

(19)대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.

C07C 229/08 (2006.01)

C07C 229/20 (2006.01)

C07C 229/28 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

(45) 공고일자

2006년10월04일

(11) 등록번호

10-0630981

(24) 등록일자

2006년09월26일

(21) 출원번호 10-2004-7015361

(65) 공개번호

10-2004-0094882

(22) 출원일자 2004년09월24일

(43) 공개일자

2004년11월10일

번역문 제출일자 2004년09월24일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2003/000976

(87) 국제공개번호

WO 2003/082807

국제출원일자 2003년03월17일

국제공개일자

2003년10월09일

(30) 우선권주장

60/368,413

2002년03월28일

미국(US)

(73) 특허권자

워너-램버트 캄파니 엘엘씨

미국 07950 뉴저지주 모리스 플레인즈 테이버 로드 201

(72) 발명자

바르타, 낸시, 슈

미국 48105 미시간주 앤 하버 폴리마우쓰 로드 2800 앤 하버 라보라토

리즈 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

슈바르츠, 자콥, 브래들리

미국 48105 미시간주 앤 하버 폴리마우쓰 로드 2800 앤 하버 라보라토

리즈 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

토르페, 앤드류, 존

미국 48105 미시간주 앤 하버 폴리마우쓰 로드 2800 앤 하버 라보라토

리즈 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

우스트로, 다비드, 유르겐

미국 48105 미시간주 앤 하버 폴리마우쓰 로드 2800 앤 하버 라보라토

리즈 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

(74) 대리인

장수길

김영

심사관 : 장봉호

(54) 알파-2-델타-단백질에 대한 친화성을 갖는 아미노산

요약

본 발명은 칼슘 채널의 알파-2-델타($\alpha 2\delta$) 서브유닛에 결합된 특정 β -아미노산에 관한 것이다. 상기 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염은 다양한 정신의학적, 통증 및 기타 장애의 치료에 유용하다.

색인어

알파-2-델타 단백질, β -아미노산

명세서

기술분야

본 발명은 칼슘 채널의 알파-2-델타($\alpha 2\delta$) 서브유닛에 결합하는 특정 β -아미노산에 관한 것이다. 상기 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염은 다양한 정신의학적, 통증 및 기타 장애의 치료에 유용하다.

발명의 상세한 설명

<발명의 요약>

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.



상기 식에서,

R_1 은 수소 또는 1 내지 5개의 불소 원자로 임의로 치환되는 (C_1-C_6)알킬이고;

R_2 는 수소 또는 1 내지 5개의 불소 원자로 임의로 치환되는 (C_1-C_6)알킬이거나; 또는

R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3 내지 6원의 시클로알킬 고리를 형성하고;

R_3 은 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)시클로알킬, (C_3-C_6)시클로알킬-(C_1-C_3)알킬, 페닐, 페닐-(C_1-C_3)알킬, 피리딜, 피리딜-(C_1-C_3)알킬, 페닐-N(H)- 또는 피리딜-N(H)-이고, 여기서, 각각의 상기 알킬 잔기는 1 내지 5개의 불소 원자, 바람직하게는 0 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환될 수 있고, 상기 페닐, 상기 피리딜, 및 상기 페닐-(C_1-C_3)알킬 및 상기 피리딜-(C_1-C_3)알킬의 페닐 및 피리딜 잔기는 각각 클로로, 플루오로, 아미노, 니트로, 시아노, (C_1-C_3)알킬아미노, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환되는 (C_1-C_3)알킬 및 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환되는 (C_1-C_3)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체, 바람직하게는 0 내지 2개의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

R_4 는 수소 또는 1 내지 5개의 불소 원자로 임의로 치환되는 (C_1-C_6)알킬이고;

R_5 는 수소 또는 1 내지 5개의 불소 원자로 임의로 치환되는 (C_1-C_6)알킬이고;

R_6 는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이다.

본 발명의 특정 실시양태는 화학식 I의 하기 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

3-아미노-5,8-디메틸-노난산;
 3-아미노-5,5,7-트리메틸-옥탄산;
 3-아미노-5,5,8-트리메틸-노난산;
 3-아미노-5,5,6-트리메틸-헵탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-5,8-디메틸-노난산;
 (3S,5R)-3-아미노-5,8-디메틸-노난산;
 (3S)-3-아미노-5,5,6-트리메틸-헵탄산;
 (3S)-3-아미노-5,5,7-트리메틸-옥탄산;
 (3S)-3-아미노-5,5,8-트리메틸-노난산; 및
 (3S)-3-아미노-5,5,9-트리메틸-데칸산.

본 발명의 특정 실시양태의 다른 예는 화학식 I의 하기 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

3-아미노-6-시클로부틸-5-메틸-헥산산;
 3-아미노-7-시클로프로필-5-메틸-헵탄산;
 3-아미노-7-시클로부틸-5-메틸-헵탄산;
 3-아미노-7-시클로펜틸-5-메틸-헵탄산;
 3-아미노-7-시클로헥실-5-메틸-헵탄산;
 3-아미노-8-시클로프로필-5-메틸-옥탄산;
 3-아미노-8-시클로부틸-5-메틸-옥탄산;
 3-아미노-8-시클로펜틸-5-메틸-옥탄산;
 3-아미노-8-시클로헥실-5-메틸-옥탄산;
 3-아미노-6-시클로프로필-5,5-디메틸-헥산산;
 3-아미노-6-시클로부틸-5,5-디메틸-헥산산;
 3-아미노-6-시클로펜틸-5,5-디메틸-헥산산;
 3-아미노-6-시클로헥실-5,5-디메틸-헥산산;
 3-아미노-7-시클로프로필-5,5-디메틸-헵탄산;
 3-아미노-7-시클로부틸-5,5-디메틸-헵탄산;
 3-아미노-7-시클로펜틸-5,5-디메틸-헵탄산;

3-아미노-7-시클로헥실-5,5-디메틸-헵탄산;
 (3S,5R)-3-아미노-6-시클로부틸-5-메틸-헥산산;
 (3S,5R)-3-아미노-7-시클로프로필-5-메틸-헵탄산;
 (3S,5R)-3-아미노-7-시클로부틸-5-메틸-헵탄산;
 (3S,5R)-3-아미노-7-시클로펜틸-5-메틸-헵탄산;
 (3S,5R)-3-아미노-7-시클로헥실-5-메틸-헵탄산;
 (3S,5R)-3-아미노-8-시클로프로필-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5R)-3-아미노-8-시클로부틸-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5R)-3-아미노-8-시클로펜틸-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5R)-3-아미노-8-시클로헥실-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-6-시클로부틸-5-메틸-헥산산;
 (3S,5S)-3-아미노-7-시클로프로필-5-메틸-헵탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-7-시클로부틸-5-메틸-헵탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-7-시클로펜틸-5-메틸-헵탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-7-시클로헥실-5-메틸-헵탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-8-시클로프로필-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-8-시클로부틸-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-8-시클로펜틸-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-8-시클로헥실-5-메틸-옥탄산;
 (3S)-3-아미노-6-시클로프로필-5,5-디메틸-헥산산;
 (3S)-3-아미노-6-시클로부틸-5,5-디메틸-헥산산;
 (3S)-3-아미노-6-시클로펜틸-5,5-디메틸-헥산산;
 (3S)-3-아미노-6-시클로헥실-5,5-디메틸-헥산산;
 (3S)-3-아미노-7-시클로프로필-5,5-디메틸-헵탄산;
 (3S)-3-아미노-7-시클로부틸-5,5-디메틸-헵탄산;
 (3S)-3-아미노-7-시클로펜틸-5,5-디메틸-헵탄산; 및
 (3S)-3-아미노-7-시클로헥실-5,5-디메틸-헵탄산.

본 발명의 다른 특정 실시양태는 화학식 I의 하기 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

3-아미노-5-메틸-헵탄산;

3-아미노-5-메틸-옥탄산;

3-아미노-5-메틸-노난산;

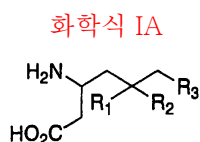
3-아미노-5,5-디메틸-노난산;

3-아미노-5,5-디메틸-데칸산;

(3S)-3-아미노-5,5-디메틸-노난산; 및

(3S)-3-아미노-5,5-디메틸-데칸산.

본 발명은 또한 하기 화학식 IA의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.



상기 식에서,

R₁은 수소 또는 1 내지 5개의 불소 원자로 임의로 치환되는 (C₁-C₃)알킬이고;

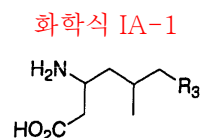
R₂는 수소 또는 1 내지 5개의 불소 원자로 임의로 치환되는 (C₁-C₃)알킬이거나; 또는

R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3 내지 6원의 시클로알킬 고리를 형성하고;

R₃은 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₃)알킬, 페닐, 페닐-(C₁-C₃)알킬, 피리딜, 피리딜-(C₁-C₃)알킬, 페닐-N(H)- 또는 피리딜-N(H)-이고, 여기서, 각각의 상기 알킬 잔기는 1 내지 5개의 불소 원자, 바람직하게는 0 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환될 수 있고, 상기 페닐, 상기 피리딜, 및 상기 페닐-(C₁-C₃)알킬 및 상기 피리딜-(C₁-C₃)알킬의 페닐 및 피리딜 잔기는 각각 클로로, 플루오로, 아미노, 니트로, 시아노, (C₁-C₃)알킬아미노, 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환되는 (C₁-C₃)알킬 및 1 내지 3개의 불소 원자로 임의로 치환되는 (C₁-C₃)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체, 바람직하게는 0 내지 2개의 치환체로 임의로 치환될 수 있으며;

단, R₁이 수소인 경우에는, R₂는 수소가 아니다.

본 발명은 또한 하기 화학식 IA-1의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.



상기 식에서,

R₃은 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

본 발명의 다른 특정 실시양태는 화학식 IA의 하기 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

3-아미노-5-메틸-8-페닐아미노-옥탄산;

3-아미노-5-메틸-7-페닐아미노-헵탄산;

3-아미노-5-메틸-6-페닐아미노-헥산산;

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-8-페닐아미노-옥탄산;

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-7-페닐아미노-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-6-페닐아미노-헥산산;

(3S,5S)-3-아미노-5-메틸-8-페닐아미노-옥탄산;

(3S,5S)-3-아미노-5-메틸-7-페닐아미노-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노-5-메틸-6-페닐아미노-헥산산;

3-아미노-5-메틸-8-페닐-옥탄산;

3-아미노-8-(2-플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;

3-아미노-8-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;

3-아미노-8-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;

3-아미노-8-(2-트리플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;

3-아미노-8-(3-트리플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;

3-아미노-8-(4-트리플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;

3-아미노-5-메틸-8-o-톨릴-옥탄산;

3-아미노-5-메틸-8-m-톨릴-옥탄산;

3-아미노-5-메틸-8-p-톨릴-옥탄산;

3-아미노-5-메틸-8-p-톨릴-옥탄산;

3-아미노-8-(2,3-디플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;

3-아미노-8-(2,4-디플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;

3-아미노-8-(2,5-디플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;

3-아미노-8-(2,6-디플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;

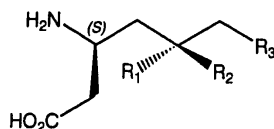
(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-8-페닐-옥탄산;

(3S,5S)-3-아미노-5-메틸-8-페닐-옥탄산;

(3S,5R)-3-아미노-8-(2-플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-8-(2-플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5R)-3-아미노-8-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-8-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5R)-3-아미노-8-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-8-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5R)-3-아미노-8-(2-트리플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-8-(2-트리플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5R)-3-아미노-8-(3-트리플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-8-(3-트리플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5R)-3-아미노-8-(4-트리플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-8-(4-트리플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-8-o-톨릴-옥탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-5-메틸-8-o-톨릴-옥탄산;
 (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-8-m-톨릴-옥탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-5-메틸-8-m-톨릴-옥탄산;
 (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-8-p-톨릴-옥탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-5-메틸-8-p-톨릴-옥탄산;
 (3S,5R)-3-아미노-8-(2,3-디플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-8-(2,3-디플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5R)-3-아미노-8-(2,4-디플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-8-(2,4-디플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5R)-3-아미노-8-(2,5-디플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5S)-3-아미노-8-(2,5-디플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산;
 (3S,5R)-3-아미노-8-(2,6-디플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산; 및
 (3S,5S)-3-아미노-8-(2,6-디플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산.

본 발명의 바람직한 화합물은 하기 화학식 IA-2의 화합물을 포함한다.

화학식 IA-2



상기 식에서,

R_1 , R_2 및 R_3 은 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

본 발명의 더 바람직한 화합물의 예는 화학식 IA-2의 화합물(여기서, R_1 이 수소이고, R_2 가 메틸이고, R_3 이 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같다)이다.

본 발명의 특정 실시양태의 예는 화학식 IA-2의 하기 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염이다:

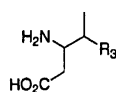
(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산; 및

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-노난산.

본 발명은 또한 하기 화학식 IB의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

화학식 IB



상기 식에서, R_3 은 상기와 같이 정의되며, 상기 화합물은 하기 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다:

3-아미노-4,5-디메틸-헥산산;

3-아미노-4,6-디메틸-헵탄산;

3-아미노-4,7-디메틸-옥탄산;

3-아미노-4,8-디메틸-노난산;

3-아미노-4,9-디메틸-데칸산;

3-아미노-4-시클로프로필-펜탄산;

3-아미노-4-시클로부틸-펜탄산;

3-아미노-4-시클로펜틸-펜탄산;

3-아미노-4-시클로헥실-펜탄산;

3-아미노-5-시클로프로필-4-메틸-펜탄산;

3-아미노-5-시클로부틸-4-메틸-펜탄산;
 3-아미노-5-시클로펜틸-4-메틸-펜탄산;
 3-아미노-5-시클로헥실-4-메틸-펜탄산;
 3-아미노-6-시클로프로필-4-메틸-헥산산;
 3-아미노-6-시클로부틸-4-메틸-헥산산;
 3-아미노-6-시클로펜틸-4-메틸-헥산산;
 3-아미노-6-시클로헥실-4-메틸-헥산산;
 3-아미노-7-시클로프로필-4-메틸-헵탄산;
 3-아미노-7-시클로부틸-4-메틸-헵탄산;
 3-아미노-7-시클로펜틸-4-메틸-헵탄산;
 3-아미노-7-시클로헥실-4-메틸-헵탄산;
 3-아미노-8-시클로프로필-4-메틸-옥탄산;
 3-아미노-8-시클로부틸-4-메틸-옥탄산;
 3-아미노-8-시클로펜틸-4-메틸-옥탄산;
 3-아미노-8-시클로헥실-4-메틸-옥탄산;
 3-아미노-9-시클로프로필-4-메틸-노난산;
 3-아미노-9-시클로부틸-4-메틸-노난산;
 3-아미노-9-시클로펜틸-4-메틸-노난산;
 3-아미노-9-시클로헥실-4-메틸-노난산;
 3-아미노-4-메틸-옥탄산;
 3-아미노-4-메틸-노난산;
 3-아미노-4-메틸-데칸산;
 (3R,4R)-3-아미노-4,5-디메틸-헥산산;
 (3R,4R)-3-아미노-4,6-디메틸-헵탄산;
 (3R,4R)-3-아미노-4,7-디메틸-옥탄산;
 (3R,4R)-3-아미노-4,8-디메틸-노난산;
 (3R,4R)-3-아미노-4,9-디메틸-데칸산;

(3R,4R)-3-아미노-4-시클로프로필-펜탄산;
 (3R,4R)-3-아미노-4-시클로부틸-펜탄산;
 (3R,4R)-3-아미노-4-시클로펜틸-펜탄산;
 (3R,4R)-3-아미노-4-시클로헥실-펜탄산;
 (3R,4R)-3-아미노-5-시클로프로필-4-메틸-펜탄산;
 (3R,4R)-3-아미노-5-시클로부틸-4-메틸-펜탄산;
 (3R,4R)-3-아미노-5-시클로펜틸-4-메틸-펜탄산;
 (3R,4R)-3-아미노-5-시클로헥실-4-메틸-펜탄산;
 (3R,4R)-3-아미노-6-시클로프로필-4-메틸-헥산산;
 (3R,4R)-3-아미노-6-시클로부틸-4-메틸-헥산산;
 (3R,4R)-3-아미노-6-시클로펜틸-4-메틸-헥산산;
 (3R,4R)-3-아미노-6-시클로헥실-4-메틸-헥산산;
 (3R,4R)-3-아미노-7-시클로프로필-4-메틸-헵탄산;
 (3R,4R)-3-아미노-7-시클로부틸-4-메틸-헵탄산;
 (3R,4R)-3-아미노-7-시클로펜틸-4-메틸-헵탄산;
 (3R,4R)-3-아미노-7-시클로헥실-4-메틸-헵탄산;
 (3R,4R)-3-아미노-8-시클로프로필-4-메틸-옥탄산;
 (3R,4R)-3-아미노-8-시클로부틸-4-메틸-옥탄산;
 (3R,4R)-3-아미노-8-시클로펜틸-4-메틸-옥탄산;
 (3R,4R)-3-아미노-8-시클로헥실-4-메틸-옥탄산;
 (3R,4R)-3-아미노-9-시클로프로필-4-메틸-노난산;
 (3R,4R)-3-아미노-9-시클로부틸-4-메틸-노난산;
 (3R,4R)-3-아미노-9-시클로펜틸-4-메틸-노난산;
 (3R,4R)-3-아미노-9-시클로헥실-4-메틸-노난산;
 (3R,4R)-3-아미노-4-메틸-옥탄산;
 (3R,4R)-3-아미노-4-메틸-노난산;
 (3R,4R)-3-아미노-4-메틸-데칸산;

(3R,4S)-3-아미노-4,5-디메틸-헥산산;
 (3R,4S)-3-아미노-4,6-디메틸-헵탄산;
 (3R,4S)-3-아미노-4,7-디메틸-옥탄산;
 (3R,4S)-3-아미노-4,8-디메틸-노난산;
 (3R,4S)-3-아미노-4,9-디메틸-데칸산;
 (3R,4S)-3-아미노-4-시클로프로필-펜탄산;
 (3R,4S)-3-아미노-4-시클로부틸-펜탄산;
 (3R,4S)-3-아미노-4-시클로펜틸-펜탄산;
 (3R,4S)-3-아미노-4-시클로헥실-펜탄산;
 (3R,4S)-3-아미노-5-시클로프로필-4-메틸-펜탄산;
 (3R,4S)-3-아미노-5-시클로부틸-4-메틸-펜탄산;
 (3R,4S)-3-아미노-5-시클로펜틸-4-메틸-펜탄산;
 (3R,4S)-3-아미노-5-시클로헥실-4-메틸-펜탄산;
 (3R,4S)-3-아미노-6-시클로프로필-4-메틸-헥산산;
 (3R,4S)-3-아미노-6-시클로부틸-4-메틸-헥산산;
 (3R,4S)-3-아미노-6-시클로펜틸-4-메틸-헥산산;
 (3R,4S)-3-아미노-6-시클로헥실-4-메틸-헥산산;
 (3R,4S)-3-아미노-7-시클로프로필-4-메틸-헵탄산;
 (3R,4S)-3-아미노-7-시클로부틸-4-메틸-헵탄산;
 (3R,4S)-3-아미노-7-시클로펜틸-4-메틸-헵탄산;
 (3R,4S)-3-아미노-7-시클로헥실-4-메틸-헵탄산;
 (3R,4S)-3-아미노-8-시클로프로필-4-메틸-옥탄산;
 (3R,4S)-3-아미노-8-시클로부틸-4-메틸-옥탄산;
 (3R,4S)-3-아미노-8-시클로펜틸-4-메틸-옥탄산;
 (3R,4S)-3-아미노-8-시클로헥실-4-메틸-옥탄산;
 (3R,4S)-3-아미노-9-시클로프로필-4-메틸-노난산;
 (3R,4S)-3-아미노-9-시클로부틸-4-메틸-노난산;

(3R,4S)-3-아미노-9-시클로펜틸-4-메틸-노난산;

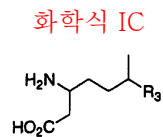
(3R,4S)-3-아미노-9-시클로헥실-4-메틸-노난산;

(3R,4S)-3-아미노-4-메틸-옥탄산;

(3R,4S)-3-아미노-4-메틸-노난산; 및

(3R,4S)-3-아미노-4-메틸-데칸산.

본 발명은 또한 하기 화학식 IC의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.



