C NMR

(100 MHz; $CDCl_3$) 130.03, 128.12, 72.18, 37.89, 37.71, 32.67, 31.49, 29.88,

15 를 얻었다 (1.53 g, 36%). 28.22, 21.83, 19.07, 11.37.

(3S,5R)-3-아지도메틸-5-메틸-헵탄산 tert-부틸 에스테르 116

(3S,5R)-3-아지도메틸-5-메틸-옥탄산 tert-부틸 에스테르 **105** 의 제조와 유사한 방법을 사용하여 오일 0.956 g, 97%를 얻었다. MS, *m/z* (상대 강도): 228 [M-N_2, 80%].

(S)-4-((R)-2-메틸-부틸)-피롤리딘-2-온 118 및 (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-헵탄산 tert-부틸 에스테르 117

아지드 **116** (689 mg)을 THF (20 mL) 중의 20% Pd/C (90 mg)로 처리하고, 수소 분위기하에서 36시간 동안 진탕했다. 촉매를 여과 제거하였고, 결과 오일을 추가의 정제없이 사용했다.

실시예 18 (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-헵탄산

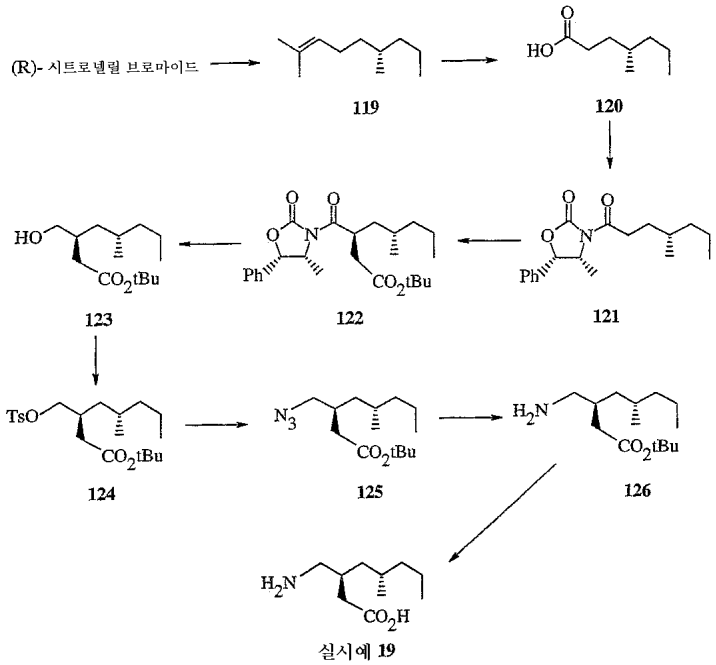
아민 **117** 및 락탐 **118** 의 혼합물을 6 N의 HCl로 처리하고, 용액을 50°C로 17시간 동안 가온한 다음 실온으로 냉각하여 농축했다. 결과 오일을 5%의 수산화암모늄으로 이온교환 크로마토그래피 (도웩스, 강산성 수지)하여 크림색 고체를 얻었고, 이를 메탄올/에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메 틸-헵탄산, 실시예 10 을 얻었다.

MS, *m/z* (상대 강도): 174

[M+H, 100%]. $C_{19}H_{19}N_1O_2$에 대한 분석 계산치. C, 62.39; H, 11.05; N, 8.08.

실측치: C, 62.23; H, 11.33; N, 7.89.

실시예 19: (3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산의 합성



(S)-2,6-디메틸-논-2-엔 119

$CuCl_2$ (5.36 g, 39.7 mmol) 및 LiCl (3.36 g, 80.0 mmol)을 건조 THF (40 mL) 중에서 15분 동안 함께 교반했다. 결과 용액을 질소 분위기하 0°C에서 THF (168 mL) 중의 3.0 M 염화 메틸마그네슘에 첨가하고, 그 온도에서 15분 동안 교반했다. 반응 현탁액에 THF (100 mL) 중의 (R)-(-)-시트로넬릴 브로마이드 (55.16 g, 251.8 mmol)를 천천히 첨가하고, 0°C에서 2.5시간 동안 교반했다. 이를 실온으 로 가온하여 추가로 1시간 동안 교반을 지속했다. 혼합물을 0°C로 냉각하고, 염화암모늄 포화 용액으로 켄칭했다. 그 다음, 현탁액을 에테르로 추출하여 물로 세척하고, $MgSO_4$ 용액 상에서 건조시켰다. 용액을 감압하에서 농축하여, 오일로서 36.3 g, 94%의 (S)-2,6-디메틸-논-2-엔을 얻었다.

MS, *m/z* (상대 강도): 153 [M-1H, 100%], 194 [M-1H+CH_3CN, 45%].

(S)-4-메틸-헵탄산 120

0°C에서 아세톤 (1 L) 중의 (S)-2,6-디메틸-논-2-엔 **119** (39.0 g, 253.2 mmol)에 존스 (Jones) 시약 (2.7 M, 600 mL)을 1.5시간에 걸쳐 적가하고, 실온에서 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 Na_2SO_4 포화 용액에 붓고, 에테르로 추출했다. 이를 염수로 세척하여 진공하에서 농축했다. 오일성 잔류물을 메탄올 (70 mL) 및 1 M의 NaOH (700 mL)에 용해한 다음, 30분 동안 교반했다. 수용액을 CH_2Cl_2로 세척하고, 10%의 HCl로 산성화하여 CH_2Cl_2로 추출했다. 용액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 건조 상태로 농축하여, 오일로서 24.22 g, 66%의 (S)-4-메틸-헵탄산을 얻었다. MS, *m/z* (상대 강도): 143 [M-1H, 100%].

(4R,5S)-4-메틸-3-((S)-4-메틸-헵타노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온 121

(4R,5S)-4-메틸-3-((R)-4-메틸-헵타노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온 **100** 의 제조와 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 6.2 g, 80.0%의 (4R,5S)-4-메틸-3-((S)-4-메틸-헵타노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온 **121** 을 얻었다.

MS, *m/z* (상대 강도): 304 [M+1H, 90%], 355 [M+1H+CH_3CN, 60%].

(3S,5S)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-옥탄산 tert-부틸 에스테르 122

헥산 중의 1.6 M n-BuLi (18.0 mL, 30.1 mmol)을 첨가 동안 온도를 0°C미만으로 유지하면서 질소하 -5°C에서, 건조 THF (50 mL) 중의 디이소프로필아민 (4.6 mL, 32.6 mmol)의 용액에 적가했다. 혼합물을 -5°C에서 20분 동안 교반한 다음 -78°C로 냉각했다. 건조 THF (12 mL) 중의 **121** (7.6 g, 25.1 mmol)을 LDA 용액에 첨가하고, -78°C에서 30분 동안 교반했다. t-부틸브로모 아세테이트 (4.8 mL, 32.6 mmol)를 반응물에 첨가하고, -78°C에서 2시간 동안 교반을 지속했다. 이를 실온으로 가온하여, 추가로 18시간 동안 교반했다. 반응물을 NaH_2PO_4 포화 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하여 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용액을 농축시켜 고체를 얻었고, 이를 뜨거운 헥산에 용해했다. 헥산 용액을 실온으로 냉각하고, 얼음조에서 더 냉각시켰다. 결과 침전물을 수집하고 공기 건조시켜, 가벼운 백색 고체로서 **122** 를 얻었다. 4.3 g; 41%.

MS, *m/z* (상대 강도): 362 [M-$C(CH_3)_3$+1H, 100%], 418 [M+1H, 20%].

(S)-2-((S)-2-메틸-펜틸)-숙신산 4-tert-부틸 에스테르 및 (3S,5S)-3-히드록시메틸-5-메틸-옥탄산 tert-부틸 에스테르 123

0°C에서 THF (203.0 mL) 및 물 (61.0 mL)의 혼합물 중의 에스테르 **122** 에, 30% H_2O_2 (12.2 mL) 및 LiOH (0.8 M, 42.7 mL)의 미리 혼합한 용액을 첨가했다. 결과 용액을 0°C에서 4시간 동안 교반했다. 반응물에 소듐 비술파이트 (7 g), 소듐 술파이트 (13 g) 및 물 (60 mL)을 첨가했다. 그 다음, 에테르/헥산의 1:1 혼합물 (200 mL)을 첨가하고 유기상을 분리했다. 수성상을 에테르로 추출하고, 합한 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 진공하에서 농축했다. 잔류물을 헵탄에 용해하고 5분 동안 교반했다. 결과 침전물을 여과하고 여과액을 건조 상태로 농축하여, 오일을 얻었다.

(3S,5S)-3-히드록시메틸-5-메틸-옥탄산 tert-부틸 에스테르 123

(3S,5R)-3-히드록시메틸-5-메틸-옥탄산 tert-부틸 에스테르 **103** 의 제조와 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 **123** 을 얻었다. 4.0 g; 76.0%.

MS, *m/z* (상대 강도): 230 [M-$C(CH_3)_3$+1H+CH_3CN, 100%], 189 [M-$C(CH_3)_3$+1H, 70%].

(3S,5S)-5-메틸-3-(톨루엔-4-술포닐옥시메틸)-옥탄산 tert-부틸 에스테르 124

(3S,5R)-5-메틸-3-(톨루엔-4-술포닐옥시메틸)-옥탄산 tert-부틸 에스테르 **104** 의 제조와 유사한 방법을 사용하여, 6.9 g의 **124** 를 얻었다.

MS, *m/z* (상대 강도): 343 [M-$C(CH_3)_3$ +1H, 70%], 384 [M-$C(CH_3)_3$+1H+CH_3CN, 100%].

(3S,5S)-3-아지도메틸-5-메틸-헵탄산 tert-부틸 에스테르 125

(3S,5R)-3-아지도메틸-5-메틸-옥탄산 tert-부틸 에스테르 **105** 의 제조와 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 2.9 g, 66%의 **125** 를 얻었다.

MS, *m/z* (상대 강도): 212 [M-$C(CH_3)_3$ -1H, 45%].

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산 tert-부틸 에스테르 126

메탄올 (50.0 mL) 중의 **125** (2.8 g, 10.4 mmol) 및 10% Pd/C (1.0 g)의 혼합물을 41 PSI에서 96시간 동안 수소화했다. 용액을 여과하여 1.7 g의 조물질 **126** 을 얻었고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에 사용했다.

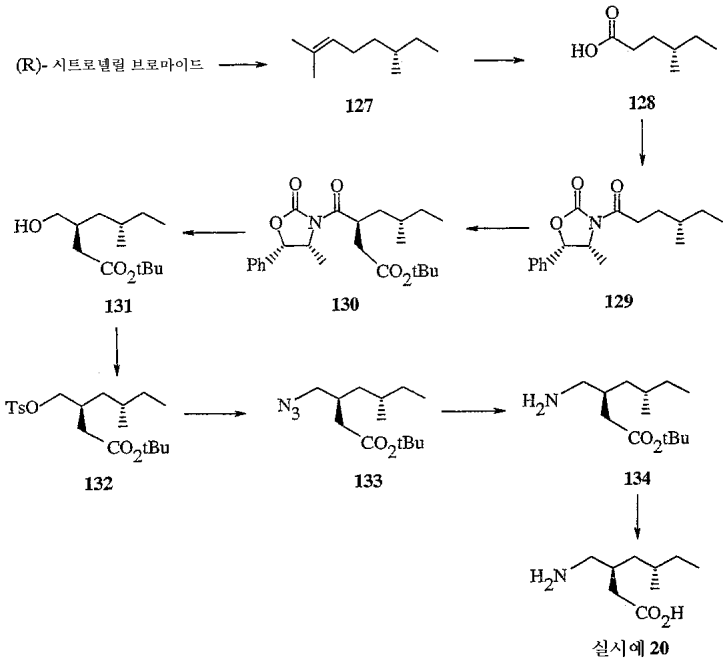
MS, *m/z* (상대 강도): 244 [M +1H, 100%], 285 [M+1H+CH_3CN, 25%].

실시예 19 (3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산

실시예 18 (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-헵탄산의 제조와 유사한 방법을 사용하여, 실시예 19를 얻었다. 380 mg; 29.0%.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.90 (dd, J = 3.9, 8.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 3.2, 12.51 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.30 (m, 3H), 1.10 (m, 2H), 0.85 (m, 6H);
MS, *m/z* (상대 강도): 187 [M+1H, 100%], 211 [M+1H+CH_3CN, 30%].

실시예 20: (3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-헵탄산의 합성



(S)-2,6-디메틸-옥트-2-엔 127

(R)-(-)-시트로넬릴 브로마이드 (49.1 g, 224.2 mmol)를 THF 중의 1.0 M LAH의 용액 (336 mL, 336 mmol)에 0 °C에서 45분에 걸쳐 적가했다. 0°C에서 추가로 4시간 동안 교반을 지속했다. 반응물을 염화암모늄 포화 용액으로 천천히 켄칭한 다음, 에테르 (100 mL)를 첨가했다. 결과 백색 슬러리를 여과하고, 여과액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용액을 감압하에서 농축하여, 오일로서 26.2 g, 83%의 **127** 을 얻었다.
MS, *m/z* (상대 강도): 180 [M-1H+CH_3CN, 100%], 139 [M-1H, 90%].

(S)-4-메틸-헥산산 128

화합물 **120** 을 제조하는데 사용한 것과 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 15.9 g의 **128** 을 얻었다.
MS, *m/z* (상대 강도): 129 [M-1H, 100%], 170 [M-1H+CH_3CN, 70%].

(4R,5S)-4-메틸-3-((S)-4-메틸-헥사노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온 129

(4R,5S)-4-메틸-3-((S)-4-메틸-헵타노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온 **121** 의 제조에 사용한 것과 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 35.0 g의 조물질 (4R,5S)-4-메틸-3-((S)-4-메틸-헥사노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온 **129** 를 얻었다. 이를 추가의 정제없이 다음 단계에 사용했다.

MS, *m/z* (상대 강도): 290 [M+1H, 100%], 331 [M+1H+CH_3CN, 20%].

(3S,5S)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-헵탄산 tert-부틸 에스테르 130

(3S,5S)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)- 옥탄산 tert-부틸 에스테르 **122** 의 제조에 사용한 것과 유사한 방법을 사용하여, 백색 고체로서 4.60 g, 25.4%의 **130** 을 얻었다.

MS, *m/z* (상대 강도): 348 [M-C(CH_3)3+1H, 100%], 443 [M-1H+CH_3CN, 100%], 402 [M-1H, 55%], 404 [M+1H, 45%].

(3S,5S)-3-히드록시메틸-5-메틸-헵탄산 tert-부틸 에스테르 131

(3S,5S)-3-히드록시메틸-5-메틸-옥탄산 tert-부틸 에스테르 **123** 의 제조에 사용한 것과 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 1.2 g, 52.1%의 **131** 을 얻었다.

MS, *m/z* (상대 강도): 175 [M-C(CH_3)$_3$+1H, 100%], 173 [M-C(CH_3)$_3$-1H, 100%], 216 [M-C(CH_3)$_3$+1H +CH_3CN, 95%].

(3S,5S)-5-메틸-3-(톨루엔-4-술포닐옥시메틸)-헵탄산 tert-부틸 에스테르 132

(3S,5R)-5-메틸-3-(톨루엔-4-술포닐옥시메틸)-옥탄산 tert-부틸 에스테르 **104** 의 제조와 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 2.1 g의 **132** 를 얻었다. 생성물을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용했다.

MS, *m/z* (상대 강도): 329 [M-C(CH_3)$_3$+1H, 85%], 370 [M-C(CH_3)$_3$+1H +CH_3CN, 65%].

(3S,5S)-3-아지도메틸-5-메틸-헵탄산 tert-부틸 에스테르 133

(3S,5R)-3-아지도메틸-5-메틸-옥탄산 tert-부틸 에스테르 **105** 의 제조와 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 0.76 g, 54.0%의 **133** 을 얻었다.

MS, *m/z* (상대 강도): 198 [M-C(CH_3)$_3$-1H, 100%]

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-헵탄산 tert-부틸 에스테르 134

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산 tert-부틸 에스테르 **126** 의 제조에 사용 한 것과 유사한 방법을 사용하여, 오일로서 0.62 g의 **134** 를 얻었다. 생성물을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용했다.

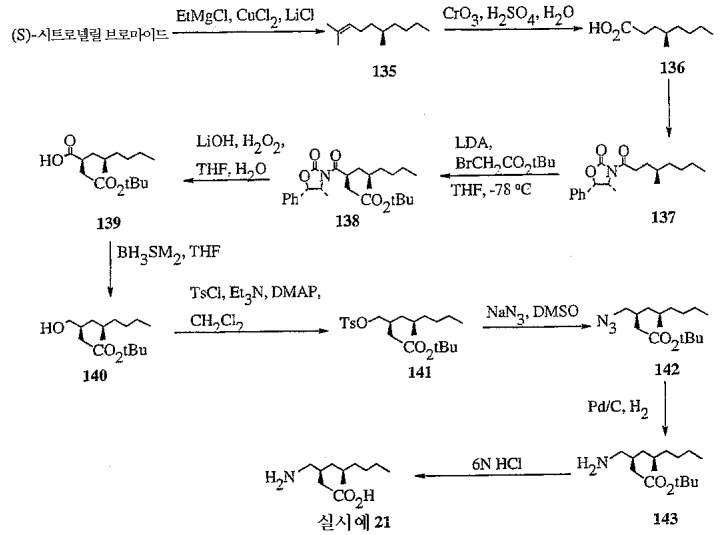
MS, *m/z* (상대 강도): 230 [M+1H, 100%], 271 [M+1H +CH_3CN, 45%].

실시예 20 (3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-헵탄산

실시예 19에 사용한 것과 유사한 방법을 사용하여, 백색 고체로서 (3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-헵탄산 (0.3 g, 65.1%)을 얻었다.

^{1}H NMR (CD_3OD)
δ 2.80-3.00 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.30-1.50 (m, 3H), 1.00-1.20 (m, 2H), 0.9 (m, 6H);
MS, *m/z* (상대 강도): 187 [M+1H, 100%], 211 [M+1H+CH_3CN, 30%].
MS, *m/z* (상대 강도): 174 [M+1H, 100%], 172 [M-1H, 100%], 215 [M+1H +CH_3CN, 20%].

실시예 21: (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-노난산 히드로클로라이드의 합성



(R)-4-메틸-옥탄산 136

염화리튬 (0.39 g, 9.12 mmol) 및 염화구리(I) (0.61 g, 4.56 mmol)를 상온에서 45 mL의 THF 중에서 합하고, 15분 동안 교반한 다음 0°C로 냉각하여, 이 때 에틸 마그네슘 브로마이드 (THF 중의 1 M 용액, 45 mL, 45 mmol)를 첨가했다. (S)-시트로넬릴 브로마이드 (5.0 g, 22.8 mmol)를 적가하고, 용액을 밤새 교반하면서 상온으로 서서히 가온했다. 반응물에 포화 NH_4Cl (aq)을 조심스럽게 첨가하면서 켄칭하고, Et_2O 및 포화 NH_4Cl (aq)과 30분 동안 교반했다. 상을 분리하고 유기상을 건조시켜 ($MgSO_4$) 농축했다. 조생성물을 정제없이 사용했다.

0°C에서 50 mL의 아세톤 중의 알켄 **135** (3.8 g, 22.8 mmol)의 용액에 존스 시약 (H_2SO_4 (aq) 중의 2.7 M, 40 mL, 108 mmol)을 첨가하고, 용액을 밤새 교반하면서 천천히 상온으로 가온했다. 혼합물을 Et_2O와 H_2O 사이에서 분배하고, 상을 분리하여 유기상을 염수로 세척하고, 건조시켜 ($MgSO_4$) 농축했다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (8:1의 헥산:EtOAc), 무색 오일로서 2.14 g (59%)의 산 **136** 을 얻었다:

LRMS:

m/z 156.9 (M+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.33 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.23 (m, 5H), 1.10 (m, 1H), 0.86 (m, 6H).

26.7 g의 CrO_3, 23 mL의 H_2SO_4를 혼합하고 H_2O로 100 mL로 희석하여, 2.7 M의 용액으로서 존스 시약을 제조했다.

(4R,5S)-4-메틸-3-((R)-4-메틸-옥타노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온 137

0°C에서 25 mL의 CH_2Cl_2 중의 산 **136** (2.14 g, 13.5 mmol)에 3 방울의 DMF를 첨가한 다음, 옥살릴 클로라이드 (1.42 mL, 16.2 mmol)를 첨가하여 기체를 강하게 방출시켰다. 용액을 상온으로 직접 가온하고, 30분 동안 교반하여 농축했다. 그 동안, -78°C에서 40 mL의 THF 중의 옥사졸리디논 (2.64 g, 14.9 mmol) 용액에 n-부틸리튬 (헥산 중의 1.6 M 용액, 9.3 mL, 14.9 mmol)을 적가했다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 이 때 10 mL THF 중의 염화산을 적가했다. 반응물을 -78°C에서 30분 동안 교반한 다음, 상온으로 직접 가온하고 포화 NH_4Cl로 켄칭했다. 혼합물을 Et_2O와 포화 NH_4Cl (aq) 사이에서 분배하고, 상을 분리하여 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축하여, 무색 오일로서 3.2 g의 옥사졸리디논 **137** 을 얻었다.

LRMS: *m/z* 318.2 (M+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.34 (m, 5H), 5.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.73 (quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.26 (m, 5H), 1.13 (m, 1H), 0.88 (m, 9H).

조생성물을 정제없이 사용했다.

(3S,5R)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-노난산 tert-부틸 에스테르 138

-78°C에서 30 mL의 THF 중의 디이소프로필아민 (1.8 mL, 12.6 mmol)의 용액에 n-부틸 리튬 (헥산 중의 1.6 M 용액, 7.6 mL, 12.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하여 이 때 10 mL의 THF 중의 옥사졸리디논 **137** (3.2 g, 10.1 mmol) 을 적가했다. 용액을 30분 동안 교반하고, -50°C에서 t-부틸 브로모아세테이트 (1.8 mL, 12.1 mm

ol)를 신속하게 적가하여, 혼합물을 3시간에 걸쳐 10℃로 천천히 가온했다. 혼합물을 Et_2O와 포화 NH_4Cl (aq) 사이에서 분배하고, 상을 분리하여 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축했다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (16:1부터 8:1까지의 헥산:EtOAc)로 정제하여, 무색 결정성 고체로서 2.65 g (61%)의 에스테르 **138** 을 얻었다.

mp = 84-86℃.

$[\alpha]_D^{23}$ +17.1 (c = 1.00, $CHCl_3$); ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.34 (m, 5H), 5.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.73 (퀸트, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 9.8, 16.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 5.1, 16.4 Hz, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.28 (m, 7H), 1.08 (m, 1H), 0.88 (m, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 176.45, 171.22, 152.71, 133.64, 128.86, 125.86, 80.83, 78.87, 55.33, 40.02, 38.21, 37.59, 36.31, 30.86, 29.29, 28.22, 23.14, 20.41, 14.36, 14.26. $C_{25}H_{37}NO_5$에 대한 분석 계산치: C, 69.58; H, 8.64; N, 3.25. 실측치: C, 69.37; H, 8.68; N, 3.05.

(S)-2-((R)-2-메틸-헥실)-숙신산 4-tert-부틸 에스테르 139

0℃에서 20 mL의 THF 중의 에스테르 **138** (2.65 g, 6.14 mmol)의 용액에, 10 mL H_2O 중의 LiOH 일수화물 (1.0 g, 23.8 mmol) 및 과산화수소 (30 중량% 수용액, 5.0 mL)의 미리 냉각한 (0℃) 용액을 첨가했다. 혼합물을 90분 동안 강하게 교반한 다음, 상온으로 가온하고 90분 동안 교반했다. 반응물에 0℃에서 10%의 $NaHSO_3$ (aq) 100 mL를 첨가하여 켄칭한 다음, Et_2O로 추출했다. 상을 분리하여 유기상을 염수로 세척하고, 건조시켜 ($MgSO_4$) 농축했다. 조물질인 산 **139** 를 정제없이 사용했 다.

(3S,5R)-3-히드록시메틸-5-메틸-노난산 tert-부틸 에스테르 140

0℃에서 30 mL의 THF 중의 조물질 산 **139** (6.14 mmol)의 용액에 보란-디메틸 술파이드 착물 (THF 중의 2.0 M 용액, 4.6 mL, 9.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 상온으로 천천히 가온했다. 산이 완전히 소비될 때까지 추가의 $BH_3 \cdot DMS$를 첨가했다 (약 5 mL). MeOH를 첨가하여 반응물을 켄칭한 다음, Et_2O와 포화 $NaHCO_3$ (aq) 사이에서 분배했다. 상을 분리하고, 유기상을 염수로 세척하여 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축하여, 알코올 **140** 을 얻었다.

LRMS: *m/z* 226.1; ^1H NMR ($CDCl_3$): 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).

조생성물을 정제없이 사용했다.

(3S,5R)-5-메틸-3-(톨루엔-4-술포닐옥시메틸)-노난산 tert-부틸 에스테르 141

0℃에서 30 mL의 CH_2Cl_2 중의 알코올 **140** (6.14 mmol)에 DMAP (0.1 g), *p*-톨루엔술포닐 클로라이드 (1.37 g, 7.2 mmol)를 첨가한 다음, 트리에틸아민 (1.8 mL, 13 mmol)을 신속하게 적가했다. 첨가 후 혼합물을 즉시 상온으로 가온하여 밤새 교반했고, 반응 종결까지 진행시키지는 않았다. 혼합물을 Et_2O와 1 N의 HCl (aq) 사이에서 분배하고, 상을 분리하여 유기상을 포화 $NaHCO_3$ (aq)로 세척하고, 건조시 키고 ($MgSO_4$) 농축하여, 토실레이트 **141** 을 얻었다. 생성물을 정제없이 사용했다.

(3S,5R)-3-아지도메틸-5-메틸-노난산 tert-부틸 에스테르 142

(3S,5R)-3-아지도메틸-5-메틸-옥탄산 tert-부틸 에스테르 **105** 의 제조와 유사한 방법에 따라, 무색 오일로서 아지드 **142** 를 얻었다. LRMS: *m/z* 200.1;

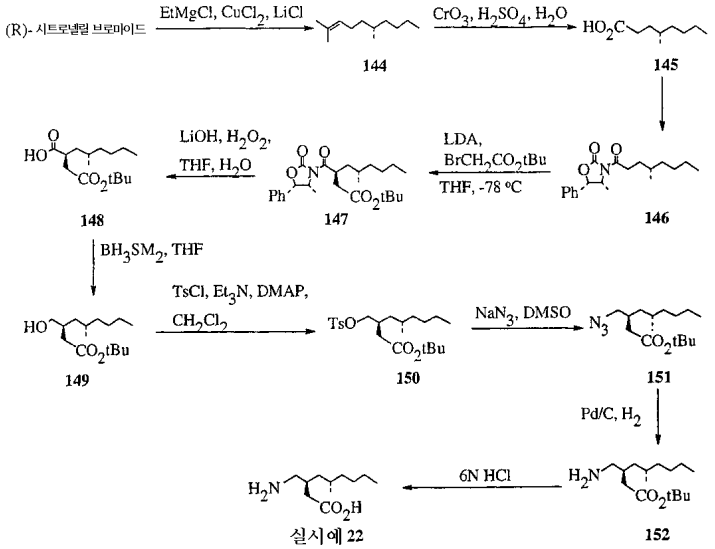
^1H NMR ($CDCl_3$): δ 3.31 (dd, *J* = 12.2, 4.2 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 12.2, 5.9 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.21 (m, 8H), 1.00 (m, 2H), 0.81 (m, 6H).

