

發明專利說明書

200412241

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92135260

※ 申請日期：92.12.12

※IPC 分類：A61K 31/195

A61K 31/4245

A61P 25/28

壹、發明名稱：(中文/英文)

$\alpha 2 \delta$ 配位體之醫療用途

PHARMACEUTICAL USES FOR ALPHA2DELTA LIGANDS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商華納蘭茂公司

WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

代表人：(中文/英文)

J 翠佛 盧

LUMB, J. TREVOR

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐及塞州摩理士白蘭市德卜路 201 號

201 TABOR ROAD, MORRIS PLAINS, NEW JERSEY 07950,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 大衛 詹姆士 杜里
DOOLEY, DAVID JAMES
2. 查爾斯 普萊斯 泰勒 二世
TAYLOR, CHARLES PRICE JR.
3. 安德魯 約翰 梭皮
THORPE, ANDREW JOHN
4. 方 王
WANG, FONG
5. 大衛 裘干 伍斯卓
WUSTROW, DAVID JUERGEN

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國密西根州安艾伯市普利茅斯路 2800 號
2800 PLYMOUTH ROAD, ANN ARBOR, MICHIGAN 48105,
U.S.A.
2. 美國密西根州安艾伯市普利茅斯路 2800 號
2800 PLYMOUTH ROAD, ANN ARBOR, MICHIGAN 48105,
U.S.A.
3. 美國密西根州安艾伯市普利茅斯路 2800 號
2800 PLYMOUTH ROAD, ANN ARBOR, MICHIGAN 48105,
U.S.A.
4. 美國密西根州安艾伯市普利茅斯路 2800 號
2800 PLYMOUTH ROAD, ANN ARBOR, MICHIGAN 48105,
U.S.A.
5. 美國密西根州安艾伯市普利茅斯路 2800 號
2800 PLYMOUTH ROAD, ANN ARBOR, MICHIGAN 48105,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 英國 UNITED KINGDOM
4. 美國 U.S.A.
5. 美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

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

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國；2002 年 12 月 13 日；60/433,491

2.

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002 年 12 月 13 日；60/433,491

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於治療各種中樞神經系統疾病和其他疾病之方法，該等疾病可藉由投予一具有如 $\alpha 2\delta$ 配位體活性之化合物來治療。該等化合物對於鈣通道之 $\alpha 2\delta$ 次單元具有親和力。該等化合物在本文獻中亦指 γ -胺酪酸 (GABA) 類似物。

【先前技術】

已知有數種 $\alpha 2\delta$ 配位體。加巴噴丁 (Gabapentin) 為一環狀 $\alpha 2\delta$ 配位體，現已有市售 (Neurontin®，Warner Lambert Company) 且廣泛用在臨床上以治療癲癇和神經性疼痛。此環狀 $\alpha 2\delta$ 配位體描述在 1977 年 5 月 17 日頒予之美國專利第 4,024,175 號和 1978 年 5 月 2 日頒予之美國專利第 4,087,544 號中，其他 $\alpha 2\delta$ 配位體系列係描述在 1996 年 10 月 8 日頒予之美國專利第 5,563,175 號、在 2001 年 11 月 13 日頒予之美國專利第 6,316,638 號、在 2002 年 1 月 31 日歸檔之美國專利第 4,024,17 臨時專利申請案 60/353,632 號、在 2001 年 7 月 4 日發行之歐洲專利申請案 EP 1112253、在 1999 年 2 月 25 日發行之 PCT 專利申請案 WO 99/08671，以及在 1999 年 12 月 22 日發行之 PCT 專利申請案 WO 99/61424。該等專利和應用全文係以引用的方式併入本文中。

【發明內容】

本發明係關於下列疾病或症狀之治療方法：昏倒發作、癲癇、窒息、一般性缺氧症、低血氧、脊髓外傷、外傷性

腦部損傷、頭部外傷、大腦局部缺血、中風(包括血栓性栓塞中風、病灶式局部缺血、眼球局部缺血、暫時性大腦局部缺血發作以及其他伴隨大腦局部缺血之大腦血管問題，例如接受頸動脈內膜切除術或其他一般血管手術或診斷性血管手術過程如X光心臟血管造影術(angiography)之病患身上出現之問題)、胺基硫脲引起之痙攣、戊四氮(cardiazole)痙攣，以及因急性或慢性腦血管損傷(例如大腦梗塞、蜘蛛膜下腔出血或大腦水腫)引起之大腦血管疾病，此指在哺乳動物身上，包含給藥予一需要以一治療性有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類來治療之哺乳動物。

本發明亦關於下列疾病或症狀之治療方法：神經心臟疾病，例如神經心肌性昏厥、神經生成性昏厥、過敏性頸動脈竇、神經血管症候群及心律不整，包括因胃腸障礙引起之心律不整，此指在哺乳動物身上，包含給藥予一需要以一治療性有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類來治療之哺乳動物。

本發明亦關於下列疾病或症狀之治療方法：急性疼痛、慢性疼痛、由軟組織及週邊損傷如急性外傷引起之疼痛；疱疹後神經痛、枕骨神經痛、三叉神經痛、分節或肋間神經痛及其他神經痛；與骨性關節炎和類風濕性關節炎有關之疼痛；肌肉骨骼疼痛，例如與挫傷、扭傷和外傷如骨頭斷裂有關之疼痛；脊髓疼痛、中樞神經系統疼痛，如因脊髓或腦幹受損引起之疼痛；下背痛、坐骨神經痛、牙痛、肌肋膜疼痛症候群、女陰切開疼痛、痛風疼痛，以及因燒

傷引起之疼痛；深層和內臟疼痛，如心臟疼痛；肌肉痛、眼睛痛、發炎疼痛、口炎疼痛如牙痛；腹痛以及婦科疼痛，如經痛、分娩痛以及與子宮內膜異位有關之疼痛；軀體疼痛；與神經和神經根損傷有關之疼痛，例如與周邊神經疾病有關之疼痛，例如神經截留和臂神經叢撕除術；與截肢有關之疼痛、抽搐性三叉神經痛、神經瘤或血管炎有關之疼痛；糖尿病性神經病變、化學治療引發之神經病變、急性疱疹性和疱疹後神經痛；非典型顏面疼痛、神經病變性下背痛及蜘蛛膜炎、三叉神經痛、枕骨神經痛、分節或肋間神經痛、HIV相關之神經痛及AIDS相關之神經痛及其他神經痛；異處疼痛、痛覺過敏、燒傷疼痛、原發性疼痛、化學治療引發之疼痛；枕骨神經痛、精神生成性疼痛、臂神經叢撕除、與無休息腳症候群相關之疼痛；與膽石相關之疼痛；慢性酗酒或甲狀腺機能低下或尿毒症或維生素缺乏引起之疼痛；與癌相關之神經性與非神經性疼痛，此常指癌症痛、幻肢痛、功能性腹痛、頭痛(包括有前兆之偏頭痛、無前兆之偏頭痛及其他血管性頭痛、急性或慢性緊張性頭痛、竇性頭痛和偏頭神經痛)；顫下頷骨疼痛及上頷骨竇疼痛；因關節粘連脊椎炎引起之疼痛；因膀胱收縮增加引起之疼痛；術後疼痛、癰痕疼痛及慢性非神經病變性疼痛(如HIV、關節痛(anthralgia)、血管炎和纖維肌痛相關之神經痛)，此指在哺乳動物身上，包含給藥予一需要以一治療性有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類來治療之哺乳動物。

本發明亦關於下列疾病或症狀之治療方法：情緒異常，例如憂鬱症，或更特定地，憂鬱性異常，例如：重度憂鬱症、嚴重單極復發性重度憂鬱發作、心情鬱悶異常、憂鬱性精神官能症和神經官能型憂鬱症、抑鬱性憂鬱症包括厭食症、體重喪失、失眠、清晨早醒症或精神運動性阻礙、非典型憂鬱(或反應性憂鬱症)，包括增加食慾、嗜睡症、精神運動性精神激動或激躁症；治療抗性憂鬱症；季節性情感異常和兒童憂鬱症；經前症候群、經前不安異常、熱潮紅、雙極性障礙或躁鬱性憂鬱症，例如雙極性I異常、雙極性II異常和循環精神病障礙；季節性情感異常、反社會行為障礙和解離性行為異常；壓力相關身體異常和焦慮異常，例如恐懼異常(連帶有或沒有廣場恐懼症)、廣場恐懼症(連帶有恐慌異常之病史)、特定恐懼症(如特定動物恐懼症)、社交焦慮異常、社交恐懼症、強迫症、壓力異常包括外傷後壓力障礙和急性壓力障礙和一般性焦慮異常，此指在哺乳動物身上，包含給藥予一需要以一治療性有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類來治療之哺乳動物。

本發明亦關於下列疾病或症狀之治療方法：邊緣性人格異常、精神分裂症和其他精神異常，例如類精神分裂性疾患、精神錯亂感情型異常、妄想性異常、短期精神異常、共有型精神性疾患、一般醫學情況引起之精神異常、帶有妄想或幻覺之精神異常、物質引發性精神異常、焦慮症之精神性發作、和精神病有關之焦慮、精神情緒異常例如極重度憂鬱異常；與情緒異常有關之精神異常如急性躁狂症

和與雙極性有關之憂鬱症、與精神分裂有關之情緒異常；及與智能不足有關之行為障礙，此指在哺乳動物身上，包含給藥予一需要以一治療性有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類來治療之哺乳動物。

本發明亦關於下列疾病或症狀之治療方法：睡眠異常如失眠(即原發性失眠包括精神生理和自發性失眠，續發性失眠包括因無休息腿症候群、帕金森氏症或其他慢性異常併發之失眠，和短暫性失眠)、夢遊、睡眠剝奪、REM睡眠異常、睡眠窒息、嗜睡症、類睡症、睡醒週期異常、時差、發作性睡病、與輪班工作或不規律工作時間有關之睡眠異常、因藥物或其他來源造成之慢波睡眠減少引起之睡眠品質缺乏，及其他睡眠異常，此指在哺乳動物身上，包含給藥予一需要以一治療性有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類來治療之哺乳動物。

本發明亦關於一增加人類受試者之慢波睡眠和增加生長荷爾蒙分泌之方法，包含給藥予一需要以一治療性有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類來治療之人類受試者。

本發明亦關於下列疾病或症狀之治療方法：呼吸性疾病，特別是與黏液過量分泌有關之疾病，如慢性阻塞性氣管疾病、支氣管炎、慢性支氣管炎、囊性纖維變性、成人呼吸壓迫症候群和支氣管痙攣；咳嗽、百日咳、血管緊縮素轉化酶(ACE)引發之咳嗽、肺結核、過敏如濕疹和鼻炎；接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、蕁麻疹和其他類濕疹性皮

膚炎；搔癢、血液透析相關之搔癢；發炎性疾病如發炎性腸疾病、乾癬、骨性關節炎、軟骨受損(即生理活動或骨性關節炎造成之軟骨受損)、類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、氣喘、搔癢症和曬傷；及過敏性疾病，如野葛類引起之過敏性疾病，此指在哺乳動物身上，包含給藥予一需要以一治療性有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類來治療之哺乳動物。

本發明亦關於下列疾病或症狀之治療方法：神經退化性疾病，如帕金森氏症(PD)、亨丁頓舞蹈症(HD)和阿茲海默氏症(AD)；狂喜、痴呆(即阿茲海默氏症型之老年痴呆、老年痴呆、血管性痴呆、HIV-1相關之痴呆、AIDS痴呆複徵(ADC)、頭部外傷引起之痴呆、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症、畢克氏病(紅肢症)、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)，或多發性病因而引起之痴呆)、健忘異常、其他認知或記憶異常，及痴呆之行為症候群，此指在哺乳動物身上，包含給藥予一需要以一治療性有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類來治療之哺乳動物。

本發明亦關於下列疾病或症狀之治療方法：唐氏症；索格倫氏症候群(Sjogren's syndrome)、高血壓、造血功能(hematopoiesis)、術後神經瘤、良性前列腺肥大症、牙周病、痔瘡和肛裂、不孕症、反射性交感性營養不良、肝炎、伴隨高脂血症之臍痛、血管擴張、纖維化疾病和膠原性疾病，如硬皮病和嗜伊紅瓜仁蟲病；和血管痙攣疾病，如心絞痛、偏頭痛和雷諾氏病(Reynaud's disease)，此指在哺乳動物身

上，包含給藥予一需要以一治療性有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類來治療之哺乳動物。

本發明亦關於下列疾病或症狀之治療方法：眼睛疾病，如乾眼症、結膜炎、春季結膜炎及類似疾病；以及與細胞增生有關之眼睛情況，如增生性玻璃體與角膜病變，此指在哺乳動物身上，包含給藥予一需要以一治療性有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類來治療之哺乳動物。

本發明亦關於下列疾病或症狀之治療方法：自閉症、注意力缺乏過動異常(ADHD)、血管生成(即用於血管生成之抑制)、雷透氏症候群和關節病變(anthropathies)，此指在哺乳動物身上，包含給藥予一需要以一治療性有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類來治療之哺乳動物。

本發明亦關於下列疾病或症狀之治療方法：使用酒精、安非他命(或安非他命類似物質)、咖啡因、大麻、古柯鹼、幻覺劑、吸入性和噴霧狀推進劑、尼古丁、鴉片、苯胺基乙酸(phenylglycidine)衍生物、鎮定劑、安眠藥和抗焦慮藥物而引起之物質相關性疾病，此物質相關性疾病包括物質依賴和濫用、中毒、戒斷、解毒性狂喜和戒斷狂喜；以及與行為上癮有關之上癮疾病(例如賭博上癮和其他上癮行為)，此指在哺乳動物身上，包含給藥予一需要以一治療性有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類來治療之哺乳動物。

本發明亦關於下列疾病或症狀之治療方法：唐氏症；脫髓鞘疾病如多發性硬化症(MS)和脊髓側索性肌肉硬化症

(ALS)，此指在哺乳動物身上，包含給藥予一需要以一治療性有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類來治療之哺乳動物。

本發明亦關於下列疾病或症狀之治療方法：倒錯性發展異常、纖維肌肉疼痛、人類免疫缺乏病毒(HIV)感染；HIV腦病變；多重人格障礙、如身體畸型異常；飲食異常如厭食症和好食症；潰瘍性結腸炎；克隆氏病(局部性結腸炎)；激躁性腸症候群；慢性胰臟炎、慢性疲勞症候群；突發性嬰兒猝死症(SIDS)；過度作用膀胱；過度活動膀胱之低尿道症候群；慢性膀胱炎；化學治療引發之膀胱炎；咳嗽、血管緊縮素轉化酶(ACE)引發之咳嗽、搔癢、打嗝、經前症候群、經前不安異常、停經異常(如經痛)；反射性交感性營養不良症(如肩膀/手症候群)；細胞素化學治療造成之血漿外滲；膀胱功能異常(如慢性膀胱炎)、膀胱壓迫肌反射過強、尿道發炎和尿失禁，包括急迫性尿失禁、過度活動膀胱、壓抑性失禁和混合性失禁；纖維化疾病和膠原性疾病，如硬皮病和嗜伊紅瓜仁蟲病；因血管擴張和血管痙攣疾病(如心絞痛和雷諾氏病)引起之血流異常；性功能異常包括早泄和雄性勃起功能異常，此指在哺乳動物身上，包含給藥予一需要以一治療性有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類來治療之哺乳動物。