상기 식에서, R₃은 상기에 정의된 바와 같고, 상기 화합물은 하기 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다:

3-아미노-6-메틸-데칸산;

3-아미노-6-시클로프로필-헵탄산;

3-아미노-6-시클로부틸-헵탄산;

3-아미노-6-시클로펜틸-헵탄산;

3-아미노-6-시클로헥실-헵탄산;

3-아미노-7-시클로프로필-6-메틸-헵탄산;

3-아미노-7-시클로부틸-6-메틸-헵탄산;

3-아미노-7-시클로펜틸-6-메틸-헵탄산;

3-아미노-7-시클로헥실-6-메틸-헵탄산;

3-아미노-8-시클로프로필-6-메틸-옥탄산;

3-아미노-8-시클로부틸-6-메틸-옥탄산;

3-아미노-8-시클로펜틸-6-메틸-옥탄산;

3-아미노-8-시클로헥실-6-메틸-옥탄산;

3-아미노-9-시클로프로필-6-메틸-노난산;

3-아미노-9-시클로부틸-6-메틸-노난산;

3-아미노-9-시클로펜틸-6-메틸-노난산;

3-아미노-9-시클로헥실-6-메틸-노난산;
 3-아미노-10-시클로프로필-6-메틸-데칸산;
 3-아미노-10-시클로부틸-6-메틸-데칸산;
 3-아미노-10-시클로펜틸-6-메틸-데칸산;
 3-아미노-10-시클로헥실-6-메틸-데칸산;
 3-아미노-6-이소프로필-헵탄산;
 3-아미노-6,8-디메틸-노난산;
 3-아미노-6,9-디메틸-데칸산;
 (3S,6R)-3-아미노-6-메틸-데칸산;
 (3S,6R)-3-아미노-6-시클로프로필-헵탄산;
 (3S,6R)-3-아미노-6-시클로부틸-헵탄산;
 (3S,6R)-3-아미노-6-시클로펜틸-헵탄산;
 (3S,6R)-3-아미노-6-시클로헥실-헵탄산;
 (3S,6R)-3-아미노-7-시클로프로필-6-메틸-헵탄산;
 (3S,6R)-3-아미노-7-시클로부틸-6-메틸-헵탄산;
 (3S,6R)-3-아미노-7-시클로펜틸-6-메틸-헵탄산;
 (3S,6R)-3-아미노-7-시클로헥실-6-메틸-헵탄산;
 (3S,6R)-3-아미노-8-시클로프로필-6-메틸-옥탄산;
 (3S,6R)-3-아미노-8-시클로부틸-6-메틸-옥탄산;
 (3S,6R)-3-아미노-8-시클로펜틸-6-메틸-옥탄산;
 (3S,6R)-3-아미노-8-시클로헥실-6-메틸-옥탄산;
 (3S,6R)-3-아미노-9-시클로프로필-6-메틸-노난산;
 (3S,6R)-3-아미노-9-시클로부틸-6-메틸-노난산;
 (3S,6R)-3-아미노-9-시클로펜틸-6-메틸-노난산;
 (3S,6R)-3-아미노-9-시클로헥실-6-메틸-노난산;
 (3S,6R)-3-아미노-10-시클로프로필-6-메틸-데칸산;
 (3S,6R)-3-아미노-10-시클로부틸-6-메틸-데칸산;

(3S,6R)-3-아미노-10-시클로펜틸-6-메틸-데칸산;
 (3S,6R)-3-아미노-10-시클로헥실-6-메틸-데칸산;
 (3S,6R)-3-아미노-6-이소프로필-헵탄산;
 (3S,6R)-3-아미노-6,8-디메틸-노난산;
 (3S,6R)-3-아미노-6,9-디메틸-데칸산;
 (3S,6S)-3-아미노-6-메틸-옥탄산;
 (3S,6S)-3-아미노-6-메틸-노난산;
 (3S,6S)-3-아미노-6-메틸-데칸산;
 (3S,6S)-3-아미노-6-시클로프로필-헵탄산;
 (3S,6S)-3-아미노-6-시클로부틸-헵탄산;
 (3S,6S)-3-아미노-6-시클로펜틸-헵탄산;
 (3S,6S)-3-아미노-6-시클로헥실-헵탄산;
 (3S,6S)-3-아미노-7-시클로프로필-6-메틸-헵탄산;
 (3S,6S)-3-아미노-7-시클로부틸-6-메틸-헵탄산;
 (3S,6S)-3-아미노-7-시클로펜틸-6-메틸-헵탄산;
 (3S,6S)-3-아미노-7-시클로헥실-6-메틸-헵탄산;
 (3S,6S)-3-아미노-8-시클로프로필-6-메틸-옥탄산;
 (3S,6S)-3-아미노-8-시클로부틸-6-메틸-옥탄산;
 (3S,6S)-3-아미노-8-시클로펜틸-6-메틸-옥탄산;
 (3S,6S)-3-아미노-8-시클로헥실-6-메틸-옥탄산;
 (3S,6S)-3-아미노-9-시클로프로필-6-메틸-노난산;
 (3S,6S)-3-아미노-9-시클로부틸-6-메틸-노난산;
 (3S,6S)-3-아미노-9-시클로펜틸-6-메틸-노난산;
 (3S,6S)-3-아미노-9-시클로헥실-6-메틸-노난산;
 (3S,6S)-3-아미노-10-시클로프로필-6-메틸-데칸산;
 (3S,6S)-3-아미노-10-시클로부틸-6-메틸-데칸산;
 (3S,6S)-3-아미노-10-시클로펜틸-6-메틸-데칸산;

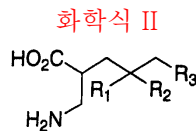
(3S,6S)-3-아미노-10-시클로헥실-6-메틸-데칸산;

(3S,6S)-3-아미노-6-이소프로필-헵탄산;

(3S,6S)-3-아미노-6,8-디메틸-노난산; 및

(3S,6S)-3-아미노-6,9-디메틸-데칸산.

본 발명은 또한 하기 화학식 II의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.



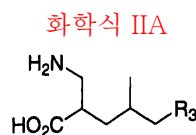
상기 식에서,

R_1 , R_2 및 R_3 은 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

본 발명의 특정 실시양태의 예는 화학식 IV의 하기 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염이다:

2-아미노메틸-4-프로필-헵탄산.

본 발명은 또한 하기 화학식 IIA의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.



상기 식에서, R_3 은 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

본 발명의 다른 특정 실시양태는 화학식 IIA의 하기 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

2-아미노메틸-4-메틸-7-페닐-헵탄산;

2-아미노메틸-4-메틸-6-페닐-헥산산;

2-아미노메틸-7-(4-플루오로-페닐)-4-메틸-헵탄산;

2-아미노메틸-7-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-헵탄산;

2-아미노메틸-7-(2-플루오로-페닐)-4-메틸-헵탄산;

2-아미노메틸-7-(2,4-디플루오로-페닐)-4-메틸-헵탄산;

2-아미노메틸-7-(3,4-디플루오로-페닐)-4-메틸-헵탄산;

2-아미노메틸-4-메틸-7-(2-트리플루오로메틸-페닐)-헵탄산;

2-아미노메틸-4-메틸-7-(3-트리플루오로메틸-페닐)-헵탄산;

2-아미노메틸-4-메틸-7-(4-트리플루오로메틸-페닐)-헵탄산;
 2-아미노메틸-4-메틸-6-페닐아미노-헥산산;
 2-아미노메틸-4-메틸-7-페닐아미노-헵탄산;
 2-아미노메틸-4-메틸-8-페닐아미노-옥탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-4-메틸-7-페닐-헵탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-4-메틸-6-페닐-헥산산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-7-(4-플루오로-페닐)-4-메틸-헵탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-7-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-헵탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-7-(2-플루오로-페닐)-4-메틸-헵탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-7-(2,4-디플루오로-페닐)-4-메틸-헵탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-7-(3,4-디플루오로-페닐)-4-메틸-헵탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-4-메틸-7-(2-트리플루오로메틸-페닐)-헵탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-4-메틸-7-(3-트리플루오로메틸-페닐)-헵탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-4-메틸-7-(4-트리플루오로메틸-페닐)-헵탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-4-메틸-6-페닐아미노-헥산산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-4-메틸-7-페닐아미노-헵탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-4-메틸-8-페닐아미노-옥탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-4-메틸-7-페닐-헵탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-4-메틸-6-페닐-헥산산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-7-(4-플루오로-페닐)-4-메틸-헵탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-7-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-헵탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-7-(2-플루오로-페닐)-4-메틸-헵탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-7-(2,4-디플루오로-페닐)-4-메틸-헵탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-7-(3,4-디플루오로-페닐)-4-메틸-헵탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-4-메틸-7-(2-트리플루오로메틸-페닐)-헵탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-4-메틸-7-(3-트리플루오로메틸-페닐)-헵탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-4-메틸-7-(4-트리플루오로메틸-페닐)-헵탄산;

(2R,4S)-2-아미노메틸-4-메틸-6-페닐아미노-헥산산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-4-메틸-7-페닐아미노-헵탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-4-메틸-8-페닐아미노-옥탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-6-시클로헥실-4-에틸-헥산산;
 2-아미노메틸-3-(1-메틸-시클로프로필)-프로피온산;
 2-아미노메틸-3-(1-에틸-시클로프로필)-프로피온산;
 2-아미노메틸-3-(1-프로필-시클로프로필)-프로피온산;
 2-아미노메틸-3-(1-이소프로필-시클로프로필)-프로피온산;
 2-아미노메틸-3-(1-부틸-시클로프로필)-프로피온산;
 2-아미노메틸-3-(1-이소부틸-시클로프로필)-프로피온산;
 2-아미노메틸-3-[1-(4-메틸-펜틸)-시클로프로필]-프로피온산;
 2-아미노메틸-3-(1-메틸-시클로부틸)-프로피온산;
 2-아미노메틸-3-(1-에틸-시클로부틸)-프로피온산;
 2-아미노메틸-3-(1-프로필-시클로부틸)-프로피온산;
 2-아미노메틸-3-(1-메틸-시클로펜틸)-프로피온산;
 2-아미노메틸-3-(1-에틸-시클로펜틸)-프로피온산;
 2-아미노메틸-3-(1-프로필-시클로펜틸)-프로피온산;
 2-아미노메틸-3-(1-메틸-시클로헥실)-프로피온산;
 2-아미노메틸-3-(1-에틸-시클로헥실)-프로피온산;
 2-아미노메틸-3-(1-프로필-시클로헥실)-프로피온산;
 2-아미노메틸-4-에틸-헥산산;
 2-아미노메틸-4-에틸-5-메틸-헥산산;
 2-아미노메틸-4-에틸-헵탄산;
 2-아미노메틸-4-에틸-6-메틸-헵탄산;
 2-아미노메틸-4-에틸-옥탄산;
 2-아미노메틸-4-에틸-7-메틸-옥탄산;
 2-아미노메틸-4-에틸-노난산;

2-아미노메틸-4-에틸-8-메틸-노난산;
 2-아미노메틸-4,4-디메틸-헵탄산;
 2-아미노메틸-4,4,8-트리메틸-노난산;
 2-아미노메틸-5-에틸-헵탄산;
 2-아미노메틸-5-에틸-6-메틸-헵탄산;
 2-아미노메틸-7-시클로프로필-5-에틸-헵탄산;
 2-아미노메틸-7-시클로부틸-5-에틸-헵탄산;
 2-아미노메틸-7-시클로펜틸-5-에틸-헵탄산;
 2-아미노메틸-7-시클로헥실-5-에틸-헵탄산;
 2-아미노메틸-5-에틸-옥탄산;
 2-아미노메틸-5-에틸-7-메틸-옥탄산;
 2-아미노메틸-5-에틸-노난산;
 2-아미노메틸-5-에틸-8-메틸-노난산;
 2-아미노메틸-4-시클로프로필-부티르산;
 2-아미노메틸-4-(1-메틸-시클로프로필)-부티르산;
 2-아미노메틸-4-(1-에틸-시클로프로필)-부티르산;
 2-아미노메틸-4-시클로부틸-부티르산;
 2-아미노메틸-4-(1-메틸-시클로부틸)-부티르산;
 2-아미노메틸-4-(1-에틸-시클로부틸)-부티르산;
 2-아미노메틸-4-시클로펜틸-부티르산;
 2-아미노메틸-4-(1-메틸-시클로펜틸)-부티르산;
 2-아미노메틸-4-(1-에틸-시클로펜틸)-부티르산;
 2-아미노메틸-4-시클로헥실-부티르산;
 2-아미노메틸-4-(1-메틸-시클로헥실)-부티르산;
 2-아미노메틸-4-(1-에틸-시클로헥실)-부티르산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-6-시클로펜틸-4-에틸-헥산산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-6-시클로부틸-4-에틸-헥산산; 및

(2R,4S)-2-아미노메틸-6-시클로프로필-4-에틸-헥산산.

본 발명의 다른 특정 실시양태는 화학식 IIA의 하기 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

2-아미노메틸-4-메틸-헥산산;

2-아미노메틸-4-메틸-헵탄산;

2-아미노메틸-4-메틸-옥탄산;

2-아미노메틸-4-메틸-노난산;

2-아미노메틸-4-메틸-데칸산;

(2R,4R)-2-아미노메틸-4-메틸-헥산산;

(2R,4R)-2-아미노메틸-4-메틸-헵탄산;

(2R,4R)-2-아미노메틸-4-메틸-옥탄산;

(2R,4R)-2-아미노메틸-4-메틸-노난산;

(2R,4R)-2-아미노메틸-4-메틸-데칸산;

(2R,4S)-2-아미노메틸-4-메틸-헥산산;

(2R,4S)-2-아미노메틸-4-메틸-헵탄산;

(2R,4S)-2-아미노메틸-4-메틸-옥탄산;

(2R,4S)-2-아미노메틸-4-메틸-노난산;

(2R,4S)-2-아미노메틸-4-메틸-데칸산;

2-아미노메틸-5-시클로프로필-4-메틸-펜탄산;

2-아미노메틸-5-시클로부틸-4-메틸-펜탄산;

2-아미노메틸-5-시클로헥틸-4-메틸-펜탄산;

2-아미노메틸-5-시클로헥실-4-메틸-펜탄산;

2-아미노메틸-6-시클로프로필-4-메틸-헥산산;

2-아미노메틸-6-시클로부틸-4-메틸-헥산산;

2-아미노메틸-6-시클로헥틸-4-메틸-헥산산;

2-아미노메틸-6-시클로헥실-4-메틸-헥산산;

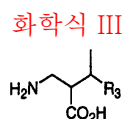
2-아미노메틸-7-시클로프로필-4-메틸-헵탄산;

2-아미노메틸-7-시클로부틸-4-메틸-헵탄산;

2-아미노메틸-7-시클로펜틸-4-메틸-헵탄산;
 2-아미노메틸-7-시클로헥실-4-메틸-헵탄산;
 2-아미노메틸-8-시클로프로필-4-메틸-옥탄산;
 2-아미노메틸-8-시클로부틸-4-메틸-옥탄산;
 2-아미노메틸-8-시클로펜틸-4-메틸-옥탄산;
 2-아미노메틸-8-시클로헥실-4-메틸-옥탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-5-시클로프로필-4-메틸-펜탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-5-시클로부틸-4-메틸-펜탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-5-시클로펜틸-4-메틸-펜탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-5-시클로헥실-4-메틸-펜탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-6-시클로프로필-4-메틸-헥산산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-6-시클로부틸-4-메틸-헥산산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-6-시클로펜틸-4-메틸-헥산산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-6-시클로헥실-4-메틸-헥산산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-7-시클로프로필-4-메틸-헵탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-7-시클로부틸-4-메틸-헵탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-7-시클로펜틸-4-메틸-헵탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-7-시클로헥실-4-메틸-헵탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-8-시클로프로필-4-메틸-옥탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-8-시클로부틸-4-메틸-옥탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-8-시클로펜틸-4-메틸-옥탄산;
 (2R,4S)-2-아미노메틸-8-시클로헥실-4-메틸-옥탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-5-시클로프로필-4-메틸-펜탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-5-시클로부틸-4-메틸-펜탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-5-시클로펜틸-4-메틸-펜탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-5-시클로헥실-4-메틸-펜탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-6-시클로프로필-4-메틸-헥산산;

(2R,4R)-2-아미노메틸-6-시클로부틸-4-메틸-헥산산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-6-시클로펜틸-4-메틸-헥산산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-6-시클로헥실-4-메틸-헥산산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-7-시클로프로필-4-메틸-헵탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-7-시클로부틸-4-메틸-헵탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-7-시클로펜틸-4-메틸-헵탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-7-시클로헥실-4-메틸-헵탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-8-시클로프로필-4-메틸-옥탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-8-시클로부틸-4-메틸-옥탄산;
 (2R,4R)-2-아미노메틸-8-시클로펜틸-4-메틸-옥탄산; 및
 (2R,4R)-2-아미노메틸-8-시클로헥실-4-메틸-옥탄산.

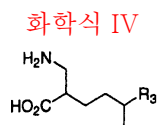
본 발명은 또한 하기 화학식 III의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.



상기 식에서,

R₃은 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 하기 화학식 IV의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.



상기 식에서,

R₁ 및 R₃은 상기 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같다.

본 발명의 다른 특정 실시양태는 화학식 IV의 하기 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

2-아미노메틸-6-시클로프로필-5-메틸-헥산산;
 2-아미노메틸-6-시클로부틸-5-메틸-헥산산;
 2-아미노메틸-6-시클로펜틸-5-메틸-헥산산;
 2-아미노메틸-6-시클로헥실-5-메틸-헥산산;

2-아미노메틸-7-시클로프로필-5-메틸-헵탄산;
 2-아미노메틸-7-시클로부틸-5-메틸-헵탄산;
 2-아미노메틸-7-시클로펜틸-5-메틸-헵탄산;
 2-아미노메틸-7-시클로헥실-5-메틸-헵탄산;
 2-아미노메틸-8-시클로프로필-5-메틸-옥탄산;
 2-아미노메틸-8-시클로부틸-5-메틸-옥탄산;
 2-아미노메틸-8-시클로펜틸-5-메틸-옥탄산;
 2-아미노메틸-8-시클로헥실-5-메틸-옥탄산;
 2-아미노메틸-5-메틸-헵탄산;
 2-아미노메틸-5-메틸-옥탄산;
 2-아미노메틸-5-메틸-헵탄산;
 2-아미노메틸-5-메틸-노난산;
 (2R, 6S)-2-아미노메틸-6-시클로프로필-5-메틸-헥산산;
 (2R, 6S)-2-아미노메틸-6-시클로부틸-5-메틸-헥산산;
 (2R, 6S)-2-아미노메틸-6-시클로펜틸-5-메틸-헥산산;
 (2R, 6S)-2-아미노메틸-6-시클로헥실-5-메틸-헥산산;
 (2R, 6S)-2-아미노메틸-7-시클로프로필-5-메틸-헵탄산;
 (2R, 6S)-2-아미노메틸-7-시클로부틸-5-메틸-헵탄산;
 (2R, 6S)-2-아미노메틸-7-시클로펜틸-5-메틸-헵탄산;
 (2R, 6S)-2-아미노메틸-7-시클로헥실-5-메틸-헵탄산;
 (2R, 6S)-2-아미노메틸-8-시클로프로필-5-메틸-옥탄산;
 (2R, 6S)-2-아미노메틸-8-시클로부틸-5-메틸-옥탄산;
 (2R, 6S)-2-아미노메틸-8-시클로펜틸-5-메틸-옥탄산;
 (2R, 6S)-2-아미노메틸-8-시클로헥실-5-메틸-옥탄산;
 (2R, 6S)-2-아미노메틸-5-메틸-헵탄산;
 (2R, 6S)-2-아미노메틸-5-메틸-옥탄산;
 (2R, 6S)-2-아미노메틸-5-메틸-헵탄산;

(2R, 6S)-2-아미노메틸-5-메틸-노난산;
 (2R, 6R)-2-아미노메틸-6-시클로프로필-5-메틸-헥산산;
 (2R, 6R)-2-아미노메틸-6-시클로부틸-5-메틸-헥산산;
 (2R, 6R)-2-아미노메틸-6-시클로펜틸-5-메틸-헥산산;
 (2R, 6R)-2-아미노메틸-6-시클로헥실-5-메틸-헥산산;
 (2R, 6R)-2-아미노메틸-7-시클로프로필-5-메틸-헵탄산;
 (2R, 6R)-2-아미노메틸-7-시클로부틸-5-메틸-헵탄산;
 (2R, 6R)-2-아미노메틸-7-시클로펜틸-5-메틸-헵탄산;
 (2R, 6R)-2-아미노메틸-7-시클로헥실-5-메틸-헵탄산;
 (2R, 6R)-2-아미노메틸-8-시클로프로필-5-메틸-옥탄산;
 (2R, 6R)-2-아미노메틸-8-시클로부틸-5-메틸-옥탄산;
 (2R, 6R)-2-아미노메틸-8-시클로펜틸-5-메틸-옥탄산;
 (2R, 6R)-2-아미노메틸-8-시클로헥실-5-메틸-옥탄산;
 (2R, 6R)-2-아미노메틸-5-메틸-헵탄산;
 (2R, 6R)-2-아미노메틸-5-메틸-옥탄산;
 (2R, 6R)-2-아미노메틸-5-메틸-헵탄산; 및
 (2R, 6R)-2-아미노메틸-5-메틸-노난산.