실시예 21 (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-노난산 히드로클로라이드

아지드 **142** (1.0 g)를 20% Pd/C, EtOH의 존재하에 45 psi의 H_2 에서 15시간 동안 수소화하여 조물질 아미노 에스테르 **143** 을 얻었고, 이를 농축하여 정제없이 사용했다. 아미노 에스테르 **143** 에 6 N의 HCl (aq) 6 mL를 첨가하고, 혼합물을 90분 동안 가열 환류하여, 냉각하고 농축했다. EtOAc:헥산으로부터 재결정화하여, 무색 결정성 고체 (HCl 염)로서 0.38 g (아지드로부터 45%)의 (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-노난산 히드로클로라이드를 얻었고, 82 mg (아지드로부터 10%)을 두번째로 수득했다.

mp = 146-156°C. LRMS: *m/z* 200.1 (M+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 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, 7H0, 0.92 (m, 1H), 0.68 (m, 6H). $C_{11}H_{24}NO_2Cl$에 대한 분석 계산치 : C, 55.57; H, 10.17; N, 5.89. 실측치: C, 55.69; H, 10.10; N, 5.86.

실시예 22: (3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-노난산의 합성



(R)-4-메틸-옥탄산 **136** 에 대해 상기 약술한 방법에 따라, (R)-시트로넬릴 브로마이드로부터 (S)-산 **145** 를 제조했다. 수율은 비슷했고, ^{1} H NMR 스펙트럼은 (R)-산 거울상 이성질체의 스펙트럼과 동일했다. LRMS: *m/z* 158.9 (M+1).

(4R,5S)-4-메틸-3-((R)-4-메틸-옥타노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온 **137** 에 대해 상기 기술한 바와 같이, 산 **145** 로부터 옥사졸리디논 **146** 을 제조했다.

LRMS: *m/z* 290.1 (M-27); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.38 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 5.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.74 (퀸트 , *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).

화합물 **138** 에 대해 상기 기술한 바와 같이, 옥사졸리디논 **146** 으로부터 *t*-부틸 에스테르 **147** 을 제조했다. LRMS: *m/z* 348.1 (M-83).

(3S,5R)-3-히드록시메틸-5-메틸-노난산 tert-부틸 에스테르 **140** 에 대해 상기 기술한 바와 같이, t-부틸 에스테르 **147** 로부터 알코올 **149** 를 제조했다.

LRMS: *m/z* 156.9 (M-100); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3.60 (dd, *J* = 11.0, 4.6 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 11.0, 6.8 Hz, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.17-1.38 (m, 7H), 1.11 (m, 1H), 0.84 (m, 6H).

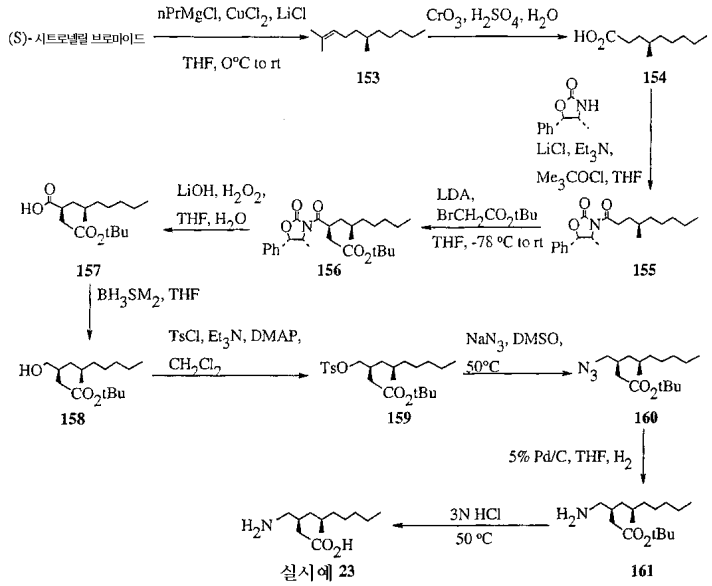
실시예 22: (3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-노난산

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-노난산 히드로클로라이드에 대해 상기 기술한 바와 같이, **149** 로부터 (3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-노난산을 수득했다. 이렇게 수득한 조물질 HCl 염을 용리액으로 10% NH_4OH를 사용하여 도웩스 50WX8 50-100 메쉬, H-Form 수지 상에서 이온 교환 크로마토그래피로 정제하여, 유리 염기를 수득했다. 왁스성 고체를 Et_2O로 2회 세척하고 건조시켜, 비정질 백색 고체를 얻었다, mp 144-146℃.

LRMS:

m/z 172.0 (M-28); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.76 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.12 (m, 6H), 0.96 (m, 2H), 0.66 (m, 6H).

실시예 23: (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-데칸산의 합성



(R)-2,6-디메틸운덱-2-엔 153

(S)-2,6-디메틸-논-2-엔 **119** 의 제조와 유사한 방법을 사용하여, 무색 오일로서 **153** 을 얻었다 (20.16 g, 98%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.10-5.06 (m, 1H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.34-1.23 (m, 4H), 1.15-1.06 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 11H).

(R)-4-메틸노난산 154

(R)-2,6-디메틸운덱-2-엔 **153** (10.03 g, 55.03 mmol)을 아세톤 (270 mL)에 용해하여 0°C로 냉각했다. 존스 시약 (CrO_3/H_2SO_4)(2.7 M, 120 mL)을 적가하고, 반응물을 18시간에 걸쳐 실온으로 가온했다. 반응물을 물/Na_2SO_4 (200 mL) 상에 붓 고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출했다 (4 x 100 mL). 합한 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 여과하고 회전 증발 (rotovap)시켜, 오일을 얻었다. 조오일을 CH_2Cl_2 (400 mL)에 용해하고 -78°C로 냉각했다. 푸른색이 될 때까지 반응물에 오존을 버블링하여, 미량의 불순물인 (6E)(3S)-3,7-디메틸옥타-1,6-디엔을 제거했다. 디메틸술파이드 (5 mL)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 조물질을 20%의 EtOAc/hex로 용리하면서 실리카 상에서 크로마토그래피하여 오일을 얻었다. 오일을 에테르 (100 mL)에 용해하고, 10%의 NaOH로 추출했다 (2 x 25 mL). 수성층을 합하고 에테르 (50 mL)로 추출했다. 수성층을 0°C로 냉각하고 HCl로 산성화했다. 산성층을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 여과하고 회전 증발하여, 오일로서 **154** 를 얻었다 (6.86 g, 54%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40-2.25 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.47-1.11 (m, 8H), 0.87-0.84 (m, 6H); $[\alpha]_D$ = -11.4 ($CHCl_3$ 중의 c 1).

(4R,5S)-4-메틸-3-((R)-4-메틸-노나노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온 155

화합물 **154** (6.504 g, 37.76 mmol)를 THF (95 mL)에 용해하여 0°C로 냉각했다. 트리에틸아민 (19.74 mL, 141.6 mmol)을 적가한 다음, 트리메틸아세틸 클로라이드 (6.98 mL, 56.64 mmol)를 적가했다. 진한 백색 현탁액을 0°C에서 90분 동안 교반했다. LiCl (1.86 g, 41.54 mmol), (4R)-4-메틸-5-페닐-1,3-옥사졸리딘-2-온 (6.824 g, 38.51 mmol) 및 THF (70 mL)를 첨가하고, 반응물을 밤새 실온으로 가온 했다. 용매를 증발시켰다. 고체를 EtOAc에 용해하고, 여과하여 EtOAc로 충분히 세척했다. 여과액을 물 (2 x 50 mL) 및 염수로 세척했다. 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하여 회전 증발시켰다. 조물질을 10% EtOAc/헥산으로 용리하면서 실리카 상에서 크로마토그래피하여, 오일로서 **155** 를 얻었다 (10.974 g, 88%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.35 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 2H), 5.66 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 4.76 (퀸트, J = 7.03 Hz, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.52-1.47 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.27-1.16 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 8H); $[\alpha]_D$ = +34.1 ($CHCl_3$ 중의 c 1).

(3S,5R)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-데칸산 tert-부틸 에스테르 156

(3S,5S)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-옥탄산 tert-부틸 에스테르 **122**의 제조와 유사한 방법에 따라, 오일로서 (3S,5R)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-데칸산 tert-부틸 에스테르 **156** 을 얻었다 (0.668g, 90%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.28 (m, 5H), 5.63 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 4.74 (퀸트, 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 (퀸트, J = 6.6 Hz, 1H), 1.50-1.32 (m, 10H), 1.28-1.21 (m, 1H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.90-0.86 (m, 9H); MS (APCI) *m/z* 348 (M^+-97, 100%); $[\alpha]_D$ = +18.8 ($CHCl_3$ 중의 c 1).

(S)-2-((R)-2-메틸-헵틸)-숙신산 4-tert-부틸 에스테르 157

화합물 **156** (5.608 g, 12.59 mmol)을 THF/H_2O (60 mL/14 mL)에 용해하고 0°C 로 냉각했다. LiOH (1 N, 18.89 mL) 및 H_2O_2 (35%, 4.45 mL, 50.4 mmol)를 합한 다음, T < 5°C를 유지하면서 반응물에 적가했다. 반응물을 0°C에서 4시간 동안 교반하고, Na_2SO_3 (6.3 g)로 켄칭하여 50 mL의 H_2O 중의 $NaHSO_3$ (3.4 g)를 적가했다. 반응물을 15분 동안 교반하고 층을 분리했다. 수성층을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 여과하고 회전 증발시켜, 오일을 얻었다. 조물질을 EtOAc (10 mL)에 용해하고 헵탄 (250 mL)에 적가했다. 현탁액을 20분 동안 교반하고, 고체를 여과하여 헵탄으로 세척했다. 여과액을 60°C H_2O (100 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 여과하고 회전 증발시켜, 오일로서 **157** 을 얻었다 (3.52 g). 물질을 다음 단계에 직접 사용했다.

(3S,5R)-3-히드록시메틸-5-메틸-데칸산 tert-부틸 에스테르 158

화합물 **157** (3.52 g, 12.3 mmol)을 무수 THF (123 mL)에 용해하여 0°C로 냉각했다. 보란 디메틸술파이드 착물 (10 M, 3.69 mL)을 적가한 다음, 반응물을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반했다. 반응물을 0°C로 냉각하고, MeOH (20 mL)를 적가하여 켄칭했다. 반응물을 18시간 동안 교반하고, 용매를 회전 증발시켜 제거했다. 조물질을 20% EtOAc/헥산으로 용리하면서 실리카 상에서 크로마토그래피하 여, 오일로서 **158** 을 얻었다 (2.28 g, 68%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.65-3.59 (m, 1H), 3.43 (dd, J = 11.1, 6.96 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 14.9, 7.57 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 15.1, 5.62 Hz, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.40-1.25 (m, 4H), 1.07-1.13 (m, 1H), 1.03-0.96 (m, 1H), 0.86-0.84 (m, 6H); MS (APCI) *m/z* 216 (M^+-56, 100%).

(3S,5R)-5-메틸-3-(톨루엔-4-술포닐옥시메틸)-데칸산 tert-부틸 에스테르 159

화합물 **158** (2.27 g, 8.33 mmol)을 CH_2Cl_2 (30 mL)에 용해하여 0°C로 냉각했다. 토실 클로라이드 (1.91 g, 10.0 mmol) 및 촉매 DMAP를 첨가한 후, 트리에틸아민 (2.55 mL, 18.33 mmol)을 적가했다. 그 다음, 반응물을 0°C에서

18시간 동안 교반했다. 용매를 회전 증발하여 제거하고 (감압하에서 제거했다), 조물질을 EtOAc로 세척하여 여과했다. 고체를 EtOAc로 세척하고, 여과액을 0.5 N의 HCl (20 mL), 염수 (30 mL)로 세척하여 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하여 회전 증발시켰다. 오일을 5% EtOAc/헥산 구배부터 10% EtOAc/헥산까지 용리하면서 실리카 상에서 크로마토그래피하여, 오일로서 **159** 를 얻었다 (3.399 g, 96%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 9.65, 3.54 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 9.52, 5.37 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (dd, J = 14.7, 6.23 Hz, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.10 (dd, J = 14.9, 6.35 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.31-1.17 (m, 3H), 1.08-0.81 (m, 2H), 0.79-0.76 (m, 6H); $[\alpha]_D$ = -10.1 ($CHCl_3$ 중의 c 1).

(3S,5R)-3-아지도메틸-5-메틸-데칸산 tert-부틸 에스테르 160

화합물 **159** (3.01 g, 7.05 mmol), 아지드화 나트륨 (1.26 g, 19.40 mmol) 및 DMSO (12 mL)를 합하고, 60°C로 3시간 동안 가열했다. EtOAc (100 mL)를 반응물에 첨가하고 여과했다. 고체를 EtOAc (20 mL)로 세척하고, 여과액을 증발시켰다. 조물질을 5% EtOAc/헥산으로 용리하면서 실리카 상에서 크로마토그래피하여, 오일로서 **160** 을 얻었다 (1.86 g, 89%).

(3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-데칸산 tert-부틸 에스테르 161

THF (50 mL) 중의 화합물 **160** (1.86 g, 6.25 mmol)의 용액을, 수소 및 압력하에서 8시간 동안 수소를 3회 퍼지하여 5% Pd/C 상에서 진탕했다. 촉매를 여과 제거하고 여과액을 증발시켰다. 조물질을 메탄올로 용리하면서 실리카 상에서 크로마토그래피하여, 오일로서 **161** 을 얻었다 (1.21 g, 71%).

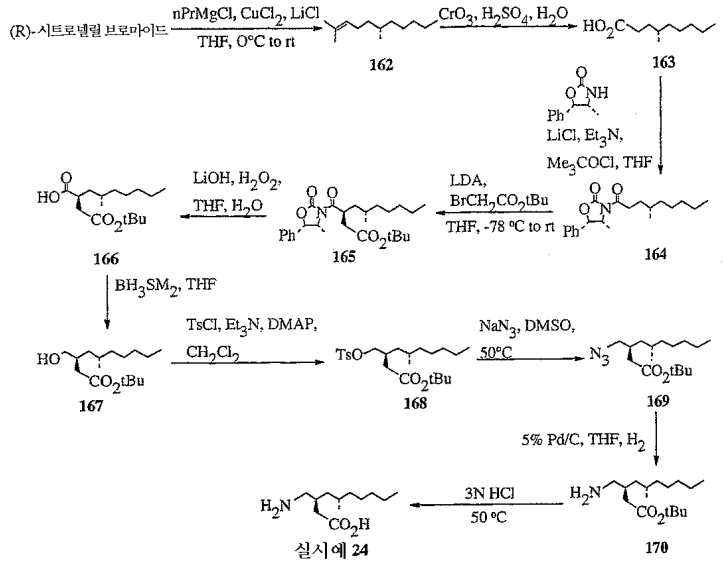
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.70 (dd, J = 12.9, 4.40 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 12.7, 6.59 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 14.5, 6.96, 1H), 2.12 (dd, J = 14.5, 6.47 Hz, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.43 (s, 12H), 1.39-1.25 (m, 4H), 1.14-1.07 (m, 1H), 1.03-0.97 (m, 1H), 0.86-0.82 (m, 6H).

실시예 23 (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-데칸산

화합물 **161** (1.20 g, 4.44 mmol)을 3 N의 HCl (30 mL)에서 50°C로 4시간 동안 가열했다. 용매를 증발시키고, 오일을 톨루엔으로 세척하여 증발시켰다. 조물질을 물로, 그 다음 0.5 N의 NH_4OH로 용리하면서 이온 교환 컬럼 (도웩스 50WX8-100, 강산성)에 통과시켰다. 백색 고체로서 단리물 (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸- 데칸산을 얻었다 (0.725 g, 75%):

mp = 174-175°C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.83 (dd, J = 12.69, 4.88 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 13.1, 7.45 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 6.59 Hz, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 1H), 1.19-1.09 (m, 2H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.66 (m, 6H); MS (APCI) m/z 215 (M^+, 10%), 174 (M^+-41, 100%); $[\alpha]_D$ = -5.7 (H_2O 중의 c1.025).

실시예 24: (3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-데칸산의 합성



(S)-2,6-디메틸-운덱-2-엔 162

n프로필마그네슘 클로라이드/에테르 용액 (2.0 M, 228 mL)을 N_2 분위기하에서 -20°C로 냉각했다. LiCl (3.87 g, 91.25 mmol), $CuCl_2$ (6.13 g, 45.63 mmol) 및 증류된 THF (456 mL)를 합하여 30분 동안 교반했다. Li_2CuCl_4 용액을 캐뉼러로 그리나드 시약 (Grignard reagent)에 첨가하고, 결과 용액을 -20°C에서 30분 동안 교반했다. R-(-) 시트로넬릴 브로마이드 (50 g, 228.1 mmol)를 THF (60 mL)에 용해하 고, 그리나드 용액에 적가했다. 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반했다. 반응물을 -40°C로 냉각하고 NH_4Cl (포화, 200 mL)을 적가하여 켄칭했다. 층을 분리하고 수성층을 에테르로 추출했다 (3 X 100 mL). 합한 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키켜 여과하고, 회전 증발시켜 오일을 얻었다. 조물질을 헥산으로 용리하면서 실리카 상에서 크로마토그래피하여, 무색 오일로서 **162** 를 얻었다 (9.15 g, 22%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.10-5.06 (m, 1H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.34-1.23 (m, 4H), 1.15-1.06 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 11H).

(S)-4-메틸노난산 163

화합물 **162** (7.97 g, 43.7 mmol)를 아세톤 (214 mL)에 용해하여 0°C로 냉각했다. 존스 시약 (CrO_3/H_2SO_4)(2.7 M, 95 mL)을 첨가하고, 반응물을 18시간에 걸쳐 실온으로 가온했다. 반응물을 물/Na_2SO_4 (200 mL) 상에 붓고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출했다 (4 x 100 mL). 합한 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 여과하고, 회전 증발시켜 오일을 얻었다. 조오일을 헥산으로 용리하면서 실리카 상에서 크로마토그래피하여, 오일로서 **163** 을 얻었다 (5.56 g, 74%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40-2.25 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.47-1.11 (m, 8H), 0.87-0.84 (m, 6H); MS APCI *m/z* 170.9 (M—1, 100%).

(4R,5S)-4-메틸-3-((S)-4-메틸-노나노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온 164

(S)-4-메틸노난산 **163** (5.56 g, 32.27 mmol)을 반응물로 사용한 것을 제외하 고는, 화합물 **155** 의 제조에 사용한 것과 유사한 방법으로 오일로서 **164** 를 얻었다 (10.70 g 100%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.34 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 6.59 Hz, 2H), 5.64 (d, *J* = 7.33 Hz, 1H), 4.74 (퀸트 , *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-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-데칸산 tert-부틸 에스테르 165

화합물 **156** 의 제조에 사용한 것과 유사한 방법을 사용하여, 고체로서 **165** 를 얻었다 (4.25 g, 61%).
MS (APCI) *m/z* 446 (M^++1, 10%), 390 (M^+-55, 100%, -tBu).

(S)-2-((S)-2-메틸-헵틸)-숙신산 4-tert-부틸 에스테르 166

반응물로서 에스테르 **165** (8.42 g, 18.89 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 화합물 **157** 에 사용한 것과 유사한 방법으로 오일로서 **166** 를 얻었다 (5.81 g). 이 물질을 다음 단계에 직접 사용했다. MS (APCI) *m/z* 285 (M—1, 100%).

(3S,5S)-3-히드록시메틸-5-메틸-데칸산 tert-부틸 에스테르 167

반응물로서 (S)-2-((S)-2-메틸-헵틸)-숙신산 4-tert-부틸 에스테르 **166** (5.78 g, 20.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 화합물 **158** 의 제조에 사용한 것과 유사한 방법을 사용하여 오일로서 **167** 을 얻었다 (4.18 g, 76%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.64-3.58 (m, 1H), 3.84-3.42 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.26-1.18 (m, 8H), 1.11-1.04 (m, 2H), 0.87-0.83 (m, 6H); MS (APCI) *m/z* 217 (M^+-55, 50%, -tBu).

(3S,5S)-5-메틸-3-(톨루엔-4-술포닐옥시메틸)-데칸산 tert-부틸 에스테르 168

반응물로서 (3S,5S)-3-히드록시메틸-5-메틸-데칸산 tert-부틸 에스테르 **167** (4.164 g, 15.29 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 화합물 **159** 의 제조에 사용한 것과 유사한 방법을 사용하여 오일로서 **168** 을 얻었다 (4.17 g, 64%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, *J* = 8.30 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.30 Hz, 2H), 3.97 (dd, *J* = 9.52, 4.15 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 9.52, 5.13 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28, 2.19-2.13 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.27-1.01 (m, 11H), 0.85 (t, *J* = 7.08 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.35 Hz, 3H).

(3S,5S)-3-아지도메틸-5-메틸-데칸산 tert-부틸 에스테르 169

반응물로서 (3S,5S)-5-메틸-3-(톨루엔-4-술포닐옥시메틸)-데칸산 tert-부틸 에스테르 **168** (4.155 g, 9.74 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 화합물 **160** 의 제조에 사용한 것과 유사한 방법을 사용하여 오일로서 **169** 를 얻었다 (2.77 g, 96%).

MS (APCI) *m/z* 270 (M^+-27, 30%, $-N_2$), 214 (M^+-87, 100%, -tBu, $-N_2$).

(3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-데칸산 tert-부틸 에스테르 170

반응물로서 (3S,5S)-3-아지도메틸-5-메틸-데칸산 tert-부틸 에스테르 **169** (2.50 g, 8.405 mmol)를 사용한 것을 제외하고는, 화합물 **161** 의 제조에 사용한 것과 유사한 방법을 사용하여 오일로서 **170** 을 얻었다 (1.648 g, 72%).

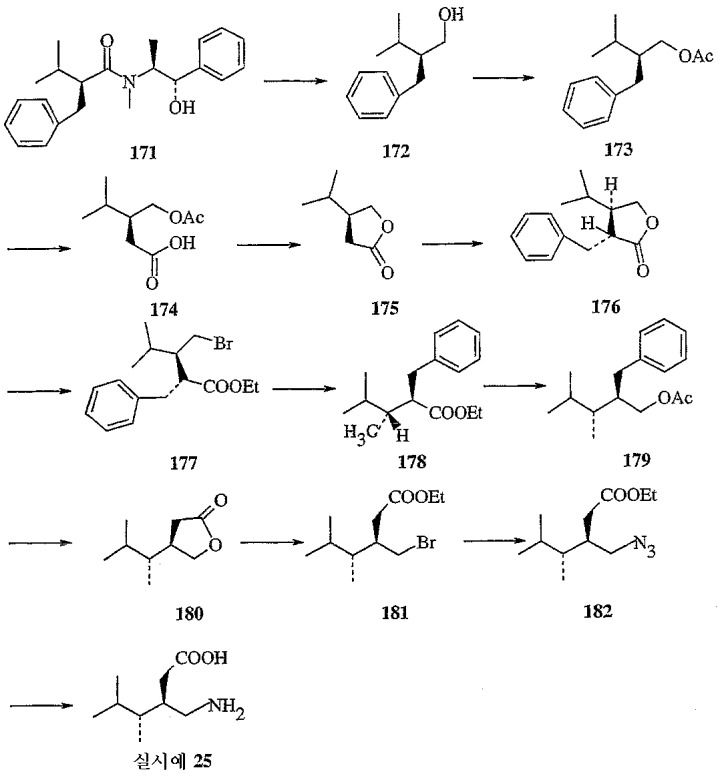
MS (APCI) *m/z* 272 (M^++1, 100%).

실시예 24 (3S,5S)-3-아미노메틸-5-메틸-데칸산

반응물로서 tert-부틸 (3S,5S)-3-(아미노메틸)-5-메틸데카노에이트 **170** (1.6 g, 6.00 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 15에 사용한 것과 유사한 방법을 사용하여 백색 고체로서 실시예 **16** 을 얻었다 (72%).

MS (APCI) *m/z* 272 (M^++1, 100%). mp = 174-175°C; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.91 (dd, *J* = 12.9, 3.91 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 12.7, 7.57 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 15.6, 3.17 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 15.6, 8.80 Hz, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.38-1.27 (m, 7H), 1.78-1.03 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 6H), 0.66 (m, 6H); MS (APCI) *m/z* 216 (M^++1, 100%), 214 (M^{-1}, 100%); $[\alpha]_D$ = +21.4 (MeOH 중의 c 1).

실시예 25: (3R,4R)-3-아미노메틸-4,5-디메틸-헥산산의 합성



(S)-2-벤질-3-메틸-부탄-1-올 172

JACS 1997; 119:6510 참고. 아미드 171.

171로부터 아세트산 (S)-2-벤질-3-메틸-부틸 에스테르 173을 합성하기 위한 대규모 방법

n-부틸 리튬 (헥산 중의 10 M, 100 mL, 1000 mmol, 3.9 당량)을 THF (600 mL) 중의 디이소프로필아민 (108.9 g, 150.9 mL, 1.076 mol, 4.20 당량)의 용액에 -78°C에서 첨가했다. 결과 용액을 10분 동안 교반하고 0°C로 가온하여, 그 온도에서 10분 동안 유지시켰다. 보란-암모니아 착물 (31.65 g, 1.025 mmol 및 4.0 당량)을 한 번에 첨가하고, 현탁액을 0°C에서 15분 동안, 23°C에서 15분 동안 교반한 다음, 0°C로 냉각했다. THF 중의 아미드 **171** (86 g, 256.41 mmol, 1 당량)을 캐뉼러로 3분에 걸쳐 차가운 수소화물에 첨가했다. 반응물을 23°C에서 밤새 교반한 다음, 0°C로 냉각했다. 3 N의 HCl (700 mL)을 천천히 첨가하여 과량의 수소화물을 켄칭했다. 반응 혼합물을 수성 HCl (3 N, 200 mL) 및 염수로 더 희석한 다음, 에테르로 추출했다 (4 x 15 mL). 에테르 용액을 소부피로 농축하고, 2 N의 NaOH 200 mL를 첨가하여 23°C에서 2.5시간 동안 교반했다. 에테르를 더 첨가하고 층을 분리했다. 수성층을 염으로 포화시켜 에테르로 추출했다 (3 x 200 mL). 합한 유기물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피하여 (석유계 에테르-25% 에테르-TEA), 알코올 **172** , 50 g을 얻었다.