本發明亦關於下列疾病或症狀之治療方法：活動異常，如原發性活動異常、運動不能、運動困難(動時感痛，如家族性陣發性運動困難、嘴唇及舌頭不自主運動障礙、震顫、

舞蹈病、肌陣攣病、抽搐和其他運動困難)、痙攣狀態、妥瑞氏症候群(Tourette's syndrome)、史考特症候群(Scott syndrome)、麻痺(癱瘓)(例如貝爾氏麻痺、大腦麻痺、出生麻痺、臂麻痺、肌萎縮麻痺(wasting palsy)、缺血性麻痺和其他麻痺)、運動不能僵硬症候群；錐體外活動異常(如藥物引發活動異常)，例如致類神經病病症(neuroleptic)引發帕金森氏症、致類神經病病症引發惡性症候群、致類神經病病症引發急性肌緊張異常、致類神經病病症引發急性靜坐不能、致類神經病病症引發嘴唇及舌頭不自主運動障礙和藥物引發之姿勢性震顫；無休息腿症候群及與帕金森氏症或亨丁頓舞蹈症相關之活動異常，此指在哺乳動物身上，包含給藥予一需要以一治療性有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類來治療之哺乳動物。

本發明亦關於下列疾病或症狀之治療方法：乳腺痛症候群、暈動病、全身性紅斑性狼瘡和免疫功能不全(如壓力引發免疫功能不全如自體免疫功能不全、感染後免疫功能不全、腫塊切除後免疫功能不全、豬之壓力症候群、牛之運送發熱、馬之陣發性肌纖維顫動、雞之臨盆功能不全、羊之剪毛壓力，及狗之人類動物間互動壓力)，此指在哺乳動物身上，包含給藥予一需要以一治療性有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類來治療之哺乳動物。

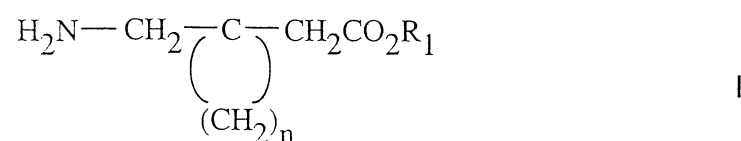
本發明亦關於下列疾病或症狀之治療方法：胃腸道異常，包括發炎性胃腸道異常，如發炎性腸道疾病、螺桿菌(*Helicobacter pylori*)引起之異常，及胃腸道疾病，如胃炎、

直腸炎、胃十二指腸潰瘍、消化性潰瘍、消化不良、與內臟之神經單位控制有關之異常、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、激躁性腸症候群和嘔吐，包括術後噁心和術後嘔吐，並包括急性、延遲性或前發性嘔吐(包括化學治療、放射線、毒素、病毒或細菌感染、懷孕、前庭異常引起之嘔吐，例如暈動病、暈眩、頭暈和梅尼爾氏症(Meniere's disease)、手術、偏頭痛、顱內壓力該變、胃食道逆流疾病、胃酸消化不良、食物或飲料之過度攝食、胃酸過多、胃灼熱或反胃、心口灼熱，例如突發性、夜間或飲食引發之心口灼熱，和消化不良)，此指在哺乳動物身上，包含給藥予一需要以一治療性有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類來治療之哺乳動物。

本發明亦關於下列疾病或症狀之治療方法：腫瘤，包括乳房腫瘤、胃腫瘤、胃淋巴瘤、神經節胚細胞瘤和小細胞瘤，如小細胞肺癌，此指在哺乳動物身上，包含給藥予一需要以一治療性有效量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類來治療之哺乳動物。

前述方法亦可引用至本文中，共同作為本「發明方法」。

本發明方法之較佳具體實施例係使用一 $\alpha 2 \delta$ 配位體，即下式I之環胺基酸化合物

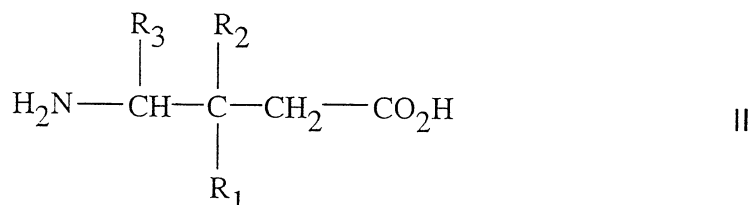


其中R₁為氫或低碳烷基且n為從4至6之整數，及其醫藥上可

接受之鹽類。一特別佳之具體實施例係使用式I之化合物，其中R₁為氫且n為5，該化合物為1-(胺甲基)環己烷乙酸，即一般熟知的加巴噴丁。其他較佳之 $\alpha 2 \delta$ 配位體，或其醫藥上可接受之鹽類係為式I之化合物，其中環狀環可被取代，例如可以烷基取代，如甲基或乙基。典型之此類化合物包括(1-胺甲基-3-甲基環己基)乙酸、(1-胺甲基-3-甲基環戊基)乙酸，和(1-胺甲基-3,4-二甲基環戊基)乙酸。

式I之環胺基酸及其合成方法係描述於美國專利第4,024,175號和美國專利第4,087,544號中，其全文係以引用的方式併入本文中。

在另一較佳之具體實施例中，本發明方法係使用式II之 $\alpha 2 \delta$ 配位體



或其醫藥上可接受之鹽類，其中：

R₁為一含1至6碳原子之直鏈或支鏈未經取代之烷基、未經取代之苯基，或含3至6碳原子之未經取代環烷基；

R₂為氫或甲基；以及

R₃為氫、甲基或羧基。

式II之化合物的非鏡像異構物和鏡像異構物可用在本發明方法中。

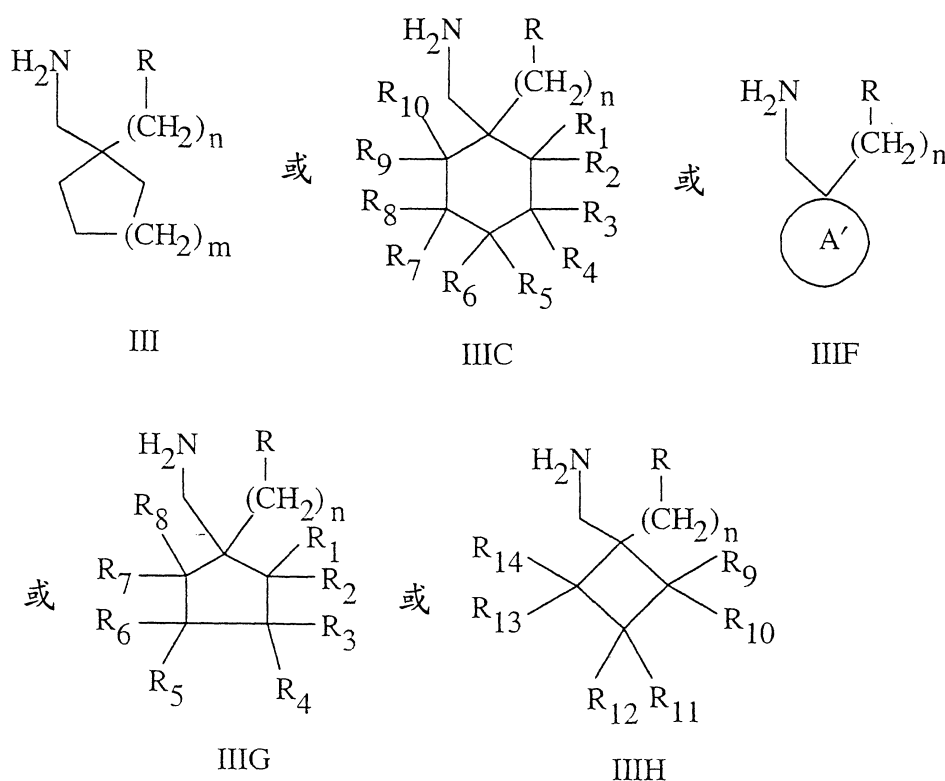
本發明方法之較佳具體實施例係為使用式II之化合物，即

3-胺甲基-5-甲基-己酸或，特別是(S)-3-(胺甲基)-5-甲基己酸，即一般熟知的普佳巴林(pregabalin)。

本發明方法之另一較佳具體實施例係為使用式II之化合物，即3-(1-胺乙基)-5-甲基庚酸或3-(1-胺乙基)-5-甲基己酸。

具有式II之 $\alpha 2\delta$ 配位體，及該化合物之合成，係描述在美國專利第5,563,175號中，該專利之全文係以引用的方式併入本文中。

本發明方法之另一較佳具體實施例係使用一 $\alpha 2\delta$ 配位體，即式III，IIIC，IIIF，IIIG或IIIH之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽類，其中：

n為0至2之一整數；

m為0至3之一整數；

R為磺醯胺基，

醯胺，

磷酸，

雜環，

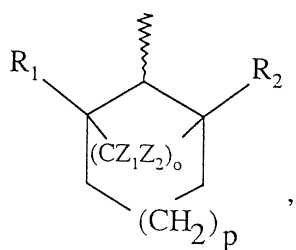
磺酸，或

異羧肪酸；

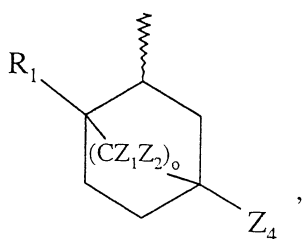
附帶條件為當m為2且n為1時，R不能為磺酸；

R_1 至 R_{14} 係為各自獨立選自氫或直鏈或支鏈且含1至6碳之烷基、未經取代或經取代之苯甲基或苯基，其取代基係選自鹵素、烷基、烷氧基、羥基、羧基、烷氧羰基(carboalkoxy)、三氟甲基和硝基；

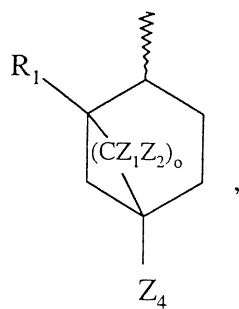
A'係為一由下列選出之橋聯環



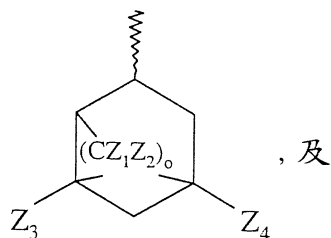
(1)



(2)

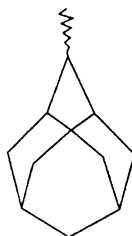


(3)



(4)

，及



(5)

其中

係為附著點；

Z_1 至 Z_4 係為各自獨立選自氫和甲基；

o 為從1至4之整數；以及

p 為從0至2之整數。

本發明方法之另一較佳具體實施例係為使用一選自式III、IIIC、IIIF、IIIG或IIIH之下列化合物及該等醫藥上可接受之鹽類：

(1-胺甲基-環己基甲基)-磷酸；

(1R-反)(1-胺甲基-3-甲基-環己基甲基)-磷酸；

(反)(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基甲基)-磷酸；

(1R-反)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基甲基)-磷酸；

(1S-順)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基甲基)-磷酸；

(1S-反)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基甲基)-磷酸；

(1R-順)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基甲基)-磷酸；

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

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

(R)(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基甲基)-磷酸；

(S)(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基甲基)-磷酸；

(1-胺甲基-3,3-二甲基-環丁基甲基)-磷酸；

2-(1-胺甲基-環己基)-N-羥基-乙醯胺；

(1S-反)2-(1-胺甲基-3-甲基-環己基)-N-羥基-乙醯胺；

(反)2-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-N-羥基-乙醯胺；

(1S-順)2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-N-羥基-乙醯胺；

(1R-反)2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-N-羥基-乙醯胺；

(1R-順)2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-N-羥基-乙醯胺；
(1S-反)2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-N-羥基-乙醯胺；
(1 α ,3 α ,4 α)2-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-N-羥基-乙醯
胺；
(1 α ,3 β ,4 β)2-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-N-羥基-乙醯
胺；
(S)2-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-N-羥基-乙醯胺；
(R)2-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-N-羥基-乙醯胺；
2-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環丁基)-N-羥基-乙醯胺；
N[2-(1-胺甲基-環己基)-乙基]-甲烷磺醯胺；
(1S-順)N-[2-(1-胺甲基-3-甲基-環己基)-乙基]-甲烷磺醯
胺；
(反)N-[2-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙基]-甲烷磺醯
胺；
(1S-順)N-[2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-乙基]-甲烷磺醯
胺；
(1R-反)N-[2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-乙基]-甲烷磺醯
胺；
(1R-順)N-[2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-乙基]-甲烷磺醯
胺；
(1S-順)N-[2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-乙基]-甲烷磺醯
胺；
(1 α ,3 α ,4 α)N-[2-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙基]-甲
烷磺醯胺；

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

(S)N-[2-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-乙基]-甲烷磺醯
胺；

(R)N-[2-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-乙基]-甲烷磺醯
胺；

N-[2-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環丁基)-乙基]-甲烷磺醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

唑-5-酮；

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

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

3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環己基]-甲基胺；

(1S-順)C-[3-甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-環己基]-甲基胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

(R)C-[3,3-二甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-環戊基]-甲基

胺；

C-[3,3-二甲基-1-(1H-四唑-5-基甲基)-環丁基]-甲基胺；

N-[2-(1-胺甲基-環己基)-乙基]-C,C,C-三氟-甲烷磺醯胺；

(1S-順)N-[2-(1-胺甲基-3-甲基-環己基)-乙基]-C,C,C-三
氟-甲磺醯胺；

(反)N-[2-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙基]-C,C,C-三
氟-甲磺醯胺；

(1R-順)N-[2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-乙基]-C,C,C-三
氟-甲磺醯胺；

(1S-反)N-[2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-乙基]-C,C,C-三
氟-甲磺醯胺；

(1S-順)N-[2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-乙基]-C,C,C-三
氟-甲磺醯胺；

(1R-反)N-[2-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-乙基]-C,C,C-三
氟-甲磺醯胺；

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

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

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

(R)N-[2-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-乙基]-C,C,C-三
氟-甲磺醯胺；

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

甲磺醯胺；

3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4] 噻二唑-5-酮；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(1S-順)C-[3-甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2 λ^4 -[1,2,3,5]嘔噻二唑-4-基甲基)-環己基]-甲基胺；

(反)C-[3,4-二甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2 λ^4 -[1,2,3,5]嘔噻二唑-4-基甲基)-環己基]-甲基胺；

(1S-順)C-[3-甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2 λ^4 -[1,2,3,5]嘔噻二唑-4-基甲基)-環戊基]-甲基胺；

(1R-反)C-[3-甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2 λ^4 -[1,2,3,5]嘔噻二唑-4-基甲基)-環戊基]-甲基胺；

(1R-順)C-[3-甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2 λ^4 -[1,2,3,5]嘔噻二唑-4-基甲基)-環戊基]-甲基胺；