본 발명은 또한 화학식 1, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III 또는 IV의 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량, 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 화학식 1, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III 또는 IV의 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물에서 간질, 실신 발작, 섬유근통, 운동감소증, 두개 장애, 홍조, 본태성 진전, 화학물질 의존증 및 중독(예, 알콜, 암페타민(또는 암페타민-유사 물질), 카페인, 대마, 코카인, 헤로인, 환각제, 담배, 흡입제 및 에어로졸 추진제, 니코틴, 아편, 페닐글리시딘 유도체, 진정제, 수면제, 벤조디아제핀 및 기타 항불안제에 대한 의존증 또는 중독), 및 상기 의존증 또는 중독과 연관된 금단 증상, 도박과 같은 중독 행위; 편두통, 경직, 관절염, 과민성 장 증후군(IRS), 만성 통증, 급성 통증, 신경병증 통증, 혈관성 두통, 부비동 두통, 염증성 장애(예, 류마티스 관절염, 골관절염, 건선), 이뇨, 생리전 증후군, 생리전 불쾌 장애, 이명 및 위 손상으로부터 선택된 장애 또는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한 신경퇴행성 장애, 소위 급성 뇌 손상을 치료하는 것을 포함한다. 이것은 졸중, 두부 외상 및 질식을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

졸중은 뇌 혈관 질환을 말하며, 뇌 혈관 사고(CVA)로도 지칭될 수 있고, 급성 혈전색전 졸중을 포함한다. 졸중은 국소 및 전체 허혈 모두를 포함한다. 또한, 일과성 뇌 허혈 발작 및 기타 뇌 허혈을 수반하는 뇌 혈관 문제, 예를 들면, 목동맥 동맥 내막절제술 또는 기타 뇌혈관이나 혈관 수술법, 또는 뇌 혈관조영술을 비롯한 진단 혈관술 등을 경험한 환자에서 일어나는 것들이 포함된다.

화합식 1, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III 및 IV의 화합물은 또한 두부 외상, 척수 외상, 또는 전신 무산소증, 저산소증, 저혈당증, 저혈압으로부터의 손상 및 팔다리탈구정복술, 하이퍼퓨전(hyperfusion) 및 저산소증으로부터의 과정 중에 관찰되는 유사한 손상의 치료에도 유용하다. 이들은 또한 두개내 출혈, 출생전후 질식, 심장 정지 및 경련 증첩증에서 심장 우회로 조성술 동안 발생하는 신경손상을 예방하는데에도 유용하다.

본 발명은 또한 화합식 1, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III 또는 IV의 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물에서 섬망, 치매, 기억상실 및 기타 인지 또는 신경퇴행성 장애, 예를 들면, 파킨슨씨병(PD), 헌팅턴씨병(HD), 알츠하이머병, 노인성 치매, 알츠하이머 타입의 치매, 기억 장애, 혈관성 치매, 예를 들어 HIV 병으로 인한 기타 치매, 두부 외상, 파킨슨씨병, 헌팅턴씨병, 픽스병, 크로이츠펔트-야콥 병; 운동 장애, 예를 들면, 운동불능증, 운동이상증, 가족성 발작 운동이상증, 경직, 뚜렛 증후군, 스코트 증후군, 마비 및 무운동성-경직증; 약물로 인한 운동 장애와 같은 추체외로 운동 장애, 예를 들면, 신경이완제-유발 파킨슨증, 신경이완제 악성 증후군, 신경이완제-유발 급성 근육긴장이상, 신경이완제-유발 급성 정좌불능증, 신경이완제-유발 지연 운동이상증 및 약물로 인한 체위성 진전; 다운증후군; 다발성 경화증(MS) 및 근위축성측삭경화증(ALS)과 같은 탈수초성 질환, 말초 신경병증, 예를 들면, 당뇨병 및 화학요법-유발 신경병증, 및 대상포진후 신경통, 삼차 신경통, 분절 또는 늑간 신경통 및 기타 신경통; 및 뇌경색, 지주막하 출혈 또는 뇌부종과 같은 급성 또는 만성 뇌혈관 손상으로 인한 뇌혈관 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 장애 또는 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

통증은 급성 및 만성 통증을 말한다. 급성 통증은 보통 단기간이고, 교감신경계의 과활성과 관련되어 있다. 예로는 수술후 통증 및 이질통증이 있다. 만성 통증은 보통 3 내지 6개월간 지속되는 통증으로 정의되고, 신체성 통증 및 정신성 통증을 포함한다. 기타 통증은 침해수용성이다.

본 발명의 화합식 1, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III 및 IV의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용되는 염으로 치료될 수 있는 통증의 형태의 예는 급성 외상과 같은 연조직 및 말초 손상으로 인한 통증, 골관절염 및 류마티스 관절염과 연관된 통증, 외상후 경험하는 통증과 같은 근골격 통증; 척수 통증, 치통, 근육근막 통증 증후군, 외음절개술 통증, 화상으로 인한 통증; 심부 및 내장 통증, 예를 들면, 심장 통증, 근육통, 눈 통증, 구강 안면 통증, 예를 들면, 치통, 복통, 부인과 통증, 예를 들면, 월경통, 분만 통증 및 자궁내막증과 관련된 통증; 말초 신경 장애와 관련된 통증과 같은 신경 및 신경근 손상과 관련된 통증, 예를 들면, 신경 포착 및 상완 신경총 적출, 절단, 말초 신경병증, 동통성 티크, 비정형 안면 통증, 신경 뿌리 손상, 삼차 신경통, 신경병증 요통, HIV 관련 신경병증 통증, 암 관련 신경병증 통증, 당뇨병 신경병증 통증 및 지주막염; 암종과 관련된 신경병증 및 비신경병증 통증(종종 암 통증으로 지칭됨); 척수 또는 뇌 줄기 손상으로 인한 통증과 같은 중추신경계 통증; 요통; 좌골신경통; 환지통, 편두통 및 기타 혈관성 동통을 비롯한 두통, 급성 또는 만성 긴장성 두통, 군발 두통, 측두하악골 통증 및 상악동 통증; 강직 척추염 및 통풍으로 인한 통증; 방광 수축의 증가에 의해 유발된 통증; 수술후 통증; 반흔 통증; 및 섬유근통, HIV, 류마티스 및 골관절염, 안트랄지아(anthralgia), 근육통, 염좌, 긴장 및 외상(예, 골절된 뼈)과 관련된 통증과 같은 만성 비신경병증 통증; 및 수술후 통증을 포함한다.

또 다른 통증은 말초 감각 신경의 손상 또는 감염에 의해 유발된다. 이것은 말초 신경 외상, 헤르페스 바이러스 감염, 당뇨병, 섬유근통, 작열통, 신경통 적출, 신경종, 사지 절단 및 혈관염으로 인한 통증을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 신경병증 통증은 만성 알콜중독, 인간 면역결핍 바이러스 감염, 갑상선저하증, 요독증 또는 비타민 결핍에 의해 유발된다. 신경병증 통증은 신경 손상에 의해 유발된 통증, 예를 들면, 당뇨병으로 인한 통증을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

정신성 통증은 요통, 비정형 안면 통증, 만성 두통과 같은 기관 기원이 없이 일어나는 통증이다.

기타 통증 종류는 다음과 같다: 염증성 통증, 골관절염 통증, 삼차 신경통, 암 통증, 당뇨병 신경병증, 하지 불안 증후군, 급성 헤르페스 및 대상포진후 신경통, 작열통, 상완 신경총 적출, 후두 신경통, 통풍, 환지, 화상, 및 기타 형태의 신경통, 신경병증 및 특발성 통증 증후군.

본 발명의 화합물은 또한 우울증의 치료에 유용하다. 우울증은 인격 상실과 관련된 스트레스에 부수적인 기관 질병의 결과일 수 있거나, 또는 기원이 불명확할 수 있다. 어떤 형태의 우울증은 가족 특유로 발생하는 경향이 강한데, 이는 적어도 어떤 형태의 우울증에 대한 역학적 원인을 제시한다. 우울증의 진단은 주로 환자의 기분의 변화를 정량화하여 이루어진다. 일반적으로, 이 기분의 평가는 검증된 등급 척도, 예를 들면, 해밀톤 우울증 등급 척도 또는 간단한 정신과 등급 척도를 사용하여 의사에 의해 수행되거나, 또는 신경심리학자에 의해 정량화된다. 우울증 환자의 기분 변화의 정도를 정량화하고 측

정하기 위해, 불면증, 집중 곤란, 에너지 결핍, 무가치한 느낌 및 죄의식과 같은 다수의 기타 척도가 개발되었다. 우울증 진단 및 모든 정신과 진단에 대한 기준이 1994년 미국 정신과 연합에 의해 발간된 정신 장애의 진단 및 통계 편람(제4판)(DSM-IV-R로 지칭됨)에 수집되어 있다.

본 발명은 또한 화학식 1, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III 또는 IV의 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물에서 기분 장애, 예를 들면, 우울증, 또는 더 구체적으로 우울 장애, 예를 들면, 단일 에피소드(single episodic) 또는 재발 주요 우울 장애, 기분 저하 장애, 우울 신경증 및 신경성 우울증, 식욕부진, 체중 감소, 불면증, 아침에 일찍 깨는 증상 및 정신운동 지연을 비롯한 멜랑콜릭(melancholic) 우울증, 식욕 증가, 과다수면, 정신운동 초조 또는 흥분성을 비롯한 비정형 우울증 (또는 반응 우울증), 계절정동장애 및 소아 우울증; 또는 양극성 장애 또는 조울증, 예를 들면, 양극성 I 장애, 양극성 II 장애 및 순환성 기분 장애; 품행 장애 및 파괴적 행동 장애; 불안 장애, 예를 들면, 광장공포증을 수반하거나 수반하지 않는 공황 장애, 공황 장애의 병력이 없는 광장공포증, 특정 공포증, 예를 들면, 특정 동물 공포증, 사회 불안증, 사회 공포증, 강박 장애, 외상후 스트레스 장애 및 급성 스트레스 장애를 비롯한 스트레스 장애 및 범불안장애; 경계 인격 장애; 정신분열증 및 기타 정신 장애, 예를 들면, 정신분열형 장애, 정신분열정동 장애, 망상 장애, 단기 정신 장애, 공유 정신 장애, 망상 또는 환각을 갖는 정신 장애, 불안의 정신증성 에피소드, 정신병과 관련된 불안증, 정신 기분 장애, 예를 들면, 중증 주요 우울 장애; 양극성 장애와 관련된 급성 조증 및 우울증과 같은 정신 장애와 관련된 기분 장애, 정신분열증과 관련된 기분 장애; 정신 지체, 자폐 장애 및 품행 장애와 관련된 행동 이상으로 이루어진 군으로부터 선택된 장애 또는 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

본 발명의 화합물은 또한 수면 장애의 치료에 유용하다. 수면 장애는 잠들고(잠들거나) 잠들어 있을 수 있는 능력에 영향을 미치는 장애이고, 과다 수면을 포함하거나 수면과 관련된 이상 행동을 초래한다. 이 장애는, 예를 들면, 불면증, 약물-관련 불면, 과다수면, 기면증, 수면 무호흡 증후군 및 사건수면을 포함한다.

본 발명은 또한 화학식 1, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III 또는 IV의 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물에서 수면 장애(예, 불면증, 약물-관련 불면, REM 수면 장애, 과다수면, 기면증, 수면-각성 주기 장애, 수면 무호흡 증후군, 사건수면, 및 교대 근무 및 불규칙한 근무 시간과 관련된 수면 장애)로 이루어진 군으로부터 선택된 장애 또는 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

화학식 1, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III 및 IV의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유하고, 따라서, 여러 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 1, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III 및 IV의 화합물의 모든 광학 이성질체 및 모든 입체이성질체(양자는 상기 화합물의 라세미 혼합물, 및 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 및 이들의 혼합물로서임), 및 이들을 함유하거나 이용하는 상기 정의된 모든 제약 조성물 및 치료 방법에 관한 것이다. 개별 이성질체는 최종 생성물 또는 이의 중간체의 제조에서 공지의 방법, 예를 들면, 광학 분해, 광학적으로 선택적인 반응 또는 크로마토그래피 분리에 의해 얻어질 수 있다. 본 발명의 화합물의 개별 거울상이성질체는, 이들 화합물의 라세미 혼합물과 비교할 때, 다양한 장애 또는 질환의 치료에서 이점을 가질 수 있다.

본 발명은 또한 화학식 1, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III 및 IV에서 설명한 것들과 동일하나, 사실상 하나 이상의 원자가 보통 천연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 다른 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자에 의해 치환된, 동위원소로 표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소 및 염소의 동위 원소, 예를 들면, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 을 포함한다. 상기 동위원소 및(또는) 기타 원소의 기타 동위원소를 함유하는 본 발명의 화합물, 그의 프로드럭, 및 상기 화합물 또는 상기 프로드럭의 제약학적으로 허용되는 염은 본 발명의 범위 내이다. 동위원소로 치환된 본 발명의 일정 화합물, 예를 들면, ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 것들은 약물 및(또는) 기질 조직 분포 분석에 유용하다. ^3H 및 ^{14}C 동위원소는 제조의 용이 및 검출감도로 인해 특히 바람직하다. 게다가, ^2H 와 같이 더 무거운 동위원소로 치환할 경우, 더 높은 대사 안정성, 예를 들면, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 용량 요구로 인해 일정 치료적 이점이 얻어질 수 있고, 따라서 어떤 경우에 바람직할 수 있다. 동위원소로 표지된 본 발명의 화학식 I의 화합물 및 그의 프로드럭은 일반적으로 하기 반응식 및(또는) 실시예 및 제조에 기재된 방법을 수행함으로써 동위원소로 표지되지 않은 시약을 쉽게 이용가능한 동위원소로 표지된 시약으로 치환하여 제조될 수 있다.

본 발명에서 용어 "알킬"은, 달리 지적되지 않는 한, 곧거나, 분지되거나, 또는 고리형 부분 또는 이들의 조합을 갖는 포화 1가 탄화수소 라디칼을 포함한다. "알킬"기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소-, 이차- 및 삼차-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 3-에틸부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 노르보르닐 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

본 발명에서 용어 "알콕시"는, 달리 지적되지 않는 한, "알킬-O-"(여기서, "알킬"은 상기 정의된 바와 같음)를 의미한다. "알콕시"기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시 및 펜톡시를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

본 발명에서 용어 "치료하는"은 상기 용어가 적용되는 장애 또는 질환을 예방하거나 그의 진행을 역전, 경감, 억제하거나, 또는 상기 장애 또는 질환의 하나 이상의 증후군을 예방하는 것을 말한다. 용어 "치료"는, 직전에서 정의된 "치료하는"의 행동을 말한다.

아미노산은 양성이므로, 약물학적으로 합당한 염은 적절한 무기 또는 유기산, 예를 들면, 염산, 황산, 인산, 아세트산, 옥살산, 락트산, 시트르산, 말산, 살리실산, 말론산, 말레산, 숙신산 및 아스코르브산의 염일 수 있다. 대응하는 수산화물 또는 탄산염으로부터 출발하면, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속, 예를 들면, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘과의 염이 형성된다. 또한, 4급 암모늄 이온과의 염은, 예를 들면, 테트라메틸-암모늄 이온으로 제조될 수 있다.

경구 투여된 약물의 효능은 점막 상피를 횡단하는 약물의 효율적인 수송 및 장-간 순환에서의 안정성에 의존한다. 비경구 투여후 유효하나 경구로는 덜 유효하거나, 혈장 반감기가 너무 짧다고 여겨지는 약물은 프로드럭 형태로 화학적으로 변형될 수 있다.

프로드럭은 그의 작용 부위에서 생물학적으로 비활성일 수 있으나, 하나 이상의 효소 또는 생체내 과정에 의해 생물학적으로 활성인 모 형태로 분해 또는 변형될 수 있는, 화학적으로 변형된 약물이다.

이 화학적으로 변형된 약물 또는 프로드럭은 모 약물과 다른 약물동력학적 프로파일을 가져서, 점막 상피에서 더 용이한 흡수, 더 양호한 염 형성 및(또는) 용해도, 개선된 전신 안전성(예를 들면, 혈청 반감기의 증가)을 가능하게 해야 한다. 이 화학적 변형은 1) 예를 들어, 에스테르 분해효소 또는 지방 분해효소에 의해 절단될 수 있는 에스테르 또는 아미드 유도체(에스테르 유도체의 경우, 에스테르는 공지된 수단에 의해 약물 분자의 카르복실산 부분으로부터 유도될 수 있다. 아미드 유도체의 경우, 아미드는 공지된 수단에 의해 약물 분자의 카르복실산 부분 또는 아민 부분으로부터 유도될 수 있다.), 2) 특이 또는 비특이 단백분해효소에 의해 인식될 수 있는 펩티드(펩티드는 공지된 수단에 의해 약물 분자의 아민 또는 카르복실산 부분과의 아미드 결합 형성을 통해 약물 분자와 결합될 수 있다.), 3) 프로드럭 형태 또는 변형된 프로드럭 형태의 막 선택을 거쳐 작용 부위에서 축적되는 유도체, 4) 상기 1) 내지 3)의 임의의 조합일 수 있다.

현재 동물 실험에서의 연구는 일정 약물의 경구 흡수가 "연성" 4급 염의 제조에 의해 증가될 수 있다는 것을 나타내었다. 이 4급 염은, 일반 4급 염(예, $R-N^+(CH_3)_3$)과 달리, 가수분해시 활성 약물을 유리할 수 있으므로, "연성" 4급 염으로 불린다.

"연성" 4급 염은 기본 약물 또는 이의 염과 비교시 유용한 물리적 성질을 갖는다. 염산과 같은 다른 염과 비교시 수 용해도가 증가될 수 있으나, 더 중요한 것은, 장으로부터 약물의 흡수가 증가될 수 있다. 증가된 흡수는 아마도 "연성" 4급 염이 계면활성제 성질을 가지며, 담즙산 등과 미셀 및 비이온화 이온 쌍을 형성할 수 있고, 이것이 장 상피를 더 효과적으로 투과할 수 있기 때문인 것 같다.

화학식 1, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III 및 IV의 화합물의 프로드럭은 본 발명의 범위 내에 포함된다. 프로드럭 및 연성 약물은 당업계에 공지되어 있다(Palomino E., *Drugs of the Future*, 1990; 15(4): 361-368).

본 발명의 일정 화합물은 비용해화물 형태, 및 수화물 형태를 비롯한 용해화물 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 수화물 형태를 비롯한 용해화물 형태는 비용해화물 형태와 동등하고, 본 발명의 범위 내에 포함된다.

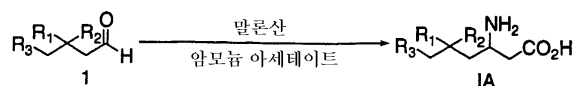
발명의 상세한 설명

본 발명의 화합물은 하기하는 바와 같이 제조될 수 있다. 하기 반응식 및 논의에서, 화학식 1, IA, IA-1, IA-2, IB, IC, II, IIA, III 및 IV, 및 라디칼 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 및 R_6 은, 달리 지적되지 않는 한, 상기 정의된 바와 같다.

키랄 및 라세미 β-아미노산의 제조에 다양한 방법이 존재한다. 이러한 방법들은 문헌["Enantioselective Synthesis of β-Amino Acids", Juaristi, Eusebio; Editor. USA, 1997, Wiley-VCH, New York, N.Y.]에서 찾을 수 있다.

하기 방법은 상기 화합물의 제조에 사용될 수 있는 방법의 예이나, 범위를 제한하는 것은 아니다.

방법 A



Lazar, et al, *Synth. Commun*, 1998, 28(2), 219-224의 방법에 따라, 말론산 및 암모늄 아세테이트의 존재 하에서, 에탄올과 같은 알콜 용매 중에서 화학식 1의 화합물을 가열 환류하여 화학식 IA의 화합물을 제조할 수 있다. 화학식 1의 알데히드는 당업자에게 잘 공지된 방법을 사용하여 상업적으로 이용가능한 물질로부터 제조될 수 있다.

상기 방법에 의해 제조될 수 있는 화합물은 하기 화합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다:

3-아미노-6-시클로프로필-5-메틸-헥산산;

3-아미노-6-시클로부틸-5-메틸-헥산산;

3-아미노-6-시클로펜틸-5-메틸-헥산산;

3-아미노-6-시클로헥실-5-메틸-헥산산;

3-아미노-7-시클로프로필-5-메틸-헵탄산;

3-아미노-7-시클로부틸-5-메틸-헵탄산;

3-아미노-7-시클로펜틸-5-메틸-헵탄산;

3-아미노-7-시클로헥실-5-메틸-헵탄산;

3-아미노-8-시클로프로필-5-메틸-옥탄산;

3-아미노-8-시클로부틸-5-메틸-옥탄산;

3-아미노-8-시클로펜틸-5-메틸-옥탄산;

3-아미노-8-시클로헥실-5-메틸-옥탄산;

3-아미노-6-시클로프로필-5,5-디메틸-헥산산;

3-아미노-6-시클로부틸-5,5-디메틸-헥산산;

3-아미노-6-시클로펜틸-5,5-디메틸-헥산산;

3-아미노-6-시클로헥실-5,5-디메틸-헥산산;

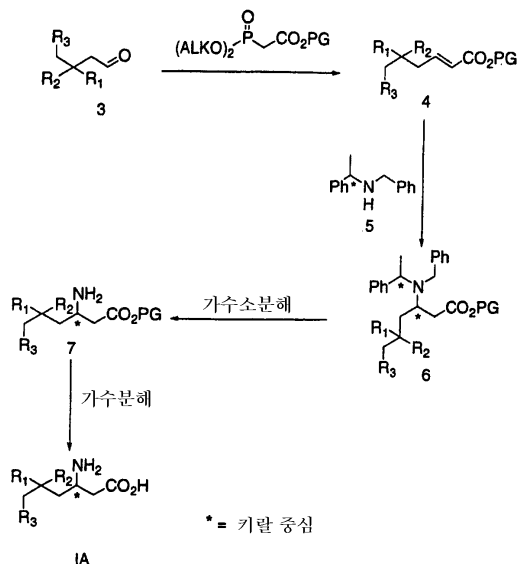
3-아미노-7-시클로프로필-5,5-디메틸-헵탄산;

3-아미노-7-시클로부틸-5,5-디메틸-헵탄산;

3-아미노-7-시클로펜틸-5,5-디메틸-헵탄산; 및

3-아미노-7-시클로헥실-5,5-디메틸-헵탄산.