NMR ($CDCl_3$) δ 7.35-7.16 (m, 5H, C_6H_5), 3.55 (app. t, 2H, -CH_2OH), 2.71 (dd, 1H, ArCH_2CH-), 2.52 (dd, 1H, ArCH_2CH), 1.87 (m, 1H, C*H*CH(Me), 1.67 (m, 1H, C*H*(Me)$_2$), 0.98 (d, 3H, CH_3) 및 0.96 (d, 3H, CH_3).

특징화를 위해 시료 3.3 g을 보관하고, 나머지는 밤새 실온에서 즉시 아세틸화했다 (트리에틸아민 50 mL, DMAP 4.6 g, 아세트산 무수물 32 mL). 워크업 후 석 유계 에테르, 그 다음 석유계 에테르 중의 10% 에테르로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여, 62 g의 **173** 을 얻었다.

NMR ($CDCl_3$) δ 7.30-7.14 (m, 5H, C_6H_5), 3.98 (m, 2H, -CH_2OAc), 2.71 (dd, 1H, ArCH_2CH-), 2.51 (dd, 1H, ArCH_2CH), 1.99 (s, 3H, CH_3C = O), 1.82 (m, 1H, C*H*CH(Me) 및 C*H*(Me)$_2$), 0.97 (d, 3H, CH_3) 및 0.95 (d, 3H, CH_3).

(S)-아세톡시메틸-4-메틸-펜탄산 174 및 (S)-4-이소프로필-디히드로-푸란-2-온 175

아세테이트 **173** (15 g, 68.18 mmol)을 CH_3CN (150 mL), 사염화탄소 (150 mL) 및 HPLC급 물 (300 mL)에 용해하고 교반했다. 과요오드산 나트륨 (262.50 g, 1220 mmol)을 첨가한 다음, 루테늄 클로라이드 (650 mg, 3.136 mmol)를 첨가했다. 밤새 교반한 후 에테르 및 물로 희석하고, 셀라이트 (Celite) 패드로 여과했다. 유기 부분을 분리하고, 수성상을 에테르로 추가로 추출했다. 황산 마그네슘 상에서 건조시킨 후 용매를 증발시켰다. 탄산칼륨 (42 g)을 잔류물에 첨가하고, 밤새 메탄올 (250 mL) 중에서 환류하여 실온으로 냉각했다. 증발 후, 물을 첨가하여 고체를 용해하고, 농축 HCl을 첨가하여 pH를 2로 만들었다. 클로로포름을 첨가하고 밤새 추출했다. 유기상을 분리하고, 수성상을 클로로포름으로 더 추출했다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 증발시켜 생성물을 실리카겔 컬럼 상에서 정제하고, 화합물을 메틸렌 클로라이드 중의 20% 에테르로 용리했다. 분획을 tlc로 모니터링하고, 스폿 (spot)을 I_2/KI 용액으로 검출했다. 분획을 합하여 4.6 g의 락톤 **175** 를 얻었다.

NMR ($CDCl_3$) δ 4.38 (dd, 1H, CH_aH_bO), 3.93 (app. t, 1H, CH_aH_bO), 2.54 (dd, 1H, CH_cH_d C=O), 2.23 (m, 2H, CHCH(Me) 및 CH_cH_d C=O), 1.60 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 0.92 (d, 3H, CH_3) 및 0.85 (d, 3H, CH_3).

(3R,4R)-3-벤질-4-이소프로필-디히드로-푸란-2-온 176

리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M 용액, 92 mL, 92 mmol)를 아르곤 분위기하에 -78℃에서, 건조 THF 100 mL 중의 (S)-β-(2-프로필)-γ-부티로락톤 **175** (11.68 g, 91.25 mmol)의 용액에 3 내지 5분 내에 첨가했다. 1시간 동안 교반하고, 건조 THF 중의 벤질 요오다이드 (21.87 g, 100.37 mmol) 용액을 신속하게 첨가했다. 1.5시간 동안 교반을 지속하고 염수 용액, 그 다음 에틸 아세테이트를 첨가하여 -78℃에서 켄칭했다. 유기상을 분리하고, 수성상을 에테르로 추가로 추출했다. 먼저 석유계 에테르 중의 5% 메틸렌 클로라이드로 용리하고, 최종적으로 석유계 에테르 중의 10% 에테르로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여, 목적 화합물 11.6 g, 58%를 얻었다.

NMR ($CDCl_3$) δ 7.19 (m, 5H, C_6H_5), 4.02 (app. t, 1H, CH_aH_bO), 3.87 (dd, 1H, CH_aH_bO), 2.98 (d, 2H, $ArCH_2$), 2.57 (q, 1H, BnCHC=O), 2.05 (m, 1H, CHCH(Me)$_2$, 1.55 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 0.81 (d, 3H, CH_3) 및 0.72 (d, 3H, CH_3).

(2R,3R)-2-벤질-3-브로모메틸-4-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 177

락톤 **176** (6.5 g, 29.8 mmol)을 무수 에탄올 (80 mL)에 용해하고, 얼음조에서 냉각했다. 무수 HBr을 1시간 동안 용액에 버블링하고, 건조 분위기하에서 반응을 유지시키면서 실온에서 밤새 교반했다. 이를 얼음 냉각한 석유계 에테르 및 염수의 혼합물 상에 부었다. 유기상을 분리하고, 수성상을 석유계 에테르로 더 추출했다. 합한 유기 용액을 차가운 물로 반복 세척하고 건조시켰다. 용매를 진공하 에서 제거하여, 조화합물 7.0 g을 얻었다.

NMR ($CDCl_3$)

δ 7.27 (m, 5H, C_6H_5), 4.02 (m, 2H, CH_3CH_2O), 3.70 (dd, 1H, CH_aH_bBr), 3.55 (dd, 1H, CH_aH_bBr), 2.97 (m, 2H, $ArCH_2$), 2.83 (q, 1H, BnCHC=O), 2.11 (m, 1H, CHCH(Me)$_2$, 1.97 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 1.10 (t, 3H, CH_3CH_2O), 0.96 (d, 3H, CH_3) 및 0.93 (d, 3H, CH_3).

(2R,3R)-2-벤질-3,4-디메틸-펜탄산 에틸 에스테르 178

트리에틸아민 (3.2 mL)을 함유하는 에탄올 (100 mL) 중의 브로모에스테르 **177** (7.25 g, 약 80% 순도)을, 20% Pd/C (1.0 g)의 존재하에 밤새 수소화했다. 셀라이트 패드로 여과하고, 케이크를 에탄올로 세척했다. 용매를 증발시키고 잔류물을 에테르에 용해하여, 고체 ($Et_3N.HCl$)를 분리했다. 고체를 여과 제거했다. 여과액을 농축하고, 이 방법을 반복하여 모든 히드로클로라이드 염을 제거했다. 생성물을 석유계 에테르로 용리하면서 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여, 목적 탈브롬화 화합물 3.35 g을 얻었다.

NMR ($CDCl_3$) δ 7.21 (m, 5H, C_6H_5), 3.95 (m, 2H, CH_3CH_2O), 2.85 (m, 2H, $ArCH_2$), 2.64 (q, 1H, $BnCHC=O$), 1.85 (m, 1H, $CHCH(Me)_2$), 1.62 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 1.05 (t, 3H, CH_3CH_2O), 0.95 (d, 3H, CH_3) 0.84 (d, 3H, CH_3) 및 0.82 (d, 3H, CH_3). MS로 290 (M + CH_3CN), 249 (M + 1), 및 203 에서 다른 것을 얻었다

에테르로 추가로 용리하여, 이전 단계로부터 넘어온 락톤 (2.25 g)을 얻었다.

아세트산 (2R,3R)-2-벤질-3,4-디메틸-펜틸-에스테르 179

에틸 에스테르 **178** (3.20 g, 12.85 mmol)을 무수 에테르에 용해하고, 불활성 분위기하에 얼음조에서 냉각했다. 수소화 리튬 알루미늄 (500 mg, 13.15 mmol)을 첨가하고, 현탁액을 실온에서 밤새 교반했다. 반응물을 얼음조에서 교반하면서 에틸 아세테이트를 조심스럽게 첨가하여, 과량의 LAH를 소실시켰다. 포화 황산나트륨을 조심스럽게 첨가하여 알루미나를 응고시키고, 이를 실온에서 백색 침전물로서 분리했다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 무수 황산나트륨을 첨가하여 혼합물을 건조시켰다. 용액을 여과한 후 농축하여 오일 3.0 g을 얻었다.

물질 (3.0 g)을 디클로로메탄 (30 mL)에 용해하여 트리에틸아민 (2.5 mL), DMAP (200 mg) 및 아세트산 무수물 (1.5 mL)을 첨가했다. 실온에서 3시간 동안 교반하고, 에테르로 희석했다. 에테르 용액을 물, 1 N HCl, 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하여 건조시켰다. 용액을 진공하에서 농축하여, 아세톡시 화합물 **179** 3.16 g을 얻었다.

NMR ($CDCl_3$) δ 7.19 (m, 5H, C_6H_5), 4.03 (m, 2H, CH_3CH_2O), 2.69 (m, 2H, $ArCH_2$), 2.09 (m, 1H, $BnCHCH_2O$), 2.02 (s, 3H, $CH_3C=O$), 1.68 (m, 1H, $CH_3CHCH(Me)_2$, 1.23 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 0.87 (d, 3H, CH_3) , 0.84 (d, 3H, CH_3) 및 0.81 (d, 3H, CH_3).

(R)-4-((R)-1,2-디메틸-프로필)-디히드로-푸란-2-온 180

HPLC급 아세토니트릴 (60 mL), 사염화탄소 (60 mL) 및 물 (120 mL) 중의 방향족 화합물 **179** (5.0 g, 20.16 mmol)의 용액에 과요오드산 나트륨 (86.24 g, 403.32 mmol, 20 당량)을 첨가한 다음, $RuCl_3$ (414 mg, 10 mol%)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 강하게 교반하고, 메틸렌 클로라이드 (400 mL)로 희석했다. 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하여 고체 침전물을 제거했다. 유기 부분을 분리하 고, 수성 부분을 메틸렌 클로라이드로 더 추출했다. 합한 유기 부분을 농축하고, 잔류물을 에테르에 용해하여 플로리실 컬럼에 가했다. 화합물을 에테르 중의 3%의 메탄올로 용리하고, 페이스트로 증발시켜 메탄올 (100 mL)에 용해했다. 탄산칼륨 (8.0 g)을 첨가하고, 혼합물을 6시간 동안 환류했다. 용매를 증발시키고, 고체 잔류물을 물에 용해했다. 얼음 수조에서 냉각하면서 농축 HCl을 조심스럽게 첨가하 여 pH를 2로 조정하고 교반했다. 클로로포름 (200 mL)을 용액에 첨가하고, 그대로 밤새 실온에서 교반했다. 유기상을 분리하고, 수성 부분을 클로로포름으로 더 추출했다. 건조 후 용매를 증발시켜, 락톤 **180** 5.0 g을 얻었다.

NMR ($CDCl_3$)

δ 4.36 (app. t, 1H, CH_aH_bO), 3.85 (app. t, 1H, CH_aH_bO), 2.46 (m, 2H, CH_cH_d C = O), 2.13 (m, 2H, $CHCH_2C=O$), 1.60 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 1.35 (m, 1H, $CH_3CHCH(Me)_2$), 0.86 (d, 3H, CH_3) 및 0.72 (t, 3H, CH_3).

(3R,4R)-3-브로모메틸-4,5-디메틸-헥산산 에틸 에스테르 181

락톤 **180** (5.0 g)을 무수 에탄올 (25 mL)에 용해하여 아르곤으로 플러쉥했다. 얼음 수조에서 냉각하면서 무수 HBr 기체를 45분 동안 혼합물에 버블링하고, 실온에서 밤새 정치했다. 혼합물을 얼음-염 물 및 헥산에 부었다. 유기상을 분리하고, 수성상을 헥산으로 더 추출했다. 합한 유기 추출물을 건조시켜 증발시켰다. 석유계 에테르 중의 10% 에테르로 실리카겔 컬럼 상에서 플래쉬 크로마토그래피하 여, 브로모에스테르 **181** 3.54 g을 얻었다.

NMR ($CDCl_3$) δ 4.14 (q, 2H, CH_3H_2O), 3.60 (dd, 1H, CH_aH_bBr), 3.41 (dd, 1H, CH_cH_b Br), 2.54 (dd, 1H, $Ch_aH_bC=O$), 2.44 (dd, 1H, $Ch_aH_bC=O$), 2.22 (m, 1H, $O=CCH_2CHCH_2Br$), 1.67 (m, 1H, $CHCH_3CH(Me)_2$, 1.37 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 1.26 (t, 3H, CH_3CH_2O), 0.94 (d, 3H, $CHCH_3CH(Me)_2$, 0.81 (d, 3H, $((CH_3)_2)CHCH_3CH$) 및 0.79 (d, 3H, $((CH_3)_2)CHCH_3CH$).

(3R,4R)-3-아지도메틸-4,5-디메틸-헥산산 에틸 에스테르 182 및 실시예 25 (3R,4R)-3-아미노메틸-4,5-디메틸-헥산산

무수 DMF (8.0 mL) 중의 브로모에스테르 **181** (3.54 g, 13.34 mmol), 아지드화 나트륨 (1.04 g, 16.13 mmol)을 실온에서 밤새 교반했다. 물 (16 mL) 및 헥산을 첨가하고, 유기 부분을 분리하여 수성 부분을 헥산으로 더 추출했다. 건조시키고 증발시켜, 아지도 에스테르 3.0 g을 얻었다.

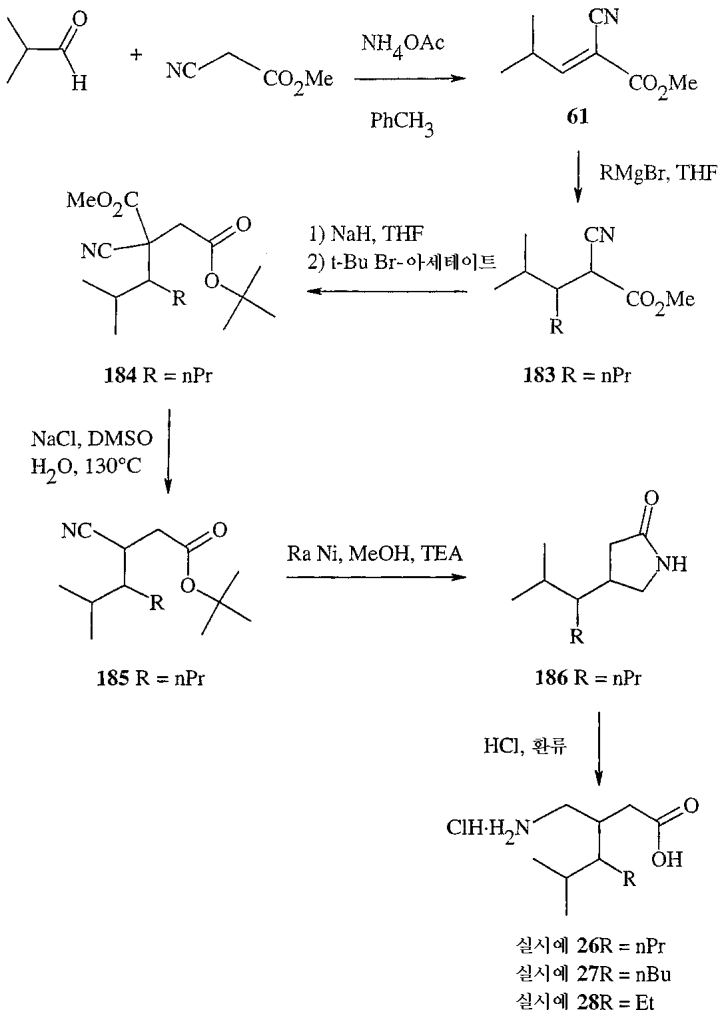
NMR ($CDCl_3$) δ 4.14 (q, 2H, CH_3H_2O), 3.48 (dd, 1H, $CH_aH_bN_3$), 3.21 (dd, 1H, CH_cH_b N_3), 2.34 (m 2H, $Ch_aH_bC=O$), 2.20 (m, 1H, $O=CCH_2CHCH_2$ N_3), 1.60 (m, 1H, $CHCH_3CH(Me)_2$.

화합물을 수소화했다 (HPL, 66480 x 100). 수소화 조물질을 6 N의 HCl에 용해하고, 밤새 환류했다. 용매를 진공하에서 증발시키고, 잔류물을 톨루엔으로 공비했다. 조물질을 이온 교환 컬럼 크로마토그래피 (도웩스 50Wb x 8-100) 상에 로딩하여 추가로 정제하고, HPLC급의 물과 중성 용리액으로 세척한 후, 0.5 N의 NH_4OH 용액으로 화합물을 용리했다. 생성물을 메탄올로부터 결정화하여, 720 mg을 얻었 다.

NMR (CD_3OD) δ 3.04 (dd, 1H, $CH_aH_bNH_2$), 2.82 (dd, 1H, CH_cH_b NH_2), 2.52 (dd, 1H, $Ch_aH_bC=O$), 2.40 (dd, 1H, $Ch_aH_bC=O$), 2.07 (m, 1H, $O=CCH_2CHCH_2NH_2$), 1.67 (m, 1H, $CHCH_3CH(Me)_2$, 1.35 (m, 1H, $CH(Me)_2$), 0.97 (d, 3H, $CHCH_3CH(Me)_2$, 0.88 (d, 3H, $((CH_3)_2)CHCH_3CH$) 및 0.83 (d, 3H, $((CH_3)_2)CHCH_3CH$). $[\alpha]_D$ -5.3 (c, MeOH, 1.9 mg/mL). $C_9H_{19}NO_2$에 대한 분석 계산치: C 62.39, H 11.05, N 8.08. 실측치 C 62.01, H 11.35, N 7.88.

MS 분석 결과 이온은 215 ($M + CH_3CN$), 197 ($M + Na^+$), 174 ($M + H^+$). 에 있었다. 역상 HPLC로 유도체를 분석, 하이퍼실 (Hypersil) BDS C_{18} 5 미크론이고 0.1%의 TFA를 함유하는 이동상 50/50 CH_3CN-물로, 8.21분의 체류 시간에서 99.93% 순도를 얻었다.

실시예 26-28: 3-아미노메틸-4-이소프로필-헵탄산의 합성



2-시아노-4-메틸-2-펜텐산 메틸 에스테르 61

500 mL의 톨루엔 중의 이소부티르알데히드 (30.0 g, 416 mmol), 메틸-시아노-아세테이트 (20.6 g, 208 mmol), 수산화암모늄 (3.2 g, 41.6 mmol) 및 아세트산 (5.0 g, 83.2 mmol)의 용액을, 딘-스타크 트랩 하에서 12시간 동안 가온 환류했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 포화 $NaHSO_3$ (3 x 100 mL), 포화 $NaHCO_3$ (3 x 100 mL) 및 100 mL의 염수로 추출했다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류하는 오일을 고진공하 (0.5 mmHg, B.P. = 115-120℃)에서 증류하여, 오일로서 28.8 g의 2-시아노-4-메틸-2-펜텐산 메틸 에스테르 **61** 을 얻었다 (90% 수율).

2-시아노-3-이소프로필-헥산산 메틸 에스테르 183

Et_2O 중의 2.0 M 프로필 마그네슘 클로라이드 용액 (9.8 mL, 19.6 mmol)을 50 mL의 THF 중의 2-시아노-4-메틸-2-펜텐산 (3.0 g, 19.6 mmol) 용액에 첨가하고, 이를 아르곤하에 IPA/드라이아이스 조에서 -40℃로 냉각했다. 용액을 4시간 동안 교반하고, 50 mL의 포화 KH_2PO_4 를 첨가하여 반응물을 켄칭했다. THF를 증발시키고, 잔류하는 오일을 중간 정도의 압력하에 50%의 CH_2Cl_2/헥산으로 실리카겔 상에서 크로마토그래피했다. 수율 = 1.9 g (50%)의 오일로서 2-시아노-3-이소프로필-헥산산 메틸 에스테르를 수득했다.

2-시아노-2-(1-이소프로필-부틸)-숙신산 4-tert-부틸 에스테르 1-메틸 에스테르 184

10 mL의 THF 중의 2-시아노-3-이소프로필-헥산산 메틸 에스테르 (1.9 g, 9.6 mmol) 용액을 20 mL의 THF 중의 NaH 슬러리 (헥산으로 세척, 0.23 g, 9.6 mmol)에 첨가하고, 아르곤하에 얼음 수조에서 냉각했다. 용액을 10분 동안 교반하고, t-부 틸 브로모아세테이트 (2.1 g, 10.6 mmol)를 첨가했다. 용액을 실온으로 가온했다. 12시간 후, 50 mL의 포화 KH_2PO_4 를 첨가하여 반응물을 켄칭하고 THF를 증발시켰다. 유기 생성물을 Et_2O (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류하는 오일을 중간 정도의 압력하에서 25% 헥산/CH_2Cl_2 중의 실리카겔 상에서 크로마토그래피했다. 오일로서 2-시아노-2-(1-이소프로필-부틸)-숙신산 4-tert-부틸 에스테르 1-메틸 에스테르의 수율 = 1.3 g (42%).

3-시아노-4-이소프로필-헵탄산 t-부틸 에스테르 185

25 mL의 DMSO 중의 2-시아노-2-(1-이소프로필-부틸)-숙신산 4-tert-부틸 에스테르 1-메틸 에스테르 (1.3 g, 4.2 mmol), NaCl (0.25 g, 4.2 mmol) 및 H_2O (0.15 g, 8.3 mmol)의 혼합물을 130°C로 12시간 동안 가온했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 100 mL의 염수로 희석했다. 유기 생성물을 Et_2O (3 x 50 mL)로 추출했다. 유기층을 합하고, 50 mL의 H_2O 및 50 mL의 염수로 세척했다. Na_2SO_4 상에서 건조시키고 용매를 증발시켜, 오일로서 0.8 g (75% 수율)의 3-시아노-4-이소프로필-헵탄산 t-부틸 에스테르를 얻었다.

4-(1-이소프로필-부틸)-2-피롤리돈 186

3-시아노-4-이소프로필-헵탄산 t-부틸 에스테르 (0.8 g, 3.2 mmol)를, TEA 및 Ra Ni을 함유하는 MeOH에서 50 psi의 H_2 하에 환원했다. 이론적인 양의 H_2 가 소비되었으며, 촉매를 여과 제거하고 용매를 증발시켜, 오일로서 0.6 g (100% 수율) 의 4-(1-이소프로필-부틸)-2-피롤리돈을 얻었다.

실시예 26: 3-아미노메틸-4-이소프로필-헵탄산

4-(1-이소프로필-부틸)-2-피롤리돈 (0.6 g, 2.3 mmol)을 6.0 M의 HCl 50 mL에서 12시간 동안 가온 환류했다. 용액을 실온으로 냉각하고 셀라이트로 여과했다. 여과액을 증발시키고, 잔류하는 고체를 MeOH/EtOAc로부터 재결정화했다. HCl 염으로서 0.035 g (6% 수율)의 3-아미노메틸-4-이소프로필-헵탄산을 수득,

mp 160-170°C. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 0.9 (m, 9H), 1.30 (m, 5H), 1.78 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.95 (m, 2H). MS (APCI, CH_3CN, H_2O) 201 (M^+, 100%).

실시예 27: 3-아미노메틸-4-이소프로필-옥탄산

실시예 26의 방법에 따라 제조했다. 수율 = 0.13 g (15%)의 3-아미노메틸-4-이소프로필-옥탄산.

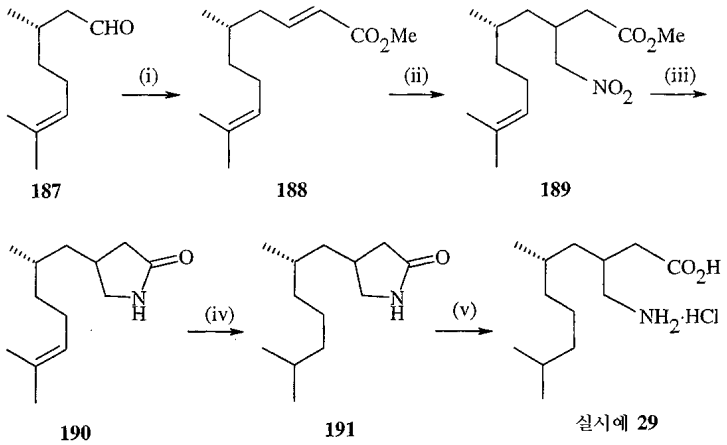
mp = 160-170°C. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 0.9 (m, 9H), 1.30 (m, 7H), 1.78 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.95 (m, 2H). MS (APCI, CH_3CN, H_2O) 198 (M-17, 100%), 216 (M^+, 50%).

실시예 28: 3-아미노메틸-4-이소프로필-헥산산

실시예 26의 방법에 따라 제조했다. 수율 = 0.11 g (42%)의 3-아미노메틸-4-이소프로필-헥산산.

mp = 170-180°C. ^{1}H NMR (CD_3OD) 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_3CN, H_2O) 188 (M^+, 100%).

실시예 29



(i) $MeO_2CCH = PPh_3$, THF, 40°C; (ii) $MeNO_2$, DBU; (iii) 라니 니켈 , H_2, MeOH; (iv) Pd-C, MeOH, H_2; (v) 6N HCl

불포화 에스테르 188의 합성

(S)-(-)-시트로넬랄 **187** (2.0 mL, 11.03 mmol)을 건조 테트라히드로푸란 (30 mL)에서 메틸 트리페닐포스포라닐리덴 아세테이트 (3.69 g, 11.03 mmol)와 40°C에서 교반했다. 8시간 후 혼합물을 실온으로 냉각하고 밤새 교반했다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 n-펜탄 (50 mL)과 교반했다. 1시간 후, 고체를 여과 제거하고 용매를 진공하에서 증발시켜 오일을 얻었고, 이를 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (실리카, 에틸 아세테이트:헵탄 1:9) 투명한 오일로서 2.05 g (88%)의 **188** 을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz) ($CDCl_3$) δ 0.90 (3H, d, J = 6 Hz); 1.12-1.40 (2H, m); 1.60 (3H, s); 1.62 (1H, m); 1.68 (3H, s); 2.01 (3H, m); 2.21 (1H, m); 3.73 (3H, s); 5.08 (1H, m); 5.82 (1H, d, J = 16 Hz); 6.94 (1H, m).

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

IR (박막) (cm^{-1}) ν: 1271, 1436, 1728, 2917.

니트로에스테르 189의 합성

에스테르 **188** (2.02 g, 9.6 mmol)을 1,8-디아자비시클로[5,4,0]운덱-7-엔 (1.44 mL, 9.6 mmol)과 니트로메탄 (25 mL)에 용해하고, 실온에서 교반했다. 23시간 후 혼합물을 디에틸 에테르 (150 mL)로 희석하고, 물 (50 mL)로 세척한 다음 2 N의 HCl (50 mL)로 세척했다. 유기상을 수집하고 건조시켜 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에서 제거했다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (실리카, 에틸 아세테이트:헵탄 3:7), 투명한 오일로서 2.26 g (87%)의 **189** 를 얻었다. 이 화합물 및 하기 모든 화합물들은 동일한 몰 수의 2가지 부분입체 이성질체의 혼합물임을 주의한다.