(1S-反)C-[3-甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2 λ^4 -[1,2,3,5]嘔噻二唑-4-基甲基)-環戊基]-甲基胺；

(1 α ,3 α ,4 α)C-[3,4-二甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2 λ^4 -[1,2,3,5]嘔噻二唑-4-基甲基)-環戊基]-甲基胺；

(1 α ,3 β ,4 β)C-[3,4-二甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2 λ^4 -[1,2,3,5]嘔噻二唑-4-基甲基)-環戊基]-甲基胺；

(S)C-[3,3-二甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2 λ^4 -[1,2,3,5]嘔噻二唑-4-基甲基)-環戊基]-甲基胺；

(R)C-[3,3-二甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2 λ^4 -[1,2,3,5]嘔噻二唑-4-基甲基)-環戊基]-甲基胺；

C-[3,3-二甲基-1-(2-氧-2,3-二氫-2 λ^4 -[1,2,3,5]嘔噻二唑-4-基甲基)-環丁基]-甲基胺；

(1-胺甲基-環己基)-甲磺醯胺；
(1R-反)(1-胺甲基-3-甲基-環己基)-甲磺醯胺；
(反)(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-甲磺醯胺；
(1S-反)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-甲磺醯胺；
(1R-順)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-甲磺醯胺；
(1R-反)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-甲磺醯胺；
(1S-順)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-甲磺醯胺；
(1 α ,3 β ,4 β)(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-甲磺醯胺；
(1 α ,3 α ,4 α)(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-甲磺醯胺；
(R)(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-甲磺醯胺；
(S)(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-甲磺醯胺；
(1-胺甲基-3,3-二甲基-環丁基)-甲磺醯胺；
(1-胺甲基-環己基)-甲磺酸；
(1R-反)(1-胺甲基-3-甲基-環己基)-甲基磺酸；
(反)(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-甲基磺酸；
(1S-反)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-甲基磺酸；
(1S-順)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-甲基磺酸；
(1R-反)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-甲基磺酸；
(1R-順)(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-甲基磺酸；
(1 α ,3 β ,4 β)(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-甲基磺酸；
(1 α ,3 α ,4 α)(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-甲基磺酸；
(R)(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-甲基磺酸；
(S)(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-甲基磺酸；
(1-胺甲基-3,3-二甲基-環丁基)-甲基磺酸；

(1-胺甲基-環戊基甲基)-磷酸；

2-(1-胺甲基-環戊基)-N-羥基-乙醯胺

N-[2-(1-胺甲基-環戊基)-乙基]-甲磺醯胺；

3-(1-胺甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮；

3-(1-胺甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮；

C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環戊基]-甲基胺；

N-[2-(1-胺甲基-環戊基)-乙基]-C,C,C-三氟-甲磺醯胺；

3-(1-胺甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮；

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

(1-胺甲基-環戊基)-甲磺醯胺；

(1-胺甲基-環戊基)-甲基磺酸；

(9-胺甲基-二環[3.3.1]壬-9-基甲基)-磷酸；

2-(9-胺甲基-二環[3.3.1]壬-9-基甲基)-N-羥基-乙醯胺；

N-[2-(9-胺甲基-二環[3.3.1]壬-9-基)乙基]-甲磺醯胺；

3-(9-胺甲基-二環[3.3.1]壬-9-基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮；

3-(9-胺甲基-二環[3.3.1]壬-9-基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮；

C-[9-(1H-四唑-5-基甲基)-二環[3.3.1]壬-9-基]-甲基胺；

N-[2-(9-胺甲基-二環[3.3.1]壬-9-基)-乙基]-C,C,C-三氟-甲磺醯胺；

3-(9-胺甲基-二環[3.3.1]壬-9-基甲基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；

C-[9-(2-氧-2,3-二氫-2 λ^4 -[1,2,3,5]呋噻二唑-4-基甲基)-二環[3.3.1]壬-9-基]-甲基胺；

(9-胺甲基-二環[3.3.1]壬-9-基)-甲磺醯胺；

(9-胺甲基-二環[3.3.1]壬-9-基)-甲磺酸；

(2-胺甲基-金剛烷-2-基甲基)-磷酸；

2-(2-胺甲基-金剛烷-2-基)-N-羥基-乙醯胺；

N-[2-(2-胺甲基-金剛烷-2-基)-乙基]-甲磺醯胺；

3-(2-胺甲基-金剛烷-2-基甲基)-4H-[1,2,4]呋二唑-5-酮；

3-(2-胺甲基-金剛烷-2-基甲基)-4H-[1,2,4]呋二唑-5-硫酮；

C-[2-(1H-四唑-5-基甲基)-金剛烷-2-基]-甲基胺；

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

3-(2-胺甲基-金剛烷-2-基甲基)-4H-[1,2,4]呋二唑-5-酮；

C-[2-(2-氧-2,3-二氫-2 λ^4 -[1,2,3,5]呋噻二唑-4-基甲基)-金剛烷-2-基]-甲基胺；

(2-胺甲基-金剛烷-2-基)-甲磺醯胺；

(2-胺甲基-金剛烷-2-基)-甲基磺酸；

(1-胺甲基-環庚基甲基)-磷酸；

2-(1-胺甲基-環庚基)-N-羥基-乙醯胺；

N-[2-(1-胺甲基-環庚基)-乙基]-甲磺醯胺；

3-(1-胺甲基-環戊基甲基)-4H-[1,2,4]呋二唑-5-硫酮；

N-[2-(1-胺甲基-環庚基)-乙基]-C,C,C-三氟-甲磺醯胺；

C-[1-(2-氧-2,3-二氫-2 λ^4 -[1,2,3,5]呋噻二唑-4-基甲基)-環

庚基]-甲基胺；

(1-胺甲基-環庚基)-甲磺醯胺；

(1-胺甲基-環庚基)-甲烷磺酸；

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

(1 α ,3 α ,4 α)(1-胺甲基-3,4-二乙基-環戊基)-乙酸；

(1 α ,3 α ,4 α)(1-胺甲基-3,4-二異丙基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 α ,4 α)]-(1-胺甲基-3-乙基-4-甲基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 α)]-(1-胺甲基-3-乙基-4-甲基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 α ,4 α)]-(1-胺甲基-3-異丙基-4-甲基-環戊基)-
酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 α)]-(1-胺甲基-3-異丙基-4-甲基-環戊基)-
酸；

[1S-(1 α ,3 α ,4 α)]-(1-胺甲基-3-乙基-4-異丙基-環戊基)-
酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 α)]-(1-胺甲基-3-乙基-4-異丙基-環戊基)-
酸；

[1S-(1 α ,3 α ,4 α)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-甲基-環戊基)-
乙酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 α)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-甲基-環戊基)-
乙酸；

[1S-(1 α ,3 α ,4 α)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-乙基-環戊基)-
乙酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 α)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-乙基-環戊基)-
乙酸；

[1S-(1 α ,3 α ,4 α)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-異丙基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 α)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-異丙基-環戊基)-乙酸；

(1 α ,3 α ,4 α)-(1-胺甲基-3,4-二-第三-丁基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 α ,4 α)]-(1-胺甲基-3-甲基-4-苯基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 α)]-(1-胺甲基-3-甲基-4-苯基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 α ,4 α)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-甲基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 α)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-甲基-環戊基)-乙酸；

(1S-順)-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-乙酸；

(1S-順)-(1-胺甲基-3-乙基-環戊基)-乙酸；

(1S-順)-(1-胺甲基-3-異丙基-環戊基)-乙酸；

(1S-順)-(1-胺甲基-3-第四-丁基-環戊基)-乙酸；

(1S-順)-(1-胺甲基-3-苯基-環戊基)-乙酸；

(1S-順)-(1-胺甲基-3-苯甲基-環戊基)-乙酸；

(1R-順)-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-乙酸；

(1R-順)-(1-胺甲基-3-乙基-環戊基)-乙酸；

(1R-順)-(1-胺甲基-3-異丙基-環戊基)-乙酸；

(1R-順)-(1-胺甲基-3-第四-丁基-環戊基)-乙酸；

(1R-順)-(1-胺甲基-3-苯基-環戊基)-乙酸；

(1R-順)-(1-胺甲基-3-苯甲基-環戊基)-乙酸；

(S)-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-乙酸；

- (S)-(1-胺甲基-3,3-二乙基-環戊基)-乙酸 ;
- (1-胺甲基-3,3,4,4-四甲基-環戊基)-乙酸 ;
- (1-胺甲基-3,3,4,4-四乙基-環戊基)-乙酸 ;
- (1 α ,3 β ,4 β)(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸 ;
- (1 α ,3 β ,4 β)(1-胺甲基-3,4-二乙基-環戊基)-乙酸 ;
- (1 α ,3 β ,4 β)(1-胺甲基-3,4-二異丙基-環戊基)-乙酸 ;
- [1R-(1 α ,3 β ,4 β)]-(1-胺甲基-3-乙基-4-甲基-環戊基)-乙酸 ;
- [1S-(1 α ,3 β ,4 β)]-(1-胺甲基-3-乙基-4-甲基-環戊基)-乙酸 ;
- [1R-(1 α ,3 β ,4 β)]-(1-胺甲基-3-異丙基-4-甲基-環戊基)-乙酸 ;
- [1S-(1 α ,3 β ,4 β)]-(1-胺甲基-3-異丙基-4-甲基-環戊基)-乙酸 ;
- [1R-(1 α ,3 β ,4 β)]-(1-胺甲基-3-乙基-4-異丙基-環戊基)-乙酸 ;
- [1S-(1 α ,3 β ,4 β)]-(1-胺甲基-3-乙基-4-異丙基-環戊基)-乙酸 ;
- [1R-(1 α ,3 β ,4 β)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-甲基-環戊基)-乙酸 ;
- [1S-(1 α ,3 β ,4 β)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-甲基-環戊基)-乙酸 ;
- [1R-(1 α ,3 β ,4 β)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-乙基-環戊基)-乙酸 ;
- [1S-(1 α ,3 β ,4 β)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-乙基-環戊基)-乙酸 ;

[1R-(1 α ,3 β ,4 β)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-異丙基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 β ,4 β)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-異丙基-環戊基)-乙酸；

(1 α ,3 β ,4 β)-(1-胺甲基-3,4-二-第三-丁基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 β ,4 β)]-(1-胺甲基-3-甲基-4-苯基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 β ,4 β)]-(1-胺甲基-3-甲基-4-苯基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 β ,4 β)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-甲基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 β ,4 β)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-甲基-環戊基)-乙酸；

(1R-反)-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-乙酸；

(1R-反)-(1-胺甲基-3-乙基-環戊基)-乙酸；

(1R-反)-(1-胺甲基-3-異丙基-環戊基)-乙酸；

(1R-反)-(1-胺甲基-3-第四-丁基-環戊基)-乙酸；

(1R-反)-(1-胺甲基-3-苯基-環戊基)-乙酸；

(1R-反)-(1-胺甲基-3-苯甲基-環戊基)-乙酸；

(1S-反)-(1-胺甲基-3-甲基-環戊基)-乙酸；

(1S-反)-(1-胺甲基-3-乙基-環戊基)-乙酸；

(1S-反)-(1-胺甲基-3-異丙基-環戊基)-乙酸；

(1S-反)-(1-胺甲基-3-第四-丁基-環戊基)-乙酸；

(1S-反)-(1-胺甲基-3-苯基-環戊基)-乙酸；

(1S-反)-(1-胺甲基-3-苯甲基-環戊基)-乙酸；

(R)-(1-胺甲基-3,3-二甲基-環戊基)-乙酸；

(R)-(1-胺甲基-3,3-二乙基-環戊基)-乙酸；
順-(1-胺甲基-3-甲基-環丁基)-乙酸；
順-(1-胺甲基-3-乙基-環丁基)-乙酸；
順-(1-胺甲基-3-異丙基-環丁基)-乙酸；
順-(1-胺甲基-3-第三-丁基-環丁基)-乙酸；
順-(1-胺甲基-3-苯基-環丁基)-乙酸；
順-(1-胺甲基-3-苯甲基-環丁基)-乙酸；
反-(1-胺甲基-3-甲基-環丁基)-乙酸；
反-(1-胺甲基-3-乙基-4-環丁基)-乙酸；
反-(1-胺甲基-3-異丙基-環丁基)-乙酸；
反-(1-胺甲基-3-第三-丁基-環丁基)-乙酸；
反-(1-胺甲基-3-苯基-環丁基)-乙酸；
反-(1-胺甲基-3-苯甲基-環丁基)-乙酸；
順-(1-胺甲基-3-乙基-3-甲基-環丁基)-乙酸；
順-(1-胺甲基-3-異丙基-3-甲基-環丁基)-乙酸；
順-(1-胺甲基-3-第三-丁基-3-甲基-環丁基)-乙酸；
順-(1-胺甲基-3-甲基-3-苯基-環丁基)-乙酸；
順-(1-胺甲基-3-苯甲基-3-甲基-環丁基)-乙酸；
反-(1-胺甲基-3-乙基-3-甲基-環丁基)-乙酸；
反-(1-胺甲基-3-異丙基-3-甲基-環丁基)-乙酸；
反-(1-胺甲基-3-第三-丁基-3-甲基-環丁基)-乙酸；
反-(1-胺甲基-3-甲基-3-苯基-環丁基)-乙酸；
反-(1-胺甲基-3-苯甲基-3-甲基-環丁基)-乙酸；
順-(1-胺甲基-3-乙基-3-異丙基-環丁基)-乙酸；

順-(1-胺甲基-3-第三-丁基-3-乙基-環丁基)-乙酸；
順-(1-胺甲基-3-乙基-3-苯基-環丁基)-乙酸；
順-(1-胺甲基-3-苯甲基-3-乙基-環丁基)-乙酸；
反-(1-胺甲基-3-乙基-3-異丙基-環丁基)-乙酸；
反-(1-胺甲基-3-第三-丁基-3-乙基-環丁基)-乙酸；
反-(1-胺甲基-3-乙基-3-苯基-環丁基)-乙酸；
反-(1-胺甲基-3-苯甲基-3-乙基-環丁基)-乙酸；
順-(1-胺甲基-3-第三-丁基-3-異丙基-環丁基)-乙酸；
順-(1-胺甲基-3-異丙基-3-苯基-環丁基)-乙酸；
反-(1-胺甲基-3-苯甲基-3-異丙基-環丁基)-乙酸；
順-(1-胺甲基-3-第三-丁基-3-苯基-環丁基)-乙酸；
反-(1-胺甲基-3-苯甲基-3-第三-丁基-環丁基)-乙酸；
反-(1-胺甲基-3-第三-丁基-3-異丙基-環丁基)-乙酸；
反-(1-胺甲基-3-異丙基-3-苯基-環丁基)-乙酸；
順-(1-胺甲基-3-苯甲基-3-異丙基-環丁基)-乙酸；
反-(1-胺甲基-3-第三-丁基-3-苯基-環丁基)-乙酸；
順-(1-胺甲基-3-苯甲基-3-第三-丁基-環丁基)-乙酸；
(1-胺甲基-3,3-二甲基-環丁基)-乙酸；
(1-胺甲基-3,3-二乙基-環丁基)-乙酸；
(1-胺甲基-3,3-二異丙基-環丁基)-乙酸；
(1-胺甲基-3,3-二-第三-丁基-環丁基)-乙酸；
(1-胺甲基-3,3-二苯基-環丁基)-乙酸；
(1-胺甲基-3,3-二苯甲基-環丁基)-乙酸；
(1-胺甲基-2,2,4,4-四甲基-環丁基)-乙酸；