방법 B



상기 방법 B에 예시된 바와 같이, β -아미노산의 합성법으로서 키랄 아민을 α,β -불포화 계에 첨가하는 것이 이전에 기재되었다(예, S. G. Davies et al, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1153, 1993; S. G. Davies, *Synlett*, 1994, 117; Ishikawa et al, *Synlett*, 1998, 1291; Hawkins, *J. Org. Chem.*, 1985, 51, 2820 참조). 상기 방법 B에서, 화학식 IA의 화합물은 대응하는 화학식 7의 화합물로부터 제조될 수 있는데, 여기서 PG는 당업자에게 잘 공지된 조건을 사용하여 가수분해 또는 가수소분해에 의해 제거될 수 있는 적당한 에스테르 보호기를 나타낸다. (적당한 보호기의 형성 및 제거에 대한 상세한 설명에 대해 T. W. Greene and P. G. M. Wuts., "*Protective groups in Organic synthesis*", Wiley, 1991 참조). 예를 들면, 이 반응은 실온 내지 반응 혼합물의 환류 온도, 바람직하게는 환류 온도에서, 염산 또는 황산과 같은 적당한 산으로의 처리, 또는 실온 내지 환류 온도, 바람직하게는 실온에서, 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수산화리튬, 바람직하게는 수산화나트륨과 같은 적당한 무기 염기로의 처리에 의해 가수분해 조건 하에서 수행될 수 있다. 이 반응은 바람직하게는 환류 온도에서 염산을 사용하여 수행된다. 그러나, PG가 t-부틸일 때, 반응은 트리플루오로아세트산(TFA) 중에서 바람직하게 수행된다. PG가 염기성 기일 때, 가수분해는 당업자에게 잘 공지된 방법, 예를 들어 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여, 염기성 조건 하에서 수행될 수 있다.

화학식 7의 화합물은 당업자에게 잘 공지된 가수소분해 조건을 사용하여 대응하는 화학식 6의 화합물로부터 제조될 수 있다. 예를 들면, 이 반응은 수소 분위기(약 1 내지 5의 압력) 하에서, 메탄올, 에탄올 또는 테트라히드로푸란과 같은 용매 중에서, 탄소상 수산화팔라듐 또는 탄소상 팔라듐과 같은 팔라듐 금속 촉매 또는 라니 니켈로 화학식 6의 화합물을 처리하여 목적하는 화학식 7의 화합물을 얻음으로써 수행될 수 있다. 바람직하게는, 반응은 약 1의 수소 분위기 하에서 에탄올 중에서 탄소상 팔라듐을 사용하여 수행된다.

화학식 6의 화합물은 약 -80°C 내지 약 25°C 에서, 에틸 에테르와 같은 용매, 바람직하게는 테트라히드로푸란(THF) 중에서, 리튬 디이소프로필아민, n-부틸 리튬, 또는 리튬 또는 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드와 같은 적당한 염기로 처리한 다음, 적당한 화학식 4의 화합물을 첨가한 후, 대응하는 화학식 4의 화합물을 (R)-(+)-N-벤질- α -메틸벤질아민, (S)-(-)-N-벤질- α -메틸벤질아민과 같은 적당한 아민으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 아민의 질소에 대한 입체화학은 최종 생성물의 질소에 대한 입체화학을 결정할 것이다. 바람직하게는, 이 반응은 문헌[Bull, Steven D.; Davies, Stephen G.; and Smith, Andrew D, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 22, 2931-2938]에 기재된 방법에 따라, 약 -78°C 에서 테트라히드로푸란 중에서 n-부틸-리튬으로 탈양성자화(deprotonation)한 후, (R)-(+)-N-벤질- α -메틸벤질아민 또는 (S)-(-)-N-벤질- α -메틸벤질아민을 사용하여 수행된다.

화학식 4의 화합물은 에테르 또는 THF와 같은 용매 중에서, 수소화나트륨, 리튬 디이소프로필아미드 또는 트리에틸 아민과 같은 적당한 염기 및 염화리튬 또는 브롬화리튬의 존재 하에서 대응하는 화학식 3의 화합물을 적당한 포스포네이트 에스테르로 처리함으로써 제조될 수 있다. 바람직하게는, 화학식 3의 화합물은 실온에서 테트라히드로푸란 중에서 브롬화리튬 및 트리에틸 아민의 존재 하에서 포스포네이트 에스테르(ALK = 메틸, 에틸, 이소프로필, 벤질 등)와 반응한다. 화학식 3의 화합물은 당업자에게 잘 공지된 방법을 사용하여 상업적으로 이용가능한 물질로부터 제조될 수 있다. 화학식 3의 화합물은 하나 이상의 입체성 중심을 가질 수 있다는 것이 이해될 것이다. 상기 방법을 사용하여, 특정 입체화학 배열을 갖는 화합물을 제조할 수 있다.

이 방법에 의해 제조될 수 있는 화합물은 하기 화합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다:

(3S, 5R)-3-아미노-6-시클로프로필-5-메틸-헥산산;

(3S, 5R)-3-아미노-6-시클로부틸-5-메틸-헥산산;

(3S, 5R)-3-아미노-6-시클로펜틸-5-메틸-헥산산;

(3S, 5R)-3-아미노-6-시클로헥실-5-메틸-헥산산;

(3S, 5R)-3-아미노-8-시클로프로필-5-메틸-옥탄산;

(3S, 5R)-3-아미노-8-시클로부틸-5-메틸-옥탄산;

(3S, 5R)-3-아미노-8-시클로펜틸-5-메틸-옥탄산;

(3S, 5R)-3-아미노-8-시클로헥실-5-메틸-옥탄산;

(3S, 5S)-3-아미노-6-시클로프로필-5-메틸-헥산산;

(3S, 5S)-3-아미노-6-시클로부틸-5-메틸-헥산산;

(3S, 5S)-3-아미노-6-시클로펜틸-5-메틸-헥산산;

(3S, 5S)-3-아미노-6-시클로헥실-5-메틸-헥산산;

(3S, 5S)-3-아미노-8-시클로프로필-5-메틸-옥탄산;

(3S, 5S)-3-아미노-8-시클로부틸-5-메틸-옥탄산;

(3S, 5S)-3-아미노-8-시클로펜틸-5-메틸-옥탄산;

(3S, 5S)-3-아미노-8-시클로헥실-5-메틸-옥탄산;

(3S)-3-아미노-6-시클로프로필-5,5-디메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노-6-시클로부틸-5,5-디메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노-6-시클로펜틸-5,5-디메틸-헥산산;

(3S)-3-아미노-6-시클로헥실-5,5-디메틸-헥산산;

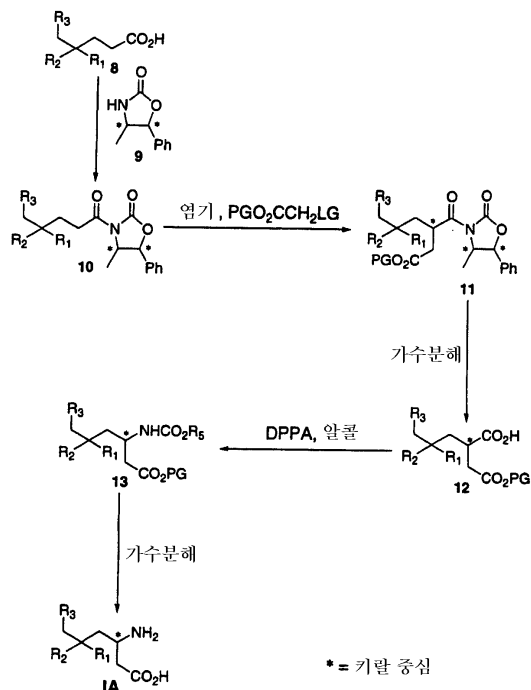
(3S)-3-아미노-7-시클로프로필-5,5-디메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노-7-시클로부틸-5,5-디메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노-7-시클로펜틸-5,5-디메틸-헵탄산; 및

(3S)-3-아미노-7-시클로헥실-5,5-디메틸-헵탄산.

방법 C



화학식 10의 화합물과 같은 이미드를 부분입체알킬화하여 화학식 11의 화합물과 같은 키랄 숙시네이트 유사체를 얻는 것이 β -아미노산을 제조하는 방법으로서 이전에 기재되었다(예, Evans et al, *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 6411; Sibi and Deshpande, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, 2000, 1461; Arvanitis et al, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, 1998, 521 참조).

화학식 11의 화합물은 테트라히드로푸란, 에테르 등과 같은 용매 중에서 t-부틸 브로모아세테이트, 벤질 브로모아세테이트와 같은 적당히 유도된 에스테르(PG는 상기 정의된 바와 같고, $\text{LG} = \text{Br}$, I 또는 Cl) 및 리튬 디소프로필아민, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드, 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 등과 같은 유기금속 염기의 존재 하에서 화학식 10의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응은 -78°C 에서 테트라히드로푸란 중에서 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드를 사용하고, 생성된 음이온 중간체를 -78°C 내지 -30°C 에서 t-부틸 브로모아세테이트로 처리하여 수행될 수 있다.

화학식 12의 화합물은 약 0°C 내지 실온에서 물 또는 THF와 같은 용매 중에서 수산화리튬 및 과산화수소의 존재 하에서 대응하는 화학식 11의 화합물을 가수분해하여 제조될 수 있다. 바람직하게는, 이 반응은 문헌에 기재된 방법에 따라, 약 0°C 에서 수성 테트라히드로푸란 중에서 과산화수소 및 수산화리튬을 사용하여 수행된다(Yuen P-W., Kanter G. D., Taylor C. P., and Vartanian M. G., *Bioorganic and Medicinal Chem. Lett.*, 1994; 4(6): 823-826 참조).

약 50°C 내지 반응 혼합물의 환류 온도에서, 톨루엔, 벤젠 또는 THF와 같은 적당한 용매 중에서, t-부탄올, 벤질 알콜 또는 p-메톡시벤질 알콜과 같은 적당한 알콜의 존재 하에서 화학식 12의 화합물을 디페닐포스포릴아지드로 처리하면, 대응하는 화학식 13의 화합물(여기서, R_5 는 메틸, 에틸, t-부틸, 벤질 또는 p-메톡시벤질임)이 얻어진다. R_5 는 사용된 알콜의 선택에 의존한다. 바람직하게는, 이 반응은 환류 조건 하에서 p-메톡시벤질 알콜의 존재 하에서 톨루엔 용매를 사용하여 수행된다.

화학식 13의 화합물은 당업자에게 잘 공지된 조건을 사용하여, 가수분해 또는 가수소분해에 의해 목적하는 화학식 IA의 화합물로 전환될 수 있다. (적당한 보호기의 형성 및 제거에 대한 상세한 설명에 대해 T. W. Greene and P. G. M. Wuts., "*Protective groups in Organic synthesis*", Wiley, 1991 참조). 예를 들면, 이 반응은 실온 내지 반응 혼합물의 환류 온도, 바람직하게는 환류 온도에서, 염산 또는 황산과 같은 적당한 산으로의 처리, 또는 실온 내지 환류 온도, 바람직하

계는 실온에서, 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수산화리튬, 바람직하게는 수산화나트륨과 같은 적당한 무기 염기로의 처리에 의해 가수분해 조건 하에서 수행될 수 있다. 이 반응은 바람직하게는 환류 온도에서 염산을 사용하여 수행된다. 그러나, PG가 t-부틸일 때, 반응은 트리플루오로아세트산(TFA) 중에서 바람직하게 수행된다. PG가 염기성 기일 때, 가수분해는 당업자에게 잘 공지된 방법, 예를 들어 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여, 염기성 조건 하에서 수행될 수 있다.

화학식 10의 화합물은 THF와 같은 에테르 용매 중에서 트리메틸아세틸클로라이드의 존재 하에서 트리에틸아민과 같은 아민 염기로 대응하는 화학식 8의 화합물을 처리한 다음, 이 반응(제자리)에 의해 형성된 중간체를 화학식 9의 키랄 옥사졸리디논 및 염화리튬으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 이 방법에 사용될 수 있는 다른 옥사졸리디논의 예는 다음과 같다: (4S)-(-)-4-이소프로필-2-옥사졸리디논; (S)-(-)-4-벤질-2-옥사졸리디논; (4S,5R)-(-)-4-메틸-5-페닐-2-옥사졸리디논; (R)-(+)-4-벤질-2-옥사졸리디논; (S)-(+)-4-페닐-2-옥사졸리디논; (R)-(-)-4-페닐-2-옥사졸리디논; (R)-4-이소프로필-2-옥사졸리디논; 및 (4R, 5S)-(+)-4-메틸-5-페닐-2-옥사졸리디논. 바람직하게는, 이 반응은 약 -20℃에서 테트라히드로푸란 중에서 화학식 8의 산을 트리메틸아세틸클로라이드 및 트리에틸아민으로 처리한 다음, 상기 반응에서 형성된 중간체를 문헌의 방법에 따라 실온에서 화학식 9의 옥사졸리디논 및 염화리튬으로 처리함으로써 수행된다(Ho G-J. and Mathre D. J., *J. Org. Chem.*, 1995; 60: 2271-2273 참조).

별법으로, 화학식 10의 화합물을 디메틸포름아미드(DMF)의 존재 하에서, 디클로로메탄과 같은 용매 중에서, 대응하는 화학식 8의 화합물을 염화옥살릴로 처리하여 유도된 산 염화물로 대응하는 화학식 9의 화합물을 처리함으로써 제조될 수 있다. 화학식 8의 산은 당업자에게 잘 공지된 방법을 사용하여 상업적으로 이용가능한 물질로부터 제조될 수 있다. 이 산은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있다. 상기 산의 합성에 시트로넬릴 브롬화물 및 시트로넬롤을 사용하는 것이 본원의 실시예 1, 2 및 3에 기재되어 있다.

상기 방법 C에 의해 제조될 수 있는 화합물은 하기 화합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다:

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산;

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-노난산;

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-데칸산;

(3S,5S)-3-아미노-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노-5-메틸-옥탄산;

(3S,5S)-3-아미노-5-메틸-노난산;

(3S,5S)-3-아미노-5-메틸-데칸산;

(3S)-3-아미노-5,5-디메틸-헵탄산;

(3S)-3-아미노-5,5-디메틸-옥탄산;

(3S)-3-아미노-5,5-디메틸-노난산;

(3S)-3-아미노-5,5-디메틸-데칸산;

(3S,5R)-3-아미노-7-시클로프로필-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노-7-시클로부틸-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노-7-시클로펜틸-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노-7-시클로헥실-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노-7-시클로프로필-5-메틸-헵탄산;

(3S,5S)-3-아미노-7-시클로부틸-5-메틸-헵탄산;

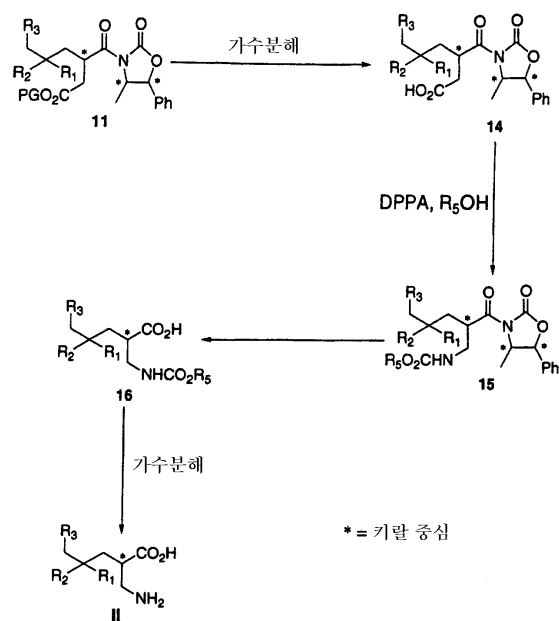
(3S,5S)-3-아미노-7-시클로펜틸-5-메틸-헵탄산; 및

(3S,5S)-3-아미노-7-시클로헥실-5-메틸-헵탄산.

별법으로, 하기 반응식(방법 D)을 보면, 화학식 11의 화합물을 적당한 산(예를 들어, t-부틸 에스테르가 사용될 경우, 트리플루오로아세트산(TFA))으로 처리하여 대응하는 화학식 14의 화합물을 얻을 수 있고, 다시 이를 쿠르티우스(Curtius) 자리옮김 반응시켜(여기서, R₅는 상기 정의된 바와 같음) 대응하는 화학식 15의 화합물을 얻을 수 있다(이 방법의 기재에 대해 Arvanitis et al, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, 1998, 521 참조). 이미드기(대응하는 화학식 16의 화합물을 얻기 위해) 및 카바메이트기를 더 가수분해하여 목적하는 화학식 II의 β-아미노산을 얻는다.

화학식 16의 화합물은, 화학식 11의 화합물의 화학식 12의 화합물로의 전환에 대해 상기 기재된 바와 같이, 화학식 15의 화합물로부터 유도될 수 있다. 화학식 17의 화합물은 염산 등과 같은 강산, 또는 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 강염기로 처리하거나, 또는 R₅가 벤질 또는 p-메톡시벤질일 경우, 수소 분위기 하에서 에탄올 또는 THF 중에서 탄소상 팔라듐을 사용하는 가수소분해 조건에 의해 대응하는 화학식 16의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 11의 화합물내 키랄 중심에 대한 입체화학(화학식 II의 화합물에도 존재함)을 보존하는 이 방법은 본원의 실시예 4에 기재되어 있다.

방법 D



이 방법에 의해 제조될 수 있는 화합물은 하기 화합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다:

(2R,4R)-2-아미노메틸-4-메틸-헥산산;

(2R,4R)-2-아미노메틸-4-메틸-헵탄산;

(2R,4R)-2-아미노메틸-4-메틸-옥탄산;

(2R,4R)-2-아미노메틸-4-메틸-노난산;

(2R,4R)-2-아미노메틸-4-메틸-데칸산;

(2R,4S)-2-아미노메틸-4-메틸-헥산산;

(2R,4S)-2-아미노메틸-4-메틸-헵탄산;

(2R,4S)-2-아미노메틸-4-메틸-옥탄산;

(2R,4S)-2-아미노메틸-4-메틸-노난산;

(2R,4S)-2-아미노메틸-4-메틸-데칸산;

(2R,4S)-2-아미노메틸-6-시클로프로필-4-메틸-헥산산;

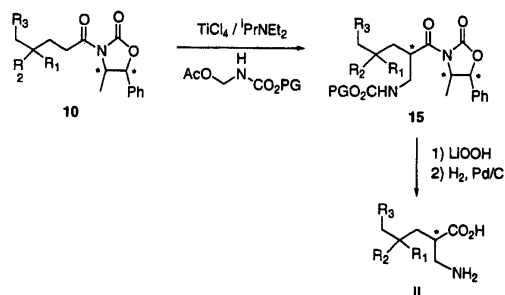
(2R,4S)-2-아미노메틸-6-시클로부틸-4-메틸-헥산산;

(2R,4S)-2-아미노메틸-6-시클로펜틸-4-메틸-헥산산; 및

(2R,4S)-2-아미노메틸-6-시클로헥실-4-메틸-헥산산.

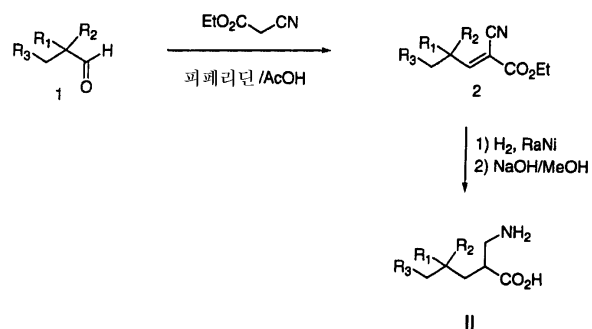
본 발명의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 α -치환된 β -아미노산을 합성하는 다른 대안적 방법은, 하기 방법 E에 나타난 바와 같이, 문헌[Juaristi et al, *Tetrahedron Asymm.*, 7, (8), 1996, 2233 및 Seebach et al, *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 335, 또는 Arvanitis et al, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, 1998, 521]에 기재된 것을 포함한다.

방법 E



하기 방법 F는 화학식 II의 화합물을 제조하는 대안을 예시한다.