^{1}H NMR (400 MHz) ($CDCl_3$) δ 0.90 (2 × 3H, 각각 d, J = 6 Hz); 1.09-1.58 (10H, m); 1.602 (6H, s); 1.685 (6H, s); 1.94 (4H, m); 2.42 (4H, m); 2.66 (2H, m); 3.70 (6H, s); 4.42 (4H, m); 5.07 (2H, m).

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

IR (박막) (cm^{-1}) ν: 1554, 1739, 2918.

락탐 191의 합성

니트로 에스테르 **189** (2.09 g, 7.7 mmol)를 메탄올 (75 mL)에 용해하고, 35°C에서 수소 기체 분위기하에 (39 psi) 라니 니켈 (촉매, 물로, 그 다음 메탄올로 미리 세척) 상에서 진탕했다. 17시간 후 혼합물을 셀라이트로 여과했다. 용매를 진공하에서 제거하여 오일을 얻었다. ^{1}H NMR 결과, 이중 결합의 부분적인 환원이 나타나서 이를 추가의 정제없이 사용했다. 상기 부분적으로 환원된 생성물의 시료 (440 mg, 2.1 mmol)를 메탄올 (40 mL)에 용해하고, 수소 기체 분위기하에 5% Pd-C 상에서 진탕했다. 18시간 후 촉매를 셀라이트로 여과 제거하여 투명한 오일 442 mg (부분 환원된 물질로부터 99%)을 수득했고, 이는 정제할 필요가 없었다. 이 화합물 및 하기 모든 화합물들은 동일한 몰 수의 2가지 부분입체 이성질체의 혼합물임을 주의한다.

^{1}H NMR

(400 MHz) ($CDCl_3$) δ: 0.88 (18H, m); 1.04-1.58 (20H, m); 1.96 (2H, m); 2.40 (2H, m); 2.58 (2H, m); 2.98 (2H, m); (3.45 (2H, m), 5.82 (2H, br s).

MS (Cl^+) (m/z): 212 (MH^+, 100%).

실시예 29의 합성

락탐 **191** (428 mg, 2.0 mmol)을 6 N의 HCl (20 mL)에서 가열 환류했다. 5시간 후 혼합물을 실온으로 냉각하고, 디클로로메탄으로 세척했다 (2 x 10 mL). 수성상을 수집하여 용매를 진공하에서 제거했다. 잔류물을 물 (10 mL)에 용해하고 동결 건조하여, 백색 고체로서 382 mg (71%)의 실시예 29를 얻었다. 이 화합물 및 하기 모든 화합물들은 동일한 몰 수의 2가지 부분입체 이성질체의 혼합물임을 주의한다.

^{1}H NMR (400 MHz)

(d_6-DMSO) δ 0.82 (18H, m); 0.95-1.55 (20H, m); 2.05-2.45 (6H, m); 2.75 (4H, m); 7.98 (6H, br s).

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

미량 분석 : $C_{13}H_{28}NO_2Cl$ 에 대한 계산치 :

C 58.74; H 10.62; N 5.27.

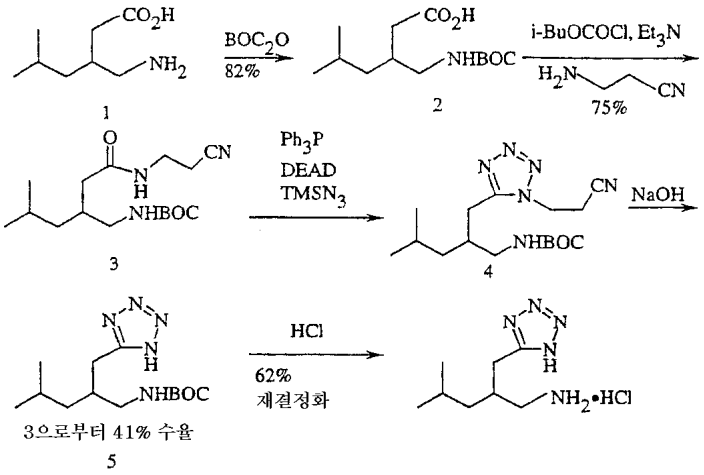
실측치: C 58.46; H 10.50; N 5.33.

당업자는 (R)-(+)-시트로넬랄을 사용하여 실시예 29에 대해 반대의 C5-입체 화학을 갖는 화합물을 얻을 것이다.

화학식 1A 또는 1B의 화합물의 합성은 하기 반응식 19 및 실시예 30-33에 기술한다.

화학식 1A의 테트라졸은 반응식 19에 기술된 경로에 따라 합성할 수 있다.

반응식 19



하기 실시예는 본 발명의 예시이며, 본 발명의 영역을 제한하고자 하는 것은 아니다.

실시예 30

4-메틸-2-(1H-테트라졸-5-일메틸)-펜틸아민

반응식 19의 화합물 3 {2-[(2-시아노-에틸카르바모일)-메틸]-4-메틸-펜틸}-카르밤산 tert-부틸 에스테르.

화합물 2 (8.0 g, 0.03 mol)의 용액 ($(BOC)_2$ 및 프레가발린으로부터 통상적 인 방식으로 제조)을 250 mL의 건조 THF에 용해하고, 얼음 수조에서 냉각했다. 트리에틸 아민 (4.62 mL, 0.033 mol)을 첨가한 후, 이소부틸 클로로포르메이트 (4 mL, 0.031 mol)를 첨가했다. 반응물을 0°C에서 약 15분 동안 교반했고, 이 시간 동안 침전물이 형성되었다. 별도의 플라스크에 1 M의 NaOH 35 mL 및 THF 300 mL 중의 3-아미노프로피오니트릴 푸마레이트 (3.95 g, 0.03

mol)를 넣었다. 이 혼합물을 0°C로 냉각하고, 네 부분으로 나누어 상기 형성된 혼합 무수물로 처리했다. 각 부분을 첨가하기 전에, 1 M의 NaOH 35 mL를 혼합물에 첨가했다. 반응물을 24시간 동안 교반한 다음, 농축하여 THF를 제거했다. 결과 수성 물질을 에틸 아세테이트로 3회 추출했다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 압력하에서 제거하여, 6.6 g의 녹색 오일을 얻었다.

MS(APCI) m/z 312 (M + 1).

반응식 19의 화합물 4 [4-메틸-2-(1-(2-시아노-에틸)-테트라졸-5-일메틸)-펜틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 및 화합물 5 [4-메틸-2-(1H-테트라졸-5-일메틸)-펜틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르.

시아노아미드 (6.5 g, 0.0209 mol) 및 트리페닐포스핀 (11.06 g, 0.042 mol)을 300 mL의 건조 THF에 용해했다. 용액을 DEAD (6.7 mL, 0.0425 mol) 및 $TMSN_3$ (5.75 mL, 0.043 mol)로 처리했다. 반응물을 24시간 동안 교반하고 반응 혼합물을 0°C로 냉각하여, 46.9 g의 $(NH_4)_2Ce(IV)NO_3$를 함유하는 수용액 900 mL로 처리했다. 반응 혼합물을 농축하여 THF를 제거하고, 세 부분의 CH_2Cl_2로 추출했다. 합한 유기 층을 염수로 및 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압하에서 제거하여 투명한 오일을 얻었고, 이를 실리카겔 플러그에 통과시켜 트리페닐포스핀 옥사이드와 혼합된 생성물을 얻었다. 이 조혼합물을 200 mL의 THF 및 2 N의 NaOH 50 mL에 용해했다. 혼합물을 2시간 동안 가열 환류한 다음, 실온에서 밤새 교반했다. THF를 감압하에서 제거하고, 결과 잔류물을 물로 희석했다. 에테르로 추출한 후, 수성상을 pH 7로 산성화하여 4 N의 HCl 21 mL로 추출했다. 그 다음, 수성상을 고체 KH_2PO_4로 포화시켰다. 수성 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 만일 유기 용매라면 감압하에서 증발시켜 3.4 g의 호박색 오일을 단리했다.

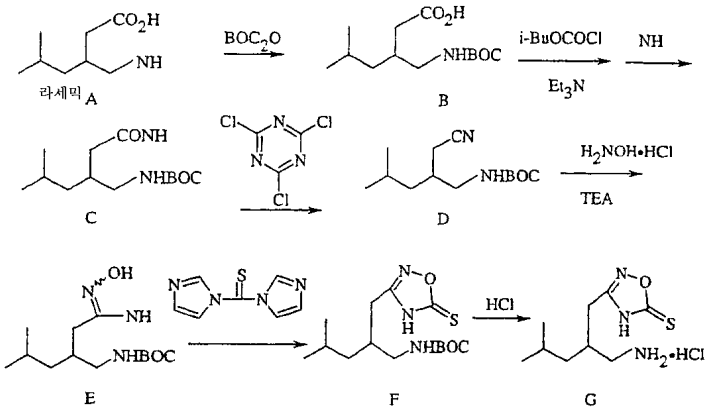
4-메틸-2-(1H-테트라졸-5-일메틸)-펜틸아민

이전 단계로부터의 물질 (0.9 g, 3.18 mmol)을 디옥산 중의 4 M HCl 20 mL에 용해했다. 반응물을 1시간 동안 정치시켰다. 고체가 형성되었으며, 10 mL의 에테르를 첨가하고 반응물을 여과하여, 백색 고체로서 780 mg의 실시예 30을 얻었다;

MS(APCI) m/z 184 (M + 1).

실시예 31

이소부틸GABA 옥사디아졸론티온 (G)는 3-(2-아미노메틸-4-메틸-펜틸)-4H-[1,2,4]옥 사디아졸-5-티온; HCl로도 불린다.



BOC-이소부틸GABA (B)

THF (200 mL) 중의 디-tert-부틸 디카르보네이트 (13.1 g, 0.06 mol)의 용액을, 얼음 수조에서 냉각한 1 N의 NaOH (125 mL) 및 THF (50 mL) 중의 이소부틸GABA (9.95 g, 0.056 mol) 용액에 10분에 걸쳐 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 농축하여 THF를 제거하고, 포화 KH_2PO_4로 포화시켜 3 x EtOAc로 추출했다. 추출물을 2x 염수로 세척하여 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 증발시켜, 13.8 g (95%)의 백색 고체를 수득했다,
mp 84-88°C. MS (APCI) m/z 260 (M+l).

BOC-이소부틸GABA 아미드 (C)

BOC-이소부틸GABA (6.78 g, 0.026 mol) 및 트리에틸아민 (3.0 g, 0.030 mol)의 용액을 0°C로 냉각하고, 이소부틸클로로포르메이트 (3.9 g, 0.029 mol)를 천천히 첨가했다. 0°C에서 20분 동안 교반한 후, 30분 동안 암모니아 기체를 반응 혼합물로 버블링한 다음, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축 하여 THF를 제거하고, 물에 현탁시켜 3 x EtOAc로 추출했다. 추출물을 1 x 10% Na_2CO_3, 2x 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 증발로 4.9 g (73%)의 오일을 수득했고, 이를 추가의 정제없이 사용했다. MS (APCI) m/z 259 (M+1).

BOC-이소부틸GABA 니트릴 (D)

DMF (15 mL) 중의 BOC-이소부틸GABA 아미드 (4.6 g, 0.0178 mol)의 용액을 염화 시아누르 (1.66 g, 0.009 mol)에 1번에 전부 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (150 mL) 중의 $NaHCO_3$ (4.2 g, 0.05 mol)의 차가운 용액에 부었다. 고체 K_2CO_3 를 첨가하여 pH를 9로 만들고, 혼합물을 2x CH_2Cl_2 로 추출하여 1x 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 증발로 오일을 수득했고, 이를 CH_2Cl_2_EtOAc로 용리하면서 실리카겔을 통해 여과하여 3.8 g의 오일 (89%)을 수득했고, 이를 추가의 정제없이 사용했다.

MS (APCI) m/z 240 (M), 239 (M-1); IR (Film) 2215 cm^{-1}.

BOC-이소부틸GABA 아미독심 (E)

트리에틸아민 (7.62 g, 0.075 mol)을 DMSO (25 mL) 중의 히드록실아민 히드로클로라이드 (5.21 g, 0.075 mol)의 현탁액에 첨가하여, 히드록실아민 용액을 제조했다. 15분 후, 트리에틸아민 히드로클로라이드를 여과 제거하고, BOC-이소부틸GABA 니트릴 (3.61 g, 0.015 mol)을 여과액에 첨가했다. 혼합물을 75°C에서 17시간 동안 가열했다. 혼합물을 물로 희석하고 3x EtOAc로 추출했다. 추출물을 2x 염수로 세척하여 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 증발시켜 오일을 얻었고, 이를 CH_2Cl_2-EtOAc로 용리하면서 짧은 실리카겔 컬럼으로 여과하여, 3.2 g (78%)의 오일을 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.84 (d, 6H, J = 6.35 Hz), 1.11 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.63 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.43 (m 1H); MS (APCI) 274 (M+1).

BOC-이소부틸GABA 옥사디아졸론티온 (F)

BOC-이소부틸GABA 아미독심 (0.5 g, 0.00183 mol), DBU (1.12 g, 0.00736 mol), 및 MeCN (12 mL) 중의 90% 1,1'-티오카르보닐디이미다졸 (0.398g, 0.002 mol)을 포함하는 용액을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, EtOAc에 용해하여 $KHSO_4$ 용액으로 세척했다. EtOAc 층을 1 N의 NaOH (100 mL)로 추출했다. 알칼리성 추출물을 Et_2O로 세척하고, 포화 KH_2PO_4 로 산성화하여 3x EtOAc로 추출했다. 추출물을 1x 물, 1x 염수로 세척하여 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 증발로 오일, 0.25 g (43%)을 수득했다.

^1H NMR ($CDC1_3$) δ 0.84 (d, 6H, J = 6.59 Hz), 1.1 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 12.8 (s, 1H). MS (APCI) 316 (M+1).

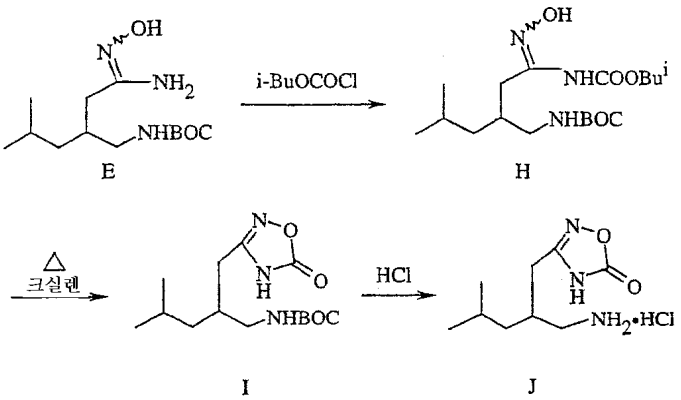
이소부틸GABA 옥사디아졸론티온 (G)는 3-(2-아미노메틸-4-메틸-펜틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-티온; HCl로도 불린다.

BOC-이소부틸GABA 옥사디아졸론티온 (0.25 g, 0.79 mmol)을 실온에서 1시간 동안 디옥산 중의 4 M HCl (10 mL)에 용해했다. 증발 후 잔류물을 MeCN으로부터 재결정화하여, 크림색 결정으로서 실시예 31을 수득했다, 0.108 g,

mp 183-185°C. ^1H NMR (DMSO-d^6) δ 0.84 (d, 6H, J = 6.59 Hz), 1.1 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 0.80 (d, 6H, J = 6.59 Hz), 1.06 (m, 1H), 1.25 (m, IH), 1.55 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.7 (m, 4H), 7.95 (s, 3H); MS (APCI) 216 (M+1).$C_9H_{17}N_3OS$-HCl에 대한 분석 계산치:C, 42.93; H, 7.21; N, 16.69; Cl, 14.08. 실측치: C, 43.38; H, 7.24; N, 16.29; Cl, 14.17.

실시예 32

이소부틸GABA 옥사디아졸론 (J)는 3-(2-아미노메틸-4-메틸펜틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온 HCl로도 불린다.



E H I J

BOC-이소부틸GABA 아미독심 카르바메이트 (H)

이소부틸 클로로포르메이트 (0.253 g, 0.00185 mol)를 0°C에서, DMF (10 mL) 중의 BOC-이소부틸GABA 아미독심 (0.5 g, 0.00183 mol) 및 피리딘 (0.158 g, 0.002 mol)의 용액에 적가했다. 30분 후 그 온도에서, 반응 혼합물을 물로 희석하여 3x EtOAc로 추출했다. 추출물을 1x 물, 1x 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 증발로 오일 0.7 g (100%)을 수득했고, 이를 추가의 정제없이 사용했다.

MS (APCI) m/z 374 (M+1).

BOC-이소부틸GABA 옥사디아졸론 (I)

BOC-이소부틸GABA 아미독심 카르바메이트 (0.7 g, 0.00183 mol)를 크실렌 (20 mL)에 용해하고, 2시간 동안 환류하에 가열했다. 증발로 수득한 짙은색의 유리질 오일을 Et_2O에 용해하고 1 N의 NaOH로 추출했다. 알칼리상을 포화 KH_2PO_4로 산성화하고, 3x EtOAc로 추출했다. 추출물을 염수로 세척하여 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 증발시켜 갈색 오일, 0.25 g (46%)을 얻었고, 이를 추가의 정제없이 사용했다. MS (APCI) m/z 300 (M+1).

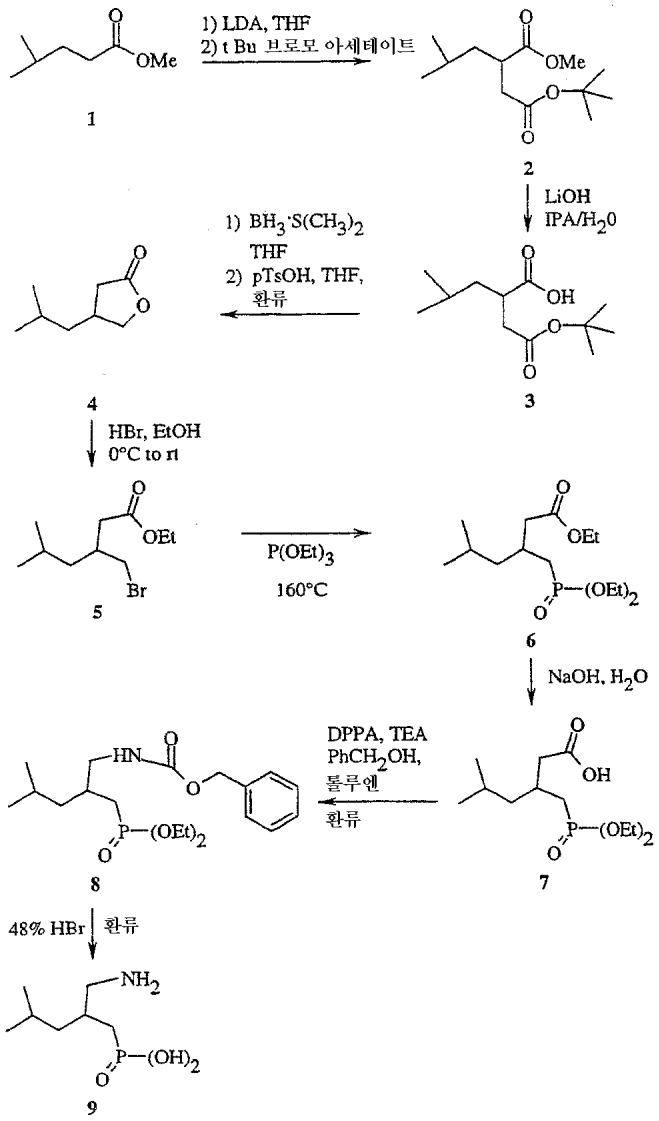
이소부틸GABA 옥사디아졸론 (J)는 3-(2-아미노메틸-4-메틸-펜틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온; HCl로도 불린다.

BOC-이소부틸GABA 옥사디아졸론 (0.25 g, 0.835 mmol)을 디옥산 중의 4 M HCl에 용해하고 2.5시간 동안 정치하였다. 증발 후 잔류물을 MeCN-Et_2O로부터 재결정화하여, 황갈색 고체로서 실시예 32, 53 mg (27%)을 얻었다.

mp 181-184°C. ^1H NMR (DMSO-d^6) δ 0.80 (d, 6H, J = 6.35 Hz), 1.1 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.5-2.8 (m, 4H), 7.95 (s, 3H), 12.39 (s, 1H). MS (APCI) 216 (M+1). $C_9H_{17}N_3O_2 \cdot HCl$에 대한 분석 계산치: C, 45.86; H, 7.70; N, 17.83; Cl, 15.04. 실측치: C, 45.40; H, 7.55; N, 16.79; Cl, 15.81.

실시예 33

(2-아미노메틸-4-메틸-펜틸)-인산 (9)의 제조



2-이소부틸-숙신산-4-t-부틸 에스테르-1-메틸 에스테르 (**2**)의 제조:

4-메틸펜탄산 메틸 에스테르 (10.0g, 76.8 mmol)를 Ar하 -78°C에서, 150 mL의 THF 중의 LDA 용액에 첨가했다. 15분 후, 음이온 용액을 -78°C에서 50 mL의 THF 중의 t-부틸 브로모아세테이트 (22.5 g, 115.2 mmol) 용액에 캐뉼러로 첨가하고, 용액을 45분 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 100 mL의 포화 KH_2PO_4 로 처리했다. THF를 증발시키고, 유기물을 Et_2O로 추출했다 (3 x 50 mL). Et_2O를 10%의 $Na_2S_2O_3$로 세척하고 $MgSO_4$ 로 건조시켰다. 용매를 증발시키고 잔류하는 오일을 진공하 (0.1 mmHg)에서 증류하여, 11.1 g (59 % 수율)의 2-이소부틸-숙신산-4-t-부틸 에스테르-1-메틸 에스테르 (65°C 내지 72°C에서 비등)를 얻었다.

NMR (H^1, 400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.9 (6H, m); δ 1.2 (1H, m); δ 1.4 (9H, s); δ 1.5 (2H, m); δ 2.3 (1H, dd); δ 2.5 (1H, dd); δ 2.8 (1H, m); δ 3.6 (3H, s).

2-이소부틸-숙신산-4-t-부틸 에스테르 (**3**)의 제조:

2-이소부틸숙신산-4-t-부틸 에스테르-1-메틸 에스테르 (11.1 g, 45.4 mmol) 및 $LiOH \cdot H_2O$ (2.0 g, 47.7 mmol)를, 실온에서 밤새 3:1의 IPA/H_2O 180 mL에서 교반했다. 반응 혼합물을 Et_2O로 추출했다 (3 x 25 mL). 수성상을 포화 KH_2PO_4 로 pH = 4로 산성화하고, Et_2O로 추출했다 (3 x 50 mL). Et_2O를 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 증발시켜, 오일로서 8.0 g (77% 수율)의 2-이소부틸-숙신산-4-t-부틸 에스테르를 얻었다.

NMR (H^1, 400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.9 (6H, m); δ 1.3 (1H, m); δ 1.4 (9H, s); δ 1.6 (2H, m); δ 2.3 (1H, dd); δ 2.6 (1H, dd); δ 2. 8 (1H, m).

4-이소부틸-디히드로-푸란-2-온 (**4**)의 제조:

100 mL의 THF 중의 2-이소부틸-숙신산-4-t-부틸 에스테르 (8.0 g, 34.7 mmol)를 Ar하에서 0°C로 냉각하고, 보란 디메틸 술파이드 착물 (2.6 g, 34.7 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0°C에서 10분 동안, 그리고 실온에서 밤새 교반했다. 용액을 0°C로 냉각하여 100 mL의 MeOH를 첨가했다. 용매를 증발시키고, 잔류하는 오일을 고진공하에서 2시간 동안 건조시켰다. 잔류하는 오일을 100 mL의 THF에 용해하고, 촉매량의 p-톨루엔 술폰산을 첨가했다. 용액을 밤새 가온 환류했다. 실온으로 냉각한 후 용매를 증발시키고, 오일을 Et_2O (100 mL)에 용해했다. Et_2O 용액을 2. O N의 Na_2CO_3 로 추출한 다음 (2 x 50 mL) 100 mL의 염수로 추출하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. Et_2O의 증발 후 잔류하는 오일을 20%의 EtOAc/헥산에서 중압 크로마토그래피 (MPLC)하여, 오일로서 4.4 g (89% 수율)의 4-이소프로필디히드로-푸란-2-온을 얻었다.

NMR (H^1, 400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.9 (6H, m); δ 1.3 (2H, dd); δ 1.5 (1H, m); δ 2.1 (1H, m); δ 2.6 (2H, m); δ 3.6 (1H, m); δ 4.4 (1 H, m).

3-브로모메틸-3-이소부틸-프로피온산 에틸 에스테르 (**5**)의 제조:

무수 EtOH (50 mL) 중의 4-이소프로필-디히드로-푸란-2-온 (4.4 g, 30.9 mmol)의 용액을 0°C로 냉각하고, 10분 동안 HBr 기체를 통과시켜 HBr로 포화시켰다. 용액을 실온으로 가온하고 2.5시간 동안 교반했다. 이를 150 mL의 염수로 희 석하고, Et_2O로 추출했다 (3 x 100 mL). $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 용매를 증발시켜, 오일로서 4.9 g (63% 수율)의 3-브로모메틸-3-이소부틸-프로피온산 에틸 에스테르를 얻었다.

NMR (H^1, 300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.9 (6H, d); δ 8 1.3 (5H, m); δ 1.6 (1H, m); δ 2.3 (1 H, m); 8 2.5 (1H, dd); δ 3.2 (1H, dd); δ 3.6 (1H, dd); δ 4.1 (2H, q).

3-(디에톡시-포스포릴메틸)-5-메틸-헥산산 에틸 에스테르 (**6**)의 제조:

3-브로모메틸-3-이소부틸-프로피온산 에틸 에스테르 (4.6 g, 18.3 mmol)를 Ar하에 170°C 오일조에서 가온했다. 트리에틸 포스파이트 (3.6 g, 22 mmol)를 2시간에 걸쳐 적가했다. 첨가가 완료되었을 때, 오일조의 온도를 190°C로 4시간 동안 상승시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 생성물을 EtOAc에서 MPLC로 정제하여 2.7 g (48% 수율)의 3-(디에톡시-포스포릴메틸)-5-메틸-헥산산 에틸 에스테르를 얻었다.

NMR (H^1, 400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.8 (6H, d); δ 1.2 (5H, m); δ 1.3 (6H, m); δ 1.6 (1H, m); δ 1.7 (1H, d); δ 1.8 (1H, d); δ 2.3 (2H, m); δ 2.5 (1H, dd); δ 4.1 (6H, m).