(1-胺甲基-2,2,3,3,4,4-六甲基-環丁基)-乙酸；
 (R)-(1-胺甲基-2,2-二甲基-環丁基)-乙酸；
 (S)-(1-胺甲基-2,2-二甲基-環丁基)-乙酸；
 (1R-順)-(1-胺甲基-2-甲基-環丁基)-乙酸；
 [1R-(1 α ,2 α ,3 α)]-(1-胺甲基-2,3-二甲基-環丁基)-乙酸；
 (1 α ,2 α ,4 α)-(1-胺甲基-2,4-二甲基-環丁基)-乙酸；
 [1R-(1 α ,2 α ,3 β)]-(1-胺甲基-2,3-二甲基-環丁基)-乙酸；
 (1 α ,2 α ,4 α)-(1-胺甲基-2,4-二甲基-環丁基)-乙酸；
 (1S-反)-(1-胺甲基-2-甲基-環丁基)-乙酸；
 [1S-(1 α ,2 β ,3 β)]-(1-胺甲基-2,3-二甲基-環丁基)-乙酸；
 (1 α ,2 β ,4 β)-(1-胺甲基-2,4-二甲基-環丁基)-乙酸；
 [1S-(1 α ,2 β ,3 α)]-(1-胺甲基-2,4-二甲基-環丁基)-乙酸；
 (1 α ,2 β ,4 α)-(1-胺甲基-2,4-二甲基-環丁基)-乙酸；
 (1R-反)-(1-胺甲基-2-甲基-環丁基)-乙酸；
 [1R-(1 α ,2 β ,3 β)]-(1-胺甲基-2,3-二甲基-環丁基)-乙酸；
 [1R-(1 α ,2 β ,4 β)]-(1-胺甲基-2-乙基-4-甲基-環丁基)-乙酸；
 [1R-(1 α ,2 β ,3 α)]-(1-胺甲基-2,3-二甲基-環丁基)-乙酸；
 (1 α ,2 β ,4 α)-(1-胺甲基-2,4-二甲基-環丁基)-乙酸；
 (1S-順)-(1-胺甲基-2-甲基-環丁基)-乙酸；
 [1S-(1 α ,2 α ,3 α)]-(1-胺甲基-2,3-二甲基-環丁基)-乙酸；
 [1S-(1 α ,2 α ,3 α)]-(1-胺甲基-2,4-二甲基-環丁基)-乙酸；
 [1S-(1 α ,2 β ,3 α)]-(1-胺甲基-2,3-二甲基-環丁基)-乙酸；
 (1 α ,2 α ,4 β)-(1-胺甲基-2,4-二甲基-環丁基)-乙酸；
 (3S, 4S)-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸；

- (3R, 4R)-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸；
- (3S, 4S)-(1-胺甲基-3,4-二乙基-環戊基)-乙酸；
- (3R, 4R)-(1-胺甲基-3,4-二乙基-環戊基)-乙酸；
- (3S, 4S)-(1-胺甲基-3,4-二丙基-環戊基)-乙酸；
- (3R, 4R)-(1-胺甲基-3,4-二異丙基-環戊基)-乙酸；
- (3S, 4S)-(1-胺甲基-3,4-二-第三-丁基-環戊基)-乙酸；
- (3R, 4R)-(1-胺甲基-3,4-二-第三-丁基-環戊基)-乙酸；
- (3S, 4S)-(1-胺甲基-3,4-二苯基-環戊基)-乙酸；
- (3R, 4R)-(1-胺甲基-3,4-二苯基-環戊基)-乙酸；
- (3S, 4S)-(1-胺甲基-3,4-二苯甲基-環戊基)-乙酸；
- (3R, 4R)-(1-胺甲基-3,4-二苯甲基-環戊基)-乙酸；
- [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-甲基-4-乙基-環戊基)-乙酸；
- [1R-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-甲基-4-乙基-環戊基)-乙酸；
- [1R-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-甲基-4-乙基-環戊基)-乙酸；
- [1S-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-甲基-4-乙基-環戊基)-乙酸；
- [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-甲基-4-異丙基-環戊基)-乙
酸；
- [1R-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-甲基-4-異丙基-環戊基)-乙
酸；
- [1R-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-甲基-4-異丙基-環戊基)-乙
酸；
- [1S-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-甲基-4-異丙基-環戊基)-乙
酸；
- [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-甲基-4-第三-丁基-環戊基)-

乙酸；

[1R-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-甲基-4-第三-丁基-環戊基)-
乙酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-甲基-4-第三-丁基-環戊基)-
乙酸；

[1S-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-甲基-4-第三-丁基-環戊基)-
乙酸；

[1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-甲基-4-苯基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-甲基-4-苯基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-甲基-4-苯基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-甲基-4-苯基-環戊基)-乙
酸；

[1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-甲基-環戊基)-乙
酸；

[1R-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-甲基-環戊基)-乙
酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-甲基-環戊基)-乙
酸；

[1S-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-甲基-環戊基)-乙
酸；

[1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-乙基-4-異丙基-環戊基)-乙
酸；

[1R-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-乙基-4-異丙基-環戊基)-乙
酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-乙基-4-異丙基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-乙基-4-異丙基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-乙基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-乙基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-乙基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-乙基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-乙基-4-苯基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-乙基-4-苯基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-乙基-4-苯基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-乙基-4-苯基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-乙基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-乙基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-乙基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-乙基-環戊基)-乙

酸；

[1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-異丙基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-異丙基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-異丙基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-異丙基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-異丙基-4-苯基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-異丙基-4-苯基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-異丙基-4-苯基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-異丙基-4-苯基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-異丙基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-異丙基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-異丙基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-異丙基-環戊基)-

乙酸；

[1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-苯基-環戊基)-

乙酸；

[1R-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-苯基-環戊基)-

乙酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-苯基-環戊基)-

乙酸；

[1S-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-第三-丁基-4-苯基-環戊基)-

乙酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-第三-丁基-環戊

基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-第三-丁基-環戊

基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-第三-丁基-環戊

基)-乙酸；

[1R-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-第三-丁基-環戊

基)-乙酸；

[1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-苯基-環戊基)-乙

酸；

[1R-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-苯基-環戊基)-乙

酸；

[1R-(1 α ,3 α ,4 β)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-苯基-環戊基)-乙

酸；

[1S-(1 α ,3 β ,4 α)]-(1-胺甲基-3-苯甲基-4-苯基-環戊基)-乙

酸；

- (1R-順)-(1-胺甲基-2-甲基-環戊基)-乙酸；
- (1S-順)-(1-胺甲基-2-甲基-環戊基)-乙酸；
- (1R-反)-(1-胺甲基-2-甲基-環戊基)-乙酸；
- (1S-順)-(1-胺甲基-2-甲基-環戊基)-乙酸；
- (R)-(1-胺甲基-2,2-二甲基-環戊基)-乙酸；
- (S)-(1-胺甲基-2,2-二甲基-環戊基)-乙酸；
- (1-胺甲基-2,2,5,5-四甲基-環戊基)-乙酸；
- (1 α ,2 β ,5 β)-(1-胺甲基-2,5-二甲基-環戊基)-乙酸；
- (2R,5R)-(1-胺甲基-2,5-二甲基-環戊基)-乙酸；
- (2S,5S)-(1-胺甲基-2,5-二甲基-環戊基)-乙酸；
- (1 α ,3 α ,5 α)-(1-胺甲基-2,5-二甲基-環戊基)-乙酸；
- [1R-(1 α ,2 α ,3 α)]-(1-胺甲基-2,3-二甲基-環戊基)-乙酸；
- [1R-(1 α ,2 β ,3 α)]-(1-胺甲基-2,3-二甲基-環戊基)-乙酸；
- [1R-(1 α ,2 α ,3 β)]-(1-胺甲基-2,3-二甲基-環戊基)-乙酸；
- [1R-(1 α ,2 β ,3 β)]-(1-胺甲基-2,3-二甲基-環戊基)-乙酸；
- [1S-(1 α ,2 α ,3 α)]-(1-胺甲基-2,3-二甲基-環戊基)-乙酸；
- [1S-(1 α ,2 β ,3 α)]-(1-胺甲基-2,3-二甲基-環戊基)-乙酸；
- [1S-(1 α ,2 α ,3 β)]-(1-胺甲基-2,3-二甲基-環戊基)-乙酸；
- [1S-(1 α ,2 β ,3 β)]-(1-胺甲基-2,3-二甲基-環戊基)-乙酸；
- [1R-(1 α ,2 α ,4 α)]-(1-胺甲基-2,4-二甲基-環戊基)-乙酸；
- [1S-(1 α ,2 α ,4 α)]-(1-胺甲基-2,4-二甲基-環戊基)-乙酸；
- [1R-(1 α ,2 α ,4 β)]-(1-胺甲基-2,4-二甲基-環戊基)-乙酸；
- [1S-(1 α ,2 α ,4 β)]-(1-胺甲基-2,4-二甲基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,2 β ,4 α)]-(1-胺甲基-2,4-二甲基-環戊基)-乙酸；

[1S-(1 α ,2 β ,4 α)]-(1-胺甲基-2,4-二甲基-環戊基)-乙酸；

[1R-(1 α ,2 β ,4 β)]-(1-胺甲基-2,4-二甲基-環戊基)-乙酸；及

[1S-(1 α ,2 β ,4 β)]-(1-胺甲基-2,4-二甲基-環戊基)-乙酸。

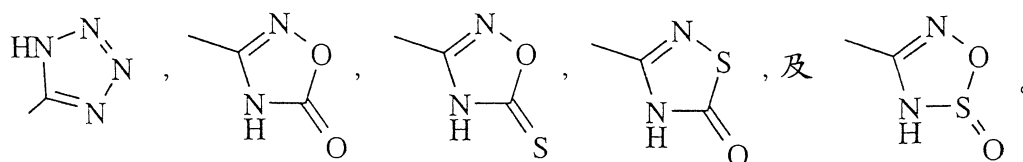
本發明方法之另一較佳具體實施例係為使用一選自式 III、IIIC、IIIF、IIIG 或 IIIH 之化合物，其中 R 為選自 -NH SO_2R^{15} 或 -SO $_2\text{NHR}^{15}$ 之磺醯胺，其中 R ^{15} 為直鏈或支鏈烷基或三氟甲基。

本發明方法之另一較佳具體實施例係為使用式 III、IIIC、IIIF、IIIG 或 IIIH 之化合物，即 N-[2-(1-胺甲基-環己基)-乙基]甲磺醯胺。

本發明方法之另一較佳具體實施例係為使用式 III、IIIC、IIIF、IIIG 或 IIIH 之化合物，其中 R 為一磷酸 -PO $_3\text{H}_2$ 。

本發明方法之另一較佳具體實施例係為使用式 III、IIIC、IIIF、IIIG 或 IIIH 之化合物，即 (2-胺甲基-4-甲基-苯基)-磷酸。

本發明方法之另一較佳具體實施例係為使用式 III、IIIC、IIIF、IIIG 或 IIIH 之化合物，其中另一較佳化合物係為該等選自下列 R 為一雜環之化合物：



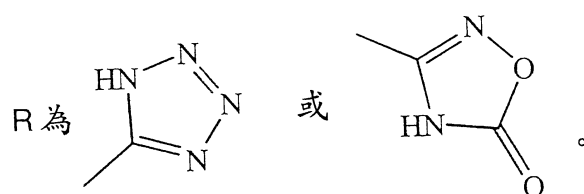
本發明方法之另一較佳具體實施例係為使用式 III、IIIC、IIIF、IIIG 或 IIIH 之該等化合物，即 C-[1-(1H-四唑-5-

基甲基)環己基]甲基胺或4-甲基-2-(1H-四唑-5-基甲基)-戊胺。

本發明方法特佳之具體實施例係為使用式 III、IIIC、IIIF、IIIG或IIIH之化合物，其中：

m為0至2之一整數；

p為0至2之一整數；且



本發明方法之另一較佳具體實施例係為使用式 III、IIIC、IIIF、IIIG或IIIH之該等化合物，即3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮，或其醫藥上可接受之鹽類。

本發明方法另一更佳之具體實施例係為使用式 III、IIIC、IIIF、IIIG或IIIH之該等化合物，即3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮氯化氫。

本發明方法另一更佳之具體實施例係為使用式 III、IIIC、IIIF、IIIG或IIIH之該等化合物，即3-(1-胺甲基-環庚基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮，或其醫藥上可接受之鹽類。

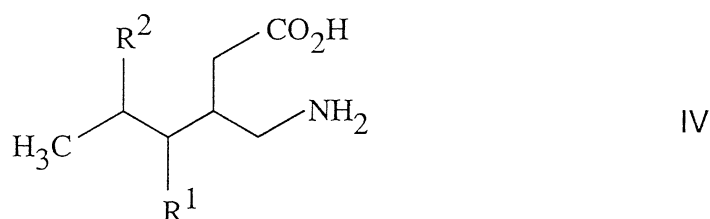
本發明方法另一更佳之具體實施例係為使用式 III、IIIC、IIIF、IIIG或IIIH之該等化合物，即3-(1-胺甲基-環庚基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮氯化氫。

本發明方法另一更佳之具體實施例係為使用式 III、IIIC、IIIF、IIIG或IIIH之該等化合物，即C-[1-(1H-四唑-5-

基甲基)-環庚基]-甲基胺，或其醫藥上可接受之鹽類。

式 III、IIIC、IIIF、IIIG 或 IIH 之 $\alpha 2\delta$ 配位體及其合成方法係描述在 PCT 專利申請案 No. WO 99/31075，其全文係以引用的方式併入本文中。