방법 F



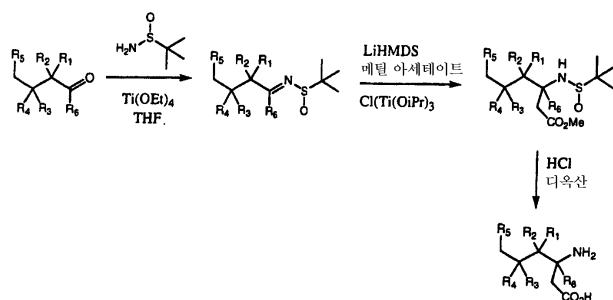
호프만-라 로체(Hoffmann-La Roche, FR 1377736 19641106)에 의해 개시된 방법에 따르면, 화학식 3의 화합물은 환원 및 가수분해에 의해 화학식 2의 불포화 시아노에스테르로부터 제조될 수 있다. 시아노에스테르 2는 알데히드 1을 시아노

아세트산 에스테르와 함께 크노브나겔 축합하여 제조될 수 있다(예, Paine, J. B.; Woodward, R. B.; Dolphin, D., *J. Org. Chem.* 1976, 41, 2826). 화학식 1의 알데히드는 당업자에게 잘 공지된 방법에 의해 상업적으로 이용가능한 물질로부터 제조될 수 있다.

화학식 III 및 IV의 화합물은 방법 F와 유사한 방법(당업자에게 명백할 것임)을 사용하여 제조될 수 있다. 화학식 III의 화합물을 합성할 때, 출발 물질은 방법 F의 화학식 1의 화합물과 유사한 화합물이어야 하나, 화학식 1의 카르보닐기에 결합된 수소는 메틸기로 치환된다.

하기 방법 G에 예시된 바와 같이, 키랄 이민을 사용하여 β-아미노산을 얻는 것이 이전에 기재되었다(예, Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 12-13 참조).

방법 G



상기 반응식에서 최종 단계는 술폰아미드 및 에스테르기의 가수분해이다. 이 반응은 약 20℃ 내지 약 50℃, 바람직하게는 실온에서, 물 또는 디옥산 또는 물과 디옥산의 혼합물과 같은 용매 중에서, 염산, 브롬산 또는 황산과 같은 강산을 사용하여 일반적으로 수행된다.

상기 실험 부분에서 구체적으로 기재되지 않은 본 발명의 화합물의 제조는 상기 기재된 반응의 조합을 사용하여 달성될 수 있으며, 이는 당업자에게 명백할 것이다.

상기 논의되거나 예시된 각 반응에서, 압력은 달리 지적되지 않는 한 중요하지 않다. 약 0.5 내지 약 5의 압력이 일반적으로 허용가능하고, 편의상, 대기압, 즉, 약 1 기압이 바람직하다.

화학식 1의 화합물 및 그룹 A 화합물, 및 상기 반응식에 나타난 중간체는 재결정화 또는 크로마토그래피 분리와 같은 통상의 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있다.

칼슘 채널의 α2δ-서브유닛에 결합할 수 있는 본 발명의 화합물의 능력은 하기 결합 분석을 사용하여 결정될 수 있다.

[³H]-가바펜틴 및 돼지 뇌 조직으로부터 유도된 α2δ-서브유닛을 사용하는 방사성 리간드 결합 분석을 사용하였다(Gee, Nicolas S et al. "The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the α2δsubunit of a calcium channel". *J. Biol. Chem.* (1996), 271(10), 5768-76 참조). 본 발명의 화합물은 α2δ단백질에 대해 나노몰 내지 마이크로몰의 친화도로 결합한다. 예를 들면, R-3-아미노-5,9-디메틸-데칸산은 527 nM 친화도로 α2δ단백질에 결합하고, (3S,5S)-3-아미노-5-메틸-옥탄산은 1 μM 친화도로 결합하고, (2R,4R)-2-아미노메틸-4-메틸-헵탄산은 29 nM 친화도로 결합하고, 2-아미노메틸-4,4-디메틸-헵탄산은 83 nM 친화도로 결합한다.

본 발명의 화합물의 생체내 활성은 통각과민(Sluka, K., et al. 2001, "Unilateral Intramuscular Injections Of Acidic Saline Produce A Bilateral, Long-Lasting Hyperalgesia", *Muscle Nerve* 24: 37-46; Dixon, W., 1980, "Efficient analysis of experimental observations". *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 20: 441-462; Randall L. O. and Selitto J. J., "A Method For Measurement Of Analgesic Activity On Inflamed Tissue," *Arch. Int. Pharmacodyn*, 1957; 4: 409-419; Hargreaves K., Dubner R., Brown F., Flores C., and Joris J. "A New And Sensitive Method For Measuring Thermal Nociception In Cutaneous Hyperalgesia". *Pain*. 32: 77-88, 1988.), 불안(Vogel JR, Beer B, and Clody DE, "A Simple And Reliable Conflict Procedure For Testing Anti-Anxiety Agents", *Psychopharmacologia* 21:1-7, 1971)의 동물 모델에서 결정될 수 있다.

본 발명의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용되는 염은 경구, 비경구(예, 피하, 정맥내, 근육내, 흉골내 및 주입 기법), 직장, 볼 또는 비내 경로에 의해 포유동물에 투여될 수 있다.

본 발명의 신규 화합물은 이전에 언급한 모든 경로로 단독으로 또는 제약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 투여될 수 있고, 이러한 투여는 일회 또는 다회 용량으로 수행될 수 있다. 특히, 본 발명의 신규 치료제는 다양한 상이한 투약 형태로 투여될 수 있고, 즉, 이들은 정제, 캡슐, 로젠지제, 트로키, 하드 캔디, 좌제, 젤리, 젤, 페이스트, 연고, 수성 현탁액, 주사 용액, 엘릭실제, 시럽 등의 형태로 다양한 제약학적으로 허용가능한 불활성 담체와 결합될 수 있다. 이러한 담체는 고형 희석제 또는 충전제, 평균 수성 매질 및 다양한 비독성 유기 용매 등을 포함한다. 또한, 경구 제약 조성물에는 적절히 감미 및(또는) 향미를 가할 수 있다. 일반적으로, 제약학적으로 허용되는 담체에 대한 본 발명의 신규 화합물의 중량비는 약 1:6 내지 약 2:1, 바람직하게는 약 1:4 내지 약 1:1의 범위일 것이다.

경구 투여를 위해서, 다양한 부형제, 예를 들면 미세결정성 셀룰로스, 구연산나트륨, 탄산칼슘, 인산이칼슘 및 글리신을 함유하는 정제를 다양한 봉해제, 예를 들면 전분(바람직하게는 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 알긴산 및 특정 컴플렉스 실리케이트와 함께, 또한 폴리비닐피롤리돈, 수크로스, 젤라틴 및 아카시아와 같은 과립화 결합제와 함께 사용될 수 있다. 추가적으로, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 라우릴 설페이트 및 탈크와 같은 활택제가 정제화 목적을 위해 매우 유용한 경우가 많다. 유사한 유형의 고체 조성물이 젤라틴 캡슐 내의 충전제로서 사용될 수 있고; 이와 관련하여 바람직한 재료는 락토스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌글리콜을 또한 포함한다. 수성 현탁액 및(또는) 엘릭실제가 경구 투여를 위해 바람직한 경우, 활성 성분을 다양한 감미 또는 향미제, 착색 물질 또는 염료, 및 바람직하다면 물, 에탄올, 프로필렌글리콜, 글리세린 및 이들의 다양한 유사 조합과 같은 희석제와 함께 유화제 및(또는) 현탁제와 결합시킬 수 있다.

비경구 투여를 위해서는, 참기름 또는 땅콩 기름 또는 수성 프로필렌 글리콜 중의 본 발명의 화합물의 용액이 사용될 수 있다. 수용액은 필요하다면 적절히 완충시켜야 하고(바람직하게는 8 보다 높은 pH), 액체 희석제는 먼저 등장액으로 만들어야 한다. 이러한 수용액은 정맥 주사 목적에 적합하다. 오일 용액은 관절내, 근육내 및 피하 주사 목적으로 적합하다. 멸균 상태 하에서의 모든 이러한 용액의 제조는 당업자에게 공지된 표준 제약 기술에 의해 용이하게 수행된다.

비내 투여 또는 흡입에 의한 투여를 위해서는, 본 발명의 신규 화합물은 환자에 의해 짜거나 펌프되는 펌프 스프레이 용기로부터의 용액 또는 현탁액의 형태로, 또는 적합한 추진제(예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로메탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체)를 사용하는 가압 용기 또는 분무기로부터의 에어로졸 스프레이 송달로서 편리하게 전달된다. 가압 에어로졸의 경우, 투약 단위는 계측량을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 가압 용기 또는 분무기는 활성 화합물의 용액 또는 현탁액을 함유할 수 있다. 흡입기 또는 인서플레이터(insufflator)에 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지(예를 들면 젤라틴으로 제조된 것)는 본 발명의 화합물 및 락토스 또는 전분과 같은 적절한 분말 베이스의 분말 믹스를 함유하도록 조제될 수 있다. 평균 성인에 대해 상기 질환의 치료를 위한 본 발명의 활성 화합물의 제형은 바람직하게는 에어로졸의 각 계측된 용량 또는 "퍼프"가 20 μg 내지 1000 μg 의 활성 화합물을 함유하도록 조정된다. 에어로졸로의 총 1일 용량은 100 μg 내지 10 mg의 범위 이내일 것이다. 예를 들면 각회당 1, 2 또는 3 용량으로 하루에 수회, 예를 들면 2, 3, 4 또는 8회 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 다양한 경구 및 비경구 투약 형태로 제조되고 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 주사로, 즉, 정맥내, 근육내, 피부내, 피하, 십이지장내, 또는 복강내로 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 흡입에 의해, 예를 들면 비내로 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 경피 투여될 수 있다. 하기 투약 형태가 활성 성분으로서 화학식 I, IA, IA-1 IA-2, IB, IC, II, IIA, III, 또는 IV 또는 이러한 화합물의 상응하는 제약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다는 것이 당업자에게 자명할 것이다.

본 발명의 화합물로부터 제약 조성물을 제조하기 위하여, 제약학적으로 허용가능한 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제제는 분말, 정제, 환제, 캡슐, 카세제, 좌제 및 분산가능한 과립을 포함한다. 고체 담체는 희석제, 향미제, 결합제, 보존제, 정제 봉해제, 또는 캡슐화 재료로 작용할 수도 있는 하나 이상의 물질일 수 있다. 분말에서, 담체는 미세하게 분할된 활성 성분과의 혼합물 형태인 미세하게 분할된 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합 성질을 갖는 담체와 적절한 비율로 혼합되고 원하는 형태 및 크기로 압축된다.

분말 및 정제는 바람직하게는 5 또는 10 내지 약 70%의 활성 성분을 함유한다. 적절한 담체는 탄산마그네슘, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다. "제제"라는 용어는 활성 성분이 다른 담체와 함께 또는 다른 담체 없이 담체에 의해 둘러싸여

서 담체와 결합되는 캡슐을 제공하는 캡슐화 물질을 담체로서 갖는 활성 화합물의 제형을 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, 카세제 및 로젠지제가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 환제, 카세제, 및 로젠지제는 경구 투여에 적합한 고체 투약 형태로서 사용될 수 있다.

좌제를 제조하기 위해서는, 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터의 혼합물과 같은 저융점 왁스를 먼저 녹이고 교반시킴으로써 활성 화합물을 거기에 균질하게 분산시킨다. 그 후 용융된 균질한 혼합물을 편리한 크기의 틀에 붓고, 냉각시킴으로써 고체화시킨다.

액체 형태의 제제는 용액, 현탁액 및 유액, 예를 들면 물 또는 물 프로필렌글리콜 용액을 포함한다. 비경구 주사를 위해서는 액체 제제는 폴리에틸렌글리콜 수용액 중의 용액으로 조제될 수 있다. 경구 용도에 적합한 수용액은 활성 성분을 물에 녹이고 필요하다면 적절한 착색제, 향료, 안정화 및 농후화제를 가함으로써 제조될 수 있다. 경구 용도에 적합한 수성 현탁액은 천연 또는 합성 고무, 수지, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및 기타 공지의 현탁제와 같은 점성 재료와 함께 미세하게 분할된 활성 성분을 물에 분산시킴으로써 제조될 수 있다.

사용 직전에 경구 투여를 위한 액체 형태 제제로 전환되도록 만들어진 고체 형태 제제도 포함된다. 상기 액체 형태는 용액, 현탁액 및 유액을 포함한다. 이러한 제제는 활성 성분 이외에, 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미료, 분산제, 농후화제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.

제약 제제는 바람직하게는 단위 투약 형태이다. 이러한 형태에서 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 다시 나누어진다. 단위 투약 형태는 포장된 제제일 수 있고, 포장은 분리된 양의 제제, 예를 들면 바이알 또는 앰플에 패킷화된 정제, 캡슐 및 분말을 함유한다. 또한, 단위 투약 형태는 캡슐, 정제, 카세제, 또는 로젠지제 자체일 수 있거나, 또는 포장 형태로 되어 있는 적절한 수의 이중 어느 것일 수 있다.

단위 용량 제제에서 활성 성분의 양은 특정 적용 및 활성 성분의 효능에 따라 0.01 mg 내지 1 g으로 변경 또는 조정될 수 있다. 의학 용도에서, 약물은 하루 세번, 예를 들면 100 또는 300 mg의 캡슐로서 투여될 수 있다. 조성물은, 바람직하다면, 다른 상용가능한 치료제도 함유한다.

치료 용도에서, 본 발명의 제약학적 방법에 사용되는 화합물은 하루에 약 0.1 mg 내지 약 1 g의 초기 투약량으로 투여된다. 그러나, 이 투약량은 환자의 요건, 치료될 질환의 심각도, 및 사용될 화합물에 따라 변경될 수 있다. 특정 상황에 대한 적절한 투약량의 결정은 당업자의 지식의 범위 이내이다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 용량 미만의 적은 투약량으로 시작한다. 그 후, 그 상황 하에서 최적의 효과가 얻어질 때까지 적은 증분 만큼씩 투약량을 증가시킨다. 편리하게는, 바람직하다면 총 1일 투약량을 분할하여 하루 중 일부분씩 투여할 수 있다.

하기 실시예는 본 발명의 화합물의 제조를 예시한다. 이는 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다. 용점은 보정되지 않았다. NMR 데이터는 ppm으로 기록하고 시료 용매로부터의 중수소 로크(lock) 시그널을 기준으로 한다.

실시예

실시예 1. (3S, 5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산 염산염

(R)-2,6-디메틸-논-2-엔. 0℃ THF(800 ml) 중 (S)-시트로넬릴 브롬화물(50 g, 0.228 mol)에 LiCl(4.3 g)을 첨가한 후, CuCl₂(6.8 g)을 첨가하였다. 30분 후 메틸마그네슘 염화물(THF 중 3M 용액 152 ml, Aldrich)을 첨가하고, 용액을 실온으로 가온하였다. 10시간 후, 용액을 0℃로 냉각하고, 포화 염화암모늄 수용액을 조심스럽게 첨가하였다. 생성된 두개의 층을 분리하고, 수상을 에테르로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 건조시키고(MgSO₄), 농축시켜서 (R)-2,6-디메틸-논-2-엔을 생성하였다. 32.6 g; 93%. 추가 정제없이 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 5.1 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 1.3 (m, 4H), 1.2 (m, 2H), 0.8 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃) δ 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. 아세톤(433ml) 중 (R)-2,6-디메틸-논-2-엔(20 g, 0.13 mol)에 H_2SO_4 (33 ml)/ H_2O (146 ml) 중 CrO_3 (39 g, 0.39 mol)의 용액을 50분에 걸쳐 첨가하였다. 6시간 후, H_2SO_4 (22 ml)/ H_2O (100 ml) 중의 추가량의 CrO_3 (26 g, 0.26 mol)을 첨가하였다. 12시간 후, 용액을 염수로 희석하고, 용액을 에테르로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 건조시키고(MgSO_4), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(6:1 내지 2:1의 헥산/EtOAc의 농도구배)로 (R)-4-메틸-헵탄산을 오일로 생성하였다. 12.1 g; 65%. MS, m/z(상대 세기): 143[M-H, 100%]

 ^1H NMR (400 MHz; **CDCl_3) δ 2.35 (m, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 1.3 (m, 4H), 1.1 (m, 1H),****0.85 (s, 6H).**

(4R,5S)-4-메틸-3-((R)-4-메틸-헵타노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온. 0°C THF(500 ml) 중 (R)-4-메틸-헵탄산(19 g, 0.132 mol) 및 트리에틸아민(49.9 g, 0.494 mol)에 트리메틸아세틸클로라이드(20 g, 0.17 mol)을 첨가하였다. 1시간 후, LiCl(7.1 g, 0.17 mol)을 첨가한 후, (4R,5S)-(+)-4-메틸-5-페닐-2-옥사졸리딘-3(30 g, 0.17 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 후, 여과액을 여과시켜 제거하고, 용액을 감압하에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(7:1 헥산/EtOAc)로 (4R,5S)-4-메틸-3-((R)-4-메틸-헵타노일)-5-페닐-옥사졸리딘

-2-온을 오일로 생성하였다. 31.5 g; 79%. $[\alpha]_D^{25} + 5.5$ (CHCl_3 중 c 1). MS, m/z (상대 세기): 304 [M+H, 100%]

 ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) **δ 7.4-7.2 (m, 5H), 5.6 (d, $J = 7.32$ Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.96 (m, 1H),****2.86 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.25 (m, 4H), 1.12 (m, 1H), 0.85****(m, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) δ 173.70, 153.23, 133.81, 133.59,****128.92, 128.88, 128.92, 128.88, 125.83, 79.12, 54.93, 39.24, 33.66,****32.32, 31.47, 27.18, 26.52, 20.25, 19.57, 14.75, 14.52.**

(3S,5R)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-옥탄산 tert-부틸 에테르. -50°C THF(200 ml) 중 (4R,5S)-4-메틸-2-((R)-4-메틸-헵타노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온(12.1 g, 0.04 mol)에 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중 1 M 용액 48 ml)을 첨가하였다. 30분 후, t-부틸브로모아세테이트(15.6 g, 0.08 mol)을 첨가하였다. 용액을 -50°C에서 4시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온하였다. 16시간 후, 염화암모늄의 포화 수용액을 첨가하고, 두층을 분리하였다. 수상을 에테르로 추출하고, 합친 유기층을 건조시키고(MgSO_4), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(9:1 헥산/EtOAc)로 (3S,5R)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)옥탄산 tert-부틸 에스테르를 백색 고형물(12 g)로 생성하였다; 72%. $[\alpha]_D^{25} + 30.2$ (CHCl_3 중 c 1)

 ^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) **δ 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. 0°C H_2O (73 ml) 및 THF(244 ml) 중 (3S,5R)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-옥탄산 tert-부틸 에스테르(10.8 g, 0.025 mol)에 예비혼합된 LiOH(51.2 ml의 0.8 M 용액) 및 H_2O_2 (14.6 ml의 30% 용액) 용액을 첨가하였다. 4시간 후, 추가 12.8 ml의 LiOH(0.8 M 용액) 및 3.65 ml의 H_2O_2 (30% 용액)을 첨가하였다. 30분 후, 소듐 바이술파이트(7g), 소듐 술파이트(13 g) 및 물(60 ml)을 첨가한 후, 헥산(100 ml) 및 에테르(100 ml)를 첨가하였다. 두층을 분리하고, 수층을 에테르로 추출하였다. 합친 유기상을 헵탄(300 ml) 중에 용해된 오일로 농축시켰다. 생성된 고형물을 여과시키고, 여과액을 건조시키고(MgSO_4), 농축시켜서 (S)-2-((R)-2-메틸-펜틸)-숙신산 4-tert-부틸 에스테르(6 g, 93%)를 생성하였고, 이를 추가 정제없이 즉시 사용하였다. MS, m/z (상대 세기): 257 [M+H, 100%].

(3S,5R)-3-벤질옥사카르보닐아미노-5-메틸-옥탄산, tert-부틸 에스테르. 톨루엔(200 ml) 중의 (S)-2-((R)-2-메틸-펜틸)-숙신산 4-tert-부틸 에스테르(6.0 g, 23.22 mmol) 및 트리에틸아민(3.64 ml, 26.19 mmol)의 용액을 디페닐포스포릴 아지드(5.0 ml, 23.22 ml)로 처리하고 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 환류로 3시간 동안 가

열하고 재빨리 냉각시키고, 벤질 알콜(7.2 ml, 69.7 mmol)을 첨가하고, 용액을 추가 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물이 냉각되도록 한 후, 에틸 에테르(200 ml)로 희석하고, 합친 유기층을 포화 NaHCO_3 및 염수로 차례로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 농축된 유기성분을 8:1 헥산:에틸 아세테이트를 사용하여 크로마토그래피(MPLC)로 용출시켜 (3S,5R)-3-벤질옥시카르보닐아미노-5-메틸-옥탄산, tert-부틸 에스테르(6.4 g, 75.8%)을 생성하였다. MS: M+ 1: 364.2, 308.2.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.83 (t, 3H, $J = 6.59$ Hz), 0.87 (d, 3H, $J = 6.59$ Hz), 1.08-1.34 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.41-1.52 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.09 (m, 1H), and 7.24-7.32 (m, 5H) ppm.

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산, tert-부틸 에스테르. THF(50 ml) 중 (3S,5R)-3-벤지옥시카르보닐아미노-5-메틸-옥탄산, tert-부틸 에스테르(2.14 g, 5.88 mmol)을 Pd/C(0.2 g) 및 H_2 로 50 psi에서 2 시간 동안 처리하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과시키고, 진공 중 오일로 농축시켜서 (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산, tert-부틸 에스테르를 정량적 수율로 생성하였다. MS: M+ 1: 230.2, 174.1.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85-0.86 (overlapping t and d, 6H), 1.13-1.40 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 2.31 (dd, 1H, $J = 7.81$ and 15.86 Hz), 2.38(dd, 1H, $J = 5.13$ and 15.86 Hz), 3.31(m, 1H), and 3.45(br s, 2H) ppm.