3-(디에톡시-포스포릴메틸)-5-메틸-헥산산 (**7**)의 제조:

3-(디에톡시-포스포릴메틸)-5-메틸-헥산산 에틸 에스테르 (1.0 g, 3.2 mmol) 및 NaOH (1.8 mL, 2.0 M)를, 0°C에서 10 mL의 EtOH에서 합했다. 15분 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반했다. EtOH를 증발시키고, 2.0 M의 NaOH 50 mL를 첨가했다. 용액을 Et_2O로 추출 (2 x 50 mL)한 다음, 농축 HCl로 pH = 1로 산 성화했다. 산성 용액을 EtOAc로 추출하여 (3 x 50 mL) 합한 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 증발시켜, 오일로서 0.65 g (72% 수율)의 3-(디에톡시-포스포릴메틸)-5-메틸-헥산산을 얻었다.

NMR (H^1, 400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.9 (6H, d); δ 1.3 (8H, m); δ 1.6 (1H, m); δ 1.8 (2H, m); δ 2.3 (1 H, m); δ 2.5 (2H, m); δ 4.1 (4H, m).

[2-(벤질옥시카르보닐아미노-메틸)-4-메틸-펜틸]포스폰산 디에틸 에스테르 (**8**)의 제조:

100 mL의 톨루엔 중의 3-(디에톡시-포스포릴메틸)5-메틸-헥산산 (0.65 g, 2.3 mmol), 디페닐-디-포스포릴-아지드 (0.76 g, 2.8 mmol), 트리에틸 아민 (0.47 g, 4.6 mmol) 및 벤질 알코올 (0.5 g, 4.6 mmol)의 용액을 밤새 가온 환류했다. 톨루엔을 증발시키고, 잔류하는 오일을 50 mL의 EtOAc에 용해했다. EtOAc 용액을 1.O N의 HCl (2 x 50 mL), 포화 $NaHCO_3$ (2 x 50 mL) 및 50 mL의 염수로 세척했다. Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후 용매를 증발시켜 오일을 얻었고, 이를 EtOAc에서 MPLC로 정제했다. [2-(벤질옥시카르보닐아미노-메틸)-4-메틸-펜틸]-포스폰산 디에틸 에스테르의 수율 = 0.46 g (52%).

NMR (H^1, 400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.9 (6H, m); δ 1.1-1.4 (9H, m); 1.7 (2H, m); δ 2.0 (1H, m); δ 3.1 (1H, m); δ 3.3 (1H, m); δ 4.1 (4H, q); δ 5.0 (2H, s); δ 5.7 (1H, bs); δ 7.3 (5H, m).

(2-아미노메틸-4-메틸-펜틸)-포스폰산 (**9**)의 제조:

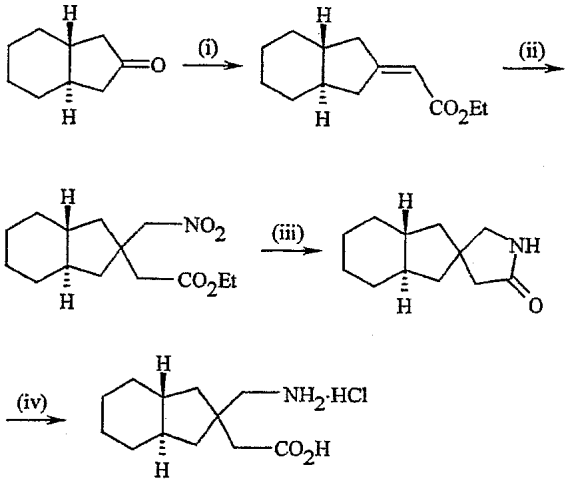
47%의 수성 HBr 20 mL 중의 2-(벤질옥시카르보닐아미노-메틸)-4-메틸-펜틸]-포스폰산 디에틸 에스테르 (0.46 g, 1.2 mmol)의 용액을 밤새 가온 환류했다. 용액을 실온으로 냉각하고, H_2O를 증발시켰다. 잔류하는 고체를 10 mL의 H_2O에 용해하고 셀라이트 Ⓡ 545로 여과하여, 도웩스 Ⓡ 50 이온 교환 컬럼 (베드 부피 = 30 mL)을 통과시켰다. 컬럼을 200 mL의 H_2O, 3%의 NH_4OH 150 mL, 및 10%의 NH_4OH 150 mL로 용리했다. 염기성 용리액을 합하고 증발시켜, 0.14 g의 백색 고체를 얻었다. 60°C에서 P_2O_2로 진공하에서 건조시킨 후, 0.11 g (47%)의 실시예 33, (2-아미노메틸-4-메틸-펜틸)-포스폰산을 수득했다.

NMR (H^1, 400 MHz, CD_3OD) δ 0.9 (6H, m); δ 1.2 (2H, t); δ 1.4 (1H, m); δ 1.7(2H, m);δ 2.1 (1H, m); δ 2.7 (1H, dd); δ 3.0 (1H, dd). MS (m/e) 196 (M+1, 100%. $C_7H_{18}NO_3Pr$ 에 대한 분석: 계산치:: C-43.07, H-9.29, N-7.18. 실측치: C-43.08, H-8.62, N-6.89.

하기 실시예는 화학식 V-VIII의 화합물의 제조에 대한 예시이다.

실시예 34

(±)-(1α,6β)(2-아미노메틸-옥타히드로-인덴-2-일)-아세트산 히드로클로라이드



단계 (i)

수소화나트륨 (0.11 mg, 2.7 mmol)을 아르곤하 0°C에서 THF (5 mL)와 교반했다. 트리에틸포스포노아세테이트 (0.5 mL)를 적가하고, 용액을 10분 동안 교반했다. 교반하면서 THF (5 mL) 중의 케톤 (0.37 g, 7.7 mmol)을 적가하고, 실온으로 가온되도록 두었다. 18시간 후, 반응 혼합물을 물 (80 mL)과 디에틸 에테르 (3 x 20 mL) 사이에서 분리했다. 용매를 진공하에서 제거하여 황색 오일을 얻었고, 이를 플래쉬 크로마토그래피로 정제했다 (실리카, 헵탄/EtOAc 19:1). 무색 오일로서 0.34 g (62%)의 에스테르를 얻었다:

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

MS (ES^+) m/e 209 $[M + H)^+$ 100%.

단계 (ii)

에스테르 (0.34 g, 1.63 mmol)를 아르곤하에 교반하면서 THF (5 mL)에 용해했다. 니트로메탄 (0.25 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C로 가열했다. TBAF (2.3 mL)를 1시간에 걸쳐 뜨거운 용액에 적가하고, 4시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 2 N의 HCl과 디에틸 에테르 사이에서 분배하고, 디에틸 에테르 층을 염수로 세척했다. 용매를 진공하에서 제거하여 황색 오일을 얻었고, 이를 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (실리카, 헵탄/EtOAc, 19:1) 무색 오일로서 0.264 g (60%)의 생성물을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (400 MHz): δ 0.97-1.30 (11H, m, 고리 양성자 + CH_3), 1.73-1.95 (6H, m, 2 × CH + 4 고리 양성자), 2.5 (1H, d, J = 16.6 Hz, CH_2CO_2Et), 2.7 (1H, d, J = 16.6 Hz, CH_2CO_2Et, 4.12-4.18 (2H, m, CH_2), 4.49-4.51 (1H, d, J = 11.5 Hz, CH_2NO_2), 4.73-4.75 (1H, d, J = 11.5 Hz, CH_2NO_2).

단계 (iii)

니트로에스테르 (0.24 g, 0.9 mmol)를 니켈 스폰지와 메탄올에 용해했다. 반응물을 50 psi, 30°C에서 15시간 동안 수소화했다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 용매를 진공하에서 제거하여, 황색 고체로서 생성물 0.18 g (85%)을 얻었다. 이 생성물은 락탐과 아미노 에스테르의 혼합물이었다.

단계 (iv)

아미노 에스테르를 6 N의 HCl (5 mL) 및 디옥산 (2.5 mL)에 용해하고, 4시간 동안 가열 환류했다. 용액을 디클로로메탄으로 세척하고 (3 x 5 mL), 수성 분획을 진공하에서 증발시켜 무색 고체로서 0.196 g (99%)의 실시예 34를 얻었다.

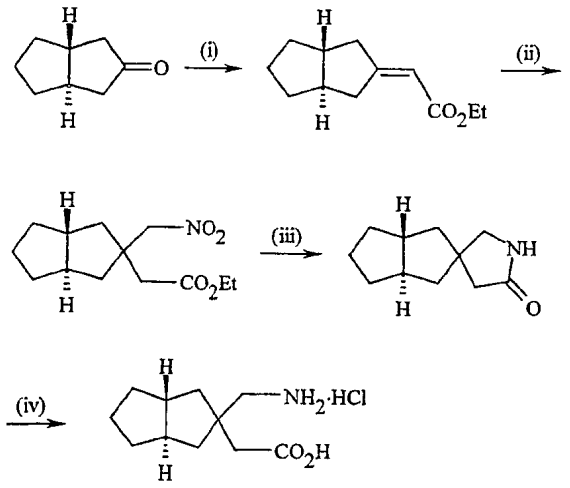
^{1}H NMR (DMSO) (400 MHz): δ 0.86-1.04 (2H, m), 1.08-1.17 (6H, m), 1.60-1.78 (6H, m), 2.35-2.39 (1H, d, J = 16 Hz, CH_2CO_2H), 2.46 (1H, m, CH_2CO_2H), 2.83-2.87 (1H, d, J = 13 Hz, CH_2NH_2), 2.97-3.00 (1H, d, J = 13 Hz, CH_2NH_2), 7.91 (2H, bs, NH_2).

MS (ES^+) m/e 212 $[M + H]^+$ 100%.

HPLC, 프로디지 (Prodigy) C18 컬럼, 5%의 메탄올/아세토니트릴. 체류 시간= 3.00분, 99%의 순도.

실시예 35

(±)-(1α,5β)(2-아미노메틸-옥타히드로-펜타렌-2-일)-아세트산 히드로클로라이드



단계 (i)

수소화나트륨 (0.6 g, 14.5 mmol)을 아르곤하 0°C에서 THF (50 mL)와 교반했다. 트리에틸포스포노아세테이트 (2.9 mL)를 적가하고, 용액을 10분 동안 교반했다. THF (10 mL) 중의 케톤 (1.8 g, 14.5 mmol)을 교반하면서 적가하고, 실온으로 가온되도록 두었다. 18시간 후, 반응 혼합물을 물 (250 mL)과 디에틸 에테르 (3 x 50 mL) 사이에서 분리했다. 용매를 진공하에서 제거하여 황색 오일을 얻었고, 이를 플래쉬 크로마토그래피로 정제했다 (실리카, 헵탄/EtOAc 19:1). 수득한 1.95 g (69%)의 에스테르는 무색 오일이었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (400 MHz): δ 1.14-1.19 (2H, m, CH_2), 1.25-1.29 (3H, m, CH_3), 1.55-1.79 (4H, m, 2 × CH_2), 2.03-2.10 (4H, m, 2 × CH_2), 2.45-2.55 (1H, dd, CH), 3.05-3.15 (1H, dd, CH), 4.12-4.17 (2H, q, J = 7.3, 14.4 Hz, $COCH_2$, 5.76 (1H, m, CH).

단계 (ii)

에스테르 (1.9 g, 10 mmol)를 아르곤하에 교반하면서 THF (15 mL)에 용해했다. 니트로메탄 (1.4 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C로 가열했다. TBAF (14 mL)를 뜨거운 용액에 1시간에 걸쳐 적가하고, 5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 2 N의 HCl과 디에틸 에테르 사이에서 분리한 다음, 에테르층을 염수로 세척했다. 디에틸 에테르를 진공하에서 제거하여 오렌지색 오일을 얻었고, 이를 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (실리카, 헵탄/EtOAc, 19:1) 무색 오일로서 1.59 g (64%)의 생성물을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (400 MHz): δ 1.14-1.31 (7H, m, CH_3 + 고리 양성자), 1.64-1.72 (5H, m, 고리 양성자), 1.03-1.09 (1H, m, 고리 양성자), 2.00-2.05 (2H, m, 고리 양성자), 2.57-2.61 (1H, d, J = 16.4 Hz, CH_2CO_2Et), 2.71-2.75 (1H, d, J = 16.4 Hz, CH_2CO_2Et), 4.12-4.18 (2H, q, J = 7.1, 14.2 Hz, OCH_2CH_3), 4.56-4.59 (1H, d, J = 11.5 Hz, CH_2NO_2), 4.77-4.80 (1H, d, J = 11.5 Hz, CH_2NO_2). IR (니트) 2957, 2870, 1731, 1547, 1374, 1182, 1030 cm^{-1}.

단계 (iii)

니트로에스테르 (1.59 g, 5.9 mmol)를 니켈 스폰지와 메탄올 (40 mL)에 용해했다. 반응물을 30°C, 50 psi에서 5시간 동안 수소화했다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 용매를 진공하에서 제거하여, 회백색 고체로서 락탐 1.08 g (97%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (400 MHz):

δ 1.08-1.11 (2H, m, 고리 양성자), 1.23-1.28 (2H, m, 고리 양성자), 1.62-1.68 (4H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.30-2.40 (2H, m, CH_2CO), 3.29-3.30 (2H, M, CH_2NH), 5.45 (1H, bs, NH). MS (ES^+) m/e 180 $[M + H]^+$ 3%, 359 $[2M + H]^+$ 21%, 381 $[2M + Na]^+$ 100%.

단계 (iv)

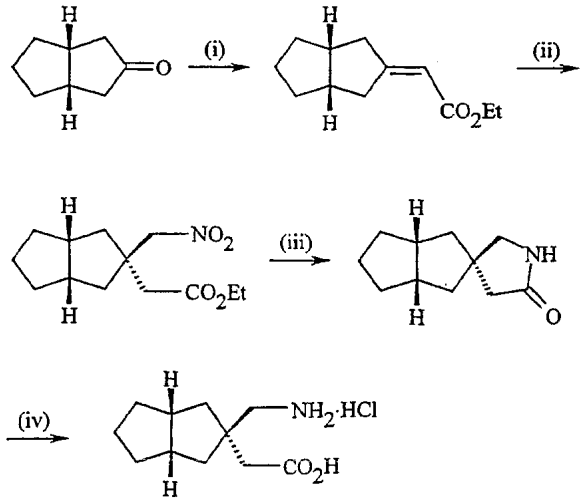
락탐을 6 N의 HCl (20 mL) 및 디옥산 (8 mL)에 용해하고, 4시간 동안 가열 환류했다. 용액을 디클로로메탄 (3 x 10 mL)으로 세척하고 수성 분획을 진공하에서 증발시켜, 무색 고체로서 0.65 g (84%)의 실시예 35를 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO) (400 MHz): δ 1.0-1.18 (4H, m, 고리 양성자), 1.52-1.72 (6H, m, 고리 양성자), 1.95-2.02 (2H, m, 고리 양성자), 2.33-2.67 (2H, m, CH_2CO_2H), 2.90-2.94 (1H, d, J = 12.9 Hz, CH_2NH_2), 3.00-3.03 (1H, d, J = 12.7 Hz, CH_2NH_2), 7.94 (2H, bs, NH_2). MS (ES^+) m/e 198 $[M + H]^+$ 100%. LCMS (ELSD)

프로디지 ODS3 50 mm X 2 mm 컬럼, 5%-50% MeCN/H_2O. 체류 시간= 2.30분, 발견된 질량 = 198. 100%의 순도.

실시예 36

(1α,3α,5α)(2-아미노메틸-옥타히드로-펜타렌-2-일)-아세트산 히드로클로라이드



단계 (i)

아르곤하 0°C에서 THF (25 mL) 중의 NaH (0.45 g, 11.3 mmol)의 현탁액에, 트리에틸포스포노아세테이트 (2.3 mL, 11.6 mmol)를 천천히 (~10분에 걸쳐) 첨가한 다음, 5 (1.29 g, 2 x 3 mL THF 중의 10.4 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온으로 가온시키고 4시간 동안 교반한 후, 물 (100 mL)로 희석하고 에테르로 추출하여 (2 x 200 mL), 포화 염수 (50 mL)로 세척하고 건조시켰다 ($MgSO_4$). 컬럼 크로마토그래피 (9:1 헵탄/에틸 아세테이트)하여, 무색 오일로서 생성물 1.75 g, 86%를 얻었다.

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

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

단계 (ii)

THF (22 mL) 중의 6 (2.75 g, 22.2 mmol)의 용액에, TBAF (24 mL, 24.0 mmol)를 첨가한 다음 니트로메탄 (4.4 mL, 8.14 mmol)을 첨가했다. 반응물을 4.75시간 동안 가열한 후 (60°C 오일조에서), 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하여 2 M의 HCl (30 mL)로 세척하고, 포화 염수 (40 mL)로 세척하여 건조시키고 ($MgSO_4$) 감압하에서 농축했다. 컬럼 크로마토그래피 (9:1 헵탄/에틸 아세테이트)하여, 무색 오일로서 생성물 0.73 g, 20%를 얻었다. ^{1}H NMR로 생성물이 부분입체 이성질체의 9:1 혼합물임을 발견했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 4.67 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.15 (2H, q, *J* = 7.2), 4.14 (2H, q, 7.2), 2.58 (2H, s), 2.49 (2H, s), 2.12-2.0 (2H + 2H, m), 1.63-1.49 (4H + 4H, m), 1.44-1.36 (2H + 2H, m), 1.28 (3H, t, *J* = 7.2), 1.27 (3H, t, *J* = 7), 1.16-1.04 (2H + 2H, m).

단계 (iii)

메탄올 (100 mL) 중의 화합물 7 (0.88 g, 3.45 mmol)을 56 psi의 압력하에 30°C에서 니켈 스폰지 촉매와 수소화하고, 5시간 동안 두었다. 사용하기 전에, 니켈 스폰지 촉매를 먼저 물로, 그 다음 메탄올로 수회 세척했다. 수소화가 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 결과 용액을 진공하에서 농축하여, 황색 고체 0.62 g, 80%를 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 5.43 (1H, br s), 3.15 (2H, s), 2.56-2.44 (3H, m), 1.99 (2H, dd, *J* = 12.6, 8.2), 1.64-1.50 (2H, m), 1.44-1.34 (3H, m), 1.22-1.14 (2H, m).
100%에서 m/z ES+ 226 (MI + 1).

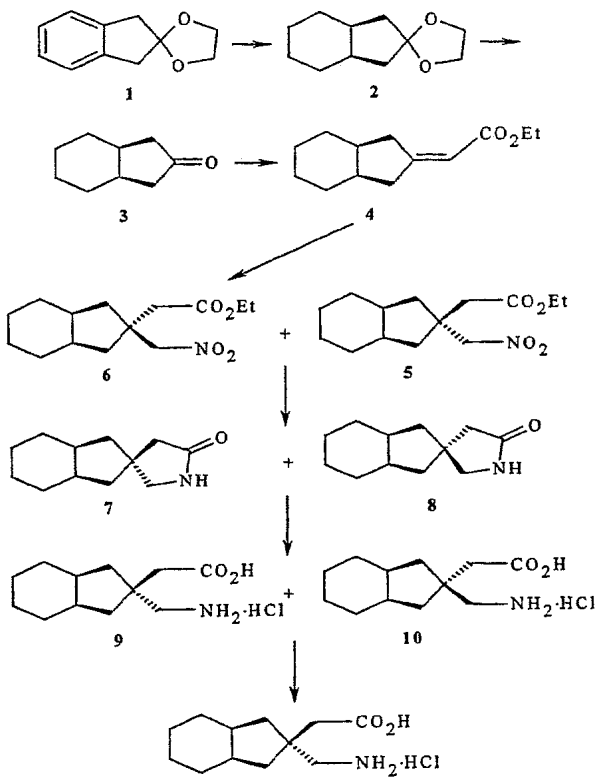
단계 (iv)

디옥산 (10 mL) 및 6 M의 HCl (30 mL) 중의 화합물 8 (0.61 g, 2.7 mmol)을 4시간 동안 가열 환류했다 (100°C 오일조에서). 냉각한 후, 반응물을 물 (40 mL)로 희석하여 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 세척하고 (3 x 40 mL) 진공하에서 농축하여, 6:1 비율의 부분입체 이성질체로서 백색 결정성 생성물인 실시예 36을 얻었다. 생성물을 에틸 아세테이트/메탄올로부터 2회 재결정화하여, 부분입체 이성질체의 10:1 혼합물을 얻었다.

100%에서 m/z ES+ 198 (MI + 1).
^{1}H NMR (D_2O): δ 3.03 (2H, s), 2.50-2.36 (4H, m), 1.84 (2H, dd, *J* = 12, 8), 1.41 (4H, s), 1.26 (2H, s), 1.02 (2H, m).

실시예 37

(1α,6α,8α)(2-아미노메틸-옥타히드로-인덴-2-일)-아세트산 히드로클로라이드



화합물 1의 합성

인단-2-온 (1.0 g, 7.6 mmol), 에틸렌 글리콜 (0.43 mL, 7.6 mmol) 및 파라-톨루엔 술폰산을, 딘 스타크 트랩을 사용하여 6시간 동안 벤젠 (40 mL)에서 환류했다. 혼합물을 냉각한 다음 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 탄산수소나트륨 포화 용액 (60 mL)으로 세척했다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 더 추출했다 (2 x 50 mL). 합한 유기 분획을 염수로 세척하고 건조시켜 ($MgSO_4$), 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2, 헵 탄/에틸 아세테이트, 97:3), 무색 오일로서 아세탈 **1** (1.14 g, 85%)을 얻었다;

R_f(헵탄/에틸 아세테이트, 8:2)

0.36; ν_{max}(필름)/cm^{-1} 1483, 1331, 1291, 1105; δ_H (400 MHz; $CDCl_3$):

7.19-7.14 (4H, m, Ph), 4.02 (4H, s, $2 \times CH_2CO_2$, 3.18 (4H, s, $2 \times CH_2O$).

화합물 2의 합성

에탄올 (50 mL) 중의 아세탈 **1** (0.5 g, 2.84 mmol)을 수소 분위기하 (70 Psi, 50°C)에서 16시간 동안, 촉매량의 5% 알루미나 상 로듐에서 진탕했다. 촉매를 여과 제거하고 용매를 감압하에서 증발시켜, 무색 오일로서 아세탈 **2** (0.51 g, 99%)를 얻었다;

ν_{max},(필름)/cm^{-1} 2923, 1449, 1337, 1192, 1115, 1089; δ_H (400 MHz; $CDCl_3$):

3.89-3.86 (4H, m, $2 \times CH_2O$), 2.10-2.00 (2H, m), 1.88 (2H, dd, J = 13.9, 7.6),

1.81 (2H, dd, J = 13.7, 7.0), 1.56-1.26 (6H, m).

화합물 3의 합성

아세탈 **2** (1.01 g, 5.54 mmol)를 2 N의 염산 (10 mL) 및 아세톤 (10 mL)의 혼합물에서 24시간 동안 교반했다. 그 후 tlc 결과, 출발 아세탈이 완전히 소비된 것으로 나타났다. 탄산나트륨 포화 용액 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에테르로 추출했다 (3 x 25 mL). 합한 에테르 분획을 염수로 세척하고 건조시켜 ($MgSO_4$), 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2, 펜탄/에테르, 95:5), 무색 오일로서 케톤 **3** (0.75 g, 97%)을 얻었다;

R_f

(헵탄/에틸 아세테이트, 8:2) 0.42; ν_{max}(필름)/cm^{-1} 1743 (C = O); δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 2.37-2.28 (2H, m), 2.20 (2H, dd, *J* = 18.5, 7.5), 2.12 (2H, dd, *J* =18.7, 6.3), 1.65-1.24 (l0H, m).

화합물 4의 합성

트리에틸 포스포노아세테이트 (1.13 mL, 5.70 mmol)를 아르곤하 0°C에서, 교반하고 있는 THF (15 mL) 중의 수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 0.22 g, 5.43 mmol) 현탁액에 적가했다. 20분 후, THF (6 mL) 중의 케톤 **3** (0.75 g, 5.43 mmol)을 적가했다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 16시간 동안 교반했다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에테르로 추출했다 (15 mL x 3). 합한 유기 분획을 염수로 세척하고 건조시켰다 ($MgSO_4$). 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2, 헵탄/에틸 아세테이트, 95:5), 무색 오일로서 에스테르 **4** (0.81 g, 72 %)를 얻었다;

R_f(헵탄/에틸 아세테이트, 8:2)

0.66; ν_{max}(필름)/cm^{-1} 1715 (C = O), 1652 (C = C); δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 5.80 (1H, 퀸트, *J* = 2.2, $CHCO_2Et$), 4.15 (2H, q, *J* = 7.1, CO_2CH_2Me), 2.79 (1H, dd, *J* = 19.5, 8.1), 2.69 (1H, ddt, *J* = 19.8, 7.3, 2.3), 2.47 (1H, dd, J=17.3, 7.2), 2.34 (1H, ddt, *J* = 17.3, 5.6, 1.8), 2.14 (1H, m), 2.02 (1H, m), 1.60-1.22 (8H, m); *m/z* (ES^+) 209 (M + H, 57%), 455 (2M + K, 67).

화합물 5 및 6의 합성

에스테르 **4** (0.45 g, 2.16 mmol), 니트로메탄 (0.24 mL, 4.31 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중의 1 M 용액 3.10 mL, 3.10 mmol)를 THF에서 65 °C로 4시간 동안 가열했다. 혼합물을 냉각시키고 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하여, 묽은 염산 (15 mL)으로 산성화했다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 더 추출했다 (2 x 15 mL). 합한 유기 분획을 염수로 세척하고 건조시켜 ($MgSO_4$), 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2, 헵탄/에틸 아세테이트, 98:2), 황색 오일로서 9:1 비율의 니트로-에스테르 **5** 및 **6** (0.35 g, 60%)을 얻었다;

R_f (헵탄/에틸 아세테이트

, 9:1) 0.28; ν_{max}(필름)/cm^{-1} 1732 (C = O), 1547 (NO_2), 1375 (NO_2);

주요 이성질체 **5**: δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 4.61 (2H, s, CH_2NO_2), 4.15 (2H, q, J = 7.2, OCH_2Me), 2.70 (2H, s, CH_2CO_2Et), 2.06 (2H, m), 1.81 (2H, dd, *J* = 13.9, 7.1), 1.56 (2H, dd, *J* = 13.1, 6.8), 1.51-1.22 (8H, m)1.28 (3H, t, *J* = 7.2).

화합물 7 및 8의 합성

메탄올 (30 mL) 중의 **5** 및 **6** 의 혼합물 (0.81 g, 3.01 mmol)을 수소 분위기하에서 (50 Psi, 30°C) 12시간 동안, 촉매량의 니켈 스폰지 촉매 상에서 진탕했다. 혼합물을 여과하고 용매를 감압하에서 증발시켜, 백색 고체로서 아미노-에스테르 **7** 및 **8** 의 9:1 혼합물을 얻었다 (0.42 g, 72%);

ν_{max}(필름)/cm^{-1} 3214 (NH), 1706 (C = O); 주요 이성질체 7: δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 5.57 (1H, br s, NH), 3.20 (2H, s, CH_2NH), 2.36 (2H, s, CH_2CO), 2.04-1.94 (2H, m), 1.77 (2H, dd, *J* = 13.2, 7.0), 1.62 (2H, dd, *J* = 13.4, 6.7), 1.60-1.20 (8H, m); *m/z* (ES^+) 387 (2M + H, 97%).