本發明方法之另一較佳具體實施例係使用 $\alpha 2\delta$ 配位體，即式 IV 之化合物



或其醫藥上可接受之鹽類，其中：

R^1 為氫、含 1 至 6 碳原子之直鏈或支鏈烷基或苯基；

R^2 為含 1 至 8 碳原子之直鏈或支鏈烷基，

含 2 至 8 碳原子之直鏈或支鏈烯基，

含 3 至 7 碳原子之環烷基，

含 1 至 6 碳原子之烷氧基，

-烷基環烷基，

-烷基烷氧基，

-烷基 OH，

-烷基苯基，

-烷基苯氧基，

-苯基或經取代之苯基；且

當 R^2 為甲基時， R^1 為含 1 至 6 碳原子之直鏈或支鏈烷基或苯基。

本發明方法之另一較佳具體實施例係為使用式IV之該等化合物，其中 R^1 為甲基，且 R^2 為烷基。

本發明方法之另一較佳具體實施例係為使用式IV之該等化合物，其中 R^1 為甲基，且 R^2 為甲基或乙基。

本發明方法之另一較佳具體實施例係為使用式IV之該等化合物，其中 R^1 為氫，且 R^2 為烷基。

本發明方法之另一較佳具體實施例係為使用選自下列式IV之化合物：

- 3-胺甲基-5-甲基庚酸；
- 3-胺甲基-5-甲基辛酸；
- 3-胺甲基-5-甲基壬酸；
- 3-胺甲基-5-甲基癸酸；
- 3-胺甲基-5-甲基十一酸；
- 3-胺甲基-5-甲基十二酸；
- 3-胺甲基-5-甲基十三酸；
- 3-胺甲基-5-環丙基-己酸；
- 3-胺甲基-5-環丁基-己酸；
- 3-胺甲基-5-環戊基-己酸；
- 3-胺甲基-5-環己基-己酸；
- 3-胺甲基-5-三氟甲基-己酸；
- 3-胺甲基-5-苯基-己酸；
- 3-胺甲基-5-(2-氯苯基)-己酸；
- 3-胺甲基-5-(3-氯苯基)-己酸；
- 3-胺甲基-5-(4-氯苯基)-己酸；

3-胺甲基-5-(2-甲氧苯基)-己酸；
3-胺甲基-5-(3-甲氧苯基)-己酸；
3-胺甲基-5-(4-甲氧苯基)-己酸；和
3-胺甲基-5-(苯甲基)-己酸。
(3R,3S)-3-胺甲基-4,5-二甲基-己酸；
3-胺甲基-4,5-二甲基-己酸；
(3R,4S)-3-胺甲基-4,5-二甲基-己酸 MP；
(3S,4S)-3-胺甲基-4,5-二甲基-己酸；
(3R,4R)-3-胺甲基-4,5-二甲基-己酸 MP；
3-胺甲基-4-異丙基-己酸；
3-胺甲基-4-異丙基-庚酸；
3-胺甲基-4-異丙基-辛酸；
3-胺甲基-4-異丙基-壬酸；
3-胺甲基-4-異丙基-癸酸；
3-胺甲基-4-苯基-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲氧基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-乙氧基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-丙氧基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-異丙氧基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-第三-丁氧基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-氟甲氧基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(2-氟-乙氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-(3,3,3-三氟-丙氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-苯氧基-己酸；

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

(3S,5S)-3-胺甲基-6-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(4-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(3-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(3-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(2-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(3-三氟甲基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(2-三氟甲基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(4-硝-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(3-硝-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-(2-硝-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-苯甲氧基-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-羧基-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-甲氧基-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-乙氧基-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-丙氧基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-異丙氧基-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-第三-丁氧基-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-氟甲氧基-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(2-氟-乙氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(3,3,3-三氟-丙氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-苯甲氧基-5-甲基-己酸；

(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-苯氧基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(4-氯-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(3-氯-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(2-氯-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(4-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(3-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(3-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(3-三氟甲基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(2-三氟甲基-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(4-硝-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(3-硝-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-7-(2-硝-苯氧基)-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-苯基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(4-氯-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(3-氯-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(2-氯-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(3-甲氧基-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(4-氟-苯基)-5-甲基-己酸；

(3S,5S)-3-胺甲基-6-(3-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-6-(2-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-7-苯基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(4-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(3-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(2-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(3-甲氧基-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(4-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(3-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-(2-氟-苯基)-5-甲基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-辛-7-烯酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-壬-8-烯酸；
(E)-(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-辛-6-烯酸；
(Z)-(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-辛-6-烯酸；
(Z)-(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-壬-6-烯酸；
(E)-(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-壬-6-烯酸；
(E)-(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-壬-7-烯酸；
(Z)-(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-壬-7-烯酸；
(Z)-(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-癸-7-烯酸；
(E)-(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-十一-7-烯酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5,6,6-三甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5,6-二甲基-庚酸；

(3S,5S)-3-胺甲基-5-環丙基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-環丁基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-環戊基-己酸；
(3S,5S)-3-胺甲基-5-環己基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-壬酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-癸酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-十一酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-十二酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5,9-二甲基-癸酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5,7-二甲基-辛酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-5,8-二甲基-壬酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-6-環丙基-5-甲基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-6-環丁基-5-甲基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-6-環戊基-5-甲基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-6-環己基-5-甲基-己酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-環丙基-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-環丁基-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-環戊基-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-7-環己基-5-甲基-庚酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-8-環丙基-5-甲基-辛酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-8-環丁基-5-甲基-辛酸；
(3S,5R)-3-胺甲基-8-環戊基-5-甲基-辛酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-8-環己基-5-甲基-辛酸；

(3S,5S)-3-胺甲基-6-氟-5-甲基-己酸；

(3S,5S)-3-胺甲基-7-氟-5-甲基-庚酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-8-氟-5-甲基-辛酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-9-氟-5-甲基-壬酸；

(3S,5S)-3-胺甲基-7,7,7-三氟-5-甲基-庚酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-8,8,8-三氟-5-甲基-辛酸；

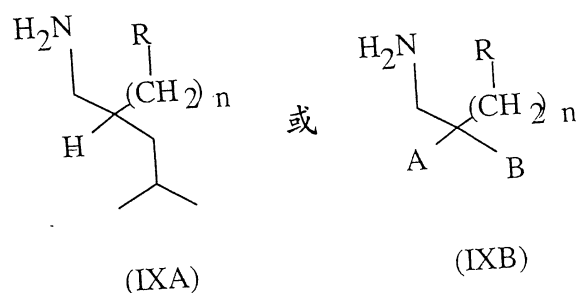
(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-8-苯基-辛酸；

(3S,5S)-3-胺甲基-5-甲基-6-苯基-己酸；

(3S,5R)-3-胺甲基-5-甲基-7-苯基-庚酸；

式IV之 $\alpha 2\delta$ 配位體及其合成方法係描述在PCT專利申請案第WO 00/76958號，其全文係以引用的方式併入本文中。

本發明方法之另一較佳具體實施例係使用一 $\alpha 2\delta$ 配位體，即式(IXA)或(IXB)之化合物



或其醫藥上可接受之鹽類，其中：

n 為0至2之整數；

R 為磺醯胺，

醯胺，

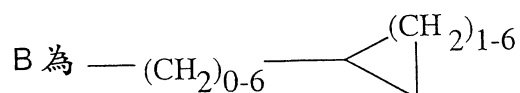
磷酸，

雜環，

磺酸，或

異羧酸；

A為氫或甲基；且



一含1至11碳之直鏈或支鏈烷基，或

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

R'_3 為含1至6碳之烷基、含3至8碳之環烷基、苯甲基或苯基，其中苯甲基或苯基可為未經取代或經1至3個取代基取代，此取代基係各自獨立地選自烷基、烷氧基、鹵素、羥基、羧基、烷氧羰基、三氟甲基和硝基。

本發明方法之另一較佳具體實施例係使用一 $\alpha 2\delta$ 配位體，即式(IXA)或(IXB)之化合物，其中R為選自 $\text{---NH}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 和 $\text{---SO}_2\text{NHR}^{15}$ 之磺醯胺，其中 R^{15} 為直鏈或支鏈烷基或三氟甲基。

本發明方法之另一較佳具體實施例係使用選自下列式(IXA)或(IXB)之化合物：

4-甲基-2-(1H-四唑-5-基甲基)-戊胺；

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

(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-磷酸；

3-(3-胺-2-環戊基-丙基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮；

3-(3-胺-2-環戊基-丙基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；

2-環戊基-3-(2-氧-2,3-二氫-2λ⁴-[1,2,3,5]噁噻二唑-4-基)-丙胺；

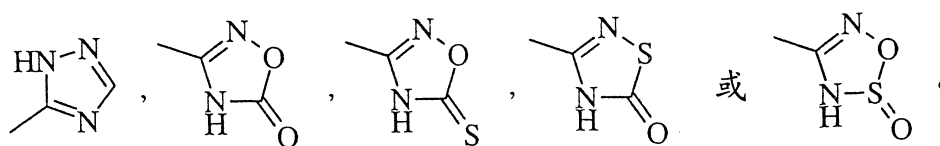
3-(3-胺-2-環丁基-丙基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮；

3-(3-胺-2-環戊基-丙基)-4H-[1,2,4]噻二唑-5-酮；及

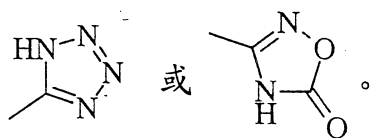
2-環丁基-3-(2-氧-2,3-二氫-2λ⁴-[1,2,3,5]噁噻二唑-4-基)-丙胺。

本發明方法之另一較佳具體實施例係使用式(IXA)或(IXB)之化合物，其中R為磷酸，-PO₃H₂。

本發明方法之另一較佳具體實施例係使用式(IXA)或(IXB)之化合物，其中R為



本發明方法之另一較佳具體實施例係使用式(IXA)或(IXB)之化合物，其中R為



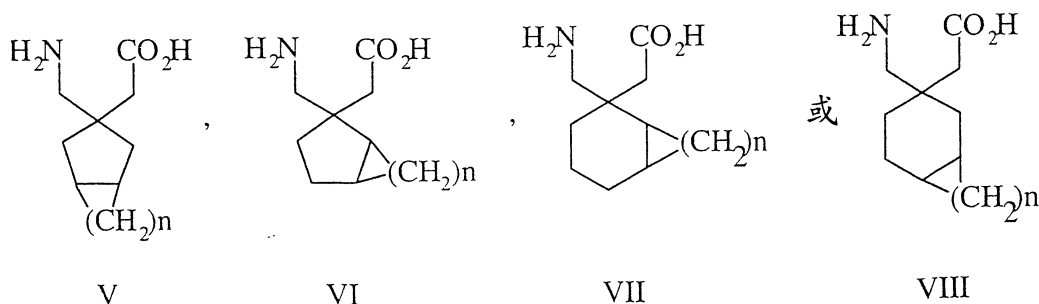
本發明方法之另一較佳具體實施例係使用式(IXA)或(IXB)之化合物，即3-(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-4H-[1,3,4]噁二唑-5-酮；或其醫藥上可接受之鹽類。

本發明方法之另一較佳具體實施例係使用式(IXA)或(IXB)之化合物，即3-(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-4H-[1,2,4]噁

二唑-5-酮氯化氫。

式(IXA)或(IXB)之 $\alpha 2 \delta$ 配位體，及其合成方法係描述在 PCT專利申請案第 WO 99/31074號。此申請案全文係以引用的方式併入本文中。

本發明方法之另一較佳具體實施例係使用 $\alpha 2 \delta$ 配位體，即式 V，VI，VII或VIII之化合物



或其醫藥上可接受之鹽類，其中n為1至4之整數，當中具有立體中心，每一個中心可單獨為R或S。

本發明方法之另一較佳具體實施例係使用式V，VI，VII或VIII之化合物，或其醫藥上可接受之鹽類，其中n為2至4之整數。

本發明方法之另一較佳具體實施例係使用式V之化合物，或其醫藥上可接受之鹽類。

本發明方法之另一較佳具體實施例係使用式V，VI，VII或VIII之化合物，或其醫藥上可接受之鹽類，即選自下列化合物及其醫藥上可接受之鹽類：

(1 α , 6 α , 8 β)(2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸；

(2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸；

(2-胺甲基-八氫-茂莖-2-基)-乙酸；

(2-胺甲基-八氫-茂苓-2-基)-乙酸；
 (3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；
 (3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；
 (2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸；
 (1 α ,5 β)(3-胺甲基-二環[3.1.0]己-3-基)-乙酸；
 (1 α ,5 β)(3-胺甲基-二環[3.2.0]己-3-基)-乙酸；
 (1 α ,5 β)(2-胺甲基-八氫-茂苓-3-基)-乙酸；
 (1 α ,6 β)(2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸；
 (1 α ,7 β)(2-胺甲基-十氫-甘菊藍-2-基)-乙酸；
 (1 α ,5 β)(3-胺甲基-二環[3.1.0]己-3-基)-乙酸；
 (1 α ,5 β)(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；
 (1 α ,5 β)(2-胺甲基-八氫-茂苓-2-基)-乙酸；
 (1 α ,6 β)(2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸；
 (1 α ,7 β)(2-胺甲基-八氫-甘菊藍-2-基)-乙酸；
 (1 α ,3 α ,5 α)(3-胺甲基-二環[3.1.0]己-3-基)-乙酸；
 (1 α ,3 α ,5 α)(2-胺甲基-八氫-茂苓-2-基)-乙酸；
 (1 α ,6 α ,8 α)(2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸；
 (1 α ,7 α ,9 α)(2-胺甲基-十氫-茂苓-2-基)-乙酸；
 (1 α ,3 β ,5 α)(3-胺甲基-二環[3.1.0]己-3-基)-乙酸；
 (1 α ,3 β ,5 α)(3-胺甲基-二環[3.2.0]戊-3-基)-乙酸；
 (1 α ,3 β ,5 α)(2-胺甲基-八氫-茂苓-2-基)-乙酸；
 (1 α ,6 α ,8 β)(2-胺甲基-八氫-茛-2-基)-乙酸；
 (1 α ,7 α ,9 β)(2-胺甲基-十氫-甘菊藍-2-基)-乙酸；
 ((1R,3R,6R)-3-胺甲基-二環[4.1.0]戊-3-基)-乙酸；

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

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

和

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

本發明方法之另一較佳具體實施例係使用式V，VI，VII或VIII之化合物，即(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)乙酸，或其醫藥上可接受之鹽類。

本發明方法之另一較佳具體實施例係使用式V，VI，VII或VIII之 α 2 δ 配位體，即(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)乙酸氯化氫。

在PCT專利申請案第WO 01/28978號描述了式V，VI，VII或VIII之 α 2 δ 配位體及其合成方法，該申請案全文係以引用

的方式併入本文中。

本發明方法之另一較佳具體實施例係使用一 $\alpha 2\delta$ 配位體，其中 $\alpha 2\delta$ 配位體係選自下列化合物及其醫藥上可接受之鹽類：

3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮；

(S,S)-(1-胺甲基-3,4-二甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸；

(R,S)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸；

(S,R)-3-胺甲基-5-甲基-辛酸；

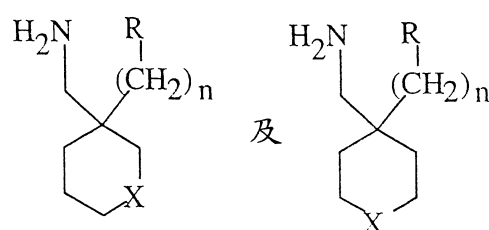
(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；

(3-胺甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸，其中環丁基環對於甲基胺團而言為反式；且

C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環戊基]-甲基胺。

該等化合物之製備可如下所述或如1999年5月6日頒予之PCT專利申請案WO 99/21824、2000年12月21日頒予之PCT專利申請案WO 01/76958或2001年4月26日頒予之PCT專利申請案WO 01/28978之所述。該等申請案全文係以引用的方式併入本文中。