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산 염산염. 6N HCl(100 ml) 중 (3S,5R)-아미노-5-메틸-옥탄산, tert-부틸 에스테르(2.59 g, 11.3 mmol)의 슬러리를 환류 하에서 18시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 셀리트 상에서 여과시켰다. 여과액을 진공 중에서 25 ml로 농축시키고, 생성된 결정을 수집하고 건조시켜서 (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산 염산염을 생성하였다. mp 142.5-142.7°C(1.2 g, 50.56%). 두번째 수확물(0.91 g)을 여과액으로부터 얻었다. 분석. $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ 의 계산치: C:51.55, H:9.61, N:6.68, Cl:16.91. 실측치: C:51.69, H:9.72, N:6.56, Cl: 16.33. MS:M+ 1:174.1.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 0.89 (t, 3H, $J = 7.32$ Hz), 0.92 (d, 3H, $J = 6.35$ Hz), 1.12-1.18 (m, 1H), 1.25-1.35 (m, 2H), 1.35-1.42 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 2H), 2.50 (dd, 1H, $J = 7.81$ and 17.33 Hz), 2.65 (dd, 1H, $J = 4.64$ and 17.32 Hz), and 3.52 (m, 1H) ppm.

실시예 2. (3S,5R)-아미노-5-메틸-헵탄산

메탄술폰산 (S)-3,7-디메틸-옥트-6-에닐 에스테르. 0°C CH_2Cl_2 (800 ml) 중 S-(-)-시트로넬롤(42.8 g, 0.274 mol) 및 트리에틸아민(91 ml, 0.657 mol)에 CH_2Cl_2 (200 ml) 중 메탄술폰닐 클로라이드(26 ml, 0.329 mol)를 첨가하였다. 2시간 후, 0°C에서 용액을 1N HCl로 세척하고, 이어서 염수로 세척하였다. 유기상을 건조시키고(MgSO_4), 농축시켜서 표제 화합물을 오일(60.5 g, 94%)로 생성하고, 이를 추가 정제하지 않고 사용하였다. MS, m/z (상대 세기):139[100%], 143[100%].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 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. 0°C THF(1 L) 중 메탄술폰산 (S)-3,7-디메틸-옥트-6-에닐 에스테르(60 g, 0.256 mol)에 리튬 알루미늄 수소화물(3.8 g, 0.128 mol)을 첨가하였다. 7시간 후, 추가로 3.8 g의 리튬 알루미늄 수소화물을 첨가하고, 용액을 실온으로 가온하였다. 18시간 후, 추가로 3.8 g의 리튬 알루미늄 수소화물을 첨가하였다. 추가 21시간 후, 반응물을 1N 시트르산을 사용하여 조심스럽게 켄칭하고, 용액을 염수로 추가 희석하였다. 생성된 두상을 분리하고, 유기상을 건조시키고(MgSO_4), 농축시켜서 표제 화합물을 오일로 생성하고, 이를 추가 정제하지 않고 사용하였다. MS, m/z (상대 세기): 139[M+H, 100%].

(R)-4-메틸-헥산. (R)-4-메틸-헵탄산과 유사한 방법을 사용하여 산을 오일로 생성하였다(9.3 g, 56%). IR (필름) 2963, 2931, 2877, 2675, 1107, 1461, 1414 cm^{-1} ; MS, m/z (상대 세기): 129[M-H, 100%];

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 2.35 (m, 2H),

1.66 (m, 1H), 1.37 (m, 4H), 1.29 (m, 1H), 0.86 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) δ 181.02, 34.09, 32.12, 31.39, 29.29, 18.94, 11.44.

(4R,5S)-4-메틸-3-((R)-4-메틸-헥사노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온. (4R,5S)-4-메틸-3-((R)-4-메틸-헵타노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 오일로 생성하였다(35.7 g, 95%). MS, m/z (상대 세기): 290[M+H, 100%].

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 7.4-7.25 (m, 5H), 5.6 (d, $J = 7.32$ Hz,

1H), 4.75 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.43 (m, 2H),

1.12 (m, 2H), 0.87 (m, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) δ 173.71, 153.24,

133.56, 128.94, 128.90, 125.83, 79.14, 54.95, 34.22, 33.72, 31.07, 29.45,

27.20, 26.52, 19.19, 19.15, 14.77, 14.53, 11.54.

(3S,5R)-5-메틸-3-[1-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-일)메타노일]-헵탄산 tert-부틸 에스테르. (3S,5R)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-옥탄산 tert-부틸 에스테르와 유사한 방법에 따라 표제 화합물을 오일로 생성하였다(7.48 g; 31%). IR(필름) 2967, 2934, 1770, 1716, 1696, 1344, 1148, 1121, 1068, 1037, 947 cm^{-1} ; MS, m/z (상대 세기): 178[100%], 169[100%]; $[\alpha]_D^{25} + 21.6$ (CHCl_3 중 c 1).

(S)-2-((R)-2-메틸-부틸)-숙신산 4-tert-부틸 에스테르. 0°C에서 H_2O (53ml) 및 THF(176ml) 중 (3S,5R)-5-메틸-3-[1-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘

-3-일)-메타노일]-헵탄산 tert-부틸 에스테르(7.26 g, 0.018 mol)에 미리 혼합된 LiOH(0.8 M 용액 37ml) 및 H_2O_2 (30% 용액 10.57 ml)을 첨가하고, 용액을 실온으로 가온하였다. 2시간 후, 소듐 바이술파이드(7 g), 소듐 술파이트(13 g) 및 물(60 ml)을 첨가하고, 두층을 분리하고, 수층을 에테르로 추출하였다. 합친 유기상을 헵탄(200 ml) 중 용해된 오일로 농축시켰다. 생성된 고형물을 여과시키고, 여과액을 건조시키고(MgSO_4), 농축시켜서 추가 정제하지 않고 사용되는 오일(4.4 g)로 화합물을 제공하였다. MS, m/z(상대 세기): 243[100%];

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 2.88 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.36 (m, 1H),

1.65 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.20 (m, 4H), 0.84 (m, 6H)

(3S,5R)-3-벤질옥시카르보닐아미노-5-메틸-헵탄산, tert-부틸 에스테르 이 화합물을 상기에서 기술된 것과 같이 (S)-2-((R)-2-메틸-부틸)숙신산, 4-tert-부틸 에스테르를 출발물질로 사용하여 (3S,5R)-3-벤질옥시카르보닐아미노-5-메틸-헵탄산, tert-부틸 에스테르를 오일로 생성하였다(73.3% 수율).

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 0.84(t, 3H, $J = 7.33$ Hz),

0.89(d, 3H, $J = 6.60$ Hz), 1.12-1.38 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.43-1.59 (m,

2H), 2.42 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 5.07 (t, 2H $J = 12.95$ Hz), and 7.28-7.34

(m, 5H).

(3S,5R)-아미노-5-메틸-헵탄산, tert-부틸 에스테르 이 화합물을 상기에서 기술된 것과 같이 (3S,5R)-3-벤질옥시카르보닐아미노-5-메틸-옥탄산, tert-부틸 에스테르 대신 (3S,5R)-3-벤질옥시카르보닐아미노-5-메틸-헵탄산, tert-부틸 에스테르를 출발물질로 사용하여 표제 화합물을 생성하였다.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 0.84

(overlapping t and d, 6H), 1.08-1.16(m, 2H), 1.27-1.30(m, 2H), 1.42(s, 9H), 1.62 (br s, 2H), 2.15 (dd, 1H, *J* = 8.54 and 15.62 Hz), 2.29(dd, 1H, *J* = 4.15 and 15.37 Hz), and 3.20(br s, 2H).

(3S,5R)-아미노-5-메틸-헵탄산 염산염 3N HCl 중 (3S,5R)-아미노-5-메틸-헵탄산, tert-부틸 에스테르(1.44 g, 6.69 mmol)을 환류에서 3시간 동안 가열하고, 셀리트 상에서 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 생성된 고형물을 에틸 에테르 중에서 미분화하여 (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-헵탄산 염산염 (0.95 g, 85%), mp 126.3-128.3℃를 생성하였다.

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD) δ 0.92 (t, 3H, *J* =

7.32 Hz), 0.92 (d, 3H, *J* = 6.35 Hz), 1.15-1.24 (m, 1H), 1.33-1.43 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.60-1.67 (m, 1H), 2.57 (ddd, 1H, *J* = 7.32 17.67 and 5.12 Hz), 2.69 (ddd, 1H, *J* = 0.97, 4.88 and 17.32 Hz), and 3.28 (m, 1H).

Anal. Calc'd for C₈H₁₇NO₂·HCl·0.1H₂O: C: 48.65, H: 9.29, N: 7.09, Cl:

17.95. Found: C: 48.61, H: 9.10, N: 7.27, Cl: 17.87MS: M+1: 160.2

실시예 3. (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-노난산

(R)-4-메틸-옥탄산. 리튬 클로라이드(0.39 g, 9.12 mmol) 및 염화구리(I)(0.61 g, 4.56 mmol)을 주변 온도에서 45 ml THF 중에서 합하고, 15분간 교반한 후, 0℃에서 냉각하고, 이때 에틸마그네슘 브롬화물(THF 중 1M 용액, 45 ml, 45 mmol)을 첨가하였다. (S)-시트로넬릴 브롬화물(5.0 g, 22.8 mmol)을 적가하고, 용액을 밤새 교반하면서 서서히 주변 온도로 가온되도록 하였다. 반응을 포화 NH₄Cl(aq.)을 조심스럽게 첨가하여 켄칭하고, EtO₂ 및 포화 NH₄Cl을 사용하여 30 분간 교반하였다. 상을 분리하고, 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 농축시켰다. 조 (R)-2,6-디메틸-dec-2-엔을 정제하지 않고 사용하였다. 0℃에서 50 ml 아세톤 중 (R)-2,6-디메틸-dec-2-엔(3.8 g, 22.8 mmol)에 존스(Jones') 시약(H₂SO₄ (aq) 중 2.7 M, 40 ml, 108 mmol)을 첨가하고, 용액을 밤새 교반하면서 서서히 주변 온도로 가온되도록 하였다. 혼합물을 Et₂O와 H₂O 사이에 배분하고, 상을 분리하고, 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(8:1 헥산:EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 무색의 오일로 생성하였다(2.14 g(59%)): LRMS: m/z 156.9(M⁺);

¹H NMR(400 MHz; CDCl₃): 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). 존스 시약은 26.7 g의 CrCO₃와 23 ml의 H₂SO₄를 합하고, H₂O를 사용하여 100 ml로 희석하여 2.7 M 용액으로 제조하였다.

(4R,5S)-4-메틸-3-((R)-4-메틸-옥타노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온.

0℃에서 25 ml CH₂Cl₂ 중 (R)-4-메틸-옥탄산에 3 방울의 DMF를 첨가한 후, 옥살릴 클로라이드(1.42 ml, 16.2 mmol)을 첨가하여 격렬한 기체 방출물을 생성하였다. 용액을 직접 주변 온도로 가온되도록 하고, 30분간 교반하고, 농축시켰다. 한편, -78℃, 40 ml의 THF 중 옥사졸리딘(2.64 g, 14.9 mmol)의 용액에 n-부틸리튬(헥산 중 1.6 M 용액, 9.3 ml, 14.9 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 10분간 교반하고, 이때 10 ml THF 중 산 염화물을 적가하였다. 반응을 -78℃에서 30분 동안 교반한 후, 주변 온도로 직접 가온하고, 포화 NH₄Cl로 켄칭하였다. 혼합물을 Et₂O와 포화 NH₄Cl(aq) 사이에 배분하고, 상을 분리하고, 유기상을 건조시키고(MgSO₄), 농축시켜서 3.2 g의 표제 화합물을 무색의 오일로 공급하였다. LRMS: m/z 318.2 (M⁺);

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): 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).

조 생성물을 정제하지 않고 사용하였다.

(3S,5R)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)노난산 tert-부틸 에스테르. -78℃ 30 ml THF 중 디이소프로필아민(1.8 ml, 12.6 mmol)의 용액에 n-부틸리튬(헥산 중 1.6 M 용액, 7.6 ml, 12.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 10분간 교반하고, 이때, 10 ml THF 중 (4R,5S)-4-메틸-3-((R)-4-메틸-옥타노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온(3.2 g, 10.1 mmol)을 적가하였다. 용액을 30분간 교반하고, t-부틸 브로모아세테이트(1.8 ml, 12.1 mmol)을 -50℃에서 재빨리 적가하고, 혼합물이 3시간에 걸쳐 10℃로 서서히 가온되도록 하였다. 혼합물을 Et₂O와 포화 NH₄Cl(aq) 사이에 배분하고, 상을 분리하고, 유기상을 건조시키고(MgSO₄), 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(16:1 내지 8:1 헥산:EtOAc)로 정제하여 2.65 g(61%)의 표제 화합물을 무색의 결정질 고형물로 생성하였다(mp=84-86℃). [α]_D²³+ 17.1N (c=1.00, CHCl₃);

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.34 (m, 5H), 5.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.73 (quint, 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); ¹³C NMR (400 MHz; CDCl₃) 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. Anal. Calcd for C₂₅H₃₇NO₅: C, 69.58; H, 8.64; N, 3.25. Found: C, 69.37; H, 8.68; N, 3.05.

(S)-2-((R)-2-메틸-헥실)-숙신산 4-tert-부틸 에스테르. 0℃, 20 ml THF (3S,5R)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-노난산 tert-부틸 에스테르(2.65 g, 6.14 mmol)의 용액에 미리 냉각된 (0℃) LiOH 일수화물(1.0 g, 23.8 mmol) 및 과산화수소(30 wt% 수용액, 5.0 ml)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 90분 동안 격렬하게 교반한 후, 주변 온도로 가온하고 90분 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 100 ml의 10% NaHSO₃(aq)를 첨가하여 킨칭한 후, Et₂O로 추출하였다. 수상을 분리하고, 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 농축시켰다. 표제 화합물을 추가 정제하지 않고 사용하였다.

(3S,5R)-3-벤지옥시카르보닐아미노-5-메틸노난산, tert-부틸 에스테르 상기에서 기술한 것과 유사하게 (S)-2-((R)-2-메틸헥실)숙신산, 4-tert-부틸 에스테르 대신에 (S)-2-((R)-2-메틸헥실)-숙신산, 4-tert-부틸 에스테르를 사용하여 표제 화합물을 오일로 생성하였다(71.6% 수율).

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 0.81(t, 3H, J = 4.40 Hz), 0.85(d, 3H, J = 6.55 Hz), 1.06-1.20(m, 7H), 1.36(s, 9H), 1.38-1.50(m, 2H), 2.36(m, 2H), 3.99(m, 1H), 5.02(m+s, 3H), and 7.28-7.28(m, 5H).

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-노난산, tert-부틸 에스테르 상기에서 기술한 것과 같이 (3S,5R)-3-벤지옥시카르보닐아미노-5-메틸-옥탄산, tert-부틸 에스테르 대신에 (3S,5R)-벤지옥시카르보닐아미노-5-메틸-노난산, tert-부틸 에스테르를 사용하여 이 화합물을 제조하였다. 수율=97%.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 0.82(overlapping d and t, 6H), 1.02-1.08(m, 1H), 1.09-1.36(m, 6H), 1.39(s, 9H), 1.47(br s, 1H), 1.80(s, 2H), 2.13(dd, 1H, J = 8.54 and 15.61 Hz), and 2.27(dd, 1H, J = 4.15 and 15.38 Hz).

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-노난산 염산염 3N HCl(100 ml) 중 (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-노난산, tert-부틸 에스테르(1.50 g, 6.16 mmol)의 혼합물을 환류에서 3시간 동안 가열하고, 셀리트 상에서 고온 여과하고, 진공 중 30 ml로 농축시켰다. 생성된 결정을 수집하고, 추가 3N HCl로 세척하고, 건조시켜서 표제 화합물을 생성하였다(mp 142.5-143.3℃). 추가 수확물을 여과액으로부터 얻어 1.03 g(70.4%)를 생성하였다.

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD) δ=0.91(t,

3H, *J* = 6.84 Hz), 0.92(d, 3H, *J* = 6.35 Hz), 1.16-1.26(m, 1H), 1.27-1.35(m, 4H), 1.38-1.45(m, 1H), 1.61(br s, 1H), 1.63-1.68(m, 1H), 2.58 (dd, 1H, *J* = 7.32 and 17.34 Hz), 2.69(dd, 1H, *J* = 5.13 and 17.59 Hz), and 3.59(m, 1H). Anal. Calc'd for C₁₀H₂₁NO₂·HCl: C: 53.68, H: 9.91, N: 6.26, Cl: 15.85. Found: C: 53.89, H: 10.11, N: 6.13. MS: M+1: 188.1.

실시예 4. (2R,4R)-2-아미노메틸-4-메틸-헵탄산 5R-메틸-3R-(4S-메틸-2-옥소-5R-페닐옥사졸리딘-3-카르보닐)옥탄산. 디클로로메탄(150 ml) 중 (3R,5R)-5-메틸-3-((4S,5R)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-옥탄산 tert-부틸 에스테르(3.9 g, 9.34 mmol)을 트리플루오로아세트산(7.21 ml, 93.4 ml)로 처리하고 18시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. 용매 및 시약을 진공 중에서 제거하고, 생성된 잔사를 100 ml 헥산 중 미분화하여 3.38 g의 표제 화합물(100%)을 생성하였다(mp 142-143°C). MS M+ 1=362.1.

¹H NMR (400

MHz; CDCl₃) δ 0.85(2t, 6H, *J* = 7.1 Hz), 0.93(d, 3H, *J* = 6.1 Hz), 1.14(m, 1H), 1.2-1.49(m, 6H), 2.56(dd, 1H, *J* = 4.15 and 17.57 Hz), 2.81(dd, 1H, *J* = 17.33 and 10.74 Hz), 4.28(m, 1H), 4.74(quint, 1H, *J* = 6.84 Hz), 5.64(d, 1H, *J* = 7.32 Hz), 7.29-7.43(m, 5H).

[4R-메틸-2R-(4S-메틸-2-옥소-5R-페닐옥사졸리딘-3-카르보닐)헵틸]카르바산 벤질 에스테르. 5R-메틸-3R-(4S-메틸-2-옥소-5R-페닐옥사졸리딘-3-카르보닐)옥탄산(1.98 g, 5.48 mmol) 및 트리에틸아민(0.92 ml, 6.57 mmol)을 디페닐포스포릴아지드(1.2 ml, 5.48 mmol)로 처리하고, 주변 온도에서 30분간 교반한 후, 환류에서 3시간 동안 가열하였다. 재빨리 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 벤질 알콜(2.8 ml, 27.4 mmol)로 처리하고, 추가로 3시간 동안 환류에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 에테르(150 ml)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공 중에서 오일로 농축하였다. 크로마토그래피(MPLC, 4:1 헥산:에틸 아세테이트로 용출)로 표제 화합물(2.0 g, 78.3%)을 오일로 생성하였다. MS M+ 1=467.1.

¹H NMR

(400 MHz; CDCl₃) δ 0.86(2t, 6H, *J* = 7.1 Hz), 0.93(d, 3H, *J* = 5.9 Hz), 1.14(m, 1H), 1.09-1.36(m, 6H), 1.50(d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 3.49(t, 1H, *J* = 6.1 Hz), 4.10(m, 1H), 4.71(quint, 1H, *J* = 6.61 Hz), 5.06(d, 2H, *J* = 3.42 Hz), 5.20(t, 1H, *J* = 5.61 Hz), 5.64(d, 1H, *J* = 7.08 Hz), 7.29-7.43(m, 10H).

2R-(벤질옥시카르보닐아미노메틸)-4R-메틸헵탄산. 3:1 THF:물(100 ml) 중 4R-메틸-2R-(4S-메틸-2-옥소-5R-페닐옥사졸리딘-3-카르보닐)헵틸]카르바산 벤질 에스테르(4.12 g, 8.83 mmol) 용액을 0°C로 냉각시키고, 0.8 N LiOH(17.5 ml, 14 mmol) 및 30% H₂O₂(4.94 ml, 44 mmol)의 혼합물로 처리하였다. 반응 혼합물을 차갑게 3시간 동안 교반하고, 물(30 ml) 중 NaHSO₃(2.37 g) 및 Na₂SO₃(4.53 g)의 슬러리로 켄칭하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 에테르(200 ml)로 희석하고, 배분하고, 유기상을 염수로 세척하고, 건조시켰다(MgSO₄). 농축된 유기 추출물을 에틸 아세테이트로 용출하여 크로마토그래피(MPLC)하여 1.25 g의 2R-(벤질옥시카르보닐아미노메틸)-4R-메틸헵탄산(46%)을 생성하였다. MS M+ 1=308.1.

¹H NMR (400 MHz;

CDCl₃) δ 0.83(t, 3H, *J* = 6.84 Hz), 0.87(t, 3H, *J* = 6.35 Hz), 1.14(m, 1H), 1.06-1.54(m, 7H), 2.7(br s, 1H), 3.30(m, 2H), 5.05(q, 2H, *J* = 12.2 Hz), 5.14(t, 1H, *J* = 5.61 Hz), 7.30(br s, 5H).