실시예 37의 합성

(1α,6α,8α)(2-아미노메틸-옥타히드로-인덴-2-일)-아세트산 히드로클로라이드.

7 및 **8** 의 혼합물 (0.42 g, 2.17 mmol)을 1,4-디옥산 (8 mL) 및 염산 (6 N의 용액 20 mL)에 용해하고, 혼합물을 6시간 동안 환류했다. 냉각한 후, 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고 디클로로메탄 (2 x 15 mL)으로 세척했다. 수성층을

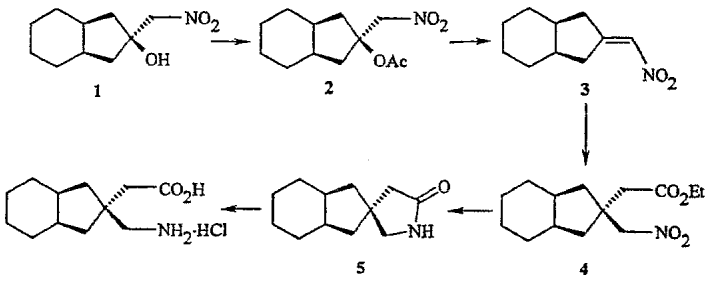
감압하에서 증발시켜, 백색 고체로서 산 **9** 및 **10** 의 9:1 혼합물을 얻었다 (0.43 g, 79%). 에틸 아세테이트/메탄올로 재결정화하여, 산인 실시예 37만을 얻었다 (0.27 g);

δ_H (400 MHz; d_6-DMSO): 12.3 (1H, br s, CO_2H), 7.94 (2H, br s, NH_2), 2.90 (2H, s, CH_2NH_2), 2.52 (2H, s, CH_2CO_2H), 1.97 (2H, br s), 1.65 (2H, dd, J = 13.5, 6.7), 1.54-1.20 (10H, m); *m/z* (ES^+) 212 (M + H, 100%); (실측치: C, 56.4; H, 8.74; N, 5.43 $C_{12}H_{21}NO_2 \cdot 1HCl \cdot 0.5H_2O$ requires C, 56.1; H, 9.03; N, 5.45%);

LCMS (프로디지 C18 50 mm X 4.6 mmid 컬럼, 5%-50% 아세토니트릴/물); 체류 시간= 1.53분, 98%의 순도.

실시예 38

((1α,6α,8β)(2-아미노메틸-옥타히드로-인덴-2-일)-아세트산 히드로클로라이드



화합물 1의 합성

n-부틸리튬 (헥산 중의 2.5 M 용액 5.1 mL, 12.75 mmol)을 아르곤하 -78°C에서, THF (20 mL) 및 HMPA (2 mL) 중의 니트로메탄 (0.34 mL, 6.3 mmol)의 교반하고 있는 혼합물에 적가했다. 혼합물을 -60°C로 가온하여 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 -78°C로 냉각하고, **3** (0.79 g, 5.73 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 -60°C로 가온하여 2시간 동안 더 교반했다. 염화암모늄 포화 용액 (5 mL)을 첨가하여 혼합물을 켄칭했다. 실온으로 가온한 후, 묽은 염산 (10 mL) 및 에테르 (30 mL)를 첨가했다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에테르로 더 추출했다 (2 x 25 mL). 합한 유기 분획을 염수로 세척하고 건조시켜 ($MgSO_4$), 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2, 헵탄/에틸 아세테이트, 95:5), 백색 고체로서 니트로-알코올 **1** 을 얻었다 (0.50 g, 43%);

R_f (헵탄/에틸 아세테이트, 9:1) 0.14; $\nu_{max}(CH_2Cl_2)/cm^{-1}$ 3424 (OH), 1548 (NO_2), 1379 (NO_2); δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 4.45 (2H, s, CH_2NO_2), 3.26 (1H, s, OH), 2.04-1.95 (2H, m), 1.85-1.80 (4H, m), 1.64-1.24 (8H, m).

화합물 2의 합성

1 (0.50 g, 2.49 mmol) 및 농축 황산 (1 방울)의 혼합물을, 아세트산 무수물 (1 mL)에서 50°C로 5분 동안 가열했다. 혼합물을 냉각시킨 다음, 에테르 (100 mL)와 물 (50 mL) 사이에서 분배했다. 에테르층을 염수로 세척하여 건조시키고 ($MgSO_4$) 용매를 감압하에서 증발시켜, 무색 오일로서 니트로-아세테이트 **2** 를 얻었다 (0.49 g, 82%);

R_f(헵탄/에틸 아세테이트, 9:1) 0.44; ν_{max}(필름)/cm^{-1} 1739 (C = O), 1551 (NO_2), 1375 (NO_2); δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 4.88 (2H, s, CH_2NO_2), 2.38-2.00 (8H, m), 2.07 (3H, s, *Me*CO), 1.62-1.32 (6H, m).

화합물 3의 합성

메탄올 (3 mL) 중의 포타슘 메톡사이드 (0.15 g, 2.04 mmol)를, 메탄올 (5 mL) 중의 **2** (0.49 g, 2.04 mmol)의 교반하고 있는 용액에 0°C에서 적가했다. 10분 후, 혼합물을 에테르 (100 mL)와 물 (50 mL) 사이에서 분배했다. 에테르층을 염수로 세척하여 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2, 펜탄/에테르, 98:2), 엷은 황색 오일로서 니트로-알켄 **3** 을 얻었다 (0.21 g, 57%);

R_f (헵탄/에틸 아세테이트, 8:2) 0.54; ν_{max}(필름)/cm^{-1} 1643 (C=C), 1509 (NO_2), 1342 (NO_2); δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 7.12 (1H, 퀸트, J = 2.0, $CHNO_2$), 3.01 (1H, ddt, J = 20.5, 8.0, 2.1), 2.90 (1H, ddt, J = 20.5, 7.3, 2.1), 2.54 (1H, ddt, J = 17.8, 7.1, 2.0), 2.43 (1H, ddt, J17.7, 5.6, 1.9), 2.21 (1H, m), 2.12 (1H, m), 1.60-1:24 (8H, m).

화합물 4의 합성

THF (2 mL) 중의 에틸 아세테이트 (0.12 mL, 1.22 mmol)를 아르곤하 -78°C에서, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1 M 용액 1.22 mL, 1.22 mmol)의 교반하고 있는 용액에 적가했다. 20분 후 THF (1 mL) 중의 **3** (0.21 g, 1.16 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 염화암모늄 포화 용액 (3 mL)을 첨가하여 혼합물을 켄칭하고, 실온으로 가온했다. 혼합물을 에테르 (20 mL)로 희석하고, 묽은 염산 (15 mL)을 첨가했다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에테르로 더 추출했다 (2 x 10 mL). 합한 유기 분획을 염수로 세척하여 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2, 헵탄/에틸 아세테이트, 99:1), 무색 액체로서 니트로-에스테르 **4** 를 얻었다 (0.13 g, 41%);

R_f(헵탄/에틸 아세테이트, 9:1) 0.32; ν_{max}(필름)/cm^{-1} 1731 (C=O), 1547 (NO_2), 1375 (NO_2); δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 4.73 (2H, s, CH_2NO_2), 4.14 (2H, q, J = 7.1, CO_2CH_2Me), 2.58 (2H, s, CH_2CO_2Et), 2.07 (2H, m), 1.71-1.66 (4H, m), 1.60-1.24 (8H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.2, CO_2CH_2Me); *m/z* (ES^+) 270 (M + H, 100%).

화합물 5의 합성

메탄올 (40 mL) 중의 **4** (0.122 g, 0.45 mmol)를 수소 분위기하 (60 Psi, 30°C)에서 6시간 동안, 촉매량의 니켈 스폰지 촉매 상에서 진탕했다. 혼합물을 여과하고 용매를 감압하에서 증발시켜, 백색 고체로서 아미노-에스테르 **5** 를 얻었다 (0.084 g, 96%);

ν_{max}(필름)/cm^{-1} 3228 (NH), 1665 (C=O); δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 5.49 (1H, br s, NH), 3.34 (2H, s, CH_2NH), 2.25 (2H, s, CH_2CO), 2.10-1.98 (2H, m),1.77 (2H, dd, J = 13.2, 7.1), 1.65 (2H, dd, J = 13.2, 6.8), 1.62-1.20 (8H, m).

실시예 38의 합성

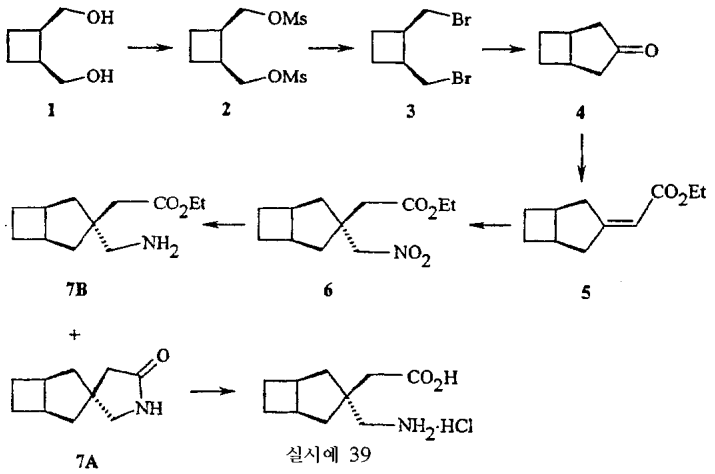
(2-아미노메틸-옥타히드로-인덴-2-일)-아세트산 **5** (0.083 g, 0.43 mmol)를 1,4-디옥산 (2 mL) 및 염산 (6 N의 용액 8 mL)에 용해하고, 혼합물을 5시간 동안 환류했다. 냉각한 후, 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하여 디클로로메탄 (2 x 15 mL)으로 세척했다. 수성층을 감압하에서 증발시켜, 백색 고체로서 산 **6** 을 얻었다 (0.097 g, 91%). 이를 에틸 아세테이트/메탄올로 재결정화하여, 순수한 실시예 38 을 얻었다 (0.057 g);

δ_H (400 MHz; d_6-DMSO): 7.90 (2H, br s, NH_2), 3.02 (2H, s, CH_2NH_2), 2.43 (2H, s, CH_2CO_2H), 2.00 (2H, br s), 1.53-1.24 (12H, m); *m/z* (ES^+) 212 (M + H, 100%);

LCMS (프로디지 C18 50 mm X 4.6 mmid 컬럼, 5%-50% 아세토니트릴/물); 체류 시간= 1.12분, 100%의 순도.

실시예 39

(1α,3α,5α)(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산 히드로클로라이드



실시예 39

화합물 1의 합성

수소화 리튬 알루미늄 (에테르 중의 1 M 용액 69.4 mL, 69.4 mmol)을 아르곤하 0°C에서, THF (60 mL) 중의 시스-시클로부탄-1,2-디카르복실산 (5 g, 34.7 mmol)의 교반하고 있는 용액에 적가했다. 혼합물을 실온으로 가온하고 16시간 동 안 교반했다. 혼합물을 0°C로 냉각하고 물 (2.7 mL), 수산화나트륨 용액 (15% w/v 용액 2.7 mL) 및 물 (8.1 mL)을 조심스럽게 첨가하여 켄칭했다. 혼합물을 15분 동안 교반하고, 침전물을 여과 제거했다. 용매를 감압하에서 증발시켜, 무색 오일로서 알코올 **1** 을 얻었다 (4.0 g, 98%);

δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 3.85 (2H, m), 3.6 (2H, m), 3.2 (2H, s), 2.7 (2H, m), 2 (2H, m); 1.55 (2H, m); δ_C (400 MHz; $CDCl_3$): 63.15, 37.83, 20.40.

화합물 2의 합성

메실 클로라이드 (6.2 mL, 79.1 mmol)를 아르곤하 -40°C에서, 디클로로메탄 (150 mL) 중의 **1** (4.0 g, 34.4 mmol)의 교반하고 있는 용액에 적가했다. 그 다음, 트리에틸아민 (12.0 mL, 86.0 mmol)을 적가하고 혼합물을 실온으로 천천히 가온했다. 16시간 동안 교반한 후, 묽은 염산 (50 mL)을 첨가하여 혼합물을 켄칭했다. 유기층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄으로 더 추출했다 (2 x 50 mL). 합한 유기 분획을 염수로 세척하여 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2, 헵탄/에틸 아세테이트, 6:4), 백색 고체로서 메실레이트 **2** 를 얻었다 (6.1 g, 73%);

R_f(헵탄/에틸 아세테이트, 1:1) 0.18. δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 4.3 (4H, m), 3.05 (6H, s), 2.9 (2H, m), 2.2 (2H, m), 1.8 (2H, m); δ_c(400 MHz; $CDCl_3$): 69.51, 37.45, 35.28, 21.09.

화합물 3의 합성

무수 브롬화리튬 (10.6 g, 121.8 mmol)를 아세톤 (50 mL) 중의 **2** (5.95 g, 24.4 mmol)의 교반하고 있는 혼합물에 아르곤하에서 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 환류했다. 냉각한 후, 아세톤을 감압하에서 증발시켜 잔류물을 에테르 (50 mL)에 용해하고, 물 (50 mL), 염수로 세척하여 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2, 헵탄/에틸 아세테이트, 95:5), 오렌지색 액체로서 이브롬화물 **3** 을 얻었다 (5.36 g, 86 %);

R_f (헵탄/에틸 아세테이트, 8:2), 0.82. δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 3.6 (2H, m), 3.45 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.1 (2H, m), 1.7 (2H, m; δ_c(400 MHz; $CDCl_3$): 39.70, 33.79, 23.95.

화합물 4의 합성

테트라히드로푸란 (22 mL) 중의 수소화칼륨 (1.58 g, 39.5 mmol)의 냉각된 (0°C) 현탁액 (이미 펜탄으로 3회 세척했음)에, 아르곤 분위기하에서 테트라히드로푸란 (3 mL) 중의 메틸 메틸티오메틸 술폭시드의 용액 (1.36 mL, 13.04 mmol, 3시간 동안 분자체 상에서 미리 건조시켰음)을 1시간에 걸쳐 첨가했다. 30분 동안 추가로 교반한 후, THF (2 m

L) 중의 **3** (3.17 g, 13.1 mmol)의 용액을 0°C에서 1시간에 걸쳐 첨가했다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반했다. 수성 염화암모늄 (6 mL, 25%)을 첨가하여 혼합물을 켄칭했다. 10분 후, 고체를 여과하고 여과액을 농축했다. 잔류물을 에테르 (20 mL)에 용해하고, 9 N의 황산 (0.05 mL)을 첨가했다. 30시간 동안 교반한 후, 포화 탄산수소나트륨을 첨가했다. 에테르상을 분리하고 5 mL로 농축했다. 포화 아황산수소나트륨 (1.5 g) 용액을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반했다. 상을 분리했다. 에테르성 상을 포화 아황 산수소나트륨 (0.5 g) 용액과 30분 동안 추가로 교반했다. 상을 분리하고, 수집한 수성상을 수성 수산화나트륨 (5 mL, 20%)으로 처리하여 에테르로 추출했다. 에테르상을 건조시키고 ($MgSO_4$) 감압하에서 증발시켜, 황색 액체로서 **4** 를 얻었다 (0.16 g, 11 %).

δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 3.0 (2H, m), 2.15-2.45 (6H, m), 1.65 (2H, m).

화합물 5의 합성

트리에틸 포스포노아세테이트 (0.32 mL, 1.61 mmol)를 아르곤하 0°C에서, THF (2 mL) 중의 수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 0.059 g, 1.47 mmol)의 교반하고 있는 현탁액에 적가했다. 20분 후, THF (1 mL) 중의 케톤 **4** (0.16 g, 1.45 mmol)를 적가했다. 혼합물을 실온으로 가온하고 16시간 동안 교반했다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기 분획을 염수로 세척하고 건조시켰다 ($MgSO_4$). 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2, 헵탄-에틸 아세테이트, 95:5), 무색 오일로서 에스테르 **5** 를 얻었다 (0.166 g, 0.92 mmol, 64%);

δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 5.9 (1H, s), 4.2 (2H, q), 3.15 (1H, d), 2.9 (1H, m), 2.8 (1H, m); 2.65 (2H, m), 2.3 (1H, d), 2.15 (2H, m), 1.5 (2H, m), 1.3 (3H, t); δ_C (400 MHz; $CDCl_3$): 169.51, 166.98, 113.37, 59.62, 43.23, 38.79, 38.45, 36.20, 25.62, 24.95, 14.44.

화합물 6의 합성

에스테르 **5** (0.152 g, 0.84 mmol), 니트로메탄 (0.092 mL, 1.7 mmol) 및 테 트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중의 1 M 용액 1.03 mL, 1.03 mmol)를 THF (1 mL)에서 65°C로 4시간 동안 가열했다. 혼합물을 냉각시키고, 에테르 (30 mL)로 희석하여 2 N의 염산 (5 mL)으로 산성화했다. 유기층을 염수로 세척하여 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2, 헵탄/에테르, 95:5), 무색 액체로서 니트로-에스테르 **6** 을 얻었다 (0.085 g, 0.35 mmol, 41%);

δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 4.4 (2H, s), 4.15 (2H, q), 2.75 (2H, bs), 2.7 (2H, s), 2.3 (2H, m); 2.1 (2H, m), 1.65 (4H, m), 1.15 (3H, t); δ_C (400 MHz; $CDCl_3$): 171.48, 79.68, 60.52, 50.10, 44.15, 41.06, 37.36, 25.76, 14.28.

화합물 7A 및 7B의 합성

메탄올 (10 mL) 중의 니트로-에스테르 **6** (0.076 g, 0.31 mmol)을 수소 분위기하 (50 Psi, 30°C)에서 12시간 동안, 촉매량의 니켈 스폰지 촉매 상에서 진탕했다. 혼합물을 여과하고 용매를 감압하에서 증발시켜, 백색 고체로서 락탐 **7A** 및 아미노-에스테르 **7B** 의 혼합물을 얻었다 (0.05 g). 이를 추가의 정제 및 특징화없이 사용했다.

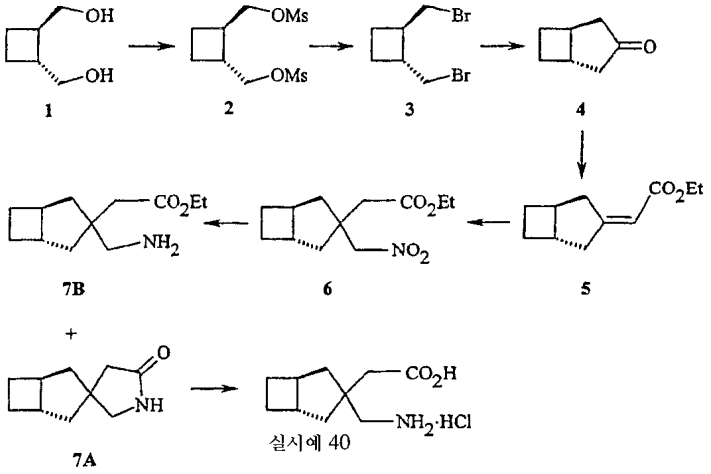
실시예 39의 합성

7A 및 **7B** (0.05 g)를 염산 (6 N의 용액 2 mL)에 용해하고, 혼합물을 4시간 동안 환류했다. 냉각 후 용매를 감압하에서 증발시켜, 백색 고체로서 산을 얻었다. 이를 에틸 아세테이트/메탄올로 재결정화하여, 순수한 실시예 39를 얻었다 (0.045 g, 0.2 mmol, 64%);

δ_H (400 MHz; D_2O): 3 (2H, s), 2.85 (4H, m + s), 2.35 (2H, m), 2.1 (2H, m), 1.75 (4H, m). δ_C (400 MHz; D_2O): 167.5, 46.64, 43.89, 42.03, 40.89, 36.08, 23.91. *m/z* (ES^+) 184 (M + H, 100%).

실시예 40

(±)-(1α,5β)(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵티-3-일)-아세트산 히드로클로라이드



화합물 1의 합성

수소화 리튬 알루미늄 (에테르 중의 1 M 용액 134.8 mL, 134.8 mmol)을 아르곤하 0°C에서, THF (120 mL) 중의 시스-시클로부탄-1,2-디카르복실산 (9.71 g, 67.39 mmol)의 교반하고 있는 용액에 적가했다. 혼합물을 실온으로 가온하고 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 0°C로 냉각하고 물 (5.2 mL), 수산화나트륨 용액 (15% w/v 용액 5.2 mL) 및 물 (15.7 mL)을 조심스럽게 첨가하여 켄칭했다. 혼합물 을 15분 동안 교반하고, 침전물을 여과 제거했다. 용매를 감압하에서 증발시켜, 담황색 오일로서 알코올 **1** 을 얻었다 (6.73 g, 57.64 mmol, 85%);

δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 3.85 (2H, m),

3.6 (2H, m), 2.9 (2H, s), 2.7 (2H, m), 2 (2H, m); 1.55 (2H, m).

화합물 2의 합성

메실 클로라이드 (29.3 mL, 373.8 mmol)를 아르곤하 -40°C에서, 디클로로메탄 (500 mL) 중의 **1** (8.85 g, 75.8 mmol)의 교반하고 있는 용액에 적가했다. 그 다음 트리에틸아민 (63.4 mL, 454.4 mmol)을 적가하고, 혼합물을 천천히 실온으로 가온했다. 16시간 동안 교반한 후, 묽은 염산 (100 mL)을 첨가하여 혼합물을 켄칭했다. 유기층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄 (2 x 100 mL)으로 더 추출했다. 합한 유기 분획을 염수로 세척하여 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2, 헵탄-에틸 아세테이트, 6:4), 백색 고체로서 메실레이트 **2** 를 얻었다 (15.89 g, 58.3 mmol, 77%);

δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 3.0 (6H, m), 2.6 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.8 (2H, m).

화합물 3의 합성

무수 브롬화리튬 (25 g, 287.3 mmol)를 아르곤하에 아세톤 (150 mL) 중의 **2** (15.84 g, 57.4 mmol)의 교반하고 있는 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 환류했다. 냉각 후 아세톤을 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 에테르 (100 mL)에 용해하여 물 (100 mL), 염수로 세척, 건조시키고 ($MgSO_4$) 용매를 감압하에서 증발시 켜, 오렌지색 액체로서 이브롬화물 **3** 을 얻었다 (13.5 g, 55.8 mmol, 97%);

δ_H (400 MHz; $CDCl_3$): 3.5 (4H, m), 2.45 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.6 (2H, m).

화합물 4의 합성

THF (15 mL) 중의 수소화칼륨 (1.08 g, 27 mmol)의 냉각된 (0°C) 현탁액 (미리 펜탄으로 3회 세척했음)에, 아르곤 분위기하에서 THF (2 mL) 중의 메틸 메틸티오메틸 술폭시드 (0.93 mL, 8.92 mmol, 미리 분자체 상에서 3시간 동안 건조시켰음)의 용액을 1시간에 걸쳐 첨가했다. 30분 동안 추가로 교반한 후, THF (1 mL) 중의 **3** (2.16 g, 8.93 mmol)의 용액을 0°C에서 1시간에 걸쳐 첨가했다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반했다. 수성 염화암모늄 (6 mL, 25%)을 첨가하여 혼합물을 켄칭했다. 10분 후, 고체를 여과 제거하고 여과액을 농축했다. 잔류물을 에테르 (20 mL)에 용해하고, 9 N의 황산 (0.03 mL)을 첨가했다. 30시간 동안 교반한 후, 포화 탄산수소나트륨을 첨가했다. 에테르 상을 분리하고 5 mL로 농축했다. 포화 아황산수소나트륨 (1.5 g) 용액을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반했다. 상을 분리했다. 에테르성 상을 포화 아황산수소나트륨 (0.5 g) 용액과 30분 동안 추가로 교반했다. 상을 분리하고, 수집한 수성상을 수성 수산화나트륨 (5 mL, 20%)으로 처리하여 에테르로 추출했다. 에테르 상을 건조시키고

($MgSO_4$) 용매를 감압하에서 증발시켜, 황색 액체로서 **4** 를 얻었다 (0.141 δH, 15%);

(0.141 δ_H, 15%); SH (400 MHz; $CDC1_3$): 2.25 (4H, m), 2.0 (4H, m), 1.7 (2H, m).

화합물 5의 합성

트리에틸 포스포노아세테이트 (0.28 mL, 1.41 mmol)를 아르곤하 0℃에서, THF (2 mL) 중의 수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 0.052 g, 1.29 mmol)의 교반하고 있는 현탁액에 적가했다. 20분 후, THF (1 mL) 중의 케톤 **4** (0.141 g, 1.28 mmol)를 적가했다. 혼합물을 실온으로 가온하고 16시간 동안 교반했다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 추출했다. 합한 유기 분획을 염수로 세척하고 건조시켰다 ($MgSO_4$). 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2, 헵탄/에틸 아세테이트, 95:5), 무색 오일로서 에스테르 **5** (0.092 g, 0.51 mmol, 40%)를 얻었다;

δ_H (400 MHz; $CDC1_3$): 5.85 (1H, s), 4.1 (2H, q), 3.1 (1H, d.d), 2.45 (1H, d.d), 2.2 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.4 (2H, m), 1.25 (3H, t); δ_C (400 MHz; $CDC1_3$): 170.53, 166.57, 115.13, 59.62, 47.06, 45.69, 39.89, 37.24, 28.52, 28.17, 14.44.

화합물 6의 합성

에스테르 **5** (0.09 g, 0.5 mmol), 니트로메탄 (0.055 mL, 1.02 mmol) 및 테트라-부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중의 1 M 용액 0.61 mL, 0.61 mmol)를 THF (1 mL)에서 65℃로 4시간 동안 가열했다. 혼합물을 냉각하고 에테르 (30 mL)로 희석하여, 2 N의 염산 (5 mL)으로 산성화했다. 유기층을 염수로 세척하여 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2, 헵탄/에테르, 95:5), 무색 액체로서 니트로-에스테르 **6** 을 얻었다 (0.063 g, 0.26 mmol, 52%).

δ_H (400 MHz; $CDC1_3$): 4.65 (2H, [AB]q), 4.15 (2H, q), 2.65 (2H, [AB]q), 1.2-1.95 (3H, t 및 m, 13H); δ_C (400 MHz; CDC_{13}): 171.28, 82.42, 60.56, 49.97, 45.80, 45.32, 42.88, 40.19, 40.09, 27.64, 14.26.

화합물 7A 및 7B의 합성

메탄올 (10 mL) 중의 니트로-에스테르 **6** (0.063 g, 0.26 mmol)을 수소 분위기하에서 (50 Psi, 30℃) 12시간 동안, 촉매량의 니켈 스폰지 촉매 상에서 진탕했다. 혼합물을 여과하고 용매를 감압하에서 증발시켜, 백색 고체로서 락탐 **7A** 및 아미노-에스테르 **7B** 의 혼합물을 얻었다 (0.051 g). 이를 추가의 정제 및 특징화없이 사용했다.