使用在本發明方法另一較佳具體實施例之另一 $\alpha 2\delta$ 配位體係描述在PCT專利申請案第WO 99/31057號，此專利申請案全文係以引用的方式併入本文中。此 $\alpha 2\delta$ 配位體為下列式(XII)和(XIII)之化合物



(XII)

(XIII)

及其醫藥上可接受之鹽類，其中：

n為0至2之整數；

R為磺醯胺基，

醯胺，

磷酸，

雜環，

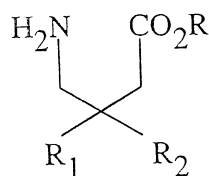
磺酸，或

異羧酸；

X為-O-，-S-，-S(O)-，-S(O)₂-或NR'₁，其中R'₁為氫、含1至6碳之直鏈或支鏈烷基、苯基、-C(O)R'₂，其中R'₂為含1至6碳之直鏈或支鏈烷基、苯甲基或苯基或-CO₂R'₃，其中R'₃為含1至6碳之烷基或苯甲基，其中苯甲基或苯基團可不經取代或經1至3個取代基取代，此取代基係選自鹵素、三氟甲基和硝基。

使用在本發明方法另一較佳具體實施例之另一 α 2 δ 配位體及其合成方法係描述在PCT專利申請案No. WO 98/17627，此專利申請案全文係以引用的方式併入本文中。

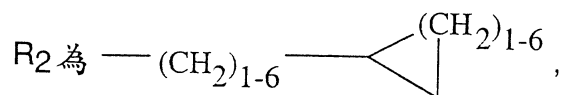
此 α 2 δ 配位體為下式之化合物



或其醫藥上可接受之鹽類，其中：

R為氫或低鏈烷基；

R₁為氫或低鏈烷基；



一含有7至11碳原子之直鏈或支鏈烷基，或是 $-(\text{CH}_2)_{(1-4)}-$

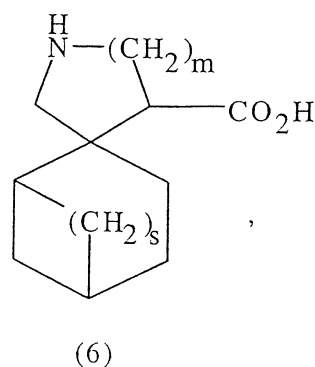
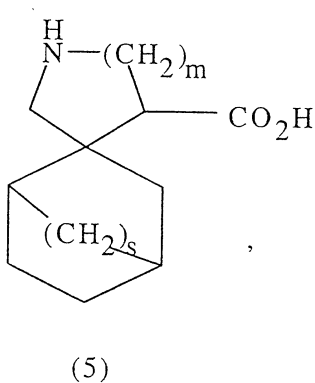
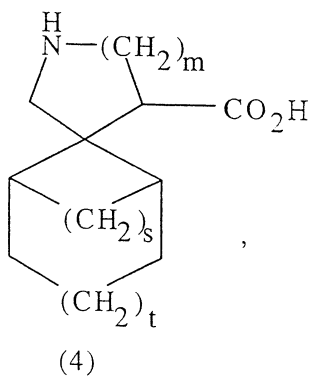
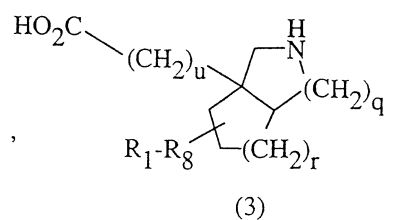
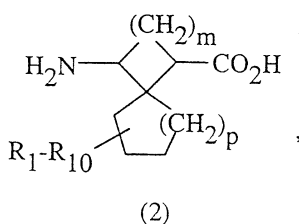
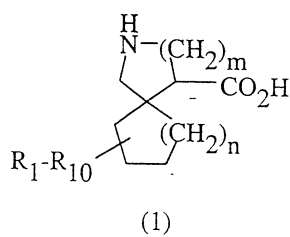
$\text{X}-(\text{CH}_2)_{(0-4)}-$ 苯基，其中

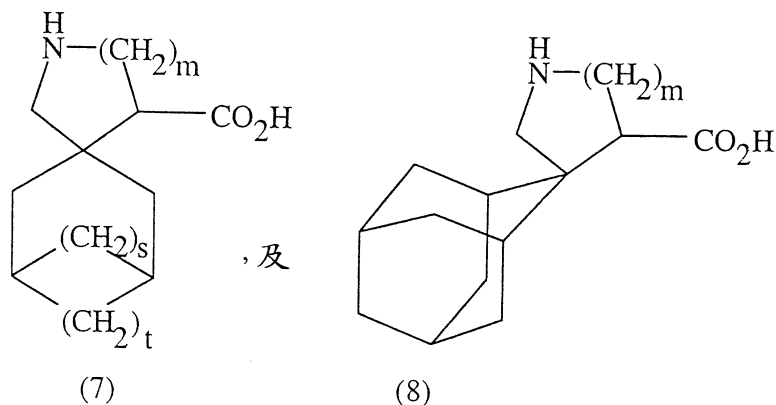
X 為 $-\text{O}-$ ， $-\text{S}-$ ， $-\text{NR}_3-$ ，其中

R_3 為含有1至6碳之烷基、含3至8碳之環烷基、苯甲基或苯基；

其中苯基和苯甲基可為未經取代或經1至3個取代基取代，此取代基係各自獨立地選自烷基、烷氧基、鹵素、羥基、羧基、烷氧羰基、三氟甲基和硝基。

使用在本發明方法另一較佳具體實施例之另一 $\alpha 2\delta$ 配位體及其合成方法係描述在PCT專利申請案第WO 99/61424號，此專利申請案全文係以引用的方式併入本文中。此 $\alpha 2\delta$ 配位體為下式(1)，(2)，(3)，(4)，(5)，(6)，(7)和(8)之化合物





及其醫藥上可接受之鹽類，和此化合物之前驅藥，其中：

R_1 至 R_{10} 為係各自獨立為選自氫或一含有1至6碳之直鏈或支鏈烷基、苯甲基或苯基；

m 為0至3之整數；

n 為1至2之整數；

o 為0至3之整數；

p 為1至2之整數；

q 為0至2之整數；

r 為1至2之整數；

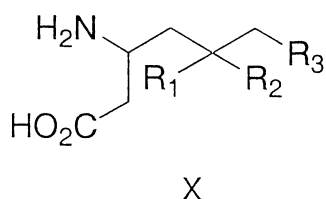
s 為1至3之整數；

t 為0至2之整數；及

u 為0至1之整數。

使用在本發明方法另一較佳具體實施例之另一 $\alpha 2\delta$ 配位體及其合成方法係描述在2002年3月28日歸檔之美國臨時專利申請案第60/368,413號。此 $\alpha 2\delta$ 配位體為如下所述之式X，XA，XB，XI，XIA，XIB和XB-1之化合物，及其醫藥上可接受之鹽類。

式X之化合物具有如下之化學式



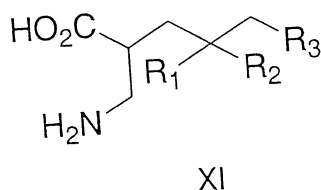
其中R₁為氫或視情況以一至五氟原子取代之(C₁-C₃)烷基；

R₂為氫或視情況以一至五氟原子取代之(C₁-C₃)烷基；

R₃為(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、(C₃-C₆)環烷基-(C₁-C₃)烷基、苯基、苯基-(C₁-C₃)烷基、吡啶基、吡啶基-(C₁-C₃)烷基、苯基-N(H)-、或吡啶基-N(H)-，其中每個前述烷基部分可視情況由一至五氟原子取代，較佳為零至三個氟原子，且其中該苯基和該吡啶基以及該苯基-(C₁-C₃)烷基和該吡啶基-(C₁-C₃)烷基之苯基和吡啶基部分，可個別地視情況由一至三取代基取代，較佳為零至二個取代基，此取代基係各自獨立地選自氯基、氟基、胺基、硝基、氰基、(C₁-C₃)烷胺基、視情況以一至三個氟原子取代之(C₁-C₃)烷基並視情況以一至三個氟原子取代之(C₁-C₃)烷基；

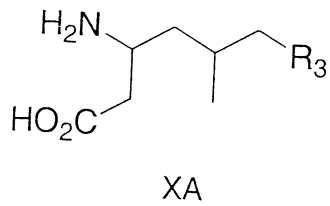
附帶條件為當R₁為氫時，R₂不為氫。

式XI之化合物聚又下列化學式



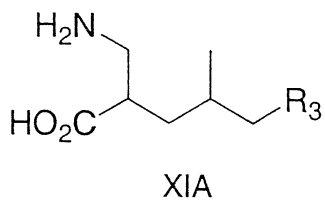
其中R₁，R₂和R₃可如上以式X化合物之定義來定義。

式XA之化合物具有下列化學式



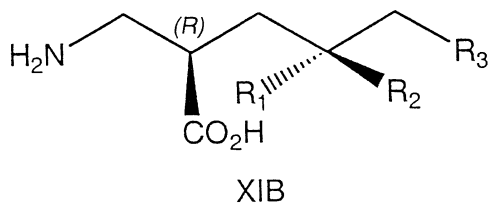
其中R₃可如上以式X化合物之定義來定義。

式XIA之化合物具有下列化學式



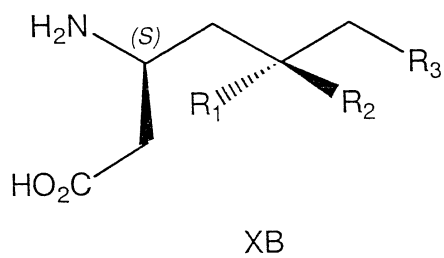
其中R₃可如上以式X化合物之定義來定義。

式XIB之化合物具有下列化學式



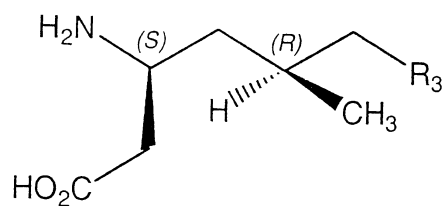
其中R₁，R₂和R₃可如上以式X化合物之定義來定義。

式XB之化合物具有下列化學式



其中R₁，R₂和R₃可如上以式X化合物之定義來定義。

式XB-1之化合物具有下列化學式



XB-1

其中 R_3 可如上以式X化合物之定義來定義。

所有以上參考之美國專利(US)和世界專利(WO)申請案全文係以引用的方式併入本文中。

應了解，「使用」(uses)、「利用」(utilizes)和「運用」(employs)這幾個名詞在描述本發明之具體實施例時可交換使用。

「低碳烷基」這個名詞是指具有1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基團或自由基，且包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、正戊基、正己基及其類似物。

本文中所使用之「烷基」一詞，除非特別標示，否則包括飽和、單價且具有直鏈、支鏈或環狀部分之烴類自由基或其組合物。「烷基」基團之範例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基、庚基、3-乙基丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、正莰基(norbornyl)、及其類似物。

除非另有說明，否則環烷基為飽和、單價且含有3至8碳之碳環基團，且其係選自環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基和環辛基。

苯甲基和苯基基團可為未經取代或經1至3個取代基取

代，此取代基係選自羥基、胺基、羧基、烷氧羰基、鹵素、 CF_3 、硝基、烷基和烷氧基。較佳之取代基為氟和氯。

烷氧羰基為 $-\text{COO}$ 烷基，其中烷基如上所述。較佳之烷氧羰基基團烷氧羰基係為碳甲氧羰基和乙氧羰基。

本文中所使用之「烷氧基」一詞，除非另有標示，否則意指「烷基-O-」，其中「烷基」如上所定義。「烷氧基」基團之範例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基或戊氧基。

本文中所使用之「烯基」一詞，除非另有標示，否則包括具有一或更多雙鍵連接兩碳原子之不飽和烴基自由基，其中該烴基自由基可能具有直鏈、支鏈或環狀部分或其組合物。「烯基」基團之範例包括(但不限於)乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基和二甲基戊基，且包括適用之E至Z形式。

本文中使用之「芳基」一詞，除非另有標示，否則包括不帶有雜原子之芳環系統，此可為未經取代或經2至3個取代基取代之基團，此取代物係選自係選自由下列各基組成之群：鹵素、視情況以一至三氟原子取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基，及視情況以一至三氟原子取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基。

本文中使用之「芳氧基」(aryloxy)一詞，除非另有標示，否則意指「芳基-O-」，其中「芳基」如上所定義。

本文中使用之「雜芳基」一詞，除非另有標示，否則包括含有五至六環原子之芳族雜環基，其中1至4係獨立選自N，S和O，且該等環可為未經取代、單取代或經雙取代之基，此取代基係各自獨立地選自由下列各基組成之群：鹵

素、視情況以一至三氟原子取代之(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷氧基。

本文中使用的「雜芳氧基」(heteroaryloxy)一詞，除非另有標示，否則意指「雜芳基-O-」，其中「雜芳基」如上所定義。

本文中使用的「一或更多取代基」一詞，係指許多相當於一至基於可獲得鍵結位置之最大可能數目之取代基。

本文中使用的「鹵」或「鹵素」一詞，除非另有標示，否則包括氟、氯、溴和碘。

本文中使用的「治療」(treating)一詞，係指轉變、紓解、抑制或預防該名詞可應用之疾病或情況之進行，或預防該情況或疾病之一種或更多症狀。本文中使用的「治療」(treatment)這個名詞，係指治療之動作，在此「治療」如前述所定義。

本文中使用的「甲烯基」一詞係指-CH₂-。

本文中使用的「乙烯基」一詞係指-CH₂CH₂-。

本文中使用的「丙烯基」一詞係指-CH₂CH₂CH₂-。

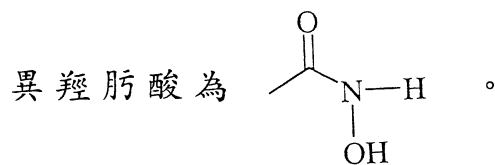
「鹵素」或「鹵」包括氟、氯、溴和碘。

磺醯胺係為式-NHSO₂R¹⁵或-SO₂NHR¹⁵之該等化學式，其中R¹⁵為含有1至6碳或一三氟甲基之直鏈或支鏈烷基基團。

醯胺為式-NHCOR¹²之化合物，其中R¹²為含有1至6碳支直鏈或支鏈烷基、苯甲基和苯基。

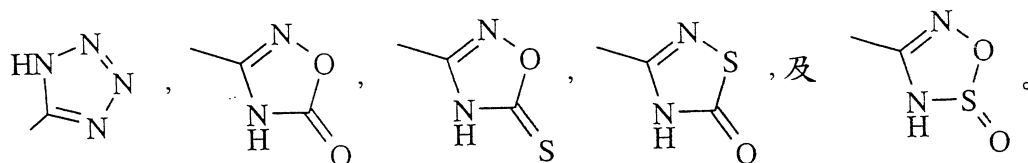
磷酸為-PO₃H₂。

磺酸為-SO₃H。



雜環為1至2環組成之群，單環狀環具有4至7個環原子且雙環具有7至12個環原子，其中sucg環含有1至6個雜原子，該等雜原子自選自氧、氮和硫，附帶但書為兩相鄰近之還原子不可為氧。