(2R,4R)-2-아미노-4-메틸-헵탄산 염산염. 메탄올(50 ml) 중 2R-(벤질옥시카르보닐아미노메틸)-4R-메틸-헵탄산(1.25 g, 4.07 mmol) 및 Pd/C(20%, 0.11 g)의 혼합물을 50 psi에서 18시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과시켜 제거하고, 용매를 진공 중에서 제거하고, 생성된 고형물을 에테르 중에 미분화시켜 (2S,4R)-2-아미노-4-메틸-헵탄산 염산염(0.28 g, 40%)를 생성하였다(mp 226.3-228.0°C). MS M+ 1=174.0.

¹H

NMR (400 MHz; CD₃OD) δ 0.89(t+d, 6H, *J* = 6.35 Hz), 1.11(m, 1H), 1.25-1.40(m, 4H), 1.47-1.62(m, 2H), 2.48(br s, 1H), 2.93(m, 2H). Anal. Calc'd for C₉H₁₉NO₂·0.1 H₂O C: 61.75 H: 11.06 N: 8.00. Found C: 61.85 H: 10.83 N: 8.01.

실시예 5. 2-아미노메틸-4,4-디메틸-헵탄산 염산염.

2-시아노-4,4-디메틸-헵타-2,6-디에노산 에틸 에스테르. 170 ml의 톨루엔 중 2,2-디메틸-pent-4-에날(5.0 g, 44 mmol), 시아노-아세트산 에틸 에트세르(5.12 ml, 48 mmol), 피페리딘(1.3 ml, 14 mmol) 및 아세트산(4.52 ml, 80 mmol) 용액을 딘-스타크 분별기가 장착된 플라스크 중에서 환류 하에서 18시간 동안 가열하였다. 물 수 ml을 트랩 중에서 수집하였다. 반응을 냉각시키고, 1N HCl, NaHCO₃ 및 염수 를 차례로 사용하여 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 오일로 농축시켰다. 이 오일을 헥산 중 20%의 EtOAc로 용출하여 크로마토그래피하여서 총 8.3 g의 두개의 로트의 조합을 생성하였다(91%).

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) 1.28 (s, 6H), 1.32 (t, 3H, *J* = 7 Hz),.

2.26 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 4.27 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 5.08 (d, 1H, *J* = 12 Hz), 5.10 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 5.72 (m, 1H).

2-아미노메틸-4,4-디메틸-헵탄산 염산염. 2-시아노-4,4-디메틸-헵타-2,6-디에노산 에틸 에스테르(5.88 g, 28 mmol)을 91 ml의 에탄올 및 6 ml의 HCl의 혼합물 중에 용해시키고, 0.4 g의 PtO₂로 처리하였다. 반응물을 실온에서 15시간 동안 100 psi의 수소 압력 하에서 수행하였다. 촉매를 여과하고, 여과액을 농축하여 3.8 g의 목적 생성물 2-아미노메틸-4,4-디메틸-헵탄산 에틸 에스테르를 오일로 생성하였다. MS(APCI): 216.2 (M+ 1)⁺. 이 오일을 75 ml의 6N HCl 중에서 18시간 동안 환류시켰다. 반응물을 냉각시키는 동안 침전물이 형성되었다. 고형물을 여과시키고, 추가 HCl 용액으로 세척하고, 에테르로 미분화하여 명징한 표제 화합물을 생성하였다. MS(APCI): 188.1 (M+ 1)⁺. 186.1 (M-1)⁺.

¹H NMR

(400 MHz; CD₃OD): 0.91 (9H, m), 1.30 (5H, m), 1.81 (dd, 1H, *J* = 7.2 Hz, 14.4 Hz), 2.72 (1H, m), 3.04 (2H, m); Anal. Calc'd for C₁₀H₂₁NO₂·HCl: C: 53.68, H: 9.91, N: 6.26, Cl: 15.85; Found: C: 53.83, H: 10.15, N: 6.22, Cl: 15.40. MP: 229.5-231.0°C.

실시예 6. (S)-3-아미노-5,5-디메틸-옥탄산.

3-(4,4-디메틸-헵타노일)-(R)-4-메틸-(S)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온: 50 ml의 THF 중 4,4-디메틸-헵탄산(1.58 g, 10 mmol) 및 트리에틸아민(4.6 ml)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 2,2-디메틸-프로피오닐 클로라이드(1.36 ml)로 처리하였다. 1시간 후, 4R-메틸-5S-페닐-옥사졸리딘-2-온(1.95 g, 11 mmol) 및 리튬 클로라이드(0.47 g, 11 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과시키고, 추가 THF로 철저히 세척하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시켜서 오일성 고형물을 생성하였다. 이 고형물을 200 ml의 Et₂O 중에 용해시키고, 포화 NaHCO₃, 0.5N HCl 및 포화 NaCl를 순서대로 사용하여 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공 중에서 농축시켜서 표제 화합물을 오일(3.0 g, 95%)로 생성하였다.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): 0.73-0.84 (m,

12H), 1.10-1.22 (m, 4H), 1.46-1.54 (m, 2H), 2.75-2.87 (m, 2H), 4.70 (m, 1H, *J* = 7 Hz), 5.59 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 7.22-7.37 (m, 5H).

5,5-디메틸-(S)-3-((R)-4-메틸-2-옥소-(S)-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-옥탄산 tert-부틸 에스테르: 실시예 1에 따라, 5.07 g(16 mmol)의 3-(4,4-디메틸-헵타노일)-4-메틸-5-페닐-옥사졸리딘-2-온, 18 ml(1N, 18 mmol)의 NaHMDS 용액 및 4.72 ml(32 mmol)의 브로모-아세트산 tert-부틸 에스테르로 3.40(49.3%)의 표제 화합물을 결정질 고형물로 생성하였다.

¹HNMR (400 MHz; CDCl₃): 0.85-0.89 (m, 12H), 1.18-1.32 (m, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.88 (dd, 1H, *J* = 6 Hz, 8.4 Hz), 2.41 (dd, 1H, *J* = 6 Hz, 16 Hz), 2.62 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, 16 Hz), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.62 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 7.30-7.40 (m, 5H). m.p.: 83-85°C.

(S)-2-(2,2-디메틸-펜틸)-숙신산 4-tert-부틸 에스테르: 실시예 1에 따라, 3.4 g(7.9 mmol)의 5,5-디메틸-3-(4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)옥탄산 tert-부틸 에스테르, 16 ml(12.8 mmol)의 0.8N LiOH 및 4.5 ml의 30%의 H₂O₂로 2.42 g(>100%)의 표제 화합물을 오일로 생성하였다.

¹HNMR (400 MHz; CDCl₃): 0.77-0.82 (m, 9H), 1.14-1.29 (m, 5H), 1.42 (s, 9H), 1.77 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, 16 Hz), 2.36 (dd, 1H, *J* = 6 Hz, 16 Hz), 2.59 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, 16 Hz), 2.75-2.85 (m, 1H).

(S)-3-벤질옥시카르보닐아미노-5,5-디메틸-옥탄산 tert-부틸 에스테르: 실시예 1에 따라, 2.14 g(7.9 mmol)의 2-(2,2-디메틸-펜틸)-숙신산 4-tert-부틸 에스테르, 1.7 ml의 DPPA, 1.1 ml의 Et₃N 및 2.44 ml의 BnOH로 1.63 g(두 단계에서 54.8%)의 표제 화합물을 오일로 생성하였다.

¹HNMR (400 MHz; CDCl₃): 0.78-0.89 (m, 9H), 1.10-1.30 (m, 5H), 1.36 (s, 9H), 2.39 (t, 2H, *J* = 5 Hz), 4.95-4.05 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.09 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 7.22-7.30 (m, 5H).

(S)-3-아미노-5,5-디메틸-옥탄산 tert-부틸 에스테르: 실시예 1에 따라, 1.63 g의 3-벤질옥시카르보닐아미노-5,5-디메틸-옥탄산 tert-부틸 에스테르 및 0.2 g의 20% Pd/C로 표제 화합물을 제공하였다.

¹HNMR (400 MHz; CDCl₃): 0.84-0.89 (m, 9H), 1.13-1.39 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 2.25 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, 15.6 Hz), 2.35 (dd, 1H, *J* = 4.4 Hz, 15.6 Hz), 2.79 (s, br, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H). MS, *m/z*, 244.2 (M+1)⁺.

(S)-3-아미노-5,5-디메틸-옥탄산 염산염: 실시예 1에 따라, 3-아미노-5,5-디메틸-옥탄산 tert-부틸 에스테르를 3N HCl로 처리하여 286 mg의 표제 화합물을 고형물로 생성하였다.

¹HNMR (400 MHz; CD₃OD): 0.87-0.93 (m, 9H), 1.18-1.31 (m, 4H), 1.51 (dd, 1H, *J* = 4 Hz, 14.4 Hz), 1.62 (dd, 1H, *J* = 6.8 Hz, 14.4 Hz), 2.60 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, 17.6 Hz), 2.73 (dd, 1H, *J* = 4 Hz, 7.6 Hz), 3.55-3.60 (m, 1H). MS (APCI), *m/z* 188.1 (M+1)⁺, 186.1 (M-1)⁺. Anal. Calc'd for C₁₀H₂₁NO₂·HCl·0.12H₂O: C: 53.17, H: 9.92, N: 6.20, Cl: 15.69; Found: C: 53.19, H: 10.00, N: 6.08, Cl: 15.25. α = +20° (MeOH). MP: 194.2-195.2°C.

실시예 7. 2-아미노메틸-3-(1-메틸-시클로프로필)-프로피온산. 2-시아노-3-(1-메틸-시클로프로필)-아크릴산 에틸 에스테르. 50 ml의 CH₂Cl₂ 중 1-메틸시클로프로판-메탄올(Aldrich, 1.13 ml, 11.6 mmol)에 중성 알루미늄(2.5 g)을 첨가하고, 이어서 PCC(2.5 g, 11.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 cm의 실리카 겔 플러그를 통해 진공 하에서 여과하고, Et₂O로 세척하였다. 여과액을 약 5 ml의 총 부피로 농축하였다. 잔사에 THF(10 ml), 에틸 시아노아세테이트(1.2 ml, 11.3 mmol), 피페리딘(5 방울)을 첨가하고, 마지막으로 아세트산(5 방울)을 첨가하였다. 전체를 주변 온도에서 밤새 교반하고, 이어서, Et₂O와 포화 NaHCO₃ 사이에 배분하였다. 상을 분리하고, 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 농축하였다. 잔사의 플래시 크로마토그래피(10→15% EtOAc/헥산)으로 0.53 g(25%)의 에스테르를 방치시 결정화되는 무색의 오일로 생성하였다(mp 35-37°C).

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.99 (s, 1H), 4.27 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.14 (s, 2H), 1.07 (s, 2H). ^{13}C NMR δ . 170.44, 162.90, 115.17, 103.69, 62.52, 21.24, 21.07 (2C), 20.71, 14.35. Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 67.02; H, 7.31; N, 7.82. Found: C, 66.86; H, 7.47; N, 7.70.

2-아미노메틸-3-(1-메틸-시클로프로필)-프로피온산 에틸 에스테르. 16 ml의 EtOH:THF (1:1) 중 2-시아노-3-(1-메틸-시클로프로필)-아크릴산 에틸 에스테르(0.45 g, 2.51 mmol)에 RaNi (0.4 g)을 첨가하고, 혼합물을 파르(Parr) 교반기 중 48 psi에서 15.5 시간 동안 수소화시켰다. 펄만(Pearlman's) 촉매(0.5 g)을 이어서 첨가하고, 추가 15 시간 동안 수소화를 계속하였다. 혼합물을 여과시키고 농축시켰다. 잔사의 플래시 크로마토그래피(2→3→4→5→6→8% MeOH/ CH_2Cl_2)로 0.25 g(54%)의 아미노에스테르를 무색의 오일로 생성하였다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.97 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.19 (bs, 2H), 1.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.04 (m, 4H). LRMS: m/z 186.1 (M+1).

2-아미노메틸-3-(1-메틸-시클로프로필)-프로피온산. 0℃ 10 ml 메탄올 중 2-아미노메틸-3-(1-메틸-시클로프로필)-프로피온산 에틸 에스테르(0.25 g, 1.35 mmol)에 10%의 수용성 NaOH(10 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 주변 온도에서 교반하고, 이어서 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 잔사를 0℃로 냉각하고, 진한 HCl을 사용하여 pH 2로 산성화시켰다. 주변 온도로 가온되도록 한 후, 혼합물을 DOWEX-50WX8-100 이온 교환 잔사에 로딩하고, 리트머스가 중성이 될 때까지 H_2O 로 용출하였다. 용출을 5% NH_4OH (100 ml) 수용액을 사용하여 계속하고, 알칼라인 분획을 농축시켜서 0.15 g(71%)의 아미노산을 무색의 고형물로 생성하였다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.72 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.34 (dd, $J = 8.5$, 13.9 Hz, 1H), 1.19 (dd, $J = 6.1$, 13.9 Hz, 1H), 0.82 (s, 3H), 0.05 (m, 4H). LRMS: m/z 158.0 (M+1).

실시에 8. (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산.

(5S)-5-메틸-옥타-2,6-디에노산 tert-부틸 에스테르. -78℃ 30 ml의 톨루엔 중 (S)-3-메틸-hex-4-에노산 에틸 에스테르(1.0 g, 6.4 mmol) 용액에 DIBAH(THF 중 1.0 M, 6.4 ml)을 5분간 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 45분간 교반하고, 이때 5방울의 메탄올을 첨가하여 격렬한 H_2 방출물을 생성하였다. 더 이상의 기체 방출물이 관찰되지 않을 때까지 메탄올을 첨가하였다(약 5 ml). 이때, 냉각조를 제거하고, 5 ml의 포화 Na^+K^+ 타르트레이트 수용액을 첨가하였다. 혼합물이 실온에 달할 때까지, 추가 포화 Na^+K^+ 타르트레이트 수용액 및 Et_2O 를 첨가하고, 상이 거의 투명해질 때까지 교반을 계속하였다(약 1 시간). 상을 분리하고, 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 휘발에 의해 약 10 ml 총 부피로 농축시켰다. 조 혼합물을 상기에서 기술된 방법에 의해 에스테르 10 mmol로부터 제조된 알데히드의 추가 배치와 결합시키고, 정제하지 않고 전체를 사용하였다. 25 ml의 THF 중 소듐 하이드라이드 현탁액(미네랄 오일 중 60%의 분산액)에 t-부틸-P,P-디메틸포스포노아세테이트(3.0 ml, 15 mmol)을 1시간에 걸쳐 적가하여 H_2 의 방출이 조절되도록 하였다. 첨가가 완료된 후, 톨루엔(약 20 ml 총 부피) 중 조 알데히드를 재빨리 적가하고, 혼합물을 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 Et_2O 와 포화 NH_4Cl 수용액 사이에 배분하고, 상을 분리하고, 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 농축하였다. 잔사의 플래시 크로마토그래피 (0→3→5% EtOAc/헥산)로 1.0 g(29%, 두 단계)의 불포화 에스테르를 엷은 황색 오일로 생성하였다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.75 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.30 (m, 2H), 2.03-2.29 (m, 3H), 1.58 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

*(S)-3-메틸-hex-4-에노산 에틸 에스테르를 문헌의 프로토콜[Hill, R.K.; Soman, R.; Sawada, S., J. Org. Chem., 1972, 37, 3737]에 따라 트리에틸오르토아세테이트를 사용한 존슨-클라이젠(Johnson-Claissen) 재배열을 통해 (S)-트랜스-3-펜텐-2-올[Liang, J.; Hoard, D.W.; Van Khau, V.; Martinelli, M.J.; Moher, E.D.; Moore, R.E.; Tius, M.A. J. Org. Chem., 1999, 64, 1459]로부터 제조하였다.

(3R,5S)-3-[벤질-1-(페닐-에틸)-아미노]-5-메틸-옥트-6-에노산 tert-부틸 에스테르. -78℃ 9.0 ml의 THF 중 (S)-(-)-N-벤질-α-메틸벤질아민(0.60 ml, 2.85 mmol)의 용액에 n-부틸리튬(헥산 중 1.6 M, 1.6 ml)을 재빨리 적가하여 진한 핑크 색을 생성하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 이때 1.0 ml THF 중(5S)-5-메틸-octa-2,6-디에노산 tert-부틸 에스테르(0.5 g, 2.38 mmol)을 서서히 적가하여, 옅은 황갈색을 생성하였고, 이는 3시간에 걸쳐 어두워졌다. 혼합물을 -78℃에서 3시간 동안 교반한 후, 포화 NH₄Cl 수용액으로 킨칭하였다. 혼합물이 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반한 후, EtOAc와 포화 NH₄Cl 수용액 사이에 배분하였다. 상을 농축하고, 유기상을 건조시키고(MgSO₄), 농축시켰다. 잔사의 플래시 크로마토그래피(3→5% EtOAc/헥산)으로 0.52 g(52%)의 아미노에스테르를 황색 오일로 생성하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.34 (m, 2H), 7.20 (m, 8H), 5.27 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.72 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.98 (dd, J = 3.7, 14.2 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 9.3, 14.4 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.24 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (m, 2H), 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산. 50 ml의 MeOH 중 (3R,5S)-3-[벤질-(1-페닐-에틸)-아미노]-5-메틸-옥트-6-에노산 tert-부틸 에스테르(0.92 g, 2.18 mmol) 용액에 20% Pd/C(0.20 g)를 첨가하고, 혼합물을 23시간 동안 48 psi에서 파르코반기 중에서 수소화시켰다. 혼합물을 여과하고 농축시켰다. 10 ml CH₂Cl₂ 중 조 아미노에스테르에 1.0 ml의 트리플루오로아세트산을 첨가하고, 용액을 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔사를 H₂O 최소량에 용해시키고, DOWEX-50WX8-100 이온 교환 잔사에 로딩하였다. 중성에서 리트머스가 될 때까지 칼럼을 H₂O로 용출한 후, 5%의 NH₄OH(100 ml) 수용액으로 용출을 계속하였다. 알칼라인 분획을 농축시켜서 0.25 g(66%, 두 단계)의 아미노산을 회백색 고형물로 생성하였다.

¹H NMR (CD₃OD) δ 3.41 (m, 1H), 2.36 (dd, J = 5.1, 16.6 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 8.1, 16.6 Hz, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 1.00 (m, 1H), 0.73 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.68 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LRMS: m/z 172.1 (M-1).

실시에 9. 2-아미노메틸-8-메틸-노난산.

2-아미노메틸-4,4,8-트리메틸-노난산과 유사한 방법을 사용하여 2-아미노메틸-8-메틸-노난산을 6-메틸-1-헵탄올로부터 제조하였다. m/z 202.1 (M+).

2-아미노메틸-4,8-디메틸-노난산

(R)-2,6-디메틸 헵탄-1-올: 마그네슘 부스러기(2.04 g, 84 mmol) 및 요오드의 결정을 5 ml의 THF 중에 현탁하고, 1-브로모-3-메틸 부탄(0.3 ml, 순수물)을 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 그리나드 형성을 개시하였다. 잔존 1-브로모-3-메틸 부탄(8.63 ml, 72 mmol)을 THF(60 ml) 중에 희석하고, 적가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 2시간 동안 교반하고, -5℃로 냉각하였다. THF(50 ml) 중 염화 구리(1.21 g, 9 mmol) 및 LiCl(0.76 g, 18 mmol)의 용액을 적가하고, 온도를 0℃ 미만으로 유지하였다. 생성된 혼합물을 20분 동안 교반하고, THF(20 ml) 중 (R)-3-브로모-2-메틸프로판올을 적가하고, 온도를 0℃ 미만으로 유지하였다. 혼합물이 밤새 서서히 주변 온도에 도달하도록 하였다. 반응 혼합물을 수산화암모늄 및 물을 사용하여 킨칭되도록 하였다. 혼합물이 EtOAc로 희석되도록 하고, 3×20 ml EtOAc로 추출하였다. 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과시키고 농축시켰다. 잔류 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(90/10 헥산/EtOAc)로 정제하여 2.67 g의 (R)-2,6-디메틸 헵탄-1-올을 생성하였다.

(R)-1-요오드-2,6-디메틸 헵탄: 0℃, CH₂Cl₂ 중 트리페닐 포스핀(6.56 g, 19.67 mmol)에 지지된 혼합물에 요오드(4.99 g, 19.67 mmol) 및 이미다졸(1.33 g, 19.67 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주변 온도로 가온하고, 1시간 동안 교반하고, 0℃로 가온하여, CH₂Cl₂(5ml) 중 (R)-2,6-디메틸 헵탄-1-올을 적가하였다. 혼합물이 주변 온도에 도달하도록 하고, 1시간 동안 교반하고, 이때 셀리트 패드를 통해 여과하고, 고형물을 CH₂Cl₂로 세척하였다. 여과액을 농축하고, 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (R)-1-요오드-2,6-디메틸 헵탄(2.44 g)을 생성하였다.