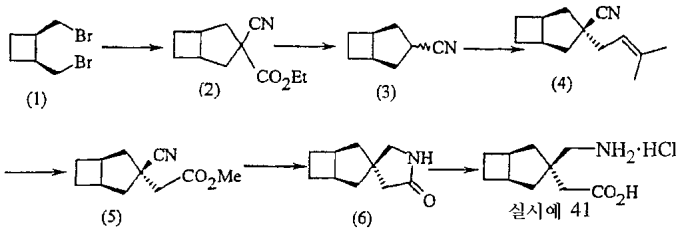
실시예 40의 합성

7A 및 **7B** (0.051 g)를 염산 (6 N의 용액 2 mL)에 용해하고, 혼합물을 4시간 동안 환류했다. 냉각 후, 용매를 감압하에서 증발시켜 백색 고체로서 산을 얻었다. 이를 에틸 아세테이트/메탄올로 재결정화하여, 순수한 실시예 40 (0.046 g, 0.21 mmol, 81%)을 얻었다;

δ_H (400 MHz; D_2O): 3.3 (2H, [AB]q), 2.7 (2H, [AB]q), 2 (2H, m), 1.35-1.85 (8H, m); δ_C (400 MHz; D_2O): 174.8, 47.50, 46.59, 44.28, 43.61, 41.64, 38.37, 38.09, 25.88. *m/z* (ES+) 184 (M + H, 100%).

실시예 41

(1α,3β,5α)(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산 히드로클로라이 드



화합물 (2)의 합성

이브롬화물 **1** (5.7 g, 22.3 mmol), 에틸 시아노아세테이트 (4.8 mL, 44.5 mmol) 및 탄산칼륨 (6.15 g, 44.5 mmol)을 DMF (100 mL)에서 48시간 동안 함께 교반했다. 묽은 염산 (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에테르 (3 x 100 mL)로 추출했다. 합한 유기 분획을 염수로 세척하여 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2, 헵탄-에틸 아세테이트, 98:2), 부분입체 이성질체의 68:32 혼합물로서 시아노에스테르 **2** 를 얻었다 (4.3 g, 100%):

R_f(헵탄/에틸 아세테이트 , 9:1) 0.28; ν_{max}(필름)/cm^{-1} 2241 (CN), 1741 (C=O); 주요 부분입체 이성질체 : δ_H(400 MHz; $CDCl_3$) 4.30 (2H, q, *J* 7.1, CO_2CH_2Me), 2.98 (2H, m), 2.56-2.22 (6H, m), 1.70 (2H, m), 1.35 (3H, t, *J* 7.1, Me); 소수 부분입체 이성질체: δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 4.26 (2H, q, *J* 7.1, CO_2CH_2Me), 3.05 (2H, m), 2.56-2.22 (6H, m), 1.99 (2H, m), 1.33 (3H, t, *J* 7.1, Me).

화합물 (3)의 합성

시아노에스테르 **2** (0.76 g, 3.91 mmol), 물 (0.14 mL, 7.82 mmol) 및 염화리튬 (0.66 g, 15.6 mmol)을 DMSO (40 mL)에서 22시간 동안 150°C로 가열했다. 혼합물을 냉각하고, 물 (150 mL)로 희석하여 에테르로 추출했다 (3 x 50 mL). 합한 에 테르 분획을 염수로 세척하여 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2, 헵탄-에틸 아세테이트, 95:5), 부분입체 이성질체의 60:40 혼합물로서 시안화물 **3** 을 얻었다 (0.21 g, 44%);

R_f(헵탄/에틸 아세테이트, 9:1) 0.44; ν_{max}(필름)/cm^{-1} 2238 (CN); 주요 부분입체 이성질체: δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 2.97 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.32-2.18 (2H, m), 2.10-1.96 (3H, m), 1.92-1.78 (2H, m), 1.48-1.38 (1H, m); 소수 부분입체 이성질체 : δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 3.13 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.32-2.18 (2H, m), 2.10-1.96 (3H, m), 1.92-1.78 (2H, m), 1.48-1.38 (1H, m).

화합물 (4)의 합성

THF (30 mL) 중의 시안화물 **3** (0.86 g, 7.1 mmol)을 아르곤하 -78°C에서, THF (40 mL) 중의 리튬 헥사메틸디실라지드 (THF 중의 1 M 용액 7.8 mL, 7.8 mmol)의 교반하고 있는 혼합물에 1시간에 걸쳐 적가했다. 혼합물을 -40°C로 가온하여 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 -78°C로 냉각하고 디메틸알릴 브로마이드 (1.3 mL, 10.6 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 추가로 교반한 다음, 밤새 실온으로 가온했다. 염화암모늄 포화 용액 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에테르 (50 mL) 및 묽은 염산 (30 mL)으로 희석했다. 수성층을 에테르로 더 추출하고 (2 x 50 mL), 합한 유기 분획을 염수로 세척하여 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2, 헵탄-에틸 아세테이트, 98:2), 무색 오일로서 시아노알켄 **4** 를 얻었다 (0.96 g, 72%);

R_f(헵탄/에틸 아세테이트, 95:5) 0.38; ν_{max}(필름)/cm^{-1} 2230 (CN),1673 (C=C); δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 5.27 (1H, tt, *J* 7.6, 1.3, $CHCMe_2$), 2.89 (2H, m), 2.30-2.22 (4H, m), 2.10 (2H, d, *J* 14.2), 1.94 (2H, m), 1.84-1.62 (2H, m), 1.65 (3 H, s, Me), 1.55 (3H, s, Me); *m/z* (AP+) 190 (M+H, 100%).

화합물 (5)의 합성

시아노알켄 **4** (0.96 g, 5.1 mmol) 및 수산화나트륨 (메탄올 중의 2.5 M 용액 10.2 mL, 25.5 mmol)을 함께 -78℃, 디클로로메탄 (80 mL)에서 교반했다. 오존을 혼합물로 통과시켜 즉시 오렌지색이 되었다. 2시간 후 혼합물은 녹색이 되었고, 용액에 산소를 5분 동안 퍼지한 다음 질소로 퍼지했다. 교반하고 있는 혼합물을 에테르 (100 mL) 및 물 (100 mL)로 희석하고, 밤새 실온으로 가온했다. 수성층을 에테르로 더 추출하고 (2 x 50 mL), 합한 유기 분획을 염수로 세척하고 건조시켜 ($MgSO_4$), 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2, 헵탄-에틸 아세테이트, 95:5), 황색 오일로서 시아노에스테르 **5** 를 얻었다 (0.70 g, 71%);

R_f(헵탄/에틸 아세테이트, 8:2) 0.36;

ν_{max}(필름)/cm^{-1} 2233 (CN), 1740 (C=O); δH (400 MHz; $CDC1_3$) 3.75 (3H, s, OMe), 2.94 (2H, m), 2.63 (2H, s, CH_2CO_2Me), 2.35-2.21 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.86 (2H, m); *m/z* (AP+) 194 (M+H, 95%).

화합물 (6)의 합성

메탄올 (100 mL) 중의 시아노에스테르 **5** (0.81 g, 4.2 mmol)를 수소 분위기 하에서 (60 Psi, 30℃) 6시간 동안 촉매량의 니켈 스폰지 촉매 상에서 진탕했다. 혼합물을 여과하고 용매를 감압하에서 증발시켜, 백색 고체로서 락탐 **6** 을 얻었다 (0.64 g, 92%);

ν_{max}(필름)/cm^{-1} 1692 (C=O); δ_H (400 MHz; $CDC1_3$ 5.52 (1H, br s, NH), 3.54 (2H, s, CH_2NH), 2.80 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.16 (2H, s, CH_2CO), 1.93 (2H, ddd, *J* 13.4, 8.1, 2.4), 1.74 (2H, dd, *J* 13.0, 3.2), 1.64 (2H, m).

(1α,3β,5α)(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산 히드로클로라이드 (실시예 41)의 합성

락탐 **6** (0.64 g, 3.87 mmol)을 1,4-디옥산 (4 mL) 및 염산 (6 N의 용액 16 mL)에 용해하고, 혼합물을 6시간 동안 환류했다. 냉각 후, 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고 디클로로메탄 (2 x 15 mL)으로 세척했다. 수성층을 감압하에서 증발시켜, 백색 고체로서 산 **7** 을 얻었다 (0.67 g, 79%). 에틸 아세테이트/메탄올로 재결정화하여, 실시예 41만을 얻었다 (0.26 g);

δ_H (400 MHz; d_6-DMSO) 7.98 (2H, br s, NH_2), 3.13 (2H, s, CH_2NH2), 2.70 (2H, s), 2.17-2.14 (4H, m), 1.85 (2H, dd, *J* 13.3, 8.0), 1.63 (2H, m), 1.55 (2H, dd, *J* 12.9, 5.1); *m/z* (ES+) 184 (M+H, 100%);

LCMS (프로디지 C18, 50 mm X 4.6 mmid 컬럼, 5%-50% 아세토니트릴/물); 체류 시간= 2.40분, 98%의 순도.

하기 화합물들은 실시예 34 내지 41 중 하나의 방법으로 제조했다.

(1α,5β)(3-아미노메틸-비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-아세트산,

(1α,5β)(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산,

(1α,5β)(2-아미노메틸-옥타히드로-펜타렌-2-일)-아세트산,

(1α,6β)(2-아미노메틸-옥타히드로-인덴-2-일)-아세트산,

(1α,7β)(2-아미노메틸-데카히드로-아줄렌-2-일)-아세트산,

(1α,5β)(3-아미노메틸-비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-아세트산,

(1α,5β)(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산,

(1α,5β)(2-아미노메틸-옥타히드로-펜타렌-2-일)-아세트산,

(1α,6β)(2-아미노메틸-옥타히드로-인덴-2-일)-아세트산,

(1α,7β)(2-아미노메틸-데카히드로-아줄렌-2-일)-아세트산,

(1α,3α,5α)(3-아미노메틸-비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-아세트산,

(1α,3α,5α)(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산,

(1α,3α,5α)(2-아미노메틸-옥타히드로-펜타렌-2-일)-아세트산,

(1α,6α,8α)(2-아미노메틸-옥타히드로-인덴-2-일)-아세트산,

(1α,7α,9α)(2-아미노메틸-데카히드로-아줄렌-2-일)-아세트산,

(1α,3β,5α)(3-아미노메틸-비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-아세트산,

(1α,3β,5α)(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산,

(1α,3β,5α)(2-아미노메틸-옥타히드로-펜타렌-2-일)-아세트산,

(1α,6α,8β)(2-아미노메틸-옥타히드로-인덴-2-일)-아세트산,

(1α,7α,9β)(2-아미노메틸-데카히드로-아줄렌-2-일)-아세트산,

((1R,3R,6R)-3-아미노메틸-비시클로[4.1.0]헵트-3-일)-아세트산,

((1R,3S,6R)-3-아미노메틸-비시클로[4.1.0]헵트-3-일)-아세트산,

((1S,3S,6S)-3-아미노메틸-비시클로[4.1.0]헵트-3-일)-아세트산,

((1S,3R,6S)-3-아미노메틸-비시클로[4.1.0]헵트-3-일)-아세트산,

((1R,3R,6S)-3-아미노메틸-비시클로[4.2.0]옥트-3-일)-아세트산,

((1R,3S,6S)-3-아미노메틸-비시클로[4.2.0]옥트-3-일)-아세트산,

((1S,3S,6R)-3-아미노메틸-비시클로[4.2.0]옥트-3-일)-아세트산,

((1S,3R,6R)-3-아미노메틸-비시클로[4.2.0]옥트-3-일)-아세트산,

((3αR,5R,7αS)-5-아미노메틸-옥타히드로-인덴-5-일)-아세트산,

((3αR,5S,7αS)-5-아미노메틸-옥타히드로-인덴-5-일)-아세트산,

((3αS,5S,7αR)-5-아미노메틸-옥타히드로-인덴-5-일)-아세트산,

((3αS,5R,7αR)-5-아미노메틸-옥타히드로-인덴-5-일)-아세트산,

((2R,4αS,8αR)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산,

((2S,4αS,8αR)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산,

((2S,4αR,8αS)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산,

((2R,4αR,8αS)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산,

((2R,4αS,9αR)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일-아세트산,

((2S,4αS,9αR)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일-아세트산,

((2S,4αR,9αS)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)-아세트산,

((2R,4αR,9αS)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)-아세트산,

((1R,3R,6S)-3-아미노메틸-비시클로[4.1.0]헵트-3-일)-아세트산,

((1R,3S,6S)-3-아미노메틸-비시클로[4.1.0]헵트-3-일)-아세트산,

((1S,3S,6R)-3-아미노메틸-비시클로[4.1.0]헵트-3-일)-아세트산,

((1S,3R,6R)-3-아미노메틸-비시클로[4.1.0]헵트-3-일)-아세트산,

((1R,3R,6R)-3-아미노메틸-비시클로[4.2.0]옥트-3-일)-아세트산,

((1R,3S,6R)-3-아미노메틸-비시클로[4.2.0]옥트-3-일)-아세트산,

((1S,3S,6S)-3-아미노메틸-비시클로[4.2.0]옥트-3-일)-아세트산,

((1S,3R,6S)-3-아미노메틸-비시클로[4.2.0]옥트-3-일)-아세트산,

((3αR,5R,7αR)-5-아미노메틸-옥타히드로-인덴-5-일)-아세트산,

((3αR,5S,7αR)-5-아미노메틸-옥타히드로-인덴-5-일)-아세트산,

((3αS,5S,7αS)-5-아미노메틸-옥타히드로-인덴-5-일)-아세트산,

((3αS,5R,7αS)-5-아미노메틸-옥타히드로-인덴-5-일)-아세트산,

((2R,4αR,8αR)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산,

((2S,4αS,8αR)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산,

((2S,4αR,8αS)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산,

((2R,4αS,8αS)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산,

((2R,4αR,9αR)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)-아세트산,

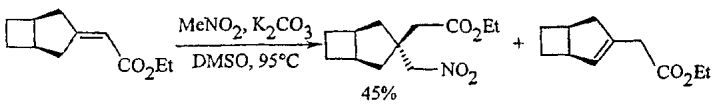
((2S,4αR,9αR)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)-아세트산,

((2S,4αS,9αS)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)-아세트산 및

((2R,4αS,9αS)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)-아세트산.

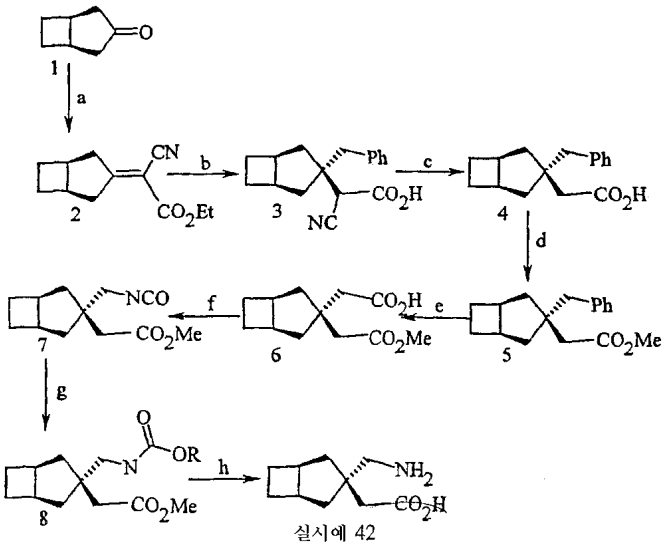
하기 방법들은 특히, 실시예 42, (1α,3α,5α)(3-아미노메틸-비시클로 [3.2.0]헵트-3-일)-아세트산의 제조에 관한 것이다.

방법 1



니트로메탄을 0℃ 내지 120℃의 온도에서 염기, 예를 들어 탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산세슘과 함께 용매, 예를 들어 디메틸술폭시드 또는 N,N-디메틸포름아미드 중의 불포화 에스테르에 첨가했다. 이 과정으로 보다 높은 수율의 니트로 에스테르를 얻었고, 이전 방법에 비해 공액 해소된 에스테르의 수율을 감소시켰다.

방법 2A



실시예 42

a) 알킬 시아노아세테이트, 예를 들어 에틸 시아노아세테이트를 톨루엔, 벤 젠, 크실렌 또는 n-헵탄으로부터 선택되는 용매 중의 화학식 (1)의 시클로펜타논 혼합물에 첨가하고, 여기에 아세트산 및 β-알라닌 또는 암모늄 아세테이트, 또는 피페리딘을 첨가했다. 혼합물을 예를 들어, 딘 스타크 트랩 또는 활성화된 분자체를 사용하여 물을 제거하면서 0 ℃ 내지 150℃의 온도에서 교반하여, 화학식 (2)의 알켄을 생성하고;

b) 상기 단계 a)의 생성물을 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, n-헵탄, 톨루엔, 디에틸 에테르 또는 *tert*-부틸 메틸 에테르로부터 선택되는 건조 용매 중의 벤질마그네슘 클로라이드, 벤질마그네슘 브로마이드 또는 벤질마그네슘 요오다이드의 혼합물에 -100℃ 내지 110℃의 온도에서 첨가하여, 화학식 (3)의 첨가 생성물을 제조하고;

c) 상기 단계 b)의 생성물을 에틸렌 글리콜, 2-메톡시에틸 에테르, 1,4-디옥산 또는 디에틸렌 글리콜로부터 선택되는 용매 중의 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬 또는 수산화세슘으로부터 선택되는 염기의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 25℃ 내지 250℃의 온도에서 교반하여 화학식 (4)의 카르복실산을 제조하고;

d) 상기 단계 c)의 생성물을 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라히드로푸란, 톨루엔 또는 1,4-디옥산으로부터 선택되는 용매 중의 요오도메탄의 혼합물에 첨가하고, 여기에 염기, 예를 들어 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔 (DBU), 트리에틸아민 또는 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN)을 첨가하고, -40℃ 내지 110℃의 온도에서 교반하여 화학식 (5)의 에스테르를 제조하거나; 상기 단계 c)의 생성물을 메탄올 및 농축 산, 예를 들어 황산 또는 염산의 혼합물에 0℃ 내지 100℃ 범위의 온도에서 첨가하거나; 상기 단계 c)의 생성물을 벤젠 또는 톨루엔 중의 트리메틸실릴디아조메탄 및 메탄올에 -40℃ 내지 100℃의 온도에서 첨가하거나; 상기 단계 c)의 생성물을 용매, 예를 들어 벤젠, 톨루엔, 디클로로메탄 또는 디에틸 에테르 중의 디아조메탄에 -40℃ 내지 40℃의 온도에서 첨가하고;

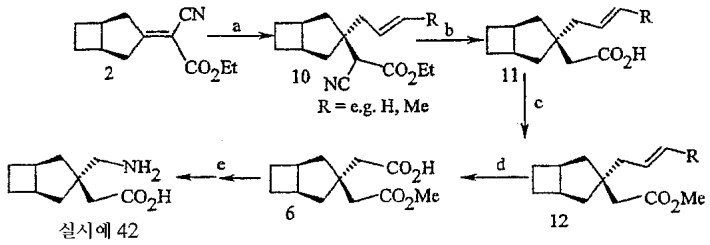
e) 상기 단계 d)의 생성물을 사염화탄소 또는 에틸 아세테이트 및 아세토니트릴의 혼합물에 첨가하고, 여기에 물, 과요오드산 나트륨 및 염화루테늄(III)을 첨가하고, -40℃ 내지 80℃의 온도에서 교반하여 화학식 (6)의 카르복실산을 생성하고;

f) 상기 단계 e)의 생성물을 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민으로부터 선택되는 염기 및 톨루엔, 벤젠, 크실렌, 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르 또는 n-헵탄으로부터 선택되는 용매의 혼합물에 첨가하여, 여기에 디페닐포스포릴 아지드 (DPPA)를 첨가하고 0℃ 내지 150℃의 온도에서 교반하여 화학식 (7)의 이소시아네이트를 제조하거나; 상기 단계 e)의 생성물을 -40℃ 내지 78℃의 온도에서 테트라히드로푸란, 아세톤 또는 디에틸 에테르 중의 에틸 클로로포르메이트 또는 이소부틸 클로로포르메이트 및 염기, 예를 들어 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민에 첨가한 후, 물 및 테트라히드로푸란 또는 아세톤 중의 아지드화 나트륨을 첨가한 후, 톨루엔 또는 벤젠을 첨가하여 환류하고;

g) 상기 단계 f)의 생성물을 톨루엔, 벤젠, 크실렌 또는 n-헵탄으로부터 선택되는 용매에 첨가하고, 여기에 메탄올 또는 tert-부탄올을 첨가하여 (8)을 얻은 다음, (8)을 용매, 예를 들어 1,4-디옥산, 아세트산 또는 물의 존재 또는 부재하에 0.01 M 내지 12 M 농도의 수성 염산에 첨가하여 아미노산 (9)를 제조하거나; 상기 단계 f)의 생성물을 톨루엔, 벤젠, 크실렌 또는 n-헵탄으로부터 선택되는 용매에 첨가하고, 여기에 벤질 알코올을 첨가하여 (8)을 얻고, (8)을 니

켈, 팔라듐 또는 백금 상에서 수소화하여 락탐을 얻은 다음 용매, 예를 들어 1,4-디옥산, 아세트산 또는 물의 존재 또는 부재하에 0.01 M 내지 12 M 농도의 수성 염산으로 가수분해하여 실시예 42를 제조했다.

방법 2B



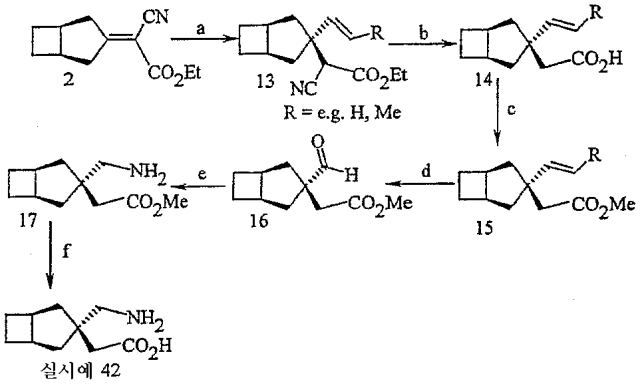
a) 시아노에스테르 (2)를 -100℃ 내지 110℃의 온도에서 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, n-헵탄, 톨루엔, 디에틸 에테르 또는 tert-부틸 메틸 에테르로부터 선택되는 건조 용매 중의 알릴마그네슘 클로라이드 또는 브로마이드, 또는 2-부테닐마그네슘 클로라이드에 첨가하여 화학식 (10)의 첨가생성물을 제조하고;

b) 상기 단계 a)의 생성물을 에틸렌 글리콜, 2-메톡시에틸 에테르, 1,4-디옥산 또는 디에틸렌 글리콜로부터 선택되는 용매 중의 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬 또는 수산화세슘으로부터 선택되는 염기의 혼합물에 첨가하고, 25℃ 내지 250℃의 온도에서 혼합물을 교반하여 화학식 (11)의 카르복실산을 제조하고;

c) 상기 단계 b)의 생성물을 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라히드로푸란, 톨루엔 또는 1,4-디옥산으로부터 선택되는 용매 중의 요오도메탄의 혼합물에 첨가하여, 여기에 염기, 예를 들어 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔 (DBU), 트리에틸아민 또는 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN)을 첨가하고, -40℃ 내지 110℃의 온도에서 교반하여 화학식 (11)의 에스테르를 제조하거나; 상기 단계 b)의 생성물을 0℃ 내지 100℃의 온도에서 메탄올 및 농축 산, 예를 들어 황산 또는 염산의 혼합물에 첨가하거나; 상기 단계 b)의 생성물을 -40℃ 내지 100℃의 온도에서 벤젠 또는 톨루엔 중의 트리메틸실릴디아조메탄 및 메탄올에 첨가하거나; 상기 단계 b)의 생성물을 -40℃ 내지 40℃의 온도에서 용매, 예를 들어 벤젠, 톨루엔, 디클로로메탄 또는 디에틸 에테르 중의 디아조메탄에 첨가하고;

d) 상기 단계 c)의 생성물을 사염화탄소 또는 에틸 아세테이트 및 아세토니트릴의 혼합물에 첨가하여, 여기에 물, 과요오드산 나트륨 및 염화루테늄(III)을 첨가하고, -40℃ 내지 80℃의 온도에서 교반하여 실시예 42를 제조했다.

방법 2C



a) 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르 중의 유기금속 시약, 예를 들어 비닐 리튬 또는 비닐 마그네슘 클로라이드 또는 브로마이드를 -100℃ 내지 0℃의 온도에서 시아노에스테르 (2)에 첨가하여 (13)을 얻고;

b) 상기 단계 a)의 생성물을 에틸렌 글리콜, 2-메톡시에틸 에테르, 1,4-디옥산 또는 디에틸렌 글리콜로부터 선택되는 용매 중의 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬 또는 수산화세슘으로부터 선택되는 염기의 혼합물에 첨가하고, 25℃ 내지 250℃의 온도에서 혼합물을 교반하여 화학식 (14)의 카르복실산을 제조하고;

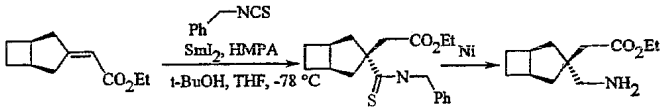
c) 상기 단계 b)의 생성물을 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라히드로푸란, 톨루엔 또는 1,4-디옥산으로부터 선택되는 용매 중의 요오도메탄의 혼합물에 첨가하여, 여기에 염기, 예를 들어 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔 (DBU), 트리에틸아민 또는 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN)을 첨가하고, -40℃ 내지 110℃의 온도에서 교반하여 화학식 (15)의 에스테르를 제조하거나; 상기 단계 b)의 생 성물을 0℃ 내지 100℃의 온도 범위에서 메탄올 및 농축산, 예를 들어 황산 또는 염산의 혼합물에 첨가하거나; 상기 단계 b)의 생성물을 -40℃ 내지 100℃의 온도에서 벤젠 또는 톨루엔 중의 트리메틸실릴디아조메탄 및 메탄올에 첨가하거나; 상기 단계 b)의 생성물을 -40℃ 내지 40℃의 온도에서 용매, 예를 들어 벤젠, 톨루엔, 디클로로메탄 또는 디에틸 에테르 중의 디아조메탄에 첨가하고;

d) 상기 단계 c)의 생성물을 용매, 예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄 또는 메탄올에서 오존첨가분해한 다음, -100℃ 내지 0℃의 온도에서 켄치 (quench), 예를 들어 트리페닐포스핀 또는 디메틸술파이드를 첨가하여 (16)을 얻고;

e) 용매, 예를 들어 메탄올 또는 에탄올 중의 상기 단계 d)의 생성물을 암모니아 용액 또는 암모니아 기체와 반응시킨 다음, 소듐 보로히드라이드, 소듐 시아노보로히드라이드 또는 소듐 트리아세톡시보로히드라이드로 환원하거나, 촉매, 예를 들어 니켈, 팔라듐 또는 백금의 존재하에 수소화로 환원하여 (17)을 얻고;

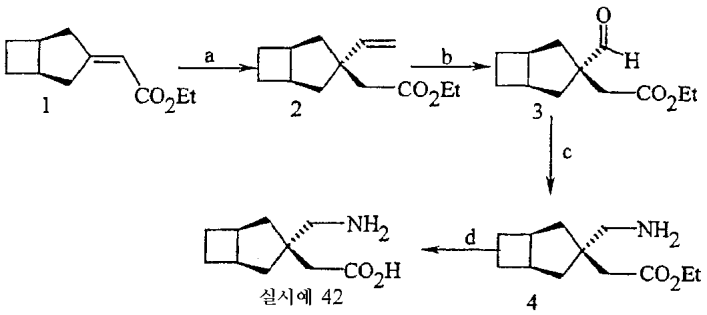
f) 상기 단계 e)의 생성물을 용매, 예를 들어 1,4-디옥산, 아세트산 또는 물의 존재 또는 부재하에 0.01 M 내지 12 M 농도의 수성 염산으로 가수분해하여 실시예 42를 제조했다.