較佳之雜環為



式I-XI-B (即式I，II，III，IV，V，VI，VII，VIII，IX，X，XA，XB，XB-1，XI，XIA和XIB之化合物)可能含有對掌中心且因此可能以不同之鏡像異構及非鏡像異構形式存在。個別之異構物可由已知之方法獲得，例如對終產物或其中間物之製備進行光學離析、光學選擇性反應或層析分離法。本發明係關於式I-XIB之化合物之所有光學異構物和所有立體異構物，兩者皆可當成外消旋混合物且可當成該等化合物之個別鏡像異構物和非鏡像異構物，及其混合物，並關於所有醫藥組合物及如上所定義含有或個別地應用該等組合物之治療方法。式I之化合物之個別鏡像異構物和外消旋混合物比較起來在各種疾病和情況的治療上可能具有益處。

就本發明之式I-IB化合物皆為鹼性化合物而論，它們所有

都能和各種無機和有機酸形成各種不同之鹽類。儘管此鹽類對於動物給藥而言必須是醫藥上可接受之鹽類，但是實際上從反應混合物中最初分離該鹼性化合物當成一醫藥上不可接受之鹽類、之後簡單地以一鹼性試劑處理而轉變成自由鹼性化合物，之後再將此自由鹼成為一醫藥上可接受之酸加成鹽類，亦經常是可期望的。本發明之鹼性化合物之酸加成鹽類係已製備完成，方法是利用一實質上與此鹼性化合物相當量之所選擇礦物質或有機酸，在一水性溶劑或在一適當之有機溶劑中，例如甲醇或乙醇，來處理此鹼性化合物。在小心地蒸發此溶劑時，可獲得期望之固體鹽類。用以製備本發明之前述鹼性化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽類之酸為可形成無毒酸加成鹽類知該等酸，亦即含醫藥上可接受陰離子之鹽類，例如氯化氫、溴化氫、碘化氫、硝酸鹽、硫酸鹽或二硫酸鹽、磷酸鹽或酸磷酸鹽、醋酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽或酸檸檬酸鹽、酒石酸鹽或二酒石酸、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、延胡索酸鹽、葡萄糖酸鹽、蔗糖鹽、苯甲酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、鄰-甲苯磺酸鹽和雙羥萘酸鹽(亦即1,1-甲烯-雙-(2-羥基-3-萘甲酸))鹽類。

本發明亦包括同位素標誌化合物，此和式I-XIB中重複提及之該等化合物相同，但事實上其中有一個或更多原子被其他原子所取代，此原子具有之原子質量或質量數異於在自然界中通常存在之原子質量或原子數。可併入本發明之化合物中之同位素範例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟

和氘之同位素，分別例如 ^2H ， ^3H ， ^{13}C ， ^{11}C ， ^{14}C ， ^{15}N ， ^{18}O ， ^{17}O ， ^{31}P ， ^{32}P ， ^{35}S ， ^{18}F 和 ^{36}Cl 。本發明之化合物、其前驅藥及該化合物或含有前述同位素和/或其他原子之其他同位素之該前驅藥之醫藥上可接受之鹽類係含在本發明之範疇內。本發明之特定同位素標誌化合物，例如併入放射性同位素如 ^3H 和 ^{14}C 中之該等化合物，可用於藥物和/或受質組織分佈檢定中。氘化(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素對於它們在製備和可檢測性之ease特別佳。再者，利用較重之同位素如氘(即 ^2H)來取代之反應可產生特定之醫藥益處，可得到較佳之代謝穩定性，例如增加之半生期或降低劑量需求，並因此較為適合某些情況。

【實施方式】

結合至 $\alpha 2 \delta$ 次單元之程度可利用放射性配位體結合檢定法來決定，此方法係如N. S. Gee et al., J. Biol. Chem., 1996, 271:5879-5776中所描述而使用 $[^3\text{H}]$ 加巴噴丁和衍生自豬腦組織之 $\alpha 2 \delta$ 次單元。

在本發明方法之執行中之所有需求係為給予 $\alpha 2 \delta$ 配位體之藥物，或其醫藥上可接受之鹽類，給藥劑量為可治療一或多種上述疾病或情況之治療性有效劑量。此治療性有效劑量一般從大約1至大約300 mg/每公斤受試者體重。對一正常體重之成人受試者而言，典型劑量為每天約10至5000 mg。在臨床用藥上，美國管理單位例如「食品和藥物管理局」可能要求一特別治療性有效劑量。

在決定 $\alpha 2 \delta$ 配位體之有效量或治療性有效量，或其醫藥

上可接受之鹽類組成，以作為治療上述根據本發明方法所提及之一或多種疾病或情況時，醫學開業者或獸醫有鑑於醫學開業者或獸醫之經驗，一般會考慮很多因素：已發表之臨床研究、受試者年齡、性別、體重和一般情況，還有接受治療之疾病或情況之種類和內容，以及受試者(如果有)服用之其他藥物。因此，給藥劑量可能落在上述提及之範圍或濃度內，或可能有所改變而超出範圍，即不是低於此範圍劑量就是高於此量，該等範圍完全視個別受試者之需求、接受治療之情況的嚴重度以及使用之特別治療性配方形式而定。決定一特定情況之適當劑量係屬於醫學或獸醫技藝之技術。一般而言，治療可能從使用較小劑量之 $\alpha 2\delta$ 配位體開始，也就是低於特定受試者之最適劑量。之後，小量增加劑量直到到達符合當時情況之最適劑量。為方便起見，每日總劑量(如果希望)可以分開並以小部份給藥。

$\alpha 2\delta$ 配位體之醫藥組合物或其醫藥上可接受之鹽類係利用將活性化合物以劑量單位形式用醫藥載體加以配方而製得。劑量單位形式之某些範例為錠劑、膠囊、藥丸、藥粉、水溶性和非水溶性口服溶液和懸浮液，以及包裝在含有一種或一些較大數量之劑量單位且可細分為個別劑量之容器中之靜脈注射溶液。

一些適用之醫藥載體範例(包括醫藥稀釋劑)為明膠膠囊；糖例如乳糖和果糖；澱粉例如玉米澱粉和番薯澱粉；纖維素衍生物如鈉羧甲基纖維素、乙基纖維素、甲基纖維素和纖維素乙酸phthalate；明膠；滑石粉；硬脂酸；硬脂酸

鎂；蔬菜油如花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油和可可油；丙烯乙二醇；甘油；葡萄糖醇；聚乙烯乙二醇；水；洋菜；海藻酸；等滲透壓鹽水溶液和磷酸緩衝溶液；以及其他正常用於醫藥配方之其他可搭配物質。

本發明所使用之組合物亦可包含其他成份如著色劑、香味劑和/或防腐劑，該等物質如果存在，通常使用相當小的量。組合物如想要亦可包含一般常用於治療該必須治療之疾病或情況之其他治療性藥劑。

前述組合物之活性成分百分比可在一廣泛限制範圍內做改變，但為了臨床實施目的，在一固體組合物中以至少10%之濃度存在且在一液態組合物中以2%存在為較佳。最令人滿意之組合物係其中存在有高出許多之活性成分例高達95%之該等組合物。

$\alpha 2\delta$ 配位體或其醫藥可接受鹽類之較佳給藥路徑為口服或非經腸道之注射法，例如，一有用之靜脈注射劑量為介於5至50 mg之間，一有用之口服劑量介於20至800 mg之間。

$\alpha 2\delta$ 配位體，或其醫藥上可接受之鹽類，可以任何形式給藥。較佳之方式為以單位劑量形式給藥。本發明中所使用之 $\alpha 2\delta$ 配位體，或其醫藥上可接受之鹽類，之單位劑量形式亦可包含其他用於治療某些疾病或情況之化合物，該等疾病或情況包括需要給予 $\alpha 2\delta$ 配位體藥物之疾病或情況，或是因給予 $\alpha 2\delta$ 配位體藥物而續發之疾病和情況。

在本發明方法中使用之某些化合物可進一步形成醫藥上可接受之鹽類，包括(但不限於此)酸加成和/或鹼性鹽類。

酸加成鹽類可由鹼性化合物形成，然而鹼加成鹽類可由酸性化合物形成。所有該等形式皆在化合物之範疇內而可用於本發明之方法中。

本發明方法中有效的鹼性化合物之醫藥可接受之酸加成鹽包括衍生自無機酸，例如氫氯酸、硝酸、磷酸、硫酸、氫溴酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及其類似物之無毒鹽類；及衍生自有機酸，例如脂族單或二羧酸、苯基經取代烷酸、羧烷酸、烷二酸、芳香酸、脂系及芳香系磺酸等之無毒鹽類。因此該等鹽類包括硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、磷酸二氫鹽、間磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯鹽、溴鹽、碘鹽、醋酸鹽、三氟醋酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、延胡索酸鹽、馬來酸鹽、杏仁酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲基磺酸鹽及其類似物。亦涵蓋胺基酸的鹽類，例如精胺酸鹽及類似物，及葡萄糖酸鹽、半乳糖醛酸鹽(galacturonate)(見，例如，Berge S.M.等人"Pharmaceutical Salts", J. of Pharma. Sci., 1977；66:1)。

本發明方法中有效的鹼性化合物之酸加成鹽，係藉由習用的方法將游離鹼基形式的化合物與足量所欲的酸接觸來製備。該游離鹼基形式的化合物可藉由與鹼形成的酸加成鹽接觸來產生，並以習用的方法將游離鹼基形式的化合物

分離。根據本發明方法所製備的游離鹼基形式的化合物，與其各別的酸加成鹽形式在某些物性上有些許的不同，例如溶解度、晶體結構、吸濕性及其類似物性，但其他游離鹼基形式的化合物及其酸加成鹽形式對本發明之目的而言，是相等的。

本發明方法中使用的酸性化合物之醫藥可接受之鹼加成鹽，係藉由將游離酸形式的化合物與無毒性金屬陽離子(例如一鹼金屬或鹼土金屬陽離子)或一胺(特別是有機胺)接觸來製備。適用之金屬陽離子之範例包括鈉陽離子(Na^+)、鉀陽離子(K^+)、鎂陽離子(Mg^{2+})、鈣陽離子(Ca^{2+})及其類似物。適用胺之範例為N,N'-二苯甲基乙烯二胺、氯普羅卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、二環己胺、乙烯二胺、N-甲基糖胺和普羅卡因(procaine)(參見例如 Berge, supra., 1977)。

本發明方法中有效的鹼性化合物之酸加成鹽，係藉由習用的方法將游離鹼基形式的化合物與足量所欲的酸接觸來製備。該游離鹼基形式的化合物可藉由與鹼形成的酸加成鹽接觸來產生，並以習用的方法將游離鹼基形式的化合物分離。根據本發明方法所製備的游離鹼基形式的化合物，與其各別的酸加成鹽形式在某些物性上有些許的不同，例如溶解度、晶體結構、吸濕性及其類似物性，但其他游離鹼基形式的化合物及其酸加成鹽形式對本發明之目的而言，是相等的。

本發明方法中使用之某些化合物可以非溶劑合物形式和

溶劑合物形式存在，包括水合形式。一般而言，溶劑合物形式(包括水合形式)相當於非溶劑合物形式並且涵蓋在本發明之範疇內。

本發明方法中使用之某些化合物具有一或多個對掌中心，且每個中心都可能以R或S組態存在。本發明方法中可利用 $\alpha 2 \delta$ 配位體或其醫藥上可接受之鹽類及其混合物之任何非鏡像異構物、鏡像異構物或差向異構物。

此外，本發明方法中使用之某些化合物可以幾何異構物存在，如烯基基團之反(E)和順(Z)異構物。本發明之方法可利用 $\alpha 2 \delta$ 配位體(或其醫藥上可接受之鹽類)之任何順式異構物、反式異構物、同側異構物、反類質同型異構物、反(E)和順(Z)異構物。

本發明方法中使用之某些化合物可以二或多種互變異構形式存在。此化合物之互變異構形式可互相交換，例如可經由烯醇化反應/去烯醇化反應及其類似方法。本發明方法中使用之某些化合物可使用 $\alpha 2 \delta$ 配位體或其醫藥上可接受之鹽類及其混合物之任何互變異構物形式。

下列實例說明了本發明中含有一 $\alpha 2 \delta$ 配位體及一醫藥可接受載體、稀釋劑或複形劑之醫藥組合物。下列實例僅為代表性實例，並不在任何方面限制本發明。

配方實例 1

錠劑 配方：

成份	量 (mg)
3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4] 嘧二唑基-5-酮氯化氫	25
乳糖	50
玉米澱粉(混合用)	10
玉米澱粉(糊化)	10
硬脂酸鎂(1%)	5
總計	100

將 3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]嘧二唑基-5-酮鹽酸、乳糖及玉米澱粉(混合用)混合均勻。將玉米澱粉(糊化用)懸浮於 200 mL 的水中並攪拌加熱使其形成糊狀。利用該糊狀澱粉使混合粉末形成粒狀。將該濕粒通過 8 號手篩並於 80℃ 下乾燥。將該乾燥顆粒以 1% 的硬脂酸鎂潤滑並壓成錠劑。該錠劑可每日一至四次投藥於人體作為治療 ADHD 之用。

配方實例 2

膜衣錠：

將實例 1 配方之錠劑以習知之方法包覆一層蔗糖、馬鈴薯澱粉、滑石、黃蓍膠及色素之膜衣。

配方實例 3

注射瓶：

將 500 g 加巴噴丁及 5 g 磷酸氫鈉之 3 L 二次蒸餾水溶液的 pH 值，使用 2 M 鹽酸調整至 pH 6.5。將該溶液殺菌過濾，並將濾液填入注射瓶中，於無菌的狀態下冷凍乾燥，並防腐密封。每個注射瓶含有 25 mg 的加巴噴丁。

配方實例 4

栓劑：

將 25 g 的 (1 α ,3 α ,5 α)(3-胺甲基-二環[3,2,0]庚-3-基)乙酸鹽酸、100 g 大豆卵磷脂及 1400 g 可可脂之混合物熔化，倒入模型中並冷卻。每一個栓劑含有 25 mg 的 (1 α ,3 α ,5 α)(3-胺甲基-二環[3,2,0]庚-3-基)乙酸氯化氫。

配方實例 5

溶液：

將 1 g 的 3-(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-4H-[1,2,4]嘔二唑基-5-酮氯化氫、9.38 g NaH₂PO₄·12H₂O、28.48 g Na₂HPO₄·12H₂O 及 0.1 g 氯化苯二甲煙銨(benzalkonium chloride)於 940 mL 二次蒸餾水中製備一溶液。使用 2M 鹽酸將溶液 pH 調整至 pH 6.5。以二次蒸餾水將溶液稀釋至 1 L，並輻射殺菌。每 25 mL 的溶液含有 25 mg 的 3-(2-胺甲基-4-甲基-戊基)-4H-[1,2,4]嘔二唑基-5-酮氯化氫。

配方實例 6

軟膏：

在防腐狀態下，將 500 mg 的 3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]嘔二唑基-5-酮氯化氫與 99.5 g 凡士林混合。每 5 g 的軟膏含有 25 mg 的 3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]