(4R)-4,8-디메틸 노난산 t-부틸 에스테르: -78℃, THF(8 ml) 중 디이소프로필 아민(0.827 ml, 5.9 mmol)에 nBuLi(펜탄 중 2.65 ml의 2.6 M 용액)을 첨가하였다. 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반한 후, t-부틸 아세테이트(0.8 ml, 5.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 THF(1 ml) 중 (R)-1-요오드-2,6-디메틸 헵탄(0.3 g, 1.18 mmol) 및 HMPA(1.5 ml)를 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 교반하고, 밤새 서서히 주변 온도에 도달하도록 한 후, 35℃에서 가열하여 반응이 완결토록 하였다. 염화암모늄(포화 수용액)을 첨가하여 반응을 쉼시키고, 혼합물을 EtOAc (2×10 ml)로 추출하였다. 유기물을 합하고, 물로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과시키고 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(98/2 헥산/EtOAc)로 0.25 g의 (4R)-4,8-디메틸 노난산 t-부틸 에스테르를 제공하였다.

(4R)-4,8-디메틸 노난산: 0℃, 25 ml의 CH₂Cl₂ 중 (4R)-4,8-디메틸 노난산 t-부틸 에스테르를 TFA(6 ml)로 처리하였다. 혼합물이 주변 온도에 도달하도록 하고, 밤새 교반하였다. 용매를 회전 증발기로 제거하고, 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(95/5 헥산/EtOAc)로 정제하여 0.962 g의 (4R)-4,8-디메틸 노난산을 생성하였다. m/z 185 (M⁻).

3-(4R,8-디메틸-노나노일)-4(S)-메틸-5(R)-페닐-옥사졸리딘-2-온: (4R,5S)-4-메틸-3-(R)-4-메틸-헵타노일-5-옥사졸리딘-2-온과 유사한 방법을 사용하여 3-(4R,8-디메틸-노나노일)-4(S)-메틸-5(R)-페닐-옥사졸리딘-2-온(1.35 g)을 생성하였다. m/z 346.5 (M⁺).

[4R,8-디메틸-2R-(4R-메틸-2-옥소-5R-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-노닐]-카르복산 벤질 에스테르: CH₂Cl₂(12 ml) 중 3-(4(R),8-디메틸-노나노일)-4(S)-메틸-5(R)-페닐-옥사졸리딘-2-온(1.05 g, 3.04 mmol) 및 TiCl₄(CH₂Cl₂ 중 1 M 용액 3.04 ml) 용액에 디이소프로필 에틸 아민(0.55 ml, 3.19 mmol)을 -20℃에서 첨가하였다. 생성된 어두운 적색 용액을 CH₂Cl₂(3.5 ml) 및 TiCl₄(3.34 ml) 중 N-메톡시메틸 벤질 카르바메이트(0.652 g, 3.34 mmol)의 용액을 첨가하기 전에 -20℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하여 쉼시켰다. 혼합물을 CH₂Cl₂(3×15 ml)을 사용하여 추출하였다. 유기물을 합하고 1N HCl로 세척하고, NaOH로 중성화한 후, 염수로 세척하였다. 유기물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피(95/5 헥산/EtOAc)로 정제하여 0.555 g [4R,8-디메틸-2R-(4R-메틸-2-옥소-5R-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-노닐]-카르복산 벤질 에스테르를 생성하였다.

2(R)-(벤질옥시카르보닐아미노-메틸)-4(R),8-디메틸-노난산: (S)-2-((R)-메틸-펜틸)숙신산 t-부틸 에스테르와 유사한 방법을 사용하여 0.198 g의 2(R)-(벤질옥시카르보닐아미노-메틸)-4(R),8-디메틸-노난산을 생성하였다.

2-아미노메틸-4,8-디메틸 노난산: 2(R)-(벤질옥시카르보닐아미노-메틸)-4(R),8-디메틸-노난산(0.148 g, 0.566 mmol)을 20% pd/C 존재 하에서 수소로 처리하여 정제하고, 실리카 겔 크로마토그래피(85/15 CH₂Cl₂/MeOH)를 사용하여 정제 후 0.082 g의 2-아미노메틸-4,8-디메틸 노난산을 생성하였다. m/z 216.3 (M⁺).

실시예 10. 2-아미노메틸-4,4,8-트리메틸-노난산.

2,2,6-트리메틸-헵탄산 메틸 에스테르: -78℃, THF(22 ml) 중 디이소프로필 아민(1.54 ml, 11.03 mmol)에 nBuLi(헥산 중 6.89 ml의 1.6 M 용액)을 첨가하였다. 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 메틸 이소부티레이트(0.97 ml, 8.48 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 후, THF(6 ml) 중 1-요오드-4-메틸 펜탄(1.8 g, 8.48 mmol) 및 DMPU(0.55 ml, 4.24 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 교반하고, 16시간에 걸쳐 서서히 주변 온도에 도달하도록 하였다. 염화암모늄(포화 수용액)을 첨가하여 반응물을 쉼시키고, 혼합물을 EtOAc(2×10 ml)로 추출하였다. 유기물을 합하고, 물로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과시키고 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(99/1 헥산/EtOAc)로 1.57 g의 2,2,6-트리메틸-헵탄산 메틸 에스테르를 생성하였다.

2,2,6-트리메틸-헵탄-1-올: 2,2,6-트리메틸-헵탄산 메틸 에스테르(1.97 g, 10.6 mmol)을 톨루엔(65 ml)에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. DiBALH(톨루엔 중 1 N 용액 12.7 ml)을 적가하였다. 45분 후, 1.5 ml의 DiBALH를 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 -78℃에서 15 ml의 MeOH를 첨가하여 킨칭하였다. 혼합물을 주변 온도로 가온한 후, -78℃로 다시 냉각시키고, 10 ml 1 N HCl을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(3×15 ml)로 추출하였다. 합친 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과시키고 농축시켰다. 잔류 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(95/5 헥산/EtOAc)로 추출하여 2,2,6-트리메틸-헵탄-1-올(0.88 g)을 생성하였다. m/z 159(M⁺).

2,2,6-트리메틸-헵타날: 피리디늄 클로로크로메이트(PCC, 4.17 g, 19.4 mmol)을 CH₂Cl₂ 중 중성 알루미나(14.6 g)와 합하고, 주변 온도에서 15분 동안 교반하였다. 알콜을 CH₂Cl₂ 중에 희석시키고, 혼합물을 주변 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 실리카 패드를 통해 여과하고, 고형물을 CH₂Cl₂로 세척하였다. 여과액을 증발시켜 1.05 g m/z 157 (M⁺)의 2,2,6-트리메틸-헵타날을 생성하고, 이를 추가 정제하지 않고 사용하였다.

2-시아노-4,4,8-트리메틸-논-2-에노산 벤질 에스테르: 톨루엔(50 ml) 중 2,2,6-트리메틸-헵타날(1.05 g, 6.73 mmol), 피페리딘(0.19 ml, 2.01 mmol) 및 벤질 시아노아세테이트(1.29 g, 7.4 mmol)의 혼합물에 빙초산(0.72 g, 12.1 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 딥-스타크 트랩에 장착하고, 혼합물을 환류에서 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 희석 HCl로 처리하고, 층을 분리하였다. 유기물을 포화 탄산수소나트륨 용액, 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과시키고 농축시켰다. 잔류 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(98/2 헥산/EtOAc)로 정제하여 1.3 g의 2-시아노-4,4,8-트리메틸-논-2-에노산 벤질 에스테르 m/z 314 (M⁺)을 생성하였다.

2-아미노메틸-4,4,8-트리메틸-노난산: THF(50 ml) 중 2-시아노-4,4,8-트리메틸-논-2-에노산 벤질 에스테르(1.3 g, 4.14 mmol)을 20% Pd/C 존재 하에서 수소로 처리하여 시아노산 및 시아노 메틸 에스테르의 혼합물을 생성하였다. 실리카 겔 크로마토그래피로 혼합물을 정제하여 278 mg의 80105x41-1-2를 생성하였다. 이어서 산을 MeOH/NH₄OH 중 라니 존재 하에서 수소로 처리하여서 0.16 g의 2-아미노메틸-4,4,8-트리메틸-노난산을 생성하였다. m/z 230.3 (M⁺).

실시에 11. 2-아미노메틸-4-에틸-옥탄산.

2-아미노메틸-4,4,8-트리메틸-노난산과 유사한 방법을 사용하여 2-에틸헥사날로부터 2-아미노메틸-4-에틸-옥탄산을 제조하였다. m/z 202.1 (M⁺).

실시에 12. 2-아미노메틸-4-에틸-8-메틸-노난산. 2-아미노메틸-4,4,8-트리메틸-노난산과 유사한 방법을 사용하여 2,6-디-*t*-부틸-4-메틸페닐 시클로프로필카르복실레이트로부터 2-아미노메틸-8-메틸-노난산을 제조하였다. m/z 230.2(M⁺).

실시에 13. 3-아미노-2-[1-(4-메틸-펜틸)-시클로프로필메틸]-프로피온산.

2-아미노메틸-4,4,8-트리메틸-노난산과 유사한 방법을 사용하여 2,6-디-*t*-부틸-4-메틸페닐 시클로프로필카르복실레이트로부터 2-아미노메틸-8-메틸-노난산을 제조하였다. m/z 228.2 (M⁺).

실시에 14. 2-아미노메틸-4-에틸-헥산.

2-아미노메틸-4,8-디메틸-노난산과 유사한 방법을 사용하여 4-에틸 헥산으로부터 2-아미노메틸-4-에틸 헥산을 제조하였다. m/z 174.1

실시에 15. 3(s)-아미노-3,5-디메틸-헵탄산.

2-메틸-프로판-2(S)-술폰산(1,3-디메틸-펜틸리덴)-아미드: (S)-(-)-2-메틸-2-프로판술폰아미드(500 mg, 4.1 mmol), 4-메틸-2-헥사논(470 mg, 4.1 mmol) 및 티타늄(IV) 에톡사이드(1.7 ml, 8.3 mmol)의 용액을 환류에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 재빨리 교반하면서 20 ml의 염수 증류수로 부었다. 생성된 용액을 셀리트를 통해 여과하고, 유기층을 분리하였다. 수층을 에틸 아세테이트(2×20 ml)로 추출하였다. 합친 유기물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 생성된 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 25% EtOAc)로 정제하여 575 mg의 2-메틸-프로판-2(S)-술폰산 (1,3-디메틸-펜틸리덴)-아미드를 황색 오일로 생성하였다.

3,5-디메틸-3-(2-메틸-프로판-2(S)-술피닐아미노)-헵탄산 메틸 에스테르: -78°C , THF(6ml) 중 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중 1M 용액 5.1 ml)에 메틸 아세테이트(0.41 ml, 5.1 mmol)을 적가하였다. 20분간 교반한 후, THF(3 ml) 중 클로로티타늄 트리이소프로폭시드(2.5 ml, 10 mmol)의 용액을 적가하였다. 1시간 후, THF(3 ml) 중 2-메틸-프로판-2(S)-술피산(1,3-디메틸-펜틸리덴)-아미드(560 mg, 2.6 mmol)을 -78°C 에서 적가하였다. 반응물을 -78°C 에서 5시간 동안 교반한 후, 10 ml의 염화 암모늄 용액을 첨가하여 켄칭하고, 실온으로 가온하였다. 혼합물을 10 ml의 물로 희석하고, 여과시켰다. 수층을 에틸 아세테이트(2×20 ml)로 추출하였다. 합친 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 농축하였다. 생성된 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여 360 mg의 3,5-디메틸-3-(2-메틸-프로판-2(S)-술피닐아미노)-헵탄산 메틸 에스테르를 생성하였다.

3(S)-아미노-3,5-디메틸-헵탄산: 3,5-디메틸-3-(2-메틸-프로판-2(S)-술피닐아미노)-헵탄산 메틸 에스테르(360 mg, 1.2 mmol)을 6N HCl(2 ml) 및 디옥산(2 ml) 중에 용해시키고, 100°C 에서 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(15 ml)로 추출하였다. 유기물을 이온 교환 크로마토그래피로 정제하여 3(S)-아미노-3,5-디메틸-헵탄산(270 mg)을 생성한 후, 실리카 겔 크로마토그래피(70:25:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$)로 다시 정제하여서 203 mg의 3(S)-아미노-3,5-디메틸-헵탄산을 백색 고형물로 생성하였다. m/z 174 ($\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2 + \text{H}$).

실시예 16. 3(S)-아미노-3,5-디메틸-노난산. 3(S)-아미노-3,5-디메틸-헵탄산과 유사한 방법을 사용하여 3(S)-3,5-디메틸-노난산을 제조하였다. m/z 202.1 ($\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_2 + \text{H}$).

실시예 17. 3(S)-아미노-3,5-디메틸-옥탄산.

3(S)-아미노-3,5-디메틸-헵탄산과 유사한 방법으로 3(S)-아미노-3,5-디메틸-노난산을 제조하였다. m/z 188. 1 ($\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2 + \text{H}$).

(57) 청구의 범위

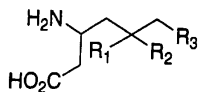
청구항 1.

삭제

청구항 2.

하기 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염.

<화학식 IA>



상기 식에서,

R_1 은 수소 또는 1 내지 5개의 불소 원자로 치환될 수 있는 (C_1 - C_3)알킬이고;

R_2 는 수소 또는 1 내지 5개의 불소 원자로 치환될 수 있는 (C_1 - C_3)알킬이고;

R_3 은 (C_1 - C_6)알킬, (C_3 - C_6)시클로알킬, (C_3 - C_6)시클로알킬-(C_1 - C_3)알킬, 페닐, 페닐-(C_1 - C_3)알킬, 또는 페닐-N(H)-이고, 여기서, 각각의 알킬은 1 내지 5개의 불소 원자로 치환될 수 있고, 각각의 페닐은 클로로, 플루오로, 아미노, 니트로, 시아노, (C_1 - C_3)알킬아미노, 1 내지 3개의 불소 원자로 치환될 수 있는 (C_1 - C_3)알킬 및 1 내지 3개의 불소 원자로 치환될 수 있는 (C_1 - C_3)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있으며;

단, R_1 이 수소인 경우에는, R_2 는 수소가 아니다.

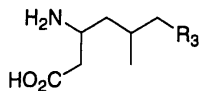
청구항 3.

삭제

청구항 4.

제2항에 있어서, 하기 화학식 IA-1의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염.

<화학식 IA-1>



상기 식에서,

R_3 은 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬- (C_1-C_3) 알킬, 페닐, 페닐- (C_1-C_3) 알킬 또는 페닐-N(H)-이고, 여기서, 각각의 알킬은 1 내지 5개의 불소 원자로 치환될 수 있고, 각각의 페닐은 클로로, 플루오로, 아미노, 니트로, 시아노, (C_1-C_3) 알킬아미노, 1 내지 3개의 불소 원자로 치환될 수 있는 (C_1-C_3) 알킬 및 1 내지 3개의 불소 원자로 치환될 수 있는 (C_1-C_3) 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있다.

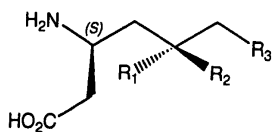
청구항 5.

삭제

청구항 6.

제2항에 있어서, 하기 화학식 IA-2의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염.

<화학식 IA-2>



상기 식에서,

R_1 은 수소 또는 1 내지 5개의 불소 원자로 치환될 수 있는 (C_1-C_3) 알킬이고;

R_2 는 수소 또는 1 내지 5개의 불소 원자로 치환될 수 있는 (C_1-C_3) 알킬이고;

R_3 은 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬- (C_1-C_3) 알킬, 페닐, 페닐- (C_1-C_3) 알킬, 또는 페닐-N(H)-이고, 여기서, 각각의 알킬은 1 내지 5개의 불소 원자로 치환될 수 있고, 각각의 페닐은 클로로, 플루오로, 아미노, 니트로, 시아노, (C_1-C_3) 알킬아미노, 1 내지 3개의 불소 원자로 치환될 수 있는 (C_1-C_3) 알킬 및 1 내지 3개의 불소 원자로 치환될 수 있는 (C_1-C_3) 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있으며;

단, R_1 이 수소인 경우에는, R_2 는 수소가 아니다.

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

하기 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 화합물:

3-아미노-5-메틸-헵탄산;

3-아미노-5-메틸-옥탄산;

3-아미노-5-메틸-노난산;

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산;

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-노난산;

3-아미노-7-시클로펜틸-5-메틸-헵탄산;

3-아미노-7-시클로헥실-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노-7-시클로펜틸-5-메틸-헵탄산;

(3S,5R)-3-아미노-7-시클로헥실-5-메틸-헵탄산; 및

3-아미노-5-메틸-7-페닐-헵탄산;

3-아미노-5-메틸-7-(2,4-디플루오로-페닐)-헵탄산;

3-아미노-8-(2,3-디플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산; 및

3-아미노-8-(2,4-디플루오로-페닐)-5-메틸-옥탄산.

청구항 15.

삭제

청구항 16.

3-아미노-5-메틸-옥탄산 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염에서 선택되는 화합물.

청구항 17.

삭제

청구항 18.

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염에서 선택되는 화합물.

청구항 19.

삭제

청구항 20.

제2항, 제4항, 제6항, 제14항, 제16항 및 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 장애 또는 상태 치료 유효량으로 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물의 간질, 실신 발작, 섬유근통, 운동감소증, 홍조(hot flash), 본태성 진전, 화학물질 의존증, 중독, 중독 행위, 및 의존증 또는 중독과 관련된 금단 증상; 편두통, 경직, 관절염, 과민성 장 증후군(IRS), 만성 통증, 급성 통증, 신경병증 통증, 혈관성 두통, 부비동 두통, 염증성 장애, 류마티스 관절염, 골관절염 및 건선; 이뇨, 생리전증후군, 생리전 불쾌 장애, 이명 및 위 손상으로부터 선택되는 장애 또는 상태 치료용 제약 조성물.

청구항 21.

제2항, 제4항, 제6항, 제14항, 제16항 및 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 장애 또는 상태 치료 유효량으로 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물의 섭망, 치매, 기억상실, 파킨슨씨병(PD), 헌팅턴씨병(HD), 알츠하이머병, 노인성 치매, 알츠하이머 타입의 치매, 기억 장애, 혈관성 치매, 및 HIV 질병, 두부 외상, 파킨슨씨병, 헌팅턴씨병, 픽스병, 크로이츠펔트-야콥 병 또는 다중 병인(multiple aetiologies)으로 인한 치매; 운동 장애, 운동불능증, 운동이상증, 가족성 발작 운동이상증, 경직, 뚜렛 증후군, 스코트 증후군, 마비 및 무운동성-경직증; 추체외로 운동 장애, 약물로 인한 운동 장애, 신경이완제-유발 파킨슨증, 신경이완제 악성증후군, 신경이완제-유발 급성 근육긴장이상, 신경이완제-유발 급성 정좌불능증, 신경이완제-유발 지연 운동이상증 및 약물로 인한 체위성 진전; 다운증후군; 탈수초성 질환, 다발성 경화증(MS), 근위축성측삭경화증(ALS), 말초 신경병증, 당뇨병 및 화학요법-유발-신경병증, 대상포진후 신경통, 삼차 신경통, 분절 또는 늑간 신경통; 및 급성 또는 만성 뇌혈관 손상으로 인한 뇌혈관 장애, 뇌경색, 지주막하 출혈 또는 뇌부종으로부터 선택되는 장애 또는 상태 치료용 제약 조성물.

청구항 22.

제2항, 제4항, 제6항, 제14항, 제16항 및 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 장애 또는 상태 치료 유효량으로 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물의 수면 장애, 불면증, 약물-관련 불면, REM 수면 장애, 과다수면, 기면증, 수면-각성 주기 장애, 수면 무호흡 증후군, 사건수면, 및 교대 근무 및 불규칙한 근무 시간과 관련된 수면 장애로부터 선택되는 장애 또는 상태 치료용 제약 조성물.

청구항 23.

제2항, 제4항, 제6항, 제14항, 제16항 및 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 장애 또는 상태 치료 유효량으로 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물의 기분 장애, 우울증 또는 우울 장애, 단일 에피소드(single episodic) 또는 재발 주요 우울 장애, 기분저하 장애, 우울 신경증 및 신경성 우울증, 멜랑콜릭(melancholic) 우울증, 식욕부진, 체중 감소, 불면증, 아침에 일찍 깨는 증상 및 정신운동 지연, 비정형 우울증 또는 반응 우울증, 식욕 증가, 과다수면, 정신운동 초조 또는 흥분성, 계절정동장애 및 소아 우울증; 양극성 장애 또는 조울증; 품행 장애 및 파괴적 행동 장애; 불안 장애, 광장공포증을 수반하거나 수반하지 않는 공황 장애, 공황 장애의 병력이 없는 광장공포증, 특정 공포증, 특정 동물 공포증, 사회 불안증, 사회 공포증, 강박 장애, 스트레스 장애, 외상후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애, 및 범불안장애; 경계인격장애; 정신분열증, 정신분열형 장애, 정신분열정동장애, 망상장애, 단기 정신 장애, 공유 정신 장애, 망상 또는 환각을 수반하는 정신 장애, 불안의 정신증성 에피소드, 정신병과 관련된 불안증, 정신 기분 장애, 중증 주요 우울 장애; 정신 장애와 관련된 기분 장애, 양극성 장애와 관련된 급성 조증 및 우울증, 정신분열증과 관련된 기분 장애; 정신 지체, 자폐 장애, 및 품행 장애와 관련된 행동 이상으로부터 선택되는 장애 또는 상태 치료용 제약 조성물.