방법 3



불포화 에스테르 및 벤질 티오이소시아네이트를 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르 또는 1,4-디옥산, 조화 용매, 예를 들어 HMPA 또는 DMPU, 및 알코올, 예를 들어 tert-부탄올로 구성된 용매 혼합물에서 이요오드화 사마륨과 -100℃ 내지 0℃의 온도에서 교반하고; 결과 에스테르를 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트 중에서 촉매, 예를 들어 니켈, 팔라듐, 백금 또는 로듐으로 20℃ 내지 100℃의 온도에서 수소화하여 아미노 에스테르를 얻었다.

방법 4A



실시예 42

a) 유기금속 시약, 예를 들어 비닐 리튬 또는 비닐 마그네슘 클로라이드 또는 브로마이드를 -100℃ 내지 0℃의 온도에서 루이스산, 예를 들어 보론 트리플루오라이드 에테레이트 또는 염화알루미늄의 존재하에 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르 중의 디메틸아연, 염화아연, 요오드화 구리(I), 브롬화구리(I) 디메틸 술파이드 착물 또는 시안화구리(I)와 혼합하고, 불포화 에스테르 (1)을 첨가하여 첨가 생성물 (2)를 얻고;

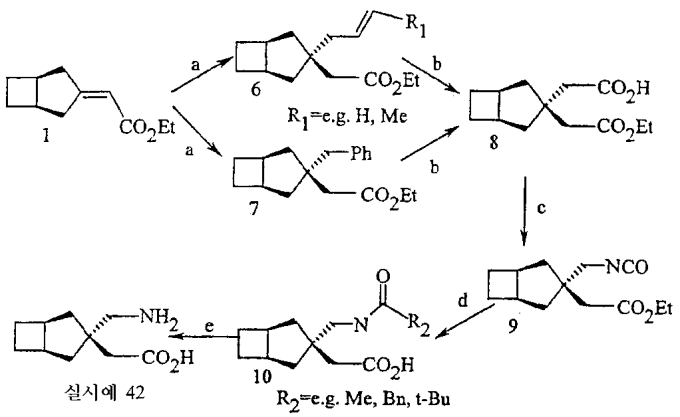
b) 상기 단계 a)의 생성물을 용매, 예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄 또는 메탄올 중에서 오존첨가분해한 다음, -100℃ 내지 0℃의 온도에서 켄치, 예를 들어 트리페닐포스핀 또는 디메틸술파이드를 첨가하여 (3)을 얻고;

c) 용매, 예를 들어 메탄올 또는 에탄올 중의 상기 단계 b)의 생성물을 암모니아 용액 또는 암모니아 기체와 반응시킨 다음, 소듐 보로히드라이드, 소듐 시아노보로히드라이드 또는 소듐 트리아세톡시보로히드라이드로 환원하거나, 촉매, 예를 들어 니켈, 팔라듐 또는 백금의 존재하에 수소화로 환원하여 (4)를 얻고;

d) 상기 단계 c)의 생성물을 용매, 예를 들어 1,4-디옥산, 아세트산 또는 물의 존재 또는 부재하에 0.01 M 내지 12 M

농도의 수성 염산으로 가수분해하여 실시예 42를 제조했다.

방법 4B



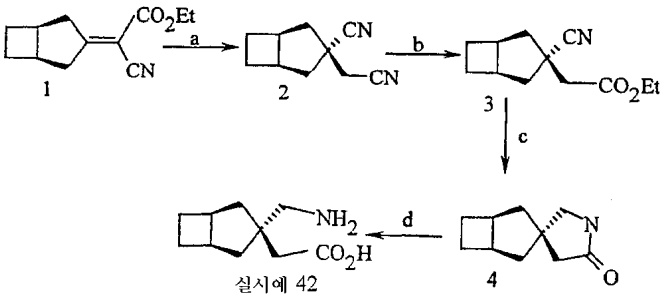
a) 유기금속 시약, 예를 들어 알릴마그네슘 클로라이드 또는 브로마이드를 -100℃ 내지 0℃의 온도에서 루이스산, 예를 들어 보론 트리플루오라이드 에테레이트 또는 염화알루미늄의 존재하에 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르 중의 디메틸아연, 염화아연, 요오드화 구리(I), 브롬화구리(I) 디메틸 술파 이드 착물 또는 시안화구리(I)와 혼합하고, 불포화 에스테르 (1)을 첨가하여 첨가생성물 (6)을 얻거나; 유기금속 시약, 예를 들어 벤질마그네슘 클로라이드 또는 브로마이드를 -100℃ 내지 0℃의 온도에서 루이스산, 예를 들어 보론 트리플루오라이드 에테레이트 또는 염화알루미늄의 존재하에 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르 중의 디메틸아연, 염화아연, 요오드화 구리(I), 브롬화구리(I) 디메틸 술파이드 착물 또는 시안화구리(I)와 혼합하고, 불포화 에스테르 (1)을 첨가하여 첨가생성물 (7)을 얻고;

b) 상기 단계 a)의 생성물을 사염화탄소 또는 에틸 아세테이트와 아세토니트릴의 혼합물에 첨가하여, 여기에 물, 과요오드산 나트륨 및 염화루테늄(III)을 첨가하고, -40℃ 내지 80℃의 온도에서 교반하여 화학식 (8)의 카르복실산을 제조하고;

c) 상기 단계 b)의 생성물을 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민으로부터 선택되는 염기, 및 톨루엔, 벤젠, 크실렌, 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르 또는 n-헵탄으로부터 선택되는 용매의 혼합물에 첨가하여, 여기에 디페닐포스포릴 아지드 (DPPA)를 첨가하고 0℃ 내지 150℃의 온도에서 교반하여 화학식 (9)의 이소시아네이트를 제조하거나; 상기 단계 b)의 생성물을 -40℃ 내지 78℃의 온도에서 테트라히드로푸란, 아세톤 또는 디에틸 에테르 중의 에틸 클로로포르메이트 또는 이소부틸 클로로포르메이트, 및 염기, 예를 들어 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민에 첨가하고, 물 및 테트라히드로푸란 또는 아세톤 중의 아지드화 나트륨을 첨가한 다음 톨루엔 또는 벤젠을 첨가하여 환류하고;

d) 상기 단계 c)의 생성물을 톨루엔, 벤젠, 크실렌 또는 n-헵탄으로부터 선택되는 용매에 첨가하고, 여기에 메탄올 또는 tert-부탄올을 첨가하여 (10)을 얻은 다음, (10)을 용매, 예를 들어 1,4-디옥산, 아세트산 또는 물의 존재 또는 부재하에 0.01 M 내지 12 M 농도의 수성 염산에 첨가하여 아미노산 (5)를 제조하거나; 상기 단계 c)의 생성물을 톨루엔, 벤젠, 크실렌 또는 n-헵탄으로부터 선택되는 용매에 첨가하고, 여기에 벤질 알코올을 첨가하여 (10)을 얻은 다음, 니켈, 팔라듐 또는 백금 상에서 (10)을 수소화하여 락탐을 얻고, 이를 용매, 예를 들어 1,4-디옥산, 아세트산 또는 물의 존재 또는 부재하에 0.01 M 내지 12 M 농도의 수성 염산으로 가수분해하여 실시예 42를 제조했다.

방법 5



실시예 42

a) 화합물 (1) 및 시안화칼륨 또는 시안화나트륨, 및 물과 에탄올 또는 메탄올을 예를 들어, 딘-스타크 트랩으로 물을 제거하면서 함께 환류하여, (2)를 얻었고;

b) 단계 a)의 생성물을 에탄올, 톨루엔 또는 벤젠과 교반하고, 용액을 -30℃ 내지 40℃의 온도에서 기체 염산으로 포화시켜 (3)을 얻었고;

c) 상기 단계 b)의 생성물을 15℃ 내지 60℃의 온도에서 촉매, 예를 들어 니켈, 팔라듐, 백금 또는 로듐으로 메탄올, 에탄올 또는 에틸 아세테이트에서 수소화하여 (4)를 얻었고;

d) 상기 단계 c)의 생성물을 용매, 예를 들어 1,4-디옥산, 아세트산 또는 물의 존재 또는 부재하에 0.01 M 내지 12 M 농도의 수성 염산으로 가수분해하여 실시예 42를 제조했다.

하기 실시예는 이명의 치료 유효량의 알파2델타 리간드, 및 제약학상 허용되는 담체, 희석액 또는 부형제를 포함하는 본 발명의 제약 조성물을 예시한다. 실시예는 단지 예시일 뿐이며, 어떠한 면에서도 본 발명을 제한하기 위한 것이 아니다.

제제예 1

<u>정제 제제 1</u> :

성분	양 (mg)
3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온 히드로클로라이드	25
락토스	50
옥수수 전분 (혼합용)	10
옥수수 전분 (페이스트)	10
스테아르산 마그네슘 (1%)	5
총	100

3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온 히드로클로라이드, 락토스 및 옥수수 전분 (혼합용)을 균일하게 블렌딩했다. 옥수수 전분 (페이스트용)을 200 mL의 물에 현탁시키고, 교반하면서 가열하여 페이스트를 형성시켰 다. 페이스트는 혼합 분말을 과립화하는데 사용했다. 습윤 과립을 8번 핸드 스크린에 통과시키고, 80℃에서 건조시켰다. 건조 과립을 1%의 스테아르산 마그네슘으로 윤활시키고 정제로 압착했다. 상기 정제는 이명을 치료하기 위해 1일에 1 내지 4회 인간에게 투여할 수 있다.

제제예 2

<u>코팅된 정제</u> :

제제예 1의 정제를 통상적인 방식으로 수크로스, 감자 전분, 탈크, 트라가칸트 (tragacanth) 및 색소로 코팅했다.

제제예 3

주사 바이알 :

500 g의 가바펜틴 및 5 g의 인산수소 이나트륨 용액의 pH를, 2 M의 염산으로 3 L 이중-증류수에서 pH 6.5로 조정했다. 용액을 멸균 여과하고, 여과액을 주사 바이알에 넣어 무균 조건하에서 동결건조했고, 무균 밀봉했다. 각 주사 바이알은 25 mg의 가바펜틴을 함유한다.

제제예 4

좌약 :

25 g의 (1α,3α,5α)(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산 히드로클로라이드, 100 g의 대두 레시틴, 및 1400 g의 코코아 버터의 혼합물을 융합하여 틀에 넣고 냉각시켰다. 각 좌약은 25 mg의 (1α,3α,5α)(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산 히드로클로라이드를 함유한다.

제제예 5

용액 :

940 mL의 이중-증류수 중의 1 g의 3-(2-아미노메틸-4-메틸-펜틸)-4H-[1,2,4]-옥사디아졸-5-온 히드로클로라이드, 9.38 g의 $NaH_2PO_4 \cdot 12H_2O$, 28.48 g의 $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ 및 0.1 g의 염화벤즈알코늄으로부터 용액을 제조했다. 2 M의 염산으로 용액의 pH를 pH 6.8로 조정했다. 용액을 이중-증류수 1.0 L로 희석하고, 조사 (irradiation)로 멸균했다. 25 mL 부피의 용액은 25 mg의 3-(2-아미노메틸-4-메틸-펜틸)-4H-[1,2,4]-옥사디아졸-5-온 히드로클로라이드를 함유한다.

제제예 6

연고 :

500 mg의 3-(1-아미노메틸-시클로헵틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온 히드로클로라이드를 무균 조건하에서 99.5 g의 석유계 젤리와 혼합했다. 5 g 연고는 25 mg의 3-(1-아미노메틸-시클로헵틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온 히드로클로라이드를 함유한다.

제제예 7

캡슐 :

각 캡슐이 25 mg의 3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온 히드로클로라이드를 함유하도록, 2 kg의 3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온 히드로클로라이드를 통상적인 방식으로 경질 젤라틴 캡 슐에 충전했다.

제제예 8

앰플 :

가바펜틴 2.5 kg의 용액을 60 L의 이중-증류수에 용해했다. 용액을 멸균 여과하고, 여과액을 앰플에 충전했다. 앰플을 멸균 조건하에서 동결건조하여 무균 밀봉했다. 각 앰플은 25 mg의 가바펜틴을 함유한다.

상기와 같이, 본 발명의 방법은 통증 또는 2차 증상을 완화하지만 질병 완화 효과는 나타내지 않는 이명을 포함하는 질병에 대한 기존의 치료법보다 뚜렷한 장점을 제공한다. MIA 래트에 있어서 가바펜틴, 3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온 히드로클로라이드, 3-(2-아미노메틸-4-메틸-펜틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온 히드로클로라이드, 3-(1-아미노메틸-시클로헵틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온 히드로클로라이드, 3-(2-아미노-1-시클로펜틸-에틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온 히드로클로라이드 또는 (1α,3α,5α)(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산 히드로클로라이드의 효과는, 알파2델타 리간드가 이명의 예방 또는 치료에 유용함을 보여준다.

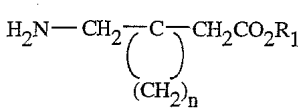
본 발명의 방법을 기술하는 여러 가지 실시태양이 본원에 청구된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.
가바펜틴 또는 티아가빈 이외의 치료적 유효량의 알파2델타 리간드 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 이명을 앓는 포유류의 이명 치료 방법.

청구항 2.
제1항에 있어서, 상기 알파2델타 리간드가 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염인 방법.

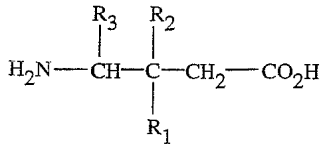
<화학식 I>



여기서, R $_1$ 은 수소, 또는 직쇄 또는 분지된 저급 알킬이고, n은 4 내지 6의 정수이다.

청구항 3.
제1항에 있어서, 상기 알파2델타 리간드가 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염인 방법.

<화학식 II>



여기서,

R $_1$ 은 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 비치환 알킬, 비치환 페닐, 또는 3 내지 6 탄소 원자를 갖는 비치환 시클로알킬이고;

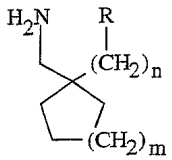
R $_2$ 는 수소 또는 메틸이고;

R $_3$ 는 수소, 메틸 또는 카르복실이다.

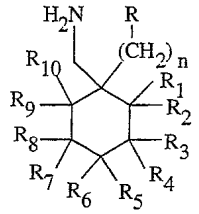
청구항 4.
제3항에 있어서, 상기 알파2델타 리간드가 프레가발린인 방법.

청구항 5.
제1항에 있어서, 상기 알파2델타 리간드가 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염인 방법.

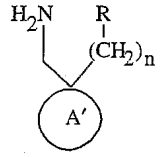
<화학식 III>



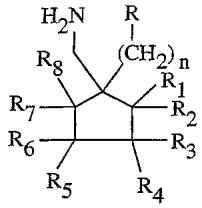
<화학식 IIIC>



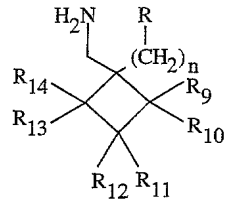
<화학식 IIIF>



<화학식 IIIG>



<화학식 IIIH>



여기서,

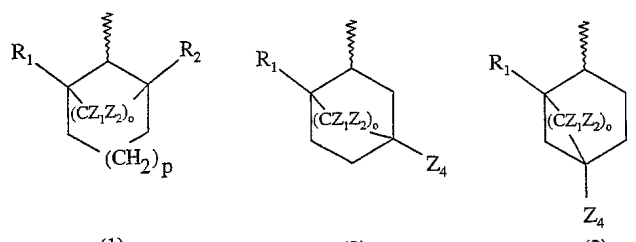
n은 0 내지 2의 정수이고;

m은 0 내지 3의 정수이고;

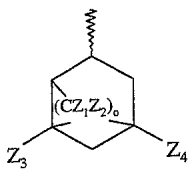
R은 술폰아미드, 아미드, 포스폰산, 헤테로사이클, 술폰산 또는 히드록삼산이고;

R_1 내지 R_{14} 는 수소, 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬, 비치환되거나 할로겐, 알킬, 알콕시, 히드록시, 카르복시, 카르보알콕시, 트리플루오 로메틸 및 니트로로부터 선택된 치환기로 치환된 벤질 또는 페닐로부터 각각 독립적으로 선택되고;

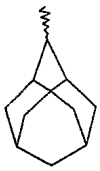
A'은



(1) , (2) , (3) ,



(4)



(5)

및

로부터 선택된 브릿지된 고리이며,

여기서 ⧘ 는 결합점이고;

Z $_1$ 내지 Z $_4$ 는 수소 및 메틸로부터 각각 독립적으로 선택되고;

o는 1 내지 4의 정수이고;

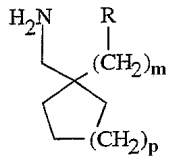
p는 0 내지 2의 정수이고;

단, 화학식 1에서 m이 2이고 n이 1인 경우 R은 -SO $_3$ H가 아니다.

청구항 6.

제5항에 있어서, 상기 알파2델타 리간드가 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염인 방법.

<화학식 III>



여기서,

m은 0 내지 2의 정수이고;

p는 0 내지 3의 정수이고;

R은 술폰아미드, 아미드, 포스폰산, 헤테로사이클, 술폰산 또는 히드록삼산이다.

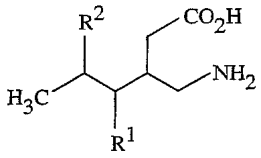
청구항 7.

제5항에 있어서, 상기 알파2델타 리간드가 3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온, 3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온 히드로클로라이드, 3-(1-아미노메틸-시클로헵틸메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온 히드로클로라이드, C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로헵틸]-메틸아민, (1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-포스폰산, (2-아미노메틸-4-메틸-펜틸)-포스폰산, N-[2-(1-아미노메틸-시클로헥실)-에틸]-메탄술폰아미드, C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)시클로헥실]-메틸아민, 4-메틸-2-(1H-테트라졸-5-일메틸)-펜틸아민 및 C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로헵틸]-메틸아민, 및 그의 제약학상 허용되는 염으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 8.

제1항에 있어서, 상기 알파2델타 리간드가 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염인 방법.

<화학식 IV>



여기서,

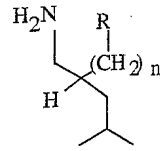
R ^{1} 은 수소, 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬, 또는 페닐이고;

R ^{2} 는 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬, 2 내지 8 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알케닐, 3 내지 7 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 알콕시, -알킬시클로알킬, -알킬알콕시, -알킬 OH, -알킬페닐, -알킬페녹시, -페닐 또는 치환된 페닐이고;

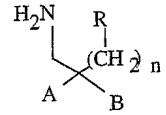
R ^{1} 은 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬이거나, R ^{2} 가 메틸인 경우 페닐이다.

청구항 9.
제1항에 있어서, 상기 알파2델타 리간드가 하기 화학식 1A 또는 화학식 1B의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염인 방법.

<화학식 1A>



<화학식 1B>

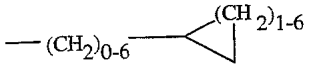


여기서,

n은 0 내지 2의 정수이고;

R은 술폰아미드, 아미드, 포스폰산, 헤테로사이클, 술폰산 또는 히드록삼산이고;

A는 수소 또는 메틸이고;

B는  ,

1 내지 11 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬, 또는

-(CH $_{2}$) $_{1-4}$ -Y-(CH $_{2}$) $_{0-4}$ -페닐 (여기서, Y는 -0-, -S-, -NR' $_{3}$ 이고, R' $_{3}$ 은 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 알킬, 3 내지 8 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 또는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 할로겐, 히드록시, 카르복시, 카르보알콕시, 트리플루오로메틸 및 니트로로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있는 벤질 또는 페닐임)이다.

청구항 10.
제9항에 있어서, 상기 화학식 1A 또는 1B의 화합물이

4-메틸-2-(1H-테트라졸-5-일메틸)-펜틸아민;

3-(2-아미노메틸-4-메틸-펜틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-티온;

(2-아미노메틸-4-메틸-펜틸)-포스폰산;

3-(3-아미노-2-시클로펜틸-프로필)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온;

3-(3-아미노-2-시클로펜틸-프로필)-4H-[1,2,4]티아디아졸-5-온;

2-시클로펜틸-3-(2-옥소-2,3-디히드로-2λ⁴-[1,2,3,5]옥사티아디아졸-4-일)-프로필아민;

3-(3-아미노-2-시클로부틸-프로필)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온;

3-(2-아미노메틸-4-메틸-펜틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온;

3-(3-아미노-2-시클로부틸-프로필)-4H-[1,2,4]티아디아졸-5-온;

2-시클로부틸-3-(2-옥소-2,3-디히드로-2λ⁴-[1,2,3,5]옥사티아디아졸-4-일)-프로필아민;

((2R,4αR,8αS)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산;

((2R,4αS,9αR)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)아세트산;

((2S,4αS,9αR)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)아세트산;

((2S,4αR,9αS)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)아세트산;

((2R,4αR,9αS)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)아세트산;

((1R,3R,6S)-3-아미노메틸-비시클로[4.1.0]헵트-3-일)-아세트산;

((1R,3S,6S)-3-아미노메틸-비시클로[4.1.0]헵트-3-일)-아세트산;

((1S,3S,6R)-3-아미노메틸-비시클로[4.1.0]헵트-3-일)-아세트산;

((1S,3R,6R)-3-아미노메틸-비시클로[4.1.0]헵트-3-일)-아세트산;

((1R,3R,6R)-3-아미노메틸-비시클로[4.2.0]옥트-3-일)-아세트산;

((1R,3S,6R)-3-아미노메틸-비시클로[4.2.0]옥트-3-일)-아세트산;

((1S,3S,6S)-3-아미노메틸-비시클로[4.2.0]옥트-3-일)-아세트산;

((1S,3R,6S)-3-아미노메틸-비시클로[4.2.0]옥트-3-일)-아세트산;

((3αR,5R,7αR)-5-아미노메틸-옥타히드로-인덴-5-일)-아세트산;

((3αR,5S,7αR)-5-아미노메틸-옥타히드로-인덴-5-일)-아세트산;

((3αS,5S,7αS)-5-아미노메틸-옥타히드로-인덴-5-일)-아세트산;

((3αS,5R,7αS)-5-아미노메틸-옥타히드로-인덴-5-일)-아세트산;

((2R,4αR,8αR)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산;

((2S,4αS,8αR)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산;

((2S,4αR,8αS)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산;

((2R,4αS,8αS)-2-아미노메틸-데카히드로-나프탈렌-2-일)-아세트산;

((2R,4αR,9αR)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)-아세트산;

((2S,4αR,9αR)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)-아세트산;

(1α,3α,5α)(3-아미노-메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산;

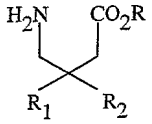
((2S,4αS,9αS)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)-아세트산 및

((2R,4αS,9αS)-2-아미노메틸-데카히드로-벤조시클로헵텐-2-일)-아세트산

인 화합물 및 그의 제약학상 허용되는 염으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 11.

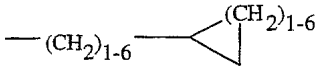
제1항에 있어서, 상기 알파2델타 리간드가 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염인 방법.



여기서,

R은 수소 또는 저급 알킬이고;

R_1은 수소 또는 저급 알킬이고;

R_2는  ,

7 내지 11 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬 또는

$-(CH_2)_{(1-4)}-X-(CH_2)_{(0-4)}-$페닐이고,

여기서 X는 -O-, -S-, $-NR_3-$이고,

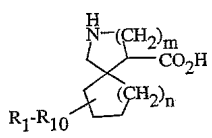
R_3는 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 알킬, 3 내지 8 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 벤질 또는 페닐이며,

페닐 및 벤질은 비치환되거나 알킬, 알콕시, 할로겐, 히드록시, 카르복시, 카르보알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노 및 니트로로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있다.

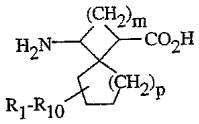
청구항 12.

제1항에 있어서, 상기 알파2델타 리간드가 하기 화학식 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 전구 약물인 방법.

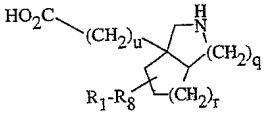
<화학식 1>



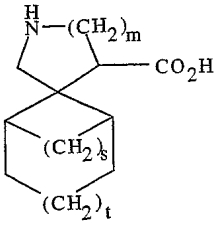
<화학식 2>



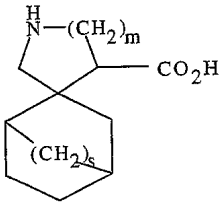
<화학식 3>



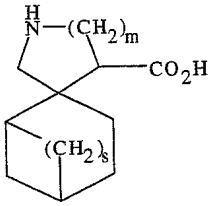
<화학식 4>



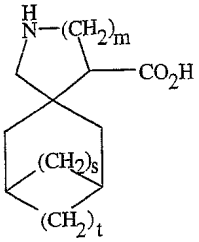
<화학식 5>



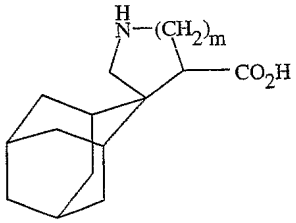
<화학식 6>



<화학식 7>



<화학식 8>



여기서,

R_1 내지 R_{10} 은 수소, 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬, 벤질 또는 페닐로부터 각각 독립적으로 선택되고;

m은 0 내지 3의 정수이고;

n은 1 내지 2의 정수이고;

o는 0 내지 3의 정수이고;

p는 1 내지 2의 정수이고;

q는 0 내지 2의 정수이고;

r은 1 내지 2의 정수이고;

s는 1 내지 3의 정수이고;

t는 0 내지 2의 정수이고;

u는 0 내지 1의 정수이다.

청구항 13.
제1항에 있어서, 상기 알파2델타 리간드가

3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온;

(S,S)-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-아세트산;

(R,S)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산;

(S,R)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산;

(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산;

(3-아미노메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산 (여기서, 시클로부틸 고리는 메틸아민기에 대해 트랜스임) 및

C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로헵틸]-메틸아민

인 화합물 및 그의 제약학상 허용되는 염으로부터 선택되는 것인 방법.