嘮二唑基-5-酮氯化氫。

配方實例 7

膠囊：

將 2 kg 的 3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]嘮二唑基-5-酮氯化氫以習用的方法填入硬式明膠膠囊中，使每個膠囊含有 25 mg 的 3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]嘮二唑基-5-酮氯化氫。

配方實例 8

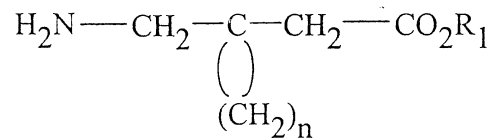
安瓶針劑：

將 2.5 kg 加巴噴丁溶於 60 L 二次蒸餾水中。將該溶液殺菌過濾，並將濾液填入安瓶中。於無菌狀態下將該安瓶冷凍乾燥並防腐密封。每個安瓶針劑含有 25 mg 的加巴噴丁。

描述本發明方法之本發明各種實施例，據此提出。

伍、中文發明摘要：

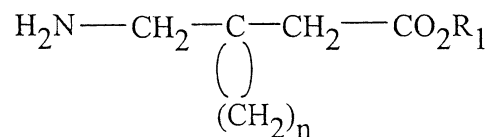
本發明係關於一治療中樞神經系統疾病及其他疾病之方法，其係投予 $\alpha 2 \delta$ 配位體例如下式之化合物，或其醫藥上可接受之鹽類，



其中 R_1 為氫或直鏈或支鏈之低碳烷基，且 n 為從 4 至 6 之整數。

陸、英文發明摘要：

The invention relates to a method of treating central nervous system disorders and other disorders by administering an $\alpha 2 \delta$ ligand such as, for example, a compound of the formula



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

拾、申請專利範圍：

1. 一種用以治療哺乳動物之下列疾病或症狀之醫藥組合物：昏倒發作、癲癇、窒息、一般性缺氧症、低血氧、脊髓外傷、外傷性腦部損傷、頭部外傷、大腦局部缺血、中風(包括血栓性栓塞中風、病灶式局部缺血、眼球局部缺血、暫時性大腦局部缺血發作以及其他伴隨大腦局部缺血之大腦血管問題，例如接受頸動脈內膜切除術或其他一般血管手術或診斷性血管手術過程如X光心臟血管造影術之病人身上出現之問題)、胺基硫脲引起之痙攣、戊四氮痙攣，以及因急性或慢性腦血管損傷(例如大腦梗塞、蜘蛛膜下腔出血或大腦水腫)引起之大腦血管疾病，神經心臟疾病，例如神經心肌性昏厥、神經生成性昏厥、過敏感性頸動脈竇、神經血管症候群及心律不整，包括因胃腸障礙引起之心律不整，其包含一有效治療量之 $\alpha 2 \delta$ 配位體或其醫藥上可接受之鹽類。
2. 一種用以治療哺乳動物之下列疾病或症狀之醫藥組合物：急性疼痛、慢性疼痛、由軟組織及週邊損傷如急性外傷引起之疼痛；疱疹後神經痛、枕骨神經痛、三叉神經痛、分節或肋間神經痛及其他神經痛；與骨性關節炎和類風濕性關節炎有關之疼痛；肌肉骨骼疼痛，例如與挫傷、扭傷和外傷如骨頭斷裂有關之疼痛；脊髓疼痛、中樞神經系統疼痛，如因脊髓或腦幹受損引起之疼痛；下背痛、坐骨神經痛、牙痛、肌肋膜疼痛症候群、女陰切開疼痛、痛風疼痛，以及因燒傷引起之疼痛；深層和

內臟疼痛，如心臟疼痛；肌肉痛、眼睛痛、發炎疼痛、口炎疼痛如牙痛；腹痛以及婦科疼痛，如經痛、分娩痛以及與子宮內膜異位有關之疼痛；軀體疼痛；與神經和神經根損傷有關之疼痛，例如與周邊神經疾病有關之疼痛，例如神經截留和臂神經叢撕除術；與截肢有關之疼痛、抽搐性三叉神經痛、神經瘤或血管炎有關之疼痛；糖尿病性神經病變、化學治療引發之神經病變、急性疱疹性和疱疹後神經痛；非典型顏面疼痛、神經病變性下背痛及蜘蛛膜炎、三叉神經痛、枕骨神經痛、分節或肋間神經痛、HIV相關之神經痛及AIDS相關之神經痛及其他神經痛；異處疼痛、痛覺過敏、燒傷疼痛、原發性疼痛、化學治療引發之疼痛；枕骨神經痛、精神生成性疼痛、臂神經叢撕除、與無休息腳症候群相關之疼痛；與膽石相關之疼痛；慢性酗酒或甲狀腺機能低下或尿毒症或維生素缺乏引起之疼痛；與癌相關之神經性與非神經性疼痛，此常指癌症痛、幻肢痛、功能性腹痛、頭痛(包括有前兆之偏頭痛、無前兆之偏頭痛及其他血管性頭痛、急性或慢性緊張性頭痛、竇性頭痛和偏頭神經痛)；顳下頷骨疼痛及上頷骨竇疼痛；因關節粘連脊椎炎引起之疼痛；因膀胱收縮增加引起之疼痛；術後疼痛、癰疽疼痛及慢性非神經病變性疼痛(如HIV、關節痛(anthralgia)、血管炎和纖維肌痛相關之神經痛)；其包含一有效治療量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類。

3. 一種用以治療哺乳動物之下列疾病或症狀之醫藥組合

物：情緒異常，例如憂鬱症，或更特定地，憂鬱性異常，例如：重度憂鬱症、嚴重單極復發性重度憂鬱發作、心情鬱悶異常、憂鬱性精神官能症和神經官能型憂鬱症、抑鬱性憂鬱症包括厭食症、體重喪失、失眠、清晨早醒症或精神運動性阻礙、非典型憂鬱(或反應性憂鬱症)，包括增加食慾、嗜睡症、精神運動性精神激動或激躁症；治療抗性憂鬱症；季節性情感異常和兒童憂鬱症；經前症候群、經前不安異常、熱潮紅、雙極性障礙或躁鬱性憂鬱症，例如雙極性I異常、雙極性II異常和循環精神病障礙；季節性情感異常、反社會行為障礙和解離性行為異常；壓力相關身體異常和焦慮異常，例如恐懼異常(連帶有或沒有廣場恐懼症)、廣場恐懼症(連帶有恐慌異常之病史)、特定恐懼症(如特定動物恐懼症)、社交焦慮異常、社交恐懼症、強迫症、壓力異常包括外傷後壓力障礙和急性壓力障礙和一般性焦慮異常；其包含一有效治療量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類。

4. 一種用以治療哺乳動物之下列疾病或症狀之醫藥組合物：邊緣性人格異常、精神分裂症和其他精神異常，例如類精神分裂性疾患、精神錯亂感情型異常、妄想性異常、短期精神異常、共有型精神性疾患、一般醫學情況引起之精神異常、帶有妄想或幻覺之精神異常、物質引發性精神異常、焦慮症之精神性發作、和精神病有關之焦慮、精神情緒異常例如極重度憂鬱異常；與情緒異常有關之精神異常如急性躁狂症和與雙極性有關之憂鬱

症、與精神分裂有關之情緒異常；及與智能不足有關之行為障礙；其包含一有效治療量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類。

5. 一種用以治療哺乳動物之下列疾病或症狀之醫藥組合物：睡眠異常如失眠(即原發性失眠包括精神生理和自發性失眠，續發性失眠包括因無休息腿症候群、帕金森氏症或其他慢性異常併發之失眠，和短暫性失眠)、夢遊、睡眠剝奪、REM睡眠異常、睡眠窒息、嗜睡症、類睡症、睡醒週期異常、時差、發作性睡病、與輪班工作或不規律工作時間有關之睡眠異常、因藥物或其他來源造成之慢波睡眠減少引起之睡眠品質缺乏，及其他睡眠異常；其包含一有效治療量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類。
6. 一種用以增加人類受試者之慢波睡眠和增加生長荷爾蒙分泌之醫藥組合物，其包含一有效治療量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類。
7. 一種用以治療哺乳動物之下列疾病或症狀之醫藥組合物：濕疹；接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、蕁麻疹和其他類濕疹性皮膚炎；搔癢、血液透析相關之搔癢；發炎性疾病如發炎性腸疾病、乾癬、骨性關節炎、軟骨受損(即生理活動或骨性關節炎造成之軟骨受損)、類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、氣喘、搔癢症和曬傷；及過敏性疾病，如野葛類引起之過敏性疾病；其包含一有效治療量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類。

8. 一種用以治療哺乳動物之下列疾病或症狀之醫藥組合物：神經退化性疾病，如帕金森氏症(PD)、亨丁頓舞蹈症(HD)和阿茲海默氏症(AD)；狂喜、痴呆(即阿茲海默氏症型之老年痴呆、老年痴呆、血管性痴呆、HIV-1相關之痴呆、AIDS痴呆複徵(ADC)、頭部外傷引起之痴呆、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症、畢克氏病(紅肢症)、庫賈氏病，或多發性病因引起之痴呆)、健忘異常、其他認知或記憶異常，及痴呆之行為症候群；其包含一有效治療量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類。
9. 一種用以治療哺乳動物之下列疾病或症狀之醫藥組合物：唐氏症；索格倫氏症候群、高血壓、造血功能(hematopoiesis)、術後神經瘤、良性前列腺肥大症、牙周病、痔瘡和肛裂、不孕症、反射性交感性營養不良、肝炎、伴隨高脂血症之腱痛、血管擴張、纖維化症和膠原性疾病，如硬皮病和嗜伊紅性瓜仁蟲病；和血管痙攣疾病，如心絞痛、偏頭痛和雷諾氏病；其包含一有效治療量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類。
10. 一種用以治療哺乳動物之下列疾病或症狀之醫藥組合物：唐氏症；脫髓鞘疾病如多發性硬化症(MS)和脊髓側索性肌肉硬化症(ALS)；眼睛疾病，如乾眼症、結膜炎、春季結膜炎及類似疾病；以及與細胞增生有關之眼睛情況，如增生性玻璃體與角膜病變；使用酒精、安非他命(或安非他命類似物質)、咖啡因、大麻、古柯鹼、幻覺劑、吸入性和噴霧狀推進劑、尼古丁、鴉片、苯胺基乙酸衍

生物、鎮定劑、安眠藥和抗焦慮藥物而引起之物質相關性疾病，此物質相關性疾病包括物質依賴和濫用、中毒、戒斷、解毒性狂喜和戒斷狂喜；以及與行為上癮有關之上癮疾病(例如賭博上癮和其他上癮行為)；其包含一有效治療量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類。

11. 一種用以治療哺乳動物之下列疾病或症狀之醫藥組合物：倒錯性發展異常、纖維肌肉疼痛、人類免疫缺乏病毒(HIV)感染；HIV腦病變；多重人格障礙、如身體畸型異常；飲食異常如厭食症和好食症；潰瘍性結腸炎；克隆氏病(局部性結腸炎)；激躁性腸症候群；慢性胰臟炎、慢性疲勞症候群；突發性嬰兒猝死症(SIDS)；過度作用膀胱；過度活動膀胱之低尿道症候群；慢性膀胱炎；化學治療引發之膀胱炎；咳嗽、血管緊縮素轉化酶(ACE)引發之咳嗽、搔癢、打嗝、經前症候群、經前不安異常、停經異常(如經痛)；自閉症、注意力缺乏過動異常(ADHD)、血管生成(即用於血管生成之抑制)、雷透氏症候群和關節病變(anthropathies)，反射性交感性營養不良症(如肩膀/手症候群)；細胞素化學治療造成之血漿外滲；膀胱功能異常(如慢性膀胱炎)、膀胱壓迫肌反射過強、尿道發炎和尿失禁，包括急迫性尿失禁、過度活動膀胱、壓抑性失禁和混合性失禁；纖維化疾病和膠原性疾病，如硬皮病和嗜伊紅瓜仁蟲病；因血管擴張和血管痙攣疾病(如心絞痛和雷諾氏病)引起之血流異常；性功能異常包括早洩和雄性勃起功能異常；其包含一有效治療量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體

或其醫藥上可接受之鹽類。

12. 一種用以治療哺乳動物之下列疾病或症狀之醫藥組合物：活動異常，如原發性活動異常、運動不能、運動困難(動時感痛，如家族性陣發性運動困難、嘴唇及舌頭不自主運動障礙、震顫、舞蹈病、肌陣攣病、抽搐和其他運動困難)、痙攣狀態、妥瑞氏症候群、史考特症候群(Scott syndrome)、麻痺(癱瘓)(例如貝爾氏麻痺、大腦麻痺、出生麻痺、臂麻痺、肌萎縮麻痺、缺血性麻痺和其他麻痺)、運動不能僵硬症候群；錐體外活動異常(如藥物引發活動異常)，例如致類神經病病症(neuroleptic)引發帕金森氏症、致類神經病病症引發惡性症候群、致類神經病病症引發急性肌緊張異常、致類神經病病症引發急性靜坐不能、致類神經病病症引發嘴唇及舌頭不自主運動障礙和藥物引發之姿勢性震顫；無休息腿症候群及與帕金森氏症或亨丁頓舞蹈症相關之活動異常；其包含一有效治療量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類。
13. 一種用以治療哺乳動物之下列疾病或症狀之醫藥組合物：乳腺痛症候群、暈動病、全身性紅斑性狼瘡和免疫功能不全(如壓力引發免疫功能不全如自體免疫功能不全、感染後免疫功能不全、腫塊切除後免疫功能不全、豬之壓力症候群、牛之運送發熱、馬之陣發性肌纖維顫動、雞之臨盆功能不全、羊之剪毛壓力，及狗之人類動物間互動壓力)，腫瘤，包括乳房腫瘤、胃腫瘤、胃淋巴瘤、神經節胚細胞瘤和小細胞瘤，如小細胞肺癌；其包

含一有效治療量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類。

14. 一種用以治療哺乳動物之下列疾病或症狀之醫藥組合物：胃腸道異常，包括發炎性胃腸道異常，如發炎性腸道疾病、螺桿菌 (*Helicobacter pylori*) 引起之異常，及胃腸道疾病，如胃炎、直腸炎、胃十二指腸潰瘍、消化性潰瘍、消化不良、與內臟之神經單位控制有關之異常、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、激躁性腸症候群和嘔吐，包括術後噁心和術後嘔吐，並包括急性、延遲性或前發性嘔吐 (包括化學治療、放射線、毒素、病毒或細菌感染、懷孕、前庭異常引起之嘔吐，例如暈動病、暈眩、頭暈和梅尼爾氏症 (Meniere's disease)、手術、偏頭痛、顱內壓力該變、胃食道逆流疾病、胃酸消化不良、食物或飲料之過度攝食、胃酸過多、胃灼熱或反胃、心口灼熱，例如突發性、夜間或飲食引發之心口灼熱，和消化不良)；其包含一有效治療量之 $\alpha 2 \delta$ 配糖體或其醫藥上可接受之鹽類。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)